

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

Gupta-Wright A, Corbett EL, van Oosterhout JJ, et al. **Rapid urine-based screening for tuberculosis in HIV-positive patients admitted to hospital in Africa (STAMP): a pragmatic, multicentre, parallel-group, double-blind, randomised controlled trial.**

Lancet. 2018; 392(10144):292–301. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31267-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31267-4)

Resumo do estudo

O estudo STAMP é um ensaio clínico randomizado, multicêntrico, duplo-cego, pragmático, controlado que avaliou se o rastreamento de tuberculose (TB) baseada na urina usando os ensaios lipoarabinomanano Ag (TB-LAM) e Xpert MTB/RIF, além de rastreamento no escarro usando Xpert, melhorou a mortalidade em comparação com o rastreamento no escarro isoladamente, entre os pacientes HIV-positivos admitidos em dois hospitais na África do Sul e no Malawi.

Cenário de Estudo

- Unidades de internamento do Hospital Central de Zomba, no Malawi, que é um hospital distrital e de referência, e o Hospital Edendale, na África do Sul, que é um grande hospital de referência urbano.

Métodos

- Todos os pacientes admitidos nas enfermarias foram selecionados pela equipe do estudo durante a semana, e quem tivesse ≥ 18 anos de idade e fossem HIV-positivos. e foi elegível para participar do estudo
- Os pacientes foram excluídos do estudo os que estivessem atualmente em tratamento para TB, tivessem sido tratados para TB nos últimos 12 meses, tivessem feito terapia preventiva com isoniazida nos últimos 6 meses, não tivessem ou não desejassem fornecer consentimento informado, morassem fora da área de abrangência do hospital ou que estivessem internados no hospital por >48 horas no momento do rastreamento.
- Os participantes de cada local foram aleatoriamente designados (1:1) para o grupo de rastreamento de TB padrão ou para o grupo de rastreamento de TB de intervenção, independentemente de sintomas ou apresentação clínica.
- Uma amostra de urina e uma amostra de escarro espontaneamente expectorado foram coletadas pela equipe do estudo para todos os participantes e enviadas para o laboratório de estudo.
- Os técnicos laboratoriais, que conheciam a alocação dos grupos, testaram amostras de escarro em ambos os grupos usando o teste Xpert MTB/RIF, e a urina de participantes do grupo de intervenção apenas com TB-LAM e Xpert.

- O manejo clínico dos participantes foi feito pela equipe clínica de acordo com as diretrizes locais e nacionais e foi independente da equipe do estudo.
- Os profissionais clínicos desconheciam a alocação de grupos e só foram informados se os testes de triagem de TB eram positivos, negativos ou não realizados.
- A equipe do estudo documentou os eventos clínicos dos participantes durante a admissão hospitalar, incluindo quaisquer investigações e diagnóstico adicionais de TB, início do tratamento da TB, alta e óbito.
- Para os participantes que receberam alta hospitalar com vida, o acompanhamento ocorreu após 56 dias por meio de atendimento ambulatorio, por telefone ou por visitas domiciliares, incluindo entrevistas com parentes próximos, se necessário.
- O desfecho primário foi a mortalidade por todas as causas aos 56 dias após a inscrição.
- Populações pré-especificadas de alto risco para análise de subgrupo foram aquelas com baixa contagem inicial de CD4 (<100 células/microlitro), anemia severa (hemoglobina <8 gramas/decilitro) ou suspeita clínica de TB documentada na admissão.
- Os desfechos secundários incluíram tempo de internamento, TB confirmada por diagnóstico microbiológico e TB clinicamente diagnosticada, que foi definida como a decisão de iniciar o tratamento da TB na ausência de confirmação por diagnóstico microbiológico.
- Todas as análises foram por intenção de tratar e os cálculos de diferença de risco foram ajustados para o efeito do local de estudo.

População de estudo e seguimento

- Entre outubro de 2015 e setembro de 2017, 4788 adultos HIV-positivos foram selecionados, dos quais 1928 (40%) eram inelegíveis e 2600 (54%) foram aleatoriamente designados para os grupos de estudo.
- Na análise final por intenção de tratar, 1287 participantes foram incluídos em cada grupo, para um total de 2574, e 27 (1%) que deveriam ter acompanhamento de 56 dias após a alta foram perdidos.
- As características iniciais eram semelhantes entre os participantes dos grupos de estudo, com uma média de idade de 39,6 anos (desvio padrão de 11,7 anos) e 57% eram mulheres.
- A mediana da contagem de CD4 foi de 227 células/microlitro (intervalo interquartil [IQR] 79–436), e 84% dos participantes conheciam seu diagnóstico de HIV antes da admissão, dos quais 86% estavam em terapia antirretroviral (TARV).
- Na admissão, 29% tinham contagem de CD4 <100 células/microlitro, 23% anemia severa, 90% tinham um ou mais sintomas de TB (tosse, febre, perda de peso ou sudorese noturna) e 39% tinham suspeita clínica de tuberculose.
- A urina foi fornecida por 99% dos participantes, enquanto apenas 57% produziram escarro (39% no Malawi e 75% na África do Sul).

Resultado Primário

- Após 56 dias, 21% dos participantes no grupo submetido ao tratamento padrão e 18% dos do grupo de intervenção tinham morrido (diferença de risco ajustada -2,8%, intervalo de confiança [IC] de 95% -5,8 a 0,3, $p = 0,074$)
- A mortalidade no grupo de intervenção foi significativamente menor do que no grupo de tratamento padrão para os três subgrupos de alto risco pré-especificados: participantes com CD4 <100 células/microlitro (diferença de risco ajustada -7,1%, IC 95% -13,7 a -0,4, $p =$

0,036), participantes com anemia severa (diferença de risco ajustada -9,0%, IC 95% -16,6 a -1,3, $p = 0,021$) e participantes com suspeita clínica de TB na admissão (diferença de risco ajustada -5,7%, IC 95% -10,9 a -0,5, $p = 0,033$).

- No geral, 36 pacientes precisariam passar por triagem aplicando a intervenção do estudo (ou seja, TB-LAM e Xpert de urina) para evitar uma morte.

Resultados Secundários

- A duração mediana da internamento foi de 6 dias (IQR 2-11) e não houve diferença entre os dois grupos.
- A TB foi diagnosticada em 22% dos participantes do grupo de intervenção e 15% no grupo de tratamento padrão (diferença de risco ajustada 7,3%, IC 95% 4,4 a 10,2, $p < 0,0001$).
- Comparado com o grupo de tratamento padrão, o grupo de intervenção teve mais diagnósticos microbiológico de TB para a confirmação (7% vs 16%, diferença de risco ajustada 9,9%, IC 95% 7,5 a 12,4, $p < 0,0001$) e menos casos de TB clinicamente diagnosticados (9% vs 6%, diferença ajustada de risco -3,1%, IC 95% -4,9 a -1,4, $p = 0,0004$).
- No geral, 14 pacientes precisariam passar por triagem usando a intervenção do estudo para evitar um diagnóstico errado de TB.

Análises post-hoc

- Os diagnósticos de TB no grupo de intervenção, comparados com o grupo de tratamento padrão, foram maiores em participantes com contagem de CD4 ≥ 100 células/microlitro (aumento do risco absoluto ajustado de 7,0%, IC 95% 4,1 a 10,0) e naqueles sem suspeita clínica de TB na admissão (aumento do risco absoluto ajustado de 8,0%, IC 95% 5,0 a 11,1).
- O maior aumento nos diagnósticos de TB no grupo de intervenção foi observado no subgrupo de anemia severa, com um aumento de risco ajustado de 18,6% (IC 95% 11,5 a 25,6).
- No grupo de intervenção, o TB-LAM proporcionou o maior rendimento diagnóstico (75% de 210 pacientes com tuberculose confirmada microbiologicamente), comparado com 35% com Xpert de urina e 40% com Xpert de escarro, com um rendimento diagnóstico incremental de 41% em relação a TB-LAM, 6% em relação a Xpert de urina e 14% em relação a Xpert de escarro.

Análise crítica

Este ensaio controlado randomizado, pragmático, multicêntrico, duplo-cego mostrou que o exame de TB baseado na urina de pacientes HIV-positivos não reduziu significativamente a mortalidade geral aos 56 dias, mas mostrou um benefício de sobrevivência nos indivíduos com baixa contagem de CD4, anemia severa, ou suspeita clínica de TB. Este estudo também demonstrou que a triagem da TB com base na urina aumentou os diagnósticos de TB comparativamente à triagem de escarro isolada, e que o exame TB-LAM de urina teve um rendimento diagnóstico mais elevado do que o Xpert de urina.

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

- A Organização Mundial de Saúde (OMS) recomenda o teste de escarro Xpert como um teste de diagnóstico em pacientes com suspeita de TB¹, no entanto, neste estudo, ele foi usado como teste de triagem em todos os pacientes HIV-positivos, independentemente da suspeita clínica de TB. Portanto, é possível que uma proporção maior de diagnósticos errados de TB ocorresse em contextos do mundo real do que no grupo de tratamento padrão deste estudo.
- O período de seguimento de 56 dias (8 semanas) pode ter sido muito curto para captar diferenças significativas na mortalidade, especialmente entre aqueles com doença menos avançada.
- Este estudo foi desenvolvido para detectar uma diferença de mortalidade de $\geq 5\%$, portanto, pode não ter captado pequenas reduções na mortalidade, que foram previamente documentadas com o uso de LAM de urina para pacientes HIV-positivos internados com suspeita clínica de TB.²
- Os pacientes que não puderam dar o consentimento foram excluídos, incluindo aqueles que estavam gravemente doentes, que é um grupo que tem maior probabilidade de se beneficiar do diagnóstico precoce de TB.
- Os dois hospitais do estudo eram ambos centros de referência, com coleta de espécimes relativamente rápida e tempo de resposta curto para os resultados dos testes laboratoriais, o que limita a generalização desses achados a ambientes com menos recursos.
- Diferenças na prevalência de TB local entre os dois locais provavelmente tiveram impacto a tomada de decisão clínica, incluindo diferenças na suspeita clínica de TB na admissão (51% na África do Sul versus 27% no Malawi), obtenção de radiografias de tórax (74% dos participantes na África do Sul versus 23% no Malawi) e o valor preditivo positivo global dos testes de triagem de TB.

Implicações

Este ensaio controlado randomizado, duplo-cego, pragmático, multicêntrico na África do Sul e Malawi mostrou que a triagem de tuberculose à base de urina entre todos os pacientes HIV-positivos hospitalizados reduziu a mortalidade em três subgrupos de alto risco. Também demonstrou um aumento significativo no número de diagnósticos de TB feitos, com a maioria dos benefícios diagnósticos atribuíveis ao uso de TB-LAM de urina. Os exames de LAM de urina não são caros, e amostras de urina são geralmente mais fáceis de obter do que amostras de escarro em ambientes hospitalares. Atualmente, a OMS recomenda o uso de ensaios LAM de urina como um teste diagnóstico para indivíduos HIV-positivos com contagem de CD4 <100 células/microlitro e sinais ou sintomas de TB.³ Este estudo fornece evidências de que a expansão do uso de testes LAM de urina para testar todos os pacientes HIV-positivos hospitalizados com anemia grave ou contagem de CD4 <100 células/microlitro, independentemente dos sintomas de TB, e nos casos de suspeita clínica de TB, independentemente da contagem de CD4, poderia reduzir a mortalidade em ambientes de alta prevalência. Expandir ainda mais o uso de LAM de urina para testar todos os pacientes HIV-positivos hospitalizados também pode ter um impacto significativo na saúde pública, reduzindo a morbidade relacionada à TB e a transmissão subsequente de TB não diagnosticada.

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.

Referências

- 1) World Health Organization. Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children: policy update. Geneva: World Health Organization, 2013.
- 2) Peter JG, Zijenah LS, Chanda D, et al. Effect on mortality of point-of-care, urine-based lipoarabinomannan testing to guide tuberculosis treatment initiation in HIV-positive hospital inpatients: a pragmatic, parallel-group, multicountry, open-label, randomized controlled trial. *Lancet*. 2016; 387: 1187–97.
- 3) World Health Organization. The use of lateral flow urine lipoarabinomannan assay (LF-LAM) for the diagnosis and screening of active tuberculosis in people living with HIV: policy. Geneva: World Health Organization, 2015.