

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE COLETIVA

JÚLIA SOUZA VIDAL

RIFAPENTINA NO TRATAMENTO DA INFECÇÃO LATENTE DE TUBERCULOSE
NA POPULAÇÃO GERAL E EM PESSOAS VIVENDO COM HIV/AIDS: SÍNTESE
DAS EVIDÊNCIAS

Dissertação apresentada como requisito parcial para a
obtenção do título de Mestre em Saúde Coletiva pelo
Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da
Universidade de Brasília.

Orientador: Prof. Dr. Mauro Niskier Sanchez

BRASÍLIA

2014

JÚLIA SOUZA VIDAL

RIFAPENTINA NO TRATAMENTO DA INFECÇÃO LATENTE DE TUBERCULOSE
NA POPULAÇÃO GERAL E EM PESSOAS VIVENDO COM HIV/AIDS: SÍNTESE
DAS EVIDÊNCIAS

Dissertação apresentada como requisito parcial para
obtenção do título de Mestre em Saúde Coletiva pelo
Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da
Universidade de Brasília.

Aprovado em 17/07/2014

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Mauro Niskier Sanchez (Orientador)

Programa de Pós-Graduação de Saúde Coletiva, Universidade de Brasília
(Presidente)

Dr. Josué Nazareno de Lima

Programa Nacional de Controle da Tuberculose, Ministério da Saúde

Prof. Dr. Wildo Navegantes de Araújo

Programa de Pós-Graduação de Saúde Coletiva, Universidade de Brasília

Prof. Dra. Noemia Urruth Leão Tavares

Programa de Pós-Graduação de Saúde Coletiva, Universidade de Brasília
(Suplente)

RESUMO

A infecção latente da tuberculose (ILT) e a coinfeção com HIV são desafios para o controle da tuberculose. O objetivo do presente estudo foi avaliar e sintetizar as informações disponíveis na literatura sobre o tratamento da ILTB na população geral e em pessoas que vivem com HIV/AIDS para subsidiar a decisão do Programa Nacional de Controle da Tuberculose quanto à quimioprofilaxia secundária da ILTB. Foram pesquisadas as bases MEDLINE, Cochrane Library, *Centre for Reviews and Dissemination*, EMBASE, LILACS, SCIELO, Tripdatabase, *National Guideline Clearinghouse* e Portal de Teses e Dissertações para identificar revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados e diretrizes clínicas que avaliassem o tratamento da ILTB. A qualidade das evidências de ensaios clínicos randomizados foi avaliada por meio da escala de Jadad, e a qualidade das recomendações de outras fontes de evidências por meio da abordagem do GRADE – *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*. As evidências disponíveis sugerem que não há diferença entre o tratamento de curta duração com rifapentina e a terapia preconizada, de 6 meses de isoniazida, na redução da incidência de tuberculose ativa ou mortalidade. A adesão foi melhor com a administração de rifapentina diretamente observada em comparação à isoniazida autoadministrada. A qualidade da evidência é moderada ou baixa. Rifapentina é recomendada por uma diretriz com base nessa qualidade da evidência. Os dados disponíveis são escassos e de qualidade moderada ou baixa, e os estudos em andamento também são abertos. As evidências disponíveis podem parecer insuficientes para apoiar a incorporação de rifapentina para ILTB na população geral e em pessoas que vivem com HIV/AIDS, mas aspectos como taxa de adesão, viabilidade da implementação, custos e peculiaridades locais devem ser considerados no momento da decisão.

Palavras-chave: Tuberculose Latente; HIV; Isoniazida; Prática Clínica Baseada em Evidências; Tomada de Decisões.

ABSTRACT

Latent tuberculosis infection (LTBI) and HIV-coinfection are challenges to tuberculosis transmission control. We aimed to assess and synthesize the information available in the literature regarding the treatment LTBI in both general and HIV-positive population to support the Brazilian Tuberculosis Control Program decision-making for LTBI secondary chemoprophylaxis. We searched MEDLINE, Cochrane Library, Centre for Reviews and Dissemination, EMBASE, LILACS, SCIELO, Tripdatabase, National Guideline Clearinghouse and Brazilian Thesis Repository to identify systematic reviews, randomized clinical trials and clinical guidelines that assessed the LTBI pharmacological treatment. Quality of evidence from randomized clinical trials was assessed by using Jadad Scale and recommendations from other evidence sources by the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) approach. The available evidences suggest that there are no differences between rifapentine short course treatment and the standard 6-month therapy with isoniazid in reducing active tuberculosis incidence or death. Adherence was better with directly observed therapy rifapentine compared to self-administered isoniazid. The quality of evidence is moderate or low. Rifapentine is recommended by one guideline based on this quality of evidence. Evidence available is scarce and of moderate or low quality, and ongoing trials are design as open label. Available evidences may seem insufficient to support rifapentine incorporation for LTBI in general and HIV-positive populations, but aspects such as adherence rates, implementation feasibility, costs and local particularities should be considered in the decision-making process.

Keywords: Latent tuberculosis; HIV; Isoniazid; Evidence-Based Practice; Decision Making.

LISTA DE ABREVIATURAS E SILGAS

AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ATS	Avaliação de tecnologias em saúde
BCG	Vacina <i>Bacille Calmette-Guerin</i>
BVS	Biblioteca Virtual em Saúde
CA	Carcinoma
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS
CRD	<i>Centre for Reviews and Dissemination</i>
DECIT	Departamento de Ciência e Tecnologia
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DOT	<i>Directly Observed Therapy</i>
ECR	Ensaio clínico randomizado
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GRADE	<i>Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation</i>
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
IC	Intervalo de confiança
IGRA	<i>Interferon-gamma release assay</i>
ILTB	Infecção latente da tuberculose
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
NGC	<i>National Guideline Clearinghouse</i>
NIH	<i>National Institute of Health</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
PNCT	Programa Nacional de Controle da Tuberculose
PNGTS	Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde
PT	Prova tuberculínica
RNA	Ácido ribonucleico
RPT	Rifapentina
RR	Risco relativo
RX	Radiografia
SCIELO	<i>Scientific Electronic Library Online</i>

SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SUS	Sistema Único de Saúde
TARV	Terapia antirretroviral
TNF	Fator de necrose tumoral
TB	Tuberculose

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	8
2 OBJETIVOS.....	11
2.1 GERAL.....	11
2.2 ESPECÍFICOS	11
3 REFERENCIAL TEÓRICO.....	12
3.1 ASPECTOS DA INFECÇÃO LATENTE DE TUBERCULOSE	12
3.2 TRATAMENTO PRECONIZADO E ALTERNATIVAS TERAPÊUTICAS.....	14
3.3 SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS NA TOMADA DE DECISÃO	20
4 MÉTODOS	23
4.1 BUSCA NA LITERATURA	23
4.2 CRITÉRIOS DE SELEÇÃO	23
4.3 SELEÇÃO DOS ESTUDOS E EXTRAÇÃO DAS EVIDÊNCIAS	24
4.4 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DOS ESTUDOS ELEGÍVEIS.....	24
4.5 ASPECTOS ÉTICOS.....	25
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	26
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS	41
REFERÊNCIAS.....	44
APÊNDICE A – PERGUNTA ESTRUTURADA	47
APÊNDICE B – BUSCA NAS BASES DE DADOS.....	48
APÊNDICE C – MODELO PARA EXTRAÇÃO DAS EVIDÊNCIAS	49
APÊNDICE D – ARTIGO ORIGINAL	50
ANEXO A – ESCALA DE JADAD	65
ANEXO B – RECOMENDAÇÃO, CONFIABILIDADE E IMPLICAÇÕES.....	66
ANEXO C – COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DE ARTIGO CIENTÍFICO	67

1 INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) é uma doença infecciosa causada pela bactéria *Mycobacterium tuberculosis*, que afeta principalmente os pulmões. A transmissão ocorre de pessoa com a doença ativa (caso índice) para pessoa com convívio próximo e frequente (contato) por meio de perdigotos exalados pela garganta e pulmões dos indivíduos doentes. Tosse persistente, produtiva ou não (com muco e eventualmente sangue), febre vespertina, sudorese noturna e emagrecimento são sintomas comuns da TB ativa (1).

Além da doença ativa, outra forma de apresentação é a infecção latente da tuberculose (ILTB), quando pessoas imunocompetentes são infectadas pelo bacilo *M. tuberculosis* mas são assintomáticas. O sistema imunológico dessas pessoas cerceia a bactéria provocando uma forma quiescente da doença, na qual o bacilo tem baixa atividade metabólica, e o indivíduo não apresenta nenhum sintoma óbvio e nenhum sinal do agente etiológico no escarro, apesar de a prova tuberculínica (PT) ser positiva para a infecção (2).

A TB é reconhecida mundialmente como um grande problema de saúde pública. É determinada socialmente pela pobreza, sua distribuição não é uniforme e sofre influência da extensão territorial, do crescimento populacional desordenado e da concentração de pessoas em periferias, estabelecendo uma relação inversa ao Índice de Desenvolvimento Humano. Além dos fatores sociais, políticos e econômicos, outro elemento responsável por sustentar a TB como problema de saúde pública é a sua coinfeção com o vírus da imunodeficiência humana (HIV). Pacientes infectados pelo HIV têm maior risco de reativação da ILTB em razão da resposta imunológica deficiente (3).

Em média, 9 milhões de casos novos são diagnosticados ao ano (4) Em 2012, 8,6 milhões de pessoas desenvolveram TB, o equivalente a 122 casos por 100.000 habitantes, dos quais 1,3 milhões morreram da doença. O Brasil encontra-se entre os 22 países de maior carga da doença, que concentram, ao todo, 80% dos casos

mundiais de TB. No país, para o ano de 2012, a incidência foi de 92.000 casos novos, equivalente a 46 casos por 100.000 habitantes (5)

Esses números são agravados quando relacionados à estimativa de coinfeção por TB e HIV: aproximadamente 14 milhões de pessoas em todo o mundo (6) Em 2012, 13% dos 8,6 milhões de casos de TB eram indivíduos HIV-positivos. No Brasil, em 2010, cerca de 10% dos casos novos de TB notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) apresentavam essa coinfeção, número semelhante a média mundial (7). Com relação à ILTB, estima-se que um terço da população mundial esteja infectada pelo bacilo na sua forma latente (4, 5, 8).

Indivíduos com ILTB são reservatórios de *M. tuberculosis* que podem se reativar a qualquer momento, sobretudo nos dois primeiros anos após a infecção ou em situações de comprometimento do sistema imunológico (4, 9). Diferentemente do que acontece na doença ativa, a ILTB não representa um risco imediato à saúde pública por não haver transmissão do agente infeccioso; a importância dessa forma reside no risco de reativação da TB, favorecida por condições como a coinfeção com HIV (8). Diante do risco, medidas de controle são necessárias para impedir a transmissão e o avanço da doença.

Para o controle da TB, a Organização Mundial da Saúde (OMS) definiu as seguintes metas mundiais: i) detecção de 70% de todos os casos novos bacilíferos e 85% de sucesso de tratamento para o ano de 2015; ii) redução de 50% das mortes por TB para 2015 em relação às ocorridas em 1990 e iii) eliminação da TB como problema de saúde pública até 2050 (4). Com os esforços empreendidos desde então, a incidência da tuberculose tem-se reduzido por vários anos e a taxa de mortalidade por TB já se reduziu em 45% desde 1990 (5). Novas metas têm sido discutidas para 2035, como redução de 95% das mortes e de 90% na taxa de incidência, tendo por base o ano de 2015 (10).

A latência do bacilo é um dos principais desafios para a erradicação da TB, portanto, o controle da ILTB desempenha papel importante no alcance daquelas metas, já que objetiva interromper a cadeia de transmissão. Para tanto, o Ministério

da Saúde, por meio do Programa Nacional de Controle da Tuberculose (PNCT), e a OMS recomendam atualmente o tratamento da ILTB (ou quimioprofilaxia secundária) com monoterapia de isoniazida (11, 12).

O esquema terapêutico da ILTB consiste basicamente na administração de monoterapia com isoniazida. No entanto, estudos em modelos animais e ensaios clínicos têm sugerido o uso de associações com rifamicinas por períodos mais curtos de tratamento (13).

A eficácia das rifamicinas (como rifampicina, rifapentina), somada à tendente redução dos seus custos e ao aumento de preocupação sobre a hepatite provocada por isoniazida, orientou estudos sobre a utilidade quimioprolática das rifamicinas na ILTB, isoladas ou em associação. Recentemente, um dos três esquemas terapêuticos de curta duração com rifamicinas mais estudados tem sido a administração por três meses, ou menos, da associação de isoniazida (900 mg) com rifapentina (900 mg) (13).

A rifapentina apresenta atividade bactericida contra os bacilos intra e extracelulares. Fora inicialmente registrada para o tratamento da TB ativa, mas o medicamento não tem registrada a indicação para ILTB nem é mais comercializado no país (14).

Visando dar suporte à tomada de decisão para as recomendações nacionais de controle da TB, e diante de alternativas terapêuticas emergentes à monoterapia de isoniazida, o presente estudo objetiva avaliar e sintetizar as evidências disponíveis sobre a eficácia e segurança da associação de rifapentina e isoniazida na quimioprofilaxia de ILTB na população geral e em pessoas vivendo com HIV/AIDS.

2 OBJETIVOS

2.1 GERAL

Elaborar uma síntese de evidências sobre a eficácia e segurança da introdução de rifapentina no tratamento da ILTB na população geral e em pessoas vivendo com HIV/AIDS para subsidiar as recomendações do PNCT.

2.2 ESPECÍFICOS

- i. Descrever a ILTB, as alternativas terapêuticas e o papel das sínteses de evidências na tomada de decisão.
- ii. Selecionar e avaliar a qualidade das publicações com instrumento validado.
- iii. Apresentar o tratamento da ILTB preconizado em recomendações internacionais.
- iv. Dar suporte à tomada de decisão para recomendações nacionais sobre a quimioprofilaxia secundária da ILTB.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 ASPECTOS DA INFECÇÃO LATENTE DE TUBERCULOSE

A ILTB é uma forma de manifestação da TB em que não existe sintomatologia clínica nem transmissão da doença, devido à capacidade do sistema imunitário de conter o crescimento do *M. tuberculosis*, mas não de eliminá-lo (8). Os bacilos se apresentam com relativa inatividade metabólica, caracterizando um estado de latência (2).

A incidência da TB ativa foi estimada em 8,6 milhões de pessoas, no mundo, no ano de 2012. O Brasil é um país de alta carga da doença, contemplado dentro de um grupo de 22 países que concentram 80% dos casos mundiais. No país, a incidência, em 2012, foi de 46 casos por 100.000 habitantes (5). Quanto à ILTB, acredita-se que um terço da população mundial esteja cronicamente infectado (15), já que a suscetibilidade à infecção é praticamente universal (12). Desse número, 10% progredem para a doença ativa: 5% dentro dos dois primeiros anos após a primo-infecção e outros 5% posteriormente (8, 9). Em pacientes HIV-positivos e com ILTB, há risco 21 a 34 vezes maior de desenvolver a TB ativa, em comparação aos soronegativos (9).

Por latência, entende-se a condição de infecção sem sinais óbvios da doença. Especificamente para o *M. tuberculosis*, a latência é conhecida há pelo menos 60 anos, quando se demonstrou que futura TB ativa em crianças assintomáticas expostas a adultos infectados poderia ser prevenida com a oportuna administração de monoterapia com isoniazida (13).

Para Vernon (2013), o conceito de latência tem se tornado muito simplificado, pois outros estados do bacilo têm sido evidenciados mas não distinguidos da latência. Estudos nas últimas duas décadas demonstraram que o *M. tuberculosis* também dispõe de características de dormência e persistência. Dormência é um estado de não reprodução da bactéria, com reduzida atividade metabólica, em que se observa alteração nas enzimas metabólicas, cessação da replicação do DNA e

redução da síntese de RNA. Na persistência, os bacilos dentro do hospedeiro são viáveis, mas não se consegue realizar cultura (13). Para o presente estudo, compreende-se que na ILTB o bacilo apresenta conjuntamente características dos estados de latência, dormência e persistência.

Em algumas condições favoráveis, os bacilos latentes recuperam a atividade metabólica e a capacidade de multiplicação, fase em que ILTB progride para a TB ativa (13). O risco de desenvolvimento da TB ativa é maior nos dois primeiros anos após o contato com o bacilo (12).

A progressão da ILTB para doença ativa tem sido associada a fatores de risco diversos, a exemplo da desnutrição e idade, especialmente se os pacientes apresentam idade menor do que 2 ou maior do que 60 anos de vida (12). Em comparação às pessoas sem fator de risco conhecido, são considerados fatores de risco alto: AIDS e HIV, sem uso de terapia antirretroviral (TARV); transplantes, com uso de imunossupressores; silicose; insuficiência renal crônica, em hemodiálise; carcinoma de cabeça e pescoço; recente infecção por TB e a presença de radiografia fibronodular típica de TB tratada. Nesses casos, recomendam-se teste e tratamento da ILTB independentemente da idade (16).

O diagnóstico de ILTB tem sido realizado pela interpretação da prova tuberculínica (PT) em função do cenário epidemiológico em indivíduos sem sinais da TB ativa. No Brasil, para esse teste, os pacientes recebem no antebraço uma injeção intradérmica da tuberculina PPD RT23 na dose de 0,1 ml, equivalente a duas unidades de tuberculina. Na presença de infecção por *M. tuberculosis*, espera-se uma reação de hipersensibilidade tardia demonstrada por meio de endureção cutânea, cuja extensão deve ser medida dentro de 48 a 72 horas (9). Convencionalmente, a ILTB é diagnosticada por uma PT positiva (endureção de 5 mm ou maior em pacientes HIV-positivos) e excluindo-se a hipótese de doença ativa (17).

A interpretação da PT requer conhecimentos de imunologia e técnicas de administração e leitura, sendo sujeita a variabilidade inter e intra-observador (9, 15). Além disso, a prova apresenta como desvantagens a incidência de falso-positivo nos

indivíduos previamente imunizados com a vacina *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG) e a necessidade de retorno do paciente. Com vistas a superar tais desvantagens, foram desenvolvidos ensaios para detecção de interferon-gama (IGRA), testes com sangue total que mensuram níveis dessa citocina após exposição *in vitro* de antígeno TB-específicos (15). Apesar de mais específicos, esses testes ainda não estão validados para locais com elevada prevalência de TB, tendo seu uso limitado (9). Independentemente do método diagnóstico, deve-se excluir a hipótese de TB ativa antes de se iniciar o tratamento da ILTB (15).

3.2 TRATAMENTO PRECONIZADO E ALTERNATIVAS TERAPÊUTICAS

O principal objetivo do tratamento da ILTB é erradicar os bacilos do hospedeiro, com vistas a prevenir reativação, doença ativa e subsequente transmissão da TB (15). Uma estratégia para maior efetividade para controle de TB ativa consiste no tratamento diretamente observado (DOT), já instalada no SUS, em que se verifica a ingestão do medicamento, preferencialmente todos os dias, administrado por profissionais de saúde ou eventualmente por outra pessoa, desde que capacitada e sob monitoramento do enfermeiro, e decidido conjuntamente entre a equipe de saúde e o paciente (12, 18). O DOT propicia o estabelecimento de vínculo entre o serviço, o paciente e a família, aumenta a probabilidade de sucesso do tratamento e diminui o risco de resistência do bacilo (18). Devido aos benefícios do DOT para TB ativa, a estratégia tem sido adotada nos estudos para as alternativas terapêuticas à ILTB.

A isoniazida foi o primeiro medicamento a ser empregado com sucesso na terapia preventiva da ILTB (13). A eficácia da monoterapia de isoniazida, por 12 meses, para ILTB em paciente sem HIV, comparada a placebo, foi demonstrada por uma série de ensaios clínicos randomizados (ECR) conduzidos da década de 60, envolvendo grandes amostras (19). Uma metanálise com 11 ECR confirmou que, nessa população, o uso de isoniazida por 6 a 12 meses previne em 60% a progressão para TB ativa (RR=0,40 IC95%[0,31-0,52]) (20).

Inicialmente, os Estados Unidos identificaram que a maior relação de custo-efetividade que se observava com isoniazida era a administração diária de 300 mg

durante 6 meses. Anos depois, outro estudo provocou mudanças na recomendação; observou-se que a eficácia máxima seria com administrações diárias durante 9 a 12 meses. Atualmente, naquele país, a preferência é pelo tratamento para ILTB com isoniazida por 9 meses de duração no caso de pacientes HIV-negativos (13, 15). Para pacientes HIV-positivos, a duração ótima de isoniazida para a prevenção de TB ainda é incerta (17); presume-se que deva ser por 9 meses, mas não por 6 apenas (15).

Os dados disponíveis sobre a eficácia do tratamento preventivo em pacientes HIV-positivos são baseadas principalmente na PT (17). Uma metanálise demonstrou que se reduziu em 64% o risco de TB ativa quando indivíduos HIV-positivos com PT positiva receberam isoniazida diária por 6 ou 12 meses em comparação a placebo. Quando esses pacientes eram PT negativa, não se observou diferença entre a intervenção e o controle (21).

A reação adversa mais comum relacionada ao uso de isoniazida é a hepatotoxicidade. O consumo disseminado do medicamento resultou no relato de anormalidades hepáticas e aumento no nível de transaminases séricas (19); estima-se que sejam de 10 a 20% e de até 2,9% as frequências de aumento dessas enzimas hepáticas e de hepatite clínica, respectivamente (19, 22). Entretanto, alguns estudos demonstraram que o monitoramento clínico dos pacientes é suficiente para reduzir o risco de hepatite induzida por isoniazida e promove baixas taxas de hepatite e doença hepática fatal. Em pacientes HIV-positivos que não estejam em uso de TARV, o risco de hepatite não parece ser aumentado, mas se recomenda mensuração do nível basal das transaminases, assim como para outros grupos de risco (histórico de doença hepática e etilismo) (15).

Neuropatia periférica é outra reação, menos comum em pessoas saudáveis, entretanto mais comum em etilistas, HIV-positivos ou desnutridos, que pode ser prevenida com o uso concomitante de piridoxina. Reações mais raras incluem tontura, convulsão, efeitos hematológicos, reações tipo-lupus, *rash* e hipersensibilidade (13, 19, 22).

Quanto à resistência microbiana, tem-se demonstrado um aumento não significativo de monorresistência à isoniazida. Tal efeito não se sobressai à diminuição importante do número de casos novos de TB, o que conferiu à isoniazida ser um eixo do tratamento estratégico recomendado pela OMS: o “três I” (Intensificação da busca de casos, terapia preventiva com Isoniazida e reforço no controle de Infecções) (23).

No Brasil, o tratamento para ILTB recomendado pelo PNCT é a administração de isoniazida na dose de 5 a 10 mg/kg de peso (até a dose máxima de 300mg/dia), por um período mínimo de 6 meses. A opção entre 6 e 9 meses de tratamento deve considerar a viabilidade operacional e a capacidade de adesão do paciente (12). A Figura 1 ilustra a indicação para prevenção da ILTB, também apresentada no Quadro 1, que dispõe os sujeitos a receberem tratamento da ILTB.

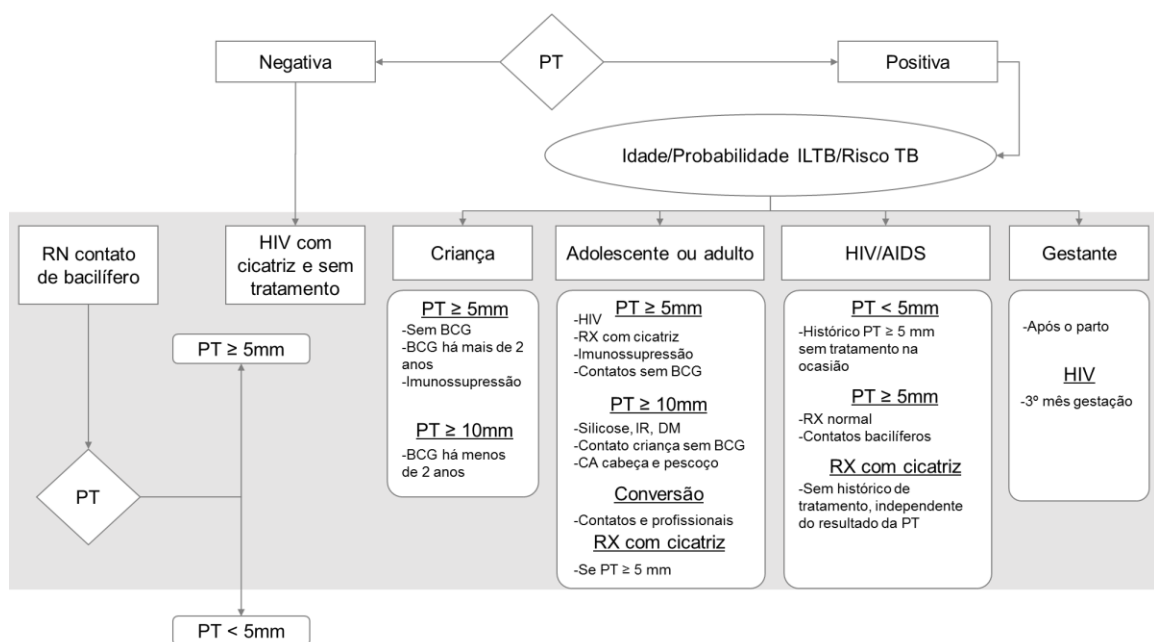


Figura 1 – Indicações para prevenção e tratamento da ILTB, segundo recomendações do Programa Nacional de Controle da TB

RN: recém-nascido, PT: prova tuberculínica, IR: insuficiência renal, DM: diabetes mellitus, RX: radiografia, CA: carcinoma

Fonte: Adaptado de Ministério da Saúde (2011) (12).

Na Figura 1, a área hachurada significa tratamento com isoniazida. Segundo as recomendações nacionais, recém-nascidos contatos de bacilíferos são indicados para a prevenção de ILTB com isoniazida por 3 meses (quimiprofilaxia primária),

quando se faz em seguida a PT para se verificar a necessidade ou não de manutenção da terapia (12). Os demais grupos incluídos nessa área, atentando-se às especificidades já apresentadas no Quadro 1, também devem receber o tratamento prolongado (de 6 a 9 meses).

Devido ao longo período do tratamento de ILTB com isoniazida, tanto a aceitação quanto a adesão à terapia preventiva são baixas nas pessoas infectadas e não infectadas pelo HIV. Por esse motivo, é importante que outros regimes alternativos à isoniazida, mais curtos, sejam avaliados (24). A utilidade quimioprolifática das rifamicinas (como rifampicina e rifapentina), isoladas ou em associação, tem sido objeto de estudos para alternativas do tratamento da ILTB (13).

Quadro 1 – Sujeitos com prova tuberculínica positiva e com indicação de tratamento da ILTB com isoniazida

Crianças contatos de casos bacilíferos	
PT ≥ 5 mm	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Não vacinadas com BCG ou ▪ Vacinadas há mais de 2 anos ou ▪ Condição imunossupressora
PT ≥ 10 mm	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Vacinadas com BCG há menos de 2 anos
Adolescentes e adultos	
PT ≥ 5 mm	<ul style="list-style-type: none"> <li style="width: 50%;">▪ HIV/AIDS <li style="width: 50%;">▪ Contatos sem BCG <li style="width: 50%;">▪ RX tórax com cicatriz <li style="width: 50%;">▪ Imunossupressão (transplante ou TNF-α)
PT ≥ 10 mm	<ul style="list-style-type: none"> <li style="width: 50%;">▪ Silicose <li style="width: 50%;">▪ Insuficiência renal em diálise <li style="width: 50%;">▪ Contato criança sem BCG <li style="width: 50%;">▪ Diabetes mellitus <li style="width: 50%;">▪ CA de cabeça e pescoço
Conversão*	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Contatos de TB ▪ Profissionais (saúde e prisional)
HIV/AIDS	
PT < 5 mm	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Histórico de PT ≥ 5 mm sem tratamento na ocasião
PT ≥ 5 mm	<ul style="list-style-type: none"> ▪ RX normal ▪ Contatos bacilíferos
RX com cicatriz	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sem histórico de tratamento, independente do resultado da PT
Gestantes	
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Após o parto ▪ Após 3^o mês de gestação, se HIV-positiva

*segunda PT com incremento de 10mm em relação à primeira.

PT: prova tuberculínica, RX: radiografia, TNF-α: fator de necrose tumoral α, CA: carcinoma.

Fonte: Adaptado de Ministério da Saúde (2011)(12).

A proposta de associação de rifampicina e pirazinamida por 2 meses começou a ser testada entre a década de 1990 e anos 2000, apresentando

resultados similares à isoniazida por 6 meses. Contudo, vários relatos de hepatotoxicidade e óbitos foram atribuídos à associação, cujo uso foi rapidamente abandonado (13, 23).

Os estudos que avaliaram a monoterapia de rifampicina por 4 meses, e a associação de isoniazida com rifampicina por 3 meses não mostraram, até o momento, eficácia superior à monoterapia de isoniazida (13, 23), mas apresentaram menos eventos adversos, principalmente hepatites, e maior adesão ao tratamento (8). Atualmente, está em andamento um ensaio maior que pretende comparar a monoterapia de rifampicina por 4 meses à de isoniazida por 9 meses, e seus resultados deverão ser publicados dentro de 2 anos (13).

Outra rifamicina cujo desempenho na quimioprofilaxia secundária tem sido estudado tanto na população geral, quanto em pacientes HIV-positivos, é a rifapentina. O tratamento da ILTB com rifapentina considera sua associação à isoniazida.

A rifapentina inibe a RNA polimerase dependente de DNA em cepas de *M. tuberculosis* susceptíveis, apresentando atividade bactericida contra os bacilos intra e extracelulares. Quando administrada por via oral, é rapidamente absorvida, apresenta 70% de biodisponibilidade, distribui-se amplamente pelo organismo, tem metabolismo primariamente hepático, excreção fecal e tempo de meia-vida de 13 horas em adultos (22). O medicamento fora inicialmente registrado pela agência americana *Food and Drug Administration* (FDA) (22) e, em 2000, pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para o tratamento da TB ativa. Desde fevereiro de 2013, o registro de rifapentina não está mais vigente no Brasil (14).

Os principais eventos adversos relacionados com o uso de rifapentina são hipersensibilidade, neutropenia, aumento nos níveis séricos das transaminases hepáticas e piúria. Atenção especial deve ser dada à interação da rifapentina com medicamentos da TARV (inibidores da protease, inibidores da transcriptase reversa não-nucleosídeos e inibidores de entrada do HIV) (25).

Durante o tratamento com rifapentina, é interessante realizar monitoramento do paciente, a partir de medidas basais da função hepática (enzimas hepáticas, bilirrubina) e hematológica (hemograma, contagem de plaquetas). Recomenda-se avaliação do paciente pelo menos uma vez por mês durante o tratamento. Pacientes com anormalidades devem ser acompanhados, inclusive, por monitoração laboratorial, se indicado. No caso de resultados basais normais, geralmente não se faz necessária a monitoração laboratorial de rotina para toxicidade induzida pela rifapentina (25).

Mesmo com outros regimes terapêuticos em estudo, o tratamento recomendado para ILTB permanece sendo isoniazida por 6 meses, ou, talvez de forma ideal, por 9 meses, para ambos HIV-negativo e positivo. Os esquemas terapêuticos mais curtos com rifamicinas podem ser alternativas aceitáveis (19).

3.3 SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS NA TOMADA DE DECISÃO

A tomada de decisão perpassa pelo contexto do acentuado desenvolvimento científico e tecnológico de bens e produtos que exerce pressão pela incorporação de novas tecnologias nos sistemas de saúde. Nesse ponto, cabe o questionamento sobre a necessidade da incorporação baseada no perfil epidemiológico da população, nas consequências biomédicas, no orçamento público e no custo social. A decisão pela incorporação de uma tecnologia não deve ferir os princípios de equidade, universalidade e integralidade do Sistema Único de Saúde (SUS). Diante desses aspectos, passou-se a considerar a relevância de se instituir processos de avaliação das tecnologias em saúde (ATS) para subsidiar a decisão pela incorporação delas no SUS (26).

Desde 2009, o Ministério da Saúde dispõe da Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde (PNGTS), cujo objetivo geral é a maximização dos benefícios de saúde a serem obtidos com os recursos disponíveis, assegurando o acesso da população a tecnologias efetivas e seguras, em condições de equidade. Um dos princípios da PNGTS ressalta a utilização de evidências científicas e a consideração dos atributos segurança, eficácia, efetividade, eficiência e impactos econômicos, éticos, sociais e ambientais da tecnologia avaliada (26). Para a sustentabilidade de uma política como essa, que subsidia a tomada de decisão e tem reflexos na integralidade da assistência à saúde, o sistema deve dispor de uma estrutura para a gestão de tecnologias em saúde.

No caso da esfera federal do Brasil, é possível identificar a conformação dessa estrutura. O Departamento de Ciência e Tecnologia (DECIT) possui atribuição de coordenar a formulação e a implementação de políticas, programas e ações de ATS no SUS (27). O Departamento elabora ou fomenta estudos nesse campo do conhecimento, contando com parcerias de instituições de ensino ou instâncias gestoras do SUS por meio da Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (REBRATS), conforme recomendação da própria PNGTS.

Ainda na estrutura do Ministério da Saúde, destaca-se a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), que assessora o Ministério da

Saúde na coordenação das ações de incorporação, exclusão ou alteração pelo SUS das tecnologias em saúde. A CONITEC emite relatórios que consideram as evidências científicas – sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia – e avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas (28). É comum que a CONITEC recorra à REBRATS para encomendar sistematizações de evidências.

Partindo-se desse aparato para a gestão das tecnologias em saúde e de uma política que busca disseminar a cultura do uso de evidências, o insumo para a tomada de decisão é uma avaliação de tecnologia, que pode ser estudo como relatórios de ATS, síntese de evidências, revisões sistemáticas ou avaliações econômicas, por exemplo, a depender da circunstância.

De forma geral, o processo de avaliação de uma tecnologia envolve passos básicos, a saber: identificar as tecnologias candidatas e estabelecer as prioritárias; especificar o problema a ser avaliado; determinar o cenário da avaliação; recuperar a evidência disponível; obter novos dados primários (se necessário); interpretar a evidência disponível; sintetizar a evidência; apresentar os resultados e formular as recomendações; disseminar os resultados das recomendações e, por fim, monitorar o impacto (29).

A síntese da evidência é um produto de avaliação de tecnologias que atende à frequente demanda de acesso dos gestores em saúde às pesquisas, objetivando informá-los em tempo oportuno. Podem ser conduzidas em casos de urgência clínica e intensa demanda por incorporação de uma tecnologia específica, ou devido ao tempo e recursos limitados para se encomendar uma revisão sistemática completa (30).

Diferentemente das revisões sistemáticas, que podem levar de 6 a 12 meses para serem concluídas, as sínteses de evidências (ou revisões rápidas) são revisões da literatura com métodos que aceleram ou simplificam o processo tradicional das revisões sistemáticas. Por subsidiarem o planejamento do sistema de saúde e o desenvolvimento de políticas, as sínteses de evidências têm um público-alvo

composto por formuladores de políticas governamentais, instituições de saúde, profissionais de saúde e associações de pacientes (30).

Uma iniciativa recente, mas alinhada com a dinâmica de apresentar evidências ao gestor, é a rede para políticas informadas por evidências EVIPNet (*Evidence-Informed Policy Network*), apoiada pela OMS. A rede parte de um momento na gestão em saúde em que alguns conceitos da medicina baseada em evidências são extrapolados do âmbito de um paciente individual para serem aplicados no ciclo de políticas públicas. O objetivo é informar o gestor com as melhores evidências disponíveis sobre efetividade, governança, financiamento e implementação, cujo acesso e avaliação devam ser sistemáticos e transparentes, protegendo a tomada de decisão contra erros e vieses (31).

Para não ferir os princípios da PNGTS e para fornecer evidência de qualidade, em tempo oportuno, ao PNCT, a síntese de evidência apresentada neste trabalho contemplou busca sensível e avaliação da qualidade, passos essenciais para condução de revisões sistemáticas.

4 MÉTODOS

O presente estudo trata-se de uma síntese de evidências, compreendendo os processos de busca sistemática, seleção dos estudos, avaliação da qualidade e extração das evidências, a partir de uma pergunta estruturada, sobre a eficácia e a segurança da associação isoniazida e rifapentina, comparada ao tratamento da ILTB com isoniazida, na população geral e em pessoas vivendo com HIV/AIDS (Apêndice A). Recomendações internacionais sobre a indicação da associação em estudo também compõem a síntese das evidências. Buscou-se contatar os autores para dirimir dúvidas quanto ao desenho dos estudos ou resultados não publicados, quando necessário.

4.1 BUSCA NA LITERATURA

Em abril de 2014, foi realizada busca por revisões sistemáticas, ECR, diretrizes clínicas, relatórios de agências de avaliação de tecnologias em saúde, sinopses baseadas em evidências e teses e dissertações que pudessem atualizar a recomendação de quimioprofilaxia da ILTB do PNCT, publicada em 2011 (12).

Desenvolveu-se uma estratégia de busca sensível com descritores *rifapentine* e *latent tuberculosis* nas bases MEDLINE (via PubMed), Biblioteca Cochrane (via Biblioteca Virtual em Saúde – BVS), *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD), EMBASE, LILACS, SCIELO, Tripdatabase, *National Guideline Clearinghouse* (NGC) e Portal de Teses e Dissertações. Não houve restrição no idioma, na data de publicação, nem foi pesquisada literatura cinza. A estratégia de busca pode ser observada no Apêndice B.

4.2 CRITÉRIOS DE SELEÇÃO

Para dispor da melhor evidência disponível, a busca objetivou encontrar revisões sistemáticas ou, na falta dessas, ECR, ambos tipos de estudos considerados de alta qualidade metodológica. As revisões sistemáticas e os ECR foram considerados elegíveis ao compararem a associação de isoniazida e

rifapentina a outros tratamentos com isoniazida na população geral com ILTB, inclusive diagnosticada e coinfetada com HIV. Não foram considerados elegíveis outros desenhos de ensaios clínicos, população com TB ativa, comparador diferente de isoniazida, nem estudos farmacocinéticos dos medicamentos.

Além dos estudos de eficácia, foram selecionadas diretrizes clínicas, relatórios de agências de avaliação de tecnologias em saúde, sinopses baseadas em evidências e teses e dissertações para se discutir a inclusão da rifapentina em protocolos de tratamento internacionais. Para encontrar esses tipos de estudo, foram aplicados filtros nas buscas, conforme cada base de dados (Apêndice B).

4.3 SELEÇÃO DOS ESTUDOS E EXTRAÇÃO DAS EVIDÊNCIAS

Um autor selecionou os estudos a partir da leitura dos títulos e dos resumos. Na extração das evidências sobre eficácia e segurança da associação de isoniazida e rifapentina, houve revisão por pares para confirmação dos achados. A extração das evidências foi manual e seguiu o modelo apresentado no Apêndice C.

4.4 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DOS ESTUDOS ELEGÍVEIS

Detalhes referentes aos estudos foram tabulados e procedeu-se a avaliação da qualidade. No caso de ECR, a avaliação da qualidade partiu das questões que compõem a escala de Jadad (1996) (32), sem se proceder à pontuação proposta pela escala. As questões e pontuações da escala de Jadad podem ser consultadas no Anexo A.

Por sua vez, as recomendações encontradas nas outras fontes de informação, diferentes de ECR, foram avaliadas quanto à inconsistência, presença de evidência indireta, imprecisão, viés de publicação, magnitude do efeito, efeito implausível de confundidores e gradiente de dose-resposta, critérios que compõem o GRADE (33). As análises permitiram classificar a confiabilidade da informação e as implicações das recomendações internacionais que consideraram a rifapentina, conforme Anexo B.

4.5 ASPECTOS ÉTICOS

A apreciação do estudo pelo Comitê de Ética em Pesquisa foi dispensada, devido ao estudo apresentar-se como síntese de evidências (fonte de informação secundária) elaborada a partir de informação já disponível na literatura, sendo desnecessária a obtenção de dados de seres humanos ou o envolvimento desses na pesquisa.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O resultado do presente estudo encontra-se no formato de artigo científico original, intitulado: “Rifapentina no tratamento da infecção latente da tuberculose na população geral e em pessoas vivendo com HIV/AIDS: síntese de evidências”.

Para atender às instruções aos autores da Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, o artigo foi submetido em inglês, conforme Apêndice D. A seguir, apresenta-se o artigo original na versão em português.

RIFAPENTINA NO TRATAMENTO DA INFECÇÃO LATENTE DA TUBERCULOSE NA POPULAÇÃO GERAL E EM PESSOAS VIVENDO COM HIV/AIDS: SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS

Autores: Vidal, Júlia¹; Silva, Marcus²; Sanchez, Mauro¹.

¹ Universidade de Brasília, Saúde Coletiva, Brasília-DF, Brasil

² Universidade Federal do Amazonas, Saúde Coletiva, Manaus-AM, Brasil.

RESUMO ESTRUTURADO

Introdução: A infecção latente da tuberculose (ILT) e a coinfeção com o vírus da imunodeficiência humana (HIV) representam desafios para o controle da transmissão de tuberculose. O objetivo foi avaliar e sintetizar as informações disponíveis na literatura sobre o tratamento da ILT tanto na população geral quanto em pessoas que vivem com HIV/AIDS no sentido de subsidiar a tomada de decisões do Programa Nacional de Controle da Tuberculose no que diz respeito à quimioprofilaxia da ILT. **Métodos:** Foram pesquisadas as bases MEDLINE, Biblioteca Cochrane, *Centre for Reviews and Dissemination*, EMBASE, LILACS, SCIELO, Tripdatabase, *National Guideline Clearinghouse* e Portal de Teses e Dissertações para identificar revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, diretrizes clínicas, sinopses baseadas em evidências, relatórios de agências de avaliação de tecnologias em saúde e teses que pesquisaram a associação de rifapentina e isoniazida em comparação à monoterapia de isoniazida. A qualidade das evidências de ensaios clínicos randomizados foi avaliada por meio da escala de Jadad e a qualidade das recomendações de outras fontes de evidências por meio da abordagem do GRADE – *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*. **Resultados:** As evidências disponíveis sugerem que não há diferença entre o tratamento de curta duração de rifapentina e isoniazida e o tratamento preconizado de 6 meses de isoniazida na redução da incidência de tuberculose ativa ou mortalidade. A adesão foi melhor com a administração da rifapentina diretamente observada em comparação à isoniazida autoadministrada. A qualidade da evidência é moderada e novos estudos estão em andamento. A rifapentina é recomendada por uma diretriz com base nessa qualidade de evidência. **Conclusões:** A avaliação das evidências, considerando a perspectiva de altas taxas

de adesão, custos mais baixos e contexto local podem apoiar a incorporação da rifapentina na ILTB na população geral e em pessoas que vivem com HIV/AIDS.

PALAVRAS-CHAVE

Tuberculose Latente, Prática Clínica Baseada em Evidências, Tomada de Decisões.

INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) é reconhecida mundialmente como um problema de saúde pública (1). Diferentemente do que acontece na doença ativa, a infecção latente da tuberculose (ILTB) é a manifestação na qual os bacilos apresentam baixa atividade metabólica e cujos pacientes não apresentam sintomas óbvios ou sinal do agente etiológico no escarro, apesar de a prova tuberculínica ser positiva para a infecção (2).

Cerca de um terço da população mundial está infectada pelo bacilo da TB em sua forma latente (1, 3). O estado de dormência do bacilo e a coinfeção com o vírus da imunodeficiência humana (HIV) são responsáveis por sustentar a TB como um problema de saúde pública (1). Diante desses riscos, medidas de controle fazem-se necessárias para impedir a transmissão da TB e o desenvolvimento da ILTB para doença ativa.

Em busca do controle da TB, o Ministério da Saúde e a Organização Mundial da Saúde (OMS) recomendam atualmente a monoterapia de isoniazida para o tratamento da ILTB (também conhecida como quimioprevenção secundária) (4, 5). No Brasil, o Programa Nacional de Controle da Tuberculose (PNCT) recomenda o uso de isoniazida por no mínimo seis meses para adultos e adolescentes da população geral ou que vivam com HIV/AIDS (3, 5).

Embora a monoterapia de isoniazida consista em tratamento para ILTB, a eficácia das rifamicinas (como rifapentina), a tendência de redução dos custos e a preocupação sobre a adesão, bem como a hepatite provocada por isoniazida, orientaram estudos para investigar o papel das rifamicinas no tratamento da ILTB,

seja em monoterapia ou em associação a outros fármacos anti-TB. Recentemente, o esquema terapêutico que consiste na associação de isoniazida com rifapentina administrada por 3 meses tem sido um dos esquemas de curta duração mais estudados (3, 6). Até o momento, a indicação de rifapentina para ILTB não foi aprovada no Brasil (7).

Em relação às emergentes alternativas terapêuticas à monoterapia de isoniazida, o presente estudo tem como objetivo avaliar e sintetizar as evidências disponíveis sobre a eficácia e segurança da associação de rifapentina e isoniazida na quimioprofilaxia da ILTB na população geral e em pessoas que vivem com HIV/AIDS, no sentido de subsidiar recomendações nacionais para o controle da TB.

MÉTODOS

O presente estudo é uma síntese de evidências que compreende busca sistemática da literatura, seleção de estudos, avaliação da qualidade e extração das evidências sobre a eficácia e a segurança da associação isoniazida e rifapentina comparada a monoterapia da ILTB com isoniazida na população geral e em pessoas vivendo com HIV/AIDS. Recomendações internacionais sobre a quimioprofilaxia da ILTB também compõem o estudo. Em ocasiões onde houve falta de informações, os autores foram contatados.

BUSCA NA LITERATURA

Conduziu-se, em abril de 2014, busca por revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados (ECR), diretrizes clínicas, relatórios de agências de avaliação de tecnologias em saúde, sinopses baseadas em evidências e teses e dissertações que pudessem atualizar as recomendações do PNCT para a quimioprofilaxia da ILTB, publicadas em 2011 (5). Desenvolveu-se uma estratégia de busca sensível com descritores *rifapentine* e *latent tuberculosis* nas bases MEDLINE (via PubMed), Biblioteca Cochrane (via Biblioteca Virtual em Saúde, BVS), *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD), EMBASE, LILACS, SCIELO, Tripdatabase, *National Guideline*

Clearinghouse (NGC) e Portal de Teses e Dissertações. Foram ativados filtros de tipos de estudo e não houve restrição no idioma ou datas de publicação.

SELEÇÃO DOS ESTUDOS

A busca teve como objetivo encontrar revisões sistemáticas ou ECR, ambos tipos de estudos considerados de alta qualidade metodológica. As revisões sistemáticas e os ECR foram considerados elegíveis se avaliadas eficácia e segurança da associação de isoniazida e rifapentina em comparação a monoterapia com isoniazida na população geral com ILTB, inclusive diagnosticada e coinfectada com HIV. Outros desenhos de ensaios clínicos, população com TB ativa, comparador diferente de isoniazida e estudos farmacocinéticos dos medicamentos não foram considerados elegíveis.

Somadas aos estudos de eficácia, diretrizes clínicas, relatórios de agências de avaliação de tecnologias em saúde, sinopses baseadas em evidências e teses e dissertações foram selecionados para se discutir a inclusão da rifapentina em protocolos internacionais de tratamento.

Um autor (JSV) selecionou estudos a partir da leitura dos títulos e resumos. A extração de evidências sobre eficácia e segurança da associação de isoniazida e rifapentina foi revisada por pares (MTS) para a confirmação dos achados.

ANÁLISE DOS ESTUDOS ELEGÍVEIS

A avaliação da qualidade dos estudos foi realizada por meio da aplicação do critério proposto por Jadad (1996) (8) para ECR e a abordagem GRADE (*Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations*) para as recomendações encontradas em outras fontes de informação (9). Tal análise permitiu a classificação da confiabilidade da informação e as implicações das recomendações. A extração de evidências sobre eficácia e segurança da associação de isoniazida e rifapentina é demonstrada abaixo.

RESULTADOS

Quatrocentos estudos foram encontrados a partir da busca sensível. Ao todo, dez estudos foram incluídos (Figura 1): uma revisão sistemática (10), dois ECR (11, 12), uma sinopse americana baseada em evidências (13) e seis diretrizes clínicas de diferentes lugares – Estados Unidos (14, 15), Reino Unido (16, 17), Austrália (18) e OMS (4). A avaliação da qualidade das evidências para a revisão sistemática, as sinopses baseadas em evidências e as três diretrizes clínicas que consideraram o uso de rifapentina são apresentadas na Tabela 1.

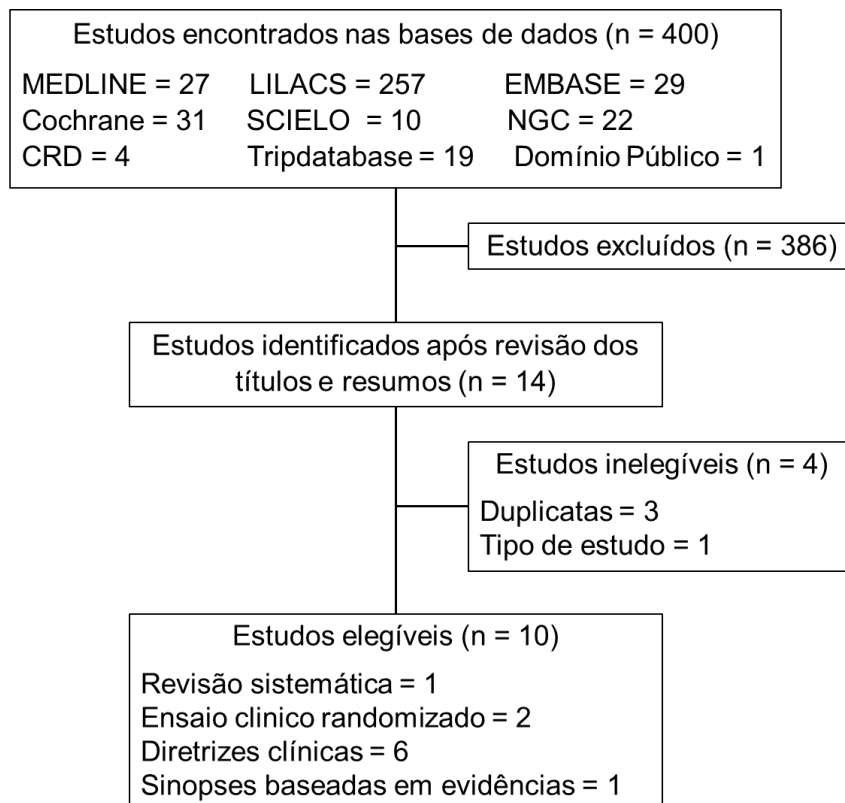


FIGURA 1 – Resultado da busca e seleção dos artigos.

TABELA 1. Avaliação da qualidade da evidência de revisão sistemática, sinopses baseadas em evidências e diretrizes clínicas para quimioprofilaxia da ILTB com rifapentina, adaptado de GRADE.

Autor/ Local, ano	Recomendação	Evidência primária de suporte	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Grande magnitude de efeito	Efeito implausível de confundidores	Gradiente de dose-resposta	Qualidade da evidência
Sharma, 2013 ¹⁰	A experiência com rifapentina é limitada e o potencial de eventos adversos deve ser monitorado.	1 ECR	Sim ^a	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Moderada
WHO, 2011 ⁴	Esquemas com pirazinamida, rifamicina ou rifapentina são tão eficazes quanto, mas com maiores taxas de toxicidade.	Não está claro ^b	Sim ^c	Não se sabe ^d	Não se sabe ^c	Sim ^e	Não se sabe ^c	Não	Não	Não	Baixa
CDC, 2012 ¹³	Rifapentina + isoniazida (máximo 900 mg cada), uma vez por semana, durante 3 meses, sob DOTS.	3 ECR	Sim ^f	Não	Não	Sim ^d	Sim ^g	Não	Não	Não	Moderada
US, 2012a ¹⁴	Não recomenda rifapentina + isoniazida por 3 meses: risco de interação com TARV.	1 ECR	Sim ^e	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Baixa
US, 2012b ¹⁵	Não recomenda rifapentina + isoniazida para < de 2 anos ou crianças em uso de TARV.	3 ECR	Sim ^e	Não	Não	Sim ^d	Sim ^g	Não	Não	Não	Moderada

^a Estudos abertos, não cegos, nem todos randomizaram adequadamente ou analisaram por intenção de tratar.

^b Os autores citam que se basearam em 8 estudos que compararam monoterapia de isoniazida a outros esquemas (com pirazinamida, rifampicina e rifapentina), mas não especificam tais estudos.

^c Apesar de os autores aplicarem o sistema GRADE, não é possível identificar os estudos para conferir a avaliação da qualidade realizada.

^d Como os estudos não foram identificados, não se pode afirmar.

^e Amplo intervalo de confiança.

^f Os estudos eram abertos, não eram cegos, nem todos randomizaram adequadamente ou analisaram por intenção de tratar.

^g A disponibilidade exclusiva de estudos pequenos pode ser indício de maior risco de viés de publicação.

Sobra os dois ECR incluídos, Martinson e colaboradores (2011) (11) desenvolveram um ECR aberto, mas descreveram adequadamente a randomização, uma vez que o algoritmo foi gerado por computador. As perdas de seguimento não ficaram claras; é possível identificar quantos indivíduos retiraram consentimento, mas não é possível chegar ao número de indivíduos que concluíram o período de seguimento. No entanto, a análise estatística do desfecho primário para foi baseada na análise de intenção de tratar. Uma vez consultados, os autores confirmaram que o sigilo da randomização foi mantido. Por sua vez, Sterling e colaboradores (2011) (34) desenvolveram um ECR aberto de não-inferioridade. Houve uma randomização por *cluster* bem conduzida. No seu apêndice suplementar, a randomização e as perdas de seguimento foram claramente descritas. Contudo, o estudo não menciona se houve manutenção do sigilo da lista de randomização, não houve cegamento, e a preferência pela análise por protocolo em vez de análise por intenção de tratar, para os desfechos de eficácia, apresenta-se como uma limitação metodológica.

A revisão sistemática feita por Sharma e colaboradores (2013) (10) avaliou os efeitos das rifamicinas (rifampicina, rifabutina e rifapentina) comparadas à isoniazida administrada em pacientes HIV-negativos com alto risco de desenvolver a TB ativa. O presente estudo foi selecionado por ser a evidência disponível sobre a eficácia e segurança da rifapentina na população geral. Especificamente em se tratando da rifapentina, os autores descrevem os resultados do ECR de Sterling e colaboradores (2011) (12). As características e resultados desta revisão sistemática e dos dois ECR são demonstrados na Tabela 2.

EFICÁCIA

De acordo com Martinson e colaboradores (2011) (11), o regime proposto de 3 meses de rifapentina (900mg) e isoniazida (900mg) administrado uma vez por semana sob o DOT (tratamento diretamente observado) não reduziu a incidência de TB ou a mortalidade em adultos com ILTB e HIV se comparado ao esquema hoje padronizado – 6 meses de isoniazida (300mg) autoadministrada uma vez ao dia. Assim como a combinação de rifapentina e isoniazida, outros regimes propostos para a quimioprofilaxia da ILTB também não foram superiores à monoterapia de isoniazida por até 6 meses na redução das incidências de TB ou morte (rifampicina e

isoniazida por 3 meses, RR=0,80 [0,50–1,29] IC95%; p=0,34, ou monoterapia de isoniazida por até 6 anos, RR=0,75 [0,38–1,38] IC95%; p=0,34).

TABELA 2 – Características e resultados da revisão sistemática e ambos ECR incluídos nesta síntese de evidências.

Estudo	Características	Desfechos	Resultados
Martinson, 2011 ¹¹	ECR (África do Sul)	Casos de TB	RPT+H <i>versus</i> 6mH RR=1,05 [0,56–1,97] IC95%; p=0,87
	n = 1150	Casos de óbitos	RPT+H <i>versus</i> 6mH RR=0,66 [0,33–1,26] IC95%; p=0,18
	Adultos HIV-positivos com LTBI	Casos de TB ou óbitos	RPT+H <i>versus</i> 6mH RR=0,87 [0,54–1,39] IC95%; p=0,54
	33 meses de seguimento	Adesão	RPT+H = 95,7% 6mH = 83,8%
	▪ Rifapentina+isoniazida DOT por 12 semanas (RPT+H) 1x/semana	Eventos adversos graves	RPT+H = 8,7%; 6mH = 15,4% (p > 0,05) RIF+H = 10,6%; 6mH = 15,4% (p > 0,05)
	▪ Rifamicina+isoniazida DOT por 12 semanas (RIF+H) 2x/semana	Hepatotoxicidade	RPT+H = 1,5%; 6mH = 5,5% RIF+H = 2,4%; 6mH = 5,5%
Sharma, 2013 e Sterling, 2011	ECR multicêntrico (Brasil, Canadá, EUA e Espanha)	Casos de TB	Diferença nas taxas de TB = - 0,19% com margem de não-inferioridade de 0,75% (análise por protocolo) Diferença nas taxas de TB = - 0,24% com margem de não-inferioridade de 0,75% (análise por intenção de tratar modificada) RR = 0,44 [0,18 – 1,07] IC95%
	n = 8053	Casos de óbitos	RR = 0,75 [0,47 – 1,19] IC95%
	Pessoas > 12 anos com alto risco de progressão da LTBI para doença ativa	Adesão	3HP = 82,1%; 9H = 69% (p < 0,001) RR = 1,19 [1,16 – 1,22] IC95%
	Estudo de não-inferioridade	Hepatotoxicidade	3HP = 0,4%; 9H = 2,7% (p < 0,001) RR = 0,16 [0,10 – 0,27] IC95%
	33 meses de seguimento	Descontinuação devido a evento adverso	3HP = 4,9%; 9H = 3,7% (p = 0,009) RR = 1,32 [1,07 – 1,64] IC95%
	▪ Rifapentina+isoniazida DOT por 3 meses (3HP) 1x/semana		
▪ Isoniazida autoadministrada por 9 meses (9H) 1x/dia			

DOT: tratamento diretamente observado; RR: risco relativo; IC: intervalo de confiança

De acordo com Sterling e colaboradores (2011) (12), a quimioprofilaxia de ILTB com 3 meses de rifapentina (900mg) e isoniazida (900mg) administrada uma vez por semana sob DOT é pelo menos não-inferior ao tratamento preventivo com 9 meses de isoniazida (300mg) autoadministrada diariamente em se tratando de ativação da

TB. Destaca-se que essa descoberta não se refere aos indivíduos HIV-positivos apenas, mas a uma população de alto risco para a progressão da TB ativa.

Ambos estudos revelaram que a adesão foi maior nos grupos de participantes que receberam a associação rifapentina e isoniazida, administrada sob DOT (11, 12).

SEGURANÇA

Para Martinson e colaboradores (2011), eventos adversos graves foram menos frequentes nos tratamentos com as rifamicinas, como a rifapentina, em comparação ao controle (6 meses com isoniazida), mas essa diferença não é significativa. Da mesma forma, também não se observou diferença entre as rifamicinas e o controle no aumento dos níveis de transaminases hepáticas (11).

Diferentemente, Sterling e colaboradores (2011) identificaram que a associação rifapentina e isoniazida trouxe benefícios, uma vez que houve menor incidência de hepatotoxicidade em comparação à monoterapia de isoniazida por 9 meses. Em contrapartida, a adição de rifapentina foi associada a uma maior taxa de descontinuação do tratamento devido a eventos adversos, em especial a hipersensibilidade. Não foram observadas diferenças em relação à mortalidade ($p = 0,22$) e eventos adversos graus 3 ($p = 0,24$) e 4 ($p = 0,32$) (12), conforme os Critérios de Terminologia Comuns para Eventos Adversos do Instituto Nacional do Câncer (CTCAe, NCI – *National Cancer Institute*).

RECOMENDAÇÕES INTERNACIONAIS

As recomendações obtidas a partir de diretrizes clínicas e sinopses baseadas em evidência sobre o tratamento da ILTB estão dispostas na Tabela 3. Os tratamentos com e sem rifapentina foram revisados no sentido de subsidiar a atualização da recomendação brasileira.

As diretrizes clínicas publicadas até 2011 (4, 16, 17) não recomendavam o uso de rifapentina para a quimioprofilaxia da ILTB, ano em que os resultados dos dois ECR (11, 12) aqui apresentados foram publicados.

TABELA 3 – Recomendações das diretrizes clínicas e sinopse baseada em evidências incluídas sobre o tratamento da ILTB, descartada a hipótese de TB ativa.

Local, ano	População	Recomendação
OMS, 2011 ⁴	Adultos e adolescentes com HIV em locais com recursos limitados	Isoniazida 300 mg/dia por 6 meses (aplica-se a gestantes e pacientes em TARV). Esquemas com pirazinamida, rifamicina ou rifapentina são tão eficazes quanto isoniazida, mas com maiores taxas de toxicidade.
	Crianças com HIV em locais com recursos limitados	Isoniazida 10 mg/kg/dia durante 6 meses para crianças > 12 anos não expostas a casos de TB. Nas crianças < 12 anos, o esquema só é indicado se forem expostas a casos de TB
UK, 2011a ¹⁶	Adultos com HIV em área de baixa prevalência de TB	Isoniazida por 6 meses ou Rifampicina+isoniazida 300 mg/dia por 3 meses ou Rifampicina+isoniazida 900 mg/semana por 3 meses ou Rifampicina por 4 meses.
UK, 2011b ¹⁷	Com HIV: qualquer idade e PT ≥ 6 mm sem BCG ou PT ≥ 15 mm com BCG	Isoniazida por 6 meses ou Rifampicina por 6 meses, se até 35 anos de idade e contato com caso TB resistente à isoniazida.
	Sem HIV: até 35 anos e PT ≥ 6 mm sem BCG ou PT ≥ 15 mm com BCG	Isoniazida por 6 meses ou Rifampicina+isoniazida por 3 meses
CDC, 2012 ¹³	> 12 anos, com ou sem HIV, saudáveis e sem uso de TARV	Rifapentina+isoniazida (máximo 900 mg cada), uma vez por semana, durante 3 meses, sob DOT.
Austrália, 2012 ¹⁸	Com e sem HIV, qualquer idade e gestantes	Isoniazida 300 mg/dia por 9 meses (1ª linha e gestantes). Rifampicina por 4 meses (alternativa). Rifapentina sem registro na Austrália.
EUA, 2012a ¹⁴	Adultos com HIV, com teste positivo para ILTB e adultos com HIV expostos a casos de TB independentemente do resultado para ILTB	Isoniazida 300 mg/dia por 9 meses ou Isoniazida 900 mg/2x semana DOT por 9 meses. Recomenda monoterapia diária de rifampicina ou rifabutina por 4 meses, mas com ajuste de dose se uso de TARV concomitante. Não recomenda rifapentina+isoniazida por 3 meses: risco de interação com TARV. Não recomenda rifampicina+pirazinamida por 2 meses: risco de hepatotoxicidade fatal.
EUA, 2012b ¹⁵	Crianças de 2 a 11 anos, com HIV, expostas a casos de TB ou com PT positiva	Isoniazida 10-15 mg/kg/1 x dia por 9 meses ou Isoniazida 20-30 mg/kg/2 x dia por 9 meses DOT com profissional treinado, se a adesão não puder ser garantida pelos pais ou membros da família. Rifampicina por 6 meses, se caso de TB ao qual foi exposta for resistente a isoniazida. Não recomenda rifapentina + isoniazida para < de 2 anos ou crianças em uso de TARV.

BCG: vacina Bacillus Calmette-Guérin; TARV: terapia antirretroviral; PT: prova tuberculínica.

Nota: as diretrizes do EUA (2012) recomendam que a administração de isoniazida seja associada a piridoxina 25 mg.

A partir de 2012, as diretrizes passaram a citar a rifapentina para o tratamento preventivo. A sinopse baseada em evidências do *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), dos Estados Unidos (13), recomenda a associação de rifapentina e isoniazida por 3 meses sob DOT para a população geral e pacientes HIV-positivos

saudáveis. A recomendação foi baseada nos dois ECR encontrados na busca (11, 12) e em um terceiro, que foi excluído desta síntese por ser estudo de fase II e ter comparador diferente de isoniazida (19).

Apesar de citar os mesmos estudos, as diretrizes do *National Institutes of Health* (NIH) dos Estados Unidos (14, 15) recomendam a monoterapia de isoniazida na quimioprofilaxia de ILTB em pacientes da população geral e em HIV-positivos, tanto adultos quanto crianças.

DISCUSSÃO

Até o presente momento, as evidências apontam que o tratamento de 3 meses com a associação rifapentina e isoniazida não é inferior nem superior à monoterapia de 6 ou 9 meses de isoniazida para prevenir a mortalidade ou a evolução da ILTB na população geral e em pessoas que vivem com HIV/AIDS. Esse resultado pode indicar de que há certa equivalência entre a associação e monoterapias.

As evidências mais sólidas vêm de um estudo que não é multicêntrico nem cego (11). Apesar de o cegamento ser conhecido como obrigatório nos ECR, não representa necessariamente a falta de viés; as crenças dos participantes sobre a alocação podem ter um papel em resultados enviesados (20). Nos dois ECR selecionados (11, 12), os braços de intervenção com a associação rifapentina+isoniazida receberam DOT, o que pode ter beneficiado a adesão nesses grupos e representa uma estratégia de sucesso para garantir a efetividade do tratamento.

O ECR excluído na seleção dos estudos foi conduzido no Brasil (19). Apesar da representatividade da amostra, o estudo consistia em fase II e comparava a rifapentina à associação rifampicina+pirazinamida, que não é recomendada pelo PNCT para o controle da ILTB no Brasil.

Apesar de excluídos para a obtenção de achados de eficácia, os estudos farmacocinéticos trouxeram considerações quanto ao uso de rifapentina. As

rifamicinas são indutoras do complexo enzimático citocromo P450 e tal interação pode contribuir para a redução da eficácia de inibidores da protease em pacientes HIV-positivos, principalmente se em fase de tratamento com antirretrovirais (6).

Muitos estudos em pacientes com alto risco de evolução da ILTB para TB ativa têm sido conduzidos. Uma revisão sistemática investigou tratamentos para ILTB em pacientes HIV-positivos, mas não abordou o uso da rifapentina (21). Em uma outra base de dados (*Clinical Trials*), verificaram-se registros de dois estudos clínicos em andamento que podem fornecer mais informações sobre a eficácia e segurança da associação de rifapentina e isoniazida. Um deles (NCT00023452) é continuação do ECR de Sterling e colaboradores (2011) (12). O outro estudo (NCT01404312) ainda está na fase de recrutamento, é aberto e compara os benefícios da associação por 4 semanas aos da monoterapia de isoniazida por 9 meses em pessoas infectadas pelo HIV.

Embora poucos estudos de eficácia tenham sido publicados, a rifapentina tem sido recomendada internacionalmente na quimioprofilaxia da ILTB. O CDC recomenda a associação de rifapentina e isoniazida por 3 meses (13) com base nas mesmas evidências demonstradas neste estudo.

Em conclusão, os estudos encontrados para subsidiar a tomada de decisão quanto a incorporação de rifapentina ao esquema quimioprofilático da ILTB são de qualidade metodológica moderada e apontam para uma provável equivalência na eficácia se comparada à monoterapia de isoniazida. O monitoramento é recomendado devido ao risco e à variabilidade nos achados de hepatotoxicidade, assim como o ajuste de dose em pacientes em uso de antirretrovirais. Além das evidências científicas, as peculiaridades locais, a disponibilidade de rifapentina no mercado, a aceitabilidade por parte da população, os custos e a viabilidade são outros parâmetros que devem ser considerados no planejamento e implementação das políticas de saúde.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

APOIO FINANCEIRO

Projeto financiado pela Organização Pan-Americana da Saúde/Ministério da Saúde.

REFERÊNCIAS

1. Guimaráes RM, Lobo AdP, Siqueira EA, Borges TFF, Melo SCC. Tuberculose, HIV e pobreza: tendência temporal no Brasil, Américas e mundo. *J Bras Pneumol*. 2012. 38(4):511-7.
2. Biblioteca Virtual em Saúde. Descritores em Ciências da Saúde. Available from: <http://decs.bvs.br/homepage.htm> [cited 2014 21 de fevereiro].
3. Siqueira KZ, Mendonça SA, Penedo CC. Indicação da prova tuberculínica e infecção latente da tuberculose em HIV-positivos, Município de Blumenau, Estado de Santa Catarina, Brasil, 2004-2009. *Epidemiol serv saúde*. 2012. 21(4):635-44.
4. World Health Organization. Guidelines for intensified tuberculosis case-finding and isoniazid preventive therapy for people living with HIV in resource-constrained settings. Genebra 2011.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil. In: *Epidemiológica DdV*, editor. 1ª ed. Brasília 2011. p. 284.
6. Vernon A. Treatment of latent tuberculosis infection. *Semin Respir Crit Care Med*. 2013; 34(01).
7. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consulta a produtos [cited 2014 04 abril]. Available from: www.anvisa.gov.br.
8. Jadad AR, Moore Ra, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Controlled Clinical Trials*. 1996. 17:1-12.
9. Guyatt G, Oxman Ad, Sultan S, Brozek J, Glasziou P, Alonso-Coello P, Atkins D, et al. GRADE guidelines: 11. Making an overall rating of confidence in effect estimates for a single outcome and for all outcomes. *Journal of clinical epidemiology*. 2012. 66(2).
10. Sharma SK, Sharma A, Kadiravan T, Tharyan P. Rifamycins (rifampicin, rifabutin and rifapentine) compared to isoniazid for preventing tuberculosis in HIV-negative people at risk of active TB. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2013; (7). Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD007545.pub2/abstract>.
11. Martinson NA, Barnes GL, Moulton LH, Msandiwa R, Hausler H, Ram M, et al. New regimens to prevent tuberculosis in adults with HIV infection. *N Engl J Med*. 2011;365(1):11-20.

12. Sterling TR, Villarino ME, Borisov AS, Shang N, Gordin F, Bliven-Sizemore E, et al. Three months of rifapentine and isoniazid for latent tuberculosis infection. *N Engl J Med*. 2011;365(23):2155-66.
13. Jereb JA GS, Powell K, Villarino ME, LoBue P. Recommendations for use of an isoniazid-rifapentine regimen with direct observation to treat latent *Mycobacterium tuberculosis* infection. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2011;60(48):1650-3.
14. National Guideline C. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents. Recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America Rockville MD: Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ); [4/6/2014]. Available from: [http://www.guideline.gov/content.aspx?id=45359&search=\(latent+tuberculosis\)](http://www.guideline.gov/content.aspx?id=45359&search=(latent+tuberculosis)).
15. National Guideline C. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections among HIV-exposed and HIV-infected children Rockville MD: Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ); [4/6/2014]. Available from: [http://www.guideline.gov/content.aspx?id=47539&search=\(latent+tuberculosis\)](http://www.guideline.gov/content.aspx?id=47539&search=(latent+tuberculosis)).
16. Treatment of TB/HIV coinfection. British HIV Association. 2011.
17. National Guideline C. Tuberculosis. Clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control Rockville MD: Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ); [4/6/2014]. Available from: <http://www.guideline.gov/content.aspx?id=34833&search=latent+tuberculosis>.
18. Management of tuberculosis - a handbook for clinicians. Clinical Practice Guidelines Portal. 2012.
19. Schechter M, Zajdenverg R, Falco G, Barnes GL, Faulhaber JC, Coberly JS, et al. Weekly rifapentine/isoniazid or daily rifampin/pyrazinamide for latent tuberculosis in household contacts. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(8):922-6.
20. Mathieu E, Herbert RD, McGeechan K, Herbert JJ, Barratt AL. A theoretical analysis showed that blinding cannot eliminate potential for bias associated with beliefs about allocation in randomized clinical trials. *J Clin Epidemiol*. 2014;67(6):667-71.
21. Akolo C, Adetifa I, Shepperd S, Volmink J. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2010; (1). Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD000171.pub3/abstract>

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo teve como objetivo principal compilar as evidências científicas disponíveis até o presente momento sobre a eficácia e o perfil de segurança da rifapentina no tratamento da infecção latente de tuberculose, que é administrada em associação com isoniazida, para apoiar a decisão do PNCT.

Como principais achados, observou-se que o uso da associação de rifapentina e isoniazida, por 3 meses, é pelo menos não inferior ao tratamento preconizado com isoniazida durante 6 ou 9 meses na prevenção da mortalidade ou progressão para doença ativa na população geral. Em pessoas que vivem com HIV/AIDS, não se observou diferença entre a intervenção e o controle. O tratamento mais curto, com DOT, foi indiscutivelmente mais favorável para adesão. Quanto à segurança, os estudos apresentaram resultados divergentes na incidência de hepatotoxicidade.

As evidências selecionadas para essa síntese são as mesmas citadas pelas diretrizes internacionais. Na presente análise, concluiu-se que as evidências são de qualidade moderada a baixa, principalmente por algumas limitações metodológicas dos estudos primários (estudos abertos, não cegos, sem análise por intenção de tratar). Até o presente momento, apenas a diretriz dos Estados Unidos, do *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), recomendou a associação rifapentina e isoniazida, baseada nos mesmos estudos, porém atribuindo-lhes alta qualidade metodológica (34).

Apesar de métodos definidos, o presente estudo apresenta algumas limitações. Na síntese das evidências não foram abordados aspectos ambientais, culturais, de equidade e outros que as avaliações de tecnologias em saúde contêm, por definição. A análise se limitou a identificar os perfis de segurança e eficácia, de forma a responder à pergunta: “funciona?”. Contudo, cabe a tais avaliações ponderar pontos diversos e orientar respostas à pergunta: “vale a pena?”.

Partindo-se do princípio da precaução, da escassez de evidências disponíveis e da qualidade dessas, pode-se dizer que uma recomendação em favor da inclusão da rifapentina seja ainda incipiente. Em contrapartida, a análise bruta dos perfis de eficácia e segurança apontam para uma semelhança entre o tratamento preconizado e a associação.

Diante desse *trade-off* e das incertezas inerentes à ciência, os tomadores de decisão devem estar atentos a outros aspectos essenciais na decisão e no sucesso da recomendação, como: adesão à nova terapia, viabilidade da implementação (equidade, universalidade e integralidade), custos e outras especificidades locais, como a disponibilidade no mercado. A síntese de evidências, puramente, não limita a decisão. Nesse sentido, podem porvir decisões da OMS a favor da rifapentina, por exemplo, mesmo que as evidências não sejam tão favoráveis ao esquema novo, como fez o CDC.

Um tipo de estudo que pode agregar novos pontos para subsidiar a tomada de decisão seria uma avaliação econômica, do tipo custo-efetividade. Esse estudo é justificado quando se observa incremento tanto nos custos quanto nos benefícios de uma nova tecnologia em comparação a um padrão; no caso da associação isoniazida e rifapentina, os ECR mostram que o benefício estaria relacionado à segurança. Para o estudo, deveriam ser considerados custos para a implementação do tratamento, como capacitação de profissional para DOT e exames de laboratório para monitoramento de reações adversas. No entanto, da mesma forma que a síntese de evidências sozinha não deve ser encarada como suficiente para a decisão, a avaliação econômica seria mais um apoio aos gestores.

Na hipótese de interesses diversos que optem por uma incorporação da rifapentina no Brasil, mesmo as evidências não sendo fortes o suficiente, outras questões insurgem para discussão. Em paralelo à incorporação, há que se definir qual será a fonte de aquisição do produto. Como abordado anteriormente, a rifapentina não tem sido mais comercializada no país, devido à caducidade do seu registro, nem se identificou o registro desse medicamento para a indicação ILTB. Considerando que o produto não está disponível no mercado nacional, mas que se trata de um insumo estratégico para o SUS, articulações deveriam ser feitas no

âmbito do Complexo Industrial da Saúde, buscando fomentar a produção nacional desse medicamento.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. Tuberculosis <http://www.who.int/topics/tuberculosis/en/> [cited 2014 21 de fevereiro]. Available from: <http://www.who.int/topics/tuberculosis/en/>.
2. Biblioteca Virtual em Saúde. Descritores em Ciências da Saúde. Available from: <http://decs.bvs.br/homepage.htm> [cited 2014 21 de fevereiro].
3. Guimarães RM, Lobo AdP, Siqueira EA, Borges TFF, Melo SCC. Tuberculose, HIV e pobreza: tendência temporal no Brasil, Américas e mundo. J Bras Pneumol. 2012. 38(4):511-7.
4. Farga C V. Nuevos desafíos en tuberculosis. Rev chil enferm respir. 2011. 27(2):161-8.
5. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2013. Geneva: 2013.
6. Pinto Neto LFdS, Vieira NFR, Cott FS, Oliveira FMA. Prevalência da tuberculose em pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana. Rev Soc Bras Clin Med. 2013. 11(2).
7. Siqueira KZ, Mendonça SA, Penedo CC. Indicação da prova tuberculínica e infecção latente da tuberculose em HIV-positivos, Município de Blumenau, Estado de Santa Catarina, Brasil, 2004-2009. Epidemiol serv saúde. 2012. 21(4):635-44.
8. Barrios-Payán JA, Castañón-Arreola M, Flores-Valdez MA, Hernández-Pando R. Aspectos biológicos, clínicos y epidemiológicos de la tuberculosis latente: [revision]. Salud Publica Mex 2012..52(1):70-8.
9. Cailleaux-Cezar M. Diagnóstico e tratamento da tuberculose latente. Pulmão RJ. 2012. 21(1):41-5.
10. Global strategy and targets for tuberculosis prevention, care and control after 2015 EB134.R4 (Jan 2014).
11. World Health Organization. Guidelines for intensified tuberculosis case-finding and isoniazid preventive therapy for people living with HIV in resource-constrained settings. Geneva: 2011.
12. Brasil, Ministério da Saúde. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil. In: Departamento de Vigilância Epidemiológica, editor. 1ª ed. Brasília. 2011. p. 284.
13. Vernon A. Treatment of latent tuberculosis infection. Semin Respir Crit Care Med. 2013; 34(1):67-86.
14. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consulta a produtos [cited 2014 04 abril]. Available from: www.anvisa.gov.br.

15. Norton BL, Holland DP. Current management options for latent tuberculosis: a review. *Infect Drug Resist.* 2012;5:163-73.
16. Lobue P, Menzies D. Treatment of latent tuberculosis infection: An update. *Respirology.* 2010;15(4):603-22.
17. Lee SS, Meintjes G, Kamarulzaman A, Leung CC. Management of tuberculosis and latent tuberculosis infection in human immunodeficiency virus-infected persons. *Respirology.* 2013;18(6):912-22.
18. Brasil. Ministério da Saúde. Tratamento diretamente observado (TDO) da tuberculose na atenção básica: protocolo de enfermagem. In: Secretaria de Vigilância Saúde, editor. Brasília: Ministério da Saúde; 2011.
19. Leung CC, Rieder HL, Lange C, Yew WW. Treatment of latent infection with *Mycobacterium tuberculosis*: update 2010. *Eur Respir J.* 2011;37(3):690-711.
20. Smieja M, Marchetti C, Cook D, Smaill FM. Isoniazid for preventing tuberculosis in non-HIV infected persons. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 1999; (1). Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD001363/abstract>.
21. Akolo C, Adetifa I, Shepperd S, Volmink J. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2010; (1). Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD000171.pub3/abstract>.
22. DrugPoint® System [database online] [Internet]. Greenwood Village, CO: Truven Health Analytics. 2014 [cited 28 jun, 2014]. Available from: <http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/>.
23. Palmero D. ¿Un nuevo esquema de quimioprofilaxis en tuberculosis? *Revista Americana de Medicina Respiratoria.* 2012;12(1).
24. Person AK, Sterling TR. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV: shorter or longer? *Curr HIV/AIDS Rep.* 2012;9(3):259-66.
25. *DynaMed* [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995 –. Available from: <http://www.ebscohost.com/DynaMed/>.
26. Brasil. Ministério da Saúde. Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde. In: Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos, editor. Brasília: Ministério da Saúde; 2010.
27. Brasil. Decreto nº 8.065, de 7 de agosto de 2013 (2013). Aprova a Estrutura Regimental e o Quadro Demonstrativo dos Cargos em Comissão e das Funções Gratificadas do Ministério da Saúde e remaneja cargos em comissão.

28. Brasil. Lei nº 12.401, de 28 de abril de 2011. Altera a lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, para dispor sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologia em saúde no âmbito do sistema único de saúde - SUS.
29. Almeida RTd. Saúde no Brasil: Contribuições para a Agenda de Prioridades de Pesquisa. . Brasília: Ministério da Saúde; 2004.
30. Ganann R, Ciliska D, Thomas H. Expediting systematic reviews: methods and implications of rapid reviews. *Implement Sci.* 2010;5:56.
31. Supporting Policy Relevant Reviews and Trials – SUPPORT Collaboration. Ferramentas SUPPORT para a elaboração de políticas de saúde baseadas em evidência: uma coletânea de artigos publicados na revista 'Health Research Policy and Systems'. Available from:: <http://sintese.evipnet.net/livro/>.
32. Jadad AR, Moore Ra, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Controlled Clinical Trials.* 1996 17:1-12.
33. Guyatt G, Oxman Ad, Sultan S, Brozek J, Glasziou P, Alonso-Coello P, Atkins D, et al. GRADE guidelines: 11. Making an overall rating of confidence in effect estimates for a single outcome and for all outcomes. *Journal of clinical epidemiology.* 2012. 66(2).
34. Jereb JA GS, Powell K, Villarino ME, LoBue P. Recommendations for use of an isoniazid-rifapentine regimen with direct observation to treat latent Mycobacterium tuberculosis infection. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2011;60(48):1650-3.

APÊNDICE A – PERGUNTA ESTRUTURADA

A associação de isoniazida e rifapentina é mais eficaz e segura do que a monoterapia com isoniazida para quimioprofilaxia secundária da ILTB na população geral e nas pessoas que vivem com HIV/AIDS?

Quadro 2 – Definição da pergunta estruturada de pesquisa a partir do acrônimo PICO.

P	População	População geral e pessoas que vivem com HIV/AIDS
I	Intervenção	Isoniazida + rifapentina
C	Controle	Isoniazida
O	<i>Outcome</i> (desfecho ou resultado em saúde)	Eficácia: incidência de tuberculose, mortalidade Segurança: adesão, eventos adversos, hepatotoxicidade

APÊNDICE B – BUSCA NAS BASES DE DADOS

Quadro 3 – Estratégias de busca definidas para busca em cada base de dados aplicadas em abril de 2014.

Bases	Estratégias
MEDLINE	("rifapentine" [Supplementary Concept]) <i>Filters activated:</i> Systematic Reviews ("rifapentine" [Supplementary Concept]) <i>Filters activated:</i> Randomized Controlled Trial ("rifapentine" [Supplementary Concept]) <i>Filters activated:</i> Government Publications, Guideline, Practice Guideline
Biblioteca Cochrane	Latent and tuberculosis
CRD	(rifapentine) IN DARE, HTA
EMBASE	'rifapentine'/exp AND 'latent tuberculosis'/exp AND ('meta analysis (topic)/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'randomized controlled trial (topic)/de OR 'systematic review'/de) 'latent tuberculosis'/exp AND 'practice guideline'/de AND 'rifapentine'/de
LILACS	(Latent Tuberculosis OR Tuberculosis Latente OR Tuberculose Latente)
SCIELO	(Latent Tuberculosis OR Tuberculosis Latente OR Tuberculose Latente)
Domínio Público	tuberculose latente
Tripdatabase	(rifapentine and (latent tuberculosis)) Evidence-based synopses (rifapentine and (latent tuberculosis)) Guidelines
NGC	(latent tuberculosis)

APÊNDICE C – MODELO PARA EXTRAÇÃO DAS EVIDÊNCIAS

Quadro 4 – Informações e evidências a serem extraídas dos estudos selecionados.

Estudo	Características do estudo	Desfechos	Resultados
<ul style="list-style-type: none">• Autor, ano	<ul style="list-style-type: none">• Tipo de estudo• Tamanho da amostra• População Tempo de seguimento• Intervenções testadas• Controle	<ul style="list-style-type: none">• Eficácia (incidência de tuberculose, mortalidade)• Segurança (adesão, eventos adversos, hepatotoxicidade)	<ul style="list-style-type: none">• Conforme apresentados no estudo
Observações:			

APÊNDICE D – ARTIGO ORIGINAL

RIFAPENTINE FOR LATENT TUBERCULOSIS INFECTION TREATMENT IN GENERAL POPULATION AND HIV-POSITIVE PATIENTS: SUMMARY OF EVIDENCE.

Autores: Vidal, Júlia¹; Silva, Marcus²; Sanchez, Mauro¹.

¹ Universidade de Brasília, Saúde Coletiva, Brasília-DF, Brasil

² Universidade Federal do Amazonas, Saúde Coletiva, Manaus-AM, Brasil.

STRUCTURED ABSTRACT

Introduction: Latent tuberculosis infection (LTBI) and HIV-coinfection are challenges to tuberculosis transmission control. We aimed to assess and summarize evidence available in the literature regarding the treatment of LTBI in both general and HIV-positive population to support the Brazilian Tuberculosis Control Program decision-making for LTBI chemoprophylaxis. **Methods:** We searched MEDLINE, Cochrane Library, Centre for Reviews and Dissemination, EMBASE, LILACS, SCIELO, Tripdatabase, National Guideline Clearinghouse and Brazilian Theses Repository to identify systematic reviews, randomized clinical trials, clinical guidelines, evidence-based synopses, reports of health technology assessment agencies and theses that investigated rifapentine and isoniazid combination compared to isoniazid monotherapy. We assessed the quality of evidence from randomized clinical trials using Jadad Scale and recommendations from other evidence sources using the Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations approach. **Results:** The available evidences suggest that there are no differences between rifapentine plus isoniazid short course treatment and the standard 6-month therapy with isoniazid in reducing active tuberculosis incidence or death. Adherence was better with direct observed therapy rifapentine compared to self-administered isoniazid. The quality of evidence is moderate and novel trials are ongoing. Rifapentine is recommended by one guideline based on this quality of evidence. **Conclusions:** Available evidence assessment considering the perspective of higher

adherence rates, lower costs and local peculiarity context might support rifapentine incorporation for LTBI in general or HIV-positive population.

KEYWORDS

Latent tuberculosis, Evidence-Based Practice, Decision Making

INTRODUCTION

Tuberculosis (TB) is a pronounced public health problem worldwide (1). Differently from active disease, latent tuberculosis infection (LTBI) is the manifestation where bacilli have low metabolic activity and patients do not show any obvious symptom or etiologic agent signs in sputum despite a positive tuberculin test (2).

Around one third of global population is infected by latent TB bacilli (1, 3). Bacilli dormancy and human immunodeficiency virus (HIV) coinfection are responsible for maintaining TB as a public health problem (1). Hence this risks, control measures are needed to hold TB transmission and LTBI development into active disease.

Seeking TB control, the Brazilian Ministry of Health and the World Health Organization (WHO) currently recommend isoniazid monotherapy for LTBI treatment (also known as secondary chemoprophylaxis) (4, 5). In Brazil, the National Tuberculosis Control Program (PNCT) recommends isoniazid for at least six months for both general population and HIV-positive adults and adolescents (3, 5).

Although isoniazid monotherapy consists LBTI treatment, rifamycins (eg. rifapentine) efficacy, its lowering costs tendency and concerns about adherence and isoniazid-induced hepatitis led studies to investigate the place of rifamycins in therapy as monotherapy or combined to others anti-TB drugs. Recently, isoniazid and rifapentine combination therapy for three months has been one of the shortest courses regimens studied (3, 6). Until now, rifapentine has not been approved in Brazil (7).

Regarding emergent therapeutic alternatives to isoniazid monotherapy, the present study aims to assess and synthesize evidence available about effectiveness and safety of rifapentine and isoniazid combination in LTBI chemoprophylaxis in general and HIV-positive population to support national recommendations for TB control.

METHODS

This study is a summary of evidence that comprehends systematic literature search, studies selection, quality of evidence assessment and data extraction of effectiveness and safety of rifapentine and isoniazid combination therapy compared to LTBI isoniazid monotherapy in general and HIV-positive population. International recommendations about LTBI chemoprophylaxis were also accessed. In case of missing data, authors were contacted.

LITERATURE SEARCH

A systematic research was conducted in April of 2014 for systematic reviews, randomized controlled trials (RCT), clinical guidelines, reports of health technology assessment agencies, evidence based synopses and theses that could update Brazilian recommendations for LTBI chemoprophylaxis published in 2011 (5). A sensible research strategy with the terms rifapentine and latent tuberculosis were applied in MEDLINE (via PubMed), Cochrane Library (via BVS), Centre for Reviews and Dissemination (CRD), EMBASE, LILACS, SCIELO, Tripdatabase, National Guideline Clearinghouse (NGC) and Brazilian Theses Repository. Study types filters were activated and there were no restrictions for languages or publication dates.

STUDIES SELECTION

The search aimed to find systematic reviews or RCT, both considered high methodological quality studies. Systematic reviews and RCT were eligible if assessed effectiveness and safety of isoniazid and rifapentine combination compared to isoniazid monotherapies in general population with LTBI, including co-infected and diagnosed individuals with HIV. Other clinical trials designs, people with

active TB, comparator different from isoniazid and pharmacokinetic studies were not eligible.

In addition to effectiveness studies, clinical guidelines, reports of health technology assessment agencies, evidence-based synopses and thesis were selected to discuss the inclusion of rifapentine in international treatment protocols.

One author (JSV) selected studies after reading titles and abstracts. Data extraction from effectiveness and safety of isoniazid and rifapentine combination was peer reviewed (MTS) to confirm findings.

ANALYSIS OF ELIGIBLE STUDIES

Studies quality assessment was conducted using the criterion proposed by Jadad (1996) (8) for RCT and the Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations (GRADE) approach for recommendations found in other sources of information (9). This analysis allowed classifying information reliability and recommendations implications. Data extraction of effectiveness and safety of rifapentine and isoniazid combination therapy are shown below.

RESULTS

Four hundred studies were found with the sensible search. Altogether, ten studies were included (Figure 1): one systematic review (10), two RCT (11, 12), one American evidence-based synopsis (13) and six clinical guidelines from different settings – United States (14, 15), United Kingdom (16, 17), Australia (18) and WHO (4). Quality of evidence assessment of the systematic review, the evidence-based synopsis and the three clinical guidelines that considered the use of rifapentine is shown in Table 1.

About the two RCT included, Martinson et al (2011) (11) designed an open-label RCT, but properly described randomization since algorithm was computer generated. Follow-up losses were not clear; it is possible to identify how many subjects withdrew consent, but there is not the number of subjects who completed the follow-up time. Nevertheless, primary end point statistical analysis was based on intention-to-treat

analysis. When consulted, authors confirmed that randomization concealment was maintained. By their turn, Sterling et al (2011) (12) designed an open-label non-inferiority RCT. There was a well-conducted cluster randomization. Its supplementary appendix clearly describes randomization and losses of follow-up. However, the study did not mention if there was randomization concealment, there were no blindness, and the preference of the per-protocol analysis for efficacy endpoints instead of the intention-to-treat analysis may presents a methodological limitation.

The systematic review by Sharma et al (2013) (10) evaluated the effects of the rifamycins (rifampin, rifabutin and rifapentine) compared to isoniazid in HIV-negative patients at high risk of developing active TB. This study was selected to be the available evidence on the efficacy and safety of rifapentine in general population. Specifically for rifapentine, the authors describe the results of Sterling et al (2011) (12) RCT. The characteristics and results of this systematic review and of the two RCT are shown in Table 2.

EFFECTIVENESS

In Martinson et al (2011) (11) the proposed regimen of 3 months of rifapentine (900 mg) and isoniazid (900 mg) combination given once a week under DOT (directly observed therapy) did not reduce TB incidence or mortality in adults with LTBI and HIV compared to actual standard regimen – 6 months of isoniazid (300 mg) self-administered daily. Likely to rifapentine + isoniazid combination, others proposed regimens for LTBI chemoprophylaxis were not superior to isoniazid 6-month monotherapy in reducing TB or death incidences (rifamycin + isonizad for 3 months, RR=0,80 [0,50–1,29] IC95%; p=0,34, or isoniazid monotherapy for up to 6 years RR=0,75 [0,38–1,38] IC95%; p=0,34).

In Sterling et al (2011) (12), LTBI chemoprophylaxis with 3 months of rifapentine (900 mg) and isoniazid (900 mg) combination administered once a week under DOT is at least non-inferior to preventive treatment with 9 month isoniazid (300 mg) self-administered daily for TB activation. It is noteworthy that this finding does not refer only to HIV-positive individuals, but to a population at high risk of progression to active TB.

Both studies showed that adherence was higher in participants who received the combination rifapentine and isoniazid, which was administered by DOT (11, 12).

SAFETY

For Martinson et al (2011) severe adverse events were less frequent in treatments with rifamycins, like rifapentine, compared to control (6 months with isoniazid), but this difference is not significant. Similarly, no difference was observed between the rifamycins and control in increasing levels of liver transaminases (11).

Differently, Sterling et al (2011) found that rifapentine + isoniazid combination brought benefits, as there was lower incidence of hepatotoxicity compared to isoniazid monotherapy for 9 months. In contrast, the addition of rifapentine was associated with higher rate of treatment discontinuation due to adverse events, particularly hypersensitivity. No differences were observed in mortality ($p = 0.22$) and grades 3 ($p = 0.24$) and 4 ($p = 0.32$) adverse events (12), as defined by the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events.

INTERNATIONAL RECOMMENDATIONS

The recommendations obtained from clinical guidelines and evidence-based synopsis about LTBI treatment are shown in Table 3. Treatments with and without rifapentine were reviewed to guide the update of the Brazilian recommendation.

Clinical guidelines available until 2011 (4, 16, 17) have not recommended the use of rifapentine for LTBI chemoprophylaxis; year in which the results of both RCT (11, 12) herein presented were published.

From 2012, guidelines now cite rifapentine for preventive treatment. The evidence-based synopsis of the Centers for Disease Control and Prevention (CDC), from United States (13), recommends isoniazid and rifapentine combination for 3 months under DOT for general population and healthy HIV-positive patients. The recommendation was based on both RCT found in this summary search (11, 12) and

on a third one, which was excluded because of its phase II design and comparator different from isoniazid (19).

Despite mentioning the same studies, guidelines from the National Institutes of Health (NIH) of the United States (14, 15) recommend isoniazid monotherapy for LTBI chemoprophylaxis for general population and HIV-positive patients, both adults and children.

DISCUSSION

So far, evidence indicate that rifapentine + isoniazid combination treatment for 3 months is not inferior nor superior to isoniazid monotherapy for 6 or 9 months to prevent mortality or progression of LTBI to TB in general population and in HIV-positive patients. This result may indicates that there is some equivalence between the combination and monotherapies.

The strongest evidence come from a study that is not multicenter nor blind (11). Despite blinding is largely known as a commandment in RCT, it does not represent an absolute absence of bias; participants' beliefs about allocation may have a role in biased results (20). In both selected RCT (11, 12), the intervention arms with rifapentine + isoniazid combination received DOT, which has benefited the adherence in these groups and indicates a successful strategy to guarantee treatment effectiveness.

The RCT excluded in the selection of studies was conducted in Brazil (19). Although sample representativeness, the study was a phase II design and compared rifapentine to rifampin + pyrazinamide combination, which is not recommended by the Brazilian National TB Control Program for LTBI control in Brazil.

Although excluded to gather the findings on efficacy, pharmacokinetic studies brought considerations regarding the use of rifapentine. Rifamycins are cytochrome P450 enzyme complex inducers and this interaction may contribute in reducing the efficacy of protease inhibitors in HIV-positive patients, especially under antiretroviral therapy (6).

Many studies in patients at high risk of progression of LTBI to active TB have been conducted. A systematic review investigated treatments for LTBI in HIV-positive patients, but did not explore the use of rifapentine (21). In another database (Clinical Trials), there were registers from two ongoing clinical studies that may provide more information about the effectiveness and safety of isoniazid and rifapentine combination. One of them (NCT00023452) is a continuation of Sterling et al (2011) (12) RCT. The other one (NCT01404312) is still in the recruitment phase, is open-label and compares the benefits of the 4-weeks isoniazid and rifapentine combination therapy to the 9-month isoniazid monotherapy in HIV-infected persons.

Although few studies of effectiveness have been published, rifapentine has been internationally recommended for LTBI chemoprophylaxis. The CDC recommends rifapentine and isoniazid combination for 3 months (13) based on the same evidence herein shown.

In conclusion, the studies found to support the decision making regarding the incorporation of rifapentine combination regimen for LTBI chemoprophylaxis are of moderate methodological quality and point to a probable equivalent efficacy in comparison to isoniazid monotherapy. Monitoring is recommended due to the risk and variance in hepatotoxicity findings, as well as dosage adjustment in patients on ART. Besides scientific evidence, local context, rifapentine market availability, population acceptability, costs and feasibility are other essential parameters to be considered when planning and implementing health policies.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare that there is no conflict of interest.

FINANCIAL SUPPORT

Project supported with funding from the Pan American Health Organization/Ministry of Health.

REFERENCES

1. Guimarães RM, Lobo AdP, Siqueira EA, Borges TFF, Melo SCC. Tuberculose, HIV e pobreza: tendência temporal no Brasil, Américas e mundo. *J Bras Pneumol*. 2012. 38(4):511-7.
2. Biblioteca Virtual em Saúde. Descritores em Ciências da Saúde. Available from: <http://decs.bvs.br/homepage.htm> [cited 2014 21 de fevereiro].
3. Siqueira KZ, Mendonça SA, Penedo CC. Indicação da prova tuberculínica e infecção latente da tuberculose em HIV-positivos, Município de Blumenau, Estado de Santa Catarina, Brasil, 2004-2009. *Epidemiol serv saúde*. 2012. 21(4):635-44.
4. World Health Organization. Guidelines for intensified tuberculosis case-finding and isoniazid preventive therapy for people living with HIV in resource-constrained settings. Geneva 2011.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil. In: *Epidemiológica DdV*, editor. 1ª ed. Brasília 2011. p. 284.
6. Vernon A. Treatment of latent tuberculosis infection. *Semin Respir Crit Care Med*. 2013; 34(01).
7. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consulta a produtos [cited 2014 04 abril]. Available from: www.anvisa.gov.br.
8. Jadad AR, Moore Ra, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Controlled Clinical Trials*. 1996. 17:1-12.
9. Guyatt G, Oxman Ad, Sultan S, Brozek J, Glasziou P, Alonso-Coello P, Atkins D, et al. GRADE guidelines: 11. Making an overall rating of confidence in effect estimates for a single outcome and for all outcomes. *Journal of clinical epidemiology*. 2012. 66(2).
10. Sharma SK, Sharma A, Kadhiravan T, Tharyan P. Rifamycins (rifampicin, rifabutin and rifapentine) compared to isoniazid for preventing tuberculosis in HIV-negative people at risk of active TB. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2013; (7). Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD007545.pub2/abstract>.
11. Martinson NA, Barnes GL, Moulton LH, Msandiwa R, Hausler H, Ram M, et al. New regimens to prevent tuberculosis in adults with HIV infection. *N Engl J Med*. 2011;365(1):11-20.
12. Sterling TR, Villarino ME, Borisov AS, Shang N, Gordin F, Bliven-Sizemore E, et al. Three months of rifapentine and isoniazid for latent tuberculosis infection. *N Engl J Med*. 2011;365(23):2155-66.

13. Jereb JA GS, Powell K, Villarino ME, LoBue P. Recommendations for use of an isoniazid-rifapentine regimen with direct observation to treat latent *Mycobacterium tuberculosis* infection. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2011;60(48):1650-3.
14. National Guideline C. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents. Recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America Rockville MD: Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ); [4/6/2014]. Available from: [http://www.guideline.gov/content.aspx?id=45359&search=\(latent+tuberculosis\)](http://www.guideline.gov/content.aspx?id=45359&search=(latent+tuberculosis)).
15. National Guideline C. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections among HIV-exposed and HIV-infected children Rockville MD: Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ); [4/6/2014]. Available from: [http://www.guideline.gov/content.aspx?id=47539&search=\(latent+tuberculosis\)](http://www.guideline.gov/content.aspx?id=47539&search=(latent+tuberculosis)).
16. Treatment of TB/HIV coinfection. British HIV Association. 2011.
17. National Guideline C. Tuberculosis. Clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control Rockville MD: Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ); [4/6/2014]. Available from: <http://www.guideline.gov/content.aspx?id=34833&search=latent+tuberculosis>.
18. Management of tuberculosis - a handbook for clinicians. Clinical Practice Guidelines Portal. 2012.
19. Schechter M, Zajdenverg R, Falco G, Barnes GL, Faulhaber JC, Coberly JS, et al. Weekly rifapentine/isoniazid or daily rifampin/pyrazinamide for latent tuberculosis in household contacts. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173(8):922-6.
20. Mathieu E, Herbert RD, McGeechan K, Herbert JJ, Barratt AL. A theoretical analysis showed that blinding cannot eliminate potential for bias associated with beliefs about allocation in randomized clinical trials. *J Clin Epidemiol.* 2014;67(6):667-71.
21. Akolo C, Adetifa I, Shepperd S, Volmink J. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2010; (1). Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD000171.pub3/abstract>

TITLES AND LEGENDS

FIGURE 1 - Search results and selection of articles.

TABLE 1 - Quality of evidence assessment for rifapentine chemoprophylaxis in LTBI from systematic review, evidence-based synopsis and clinical guidelines, adapted from GRADE.

TABLE 2 - Characteristics and results of the systematic review and both RCT included in this summary of evidence.

TABLE 3 - Recommendations for LTBI treatment from clinical guidelines and evidence-based synopsis, rejected the hypothesis of active TB.

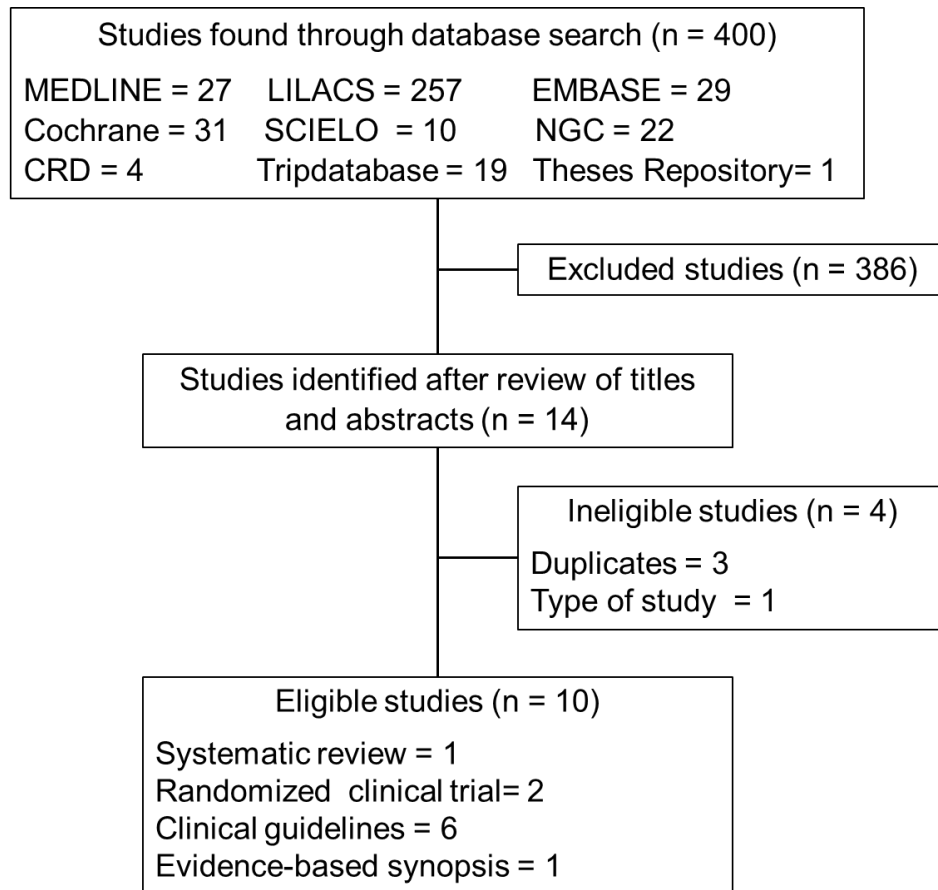


FIGURE 1 - Search results and selection of articles.

TABLE 1 - Quality of evidence assessment for rifapentine chemoprophylaxis in LTBI from systematic review, evidence-based synopsis and clinical guidelines, adapted from GRADE.

Author/ Locality, year	Recommendation	Evidence of support	Risk of bias	Inconsistency of results	Directness of evidence	Imprecision	Publication bias	Large magnitude of effect	Confounding would reduce the demonstrated effect	Dose-response gradient	Quality of evidence
Sharma, 2013 ¹⁰	Experience with rifapentine is limited and the potential for adverse events should be monitored.	1 RCT	Present ^a	No	No	No	No	No	No	No	Moderate
WHO, 2011 ⁴	Regimens with pyrazinamide, rifampin or rifapentine are as effective as isoniazid, but with higher rates of toxicity.	Not clear ^b	Present ^c	Not clear ^d	Not clear ^c	Yes ^e	Not clear ^c	No	No	No	Low
CDC, 2012 ¹³	Rifapentine + isoniazid (max 900 mg each), once a week, for 3 months, under DOT.	3 RCT	Present ^f	No	No	Yes ^d	Yes ^g	No	No	No	Moderate
US, 2012a ¹⁴	Does not recommend rifapentine + isoniazid for 3 months: risk of interaction with ART.	1 RCT	Present ^e	No	No	No	No	No	No	No	Low
US, 2012b ¹⁵	Does not recommend rifapentine + isoniazid for <2 years old and children on ART.	3 RCT	Present ^e	No	No	Yes ^d	Yes ^g	No	No	No	Moderate

WHO: World Health Organization; CDC: Centers for Disease Control and Prevention; US: United States; DOT: directly observed therapy; ART: antiretroviral therapy

^a Open-label, not blind, not all properly randomized or analyzed by intention to treat.

^b Authors cite that were based on 8 studies comparing isoniazid monotherapy to other regimens (with pyrazinamide, rifampin, rifapentine), but such studies are not specified.

^c Despite authors apply the GRADE approach, it is not possible to identify the studies and check the performed quality assessment.

^d As studies have not been identified, we can not affirm that.

^e Large confidence interval.

^f Studies were open-label, not blind, not all properly randomized or analyzed by intention to treat.

^g The exclusive availability of small studies may indicate a higher risk of publication bias.

TABLE 2 - Characteristics and results of the systematic review and both RCT included in this summary of evidence.

Study	Characteristics	Outcomes	Results
Martinson, 2011 ¹¹	RCT (South Africa)	TB cases	RPT+H <i>versus</i> 6mH RR=1,05 [0,56–1,97] CI95%; p=0,87
	n = 1150	Death cases	RPT+H <i>versus</i> 6mH RR=0,66 [0,33–1,26] CI95%; p=0,18
	HIV-positive adults with LTBI	TB or death cases	RPT+H <i>versus</i> 6mH RR=0,87 [0,54–1,39] CI95%; p=0,54
	33 month of follow-up	Adherence	RPT+H = 95,7% 6mH = 83,8%
	▪ Rifapentine+isoniazid DOT for 12 weeks (RPT+H) 1x/week	Severe adverse events	RPT+H = 8,7%; 6mH = 15,4% (p > 0,05)
	▪ Rifamicin+isoniazid DOT for 12 weeks (RIF+H) 2x/week	Hepatotoxicity	RIF+H = 10,6%; 6mH = 15,4% (p > 0,05)
Sharma, 2013(35) and Sterling, 2011 (34)	▪ Isoniazid self-administered up to 6 years (6yH) 1x/day	Hepatotoxicity	RPT+H = 1,5%; 6mH = 5,5% RIF+H = 2,4%; 6mH = 5,5%
	▪ Isoniazid self-administered for 6 months (6mH) 1x/day		
	Multicentre RCT (Brazil, Canada, USA and Spain)	TB cases	Difference in rates of TB = - 0,19% with noninferiority margin of 0,75% (per protocol analysis)
	n = 8053		Difference in rates of TB = - 0,24% with noninferiority margin of 0,75% (modified intention to treat analysis)
	People > 12 years old at high risk of LTBI progression to active disease	Death cases	RR = 0,44 [0,18 – 1,07] CI95%
	Non-inferiority study	Adherence	RR = 0,75 [0,47 – 1,19] CI95%
Sharma, 2013(35) and Sterling, 2011 (34)	33 months of follow-up	Adherence	3HP = 82,1%; 9H = 69% (p < 0,001) RR = 1,19 [1,16 – 1,22] CI95%
	▪ Rifapentine+isoniazid DOT for 3 months (3HP) 1x/week	Hepatotoxicity	3HP = 0,4%; 9H = 2,7% (p < 0,001) RR = 0,16 [0,10 – 0,27] CI95%
	▪ Isoniazid self-administered for 9 months (9H) 1x/day	Discontinuation due to an adverse event	3HP = 4,9%; 9H = 3,7% (p = 0,009) RR = 1,32 [1,07 – 1,64] CI95%

DOT: directly observed therapy; RR: relative risk; CI: confidence interval

TABLE 3 - Recommendations for LTBI treatment from clinical guidelines and evidence-based synopsis, rejected the hypothesis of active TB.

Locality, year	Population	Recommendation
WHO, 2011 ⁴	Adults and adolescents with HIV in resource-limited settings	Isoniazid 300 mg/day for 6 months (applies to pregnant women and patients on ART). Regimens with pyrazinamide, rifampin or rifapentine are as effective as isoniazid, but with higher rates of toxicity.
	Children with HIV in resource-limited settings	Isoniazid 10 mg/kg/day for 6 months for children > 12 years unexposed of TB. In children <12 years, the regimen is only indicated if they are exposed to TB cases.
UK, 2011a ¹⁶	Adults with HIV in an area of low TB prevalence	Isoniazid for 6 months or Rifampicin + isoniazid 300 mg / day for 3 months or Rifampicin + isoniazid 900 mg / week for 3 months or Rifampicin for 4 months.
UK, 2011b ¹⁷	With HIV: any age and TT ≥ 6 mm without BCG or TT ≥ 15 mm with BCG	Isoniazid for 6 months or Rifampicin for 6 months, if until 35 years old and contact with isoniazid-resistant TB case.
	No HIV: up to 35 years and ≥ 6 mm EN without BCG or TT ≥ 15 mm with BCG	Isoniazid for 6 months or Rifampicin + isoniazid for 3 months
CDC, 2012 ¹³	> 12 years, with or without HIV, healthy and without ART	Rifapentine + isoniazid (maximum 900 mg each) once a week for 3 months under DOT.
Australia, 2012 ¹⁸	With and without HIV, any age and pregnant	Isoniazid 300 mg/day for 9 months (first line and pregnant women). Rifampicin for 4 months (alternative). Rifapentine without registration in Australia.
US, 2012a ¹⁴	Adults with HIV, testing positive for LTBI and adults with HIV exposed to TB cases regardless of the outcome for LTBI	Isoniazid 300 mg/day for 9 months Isoniazid 900 mg/2x week DOT for 9 months. Recommend daily rifampin or rifabutin monotherapy for 4 months, but with dose adjustment if concomitant use of ART. Not recommend rifapentine + isoniazid for 3 months: risk of interacting with ART. Not recommend rifampicin + pyrazinamide for 2 months: risk of fatal hepatotoxicity.
US, 2012b ¹⁵	Children 2-11 years with HIV, exposed to TB cases with positive TT	Isoniazid 10-15 mg/kg/1xday for 9 months or Isoniazid 20-30 mg/kg/2xday for 9 months with DOT by trained professional, if adherence cannot be guaranteed by parents or family members. Rifampicin for 6 months, if exposed to TB resistant to isoniazid case. Not recommend rifapentine + isoniazid for < 2 years old and children on ART.

BCG: Bacillus Calmette-Guérin vaccine; ART: antiretroviral therapy; TT: tuberculin test; WHO: World Health Organization; UK: United Kingdom; CDC: Centers for Disease Control and Prevention; US: United States.

Note: US guidelines (2012) recommend the administration of isoniazid associated with pyridoxine 25 mg.

ANEXO A – ESCALA DE JADAD

Quadro 5 – Instrumento de mensuração do risco de viés.

<p>Por favor, leia o artigo para responder às seguintes perguntas:</p>
<ol style="list-style-type: none"> 1) O estudo foi descrito como randomizado (isso inclui o uso de palavras tais como aleatoriamente, aleatório, e randomização)? 2) O estudo foi descrito como duplo-cego? 3) Existe uma descrição das perdas e desistências?
<p>Atribua uma pontuação de 1 ponto para cada "sim" ou de 0 pontos para cada "não".</p>
<p>Dê 1 ponto adicional se:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) para a questão 1, o método para gerar a sequência de randomização for descrito e for adequado (tabela de números aleatórios, gerados por computador, etc) e/ou 2) para a pergunta 2, o método de duplo-cegamento for descrito e for adequado (placebo idêntico, placebo ativo, <i>dummy</i>, etc)
<p>Retire 1 ponto se:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) para a questão 1, o método para gerar a sequência de randomização for descrito e for inadequado (pacientes foram alocados alternadamente, ou de acordo a data de nascimento, número de hospital, etc) e/ou 2) para a pergunta 2, o estudo for descrito como duplo-cego, mas o método de cegamento for inadequado (por exemplo, a comparação de comprimido contra injeção sem <i>double dummy</i>)

Fonte: Adaptado de Jadad (1996) (32).

ANEXO B – RECOMENDAÇÃO, CONFIABILIDADE E IMPLICAÇÕES

Quadro 6 – Graus de recomendação, confiabilidade e implicações usadas na análise dos estudos elegíveis.

Grau da recomendação	Confiabilidade	Implicações
Alta	É improvável que novas pesquisas produzam mudanças substanciais nos resultados encontrados.	A recomendação pode se aplicar à maioria dos pacientes na maioria das circunstâncias, sem reservas.
Moderada	Futuras pesquisas podem mudar os resultados encontrados.	A recomendação pode ser aplicada, mas seus riscos e ônus devem ser ponderados.
Baixa	Os resultados encontrados são incertos e serão influenciados por futuras pesquisas.	A recomendação pode variar dependendo das circunstâncias ou valores dos pacientes.
Muito baixa	Nenhuma.	A recomendação induzirá resultados incertos aos pacientes.

Fonte: Adaptado de Guyatt et al. (2013) (33).

ANEXO C – COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DE ARTIGO CIENTÍFICO

8/7/2014

ScholarOne Manuscripts



Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical

Submission Confirmation

Thank you for submitting your manuscript to *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*.

Manuscript ID: RSBMT-2014-0156

Title: Rifapentine for latent tuberculosis infection treatment in general population and HIV-positive patients: summary of evidence

Authors: Vidal, Júlia
Silva, Marcus
Sanchez, Mauro

Date Submitted: 08-Jul-2014



Print



Return to Dashboard