

## Sub-estudo do START mostra maior perda óssea com tratamento precoce para o HIV

Liz Highleyman, em colaboração com hivandhepatitis.com

Publicado em 27 de outubro de 2015

Traduzido e condensado por Jorge Beloqui

Em resumo, esta análise mostrou "significativamente maior perda de Densidade Mineral Óssea (DMO) tanto no quadril e coluna naqueles randomizados para TAR imediata", concluíram os pesquisadores, mas não havia "nenhuma evidência de diferença no desenvolvimento de osteoporose entre os grupos, ou fraturas no estudo START principal. "

Os participantes que iniciaram a terapia antirretroviral (TAR) logo após o diagnóstico do HIV no ensaio START mostraram uma maior diminuição da densidade óssea no quadril e coluna vertebral em comparação com aqueles que diferiram o tratamento, disseram pesquisadores em uma sessão conjunta da 15ª Conferência Europeia sobre AIDS e 17 Workshop Internacional sobre Co-morbidades e Reações Adversas a Medicamentos em HIV, ocorrida em outubro em Barcelona. Não houve diferença significativa no risco de fraturas, no entanto, e outros dois sub-estudos do START não observaram diferenças na função pulmonar ou desempenho neuropsicológico entre pessoas randomizadas para TAR imediata ou diferida.

### 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, mas o tratamento precoce pode, potencialmente, também ter desvantagens, incluindo mais exposição a medicamentos tóxicos. O estudo START (Tempo 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 / mm<sup>3</sup>. 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 / mm<sup>3</sup> ou desenvolvessem sintomas relacionados com a AIDS.

Ao todo, cerca de três quartos eram homens e o grupo era muito jovem (idade média de 36 anos). Eles tinham boa função imunológica no início do estudo, com uma contagem mediana de CD4 de 651 células / mm<sup>3</sup>. No decorrer do seguimento, a contagem de células CD4 de pessoas no grupo diferido era de 194 células / mm<sup>3</sup> inferior, em média, do que a do grupo imediato.

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 651 células/mm<sup>3</sup> e 50% tinham menos de 651 células/mm<sup>3</sup>

### Resultados do START

O Comitê de Supervisão de Segurança de Dados do ensaio, sugeriu suspender o ensaio antes do previsto, em maio de 2015. Eles verificaram que já havia evidências suficientes para mostrar um benefício do tratamento imediato. Nesse ponto, o tempo médio de seguimento era de três anos.

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 da densidade óssea

Jennifer Hoy, da Universidade Monash, em Melbourne, Austrália, apresentou os resultados da densidade mineral óssea (DMO) do subestudo do START. Esta análise incluiu 193 pessoas randomizadas no grupo TAR imediata e 204 no grupo TAR diferida.

#### Os participantes do sub-estudo

Os participantes foram acompanhados em 33 centros de estudo e 16 centros de radiologia no Brasil e no Peru (38%), Índia e Tailândia (30%), África do Sul (11%), Europa (9%), Austrália (8%) e os EUA (4%). Esta distribuição diferia do estudo START como um todo, que teve mais de 200 locais com 33% de participantes na Europa e apenas 8% na Ásia. Como na população total, 26% eram homens, mas os participantes do sub-estudo eram um pouco mais jovens (32 vs 36 anos), mais frequentemente asiáticos (32% vs 8%) ou latinos (24% vs 14%), e menos susceptíveis de ser pretos (19% vs 30%) ou brancos (20% vs 45%); isso é relevante porque os grupos raciais / étnicos têm diferentes normas de densidade óssea.

Olhando para fatores de risco conhecidos ou potenciais para a baixa densidade óssea, 19% eram fumantes, 4% eram bebedores pesados, 12% relataram uso de drogas, 4% tinham co-infecção com hepatite C (HCV) e 13% das mulheres estavam na menopausa. O peso corporal e função renal foram normais (IMC mediano 24; eGFR mediano de 114 ml / min). As medidas de base de DMO foram abaixo da norma (-0,3 para o quadril; -0,8 para a coluna). Mais de um terço (38%) preencheram os critérios de baixa DMO, 3% tinham osteoporose e 8% relataram fraturas anteriores.

Box: IMC = índice de massa corporal. eGFR = forma de medir a função renal.

## Metodologia

Os participantes do sub-estudo foram submetidos a densitometrias ósseas (DEXA) da coluna lombar, anca total e colo femoral no início do estudo e depois anualmente. Os investigadores analisaram medidas padronizadas do desvio das normas da DMO para as pessoas da mesma idade, sexo e raça.

As pessoas no grupo de tratamento imediato do estudo usaram antirretrovirais em 95% do tempo total de acompanhamento, em comparação com 18% no braço do tratamento diferido. Eles foram expostos a tenofovir disoproxil fumarato (Viread, também em Atripla e outros esquemas de comprimido único) em 79% e 15% do tempo de seguimento, respectivamente. O uso de inibidores da protease foi pouco comum (19% e 3% do tempo de acompanhamento).

## Resultados

Ao longo de um período médio de acompanhamento de 2,2 anos, a DMO total da coluna vertebral diminuiu no grupo de TAR imediato durante o primeiro ano (de cerca de 2,0%) e, em seguida, estabilizou. No grupo de TAR diferido a DMO manteve-se estável (declínio inferior a -0,5%). A redução da DMO da anca continuou ao longo de três anos em ambos os grupos, mas a perda percentual foi maior no grupo imediato comparado com o grupo diferido (cerca de -2,0% vs -0,5% em 12 meses e -3,5% vs -2,0% em 36 meses). Essas diferenças foram estatisticamente significativas para DMO da coluna em 12, 24 e 36 meses, e para DMO do quadril aos 12 e 24 meses (apenas cerca de 30% dos participantes tinham a terceira DEXA anual).

As diferenças médias estimadas foram -1,6% para DMO da coluna e -1,5% para DMO do quadril - ou seja, 1,6% e 1,5% menor no grupo imediato - sendo que ambas foram significativas. Comparando as pessoas que estavam realmente usando TAR ou não usando TAR (no lugar de olhar para o grupo no qual estavam), as diferenças médias foram maiores: -2,2 para BMD da coluna e -2,1% para DMO do quadril, novamente ambas significativas.

## Fatores de risco para perda óssea

Ter uma contagem de CD4 inferior foi associado a uma maior perda óssea na coluna, enquanto mais tempo de diagnóstico de HIV foi o principal fator que afeta a perda óssea do quadril, disse Hoy. No entanto, o único fator de risco significativo em uma análise ajustada foi usar um inibidor da protease no primeiro esquema de TAR.

Olhando para a osteoporose e fraturas ósseas, o risco foi baixo em ambos os grupos. Sete pessoas do grupo de TAR imediata e quatro pessoas no grupo de TAR diferida (1,72 e 0,90 por 100 pessoas-anos [PA]) foram diagnosticadas com osteoporose, que dá uma taxa de risco de 2,0 ou duas vezes o risco, mas a diferença não foi significativa ( $p = 0,27$ ).

## Fraturas no estudo START

No estudo START principal (não apenas no sub-estudo), 57 pessoas no braço imediato e 50 do grupo diferido sofreram fraturas (0,71 e 0,81 por 100 PA), a taxa de risco de 1,16 que novamente não foi estatisticamente significativa ( $p = 0,45$ ). Fraturas mínimas - aquelas que ocorrem devido à fragilidade óssea em vez de lesão traumática - foram na verdade menos comuns no grupo de TAR imediato (0,18 vs 0,32 por 100 PA; risco relativo 0,57), mas este resultado também não foi significativo ( $p = 0,11$ ).

## Conclusão

Em resumo, esta análise mostrou "significativamente maior perda de DMO tanto no quadril e espinha naqueles randomizados para TAR imediato", concluíram os pesquisadores, mas não havia "nenhuma evidência de diferença no desenvolvimento de osteoporose entre os grupos (ou fraturas no estudo START principal). "

## Referência:

Hoy J et al. *Effects of immediate versus deferred initiation of antiretroviral therapy on bone mineral density: A Substudy of the INSIGHT Strategic Timing of Antiretroviral Therapy (START) study*. 15<sup>th</sup> European AIDS

Conference and 17<sup>th</sup> International Workshop on Co-morbidities and Adverse Drug Reactions in HIV. Barcelona, abstract ADRLH-62, 2015.