

INCIDÊNCIA DE FALÊNCIA TERAPÊUTICA AOS REGIMES DE TRATAMENTO ANTIRRETROVIRAL (TARV) DE PRIMEIRA ESCOLHA EM CRIANÇAS MENORES DE 15 ANOS EM MOÇAMBIQUE, ANO DE 2019

INTRODUÇÃO

Moçambique tem uma das maiores epidemias de HIV em crianças no continente africano. Estimava-se que 150 mil crianças entre 0 a 14 anos viviam com HIV em 2019¹. Embora o acesso ao Tratamento Antirretroviral (TARV) ainda constitua um desafio, com apenas 63% das crianças vivendo com HIV em TARV em 2019, o número de crianças em TARV aumentou quase 5 vezes nos últimos 10 anos. Este aumento deveu-se, em parte, a implementação da estratégia Testar e Iniciar, iniciada em 2016². A implementação desta estratégia foi acompanhada pela expansão da capacidade laboratorial de testagem de Carga Viral (CV) em todo o país, com objectivo de um melhor monitoramento do TARV e diagnóstico precoce de Falência Terapêutica (FT) em pacientes em TARV.

Até 2016, a suspeita e identificação de FT em Moçambique foi baseada, principalmente, em critérios clínicos e imunológicos pelo provedor de saúde, com baixa sensibilidade e especificidade quando comparado ao teste de CV capaz de detectar falência virológica, principalmente em crianças^{3,4}. Actualmente, o Ministério da Saúde (MISAU) recomenda dois testes de CV separados por três a seis meses, intercalados por sessões de aconselhamento de adesão, avaliação clínica e imunológica. Quando um paciente tem dois dos seguintes três critérios: (1) resultados consecutivos com CV $\geq 1,000$ cópias/ml; (2) progressão clínica da infecção, expressa principalmente por novas infecções e/ou recorrentes ou tumores oportunistas do estadió III ou IV; (3) ou contagem de células T CD4 persistentemente abaixo de 100 células/mm³ após 12 meses de TARV, é considerado como tendo FT e uma mudança de tratamento é recomendada⁵.

Embora o número de crianças em TARV tenha aumentado nos últimos anos, existe pouca ou nenhuma informação sobre a incidência de FT aos regimes de primeira escolha em crianças menores de 15 anos em Moçambique. Desta forma, foi objectivo desta análise estimar a incidência de FT aos regimes de primeira escolha, o Tempo Médio de FT (TMFT) e identificar os regimes terapêuticos com maior incidência de FT entre crianças menores de 15 anos em Moçambique. O conhecimento das taxas de incidência de FT e dos regimes terapêuticos associados a menor incidência pode ajudar os clínicos e fazedores de políticas a escolher e/ou recomendar regimes terapêuticos mais duradouros em pacientes pediátricos.

MÉTODOS

Desenho de estudo

Dados de pacientes submetidos ao Comitê TARV, em 2019, foram extraídos e analisados. O Comitê TARV foi instituído pelo MISAU em 2016 com o objectivo de apoiar os clínicos na tomada de decisão sobre cuidados e tratamento do HIV em todas as unidades sanitárias que oferecem TARV em Moçambique. Este comité é constituído por um grupo de médicos com experiência no tratamento e seguimento de pacientes HIV positivos. Todos os casos de pacientes com suspeita de falência terapêutica são submetidos electronicamente ao comité para revisão. O comité analisa todos os casos e decide se o paciente tem ou não FT e se uma mudança de regime é necessária ou não. O processo de revisão é feito a nível provincial e apenas os casos mais complexos são submetidos para o nível nacional.

Crianças vivendo com HIV, com menos de 15 anos de idade, sem exposição prévia ao TARV foram incluídas na análise. Para cada caso, uma potencial FT tinha sido relatada pelo médico assistente, com base em critérios clínicos, virológicos e/ou imunológicos, de acordo com as directrizes nacionais para o tratamento de HIV em crianças. A informação dos pacientes, como idade, sexo, peso, província de inscrição nos cuidados, histórico de CV e CD4, as datas de início do TARV, submissão ao Comitê TARV e a data de aprovação para a mudança, bem como o tipo de regime de TARV foram extraídos. Nenhum identificador individual como nome ou endereço do paciente ou clínico assistente foi extraído da base de dados. Em vez disso, um número aleatório foi gerado para cada caso e usado como identificador do paciente.

Medições e análises estatísticas

O *desfecho primário foi incidência de FT* definida como casos novos de FT em pacientes dos 0 aos 14 anos, confirmados como tendo FT pelo Comitê TARV, reportado como taxa de incidência (o número de novos casos de FT por 10,000 crianças por ano). O *desfecho secundário foi o Tempo Médio para FT (TMFT)* definido como o tempo médio decorrido desde o início do TARV até a confirmação de FT reportado em número de anos, e o terceiro *desfecho foi o Tempo Médio de Diagnóstico de FT (TMD)* definido como tempo médio decorrido desde o reporte do caso de FT pelo clínico assistente até à data de FT confirmada pelo Comitê TARV. O tempo para FT foi definido como o tempo decorrido desde a data de início do TARV até à data em que a decisão de mudança foi feita pelo Comitê TARV, quer a nível provincial ou nacional. A data da decisão de mudança ao nível nacional foi considerada final se as datas provinciais e nacionais estivessem presentes. Os pacientes com diagnóstico de FT pelo Comitê TARV foram considerados elegíveis e incluídos na análise final e os que foram diagnosticados como não tendo FT ou falta de informação sobre o desfecho de interesse (tipo de regime ou data de diagnóstico ou de início de TARV), foram excluídos da análise.

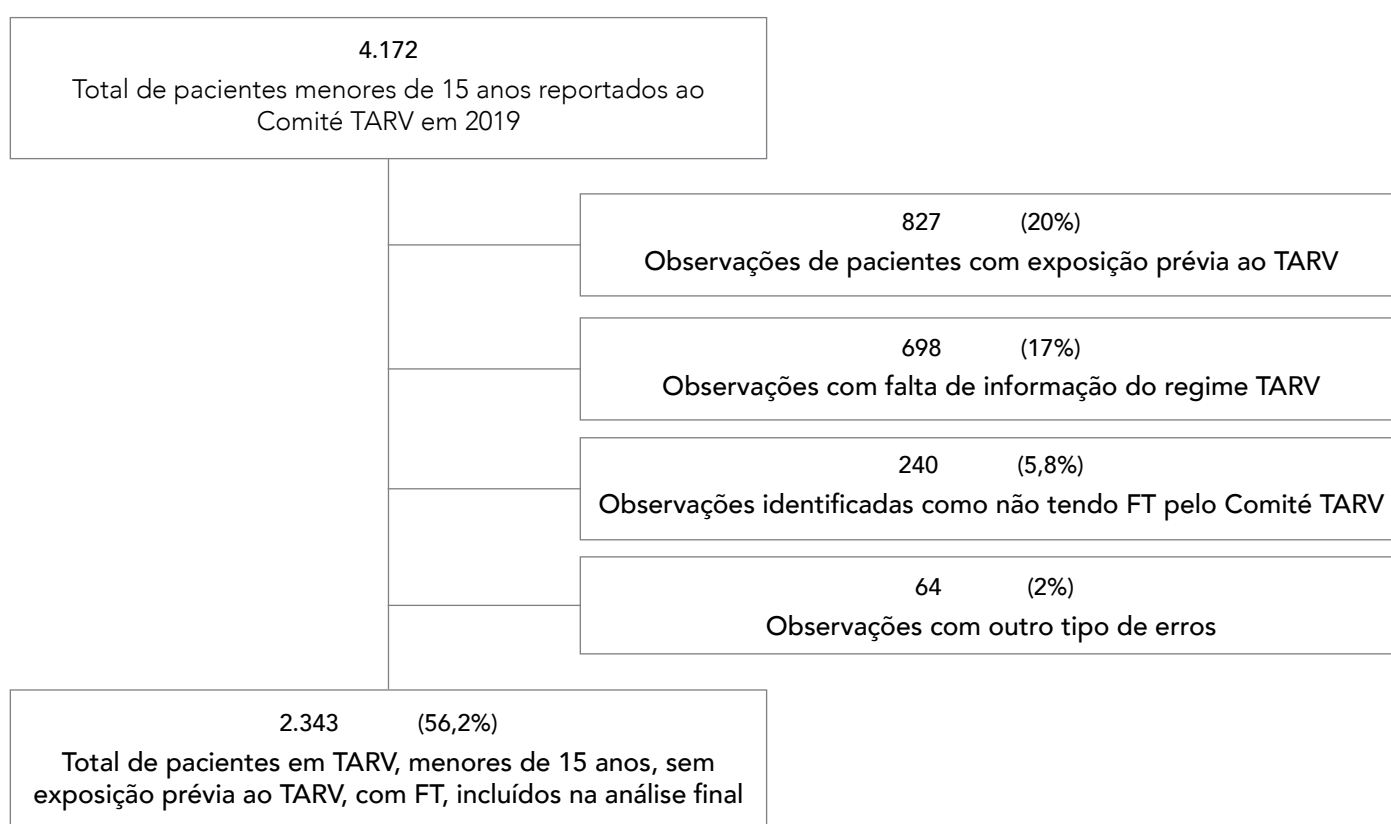
Frequências e percentagens foram usadas para descrever as características sócio-demográficas dos pacientes, como idade, sexo, região de residência, bem como perfil imunológico e virológico, como contagem de células T CD4 e CV, respectivamente. A incidência de FT no ano de estudo foi obtida dividindo o número de crianças com FT confirmadas e o número total de crianças em TARV em 2019. As taxas de incidência específicas por regime foram calculadas multiplicando a incidência anual de FT pela proporção de cada regime entre crianças com FT confirmada. Foi usado o método de bootstrap com 1.000 amostras para calcular os intervalos de confiança de 95%. Foram usados softwares Stata versão 15.1 e RStudio versão 3.1 para a análise de dados.

Resultados

Características dos pacientes

Um total de 4.172 casos de crianças menores de 15 anos foram submetidos ao Comité TARV durante o ano de 2019, dos quais 2.343 (56.2%) sem exposição prévia ao TARV eram elegíveis e foram incluídos na análise. Dos 1.829 (43.8%) não incluídos, 87% (1.589/1.829) dos casos enviados ao comité para revisão foram excluídos devido a vários motivos, incluindo múltiplas exposições prévias ao TARV (827), falta de informação sobre o regime terapêutico (698), vários problemas de qualidade de dados (64) e, 240 casos considerados como não tendo FT (Figura 1). O ano de início do TARV na coorte variou de 2004 a 2019. Vide a figura 1 abaixo.

Figura 1: Fluxograma de selecção de pacientes incluídos na análise



Entre 2.343 crianças incluídas na análise final, a maioria (51.6%) era do sexo masculino; a média de idade foi de 7,4 anos (IC 95: 7,3-7,6); o peso mediano das crianças foi de 19,7 kg (IQR: 15,3-26 kg); e 78% dos pacientes recebiam tratamento em 4 das 11 províncias de Moçambique, nomeadamente: Zambézia (40,8%), Maputo Província (14,0%), Nampula (12,1%) e Gaza (10,8%). Quase 70% dos pacientes estavam nos estadios clínicos II e III da OMS, e quase todos os pacientes que tiveram resultados do teste de CV (99,3%) tinham ≥ 1.000 cópias / ml, enquanto 35,4% (674/1.904) tinham contagem de CD4 < 500 células / mm (Tabela 1).

Tabela 1: Característica da população de estudo

Característica	Crianças menores de 15 anos com FT (N=2,343)
Idade (anos), Média (95%IC)	7.4 (7.3-7.6)
Sexo	
Masculino n (%)	1,210 (51.6%)
Feminino n (%)	1,133 (48.4%)
Peso (Kg), Mediana (IQR)	19.7 (15.3-26)
Província	
Niassa	35 (1.5%)
Cabo Delgado	82 (3.5%)
Nampula	284 (12.1%)
Zambézia	957 (40.8%)
Tete	43 (1.8%)
Manica	38 (1.6%)
Sofala	114 (4.9%)
Inhambane	48 (2.0%)
Gaza	253 (10.8%)
Maputo Província	327 (14.0%)
Maputo Cidade	162 (6.9%)
Características Clínicas, Imunológicas e Viroológicas e TMD	
Estadiamento clínico OMS	
I	391 (23.1%)
II	494 (29.2%)
III	672 (39.7%)
IV	136 (8.0%)
Resultados de CV	
≥1,000 cópias/mL	2,113 (99.3%)
< 1,000 cópias/mL	14 (0.7%)
Resultados de CD4	
≥500 células/mm	1,230 (64.6%)
<500 células/mm	674 (35.4%)
TMD (dias), mediana (IQR)	4 (1-8)

Os regimes¹ com maior número de casos de FT foram AZT+3TC+NVP (94,1%), TDF+3TC+EFV (2,0%) e ABC+3TC+NVP (0,9%) (Tabela 2) e, os regimes com menor número de casos de FT foram d4T+3TC+LPV/r e AZT+3TC+RAL com 0,04% e AZT+3TC+ABC e ABC+3TC+LPV/r com 0,2%.

Tabela 2: Regime de TARV de primeira escolha para crianças menores de 15 anos com Falência Terapêutica

Regime Terapêutico de Primeira escolha	Crianças menores de 15 anos com FT (N=2,343)
AZT+3TC+NVP	2,205 (94.1%)
AZT+3TC+LPV/r	17 (0.7%)
TDF+3TC+EFV	47 (2.0%)
ABC+3TC+NVP	22 (0.9%)
ABC+3TC+LPV/r	4 (0.2%)
AZT+3TC+EFV	15 (0.6%)
d4T+3TC+NVP	10 (0.4%)

Regime Terapêutico de Primeira escolha	Crianças menores de 15 anos com FT (N=2,343)
TDF+3TC+NVP	10 (0.4%)
ABC+3TC+EFV	7 (0.3%)
AZT+3TC+ABC	4 (0.2%)
AZT+3TC+RAL	1 (0.0%)
d4T+3TC+LPV/r	1 (0.0%)
Outros*	-

* Os regimes como AZT+3TC+ATV/r e TDF+3TC+LPV/r não apresentaram casos de FT na coorte estudada.

Incidência de Falência Terapêutica e Tempo Médio de FT (TMFT)

A incidência de falência ao TARV entre crianças menores de 15 anos, sem exposição prévia ao TARV, foi de 246,0 (IC 95%: 101,2-390,8) casos de FT em 10.000 crianças por ano (aproximadamente 2,5 FT por 100 crianças por ano). Os regimes com maior incidência de FT incluíram AZT+3TC+NVP, TDF+3TC+EFV e ABC+3TC+NVP com 231,5 (IC 95%: 96,6-366,4), 4,9 (IC 95%: 2,6-7,2) e 2,2 (IC 95%: 1,1-3,3) casos de FT em 10,000 crianças por ano, respectivamente (Tabela 3).

Os regimes com baixa incidência de FT incluíram ABC+3TC+LPV/r, AZT+3TC+ABC e ABC+3TC+EFV 0,2 (IC 95%: 0,1-0,2), 0,5 (IC 95%: 0,4-0,5), 0,7 (IC 95%: 0,6-0,7) casos de FT em 10,000 crianças por ano, respectivamente. Outros regimes como AZT+3TC+ATV/r, TDF+3TC+LPV/r, AZT+3TC+RAL, d4T+3TC+LPV/r foram agrupados na categoria de outros por apresentar um menor número de casos de FT. A incidência nesses regimes em conjunto foi de 0,2 (IC 95%: 0,2-0,3) em 10.000 crianças por ano (Tabela 3).

O TMFT na coorte foi de 5,4 (IC 95%: 5,2-5,6) anos, com d4T+3TC+NVP, TDF+3TC+NVP e AZT+3TC+LPV/r apresentando TMFT mais longos de 9,5 (IC 95%: 3,3-12,7), 8,3 (IC 95%: 2,0-10,5) e 7,9 (IC 95%: 6,2-11,8), respectivamente. Os pacientes em tratamento com ABC+3TC+EFV tiveram o TMFT mais curto de 3,1 (0,3-4) anos comparativamente a todos outros regimentos (Tabela 3). A mediana do TMD foi de 4 (IQR: 1-8) dias (Tabela 1).

Tabela 3: Distribuição do número de crianças menores de 15 anos sem exposição prévia ao TARV, Tempo Médio de Falência Terapêutica (TMFT) e incidência de FT por regime, em Moçambique

Regime de 1ª Escolha	FT (%)	TMFT (anos) (95% IC)	Incidência de FT(95% IC)*
ABC+3TC+EFV	7 (0,3%)	3,1 (0,3-4,0)	0,7 (0,6-0,7)
ABC+3TC+LPV/r	3 (0,1%)	0,0 (0,0-3,2)	0,2 (0,1-0,2)
ABC+3TC+NVP	22 (0,9%)	6,1 (3,6-7,7)	2,2 (1,1-3,3)
AZT+3TC+ABC	4 (0,2%)	5,8 (0,0-3,5)	0,5 (0,4-0,5)
AZT+3TC+EFV	15 (0,6%)	6,2 (3,1-8,7)	1,5 (1,5-1,6)
AZT+3TC+LPV/r	17 (0,7%)	7,9 (6,2-11,8)	1,7 (1,7-1,8)
AZT+3TC+NVP	2,202 (94,1%)	5,4 (5,2-5,5)	231,5 (96,6-366,4)
TDF+3TC+EFV	47 (2,0%)	5,1(3,6-6,7)	4,9 (2,6-7,2)
TDF+3TC+NVP	10 (0,4%)	8,3 (2,0-10,5)	1,0(0,9-1,0)
d4T+3TC+NVP	10 (0,4%)	9,5 (3,3-12,7)	1,0 (0,9-1,0)
Outros**	2 (0,1%)	6,5 (0,0-6,5)	0,2 (0,2-0,3)
Total	2.339 (100,0%)	5,4 (5,2-5,6)	246,0 (101,2-390,8)

* Moçambique tinha em 2019 um total de 95,080 crianças em tratamento antirretroviral, cerca de 2,339 deles tiveram falência terapêutica, o que corresponde a uma incidência geral de 246,0 em cada 10,000 crianças por ano.

** Os regimes como AZT+3TC+ATV/r, TDF+3TC+LPV/r, AZT+3TC+RAL, d4T+3TC+LPV/r foram agrupados na categoria de outros por apresentar um menor número de casos de FT. A incidência nesses regimes em conjunto foi de 0,2 em 10.000 crianças por ano.

Discussão e Recomendações

A incidência de falência terapêutica na coorte de crianças menores de 15 anos, sem tratamento prévio, foi alta. Embora adesão ao tratamento não tenha sido avaliada neste estudo, acreditamos que a baixa retenção nos cuidados, comum no país, possa explicar a alta incidência de FT. As taxas de retenção em crianças, no país, variaram entre 64-70% entre 2010 a 2019, com muita pouca variação⁸. Outras razões reportadas em outros países da região como contribuintes de FT em crianças incluem factores sócio-demográficos, clínicos, imunológicos e virológicos, além da baixa adesão ao tratamento⁹.

Os regimes com inibidores de proteases (IP), como LPV/r e ATV/r apresentaram menor incidência de FT quando comparados a outros esquemas. Por exemplo, a incidência de FT em casos referidos de crianças sem exposição prévia ao TARV foi menor em ABC + 3TC + LPV/r, sendo que os regimes como AZT+3TC+ATV/r, TDF+3TC+LPV/r, d4T+3TC+LPV/r apresentaram incidência menor que 0,2 casos em 10.000 crianças, em conjunto. Além disso, a nossa pesquisa mostra que o AZT+3TC+LPV/r tem TMFT mais longo e, portanto, pode ser priorizado quando se considera o perfil de FT entre os regimes de primeira escolha, em crianças menores de 15 anos. Outros regimes que mostraram menor incidência de FT e TMFT mais longo incluem AZT+3TC+LPV/r, d4T+3TC+LPV/r e d4T+3TC+NVP e TDF+3TC+NVP. Estes podem também ser priorizados na escolha de regimes para tratamento de crianças sem exposição prévia ao TARV.

As actuais directrizes nacionais para o tratamento de HIV em crianças recomendam regimes com IP e Inibidores Não Nucleosídeos da Transcriptase Reversa (INNTR) para uso como primeira escolha em crianças. Por exemplo, ABC+3TC+LPV/r é recomendado se a criança tiver sido exposta ao PTV e, AZT+3TC+NVP se não tiver sido exposta, para crianças com peso entre 3-19,9kg⁷. Como o primeiro mostrou-se com casos de FT significativamente mais baixos e TMFT mais longo na nossa análise, seria altamente considerado para uso como primeira escolha. No entanto, o último deveria ser considerado quando outras opções não estiverem disponíveis, pois apresenta um número relativamente maior de FT.

Finalmente, a escolha do regime terapêutico em crianças não deve ser baseada de forma absoluta aos achados da presente análise, sendo que esta deve complementar outros aspectos relevantes e considerados durante o início do TARV, tais como: efeitos adversos, tolerabilidade, custo, disponibilidade e directrizes nacionais. Outros regimes actualmente recomendados para o tratamento do HIV em crianças em Moçambique incluem o antirretroviral Dolutegravir (DTG), nomeadamente: ABC+3TC+DTG (para 20-29,9 kg) e TDF+3TC+DTG (para > 30 kg). Estes regimes não foram incluídos na nossa análise, pois o DTG foi apenas introduzido recentemente, em 2019.

O TMD foi de aproximadamente 4 dias, sendo menor em crianças com FT confirmada comparando a crianças sem FT. Embora o TMD pareça alto e possa atrasar a decisão de mudar o regime terapêutico em casos de FT, este tempo parece-nos custo-efectivo, e necessário, pois assumindo que 9.3% dos pacientes (na coorte) não tinham FT e não necessitavam de mudança de regime. Isto é, 9.3% dos pacientes poderiam ter mudado o regime desnecessariamente se uma análise profunda pelo comité TARV não tivesse sido feita, evidenciando a importância do Comité TARV e necessidade de treino adicional e contínuo dos clínicos assistentes para o diagnóstico de FT em crianças, especialmente quando outros critérios, além de apenas CV, são usados.

Limitações

Nesta análise houve uma forte selecção de casos à medida que o diagnóstico de FT foi feito por um comité de especialistas em tratamento de HIV, mostrando uma robustez na identificação dos casos. No entanto, as seguintes limitações devem ser levadas em consideração na interpretação dos achados: primeiro, devido à forma como os casos são notificados ao Comité TARV, incluindo o tempo decorrido entre a suspeita e a notificação dos casos, existe a possibilidade de que nem todos os indivíduos com FT em 2019 tenham sido submetidos durante o período de estudo, não tendo sido reflectido nas bases de dados e, portanto, potencialmente subestimando a taxa de FT. No entanto, acreditamos que este último tenha sido pouco significativo, pois o intervalo de tempo entre a submissão e o diagnóstico de FT foi curto (aproximadamente 4 dias).

Conclusões

Embora o acesso ao TARV tenha aumentado consideravelmente nos últimos anos, a incidência de falência terapêutica em crianças em TARV sem exposição prévia ao TARV foi alta. No entanto, a incidência de FT foi relativamente baixa em crianças em tratamento com regimes contendo inibidores da protease. Há necessidade de priorizar os regimes contendo inibidores de protease no tratamento de crianças sem exposição prévia ao TARV, bem como melhorar a retenção nos cuidados e a adesão ao tratamento com vista a alcançar supressão viral sustentável.

Referências

1. Mozambique | UNAIDS. Accessed March 11, 2021. <https://www.unaids.org/en/regionscountries/countries/mozambique>
2. Ministerio de Saude (MISAU), Direcção Nacional de Saude Publica, PNC ITS-HIV/SIDA. Relatório Anual Das Actividades Relacionadas Ao HIV/SIDA, 2016.; 2017.
3. Rutherford GW, Anglemyer A, Easterbrook PJ, et al. Predicting treatment failure in adults and children on antiretroviral therapy: a systematic review of the performance characteristics of the 2010 WHO immunologic and clinical criteria for virologic failure. *AIDS*. 2014;28:S161-S169. doi:10.1097/QAD.0000000000000236
4. Hosseinipour MC, Schechter M. Monitoring Antiretroviral Therapy in Resource-Limited Settings: Balancing Clinical Care, Technology, and Human Resources. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2010;7(3):168-174. doi:10.1007/s11904-010-0046-4
5. Ministerio de Saude (MISAU), PNC ITS-HIV/SIDA. Directriz De Implementação Da Carga Viral De Hiv Em Moçambique. Published online 2015.
6. MISAU - COMITÉ TARV. Accessed March 12, 2021. <https://comitetarvmisau.co.mz/>
7. Ministerio de Saude (MISAU), Direcção Nacional de Saude Publica, PNC ITS-HIV/SIDA. Normas Clinicas Actualizadas Para o Segumento de Pacientes HIV Positivos.; 2019.
8. Ministerio de Saude (MISAU), Direcção Nacional de Saude Publica, PNC ITS-HIV/SIDA. Relatório Anual Das Actividades Relacionadas Ao HIV/SIDA, 2019.; 2020.
9. Sebunya R, Musiime V, Kitaka SB, Ndeezi G. Incidence and risk factors for first line antiretroviral treatment failure among Ugandan children attending an urban HIV clinic. *AIDS Res Ther*. 2013;10(1):25.

Ficha Técnica

Coordenação Geral

Didier Mugabe (INS)

Análises e Redacção

Didier Mugabe (INS)
Marcela Torres (CDC)
Sandra Gaveta (INS)
Adelino Juga (CDC)
Maria Ruano (I-TECH)

Revisão

Aleny Couto (MISAU/
PNC ITS-HIV/SIDA)
Orrin Tiberi (MISAU/
PNC ITS-HIV/SIDA)

Revisão linguística e maquetização

Maider Mavie (INS)

Estilo recomendado para referências: Observatório Nacional de Saúde (ONS). 2020. Boletim Analítico. Incidência de Falência Terapêutica aos Regimes de Tratamento Antirretroviral (TARV) de Primeira Escolha, em Crianças Menores de 15 anos em Moçambique, 2019.

Este boletim foi apoiado pelo Plano de Emergência do Presidente dos Estados Unidos para o Alívio da AIDS (PEPFAR) através, do Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) sob os termos de GH002021-2. Os resultados e conclusões deste boletim são da responsabilidade dos autores e não representam necessariamente a posição oficial das agências que financiaram o projecto (CDC e PEPFAR).