

O Journal Club do ICAP foi criado para informar às equipes ecolegas do ICAP sobre o que existe de mais recente na literatura científica, através de um resumo sucinto e uma análise crítica de estudos importantes, suas implicações na prática clínica.

## Artigo

Jani IV, Meggi B, Loquiha O, et al. **Effect of point-of-care early infant diagnosis on antiretroviral therapy initiation and retention of patients: A cluster-randomised trial (Efeito do diagnóstico precoce em bebês no ponto-de-atendimento sobre o início da terapia antirretroviral e retenção de pacientes: um estudo randomizado por clusters)**. *AIDS*. 2018. Publicado online antes de ser impresso. doi: 10.1097/QAD.0000000000001846

## Resumo do estudo

Este estudo controlado e randomizado por clusters, no qual se avaliou o efeito da testagem precoce para HIV em bebês no ponto-de-atendimento (PDA) sobre as taxas de início e retenção à terapia antirretroviral (TARV) entre bebês HIV-positivos que se apresentaram para diagnóstico precoce em unidades sanitárias em Moçambique.

### Cenário de Estudo

- Clínicas públicas de atenção primária em saúde em regiões urbanas, periurbanas e rurais em Moçambique.

### Métodos

- As unidades sanitárias eram elegíveis para inclusão caso oferecessem diagnóstico precoce de rotina para bebês e serviços de TARV para aquelas que tivessem pelo menos um bebê HIV-positivo por mês e ficassem a menos de 100 quilômetros de distância da capital de cada província.
- Os bebês expostos ao HIV poderiam participar no estudo caso se apresentassem para testagem precoce de HIV após encaminhamento pelas maternidades, clínicas de imunização, consultas de nutrição ou programas para crianças saudáveis.
- Excluíram-se os bebês que tivessem testagem positiva para HIV realizada anteriormente e, já estivessem em TARV, tivessem mais de 18 meses de idade ou tivessem doenças graves que pudessem ser exacerbadas pela testagem.
- Selecionaram-se aleatoriamente dezesseis centros de saúde entre 48 centros elegíveis, randomizando os mesmos (1:1) ou para o grupo PDA ou para o grupo de cuidados padrão (CP) dentro do estudo.
- Nos centros do grupo PDA, os enfermeiros receberam formação sobre como utilizar o dispositivo Alere q (baseado em ácidos nucleicos) do PDA para o diagnóstico precoce em bebês, utilizando amostras de sangue capilar extraídas através de picadas no calcanhar ou dedo do pé. Cada teste leva aproximadamente 50 minutos para processamento e pede-se aos cuidadores para esperarem pelos resultados.
- Os centros de saúde do grupo CP utilizaram laboratórios de referência existentes para testagem infantil precoce. Amostras de sangue capilar, foram coletadas em cartões de amostra

sêca e enviadas para laboratórios centrais para análise, e os resultados foram devolvidos aos centros eletronicamente, usando tecnologia móvel.

- Efectuaram-se, em ambos grupos testes de confirmação, utilizando-se o mesmo método utilizado no teste inicial.
- Os enfermeiros de ambos grupos foram orientados a encaminhar os bebês com resultados HIV-positivos à consulta de início do TARV no mesmo dia, assim que se recebessem os resultados dos testes. Cuidados clínicos adicionais foram viabilizados de acordo com as directrizes nacionais, tendo o pessoal do estudo proporcionado um nível mínimo de supervisão para tal.
- Os resultados primários do estudo foram: proporção de bebês HIV-positivos iniciando a TARV dentro de 60 dias após a recolha de amostra; e a proporção de bebês HIV-positivos que iniciaram TARV e que foram retidos em cuidados ao fim de 90 dias de seguimento. Os pacientes foram considerados retidos nos cuidados se eles visitaram a unidade sanitária nos últimos 30 dias.
- Os resultados secundários foram: mediana da idade dos bebês quando os seus cuidadores receberam o resultado do teste; mediana do número de dias decorridos entre a recolha da amostra e a data em que os cuidadores receberam o resultado do teste; mediana da idade dos bebês quando iniciaram TARV; e mediana do número de dias decorridos entre a recolha da amostra e o início da TARV.
- Dados foram recolhidos através dos registos clínicos diagnósticos precoces de rotina, de processos clínicos de pacientes, e da base de dados nacional de diagnósticos precoces em bebês.
- Análises estatísticas empregaram equações de estimativa generalizadas (GEE) para determinar estimativas do risco relativo (RR), ajustadas à idade e sexo dos bebês e a correlação intra-cluster.

#### População do Estudo e Seguimento

- Entre Setembro de 2015 e Outubro de 2016, 2034 bebês foram incluídos na análise do grupo do PDA e 1876 bebês no grupo do CP. Destes, 175 bebês do grupo do PDA e 102 bebês do grupo CP tiveram resultados positivos para o teste do HIV.
- A maioria das mães (92,0%) recebeu TARV, e 92,6% dos bebês receberam profilaxia com nevirapina.
- Os bebês do grupo do PDA eram mais velhos na data de recolha das amostras (mediana de 40 dias, amplitude interquartilica [IQR] de 31–96) do que os do grupo do CP (mediana de 33 dias, IQR de 31–48;  $p < 0,001$ ).
- Não se observaram diferenças significativas em relação ao sexo, regimes de tratamento materno e infantil, e proporção de bebês HIV-positivos entre os dois grupos do estudo.
- Realização de testes confirmatórios dos bebês com resultados positivos foram mais frequentes no grupo do PDA (54,6%) do que no grupo do CP (13,9%).
- Quando os resultados já estavam disponíveis na unidade sanitária 99,4% (174/175) dos cuidadores no grupo do PDA receberam os resultados, em comparação com 62,7% (64/102) no grupo do CP.
- Entre os bebês HIV-positivos que receberam os seus resultados, 94,3% no grupo do PDA iniciaram a TARV, em comparação com 76,6% no grupo do CP.

- O tempo decorrido entre a recepção do resultado pelo cuidador e o início da TARV foi semelhante entre os grupos do (mediana de 0 dias, IQR 0–1) e do grupo CP (mediana de 0 dias, IQR 0–0;  $p=0.768$ ).

### Resultados Primários

- Mais bebês HIV-positivos iniciaram a TARV dentro de 60 dias após a recolha das amostras no grupo do PDA do que no grupo do PDC (89,7% v. 12,8%; RR ajustado [RR<sub>adj</sub>] 7,34, com um intervalo de confiança de 95% [CI] 4,7–11,5).
- A retenção ao tratamento por 90 dias após o início da TARV foi mais elevada no grupo do PDA do que no grupo do CP (61,6% v. 42,9%; RR<sub>adj</sub> 1,40, 95% CI 1,1–1,9).

### Resultados Secundários

- A mediana da idade no momento do do recebimento do resultado dos testes foi menor no grupo do PDA (41 dias, IQR 31–98) do que no grupo do CP (172 dias, IQR 123–237;  $p<0,001$ ).
- Mediana do tempo médio decorrido entre a recolha das amostras e a recepção dos resultados pelo cuidadores foi de 0 dias (IQR 0–0) no grupo do PDA e 125 dias (IQR 84–185) no grupo do CP ( $p<0,001$ ).
- Mediana da idade no momento do início da TARV foi de 127 dias (IQR 58–268) no ramo do PDA e 202 dias (IQR 153–278) no grupo do CP ( $p<0,001$ ).
- A mediana do tempo decorrido desde a recolha das amostras até o início da TARV foi de 0 dias (IQR 0–1) no grupo do PDA e 127 dias (IQR 44–154) no grupo dos CP ( $p<0,001$ ).

### **Análise crítica**

Este estudo randomizado por clusters demonstrou que a utilização da tecnologia do PDA para testagem precoce de HIV em bebês aumentou significativamente a proporção de bebês HIV-positivos que iniciaram a TARV dentro de 60 dias e estava associada a uma maior retenção ao tratamento 90 dias após o início da TARV. Tal como seria de esperar, a tecnologia do PDA reduziu consideravelmente o tempo de retorno dos resultados para os cuidadores, o que contribuiu para que os bebês HIV-positivos iniciassem a TARV mais precocemente, já que a maioria iniciou a terapia no próprio dia em que receberam os resultados.

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

- No grupo do PDC, a mediana de tempo de retorno dos resultados dos testes foi de cerca de quatro meses, um período consideravelmente mais longo do que o recomendado pela Organização Mundial de Saúde (OMS), que é de quatro semanas ou menos<sup>1</sup>, e apenas 64 dos 102 resultados positivos foram informados aos cuidadores, o que sugere uma perda de seguimento significativa após a recolha das amostras. Portanto os benefícios relativos dos testes no PDA, verificados neste estudo, não podem ser generalizáveis para outros contextos com tempos de retorno do laboratório mais curtos e medidas de seguimento mais fortes para resultados positivos.
- Neste estudo, definiu-se o tempo de retorno como sendo o tempo decorrido entre a recolha da amostra e o momento em que os cuidadores receberam os resultados; porém,

também seria importante determinar quanto tempo levou até que os resultados chegassem à unidade sanitária, para se compreender melhor os atrasos observados no grupo CP.

- A mediana do tempo de retorno dos resultados para os cuidadores de bebês HIV-positivos foi mais longo (152,5 dias) do que a mediana do tempo para todos os testes (positivos ou não) (125 dias), o que sugere não existir um sistema de busca ativa que informe aos cuidadores sobre o resultado positivo dos seus bebês.
- Embora as análises tenham sido ajustadas para cluster, por unidade sanitária, o estudo não avaliou as características específicas de cada unidade sanitária, que pudessem contribuir para o desempenho ao longo da cascata como, por exemplo, o volume de pacientes ou a distância até os laboratórios locais.
- Os dados recolhidos limitaram-se a dados programáticos de rotina e não incluíram, portanto, as razões pelas quais os bebês em TARV se perderam no seguimento. Dado que os bebês do grupo braço do CP eram consideravelmente mais velhos quando iniciaram a TARV do que os do grupo do PDA, é possível que o nível reduzido de retenção verificado no grupo do PDC tenha sido causado, em parte, por um aumento da mortalidade devido ao atraso do início da TARV.
- De forma geral, a retenção 90 dias após o início da TARV foi baixa, com menos de dois-terços de retidos em ambos os grupos, o que sugere a necessidade de efectuar intervenções adicionais para melhorar a retenção ao tratamento.
- Este estudo não avaliou os resultados clínicos, portanto são necessárias investigações adicionais para avaliar o impacto da testagem de HIV em bebês com PDA sobre a morbidade e mortalidade dos bebês que vivem com HIV.
- Este estudo incluiu apenas bebês que regressaram e foram submetidos a testagem precoce para o HIV, e não todos os bebês que nasceram expostos ao HIV nas unidades sanitárias. A testagem para HIV com PDA ao nascimento está sendo atualmente avaliada, e prevê-se que, se forem adoptados, melhorarão mais ainda a retenção na cascata de prevenção e tratamento do HIV.<sup>2</sup>

## Implicações

Este estudo randomizado por clusters demonstrou que a utilização da tecnologia do PDA para testagem precoce de HIV em bebês expostos ao HIV melhorou as taxas de início da TARV e retenção ao tratamento em cenários clínicos da vida real. Além disso, os bebês diagnosticados com HIV por meio da tecnologia do PDA iniciaram TARV mais cedo, devido, em grande parte, a uma redução considerável do tempo que passou até que os cuidadores recebessem os resultados dos testes. O aumento do acesso ao teste de HIV através do PDA pode ser benéfico em contextos onde os serviços de laboratório são limitados e os resultados não possam ser obtidos dentro de quatro semanas, tal como recomendado pela OMS.<sup>1</sup> A utilização da tecnologia do PDA pode ainda melhorar a cascata de tratamento, através da entrega dos resultados aos cuidadores no mesmo dia da realização do teste, reduzindo assim o número de bebês crianças que perdem o seguimento antes dos resultados ficarem disponíveis. A medida que os programas oferecem diagnóstico precoce de HIV para bebês expostos e início imediato de TARV para aqueles identificados HIV-positivos, deve-se considerar a utilização da tecnologia do PDA para melhorar os resultados nos locais que não contam com serviços de laboratório eficazes.

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](mailto:caw2208@columbia.edu).

## Referências

- 1) Organização Mundial de Saúde. *Recommendations on the diagnosis of HIV infection in infants and children* (Recomendações sobre o diagnóstico da infecção de HIV em bebês e crianças). Genebra, 2010. <http://www.who.int/hiv/pub/paediatric/diagnosis/en/>
- 2) Jean-Philippe P, Spiegel H, Gnanashanmugam D, et al. HIV Birth testing and linkage to care for HIV-infected infants (Testes de HIV após o Nascimento e ligação aos cuidados para bebês infectados com HIV). *AIDS*. 2017;31(13):1797–1807