

ICAP Journal Club

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

Cattamanchi A, Reza TF, Nalugwa T, et al. **Multicomponent Strategy with Decentralized Molecular Testing for Tuberculosis.** *N Engl J Med.* 2021;385(26):2441-2450

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2105470>

Resumo do Estudo

O estudo aleatorizado tipo cluster XPEL-TB teve por objetivo determinar se a realização de testes moleculares de tuberculose (TB) a nível local, juntamente com uma reestruturação orientada dos fluxos de trabalho nas clínicas e um feedback mensal do desempenho, poderiam melhorar o diagnóstico e tratamento da TB, em comparação com tratamentos normais.

Local do Estudo

- Vinte centros de saúde comunitária na Uganda.
- Todos os centros efectuaram baciloscopias de escarro locais, como método primário para diagnosticar a TB na data de início do estudo, ficando ligados a um estabelecimento de saúde central (o centro) que efectuou testes Xpert.

Métodos

- Incluíram-se no estudo adultos (≥ 18 anos de idade) que tivessem feito testes de TB num dos centros do estudo, desde que estivessem inscritos em pelo menos um registo nacional para doentes com sintomas de TB ou que tivessem feito testes de TB ou estivessem a receber tratamento para a TB.
- Os centros de saúde foram distribuídos aleatoriamente (1:1) ou para o grupo de intervenção ou para o de controlo, sendo estratificados de acordo com a proporção de doentes a receber tratamento da TB no prazo de 14 dias depois de se terem apresentado para avaliação na linha de base.
- Centros de saúde do grupo de intervenção:
 - Receberam um dispositivo GeneXpert Edge para poderem fazer testes moleculares locais com Xpert, como testes de primeira linha da TB.
 - Foram submetidos a um processo estruturado de redefinição e racionalização dos seus fluxos de trabalho nas suas clínicas, laboratórios e farmácias, de forma a facilitar análises e o início do tratamento no primeiro dia.

- Receberam uma ficha de avaliação por mês, com indicadores de desempenho relacionados com a avaliação diagnóstica da TB, para encorajar um melhoramento contínuo da qualidade.
- Os centros de saúde do grupo de controlo continuaram a aderir às directrizes nacionais para avaliação diagnóstica da TB com uma baciloscopia de escarro feita no local e ainda o envio de amostras de saliva de doentes de alto risco para centros de testes Xpert.
- Os dados demográficos, clínicos e dos resultados foram abstraídos dos registos da TB.
- O resultado primário foi o número de indivíduos que receberam tratamento para TB confirmada (definida como sendo um resultado positivo num teste molecular ou baciloscopia de escarro) no prazo de 14 dias após a sua apresentação ao centro de saúde, para avaliação da TB, durante o período de intervenção de 16 meses.
- Os resultados secundários incluíram o número e proporção de indivíduos que fizeram testes de TB de acordo com as directrizes nacionais, que receberam um diagnóstico de TB confirmada no dia em que se apresentaram, ou no prazo de 14 dias após o mesmo, que receberam tratamento para TB confirmada no primeiro dia ou no prazo de 14 dias, o período de tempo até ao diagnóstico de TB e o período de tempo até ao tratamento da TB.

População do Estudo e seu Seguimento

- Atribuíram-se dez centros de saúde a cada grupo.
- Entre Outubro de 2018 e Fevereiro de 2020, 12.934 indivíduos fizeram análises de TB nos centros do estudo, e 10.644 deles demonstraram ser elegíveis e foram incluídos no estudo, colocando-se 5.546 nos centros de saúde do grupo de intervenção e 5.098 nos centros de saúde do grupo de controlo.
- Os indivíduos tinham em média 40 anos de idade; 60,1% eram mulheres e 43,8% viviam com HIV, e distribuíram-se características semelhantes entre os grupos do estudo.

Resultado Primário

- Durante o período de intervenção de 16 meses, 342 doentes receberam tratamento para TB confirmada no prazo de 14 dias após a sua apresentação para avaliação nos centros de saúde do grupo de intervenção, em comparação com 220 doentes nos centros de saúde do grupo de controlo (risco relativo ajustado [RRA] de 1,56; Intervalo de confiança [IC] de 95%, 1,21 a 2,01).
- Em análises de subgrupos, o número de doentes que receberam tratamento para TB confirmada no prazo de 14 dias foi superior no grupo de intervenção, nas pessoas a viver com HIV (RRA, 1,78; IC de 95%, 1,15 a 2,77) e nas pessoas sem infecção de HIV (RRA, 1,46; IC de 95%, 0,98 a 2,18), embora neste último grupo a comparação não tivesse importância estatística.

Resultados Secundários aos Testes de TB

- O número de indivíduos que fizeram testes de TB de acordo com as directrizes nacionais foi superior nos centros de saúde do grupo de intervenção do que nos centros de saúde do grupo de controlo (RRA, 1,85; IC de 95%, 1,21 a 2,82), verificando-se o mesmo no número

de indivíduos que obtiveram diagnósticos de TB confirmada no primeiro dia (RRA, 1,89; IC de 95%, 1,39 a 2,56) ou no prazo de 14 dias (RRA, 1,28; IC de 95%, 0,99 a 1,66).

- De todos os indivíduos submetidos a avaliações da TB, uma proporção mais elevada fez testes de acordo com as directrizes nacionais (RRA, 1,56; IC de 95%, 1,39 a 1,78) e recebeu diagnósticos de TB confirmada no primeiro dia (RRA, 1,42; IC de 95%, 0,99 a 2,02) nos centros de intervenção, em comparação com os centros de controlo, ao passo que a proporção que obteve diagnósticos no prazo de 14 dias não foi significativamente diferente (RRA, 0,98; IC de 95%, 0,73 a 1,31).
- O número médio geométrico ajustado de dias até ao diagnóstico de TB foi 51% (IC de 95%, 38 a 61) mais reduzido no grupo de intervenção do que no grupo de controlo.

Resultados Secundários de Tratamento da TB

- O número de indivíduos que receberam tratamento para TB confirmada no primeiro dia foi mais elevado nos centros de saúde do grupo de intervenção do que nos centros de saúde do grupo de controlo (RRA, 2,38; IC de 95%, 1,57 a 3,61), verificando-se o mesmo no número de indivíduos que receberam tratamento no prazo de 14 dias (RRA, 1,56; IC de 95%, 1,21 a 2,01).
- Dos indivíduos submetidos a uma avaliação da TB, uma proporção maior recebeu tratamento para TB confirmada nos centros de intervenção do que nos centros de controlo no primeiro dia (RRA, 2,18; IC de 95%, 1,17 a 4,05) e dentro de 14 dias (RRA, 1,15; IC de 95%, 0,80 a 1,64), embora este último valor não seja significativo.
- O número médio geométrico ajustado de dias de tratamento da TB foi 65% (IC de 95%, 44 a 79) mais baixo no grupo de intervenção do que no grupo de controlo.

Análise Crítica

Este estudo aleatorizado tipo cluster concluiu que uma intervenção com múltiplos componentes, incluindo a disponibilidade de testes moleculares de TB no local, a reestruturação dos fluxos de trabalho em cada clínica e um feedback viabilizado a intervalos mensais, resultaram numa maior taxa de tratamento de casos de TB confirmada no prazo de 14 dias após a apresentação, em comparação com os cuidados normalmente viabilizados em clínicas de saúde comunitária. Além disso, a intervenção melhorou a realização e preparação das etapas precedentes na cascata de cuidados, o que fez com que mais doentes fizessem testes de TB, de acordo com as directrizes nacionais, e recebessem um diagnóstico de TB confirmada.

Ao interpretar as conclusões do estudo, devem considerar-se os seguintes aspectos:

- A intervenção foi uma estratégia com múltiplos componentes, pelo que não foi possível avaliar os efeitos distintos de cada componente.
- O resultado primário foi modificado seis meses depois do início do estudo. O resultado primário original foi a proporção de indivíduos que receberam tratamento para TB confirmada no prazo de 14 dias após a sua apresentação, no grupo que fez análises de TB, não se verificando qualquer diferença entre os braços do estudo em termos deste resultado. Contudo, esta modificação foi efectuada antes da análise dos dados, pois os

investigadores acharam que o número de indivíduos tratados reflectia melhor o efeito pretendido da intervenção, que foi concebida para colmatar lacunas em toda a cascata de avaliação diagnóstica de tratamento da TB.

- O período do estudo também foi alterado de 18 para 16 meses, devido ao impacto previsto da COVID-19 sobre os cuidados e tratamento dos indivíduos com TB. É provável que isto tenha reduzido o tamanho das amostras e o seu poder para detectar diferenças significativas entre os grupos.
- Excluíram-se as crianças e adultos com TB extrapulmonar, pelo que não se sabe qual foi o impacto da intervenção nestas populações.
- O número médio de avaliações de TB por centro de saúde foi de 617 indivíduos nos locais de intervenção e 394 indivíduos nos locais de controlo. Isto sugere a presença de um desequilíbrio entre locais no que se refere à prevalência de TB ou outros factores, ou então que a intervenção fez aumentar o número de pessoas submetidas a uma avaliação da TB. Para minimizar a possibilidade de um desequilíbrio entre os braços do estudo, os investigadores recolheram dados antes da aleatorização dos centros incluídos na aleatorização estratificada e restrita, embora o número de centros de saúde fosse reduzido.
- Os efeitos da estratégia do estudo sobre o diagnóstico e resultados do tratamento da TB foram menos robustos no 14º dia do que no 1º dia, o que se deve principalmente ao facto de que mais pessoas retornaram à clínica após a consulta inicial, ou para fazer testes adicionais ou para iniciar tratamento.
- Este estudo foi altamente pragmático e incluiu muito poucos critérios de elegibilidade, a dispensa de um consentimento informado, a presença de muito poucos técnicos do estudo em cada centro e uma dependência dos dados normalmente recolhidos para avaliar resultados de estudos. Isto aumenta a generalizabilidade das conclusões do estudo em relação a contextos do mundo real.

Implicações

O estudo aleatorizado tipo cluster XPEL-TB descobriu que uma intervenção com múltiplos componentes, que descentralizou os testes moleculares e abordou obstáculos à avaliação da TB a nível de centro, resultou num aumento do número de pessoas diagnosticadas com TB confirmada e devidamente tratadas em centros de saúde comunitária na Uganda. À medida que se forem disponibilizando plataformas adicionais para a descentralização de testes moleculares, estes resultados irão apoiando a implementação dos mesmos a nível de centros de saúde comunitária em países com grande prevalência de TB, juntamente com outras estratégias viáveis para a promoção de serviços de TB de boa qualidade.