

Imunodeficiência entre Crianças Seropositivas no Contexto das Políticas em Evolução de Iniciação à Terapia Antirretroviral: 6 anos de Dados Pediátricos do CD4 na Província da Zambézia, Moçambique

Relatório Final

Data da divulgação do relatório: Outubro de 2020

Avaliadores/autores e afiliações: James G. Carlucci^{1,2*}, Caroline De Schacht³, Erin Graves², Purificación González⁴, Magdalena Bravo³, Zhihong Yu⁵, Gustavo Amorim⁵, Folasade Arinze⁶, Wilson Silva³, Jose A. Tique³, Maria Fernanda Sardella Alvim³, Beatriz Simione⁷, Anibal Naftal Fernando⁸, C. William Wester^{2,9}

¹ Centro Médico da Universidade de Vanderbilt, Departamento de Pediatria, Divisão de Doenças Infecciosas Pediátricas, Nashville, Tennessee, EUA

² Centro Médico da Universidade de Vanderbilt, Instituto para Saúde Global, Nashville, Tennessee, EUA

³ Friends in Global Health, Maputo, Moçambique

⁴ Friends in Global Health, Quelimane, Moçambique

⁵ Centro Médico da Universidade de Vanderbilt, Departamento de Bioestatística, Nashville, Tennessee, EUA

⁶ WellStar Kennestone Hospital, Marietta, Georgia, EUA

⁷ Ministério de Saúde, Direcção Nacional de Saúde Pública, Maputo, Moçambique

⁸ Direcção Provincial de Saúde da Zambézia, Quelimane, Moçambique

⁹ Centro Médico da Universidade de Vanderbilt, Departamento de Medicina, Divisão de Doenças Infecciosas Pediátricas, Nashville, Tennessee, EUA

** no momento da conclusão da avaliação do programa*

Sumário Executivo

Historicamente, o início da terapia antirretroviral (TARV) baseou-se principalmente em critérios imunológicos (ou seja, na contagem de CD4 [células/mm³]), mas esta abordagem foi substituída pela de "Testar e Iniciar", em que todas as pessoas seropositivas recebem TARV, independentemente do seu estado imunológico. Políticas de iniciação à TARV pediátrica têm estado em evolução e a ser gradualmente implementadas na Província da Zambézia, Moçambique. Esta avaliação descreve o grau e os fatores de risco para a imunodeficiência entre crianças no momento da inscrição no tratamento de HIV e no início da TARV durante um período de políticas de iniciação à TARV em evolução.

Esta avaliação retrospectiva usou dados recolhidos de forma rotineira dos registos médicos eletrónicos de crianças seropositivas inscritas em serviços de HIV na Zambézia de 2012-2018. Todas as crianças (5-14 anos) com datas de inscrição, datas de início à TARV e dados de CD4 conhecidas foram incluídas. Crianças <5 anos de idade foram excluídas devido à escassez de dados da percentagem de CD4 (71% em falta). Os períodos da política de iniciação à TARV correspondem à implementação de diretrizes em evolução: no Período 1 (2012-2016), a TARV era recomendada para aqueles que tivessem CD4 <350; durante o período 2 (2016-2017), o limite de CD4 aumentou para <500 e a implementação do Testar e Iniciar teve o seu início em distritos selecionados; no Período 3 (2017-2018), o Testar e Iniciar foi implementado em toda a província. O CD4 por ocasião da inscrição foi definido como o CD4 mais próximo da inscrição, dentro dos dois meses antes ou depois da data de inscrição. O CD4 no início da TARV foi definido como o CD4 mais próximo da data de início da TARV dentro dos seis meses anteriores e até dois meses após o início da TARV. Estas definições não eram mutuamente exclusivas; o CD4 na inscrição e no início da TARV podia ser o mesmo. A imunodeficiência grave foi definida como estando no CD4 <200. Para a análise da supressão viral entre crianças a iniciar a TARV, foram considerados os dados de carga viral usados para monitorização de rotina somente após Agosto de 2016, quando o teste de carga viral de rotina foi introduzido. A supressão viral foi definida como qualquer resultado de carga viral com menos de 1.000 cópias/ml.

A estatística descritiva foi usada para resumir as tendências temporais de CD4 e a proporção de crianças com imunodeficiência grave no momento da inscrição e início da TARV. Análises univariadas e multivariadas foram usadas para identificar associações com a imunodeficiência grave. A estatística descritiva foi usada para descrever a prevalência de iniciação à TARV entre crianças elegíveis para TARV. Análises univariadas e multivariadas foram usadas para medir associações com a supressão viral; no entanto, entre as crianças que iniciaram a TARV e que tinham dados CD4 válidos, 90% não tinham dados de carga viral, limitando assim a generalização de tal de forma que as análises de supressão viral estratificada por grau de imunossupressão não são reportadas.

Entre as crianças dos 5 aos 14 anos, 1.815/2.537 (72%) tinham dados de CD4 no momento da inscrição e 1.922/2.569 (75%) tinham dados de CD4 no início da TARV. A mediana de CD4 na inscrição e no início da TARV foi semelhante em todos os períodos das políticas (495 contra 477 no período 1, 568 contra 555 no período 2, e 504 contra 529 no período 3). No entanto, a proporção de crianças com imunodeficiência grave diminuiu ao longo do tempo (por ano civil e entre os períodos das políticas). A imunodeficiência grave na inscrição diminuiu de 28% em 2013

para 15% em 2018 ($p < 0,001$ para a tendência) e no início da TARV diminuiu de 33% em 2013 para 15% em 2018 ($p < 0,001$ para a tendência). A proporção de crianças com imunodeficiência grave na altura da inscrição foi de 20% no período 1, 19% no período 2 e 16% no período 3 ($p=0,120$ para a tendência) e no início da TARV foi de 21% no período 1, 17% no período 2 e 15% no Período 3 ($p=0,003$ para a tendência). As crianças que iniciaram a TARV no período 3 tinham significativamente menos propensão de ter imunodeficiência grave no início da TARV em comparação com as do período 1 (OR=0,67; IC95%: 0,51-0,88). A idade mais avançada (por ano) foi associada com a imunodeficiência grave no momento da inscrição (OR=1,13; IC95%: 1,06-1,20) e no início da TARV (OR=1,14; IC95%: 1,08-1,21). Aquelas que foram atendidas nas instalações da capital distrital (sedes) tinham significativamente menos propensão a ter imunodeficiência grave do que aquelas atendidas nas unidades sanitárias periféricas (não sedes), tanto na inscrição (OR=0,72; IC95%: 0,52-0,99) e no início da TARV (OR=0,71; IC95%: 0,51-0,97). Entre as 2.526 crianças dos 5 aos 14 anos, para as quais havia uma contagem de CD4 válida, verificou-se que 38% (551/1.461) eram elegíveis para a TARV durante o Período 1, 44% (147/332) durante o Período 2, e que todas eram elegíveis através do Testar e Iniciar no Período 3. Entre as elegíveis, 10%, 4% e 1% não iniciaram a TARV durante os Períodos 1, 2 e 3, respetivamente. Entre o subgrupo de crianças que iniciaram a TARV e que tinham dados CD4 válidos, 90% não tinham resultados de carga viral dentro dos 6-12 meses após o início da TARV; contudo, entre o subconjunto de crianças com resultados de carga viral disponíveis, 113/189 (60%) alcançaram supressão viral.

Em conclusão, nesta avaliação, descrevemos o grau de imunodeficiência e identificámos os fatores de risco para a inscrição em cuidados de HIV e início da TARV com imunodeficiência grave entre crianças durante um período de evolução das políticas de iniciação à TARV na Província da Zambézia, Moçambique. As nossas principais descobertas foram que, no contexto de diretrizes de iniciação à TARV pediátrica progressivamente mais inclusivas, havia proporções decrescentes de crianças com imunodeficiência grave no início da TARV e que as crianças mais velhas e aquelas inscritas em unidades sanitárias periféricas tinham maior propensão a ser imunodeficientes graves. Estes resultados sugerem que diretrizes de iniciação à TARV pediátrica mais inclusivas contribuíram para a diminuição da prevalência de imunodeficiência grave no início da TARV, mas são necessários recursos e intervenções adicionais para reforçar os serviços e garantir um diagnóstico e tratamento mais precoce em unidades com menos recursos.

Contextualização do Projecto

A pandemia de HIV continua a afetar desproporcionalmente as populações vulneráveis em ambientes com recursos limitados. Em 2019, 38 milhões de pessoas viviam com HIV em todo o mundo, e mais de dois terços das pessoas afetadas estavam localizadas na África Subsaariana (ASS). Apesar dos investimentos significativos e da implementação generalizada de serviços de prevenção da transmissão vertical (PTV), ainda existem 160.000 novas infeções pediátricas por HIV em todo o mundo todos os anos.¹ Tal como é o caso com os adultos seropositivos, o início precoce da terapia antirretroviral (TARV) – bem antes da progressão para a

imunodeficiência/SIDA grave – é essencial para garantir resultados de saúde otimizados para crianças seropositivas.²⁻¹²

As diretrizes de iniciação à TARV pediátrica evoluíram ao longo do tempo em resposta às evidências emergentes de melhores resultados com o início precoce da TARV. Historicamente, as decisões para iniciar a TARV eram baseadas em critérios clínicos (ou seja, estado clínico 3 ou 4 da Organização Mundial da Saúde [OMS]) ou imunológicos (ou seja, limites com base na contagem de células CD4+ [contagem de CD4]). Em 2008, a OMS atualizou as diretrizes para recomendar o início da TARV em todos os bebês seropositivos com menos de um ano de idade, independentemente dos critérios clínicos ou imunológicos.¹³ Em 2010, a OMS expandiu os seus critérios com base na idade para recomendar o início da TARV em todas as crianças seropositivas menos de dois anos de idade¹⁴ e, em 2013, começaram a recomendar o início da TARV para aqueles que tivessem menos de cinco anos de idade.¹⁵ Alinhado com as diretrizes para os adultos, o início da TARV para crianças com 5 anos ou mais continuou a ser baseado em critérios clínicos e imunológicos até 2016.¹⁶ Desde 2016, a OMS recomenda o início da TARV em todas as pessoas seropositivas (incluindo crianças), independentemente dos critérios clínicos, imunológicos ou de idade, uma estratégia conhecida como a de “Testar e Iniciar”.¹⁷ Em Moçambique – um país da ASS com uma estimativa de prevalência de HIV de 13% e uma taxa de transmissão vertical de aproximadamente 5% – a implementação do Testar e Iniciar começou numa abordagem por fases iniciada em Julho de 2016.¹⁸⁻²⁰

Com o apoio dos Centros de Controlo e Prevenção de Doenças (CDC) do Governo dos Estados Unidos e do Plano de Emergência do Presidente para o Alívio da SIDA (PEPFAR), o Centro Médico da Universidade de Vanderbilt (VUMC), por meio da sua subsidiária Friends in Global Health (FGH), tem prestado assistência técnica na província da Zambézia, Moçambique, desde 2006. A estratégia Testar e Iniciar teve início na província da Zambézia, começando primeiro na capital provincial de Quelimane em Agosto de 2016, seguindo-se outros grandes distritos em Abril de 2017, distritos mais pequenos em Novembro de 2017, e todos os distritos apoiados pelo VUMC/FGH a partir de Fevereiro de 2018.

Objectivo da Avaliação e Questões

A maturação do programa da TARV tem sido acompanhada por diminuições na imunodeficiência relacionada com o HIV em coortes globais de crianças que começaram a TARV antes de 2013^{21,22} e, mais recentemente, em adultos de Moçambique,²³ mas sabe-se menos sobre crianças seropositivas que têm recebendo cuidados e tratamento para o HIV em Moçambique nos últimos anos. Os objectivos principais desta avaliação foram os de descrever o grau de imunodeficiência e identificar os fatores de risco para a inscrição nos cuidados de HIV e início da TARV com imunodeficiência grave entre crianças durante um período de evolução das políticas de iniciação à TARV na Província da Zambézia, Moçambique. Os objectivos secundários foram os de: 1) reportar a proporção de crianças seropositivas elegíveis para a TARV que iniciaram a TARV durante cada um dos períodos das políticas; e, 2) descrever as taxas de supressão viral do HIV estratificadas pelo fato das crianças seropositivas terem ou não imunodeficiência grave no momento do início da TARV.

Conceção da Avaliação, Métodos e Limitações

Fontes dos dados

Um sistema aberto eletrónico de registos médicos, o Open Medical Record System (OpenMRS)TM é utilizado nas unidades sanitárias apoiadas pela VUMC/FGH para facilitar o atendimento ao paciente e as actividades de monitorização e avaliação do programa. Os dados, não identificados e recolhidos de forma rotineira, foram extraídos do banco de dados OpenMRS para esta análise de coorte retrospectiva.

Locais de Estudo

As crianças que estavam a receber cuidados e tratamento de HIV em 107 unidades sanitárias de nove distritos da província da Zambézia foram incluídas nesta avaliação. Quinze das unidades sanitárias incluídas nesta avaliação encontram-se em Quelimane, o distrito da capital urbana da Província da Zambézia, enquanto as restantes unidades sanitárias são de distritos rurais. Cada unidade sanitária oferece serviços abrangentes de HIV, incluindo atendimento clínico, análises laboratoriais e serviços de farmácia. Cada sistema de saúde ao nível distrital consiste numa grande unidade sanitária central/unidade de referência e unidades sanitárias periféricas mais pequenas.

Conceção do Estudo e Definições

Esta foi uma avaliação retrospectiva de dados de pacientes, dados esses recolhidos de forma rotineira. Todas as crianças seropositivas, virgens de TARV (≥ 5 a < 15 anos) inscritas em cuidados de HIV numa unidade sanitária apoiada pela VUMC/FGH de 30 de setembro de 2012 a 30 de setembro de 2018 eram elegíveis para inclusão neste estudo. Foram incluídos aquelas com inscrição e datas de início da TARV conhecidas e dados de contagem absoluta de CD4 documentados. A data de início da TARV foi definida como a primeira recolha de TARV numa unidade sanitária. As crianças com menos de 5 anos de idade foram excluídas devido à escassez de dados de percentagem de CD4 (71% em falta), o padrão pelo qual o estado imunológico é avaliado neste grupo de idade mais jovem. Os dados das crianças incluídas foram recolhidos a partir da data da sua inscrição até 31 de Dezembro de 2018.

A *contagem de CD4 na inscrição* foi definida como a contagem de CD4 mais próxima da data de inscrição no tratamento de HIV, dentro do intervalo de 2 meses antes ou depois da data de inscrição. A *contagem de CD4 no início da TARV* foi definida como a contagem de CD4 mais próxima da data de início da TARV, dentro da faixa de 6 meses antes de 2 meses após o início da TARV. Estas definições não são mutuamente exclusivas; A contagem de CD4 na inscrição e no início da TARV podem ser as mesmas. A *imunodeficiência grave* foi definida como uma contagem de CD4 < 200 células/mm³.²⁴ As contagens de CD4 documentadas como ≤ 0 (0,2%) ou > 3.500 células/mm³ (1,1%) foram consideradas inválidas e foram excluídas do conjunto de dados.²⁵

A *supressão viral do HIV* foi determinada com base na primeira carga viral (CV) obtida dentro de 6 a 12 meses após o início da TARV e foi definida como uma CV < 1000 cópias/ml.

Como a monitorização da CV não era feita como parte da prática clínica de rotina nesta região até Agosto de 2016 (ou seja, antes de Agosto de 2016, a CV era medida apenas se houvesse suspeita de falha no tratamento), e as análises a ter a CV em conta foram realizadas apenas no período de Agosto 2016 para estudar o encerramento.

Os “períodos de política” de iniciação à TARV corresponderam à implementação das diretrizes de iniciação à TARV pediátrica em evolução. No período 1 (30 de setembro de 2012 - 31 de Julho de 2016), o TARV era recomendado para crianças ≥ 5 anos de idade que tivessem uma contagem de CD4 < 350 células/mm³ ou uma condição definidora de estado clínico 3 ou 4 da OMS. No período 2 (1 de Agosto de 2016 - 31 de Outubro de 2017), o limite de contagem de CD4 aumentou para < 500 células/mm³ e a implementação do Testar e Iniciar começou nos distritos de Quelimane e Namacurra. No período 3 (1 de Novembro de 2017 - 30 de Setembro de 2018), o Testar e Iniciar foi implementado em toda a província (**Tabela 1**).

Ao determinar a proporção de crianças seropositivas elegíveis para a TARV que iniciaram a TARV durante cada um dos períodos das políticas, utilizámos abordagens diferentes dependendo do período. Para as crianças inscritas no Período 1, identificámos a contagem mínima de CD4 para cada criança no Período 1 e considerámos a criança elegível se a contagem mínima de CD4 fosse < 350 células/mm³. Para o Período 2, considerámos as crianças que se inscreveram no Período 2 e aquelas que se tinham inscrito no Período 1, mas que ainda não haviam iniciado a TARV e ainda estavam sob cuidados durante o Período 2; identificámos então a contagem mínima de CD4 para cada criança no período 2 e usámos um ponto de corte de elegibilidade para TARV nas < 500 células/mm³. No Período 3, considerámos as crianças que se inscreveram no Período 3 e aquelas que se tinham inscrito nos Períodos 1 ou 2, mas que ainda não haviam iniciado a TARV e ainda estavam sob cuidados durante o Período 3, e considerámos todas estas crianças como elegíveis para a TARV, uma vez que foi esta a era de Testar e Iniciar. É importante notar que o estado clínico da OMS não foi usado para determinar a elegibilidade à TARV nesta avaliação devido à documentação não confiável desta variável no conjunto de dados (consulte a seção *Limitações* para obter detalhes adicionais).

Análises Estatísticas

A estatística descritiva foi usada para resumir as características da criança, do cuidador e do programa. As tendências temporais nas contagens de CD4 e a proporção de crianças com imunodeficiência grave no momento da inscrição no atendimento ao HIV e no momento do início da TARV também foram descritas e estratificadas por período de políticas e características do paciente, cuidador e programa. O teste de classificação sinalizada de Wilcoxon foi usado para comparar as contagens de CD4 entre a inscrição e o início da TARV em cada período das políticas, e o teste qui-quadrado para tendência foi usado para avaliar a proporção de crianças com imunodeficiência grave ao longo do tempo.

Foram construídos modelos de regressão logística univariada para cada variável para avaliar o seu efeito na imunodeficiência grave. Os casos com dados em falta foram omitidos durante a análise univariada (**Anexo 1**). O teste da razão de verossimilhança foi utilizado para avaliar a significância estatística de cada variável, enquanto a diferença entre um nível e o nível de referência dentro de uma variável foi avaliada pelo teste de Wald.

Foi usado um modelo de regressão logística multivariável para identificar associações com a imunodeficiência grave. As variáveis no modelo foram selecionadas com base em hipóteses *a priori* e incluíram: período da política, distrito, tipo de unidade sanitária (centro de referência distrital vs. unidade sanitária periférica), sexo, idade da criança e estado vital dos pais. A inclusão de variáveis adicionais (por exemplo, a idade dos pais) foi considerada, mas estas foram excluídas do modelo devido à falta excessiva de dados e falta de significância estatística em análises univariadas ($p > 0,05$). Foi também considerada e incluída no modelo uma interação entre o período da política e a idade. O ano civil não foi incluído no modelo devido a uma alta correlação com o período da política. Os dados em falta para o estado vital da mãe e do pai foram imputados por equações encadeadas iterativas usando o pacote *mice R*,²⁶ com um total de 50 imputações, ao contabilizar todas as variáveis incluídas no modelo de regressão multivariável. A significância de cada termo no modelo foi avaliada usando o teste univariado de Wald com base no coeficiente de regressão agrupado e erro padrão de 50 conjuntos de dados imputados.

A proporção de crianças elegíveis para a TARV e que iniciaram a TARV em cada período das políticas foi obtida por meio de uma análise de tabulação cruzada entre a situação de iniciação da TARV e a elegibilidade. As taxas de supressão viral estratificadas pela existência ou não de crianças seropositivas com imunodeficiência grave no momento do início da TARV também foram descritas por tabulação cruzada. Modelos de regressão logística univariada e multivariável foram construídos para avaliar os fatores potenciais associados à supressão viral.

Todas as análises estatísticas foram realizadas usando o *software* estatístico *R 3.6.3*.²⁷

Limitações

Reconhecemos várias limitações para esta análise e avaliação. Em primeiro lugar, excluimos as crianças com menos de 5 anos de idade da nossa análise devido à escassez de dados de percentagem de CD4 (a proporção de linfócitos que são células T CD4+); 69% das crianças na coorte tinham menos de 5 anos de idade e 71% delas tinham dados de percentagem de CD4 em falta. A percentagem de CD4, em oposição à contagem absoluta de CD4, é o padrão pelo qual o estado imunológico é avaliado neste grupo de idade mais jovem. Tentamos contornar este problema calculando a percentagem de CD4 quando as contagens absolutas de CD4 e de linfócitos tinham sido obtidas no mesmo dia, mas, mesmo depois de realizar este exercício sistematicamente, ainda havia 71% de dados de percentagem de CD4 em falta. Portanto, determinou-se que a amostra de crianças com menos de 5 anos de idade não teria a validade externa necessária para extrapolar os resultados para a população em geral. Esta lacuna levou a um tamanho de amostra menor para as nossas análises, mas ainda assim havia quase 2.000 crianças com mais de 5 anos de idade a partir das quais pudemos obter resultados generalizáveis. Esta limitação também destaca importantes lacunas de monitorização e avaliação e/ou prestação de serviços; as unidades sanitárias que prestam cuidados e tratamento de HIV pediátrico deviam ser capazes de obter e documentar de forma rotineira os resultados da percentagem de CD4, e talvez o tenham feito, mas de todo o modo os dados não foram devidamente captados na base de dados eletrónica. Alguns podem argumentar que na era do Testar e Iniciar, a monitorização de CD4 é menos importante do que era no passado, quando os critérios imunológicos eram usados para determinar a elegibilidade à TARV; no entanto, os dados de CD4 ainda são muito relevantes para determinar a competência

imunológica e o risco de infeções oportunistas. As razões por detrás para a falta destes dados de CD4 estão além do escopo desta análise, mas um possível fator contribuinte pode ter sido uma “política informal” à época que permitia o início da TARV sem a contagem de CD4/% de CD4. Este problema merece, certamente, uma investigação mais aprofundada.

Uma limitação inerente aos estudos observacionais retrospectivos é uma relativa incapacidade de fazer inferências causais. No entanto, ao controlar muitas covariáveis importantes no nosso modelo multivariável, devemos ter um alto grau de confiança nas associações identificadas com nossos resultados de interesse. Havia, no entanto, alguns fatores que esperávamos poder explicar, mas os dados ou não estavam disponíveis, ou estavam bastante em falta, ou não eram informativos. Por exemplo, tínhamos planeado fazer o ajuste para o estado clínico da OMS, mas todas as crianças nesta coorte foram documentadas como estando no estado clínico I da OMS (ou seja, não havia variação). A falta de dados informativos do estado clínico da OMS também limitou a nossa capacidade de avaliar com precisão a elegibilidade à TARV, uma vez que nos Períodos 1 e 2 os critérios imunológicos e clínicos ainda estavam a ser usados para determinar a elegibilidade à TARV. Embora pareça improvável que todas estas crianças fossem realmente assintomáticas (ou seja, estado clínico I da OMS), especialmente quando se considera que quase 20% da coorte tinha imunodeficiência grave pelos critérios de CD4, não é possível verificar as razões para esta avaliação e/ou documentação. Esta é outra questão de importância clínica e merece mais investigação.

Também esperávamos obter mais informações sobre a relação entre o grau de imunodeficiência e a supressão viral do HIV, mas a monitorização da CV não foi incorporada na prática clínica de rotina nesta região até 2016, e mesmo depois de 2016 havia um número muito limitado de crianças com ambos os dados de CV e CD4 para que pudéssemos tirar conclusões generalizáveis. Isso foi provavelmente devido ao facto de a monitorização de CV tender a substituir a monitorização de CD4 nos últimos anos.

Também teria sido útil saber mais sobre o envolvimento periparto de mães e crianças nos cuidados com o HIV. Seria de se esperar que as mães que estavam cientes da sua condição de HIV e em TARV durante a gravidez e o período de amamentação tivessem mais probabilidade de ter filhos com envolvimento precoce e contínuo nos cuidados com o HIV. Da mesma forma, seria de se esperar que os bebés expostos ao HIV que receberam profilaxia antirretroviral pós-parto tivessem uma maior probabilidade de envolvimento precoce e retenção sustentada nos cuidados de HIV. No entanto, os dados recolhidos foram insuficientes para avaliar estas hipóteses, principalmente devido a um vínculo deficiente ou aos registos materno-infantis no banco de dados eletrónico. Independentemente disso, estes fatores são provavelmente mais importantes para as crianças mais novas, enquanto neste estudo só fomos capazes de avaliar crianças de 5 anos de idade ou mais, a grande maioria das quais já estava presumivelmente infetada no período perinatal, mas que falharam oportunidades anteriores de diagnóstico e tratamento de HIV. No geral, esta questão sublinha a necessidade de dados clínicos mais completos e avaliação dos bebés expostos ao HIV.

Considerações e Garantias Éticas

Este plano de uso e avaliação de dados foi aprovado pelo Conselho de Revisão Institucional do Centro Médico da Universidade de Vanderbilt (170970), o Comité Institucional de Bioética para Saúde – Zambézia (16-CIBS-Z-18), e o Diretor Associado de Ciência do Centro para a Saúde Global, Centros dos EUA para o Controlo e Prevenção de Doenças (CGH 2016-163a).

Todos os dados incluídos nesta análise foram dados programáticos não identificados. Os bancos de dados eletrónicos descritos na seção *Métodos* foram armazenados em servidores criptografados e protegidos por senha no FGH. Os dados desidentificados foram extraídos destes bancos de dados seguros e enviados por meio de transferência segura de arquivos para o pessoal-chave relevante (ou seja, os bioestatísticos).

Desvios do Escopo de Trabalho (SOW)/Protocolo

Não houve desvios significativos da nota concetual proposta. No entanto, conforme detalhado na seção *Limitações*, houve algumas variáveis que não pudemos avaliar/ajustar nas nossas análises devido aos dados não estarem disponíveis, haver excessiva falta deles ou porque não eram informativas (por exemplo, o estado clínico da OMS e coinfeção por tuberculose).

Garantia da Qualidade dos Dados

Os dados programáticos usados nesta avaliação foram sujeitos a processos de verificação de dados de rotina conduzidos por membros com formação da equipa de Monitorização e Avaliação (M&E) do FGH e foram armazenados com segurança em bancos de dados protegidos por senha em escritórios de nível distrital e provincial. O desempenho dos indicadores do programa foi monitorizado pelo pessoal das unidades sanitárias. Todos os indicadores subsequentes foram recolhidos e reportados internamente todos os meses pela equipa de Sistemas de Informação da Saúde (SIS), seguindo o período dos relatórios regulares para os dados do programa.

Constatações

Características de Base

Entre 8.266 crianças com <15 anos de idade (31% das quais tinham ≥ 5 a <15 anos de idade) que recebiam cuidados e tratamento de HIV em unidades sanitárias apoiadas pela VUMC/FGH na Zambézia, havia 26.551 medições de CD4 obtidas durante o período do estudo. Entre as crianças virgens de TARV com ≥ 5 a <15 anos de idade, 1.815/2.537 (72%) e 1.922/2.569 (75%) crianças tinham dados de contagem de CD4 absolutos válidos disponíveis na inscrição no tratamento de HIV e no início da TARV, respetivamente.

No momento da inscrição no tratamento de HIV, a idade média era de 8,5 anos (intervalo interquartil [IQR]: 6,5-10,8). Cinquenta e oito por cento eram do sexo feminino, mas não houve diferenças entre sexo masculino e feminino em termos de ausência de dados de CD4. Entre as 980

(54%) para as quais era conhecido o estado vital dos pais, ambos os pais estavam vivos para 56% das crianças, apenas a mãe estava viva para 18%, apenas o pai estava vivo para 15% e 11% eram órfãos/com ambos os pais falecidos. Um terço da coorte era do distrito de Quelimane, a capital urbana da província da Zambézia, enquanto as restantes crianças eram de outros oito distritos rurais dos quais recolhemos dados pediátricos de CD4. Aproximadamente um quarto das crianças estavam inscritas em unidades sanitárias da capital distrital, enquanto 73% estavam inscritas em unidades sanitárias periféricas dentro dos respetivos distritos. Cinquenta e quatro por cento das crianças foram inscritas nos cuidados de HIV durante o Período 1, 14% durante o Período 2 e 32% no Período 3 (**Tabela 2**).

Tendências da Contagem de CD4

A contagem média de CD4 na inscrição nos cuidados de HIV e no início da TARV foram semelhantes em 504 células/mm³ (IQR: 277-798) e 501 células/mm³ (IQR: 275-809), respetivamente (**Tabela 2**). As contagens médias de CD4 no momento da inscrição e no início da TARV também foram semelhantes ao longo dos períodos das políticas (495 vs. 477 células/mm³ no período 1 (p=0,418), 568 vs. 555 células/mm³ no período 2 (p=0,925) e 504 vs. 529 células/mm³ no Período 3 (p=0,421)). No entanto, a proporção de crianças com imunodeficiência grave (ou seja, contagem de CD4 <200 células/mm³) diminuiu ao longo do tempo (por ano civil e entre os períodos das políticas). A imunodeficiência grave no momento da inscrição diminuiu de 28% em 2013 para 15% em 2018 (p<0,001 para a tendência) e no início da TARV diminuiu de 33% em 2013 para 15% em 2018 (p<0,001 para a tendência). Conforme mostrado na **Figura 1A** e **Tabela 3**, a proporção de crianças com imunodeficiência grave no momento da inscrição foi de 20% no período 1, 19% no período 2 e 16% no período 3 (p=0,120 para a tendência) e no início da TARV foi de 21% no período 1, 17% no período 2 e 15% no período 3 (p=0,003 para a tendência).

Iniciação da TARV Relativamente à Elegibilidade TARV

No período 1, 551 (38%) das 1.461 crianças eram elegíveis para a TARV. Entre aquelas que eram elegíveis para a TARV no Período 1, 10% deles não iniciaram a TARV e 89%, 0,4% e 0,7% iniciaram a TARV no Período 1, Período 2 e Período 3, respetivamente. No Período 2, 147 (44%) de 332 crianças (incluindo aquelas que se tinham inscrito no Período 1, mas que ainda não tinham iniciado a TARV) eram elegíveis para a TARV. Entre aquelas que eram elegíveis para a TARV no Período 2, 4% delas não iniciaram a TARV e 94% e 2% iniciaram a TARV no Período 2 e Período 3, respetivamente. No Período 3, havia 845 crianças (incluindo aquelas que se tinham inscrito nos Períodos 1 e 2, mas que ainda não haviam iniciado a TARV), os quais todas eram elegíveis para a TARV no cenário de Testar e Iniciar. No Período 3, apenas 1% das crianças não iniciaram a TARV enquanto 99% iniciaram a TARV.

Análises Univariadas: associações com a imunodeficiência grave

Nas análises univariadas (**Tabela 3**), a idade mais avançada (p<0,001 no momento da inscrição e no início da TARV) e atendimento numa unidade sanitária periférica (p=0,041 na inscrição;

$p=0,037$ no início da TARV) foram associados à imunodeficiência grave. Ter uma mãe viva foi protetor contra a imunodeficiência grave no momento da inscrição no atendimento ao HIV ($p=0,003$) e no início da TARV ($p=0,005$). Ao considerar o estado vital dos pais em simultâneo (**Figura 1B**), em comparação com os órfãos (ou seja, tanto a mãe quanto o pai faleceram), as crianças cujos pais estavam vivos eram menos propensas a ter imunodeficiência grave no momento da inscrição no tratamento de HIV (OR=0,56; IC 95%: 0,35-0,93) e no início da TARV (OR=0,62; IC 95%: 0,39-1,03). A idade dos pais não foi associada à imunodeficiência grave no momento da inscrição (idade da mãe, $p=0,196$; idade do pai, $p=0,900$) ou no início da TARV (idade da mãe, $p=0,113$; idade do pai, $p=0,790$).

Análises Multivariáveis: associações com a imunodeficiência grave

Nas análises multivariadas (**Tabela 4**), as crianças que se inscreveram em cuidados de HIV durante o Período 3 tenderam a probabilidades mais baixas de imunodeficiência grave no momento da inscrição (OR=0,80; IC 95%: 0,61-1,06), e foram significativamente menos propensas a ter imunodeficiência grave no momento de iniciar a TARV (OR=0,67; IC 95%: 0,51-0,88) em comparação com o Período 1. A cada ano de aumento de idade havia 13% de aumento na probabilidade de inscrição em cuidados de HIV com imunodeficiência grave (OR=1,13; IC 95%: 1,06-1,20) e 14% de aumento da possibilidade de iniciar a TARV com imunodeficiência grave (OR=1,14; IC 95%: 1,08-1,21). Aqueles que estavam inscritos em cuidados num centro de referência distrital estavam menos propensos a ter imunodeficiência grave do que aqueles inscritos em unidades sanitárias periféricas, tanto no momento da inscrição (OR=0,72; IC de 95%: 0,52-0,99) como no início da TARV (OR=0,71; 95 % CI: 0,51-0,97). Receber atendimento no distrito de Gilé também foi associado a uma menor probabilidade de inscrição no atendimento ao HIV (OR=0,21; IC 95%: 0,06-0,77) e início da TARV (OR=0,18; IC 95%: 0,05-0,66) com imunodeficiência grave; no entanto, as crianças em Gilé representaram apenas 3% da coorte e <1% dos casos de imunodeficiência grave e, nessa medida, a explicação para este resultado é incerta e não podemos excluir a possibilidade de que isso se deva ao pequeno tamanho da amostra neste distrito. Embora não seja estatisticamente significativo, houve uma tendência de o sexo masculino ser mais propenso a se inscrever em cuidados de HIV (OR=1,26; IC 95%: 0,99-1,61) e iniciar a TARV (OR=1,26; IC 95%: 0,99-1,60) com grave imunodeficiência em comparação com o sexo feminino. Em comparação com os órfãos, houve uma tendência não estatisticamente significativa de crianças com a mãe e o pai vivos serem menos propensas a se inscrever nos cuidados (OR=0,67; IC de 95%: 0,43-1,04) e iniciar a TARV (OR=0,72; 95% CI: 0,45-1,15) com imunodeficiência grave.

Supressão Viral

Os dados de carga viral para esta análise são de 1 de Agosto de 2016 a 31 de Dezembro de 2018. Entre as crianças que iniciaram a TARV neste período (ou seja, um ano antes de 1 de Agosto de 2016 a seis meses antes de 31 de Dezembro de 2018) e que eram elegíveis para testagem da carga viral dentro do período deste estudo, 775/1.516 (51%) (432 [56%] do sexo feminino e 343 [44%] do sexo masculino) tiveram um teste de carga viral feito para monitorização de rotina (ou

seja, um teste feito dentro de 6 a 12 meses após o início da TARV), dos quais 330 (43%) estavam virologicamente suprimidos. A CV média foi 3.570 (IQR: 19 –54.368). As taxas de supressão viral não foram significativamente diferentes entre os períodos das políticas, mas diferiram significativamente por ambiente/local geográfico, ou seja, havia 53% supressão virológica nas áreas urbanas em comparação com 35% nos distritos rurais ($p < 0,001$). As crianças do sexo feminino eram mais frequentemente virologicamente suprimidas do que as crianças do sexo masculino (48% vs. 36%; $p = 0,001$), e as crianças mais velhas eram mais frequentemente virologicamente suprimidas do que as crianças mais novas (63% versus 39%; $p < 0,001$) (**Tabela 5**). Os resultados de um modelo logístico multivariável analisando *todas* as crianças com os resultados de carga viral disponíveis, independentemente da disponibilidade de dados de CD4 e ajustando para período das políticas, sexo, idade, situação urbana vs. rural e sede vs. não-sede, são reportados na **Tabela 6**. A idade mais avançada foi associada a uma probabilidade 12% maior de supressão viral (aumento por 1 ano; OR=1,12; IC 95%: 1,08-1,16). O sexo masculino teve probabilidades significativamente menores de supressão viral (OR=0,67; IC 95%: 0,50-0,91) em comparação com o sexo feminino. As crianças que residiam em áreas urbanas foram significativamente mais propensas a serem virologicamente suprimidas (OR=1,74; IC 95%: 1,15-2,66) em comparação com aquelas das áreas rurais. O Período da Política não foi associado à supressão viral.

Entre as 1.922 crianças que iniciaram a TARV e tinham dados CD4 válidos, 90% não tinham dados de carga viral dentro da janela dos 6 a 12 meses após o início da TARV. Portanto, as análises univariadas e multivariadas para este subgrupo não são reportadas.

Tabelas e Figuras

Tabela 1: Períodos da política de início da terapia antirretroviral pediátrica (TARV).

Houve uma implementação faseada das diretrizes de iniciação da TARV em todos os distritos ao longo do tempo, com evolução de critérios baseados na imunidade (contagem de CD4) até o Testar e Iniciar.

Distrito	Período 1	Período 2	Período 3
	TARV para ≥ 5 anos de idade com contagem de CD4 < 350 células/mm ³ ou estado clínico 3 ou 4 da OMS	TARV para ≥ 5 anos de idade com contagem de CD4 < 500 células/mm ³ ou estado clínico 3 ou 4 da OMS	Testar e Iniciar (todos os distritos)
	30 de Setembro de 2012 - 31 de Julho de 2016	Implementação de Testar e Iniciar 1 de Agosto de 2016 - 31 de Outubro de 2017	1 de Novembro de 2017 - 30 de Setembro de 2018
Alto Molócuè			Testar e Iniciar
Gilé			Testar e Iniciar
Ile*			Testar e Iniciar
Inhassunge			Testar e Iniciar
Maganja da Costa			Testar e Iniciar

Mocubela			Testar e Iniciar
Namacurra**		Testar e Iniciar	Testar e Iniciar
Pebane			Testar e Iniciar
Quelimane		Testar e Iniciar	Testar e Iniciar

Nota: Os períodos em que os critérios de base imunológica (contagem de CD4) foram usados para determinar a elegibilidade para o início da TARV estão indicados a cinzento.

* Para Ile, o Testar e Iniciar foi implementado a 1 de Fevereiro de 2018.

** Para Namacurra, o Testar e Iniciar foi implementado a 11 de Abril de 2017.

Tabela 2: Características da criança, do cuidador e do programa no momento da inscrição no atendimento ao HIV e no momento do início da terapia antirretroviral (TARV).

	Inscrição (N=1815)		Início da TARV (N=1922)	
	Para variáveis contínuas, a mediana [intervalo interquartil] é mostrada. Para variáveis categóricas, a frequência (percentagem) é mostrada.			
Contagem CD4 (células/mm ³)	504 [277-798]		501 [275-809]	
<200 (imunodeficiência severa)	335 (18%)		357 (19%)	
≥200 (não severa)	1480 (82%)		1565 (81%)	
Idade (anos)	8.5 [6.5-10.8]		8.4 [6.5-10.7]	
5-9	1203 (66%)		1266 (66%)	
10-14	612 (34%)		656 (34%)	
Sexo				
Feminino	1061 (58%)		1115 (58%)	
Masculino	754 (42%)		807 (42%)	
Idade da mãe (anos)	30 [25-35]		30 [25-35]	
Em falta *	697 (38%)		733 (38%)	
Idade do pai (anos)	36 [30-42]		36 [30-42]	
Em falta	948 (52%)		1001 (52%)	
Estado vital dos pais				
Mãe e pai estão vivos	547 (56%)		589 (57%)	
Apenas a mãe está viva	179 (18%)		181 (17%)	
Apenas o pai está vivo	147 (15%)		150 (14%)	
Mãe e pai falecidos	107 (11%)		118 (11%)	
Em falta	835 (46%)		884 (46%)	
Distrito				
Alto Molócuè (rural)	88 (5%)		93 (5%)	
Gilé (rural)	58 (3%)		60 (3%)	
Ile (rural)	88 (5%)		88 (5%)	
Inhassunge (rural)	164 (9%)		176 (9%)	
Maganja da Costa (rural)	185 (10%)		190 (10%)	
Mocubela (rural)	170 (9%)		173 (9%)	
Namacurra (rural)	314 (17%)		339 (18%)	
Pebane (rural)	162 (9%)		176 (9%)	
Quelimane (urbana)	586 (32%)		627 (33%)	
Período da política				
Período 1	981 (54%)		1004 (52%)	
Período 2	253 (14%)		273 (14%)	
Período 3	581 (32%)		645 (34%)	
Ano				
2013	201 (11%)		160 (8%)	
2014	248 (14%)		257 (13%)	

2015	262 (14%)	283 (15%)
2016	323 (18%)	371 (19%)
2017	333 (18%)	364 (19%)
2018	448 (25%)	487 (25%)
Tipo de Unidade Sanitária		
Centro de referência distrital	492 (27%)	514 (27%)
Unidade periférica	1323 (73%)	1408 (73%)

* A categoria “em falta” aparece apenas quando há valores em falta para uma dada variável.

Tabela 3: Análise univariada de associações com a imunodeficiência grave no momento da inscrição para o tratamento do HIV e no momento do início da terapia antirretroviral (TARV).

	Inscrição		Início da TARV	
	Imunodeficiência Grave n/N (%)	valor-p*	Imunodeficiência Grave n/N (%)	valor-p*
Idade (anos)		<0,001		<0,001
5-9	190/1203 (16%)		206/1266 (16%)	
10-14	145/612 (24%)		151/656 (23%)	
Sexo		0,090		0,120
Feminino	182/1061 (17%)		194/1115 (17%)	
Masculino	153/754 (20%)		163/807 (20%)	
Distrito		0,097		0,066
Alto Molócuè	17/88 (19%)		19/93 (20%)	
Gilé	3/58 (5%)		3/60 (5%)	
Ile	18/88 (21%)		18/88 (21%)	
Inhassunge	35/164 (21%)		37/176 (21%)	
Maganja da Costa	36/185 (20%)		38/190 (20%)	
Mocubela	32/170 (19%)		34/173 (20%)	
Namacurra	49/314 (16%)		55/339 (16%)	
Pebane	27/162 (17%)		27/176 (15%)	
Quelimane	118/586 (20%)		126/627 (20%)	
Localização		0,206		0,235
Urbana	118/586 (20%)		126/627 (20%)	
Rural	217/1229 (18%)		231/1295 (18%)	
Período da política		0,271		0,009
Período 1	192/981 (20%)	(0,120	212/1004 (21%)	(0,003
Período 2	48/253 (19%)	para	46/273 (17%)	para
Período 3	95/581 (16%)	tendência)	99/645 (15%)	tendência)
Ano		0,001		<0,001
2013	56/201 (28%)	(<0,001	52/160 (33%)	(<0,001
2014	55/248 (22%)	para	58/257 (23%)	para
2015	42/262 (16%)	tendência)	56/283 (20%)	tendência)
2016	48/323 (15%)		54/371 (15%)	
2017	66/333 (20%)		66/364 (18%)	
2018	68/448 (15%)		71/487 (15%)	
Tipo de Unidade Sanitária		0,041		0,037
Centro de referência distrital	76/492 (15%)		80/514 (16%)	
Unidade periférica	259/1323 (20%)		277/1408 (20%)	

* Os valores de p de testes de razão de verossimilhança são reportados, exceto quando os valores de p de testes de qui-quadrado para tendência em proporções estão entre parênteses.

Tabela 4: Análise multivariada de associações com a imunodeficiência grave no momento da inscrição no atendimento ao HIV e no momento do início da terapia antirretroviral (TARV).

	Inscrição	Início da TARV
	OR (IC 95%)	OR (IC 95%)
Período da política		
Período 1	referência	referência
Período 2	1,02 (0,70-1,51)	0,80 (0,55-1,17)
Período 3	0,80 (0,61-1,06)	0,67 (0,51-0,88)
Idade (por aumento de 1 ano)	1,13 (1,06-1,20)	1,14 (1,08-1,21)
Sexo		
Feminino	referência	referência
Masculino	1,26 (0,99-1,61)	1,26 (0,99-1,60)
Tipo de Unidade Sanitária		
Centro de referência distrital	referência	referência
Unidade periférica	0,72 (0,52-0,99)	0,71 (0,51-0,97)
Estado vital dos pais		
Mãe e pai falecidos	referência	referência
Apenas a mãe está viva	0,69 (0,40-1,19)	0,87 (0,52-1,44)
Apenas o pai está vivo	0,91 (0,55-1,51)	0,97 (0,57-1,66)
Mãe e pai estão vivos	0,67 (0,43-1,04)	0,72 (0,45-1,15)
Distrito		
Alto Molócuè	referência	referência
Gilé	0,21 (0,06-0,77)	0,18 (0,05-0,66)
Ile	1,06 (0,50-2,27)	0,95 (0,45-1,99)
Inhassunge	1,00 (0,52-1,95)	0,84 (0,44-1,59)
Maganja da Costa	0,93 (0,48-1,80)	0,83 (0,44-1,57)
Mocubela	0,79 (0,39-1,57)	0,69 (0,35-1,35)
Namacurra	0,69 (0,37-1,30)	0,61 (0,33-1,12)
Pebane	0,75 (0,38-1,50)	0,60 (0,31-1,17)
Quelimane	0,81 (0,43-1,52)	0,71 (0,39-1,29)

NOTA: Uma interação entre a idade e período da política foi considerada no modelo

Tabela 5. Análise univariada de associações com a supressão viral.

	Crianças com CV disponível (n=775)	
	Virologicamente suprimidas (n, %)	valor p
Idade		<0,001
	5-9 251/650 (38,6%)	
	10-14 79/125 (63,2%)	
Sexo		0,001
	Feminino 206/432 (47,7%)	
	Masculino 124/343 (36,2%)	
Distrito		0,002
	Alto Molócuè 13/29 (44,8%)	
	Gilé 10/25 (40%)	
	Ile 11/30 (36,7%)	
	Inhassunge 16/39 (41%)	
	Maganja da Costa 17/70 (24,3%)	
	Mocubela 15/43 (34,9%)	
	Namacurra 49/143 (34,3%)	
	Pebane 20/57 (35,1%)	
	Quelimane 179/339 (52,8%)	
Localização		<0,001
	Urbana 179/339 (52,8%)	
	Rural 151/436 (34,6%)	
Período da política		0,135
	Período 1 33/74 (44,6%)	
	Período 2 74/202 (36,6%)	
	Período 3 223/499 (44,7%)	
Tipo de Unidade Sanitária		<0,001
	Centro de referência distrital 77/231 (33,3%)	
	Unidade periférica 253/544 (46,5%)	

Tabela 6: Análise multivariável de associações com a supressão viral,

Todas as crianças com CV disponível (n=775)		
	OR (95% IC)	valor-p
Idade (por aumento de 1 ano)	1,12 (1,08 - 1,16)	<0,001
Sexo		
Feminino	Referência	
Masculino	0,67 (0,50 - 0,91)	0,011
Localização		
Rural	Referência	
Urbana	1,74 (1,15 - 2,66)	0,010
Tipo de Unidade Sanitária		
Unidade periférica	Referência	
Centro de referência distrital	0,95 (0,63 – 1,43)	0,796
Período da política		
Período 1	Referência	
Período 2	0,87 (0,48 - 1,60)	0,657
Período 3	0,83 (0,50 - 1,41)	0,493

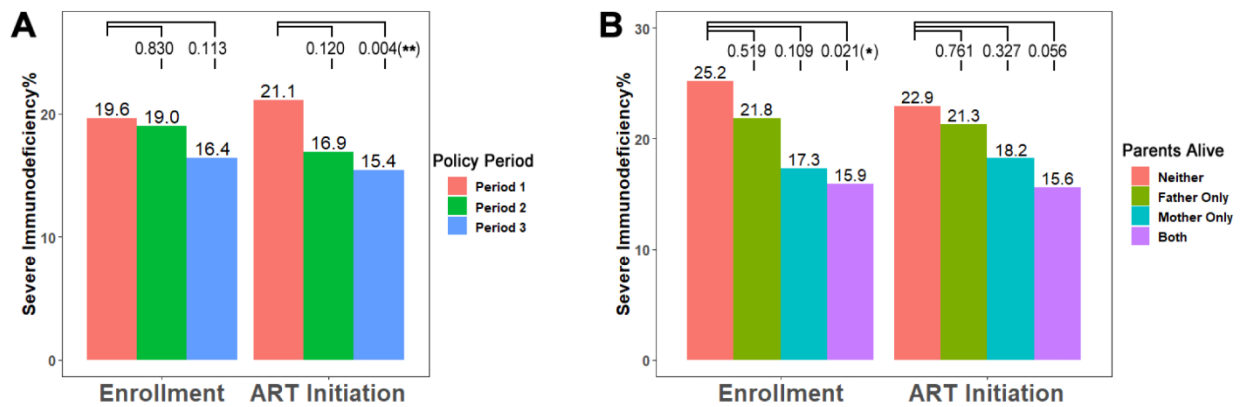


Figura 1. Prevalência de imunodeficiência grave no momento da inscrição ou início da TARV estratificada por (A) períodos das políticas ou (B) estado vital dos pais. Os valores de P do teste de Wald no modelo logístico univariado são indicados acima das barras. A significância estatística é destacada por ** (p<0,01) e * (p<0,05).

Conclusões e Recomendações

Nesta avaliação, fizemos a descrição do grau de imunodeficiência e identificámos os fatores de risco para a inscrição em cuidados de HIV e início da TARV com imunodeficiência grave entre crianças ao longo de um período de evolução das políticas de iniciação à TARV na Província da Zambézia, Moçambique. As nossas principais conclusões foram de que, no contexto de diretrizes de iniciação à TARV pediátrica progressivamente mais inclusivas, havia proporções decrescentes de crianças com imunodeficiência grave no início da TARV e que crianças mais velhas e aquelas inscritas em unidades sanitárias periféricas eram mais propensas a ser imunodeficientes graves. Estes resultados sugerem que diretrizes de iniciação à TARV pediátrica mais inclusivas contribuíram para a diminuição da prevalência de imunodeficiência grave no início da TARV, mas são necessários recursos e intervenções adicionais para reforçar os serviços e garantir um diagnóstico e tratamento mais precoces em unidades com menos recursos. Prevvia-se que a prevalência de imunodeficiência grave diminuiria ao longo do tempo e no decorrer dos períodos das políticas, continuando a tendência relatada anteriormente em países de baixo e médio rendimento (PBMR) antes de 2013,^{21,22} mas é difícil saber se esta melhoria foi atribuível a mudanças específicas na política de iniciação à TARV. No entanto, o facto de termos encontrado uma tendência não significativa na imunodeficiência grave na inscrição no atendimento ao HIV ao longo dos períodos das políticas e uma diferença significativa na imunodeficiência grave no início da TARV entre os períodos das políticas sugere que as mudanças nas políticas podem ter desempenhado um papel causal nas melhorias observadas. Independentemente disso, é notável que observámos uma diminuição na imunodeficiência grave no início da TARV de 33% em 2013 para 15% em 2018. Coortes semelhantes de PBMR relataram 58-66% de crianças a iniciar a TARV com imunodeficiência grave em 2010,²² e 42-64% em 2013;²¹ contudo, a inclusão de crianças com menos de 5 anos nestas coortes limita a comparabilidade.

A contagem média de CD4 e a proporção de crianças com imunodeficiência grave, no geral, foram semelhantes no momento da inscrição e no início da TARV, o que sugere que atrasos no início da TARV não foram a única causa para o início da TARV com imunodeficiência grave. Parece que muitas crianças que iniciam a TARV com imunodeficiência grave o fazem depois de entrar nos cuidados já com imunodeficiência grave. Isto é consistente com os nossos resultados de que crianças mais velhas, a maioria das quais que provavelmente estavam infetadas perinatalmente e viviam com HIV não tratado durante anos,²⁸ estavam mais propensas a ter imunodeficiência grave tanto no momento da inscrição quanto no início da TARV. A associação entre uma idade mais avançada e o início da TARV num mais estado avançado da doença também foi reportada noutros estudos,^{22,29} indicando que persistem barreiras para o diagnóstico precoce e o tratamento de crianças seropositivas. Infelizmente, não recolhemos dados de qualidade elevada de crianças com menos de 5 anos de idade para melhor compreender esta relação, mas é lógico que o diagnóstico precoce do HIV e a melhoria da ligação com o cuidado e tratamento do HIV diminuiriam ainda mais a proporção de crianças que entram nos cuidados e iniciam a TARV com imunodeficiência grave.

Também descobrimos que as crianças inscritas nas unidades sanitárias da capital distrital estavam menos propensas a ter imunodeficiência grave no momento da inscrição e no início da TARV. Outros estudos também demonstraram que a prestação de serviços de HIV pediátrico e os

seus resultados são piores em ambientes clínicos mais remotos.³⁰⁻³³ Ainda assim, foi feito um grande progresso nos últimos anos no sentido de reforçar e descentralizar os serviços prestados, baseados tanto na comunidade como nas unidades sanitárias, às populações afetadas pelo HIV.^{29,34-42} Estes resultados enfatizam a importância destes investimentos e sugerem que ainda mais deve ser feito para apoiar a prestação de serviços de HIV pediátrico em locais periféricos.

Embora não tenhamos encontrado uma relação estatisticamente significativa entre sexo e imunodeficiência grave nas nossas análises, após o ajuste para outras características importantes, houve uma tendência de o sexo masculino ser mais propenso a ter imunodeficiência grave do que o sexo feminino. Também descobrimos que o sexo masculino tinha menos probabilidade de ser virologicamente suprimido, mas a validade externa deste resultado é incerta, considerando o tamanho da amostra muito limitado para a nossa análise de supressão viral. Sabemos das barreiras que existem ao envolvimento de homens adultos nos serviços de HIV em PBMR,⁴³⁻⁴⁵ e num estudo recente, descobrimos que os homens na Zambézia eram mais propensos a iniciar a TARV com imunodeficiência grave.²³ Considerando isto em conjunto com o facto de que apenas 42% das crianças nesta coorte eram do sexo masculino, possivelmente existem disparidades baseadas no sexo que precisam de ser abordadas para garantir o acesso oportuno aos cuidados e tratamento pediátrico do HIV para rapazes e raparigas.

Esta avaliação também revelou um sinal importante sobre o papel que os pais e cuidadores desempenham no cuidado e no tratamento de crianças seropositivas. Na análise univariada, descobrimos que ter uma mãe viva era protetor contra a imunodeficiência grave, e na nossa análise multivariável encontramos uma tendência não significativa para aqueles com mãe e pai vivos como estando menos propensos a ter imunodeficiência grave em comparação com os órfãos. Outros estudos também ligaram a saúde materna e a mortalidade aos resultados pediátricos no contexto da exposição e infeção pelo HIV,⁴⁶⁻⁴⁸ e outros enfatizaram a vulnerabilidade dos órfãos afetados pelo HIV,⁴⁹⁻⁵¹ mas conhece-se menos sobre a ligação causal entre o estado vital dos pais e risco das crianças para a imunodeficiência associada ao HIV. No entanto, parece que facultar cuidados ideais às crianças seropositivas também inclui esforços no sentido de garantir a saúde ideal e o envolvimento dos pais. Adicionalmente, quando as crianças ficam órfãs, podem ser necessários recursos adicionais e apoio ao cuidador para garantir o diagnóstico e o tratamento oportunos das suas crianças seropositivas.

Esta avaliação mostrou que apenas 51% das crianças realizaram um teste de carga viral dentro do período de 6 a 12 meses após o início da TARV. Destas, 43%, que fizeram a sua primeira monitorização de carga viral de rotina, estavam virologicamente suprimidas. Isto parece estar em concordância com os dados do programa a nível provincial, onde em Junho de 2020, 45% das crianças (0-14 anos de idade) tinham uma carga viral abaixo de 1.000 cópias/ml. Mais crianças do sexo feminino estavam virologicamente suprimidas do que crianças do sexo masculino, e mais crianças das áreas urbanas estavam virologicamente suprimidas. É importante ressaltar que as crianças mais velhas tiveram uma taxa de supressão viral elevada, o que é importante quando este grupo entra na adolescência, com algumas evidências que sugerem que os adolescentes correm mais risco por não receberem o teste de carga viral.⁵²

Em conclusão, a implementação de diretrizes de iniciação à TARV pediátrica progressivamente mais inclusivas foi associada a proporções decrescentes de crianças com imunodeficiência grave no início da TARV. No entanto, considerando que 15% das crianças

seropositivas em 2018 iniciaram a TARV com imunodeficiência grave, ainda há muito trabalho a fazer. Parece que são necessários esforços e recursos adicionais para garantir o diagnóstico precoce e o tratamento das crianças seropositivas, especialmente em unidades sanitárias periféricas com poucos recursos. Além disto, é necessária mais investigação para compreender e melhorar os resultados para subgrupos vulneráveis de crianças, ou seja, órfãos e sexo masculino.

Plano de Disseminação

Este documento de síntese foi desenvolvido em colaboração com o Ministério da Saúde (MISAU) e esta avaliação foi uma parceria colaborativa entre o MISAU, o CDC, a Direcção Provincial de Saúde (DPS-Zambézia) e investigadores do VUMC/FGH. O VUMC/FGH, que conduziu a análise para esta avaliação, partilhará versões em inglês e português dos resultados finais recentemente concluídos, incluindo ilações tiradas e orientações para possíveis ações futuras, com as autoridades do MISAU ao nível provincial e nacional. Uma disseminação mais ampla será feita no formato de uma apresentação de um *poster* aceite na conferência virtual INTEREST 2020 em Dezembro de 2020, bem como numa publicação revisada por pares que está a ser finalizada para submissão a um *jornal* de saúde pública de grande impacto.

Anexos

Avaliação aprovada SOW / protocolo

A nota concetual aprovada é enviada junto com este relatório final para referência.

Instrumentos/ferramentas de recolha de dados

Não aplicável.

Consentimento informado

Não foi necessário um termo de consentimento para a utilização dos dados nesta avaliação, uma vez que apenas dados programáticos, recolhidos de forma rotineira e não identificados, foram incluídos na análise para esta avaliação. A renúncia ao consentimento não afetou adversamente os direitos nem o bem-estar dos pacientes cujos dados foram incluídos na avaliação.

Síntese Biográfica dos Autores

Não aplicável.

Declaração de conflito de interesse

Os colaboradores nesta avaliação não têm conflitos de interesse a declarar.

Custos de avaliação

Não aplicável.

Resultados ou estrutura lógica

Não aplicável.

Anexo 1: Resumo das variáveis, faltas e valores p para avaliar o efeito univariado. Casos com dados em falta foram omitidos durante a análise univariada; apenas o “número válido” de casos para cada variável foi incluído na análise univariada, e os valores de p refletem esta análise restrita.

Variável	Na Inscrição (N = 1815)				No Início TARV (N = 1922)			
	Válido#	Válido%	Em falta%	p	Válido#	Válido%	Em falta%	p
Idade	1815	100	0	<0,001	1922	100	0	<0,001
Sexo	1815	100	0	0,090	1922	100	0	0,120
Período da Política	1815	100	0	0,271	1922	100	0	0,009
Ano Civil	1815	100	0	0,001	1922	100	0	0,000
Distrito	1815	100	0	0,097	1922	100	0	0,066
Urbano (vs. Rural)	1815	100	0	0,206	1922	100	0	0,235
Tipo de Unidade Sanitária (Sede vs. Não-Sede)	1815	100	0	0,041	1922	100	0	0,037
Idade do Pai	867	47,77	52,2	0,900	921	47,92	52,1	0,790
Idade da Mãe	1118	61,6	38,4	0,196	1189	61,86	38,1	0,113
Resultado Teste HIV da Mãe	867	47,77	52,2	0,543	919	47,81	52,2	0,352
Resultado Teste HIV do Pai	548	30,19	69,8	0,286	588	30,59	69,4	0,082
Tratamento HIV da Mãe	634	34,93	65,1	0,008	679	35,33	64,7	0,012
Tratamento HIV do Pai	471	25,95	74,1	0,238	501	26,07	73,9	0,083
Mãe está Viva	1301	71,68	28,3	0,004	1392	72,42	27,6	0,008
Pai está Vivo	1115	61,43	38,6	0,121	1181	61,45	38,6	0,103
Exposição da Mãe aos ARV	794	43,75	56,3	0,801	844	43,91	56,1	0,506
Exposição aos ARV após o Nascimento	718	39,56	60,4	0,787	765	39,8	60,2	0,457
Historial de Amamentação	545	30,03	70,0	0,499	566	29,45	70,6	0,483
Peso	655	36,09	63,9	0,593	686	35,69	64,3	0,565
Altura	530	29,2	70,8	0,218	554	28,82	71,2	0,167

Referências

1. UNAIDS. UNAIDS Data 2019. https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/2019-UNAIDS-data_en.pdf. Published 2019. Accessed 13 May 2020.
2. Desmonde S, Dicko F, Koueta F, et al. Association between age at antiretroviral therapy initiation and 24-month immune response in West-African HIV-infected children. *Aids*. 2014;28(11):1645-1655.
3. Laughton B, Cornell M, Grove D, et al. Early antiretroviral therapy improves neurodevelopmental outcomes in infants. *Aids*. 2012;26(13):1685-1690.
4. Lewis J, Walker AS, Castro H, et al. Age and CD4 count at initiation of antiretroviral therapy in HIV-infected children: effects on long-term T-cell reconstitution. *The Journal of infectious diseases*. 2012;205(4):548-556.
5. McGrath CJ, Chung MH, Richardson BA, Benki-Nugent S, Warui D, John-Stewart GC. Younger age at HAART initiation is associated with more rapid growth reconstitution. *Aids*. 2011;25(3):345-355.
6. Patel K, Hernan MA, Williams PL, et al. Long-term effects of highly active antiretroviral therapy on CD4+ cell evolution among children and adolescents infected with HIV: 5 years and counting. *Clin Infect Dis*. 2008;46(11):1751-1760.
7. Schomaker M, Egger M, Ndirangu J, et al. When to start antiretroviral therapy in children aged 2-5 years: a collaborative causal modelling analysis of cohort studies from southern Africa. *PLoS Med*. 2013;10(11):e1001555.
8. Szubert AJ, Musiime V, Bwakura-Dangarembizi M, et al. Pubertal development in HIV-infected African children on first-line antiretroviral therapy. *Aids*. 2015;29(5):609-618.
9. Group TAS, Danel C, Moh R, et al. A Trial of Early Antiretrovirals and Isoniazid Preventive Therapy in Africa. *N Engl J Med*. 2015;373(9):808-822.
10. Group ISS, Lundgren JD, Babiker AG, et al. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. *N Engl J Med*. 2015;373(9):795-807.
11. Collaboration H-C, Cain LE, Logan R, et al. When to initiate combined antiretroviral therapy to reduce mortality and AIDS-defining illness in HIV-infected persons in developed countries: an observational study. *Ann Intern Med*. 2011;154(8):509-515.
12. Schomaker M, Leroy V, Wolfs T, et al. Optimal timing of antiretroviral treatment initiation in HIV-positive children and adolescents: a multiregional analysis from Southern Africa, West Africa and Europe. *Int J Epidemiol*. 2017;46(2):453-465.
13. WHO. Report of the WHO Technical Referência Group - Paediatric HIV/ART Care Guideline Group Meeting. https://www.who.int/hiv/pub/paediatric/WHO_Paediatric_ART_guideline_rev_mr_eport_2008.pdf. Published 2008. Accessed 14 May 2020.

14. WHO. Antiretroviral therapy for HIV infection in infants and children - recommendations for a public health approach: 2010 revision. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/164255/9789241599801_eng.pdf?sequence=1. Published 2010. Accessed 14 May 2020.
15. WHO. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection - recommendations for a public health approach. <https://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/art/statartchildren/en/>. Published 2013. Accessed 14 May 2020.
16. WHO. March 2014 Supplement to the 2013 Consolidated Guidelines on the Use of Antiretroviral Drugs for Treating and Preventing HIV Infection: Recommendations for a Public Health Approach. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/104264/1/9789241506830_eng.pdf. Published 2014. Accessed 21 Feb 2019.
17. WHO. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach – 2nd edition. <http://www.who.int/entity/hiv/pub/arv/arv-2016/en/index.html>. Published 2016. Accessed 14 May 2020.
18. Instituto Nacional de Saúde, Instituto Nacional de Estatística, ICF Internacional. Inquérito de Indicadores de Imunização, Malária e HIV/SIDA em Moçambique (IMASIDA) 2015: Relatório de Indicadores Básicos de HIV. *Maputo, Moçambique*. March 2017.
19. República de Moçambique Conselho Nacional de Combate ao SIDA. Resposta Global à SIDA Relatório do Progresso, 2016. *Maputo, Moçambique*. April 2016.
20. República de Moçambique Ministério da Saúde Serviço Nacional de Saúde. Relatório Anual 2018: Relatório Anual das Actividades Relacionadas ao HIV/SIDA. *Maputo, Moçambique*. March 2019.
21. Panayidou K, Davies MA, Anderegg N, Egger M, leDea CP, Group ICCW. Global temporal changes in the proportion of children with advanced disease at the start of combination antiretroviral therapy in an era of changing criteria for treatment initiation. *J Int AIDS Soc*. 2018;21(11):e25200.
22. Koller M, Patel K, Chi BH, et al. Immunodeficiency in children starting antiretroviral therapy in low-, middle-, and high-income countries. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2015;68(1):62-72.
23. Arinze F, Gong W, Green AF, et al. Immunodeficiency at Antiretroviral Therapy Start: Five Year Adult Data (2012-2017) Based on Evolving National Policies in Rural Mozambique. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2019.
24. WHO. Interim WHO clinical staging of HIV/AIDS and HIV/AIDS case definitions for surveillance: African region. <https://www.who.int/hiv/pub/guidelines/clinicalstaging.pdf>. Published 2005. Accessed 18 May 2020.

25. Shearer WT, Rosenblatt HM, Gelman RS, et al. Lymphocyte subsets in healthy children from birth through 18 years of age: the Pediatric AIDS Clinical Trials Group P1009 study. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;112(5):973-980.
26. van Buuren S, Groothuis-Oudshoorn K. mice: Multivariate Imputation by Chained Equations in R. *Journal of Statistical Software*. 2011;45(3):1-67.
27. R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing. <http://www.R-project.org/>. Published 2013. Accessed 28 May 2020.
28. Sohn AH, Hazra R. The changing epidemiology of the global paediatric HIV epidemic: keeping track of perinatally HIV-infected adolescents. *J Int AIDS Soc*. 2013;16:18555.
29. Sutcliffe CG, Bolton-Moore C, van Dijk JH, Cotham M, Tambatamba B, Moss WJ. Secular trends in pediatric antiretroviral treatment programs in rural and urban Zambia: a retrospective cohort study. *BMC Pediatr*. 2010;10:54.
30. Carlucci JG, Liu Y, Friedman H, et al. Attrition of HIV-exposed infants from early infant diagnosis services in low- and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *J Int AIDS Soc*. 2018;21(11):e25209.
31. Melaku Z, Lulseged S, Wang C, et al. Outcomes among HIV-infected children initiating HIV care and antiretroviral treatment in Ethiopia. *Trop Med Int Health*. 2017;22(4):474-484.
32. van Dijk JH, Sutcliffe CG, Munsanje B, Hamangaba F, Thuma PE, Moss WJ. Barriers to the care of HIV-infected children in rural Zambia: a cross-sectional analysis. *BMC infectious diseases*. 2009;9:169.
33. Fatti G, Bock P, Grimwood A, Eley B. Increased vulnerability of rural children on antiretroviral therapy attending public health facilities in South Africa: a retrospective cohort study. *J Int AIDS Soc*. 2010;13:46.
34. van Dijk JH, Moss WJ, Hamangaba F, Munsanje B, Sutcliffe CG. Scaling-up access to antiretroviral therapy for children: a cohort study evaluating care and treatment at mobile and hospital-affiliated HIV clinics in rural Zambia. *PloS one*. 2014;9(8):e104884.
35. Bedelu M, Ford N, Hilderbrand K, Reuter H. Implementing antiretroviral therapy in rural communities: the Lusikisiki model of decentralized HIV/AIDS care. *The Journal of infectious diseases*. 2007;196 Suppl 3:S464-468.
36. Bemelmans M, van den Akker T, Ford N, et al. Providing universal access to antiretroviral therapy in Thyolo, Malawi through task shifting and decentralization of HIV/AIDS care. *Trop Med Int Health*. 2010;15(12):1413-1420.
37. Haghghat R, Steinert J, Cluver L. The effects of decentralising antiretroviral therapy care delivery on health outcomes for adolescents and young adults in low- and middle-income countries: a systematic review. *Glob Health Action*. 2019;12(1):1668596.

38. Kredon T, Ford N, Adeniyi FB, Garner P. Decentralising HIV treatment in lower- and middle-income countries. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2013(6):CD009987.
39. Nachega JB, Adetokunboh O, Uthman OA, et al. Community-Based Interventions to Improve and Sustain Antiretroviral Therapy Adherence, Retention in HIV Care and Clinical Outcomes in Low- and Middle-Income Countries for Achieving the UNAIDS 90-90-90 Targets. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2016;13(5):241-255.
40. Roy M, Bolton Moore C, Sikazwe I, Holmes CB. A Review of Differentiated Service Delivery for HIV Treatment: Effectiveness, Mechanisms, Targeting, and Scale. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2019;16(4):324-334.
41. Willis N, Napei T, Armstrong A, et al. Zvandiri-Bringing a Differentiated Service Delivery Program to Scale for Children, Adolescents, and Young People in Zimbabwe. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2018;78 Suppl 2:S115-S123.
42. Fayorsey RN, Saito S, Carter RJ, et al. Decentralization of pediatric HIV care and treatment in five sub-Saharan African countries. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013;62(5):e124-130.
43. Audet CM, Blevins M, Chire YM, et al. Engagement of Men in Antenatal Care Services: Increased HIV Testing and Treatment Uptake in a Community Participatory Action Program in Mozambique. *AIDS Behav*. 2016;20(9):2090-2100.
44. Audet CM, Chire YM, Vaz LM, et al. Barriers to Male Involvement in Antenatal Care in Rural Mozambique. *Qual Health Res*. 2016;26(12):1721-1731.
45. Frijters EM, Hermans LE, Wensing AMJ, Deville W, Tempelman HA, De Wit JBF. Risk factors for loss to follow-up from antiretroviral therapy programmes in low- and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Aids*. 2020.
46. Newell ML, Brahmbhatt H, Ghys PD. Child mortality and HIV infection in Africa: a review. *Aids*. 2004;18 Suppl 2:S27-34.
47. Abrams EJ, Wiener J, Carter R, et al. Maternal health factors and early pediatric antiretroviral therapy influence the rate of perinatal HIV-1 disease progression in children. *Aids*. 2003;17(6):867-877.
48. Abrams EJ, Woldesenbet S, Soares Silva J, et al. Despite Access to Antiretrovirals for Prevention and Treatment, High Rates of Mortality Persist Among HIV-infected Infants and Young Children. *The Pediatric infectious disease journal*. 2017;36(6):595-601.
49. Njuguna IN, Cranmer LM, Wagner AD, et al. Brief Report: Cofactors of Mortality Among Hospitalized HIV-Infected Children Initiating Antiretroviral Therapy in Kenya. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2019;81(2):138-144.
50. Raymond JM, Zolnikov TR. AIDS-Affected Orphans in Sub-Saharan Africa: A Scoping Review on Outcome Differences in Rural and Urban Environments. *AIDS Behav*. 2018;22(10):3429-3441.

51. Musenge E, Vounatsou P, Kahn K. Space-time confounding adjusted determinants of child HIV/TB mortality for large zero-inflated data in rural South Africa. *Spat Spatiotemporal Epidemiol.* 2011;2(4):205-217.
52. Moyo S, Ncube RT, Shewade HD, et al. Children and adolescents on anti-retroviral therapy in Bulawayo, Zimbabwe: How many are virally suppressed by month six? *F1000Res.* 2020;9:191.
53. Balachandra S, Rogers JH, Ruangtragool L, et al. Concurrent advanced HIV disease and viral load suppression in a high-burden setting: Findings from the 2015-6 ZIMPHIA survey. *PloS one.* 2020;15(6):e0230205.
54. Zaniewski E, Dao Ostinelli CH, Chammartin F, et al. Trends in CD4 and viral load testing 2005 to 2018: multi-cohort study of people living with HIV in Southern Africa. *J Int AIDS Soc.* 2020;23(7):e25546.