

## 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

Hoffman RM, Moyo C, Balakasi KT, et al. **Multimonth dispensing of up to 6 months of antiretroviral therapy in Malawi and Zambia (INTERVAL): a cluster-randomised, non-blinded, non-inferiority trial.** *Lancet Glob. Health.* 2021;9(5):e628-e638.

[https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(21\)00039-5](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(21)00039-5)

### Resumo do estudo

O estudo Varying Intervals of Antiretroviral Medication Dispensing to Improve Outcomes for HIV (INTERVAL) foi um estudo pragmático, randomizado por cluster que avaliou se a retenção no tratamento com a dispensação de terapia antirretroviral (TARV) de 6 meses não era inferior ao atendimento padrão de dispensação mensal de TARV a pessoas que vivem com HIV (PVHIV).

### Cenário de Estudo

- Trinta unidades de saúde no Malawi e na Zâmbia.
- No momento da implementação do estudo, as diretrizes de TARV em Malawi e Zâmbia recomendavam a dispensação de 3 meses para pacientes que estavam clinicamente estáveis, mas a adesão às diretrizes era variável, com a maioria dos pacientes recebendo entre 1 e 3 meses de suprimentos por reabastecimento.

### Métodos

- As PVHIV eram elegíveis para participar se tivessem  $\geq 18$  anos de idade, estivessem em TARV por  $\geq 6$  meses e fossem consideradas clinicamente estáveis.
- Os indivíduos foram excluídos se fossem mulheres grávidas ou amamentando, estivessem clinicamente instáveis, tivessem uma doença não transmissível, estivessem em um regime de TARV diferente de TARV de primeira linha ou tivessem uma carga viral aumentada em 6 meses após a triagem.
- Cluster foi definido como uma unidade de saúde que fornece cuidados ambulatoriais de TARV e 15 clusters por país foram selecionados com base no tamanho da coorte de TARV, integridade dos prontuários médicos e disposição em participar. Os clusters foram combinados em características, incluindo país, tamanho da coorte de TARV, tipo de instalação e região ou província.

- Os clusters combinados foram designados aleatoriamente (1:1:1) para receber tanto dispensação de TARV padrão (tipicamente 1-3 meses, dependendo do julgamento do provedor), dispensação de TARV de 3 meses ou dispensação de TARV de 6 meses. Para todos os grupos, a entrega do serviço clínico ocorreu simultaneamente com as visitas de dispensação.
- Os participantes potenciais foram recrutados nas áreas de espera da clínica de TARV e aqueles que consentiram receberam um questionário pela equipe do estudo. Os participantes então concluíram sua visita clínica de rotina com um provedor do local e receberam TARV, dispensada de acordo com a alocação de intervenção da unidade. Os participantes do grupo de dispensação de 6 meses receberam sacolas plásticas opacas para auxiliar no transporte e ocultação do grande suprimento de medicamentos.
- O questionário basal obteve informações sobre as características sociodemográficas e custos de viagens e oportunistas associados às visitas dos participantes às clínicas de TARV. Os prontuários médicos dos participantes também foram revisados para coletar informações clínicas, incluindo data de início da TARV, histórico de visitas à clínica de TARV e intervalos de dispensação de TARV no ano anterior.
- Após a visita de inscrição, todos os cuidados foram prestados de acordo com o padrão de atendimento na instalação, incluindo aconselhamento de adesão e rastreamento de participantes do estudo que faltaram às visitas de reabastecimento agendadas ou foram perdidos no tratamento.
- Os participantes foram acompanhados por 14 meses para permitir a avaliação da retenção em 1 ano (12 meses mais uma janela de 60 dias), momento em que a equipe do estudo resumiu os dados dos prontuários médicos dos participantes, incluindo as datas das visitas de reabastecimento de TARV ao longo do ano e o número de comprimidos dispensados.
- Para determinar o número de visitas clínicas durante o período de acompanhamento que não foram para a dispensação de TARV, o prontuário médico de cada participante na Zâmbia foi revisado. No Malawi, essas visitas eram registradas nos passaportes de saúde dos pacientes, que eram retidos pelos pacientes. A equipe do estudo, portanto, digitalizou os passaportes de saúde de um subconjunto aleatório de participantes de cada grupo para estimar o número e os tipos de visitas adicionais não relacionadas à TARV.
- Os dados de custo no nível da unidade foram extraídos de uma subamostra representativa dos relatórios de desempenho das unidades e registros financeiros e de compras. Os dados de custo para itens e serviços adquiridos acima do nível da instalação foram obtidos de fontes nacionais e listas de preços comerciais.
- O desfecho primário foi a permanência no tratamento em 12 meses, definida como a proporção de participantes com <60 dias consecutivos sem TARV em qualquer momento durante o acompanhamento.

- Os desfechos secundários incluíram o custo, avaliado como o custo médio por participante e o custo médio por participante que atendeu ao desfecho primário em cada grupo.
- Para estimar os custos para os participantes na obtenção de TARV, os dados da pesquisa basal foram usados para calcular um custo médio por visita clínica, incluindo tempo, transporte e salários perdidos.
- O desfecho primário foi analisado pela intenção de tratar e a margem de não inferioridade foi fixada em 2,5%.

#### População de estudo e seguimento

- Entre maio de 2017 e abril de 2018, 14.430 indivíduos foram selecionados para elegibilidade e desses 9.118 participantes foram randomizados: 3.123 participantes (de dez cluster) para atendimento padrão, 2.896 participantes (dez clusters) para dispensação de TARV de 3 meses e 3.099 participantes (dez clusters) para dispensação de TARV de 6 meses.
- Dos 5.312 que eram inelegíveis, os motivos mais comuns de exclusão foram estar em um regime de TARV diferente de TARV de primeira linha (8,8%) e ter uma carga viral aumentada em 6 meses após a triagem (8,7%).
- Dados do desfecho primário em 12 meses estavam disponíveis para 8.719 participantes (3.012 no grupo de tratamento padrão; 2.726 no grupo de dispensação de TARV de 3 meses; e 2.981 no grupo de dispensação de TARV de 6 meses).
- A idade média dos participantes foi de 42,7 anos (intervalo interquartil [IQR] 36,1–49,9), 66,2% eram mulheres e 63,3% eram casados.
- A duração mediana da TARV no momento da inscrição foi de 5,0 anos (IQR 2,7-8,2) e o intervalo mediano de dispensação da TARV no ano antes da inscrição foi de 60 dias (IQR 43-90) no grupo de tratamento padrão, 80 dias (IQR 60-90) no grupo de dispensação de TARV de 3 meses e 78 dias (IQR 60–90) no grupo de dispensação de TARV de 6 meses.
- Dos participantes designados para os grupos de intervenção, 62,9% no grupo de dispensação de TARV de 6 meses e 85,0% no grupo de dispensação de TARV de 6 meses receberam a intervenção por protocolo.
- O intervalo de dispensação mais comum no grupo de tratamento padrão foi de 3 meses (59,0%), seguido por 2 meses (12,4%) e 6 meses (11,0%).

#### Desfecho Primário

- O desfecho primário de retenção de 12 meses foi alcançado por 82,3% dos participantes no grupo de tratamento padrão, 86,4% dos participantes no grupo de dispensação de TARV de 3 meses e 91,5% dos participantes no grupo de dispensação de TARV de 6 meses.
- As diferenças na retenção foram em grande parte impulsionadas pela Zâmbia (74,6% para cuidados padrão, 82,3% para dispensação de TARV de 3 meses e 89,7% para dispensação de TARV de 6 meses), enquanto a retenção no Malawi foi maior no geral e entre os grupos (89,7% para atendimento padrão, 90,2% para dispensação de TARV de 3 meses e 93,2% para dispensação de TARV de 6 meses).

- Após o ajuste para agrupamento, o grupo de dispensação de TARV de 6 meses não foi inferior ao grupo de tratamento padrão (aumento de 9,1%; intervalo de confiança [IC] de 95%, 0,9-17,2) e para o grupo de dispensação de TARV de 3 meses (5,0% aumento; IC 95%, 1,0–9,1).
- Os participantes do grupo de dispensação de TARV de 6 meses tiveram a menor média de dias sem TARV (17,6 dias; IQR 16,1–19,2) em comparação com o grupo de dispensação de TARV de 3 meses (30,6 dias; IQR 28,5–32,7) e o grupo de tratamento padrão (36,1 dias; IQR 33,8–38,4), e os resultados foram consistentes para Malawi e Zâmbia.
- Análises post-hoc de locais urbanos versus rurais sugeriram mais benefícios da dispensação de TARV de 6 meses versus padrão de atendimento para indivíduos recebendo cuidados em instalações urbanas em Malawi (diferença de risco 9,0%; IC 95% 2,1-15,9) e Zâmbia (diferença de risco 15,1%; IC 95% 0,4–29,8), com resultados semelhantes para dispensação de TARV de 6 meses versus dispensação de TARV de 3 meses.

#### Visitas clínicas sem TARV

- Na Zâmbia, dados para visitas clínicas adicionais não vinculadas à dispensação de TARV foram coletados para todos os participantes com dados de desfecho primário em 12 meses. Dos 4.169 participantes, 85,3% não tiveram visitas clínicas adicionais sem TARV e 11,9% tiveram uma visita.
- Os padrões de visita foram semelhantes por grupo e nenhuma grande diferença por sexo foi identificada. Não foram coletados dados sobre os motivos para visitas adicionais na Zâmbia devido a limitações nas informações disponíveis nos prontuários médicos.
- No Malawi, dados adicionais de visitas não relacionadas a TARV foram coletados para 254 participantes de todos os 15 locais (mediana de 17 passaportes de saúde por local; IQR 13–21). A maioria dos indivíduos não teve nenhuma (61,8%) ou uma (18,1%) visita às instalações sem TARV.
- Os homens foram mais propensos do que as mulheres a não ter visitas adicionais (70,0% vs. 57,3%) e doenças agudas foram a causa da maioria das consultas (85,8%), seguidas das consultas por doenças não transmissíveis (10,8%).

#### Análise de custo

- No geral, 8.540 participantes foram incluídos nas análises de custo (4.400 do Malawi e 4.140 da Zâmbia).
- Dos participantes que foram retidos por 1 ano, aqueles no grupo de dispensação de TARV de 6 meses fizeram uma média de uma (na Zâmbia) ou duas (no Malawi) visitas clínicas a menos por ano do que os participantes nos outros grupos.
- Para os participantes retidos no Malawi, o provedor incorreu em um custo médio de \$ 89,00 por participante no grupo de tratamento padrão, \$ 88,40 no grupo de dispensação de TARV de 3 meses e \$ 85,92 no grupo de dispensação de TARV de 6 meses. Um padrão semelhante foi observado na Zâmbia, mas com custos gerais maiores de \$ 143,60 no grupo de tratamento padrão, \$ 141,60 no grupo de dispensação de TARV de 3 meses e \$ 131,13 no

grupo de dispensação de TARV de 6 meses. Os medicamentos antirretrovirais foram responsáveis por uma grande proporção dos custos gerais em ambos os países e todos os grupos.

- Os custos anuais médios para os participantes por perdas de tempo foram mais baixos no grupo de dispensação de TARV de 6 meses em comparação com o grupo de tratamento padrão, com uma redução no tempo de acesso ao atendimento de 45% no Malawi e 33% na Zâmbia.
- Da mesma forma, a renda potencial perdida foi mais baixa no grupo de dispensação de TARV de 6 meses em comparação com o grupo de tratamento padrão, com uma redução de 25% no Malawi e 33% na Zâmbia.
- Entre os indivíduos que incorreram em custos de transporte para as clínicas (aproximadamente um terço dos participantes), os custos foram mais baixos no grupo de dispensação de TARV de 6 meses em ambos os países em mais de 25%, em relação aos custos no grupo de padrão de atendimento.

### **Análise crítica**

Este ensaio pragmático, randomizado por cluster, descobriu que a dispensação de TARV de 6 meses não foi inferior ao tratamento padrão ou dispensação de TARV de 3 meses ao comparar a retenção no tratamento aos 12 meses entre PVHIV clinicamente estáveis. A maioria dos participantes não exigiu nenhuma visita adicional de reposição de TARV à clínica, e houve uma economia modesta de custos para as clínicas e participantes com dispensação de TARV de 6 meses em comparação com o atendimento padrão.

Os seguintes pontos devem ser considerados ao interpretar os achados do estudo:

- O mascaramento dos participantes e investigadores não foi possível porque os grupos alocados eram óbvios devido à quantidade de medicamentos dispensados e ao tempo entre as consultas.
- A supressão virológica foi inicialmente planejada como um desfecho secundário, mas esses dados não estavam disponíveis devido a atrasos no aumento da carga viral em Malawi e Zâmbia.
- As análises de custo excluíram o custo de testes laboratoriais, visitas clínicas não associadas a reabastecimentos de TARV e quaisquer outros serviços prestados aos pacientes, uma vez que estes dados não estavam disponíveis. Portanto, o custo total das visitas clínicas relatadas provavelmente está subestimado.
- Os medicamentos antirretrovirais foram responsáveis por uma grande proporção ( $\geq 75\%$ ) dos custos clínicos em ambos os países e todos os grupos, com apenas uma modesta economia atribuída a um número reduzido de visitas. No entanto, em escala, essas economias podem ter um impacto nas finanças do programa.

- Na época, a alteração das diretrizes nacionais de TARV para dispensação de vários meses significava que o grupo de atendimento padrão consistia em uma mistura de intervalos de dispensação de TARV, com a maioria recebendo dispensação de TARV de 3 meses neste grupo.
- Visitas adicionais à clínica foram menos comuns na Zâmbia do que no Malawi. No entanto, essa diferença pode ser devido a limitações de dados na Zâmbia, onde apenas os registros da clínica de TARV foram revisados, ao passo que, no Malawi, os dados do passaporte de saúde incluem visitas que teriam ocorrido fora da clínica de TARV.

### Implicações

O estudo INTERVAL, um estudo pragmático, randomizado por cluster e de não inferioridade, constatou que a dispensação de TARV de 6 meses (6MMD) baseada em instalações não afetou adversamente a retenção no atendimento aos 12 meses entre PVHIV clinicamente estáveis na Zâmbia e Malawi, e resultou em modesta redução de custos para as clínicas. No entanto, este estudo não foi capaz de avaliar a supressão ou retenção da carga viral além de 12 meses para PVHIV inscritas neste modelo de prestação de serviço diferenciado baseado em instalações. No entanto, o modelo descrito promove o objetivo de cuidados centrados no cliente, conforme demonstrado pelos custos reduzidos para PVHIV que frequentam clínicas de TARV. Como muitos países já estão ampliando a 6MMD baseada em instalações, este estudo fornece evidências tranquilizadoras sobre a retenção precoce no atendimento.