

Sub-estudos do ensaio START não encontram diferenças na função pulmonar ou na função neurocognitiva com o tratamento precoce ou posterior

Liz Highleyman

[Em](#) colaboração com hivandhepatitis.com

Publicado em 27 de outubro de 2015

Traduzido e condensado por Jorge Beloqui

A TAR imediata vs. a TAR diferida não têm impacto sobre o declínio da função pulmonar nem impacto sobre a função cognitiva ou neurotoxicidade das pessoas que vivem com HIV que têm contagens de CD4 acima de 500 células / mm³.

Introdução

Os participantes que iniciaram a terapia antirretroviral (TAR) logo após o diagnóstico do HIV no ensaio START não mostraram diferenças na função pulmonar ou no desempenho neuropsicológico quando comparado a pessoas randomizadas para uso da TAR diferido, de acordo com dois estudos apresentados em outubro de 2015 na 15ª Conferência Europeia de AIDS em Barcelona, Espanha.

Um estudo relacionado descobriu que o início precoce do tratamento no ensaio START esteve associado a uma maior perda óssea ao longo do tempo.

Resumo sobre o estudo START

Iniciar o tratamento antirretroviral antes do desenvolvimento de danos graves do sistema imunológico reduz significativamente o risco de progressão da doença e da morte. Porém, o tratamento precoce pode, potencialmente, também ter desvantagens, incluindo mais exposição a medicamentos tóxicos. O estudo START (Momento estratégico do tratamento antirretroviral, pela sigla em inglês) foi concebido para resolver a longa controvérsia sobre o momento ideal para iniciar o tratamento do HIV, especialmente para pessoas que ainda têm contagens de CD4 elevadas.

O estudo START recrutou 4685 adultos que vivem com HIV em 35 países. Eles tinham uma contagem de CD4 acima das 500 células / mm³. Eles foram aleatoriamente distribuídos para iniciar o tratamento na entrada no estudo ou atrasar a terapia até que sua contagem de CD4 caísse abaixo de 350 células / mm³ ou desenvolvessem sintomas relacionados com a AIDS.

Os resultados primários, apresentados VIII Conferência da Sociedade Internacional de AIDS em Vancouver, e publicados em 27 de agosto no *New England of Medicine*, mostraram que os participantes randomizados para iniciar TAR logo após o diagnóstico do HIV tiveram um risco significativamente menor de doença e de morte do que aqueles que esperaram. O grupo de tratamento imediato teve um risco 72% menor de infecções e doenças malignas relacionadas com a AIDS em comparação com o grupo diferido, mas também teve 39% menos probabilidades de experimentar eventos não-Aids graves (coração, eventos hepáticos e renais e câncer não relacionado com AIDS) ou morte.

O projeto START incluiu vários sub-estudos que analisam os efeitos da terapia precoce versus diferida sobre resultados específicos conhecidos ou suspeitos de estar associados com a infecção pelo HIV ou o seu tratamento, incluindo a densidade óssea, função pulmonar e função neurocognitiva.

Sub-estudo pulmonar do START

Ken Kunisaki, da Universidade de Minnesota apresentou os resultados do sub-estudo pulmonar do START, que comparou alterações na função pulmonar nos grupos de TAR imediata versus diferida.

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é uma comorbidade emergente com o HIV, observou Kunisaki como contexto. Estudos observacionais têm demonstrado que as pessoas com VIH estão em maior risco para a DPOC, mas há dados conflitantes sobre se a TAR está associada a risco elevado. Os mecanismos subjacentes não são claros, mas podem estar relacionados à inflamação, aumento do risco de pneumonia e outras infecções pulmonares, alterações no pulmão e talvez eles próprios antirretrovirais, disse ele.

Os participantes do sub-estudo

Este sub-estudo incluiu 518 pessoas randomizadas do grupo de TAR imediata e 508 no grupo TAR diferida. A distribuição dos participantes no sub-estudo foi diferente daquela do estudo como um todo, com cerca de 30% na África e na Europa, 19% na América do Sul, e cerca de 10% em Ásia e os EUA. Cerca de 70% eram homens e a idade mediana era de 36 anos. Cerca de 60% nunca fumaram, 28% eram fumantes e 11% eram ex-fumantes.

Box: num conjunto ordenado de números, a **mediana** é o valor numérico que separa a metade superior da metade inferior. Neste caso significa que 50% dos participantes tinham mais de 36 anos e 50% tinham menos de 36 anos

Metodologia do sub-estudo

Neste sub-estudo, os participantes tiveram testes de espirometria feitos no início do estudo e depois anualmente. A espirometria é utilizada para avaliar a função pulmonar através da medição da quantidade de ar inspirado e expirado. A medida primária nesta análise foi a mudança no volume expiratório forçado, ou a quantidade de ar que uma pessoa pode soprar em 1 segundo (FEV1). FEV1 geralmente tem picos em torno de 25 anos de idade e, em seguida, diminui ao longo do tempo; um nível inferior a 30% do máximo é incapacitante. Os resultados foram estratificados por tabagismo.

Resultados

Ao longo de um tempo mediano de acompanhamento de 2,0 anos, a taxa de variação do FEV1 não mostrou "absolutamente nenhuma diferença" entre os grupos de TAR imediata e diferida para fumantes ou não-fumantes, relatou Kunisaki.

Entre os fumantes, FEV1 caiu em -34 ml / ano no grupo de TAR imediata e por -31 ml / ano no grupo de TAR diferida, uma diferença que não foi estatisticamente significativa ($p = 0,83$). Também não houve diferença significativa entre os grupos de tratamento entre os não-fumantes, -29 vs.

-22 ml / ano, respectivamente ($p = 0,56$) - embora os fumantes tivessem declínios maiores do que os não-fumantes em ambos os grupos do estudo.

Avaliação mediante um Questionário Padronizado

Box: o **Questionário Respiratório de St. George padronizado para a DPOC** é uma forma de medir a severidade da DPOC. Valores mais altos significam uma DPOC mais severa. Uma diminuição destes valores para uma pessoa ao longo do tempo significa uma melhora na DPOC. O Questionário possui 3 seções: sintomas, atividade e impacto e mais uma.

Analisando-se o Questionário Respiratório de St. George padronizado para a DPOC (SGRQ-C), para a função pulmonar auto-reportada, as pontuações caíram -1,1 no grupo de TAR imediato e por -0.5 no grupo diferido entre os fumantes, e caíram -1,1 enquanto subiu 0,4 entre os não-fumantes; nenhuma diferença foi significativa. Observando as respostas ao Questionário nas seções específicas de sintomas, atividade e impacto, a única diferença significativa foi o agravamento de sintomas relatados por fumantes no grupo de TAR imediata (-2,9 vs. 1,6). Por outro lado, entre os não-fumantes do grupo de TAR imediata, embora as mudanças fossem pequenas e, principalmente, não significativas, é notável que caiu tanto nas seções do Questionário avaliadas por separado como no total SGRQ-C - indicando melhora - embora tenha aumentado no grupo de TAR diferida.

"A TAR imediata vs. a TAR diferida não têm impacto sobre o declínio da função pulmonar" das pessoas que vivem com HIV que têm contagens de CD4 acima de 500 células / mm^3 , concluíram os pesquisadores. "A TAR imediata pode ser oferecida sem a preocupação de aumentar o risco de DPOC nestes pacientes."

Box:

A TAR imediata pode ser oferecida sem a preocupação de aumentar o risco de DPOC nestes pacientes.

Sub-estudo de Neurologia

Finalmente, Richard Price, da Universidade da Califórnia em San Francisco apresentou as conclusões em nome do sub-estudo START para neurologia, que observou mudanças no desempenho entre os 592 participantes randomizados para TAR imediata ou diferida.

Os participantes neste sub-estudo realizaram testes neuropsicológicos que medem diferentes aspectos da função neurológica no início do estudo, em 4, 8 e 12 meses, e, em seguida, anualmente. Os pesquisadores compararam as alterações médias de pontuação mediante um questionário padronizado que engloba oito testes de controle motor fino, velocidade de processamento, aprendizagem verbal, memória verbal e função "executiva", ou gestão global da função cognitiva.

Os participantes do sub-estudo

Os participantes neste sub-estudo eram da América do Sul (42%), Europa (25%), a Tailândia (15%), os EUA (14%) e Austrália (4%). Dois terços eram homens e a idade mediana foi de 34 anos. Cerca de 8% tinham um diagnóstico psiquiátrico prévio e 5% relataram alcoolismo ou dependência de drogas. Eles foram descritos como um grupo "de alto funcionamento", sendo 76% trabalhadores em atividade e 80% com alguma formação profissional ou educação em faculdade / universidade; isso é relevante porque pesquisas anteriores mostraram uma ligação entre o desempenho neurocognitivo e nível de escolaridade.

O acompanhamento no sub-estudo

Durante mais de dois anos de acompanhamento, a pontuação elevou-se em valores semelhantes nos grupos de TAR imediata e diferida. Price observou que isso provavelmente reflete um "efeito de prática" observado quando as pessoas tomam repetidamente o mesmo teste. A diferença estimada entre os dois grupos foi de -0,01, não estatisticamente significativa. No mês 60, a pontuação no grupo imediato aumentou de forma mais acentuada, enquanto diminuiu naqueles no grupo diferido. Porém havia apenas um pequeno número de participantes ainda a ser acompanhado naquele momento e Price disse que essa divergência "não merecia atenção."

A conclusão dos pesquisadores

Os pesquisadores concluíram que o estudo não mostrou "nenhuma vantagem (ou desvantagem) cognitiva global para o início da TAR imediata em indivíduos assintomáticos sem tratamento prévio com contagens elevadas de CD4". Estes resultados sugerem que existe tanto uma "baixa incidência de deficiência neurocognitiva evitável com a TAR " nesta população e uma baixa incidência de declínio neurocognitivo, enquanto permanecem fora de tratamento, bem como "nenhuma evidência clara de neurotoxicidade."

Em resposta a uma pergunta, Price disse que o uso do efavirenz - um antirretroviral conhecido por causar efeitos colaterais no sistema nervoso central - era muito comum entre os participantes. Não foram notados efeitos óbvios do efavirenz, mas isso ainda está sendo analisado.

Interpretação

Tomados em conjunto, estes estudos oferecem garantias de que a TAR imediata não leva a resultados adversos graves ou clinicamente significativos, embora a perda óssea maior observada no grupo de TAR imediata é motivo de preocupação (ver neste *Boletim Vacinas*). Por outro lado, os sub-estudos também não revelaram grandes vantagens para a TAR imediata em relação a resultados ósseos, pulmonares ou neurológicos.

Uma limitação destes sub-estudos é que o START recrutou uma população relativamente jovem com diagnóstico recente de HIV e boa função imunológica. Estudos observacionais que registraram taxas mais elevadas de doenças cardiovasculares, neurológicas e outras entre as pessoas com HIV geralmente acompanharam grupos mais velhos de pacientes, e os problemas podem aumentar entre estes pacientes à medida que envelhecem.

Além disso, a etapa randomizada do estudo START foi interrompida precocemente. Por isso, a média de três anos de acompanhamento foi mais curta do que o esperado. Os investigadores continuam acompanhando os participantes para observar resultados de longo prazo,

e sub-estudos cardiovasculares e do fígado também estão em andamento. Mas agora que ambos os grupos foram aconselhados a iniciar o tratamento, as diferenças entre eles podem diminuir ao longo do tempo.

Referências

Kunisaki KM et al. *Lung function decline in HIV: effects of immediate versus deferred TAR treatment on lung function decline in a multi-site, international, randomized controlled trial*. 15th European AIDS Conference and 17th International Workshop on Co-morbidities and Adverse Drug Reactions in HIV. Barcelona, abstract PS1/1, 2015.

Wright E et al. (Price R presenting) *No difference between the effects of immediate versus deferred TAR on neuropsychological test performance in HIV-positive adults with CD4+ cell counts above 500 cells/ μ L: the Strategic Timing of AntiRetroviral Treatment (START) neurology substudy*. 15th European AIDS Conference. Barcelona, abstract PS10/6, 2015.