

ICAP Journal Club

O Journal Club do ICAP foi criado para informar a equipe e os colegas do ICAP sobre a literatura científica mais recente, fornecendo um resumo sucinto e uma análise crítica de estudos importantes e discutindo as implicações da pesquisa no trabalho clínico.

Artigo

Paton NI, Musaaazi J, Kityo C, et al. **Dolutegravir ou Darunavir em Combinação com Zidovudina ou Tenofovir para Tratamento do HIV**. *N Engl J Med*. 2021;385(4):330-341.
<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2101609>

Resumo do Estudo

O Estudo de Nucleosídeos e Darunavir/Dolutegravir em África (NADIA) é um estudo multicêntrico factorial de dois por dois, aleatorizado, aberto e não inferiorizado, que compara dolutegravir com darunavir e compara tenofovir com zidovudina como tratamento antirretroviral (TARV) de segunda linha em pessoas que vivem com HIV nas quais um regime de primeira linha baseado em inibidores não nucleosídeos de transcriptase reversa (INNTRs) tenha sido mal sucedido.

Cenário do Estudo

- Sete centros no Uganda, Quênia e Zimbábwe.

Métodos

- Os participantes elegíveis tinham ≥ 12 anos de idade; tomaram tenofovir, lamivudina (ou emtricitabina) e um INNTR continuamente durante pelo menos 6 meses antes do rastreio; tinham omitido ≤ 3 dias de tratamento no mês anterior; e tinham tido uma carga viral (CV) de ≥ 1000 cópias/ml nos 6 meses anteriores, ou tinham alcançado esse nível de CV em dois testes efectuados durante o rastreio.
- Excluíram-se os participantes que dantes tivessem estado a tomar inibidores da protease ou da integrase, estivessem grávidas, tivessem uma grande deficiência hepática ou tivessem uma taxa de filtração glomerular (TFG) calculada em < 50 ml/min.
- Os participantes foram distribuídos aleatoriamente (numa proporção de 1:1:1:1, de acordo com o conceito factorial de dois por dois) por um regime contendo ou dolutegravir (50 mg) uma vez ao dia ou darunavir reforçado com ritonavir (800 mg de darunavir mais 100 mg de ritonavir) uma vez ao dia, administrado em combinação ou com tenofovir (300 mg) mais lamivudina (300 mg) uma vez ao dia ou zidovudina (300 mg) mais lamivudina (150 mg) duas vezes ao dia.
- A aleatorização foi estratificada de acordo com o centro e a CV no momento do rastreio (< 100.000 cópias/ml ou ≥ 100.000 cópias/ml).

- Os inibidores de nucleosídeos de transcriptase reversa (INTRs) atribuídos aleatoriamente foram administrados na forma de comprimidos combinados de dose fixa; os restantes medicamentos foram administrados na forma de comprimidos separados.
- Os participantes com tuberculose tomaram dolutegravir duas vezes ao dia ou fizeram tratamento da tuberculose à base de rifabutina com darunavir-ritonavir, e os participantes do grupo de zidovudina que tinham uma coinfeção de hepatite B tomaram tenofovir com o resto do seu regime.
- Marcaram-se consultas, quase todas orientadas por enfermeiros, para a 4.^a, 8.^a, 12.^a, 24.^a, 36.^a e 48.^a semanas. Em cada consulta avaliou-se a adesão e eventos adversos de cada doente.
- Efectuou-se um hemograma completo e mediram-se os níveis de alanina aminotransferase e creatinina na 12.^a e 48.^a semanas, efectuando-se também uma contagem das células CD4 na 24.^a e 48.^a semanas.
- Registou-se a CV em amostras extraídas na 12.^a semana (armazenadas para testes em lotes posteriores) e na 24.^a e 48.^a semanas (tendo os resultados sido comunicados ao médico).
- Os participantes com uma CV de ≥ 1000 cópias/ml receberam um alto nível de aconselhamento sobre a adesão, repetindo-se o teste da CV após 12 semanas; caso o mesmo confirmasse que a carga viral continuava a ≥ 1000 cópias/ml, efectuava-se uma avaliação do participante, com vista a mudar para um TARV de terceira linha.
- Efectuaram-se testes de resistência genotípica numa amostra de plasma armazenada na linha de base e em casos de ressalto confirmado a uma CV de ≥ 1000 cópias/ml.
- O resultado primário de ambas as comparações factoriais foi uma CV de < 400 cópias/ml na 48.^a semana.
- Os resultados secundários incluíam uma CV de < 1000 cópias/ml na 48.^a semana, um ressalto confirmado da CV (≥ 1000 cópias/ml) até à 48.^a semana, e um retorno confirmado da CV com pelo menos uma grande mutação conferindo resistência a dolutegravir ou darunavir.
- A análise do resultado principal foi efectuada na população com a intenção de tratar, estabelecendo-se a margem de não inferioridade a -12 pontos percentuais.

População do Estudo e seu Acompanhamento

- De Julho a Dezembro de 2019 rastrearam-se 783 pessoas e 464 foram registadas no estudo e 235 delas foram atribuídas ao tratamento com dolutegravir, 229 ao tratamento com darunavir reforçado, 233 ao tratamento com tenofovir e lamivudina e 231 ao tratamento com zidovudina mais lamivudina.
- Cinco participantes faleceram e um deixou de fazer acompanhamento antes da 48.^a semana.
- Os participantes receberam o regime que lhes foi atribuído durante 96% do período de seguimento, vieram a mais de 99% das consultas marcadas e declararam ter aderido completamente em 80% das consultas.

- A nível global, 58,5% dos participantes sofreram mutações virais que se associaram a uma resistência de nível médio a elevado a tenofovir na linha de base; 57,8% dos que foram atribuídos aleatoriamente ao grupo de tenofovir não sofreram INTRs que se previu terem actividade no seu respectivo regime.
- As características dos participantes encontravam-se distribuídas de forma equilibrada pelos grupos e um total de 60,8% dos participantes eram mulheres; 75,6% eram naturais do Uganda e os participantes tinham uma média de 34 anos de idade (intervalo interquartil [IIQ] de 28-41).
- Na linha de base, os participantes tinham tido TARV de primeira linha durante uma média de 3,7 anos (IIQ 1,6-6,2), a contagem média de células CD4 foi de 194 células/mm³ (IIQ 68-367) e a CV média foi de 4,4 log₁₀ cópias/ml (IIQ 3,9-5,1).

Resultado Primário

- Identificou-se uma CV de <400 cópias/ml em 212 participantes (90,2%) no grupo de dolutegravir e em 210 (91,7%) no grupo de darunavir (uma diferença de 1,5 %; intervalo de confiança [IC] de 95%, -6,7 a 3,7), satisfazendo assim o critério de não-inferioridade pré-especificado.
- Não se detectou qualquer interacção entre os factores de aleatorização zidovudina-tenofovir e darunavir-dolutegravir em relação ao resultado primário (P=0,99).
- Identificou-se uma CV de <400 cópias/ml em 215 participantes (92,3%) no grupo de tenofovir e em 207 (89,6%) no grupo de zidovudina (uma diferença de 2,7 %; intervalo de confiança [IC] de 95%, -6,7 a 7,9), satisfazendo assim o critério de não-inferioridade pré-especificado.
- Mais de 90% dos participantes que estavam a tomar ou dolutegravir ou darunavir e não tinham tido INTRs que se previa terem actividade tinham uma CV de <400 cópias/ml na 48.^a semana.

Resultados Secundários

- Os resultados eram compatíveis com limiares de CV de 1000 cópias/ml (dolutegravir 92,3% vs. darunavir 93,0%; tenofovir 94% vs. zidovudina 91,3%) and 50 copies/ml (dolutegravir 80,9% vs. darunavir 79,5%; tenofovir 80,7% vs. zidovudina 79,7%).
- Ocorreu um ressalto virológico confirmado em 14 (6,0%) participantes do grupo de dolutegravir e 13 (5,7%) participantes do grupo de darunavir. Detectaram-se mutações virais associadas à resistência a dolutegravir em quatro participantes do grupo de dolutegravir (conferindo um alto nível de resistência em três e um nível médio de resistência em um); não se detectaram quaisquer mutações associadas à resistência a darunavir no grupo de darunavir.
- Ocorreu um ressalto virológico confirmado em 11 (4,7%) participantes do grupo de tenofovir e 16 (6,9%) participantes do grupo de zidovudina.

Resultados de Segurança

- Ocorreram ao todo 30 eventos adversos de categoria 3 ou 4, 2 eventos que resultaram na cessação do medicamento (ambos os eventos foram de anemia, resultando na interrupção do tratamento com zidovudina), 22 eventos adversos graves, 5 mortes e 4 novos eventos classificados de fase 4 da OMS (sendo todos meningites criptocócicas), verificando-se uma distribuição equilibrada entre os grupos em cada comparação factorial.
- Dois participantes (ambos a tomar tenofovir e darunavir) tinham um nível eGFR (velocidade de filtração glomerular calculada) de <60 ml/min. e seis participantes (quatro dos quais estavam a tomar zidovudina) tinham um nível de hemoglobina de <9 g/dl.
- Verificaram-se níveis semelhantes de alterações do índice de massa corporal e de ocorrência de obesidade (25 casos, todos eles participantes do sexo feminino) em ambos os grupos de cada comparação factorial.

Análise Crítica

Este estudo multicêntrico factorial de dois por dois, aleatorizado, aberto e não inferiorizado estabeleceu que dolutegravir com dois INTRs era efectivo e não-inferior a darunavir reforçado com ritonavir com dois INTRs para tratamento de segunda linha, mesmo em casos de grande resistência a mutações dos INTRs. O estudo demonstrou ainda que tenofovir com lamivudina demonstrou ser não-inferior a zidovudina com lamivudina em tratamentos de segunda linha.

Ao interpretar as conclusões do estudo, devem considerar-se os seguintes aspectos:

- O tratamento foi viabilizado através de uma abordagem de saúde pública, com cuidados de enfermagem, ênfase em aconselhamento sobre a adesão, monitorizações infrequentes da CV e da segurança, sem testes de resistência genotípica de base para orientar a selecção de INTRs. Esta concepção torna os resultados mais generalizáveis em contextos do mundo real, em que os recursos são limitados.
- Identificaram-se quatro casos de resistência média a elevada a dolutegravir no prazo de 48 semanas, não se verificando casos semelhantes no grupo de darunavir. Contudo, os testes de resistência à integrase não estão facilmente disponíveis no resistência emergente a dolutegravir após mudanças implementadas em tratamentos programáticos em grande escala.
- Este estudo era aberto, pelo que os participantes e os clínicos não estavam cegos aos regimes atribuídos. Porém, a utilização de resultados de base laboratorial ajudou a reduzir a probabilidade de se criar um enviesamento considerável.
- Os resultados sugerem que existe um relacionamento limitado entre a actividade prevista para INTRs seleccionados e os resultados, quer os INTRs estejam combinados

com dolutegravir ou com darunavir reforçado. O mecanismo deste relacionamento não é claro, mas salienta as limitações dos algoritmos de previsão.

Implicações

Este estudo NADIA multicêntrico factorial de dois por dois, aleatorizado, aberto e não inferiorizado estabeleceu que um regime de TARV de segunda linha, contendo dolutegravir com dois INTRs, era efectivo e não inferior a darunavir reforçado com ritonavir com dois INTRs para tratamento de segunda linha, mesmo em casos de grande resistência a mutações dos INTRs. Isto corrobora a abordagem de saúde pública da Organização Mundial da Saúde (OMS), que recomenda uma utilização mais ampla de regimes à base de dolutegravir, mesmo em contextos em que as mutações de resistência a INTRs seja comum e não estejam disponíveis dados sobre a resistência no momento da mudança.¹ O estudo também estabeleceu que tenofovir com lamivudina era não-inferior a zidovudina com lamivudina como tratamento de segunda linha. A OMS recomenda que as pessoas a tomar tenofovir como tratamento de primeira linha devem mudar para zidovudina como tratamento de segunda linha. Estas conclusões sugerem que as directrizes da OMS podem ser simplificadas de forma a recomendar a manutenção de tenofovir e de lamivudina quando se muda para um tratamento de segunda linha, o que também pode ser preferível para os clientes, visto a zidovudina ser um medicamento para tomar duas vezes ao dia.

Referências

1. Organização Mundial da Saúde. Actualização das Recomendações sobre os Regimes Antirretrovirais de Primeira e Segunda Linha Genebra: Julho de 2019 Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325892/WHO-CDS-HIV-19.15-eng.pdf>