

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

Miller WC, Hoffman IF, Hanscom BS, et al. **A scalable, integrated intervention to engage people who inject drugs in HIV care and medication-assisted treatment (HPTN 074): a randomised, controlled phase 3 feasibility and efficacy study.** *Lancet.* 2018;392(10149):747–759. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31487-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31487-9)

Resumo do estudo

O estudo HIV Prevention Trials Network 074 (HPTN 074) foi um ensaio controlado randomizado multi-cêntrico que avaliou a viabilidade e eficácia de uma intervenção integrada de navegação de pacientes através dos serviços e aconselhamento psicossocial para pessoas HIV-positivas que usam drogas injetáveis (PWID) no Vietnã, Indonésia e Ucrânia. A avaliação da intervenção incluiu seu impacto no acesso à terapia antirretroviral (TARV), na supressão viral, no acesso ao tratamento assistido por medicação (MAT), e na mortalidade, bem como seu efeito sobre a incidência e a mortalidade do HIV entre os parceiros de injeção não infectados dos participantes.

Cenário de Estudo

- Uma organização comunitária não governamental em Kiev, na Ucrânia, dois centros distritais de saúde em Thai Nguyen, no Vietnã, e um hospital em Jacarta, na Indonésia.

Métodos

- Unidades de redes de PWIDs foram recrutadas para participar, consistindo de um PWID HIV-positivo (participante índice) e até cinco parceiros de uso de drogas injetáveis HIV-negativos.
- Os critérios de inclusão para todos os participantes foram idade entre 18 e 45 anos (expandida para 18-60 anos após 8 meses de estudo), uso ativo de drogas injetáveis, nenhum plano de deixar a região no próximo ano e capacidade de fornecer consentimento informado por escrito.
- Critérios de inclusão adicionais para os participantes índice foram infecção por HIV confirmada, carga viral ≥ 1000 cópias/mililitro, capacidade de identificar, recrutar e inscrever pelo menos um parceiro de injeção HIV-negativo elegível, e vontade de participar de atividades de intervenção. Após oito meses de estudo, a contagem de CD4 > 50 células/microlitro foi adicionada como critério, devido à alta mortalidade entre os participantes.
- Os critérios de inclusão específicos para os parceiros de injeção foram uma relação de injeção confirmada com o índice, com base nos cartões de referência ou na descrição física correspondente, e ausência de infecção por HIV.
- Os critérios de exclusão para todos os participantes incluíram distúrbio psicológico ou comprometimento cognitivo que impedisse a participação ou qualquer outra condição que

tornasse a participação insegura, e participação prévia ou atual em algum estudo de vacina contra o HIV.

- Para manter a independência entre as redes de injeção, os parceiros encaminhados que tiveram diagnóstico positivo para HIV não foram elegíveis para se tornarem participantes índice, e os parceiros só podiam se inscrever como parte da rede de um participante índice.
- Os participantes índice receberam uma compensação monetária pela inscrição bem-sucedida do parceiro, e todos os participantes foram remunerados pelo tempo e pela participação.
- Os participantes índice foram aleatoriamente designados (3:1) para os grupos de tratamento padrão ou de intervenção.
- Participantes índice no grupo de tratamento padrão receberam um pacote de redução de danos padronizado, que incluía teste de HIV, encaminhamento para clínicas de HIV existentes para TARV de acordo com as diretrizes nacionais, e diagnóstico e tratamento de infecções sexualmente transmissíveis, vírus da hepatite B e C e tuberculose; encaminhamento para MAT e programas de distribuição de seringas; e aconselhamento sobre redução de riscos, incluindo acesso a preservativos.
- Os participantes do índice no grupo de intervenção receberam o pacote padrão de redução de danos mais:
 - Navegação através dos serviços para facilitar o engajamento, a retenção e a adesão aos cuidados com o HIV e o MAT, e para negociar a logística e os custos dos testes laboratoriais e transporte. Os navegadores se reuniram com os participantes do índice pessoalmente ou por telefone duas vezes, e as sessões subsequentes foram realizadas pessoalmente, por telefone ou via mensagens de texto, com base nas necessidades dos participantes.
 - Aconselhamento psicossocial usando entrevista motivacional, resolução de problemas, construção de habilidades e estabelecimento de metas para facilitar o início da TARV e MAT e apoiar a adesão à medicação. Os participantes índice receberam no mínimo duas sessões de aconselhamento psicossocial, com sessões de reforço adicionais oferecidas em um e três meses após a inscrição, e conforme necessário a partir de então. Os participantes índice também foram incentivados a trazer uma pessoa de apoio (por exemplo, membro da família, parceiro sexual, amigo) para as sessões de aconselhamento e de navegação de sistemas.
 - Início do TARV independentemente da contagem de CD4.
- Parceiros de injeção em ambos os grupos receberam um pacote padronizado de redução de danos com encaminhamento para MAT, consistente com as diretrizes nacionais.
- Os participantes índice foram acompanhados por 12-24 meses, e os parceiros de injeção foram acompanhados até que seu índice se retirasse, morresse ou saísse.
- Os participantes índice e seus parceiros de injeção responderam a uma entrevista na triagem, inscrição, um mês, trimestralmente e em uma visita de saída.
- Os participantes índice e os parceiros de injeção forneceram amostras de sangue em cada visita do estudo, com testes de CD4 e de carga viral realizados na triagem e aos seis, 12, 18 e 24 meses.
- O objetivo principal do estudo foi determinar a viabilidade de um futuro ensaio clínico randomizado, estimando a incidência do HIV entre parceiros de injeção dos participantes índice, avaliando a inclusão e retenção de indivíduos PWID HIV-positivos e seus parceiros de injeção HIV-negativos, e avaliando a viabilidade, barreiras e adesão à intervenção às 26 e 52 semanas.

- Os objetivos secundários foram avaliar o efeito da intervenção, comparada com o tratamento padrão, sobre início autoinformado de TARV, MAT e supressão viral entre os participantes índice, e sobre a incidência do HIV entre os parceiros de injeção.
- Embora não seja um ponto final pré-planejado, a mortalidade também foi comparada entre os grupos de tratamento tanto para os participante índice quanto para os parceiros de injeção.
- Uma população de intenção de tratar modificada foi usada para todas as análises, definida como todos os participantes do índice randomizados que atenderam aos critérios de elegibilidade e tinham um parceiro de injeção elegível inscrito.

População de estudo e seguimento

- Entre fevereiro de 2015 e junho de 2016, 3.343 potenciais participantes índice passaram por triagem, dos quais 502 elegíveis foram incluídos nas análises, com 126 no grupo de intervenção e 376 no grupo de tratamento padrão.
- Dos participantes índice inscritos, 39% estavam no Vietnã, 37% na Ucrânia e 24% na Indonésia.
- No total, 1.171 parceiros de injeção foram encaminhados, dos quais 806 parceiros foram inscritos e elegíveis para inclusão.
- As características demográficas e clínicas no início do estudo foram semelhantes entre os grupos de intervenção e tratamento padrão.
 - Entre os participantes índice, a média de idade foi de 35 anos (intervalo interquartil [IQR] 31-38), 85% eram do sexo masculino, 80% nunca tinham recebido TARV e 22% relataram o uso atual de MAT. No momento da inscrição, a carga viral média foi de 4,6 log₁₀ cópias/mililitro (IQR 4,0-5,0), e a contagem média de CD4 foi de 293 células/microlitro (IQR 166-463).
 - Entre os parceiros de injeção, a média de idade foi de 33 anos (IQR 29-39), 89% eram do sexo masculino, e 19% relataram o uso atual de MAT.
- A média de tempo de seguimento foi de 1,3 ano (IQR 1,0–1,7) entre os participantes índice sobreviventes e 1,2 ano (IQR 0,9–1,5) entre os parceiros de injeção sobreviventes.

Viabilidade da Intervenção

- Dos participantes índice no grupo de intervenção, 98% completaram a reunião inicial com um navegador em uma média de sete dias (IQR 2–14) após a inscrição, com 84% das visitas com duração de ≤30 minutos.
- O número médio de reuniões de navegadores de sistemas nas primeiras oito semanas de inscrição foi de três (IQR 2–5) e de 1.605 no total de encontros, 41% foram presenciais e 56% foram feitas por telefone.
- Dos participantes índice no grupo de intervenção, 99% completaram a primeira sessão de aconselhamento psicossocial em uma média de quatro dias (IQR 2-8) após a inscrição, com 58% das sessões iniciais com duração de 31-60 minutos.
- Dentro das primeiras quatro semanas após a inscrição, 69% haviam completado duas ou mais sessões de aconselhamento, e dentro de 60 dias, 83% haviam completado duas ou mais sessões de aconselhamento.
- No geral, 870 sessões de aconselhamento psicossocial foram oferecidas, em uma média de sete sessões por índice (IQR 5-8), e 78% foram acompanhados por uma pessoa de apoio em pelo menos uma sessão.

Resultados dos Participantes do Índice

- Na semana 26, 73% (82/112) dos participantes do índice sobreviventes no grupo de intervenção relataram uso de TARV, comparado a 36% (121/336) no grupo de tratamento padrão (razão de probabilidade [RP] 1,9, intervalo de confiança [IC] de 95% 1,6–2,3), e, na semana 52, 72% (80/111) dos participantes sobreviventes no grupo de intervenção relataram uso de TARV, em comparação com 43% (140/329) no grupo de tratamento padrão (RP 1,7, IC 95% 1,4–1,9).
- Os participantes do grupo de intervenção relataram o início da TARV mais cedo do que os do grupo de tratamento padrão (razão de risco [RR] 3,6, IC 95% 2,7–4,7).
- Entre os participantes do índice sobreviventes, 36% (40/112) no grupo de intervenção tiveram supressão viral (<40 cópias por mililitro) na semana 26, em comparação com 16% (55/336) no grupo de tratamento padrão (RP 2,2, IC 95% de 1,6–3,0), e, na semana 52, 41% (45/111) dos participantes do grupo de intervenção tiveram supressão viral, comparado com 24% (80/328) no grupo de tratamento padrão (RP 1,7, IC 95% 1,3–2,2).
- Os participantes do grupo de intervenção alcançaram a supressão viral mais rapidamente do que aqueles no grupo de tratamento padrão (RR 1,8, CI 95% 1,3–2,4).
- Na semana 26, 38% (42/111) dos participantes índice sobreviventes no grupo de intervenção relataram uso de MAT, comparado com 24% (80/336) no grupo de tratamento padrão (RP 1,7, IC 95% 1,2–2,2), com resultados semelhantes na semana 52 (RP 1,7, IC 95% 1,3–2,2).
- Ao longo de todo o período de estudo, os participantes índice do grupo de intervenção relataram o início de MAT mais cedo do que os do grupo de tratamento padrão (RR 2,4, IC 95% 1,6–3,7).
- No geral, 13% dos participantes índice morreram durante o seguimento, dos quais 26% foram considerados relacionados ao HIV, 24% foram por causa desconhecida com uma contagem de CD4 <200 células/microlitro, e 18% foram por causa desconhecida com uma contagem de CD4 ≥200 células/microlitro.
- A mortalidade foi menor no grupo de intervenção (5,6 mortes por 100 pessoas-ano [py], IC 95% 2,6–10,6) do que no grupo de tratamento padrão (12,1 mortes por 100 py, IC 95% 9,1–15,6; RR 0,47, IC 95% 0,22–0,90).

Resultados dos parceiros de injeção

- Nenhum parceiro de injeção no grupo de intervenção contraiu infecção por HIV, enquanto 7 parceiros contraíram o HIV no grupo de tratamento padrão, para uma diferença de incidência entre grupos de -1,0 casos por 100 py (IC 95% -2,1 a 1,1).
- Um número ligeiramente maior de parceiros de injeção no grupo de intervenção relataram o uso de MAT do que os parceiros no grupo de tratamento padrão (na semana 52, RP 1,3, IC 95% 0,96–1,7) e os parceiros no grupo de intervenção iniciaram o MAT em um período de tempo um pouco mais curto do que os parceiros no grupo de tratamento padrão (RR 1,3, IC 95% 0,87–2,0), embora nenhuma comparação tenha sido estatisticamente significativa.
- A mortalidade foi menor entre os parceiros de injeção no grupo de intervenção do que no grupo de tratamento padrão (0,46 vs 2,6 mortes por 100 py, RR 0,17, IC 95% 0,01–0,84).

Análise crítica

O presente ensaio controlado randomizado multi-cêntrico mostrou que uma intervenção, consistindo em suporte de navegação através dos serviços e aconselhamento psicossocial para

indivíduos PWID HIV-positivos foi viável e levou a um melhor acesso ao TARV, uso de MAT e supressão viral, bem como redução na mortalidade geral. Além disso, este estudo não encontrou novas infecções por HIV e observou uma redução na mortalidade entre os parceiros de injeção HIV-negativos dos indivíduos PWID que receberam a intervenção.

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

- Este estudo foi concebido como um estudo de vanguarda para estimar a incidência do HIV entre parceiros de injeção HIV-negativos e avaliar a viabilidade de um ensaio controlado randomizado maior. Ele não foi equipado para detectar uma diferença na incidência de HIV por grupo de estudo e, como a incidência geral de HIV foi menor que o esperado, um estudo maior foi considerado inviável.
- Indivíduos PWID foram excluídos deste estudo se apresentassem algum distúrbio psicológico ou comprometimento cognitivo, o que pode limitar a generalização desses achados para indivíduos PWID que poderiam se beneficiar mais de intervenções psicossociais.
- As medidas de uso de TARV e MAT foram por autorrelato, portanto vulneráveis a viés; no entanto, os resultados de supressão viral e mortalidade foram medidas objetivas e apoiam a validade do efeito da intervenção sobre essas medidas autorreportadas.
- Os parceiros do índice foram informados de que seus parceiros de injeção HIV-negativos seriam informados do seu status de HIV, o que pode ter selecionado participantes que estavam dispostos a revelar seu status de HIV. O conhecimento do seroestado HIV-positivo do parceiro de injeção pode ter levado a comportamentos de redução de risco que podem explicar parcialmente a incidência de HIV abaixo do esperado entre os parceiros de injeção.
- Os participantes foram remunerados por seu tempo e custos transporte, e os participantes índice foram remunerados pelo recrutamento de seus parceiros de injeção, o que pode limitar ainda mais a generalização dos resultados.
- Apesar de serem conceituados como papéis diferentes, todos os locais optaram por uma pessoa atuando tanto como navegadora de sistemas quanto como conselheira para apoio psicossocial.
- Os efeitos da intervenção foram mais notáveis na Ucrânia e no Vietnã, com pouco efeito observado na Indonésia. As razões para essas diferenças não são claras, mas mais participantes índice da Indonésia relataram uso prévio ou atual de TARV no início do estudo e estavam em TARV por períodos mais longos do que os participantes da Ucrânia ou do Vietnã, sugerindo que a intervenção pode ser mais eficaz em indivíduos PWID com início recente de TARV.
- Embora os efeitos relativos da intervenção tenham sido bons ao longo de 52 semanas, o acesso ao TARV, ao MAT e a supressão viral ainda estavam abaixo do ideal no grupo de intervenção, sugerindo a necessidade de medidas adicionais para melhorar os resultados gerais entre indivíduos PWID.
- O início da TARV, independentemente da contagem de CD4, foi um componente da intervenção, enquanto o início da TARV no grupo de tratamento padrão foi baseado nas diretrizes do país. Antes de dezembro de 2015, a elegibilidade para TARV na Ucrânia estava limitada a indivíduos com uma contagem de CD4 ≤ 350 células/microlitro; subsequentemente, indivíduos PWID em todos os três locais eram elegíveis para TARV, independentemente da contagem de CD4, devido ao seu status de alto risco.

Implicações

O presente ensaio controlado randomizado multi-cêntrico no Vietnã, Ucrânia e Indonésia mostrou que uma intervenção que integra a navegação através de serviços, associado a aconselhamento psicossocial pode melhorar significativamente os resultados da infecção e tratamento HIV, aumentar o acesso a MATs e diminuir a mortalidade entre indivíduos PWID HIV-positivos. Além disso, este estudo demonstrou uma redução na mortalidade e não observou novas infecções por HIV entre os parceiros HIV-negativos dos indivíduos PWID do índice recebendo a intervenção. A intervenção descrita neste estudo é relativamente barata e flexível, facilitando a expansão e a adaptação a uma variedade de contextos nos quais os serviços de HIV e MAT estão disponíveis para indivíduos PWID. A abordagem da rede social para engajar indivíduos PWID e seus parceiros de injeção HIV-negativos também pode ser um meio de reduzir a transmissão do HIV neste grupo 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.