

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

Meintjes G, Stek C, Blumenthal L, et al for the PredART Trial Team. **Prednisone for the Prevention of Paradoxical Tuberculosis-Associated IRIS.** *N Engl J Med.* 2018; 379:1915–1925. DOI:10.1056/NEJMoa1800762

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1800762>

Resumo do estudo

Este estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo avaliou se a prednisona profilática no momento do início da terapia antirretroviral (TARV) poderia reduzir com segurança a incidência de síndrome de reconstituição imune (IRIS) associada à tuberculose (TB) em participantes com doença avançada por HIV recebendo tratamento para TB na África do Sul.

Cenário de Estudo

- Unidade Sanitária de cuidados primários administrado pelo governo em Khayelitsha, Cidade do Cabo, África do Sul.

Métodos

- Critérios de elegibilidade incluíam indivíduos com 18 anos ou mais, HIV-positivos com contagem de CD4 ≤ 100 células/microlitro, que estivessem a iniciar TARV pela primeira vez, com diagnóstico de TB confirmado microbiologicamente ou um diagnóstico clínico de TB com resposta sintomática ao tratamento da TB e em tratamento específico para TB por < 30 dias.
- Critérios de exclusão foram: gravidez, diagnóstico de sarcoma de Kaposi, tuberculose de sistema nervoso central ou pericárdica, tuberculose resistente a rifampina, infecção por hepatite B, estivessem recebendo um regime antituberculose não padronizado, tivessem uma resposta clínica pobre ao tratamento da TB antes do início da TARV, tivessem diabetes não controlado, tivesse alanina aminotransferase > 200 UI/litro, uma contagem absoluta de neutrófilos < 500 /milímetro cúbicos, ou tivessem usado glicocorticoides sistêmicos nos últimos sete dias.
- Os participantes foram randomizados (1:1) para receber 40 mg de prednisona oral diariamente por 14 dias, seguidos de 20 mg por dia durante 14 dias, iniciados dentro de 48 horas após o início da TARV ou placebo.
- O desfecho primário foi o desenvolvimento de reação paradoxal a TB (IRIS) dentro de 12 semanas após o início de TARV, de acordo com a definição de caso da International Network for the Study of HIV-associated IRIS (INSHI), conforme julgado por um comitê de especialistas clínicos.

- Os desfechos secundários de eficácia incluíram o tempo para o desenvolvimento de IRIS associada à TB, o tratamento com glicocorticóides de rótulo aberto para IRIS associada à TB, morte por qualquer causa e hospitalização por qualquer causa.
- Os desfechos secundários de segurança foram infecções graves, eventos adversos e reações adversas a medicamentos 12 semanas após o início de TARV, e cânceres relacionados ao HIV após um ano de acompanhamento.
- Análises dos desfechos primários e desfechos secundários de eficácia utilizaram a abordagem de intenção de tratar; análises de segurança utilizaram a abordagem por protocolo.

População de estudo e seguimento

- De agosto de 2013 a fevereiro de 2016, 321 participantes foram selecionados, dos quais 240 eram elegíveis e aleatoriamente designados para receber prednisona (n = 120) ou placebo (n = 120).
- Os motivos mais frequentes de exclusão foram infecção por hepatite B (n = 23) e TARV anterior (n = 16).
- Quatorze participantes no grupo prednisona e 13 no grupo placebo não completaram a visita de 12 semanas.
- Informações sobre cânceres relacionados ao HIV após um ano foram obtidas para 220 participantes.
- Os participantes tinham uma mediana de idade de 36 anos (intervalo interquartil [IQR] 30–42), 60% eram homens e 73% tinham TB confirmada microbiologicamente.
- A mediana da contagem de CD4 foi de 49 células/microlitro (IQR 24–86) e a carga viral mediana foi de 5,5 log₁₀ cópias/mililitro (IQR 5,2–5,9).
- Os participantes estavam a receber tratamento de TB por uma média de 17 dias antes de iniciar TARV, e 97% dos participantes foram tratados com tenofovir, emtricitabina (ou lamivudina) e efavirenz.

Desfecho primário

- No grupo de prednisona, 32,5% (39/120) dos participantes foram diagnosticados com reacção paradoxal a TB associada a IRIS, em comparação com 46,7% (56/120) no grupo placebo (risco relativo [RR] 0,70; intervalo de confiança [IC] de 95% 0,51–0,96).

Desfechos secundários

- A incidência cumulativa de IRIS associada à TB ao longo de 84 dias foi menor no grupo de prednisona do que no grupo placebo (razão de risco 0,61; IC 95%, 0,41–0,92).
- Menos participantes no grupo prednisona do que no grupo placebo foram tratados para IRIS associada à TB com glicocorticóides de rótulo aberto (13,3% vs. 28,3%; RR 0,47; IC 95%, 0,27–0,81).
- Após 12 semanas, houve cinco mortes no grupo prednisona e quatro mortes no grupo placebo (p = 1,00).
- Menos participantes no grupo prednisona do que no grupo placebo foram hospitalizados por qualquer causa, mas a diferença não foi significativa (14,2% vs. 22,5%; RR 0,63; IC 95% 0,36–1,09).
- No total, 33 infecções graves foram diagnosticadas em 29 participantes, sendo 9,2% no grupo prednisona e 15,1% no grupo placebo (RR 0,61; IC 95% 0,30–1,24).

- Não houve diferença significativa entre os grupos nas reações adversas a medicamentos (RR 1,05, IC 95% 0,61–1,80) ou em eventos adversos pré-especificados relacionados ao tratamento com glicocorticóides, com 18 eventos no grupo prednisona e 23 no grupo placebo.
- Apenas um caso de sarcoma de Kaposi foi diagnosticado após um ano, em um participante que estava no grupo placebo.

Análise crítica

Este estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo demonstrou que quatro semanas de profilaxia com baixas doses de prednisona iniciadas no momento do início de TARV em adultos com doença avançada pelo HIV recebendo tratamento para TB reduziu a incidência de TB paradoxal associada a IRIS em 30%. Um aumento de risco de infecções graves, cânceres ou eventos adversos não foi observado, sugerindo que essa intervenção é segura nessa população.

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

- Nenhuma diferença na mortalidade ou hospitalizações foi observada entre os grupos, no entanto, o estudo não foi equipado para detectar diferenças nesses desfechos.
- Um quarto dos casos de TB foram diagnosticados através diagnósticos clínico, portanto, pode ter havido outras infecções oportunistas subjacentes contribuindo para os sintomas iniciais e o curso clínico dos participantes.
- Apesar de ter uma doença avançada por HIV, os participantes do estudo eram pacientes ambulatoriais com bom estado funcional (mediana do escore de desempenho de Karnofsky 90, IQR 80–90). Isso pode limitar a generalização desses achados para pacientes internados ou populações de pacientes externos mais funcionalmente comprometidos.
- Neste ensaio, houve vários critérios de exclusão clínica, exigindo várias investigações laboratoriais antes de fornecer prednisona. Isso provavelmente contribuiu para os resultados de segurança observados e pode limitar a generalização desses achados a situações em que tais testes não estão prontamente disponíveis antes do início de TARV.
- Neste estudo, os participantes iniciaram TARV dentro de 30 dias do início do tratamento da TB, portanto, não está claro se benefícios semelhantes seriam observados com a prednisona se a TARV fosse iniciada após 30 dias de tratamento da TB.

Implicações

Este estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo na África do Sul mostrou que a administração profilática de prednisona no momento do início da TARV em pacientes ambulatoriais com doença avançada por HIV recebendo tratamento para TB reduz a incidência de TB paradoxal associada a IRIS. Profissionais que fazem seguimento de indivíduos com doença avançada por HIV e tuberculose muitas vezes têm que pesar os benefícios do início precoce de TARV contra o risco de IRIS. O regime relativamente simples utilizado neste estudo poderia ajudar a mitigar essas preocupações e reduzir significativamente a morbidade relacionada a IRIS nessa população de alto risco.

Esta sinopse do artigo foi escrita por Cassia Wells. Compartilhe sua opinião sobre este artigo ou sugira um artigo para o Journal Club enviando um e-mail para caw2208@columbia.edu.

