

## O Estudo START

Traduzido e condensado por Jorge A Beloqui a partir de artigo no *New England Journal of Medicine*, texto da Organização Mundial da Saúde (OMS) e de Liz Highleyman

### Resumo

O estudo START (sigla de Strategic Timing of Anti-Retroviral Treatment. Em português: Momento Estratégico de Tratamento Antirretroviral) envolveu 4685 pessoas em 215 locais de 35 países. Vinte e sete por cento dos participantes eram mulheres, e cerca de metade homens gays. O estudo analisou as taxas de AIDS e doenças graves definidoras de AIDS ou morte. Os voluntários foram randomizados para receber TAR imediata ou esperar até que a sua contagem de CD4 caísse abaixo de 350 células / mm<sup>3</sup> (tratamento diferido). A mediana das contagens de CD4 inicial foi de 651 células / mm<sup>3</sup> no grupo de tratamento imediato. No grupo diferido, a contagem de CD4 mediana no início da TAR foi de 408 células / mm<sup>3</sup>. O acompanhamento foi de três anos em média. Um total de 86 eventos (morte, AIDS e eventos graves não-Aids) ocorreu entre aqueles com o início do tratamento diferido, ao passo que 41 eventos ocorreram entre aqueles começando TAR imediatamente, o que representa uma redução de 57% nos resultados negativos entre aqueles tratados precocemente. Em ambos os grupos, a maioria dos eventos ocorreu quando as contagens de CD4 foram maiores do que 500 células / mm<sup>3</sup>. O estudo também mostrou que a TAR imediata reduziu tanto eventos relacionados com a AIDS e não relacionados com AIDS, mas o benefício foi maior para os eventos relacionados à AIDS. A tuberculose (TB), Sarcoma de Kaposi e linfoma - os eventos mais comuns relacionadas com a AIDS - todos ocorreram com menos frequência no grupo de TAR imediato. As taxas de câncer (combinando AIDS e neoplasias malignas não AIDS) foram menores no grupo de TAR imediato, mas as taxas de doenças cardiovasculares foram semelhantes entre os grupos. Estes efeitos foram consistentes entre países de níveis de renda diferente e em todas as regiões geográficas.

## **O estudo START fornece evidências definitivas dos benefícios do tratamento precoce do HIV**

Liz Highleyman

Produzido em colaboração com [hivandhepatitis.com](http://hivandhepatitis.com)

Publicado em: 21 de julho de 2015

Os resultados finais do estudo START foram apresentados na VIII Conferência da Sociedade Internacional de AIDS (IAS 2015) em Vancouver, Canadá, e publicados simultaneamente na edição online de 20 de julho do *New England Journal of Medicine*.

O Professor Jens Lundgren, da Universidade de Copenhague relatou que 1,8% dos participantes do estudo no grupo de tratamento imediato experimentou um desfecho combinado de eventos graves relacionadas com a AIDS, eventos graves não-AIDS e morte, em comparação com 4,1% no grupo de terapia diferida - uma redução de 57%. Os eventos mais comuns em ambos os braços foram tuberculose (TB) e câncer.

Estes resultados sugerem que o HIV causa danos persistentes ao sistema imunológico logo após a infecção, e "indicam claramente que a TAR deve ser fornecida para todos, independentemente da contagem de CD4", disse Lundgren.

É sabido que iniciar TAR antes que as contagens de células CD4 caiam para níveis baixos reduz drasticamente a frequência de infecções oportunistas e melhora a sobrevivência. Um crescente corpo de evidências mostrava que o tratamento precoce estava associado com reduções da progressão da doença e da morte, bem como minimiza o risco de transmissão do HIV.

Mas o tratamento muito precoce do HIV pode ter inconvenientes, também, incluindo maior tempo de exposição à terapia potencialmente tóxica. Além disso, alguns críticos do tratamento precoce têm expressado preocupação de que as pessoas com HIV poderiam ser pressionadas a iniciar o tratamento antes de estarem prontas, para beneficiar os outros, em vez de sua própria saúde.

## **Projeto START**

Investigadores do Grupo de Estudo INSIGHT projetaram o estudo START para lançar mais luz sobre o momento ideal de início da TAR para o HIV, especialmente para pessoas com contagens de células CD4 na faixa normal. O estudo começou o recrutamento em março de 2011.

Os participantes entraram no estudo com uma contagem de CD4 acima das 500 células / mm<sup>3</sup>. Eles foram aleatoriamente alocados para iniciar o tratamento imediatamente ou retardar a terapia até que sua contagem de CD4 fosse inferior a 350 células / mm<sup>3</sup> ou eles desenvolvessem sintomas da AIDS. Eles usaram uma variedade de esquemas antirretrovirais selecionados por médicos do estudo.

O estudo envolveu 4685 adultos vivendo com HIV em 35 países em todo o mundo. Mais da metade foram de países de renda baixa e média. Quase três quartos eram homens e a média de idade foi de 36 anos. Cerca de 45% eram brancos, 30% negros, 14% eram hispânicos/latinos e 8% eram asiáticos. Pouco mais da metade eram homens que fazem sexo com homens.

No início do estudo, os participantes haviam sido diagnosticados com o HIV durante uma média de um ano atrás e nunca tinham usado TAR. Cerca de um terço tinha contagens de CD4 entre 500-600 e outro terço entre 600-700 células / mm<sup>3</sup>, e 11% tinha mais de 900 células / mm<sup>3</sup>. A carga viral do HIV pré-tratamento era na maioria entre 3000 e 30.000 cópias / ml, mas 10% tinham mais de 100.000 cópias / ml.

## **Resultados primários**

Em maio de 2015, o Comitê de Segurança de Dados e Monitoramento (DSMB) sugeriu suspender a parte aleatória do ensaio ou seja, antes do previsto. O Comitê durante esta análise determinou que já havia provas suficientes para mostrar um benefício significativo de tratamento imediato. A todos os participantes restantes não tratados foi oferecida a opção de iniciar a terapia. Eles continuarão a ser acompanhados para resultados a longo prazo, e um conjunto de sub-estudos está examinando

manifestações específicas, incluindo a função neurológica, a função arterial, densidade óssea e doença hepática (ver neste *Boletim Vacinas*).

"A comunidade de pesquisa do HIV precisa ter provas sólidas para fazer recomendações globais sobre tratamento...agora temos provas de que associam o benefício individual e o benefício de prevenção sem danos."  
Jens Lundgren

Na época em que o estudo foi interrompido, os participantes tinham sido acompanhados por uma média de três anos, acumulando um total de 14.060 pessoas-anos de tempo de seguimento. A maioria (94%) no grupo de TAR imediata estavam ainda em tratamento e 28% no grupo diferido tinham começado a TAR. A retenção de voluntários no START foi "excelente" de acordo com os pesquisadores, e a adesão foi boa uma vez que o tratamento foi iniciado.

As pessoas no grupo diferido iniciaram o tratamento três anos após a entrada (em mediana) - menos do que os quatro anos previstos.

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 iniciou a TAR após três anos da entrada no estudo e 50% menos de 3 anos após a entrada no estudo

Quase um terço começou a TAR com uma contagem de CD4 entre 250 e 350 células / mm<sup>3</sup>, mas 8% não o fizeram até que caiu abaixo de 250 células / mm<sup>3</sup>. O resto o fez em níveis mais elevados do que o limiar de tratamento de início do estudo, incluindo 8% que começou com mais de 750 células / mm<sup>3</sup>. Ao longo de acompanhamento, as pessoas no grupo de terapia diferida tinham contagens de CD4 inferiores em 194 células / mm<sup>3</sup>, em média, do que aqueles que iniciaram o tratamento imediatamente.

### **Desfecho combinado**

Para o desfecho primário combinado de eventos graves relacionadas com AIDS, eventos graves não-AIDS ou morte, houve 42 desses eventos (1,8%, ou 0,60 por 100 pessoas-anos [PA]) entre as pessoas em tratamento imediato, em comparação com 96 eventos (4,1%; 1,38 por 100 PA) no

grupo de tratamento diferido, para um risco 57% inferior (risco relativo [RR] 0,43; IC de 95% 0,30-0,62,  $p < 0,001$ ).

Os pesquisadores também analisaram separadamente os componentes do desfecho. Eventos graves relacionados com AIDS incluíram infecções oportunistas e câncer definidor de AIDS (câncer do colo do útero, sarcoma de Kaposi [SK] e certos tipos de linfoma), enquanto os eventos graves não-AIDS incluíram doença cardiovascular, estágio final da doença renal, doença hepática descompensada e câncer não-AIDS (todos os outros tumores malignos).

Depois de 3 anos, 4,1% dos pacientes do grupo diferido apresentaram algum desfecho, comparados com 1,5% dos pacientes do grupo de tratamento imediato. Isto mostra que para estas altas contagens de CD4, mais de 95% dos pacientes não desenvolveu eventos graves. Ou seja, como observam os pesquisadores, as diferenças absolutas foram pequenas entre os subgrupos, o que significa que alguns pacientes podem ainda optar por adiar a TAR, por algum tempo.

### **Eventos graves de AIDS**

Houve 14 eventos graves de AIDS (0,20 por 100 PA) no grupo de tratamento imediato e 50 eventos (0,72 por 100 PA) no grupo de TAR diferida, para uma redução do risco de 72% (HR 0,28; IC 95% 0,15-0,50,  $p < 0,001$ ). A diferença nas taxas de eventos AIDS para cada grupo tornou-se aparente após 24 meses e, em seguida, continuou a divergir, relatou Lundgren.

Olhando para os tipos de evento, a tuberculose foi o evento mais comum em ambos os braços de tratamento imediato e diferido (6 versus 20 casos, respectivamente). Doenças oportunistas incluindo linfoma (3 vs 10 casos), SK (1 vs 11 casos) e pneumonia por *Pneumocystis* (1 vs 5 casos) ocorreram muito mais frequentemente no grupo de tratamento tardio. Isto aconteceu mesmo que a maioria das pessoas que atrasou o tratamento passou a maior parte de seu tempo no estudo com uma contagem de CD4 bem acima da tradicional "zona de perigo" abaixo de 200 ou 350 células / mm<sup>3</sup>.

## **Eventos graves não-AIDS**

Quanto aos eventos graves não-AIDS - incluindo mortes devido a outras causas não-AIDS houve 29 eventos (0,42 por 100 PA) no grupo de tratamento imediato e 47 eventos (0,67 por 100 PA) no grupo de tratamento diferido, para uma redução do risco de 39% (HR 0,61; IC 95% 0,38-0,97,  $p = 0,04$ ). Aqui, as curvas para a ocorrência desses eventos de cada grupo "não se separaram mais rapidamente ou marcadamente" como no caso dos eventos de AIDS, disse Lundgren.

Os eventos mais freqüentes não-AIDS foram cânceres não-AIDS (9 no grupo imediato vs 18 no grupo diferido) e doença cardiovascular (12 vs 14 casos, respectivamente). Grave doença hepática ou renal foram raras nos dois grupos (1 caso no grupo imediato contra 2 no diferido).

## **Mortes**

As mortes por todas as causas foram 12 (0,17 por 100 pa) no grupo imediato e 21 (0,30 por 100 pa) no grupo diferido. No entanto, esta redução de 42% no risco não foi estatisticamente significativa (HR 0,58; IC 95% 0,28-1,17,  $p = 0,13$ ).

Em ambos os braços, a principal causa de morte foram acidentes, violência ou suicídio (quatro no imediato e seis no grupo diferido). Houve um óbito devido ao HIV / AIDS no grupo imediato em comparação com quatro no grupo diferido. Mas outras causas de morte foram espalhadas entre os dois grupos com números muito pequenos e "nenhum padrão claro", segundo Lundgren.

## **Câncer e doenças cardiovasculares**

Quanto ao câncer, houve 14 casos de qualquer tipo (0,20 por 100 PA) no grupo de tratamento imediato e 39 casos (0,56 por 100 PA) no grupo diferido, uma redução de risco de 64% que foi significativa (HR 0,36; IC 95% 0,19-0,6,  $p = 0,001$ ). Esta diferença entre os dois grupos tornou-se evidente após 12-16 meses e a partir de então houve uma separação clara, disse Lundgren.

Malignidades definidoras de AIDS como SK (1 vs 11 casos) e linfoma (3 vs 10 casos) foram muito mais frequentes no grupo de tratamento diferido. Mas, para outros tipos de câncer os números foram pequenos e não houve diferenças notáveis. Isto aconteceu tanto para os cânceres causados por agentes infecciosos - tais como o vírus do papiloma humano (HPV) para o câncer anal e do colo do útero - e para aqueles sem nenhuma causa infecciosa conhecida.

Eventos cardiovasculares graves ocorreram com frequência semelhante nos grupos imediato e diferido (12 vs 14 casos). Houve três mortes cardiovasculares no braço de TAR imediata em comparação com uma no grupo diferido, mas estes números são pequenos demais para tirar conclusões. De qualquer forma, disse Lundgren, não há nenhuma evidência deste estudo que demonstre benefícios do tratamento precoce para a doença cardiovascular, mas isso também não pode ser descartado.

### **Eventos adversos**

Finalmente, os pesquisadores observaram os eventos adversos no estudo, avaliados nos dois grupos. Separadamente, as taxas de eventos adversos graves (grau 4), hospitalizações não programadas e as mortes por qualquer causa não diferiram significativamente nos braços TAR imediato e diferido. No entanto, quando estes eventos foram combinados houve uma vantagem significativa no grupo de tratamento precoce (HR 0,82;  $p = 0,01$ ). O único evento adverso específico com uma diferença notável foram as infecções bacterianas, significativamente mais comuns no grupo de tratamento diferido.

Apesar das preocupações de longa data sobre que a TAR precoce levasse a efeitos colaterais adicionais, Lundgren disse que "não há aumento da toxicidade aparente", observada neste estudo. (N. do T.: esta avaliação depende dos medicamentos utilizados. Quiçá com medicamentos que atualmente não estão mais em uso, os resultados de eventos adversos fossem diferentes)

## **Implicações do Estudo START**

Os participantes que iniciaram o tratamento imediato tiveram benefícios similares, independentemente de sexo, idade, raça / etnia ou região geográfica. É importante ressaltar que os benefícios da TAR imediata foram comparáveis em países ricos e de renda baixa ou média.

No entanto, a equipe do estudo reconheceu que os participantes do estudo eram mais jovens do que o esperado e apresentaram menos eventos do que o inicialmente previsto. É necessária mais pesquisa sobre as complicações entre as pessoas que envelhecem com HIV.

Como observado, a maioria das pessoas nos dois grupos passou a maior parte de seu tempo no estudo com uma contagem de CD4 superior a 500 células / mm<sup>3</sup>, e mais de dois terços dos eventos AIDS e não-AIDS ocorreram neste nível.

Com base nestes resultados, Lundgren sugeriu que não podemos contar com a contagem de CD4 para capturar totalmente as deficiências imunológicas na infecção precoce pelo HIV. "Este ensaio demonstra que, mesmo em pessoas com altos CD4s, há um buraco no sistema imunológico se você é HIV-positivo", explicou. A TAR é capaz de preencher essas lacunas, pelo menos parcialmente, mas até mesmo a terapia com carga viral indetectável pode não ser capaz de reverter completamente o dano imunológico uma vez acontecido. Lundgren acrescentou que será importante desenvolver novos tipos de tratamento para além de antirretrovirais, destinados a restabelecer a função imunológica perdida.

Quando o DSMB do START suspendeu o ensaio prematuramente, os primeiros resultados foram comunicados aos painéis da Organização Mundial da Saúde (OMS) trabalhando em diretrizes globais atualizadas para o tratamento do HIV. A OMS anunciou esta semana que suas próximas orientações recomendarão tratamento para todos, independentemente da contagem de CD4 [N.doE.: a OMS em suas diretrizes divulgadas em setembro de 2015 já recomenda tratamento para todas as pessoas com HIV/AIDS]. As Orientações dos EUA adotaram o tratamento universal para pessoas com HIV em 2013. A Associação Britânica de HIV adotou idêntica posição na versão preliminar das novas

Diretrizes, emitidas em junho, após a divulgação dos resultados preliminares do START.

### **Comentários**

"A comunidade de pesquisa do HIV precisa ter provas sólidas para fazer recomendações globais sobre o tratamento", disse Lundgren a [aidsmap.com](http://aidsmap.com). "Queremos construir uma base de evidências e não apressar as coisas. Mas agora temos provas de que alinham o benefício individual e o benefício da prevenção sem danos. Estou muito feliz, fomos capazes de fornecer elementos de prova e a OMS está respondendo a isto."

"Temos que traduzir esses achados em programas o mais rapidamente possível", concordou Deborah Birx, Coordenadora Global de AIDS dos EUA, falando em um painel sobre as implicações do START após a apresentação de Lundgren. "Todos nós temos uma obrigação moral agora."

"Todas as pessoas vivendo com HIV têm o direito a um tratamento, para salvar suas vidas", disse o Diretor Executivo do UNAIDS, Michel Sidibé. "As novas diretrizes da OMS são um passo muito importante no sentido de assegurar que todas as pessoas que vivem com HIV tenham acesso imediato a tratamento antirretroviral (TAR) ."

Mas outros alertam que as pessoas com HIV não devem ser obrigadas ou coagidas para começar a TAR antes de estarem prontos.

"Como uma rede de pessoas que vivem com o HIV, estamos empenhados em garantir que o acesso universal ao tratamento e prevenção seja uma realidade para todos", disse a diretora executiva da Rede Global de Pessoas Vivendo com HIV (GNP +), Suzette Moisés-Burton. "No entanto, é imperativo que o acesso aos cuidados seja oferecido sem coerção, garantindo os direitos e a dignidade das pessoas vivendo com HIV. Conclamamos os governos a garantir que a liberdade de fazer escolhas sobre o tratamento e a prevenção seja mantida à medida que revisem suas Diretrizes Nacionais e programas. "

## Referência

JD Lundgren et al. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. *New England Journal of Medicine*. 20 de julho de 2015.