

GUIA DO ATIVISTA PARA A
RIFAPENTINA 
NO TRATAMENTO DA INFECÇÃO POR TB

Atualizado em abril de 2020

Atualizado em abril de 2020

Por: Mike Frick | Revisão: the Community Research Advisors Group, Elizabeth Bonomo, Erica Lessem, John Mdluli, Lindsay McKenna, Regina Osih, e membros da Family Clinical Research Unit (FAM-CRU) community advisory board

I. INTRODUÇÃO E CONTEXTO

Este guia resume informações sobre a rifapentina, um importante fármaco no tratamento da **infecção por tuberculose** (TB). O tratamento da infecção por TB é conhecido como terapia preventiva de TB (TPT) e é uma das formas mais poderosas de a prevenir. Caso não seja tratada, a infecção por TB pode progredir para TB ativa, umas das formas de TB pelas quais as pessoas adoecem e pode ser transmitida de uma pessoa para outra. No entanto, apenas uma fração pequeníssima da população que pode beneficiar da TPT a recebe.

A rifapentina pertence a uma classe de medicamentos chamados **rifamicinas** e é o principal pilar da TPT de curta duração mais recente. Quando combinada com um segundo medicamento para a TB como a isoniazida, a rifapentina forma o regime **3HP** (toma semanal durante 12 semanas) e o regime **1HP** (toma diária durante um mês). Os regimes 3HP e 1HP oferecem alternativas mais curtas em relação ao padrão de tratamento mais antigo, chamado de terapia preventiva com isoniazida (TPI), na qual as pessoas tomam isoniazida diariamente de 6 a 36 meses.

A TPT tem dois objetivos principais: 1) proteger os que já estão infetados com a bactéria da TB de adoecerem por TB ativa e 2) proteger os que não estão infetados, mas em risco de serem expostos à infecção de TB. A terapia preventiva é uma das melhores maneiras de manter indivíduos e famílias protegidos da TB, o que também ajuda as comunidades a estar - e a permanecer - livres da TB.

Escrevemos este guia para fornecer às pessoas em risco de TB, bem como aos seus familiares e cuidadores, o conhecimento de que precisam para fazer uma escolha informada acerca de se submeterem à TPT à base de rifapentina. Para que esta escolha seja significativa, a rifapentina deve estar disponível, acessível e ser sustentável. Sendo assim, este guia sugere ações que podem ser realizadas pelas pessoas para promover o acesso equitativo à rifapentina. Precisamos de dar a mais pessoas o acesso a novos regimes de TPT como o 3HP e 1HP se o objetivo é acabar com a TB nas nossas famílias e comunidades.

CONCEITOS-CHAVE

INFEÇÃO POR TB, às vezes referida como infecção latente de TB (ILTb), é causada através da infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis*.

RIFAMICINAS são uma classe de antibióticos que inclui os medicamentos rifampicina, rifapentina e rifabutina. Partilham de uma estrutura química e método de ação semelhantes

CONHEÇA OS REGIMES DE TPT:

Abreviação dos nomes dos regimes de fármacos para a TB, **H** = isoniazida; **P** = rifapentina; e **R** = rifampicina (também conhecida como rifampin).

A Organização Mundial da Saúde recomenda os seguintes regimes de TPT:

- **3HP** = 12 semanas de isoniazida e rifapentina tomadas juntas semanalmente
- **1HP** = 1 um mês de isoniazida e rifapentina tomadas juntas diariamente
- **3HR** = 3 meses de isoniazida e rifampicina tomadas juntas diariamente
- **4R** = quatro meses de rifampicina diária
- **IPT** = isoniazida tomada diariamente por 6, 9, 12 ou até 36 meses

II. EFICÁCIA DA TERAPIA PREVENTIVA DE TB COM BASE NA RIFAPENTINA

Grandes ensaios clínicos em vários países estabeleceram a eficácia dos regimes 3HP e 1HP na prevenção da doença da TB. O PREVENT-TB, um ensaio clínico de fase III conduzido pelos Centros de Controle e Prevenção de Doenças dos EUA, avaliou a eficácia do 3HP contra nove meses de isoniazida diária (9H). O ensaio envolveu mais de 8.000 participantes e descobriu que o 3HP **não era inferior** (nem pior que) ao 9H na prevenção da TB.¹ Os participantes que tomavam o 3HP tinham maior probabilidade de completar o tratamento do que aqueles que tomavam o 9H.

O PREVENT-TB também avaliou a eficácia do 3HP em quase 400 pessoas seropositivas e em mais de 900 adolescentes e crianças até dois anos de idade. Entre os seropositivos, o 3HP não foi inferior ao 9H na prevenção da TB, e as pessoas que tomavam o 3HP tinham maior probabilidade de completar o tratamento.² Com base na data de início do estudo, os participantes com VIH no ensaio não estavam sob terapia antirretroviral (TARV). Atualmente, a TPT deve ser sempre providenciada juntamente com a TARV (ler abaixo “E as pessoas que vivem com VIH?”.) As crianças que tomaram o 3HP no estudo PREVENT-TB também tiveram um bom desempenho e tiveram maior probabilidade de completar o tratamento do que aquelas que receberam o 9H.³

O ensaio BRIEF-TB, conduzido pelo AIDS Clinical Trials Group nos Institutos Nacionais de Saúde dos EUA (NIH em inglês), analisou a eficácia do 1HP em comparação com o 9H. Este estudo de fase III envolveu 3.000 adultos seropositivos e avaliou a segurança, a conclusão do tratamento e a eficácia ao longo de três anos de acompanhamento.⁴ Descobriu que o 1HP não era inferior ao 9H na prevenção da TB e morte por TB ou causa desconhecida. Os participantes que tomaram 1HP estiveram significativamente mais propensos a completar o tratamento do que aqueles que tomaram o 9H. Estão planejados outros estudos para analisar a eficácia do 1HP noutras populações, incluindo os não seropositivos, crianças e mulheres grávidas.

Os regimes 3HP e 1HP parecem eficazes em testes clínicos, mas será que funcionam na realidade? Sim! A experiência programática com o 3HP nos **Estados Unidos**, Austrália, Taiwan, Paquistão e outros lugares indica que o regime é seguro, bem aceite pela maioria das pessoas que o tomam e com taxas de conclusão mais altas em comparação com o IPT.^{5,6} A análise do 1HP entre os seropositivos nas configurações do programa começarão em breve.

III. SEGURANÇA DA TERAPIA PREVENTIVA DE TB COM BASE NA RIFAPENTINA

A TPT à base de rifapentina é segura e bem tolerada. Entre os estudos, o 3HP parece apresentar menor risco de **hepatotoxicidade** do que o IPT, e o estudo BRIEF-TB sugere que o 1HP é igualmente menos hepatotóxico.^{7,8} Uma revisão sistemática de 15 estudos comparando o 3HP com outros regimes de TPT (principalmente com o 9H) descobriu que o 3HP apresenta “igual segurança e eficácia” que outros regimes preventivos.⁹ Uma análise separada da eficácia e toxicidade de vários regimes da TPT chegou a conclusões semelhantes sobre a segurança e eficácia do 3HP.¹⁰ Comparado com o IPT, a TPT à base de rifamicina pode apresentar um risco maior de **toxicidades hematológicas**.

NÃO INFERIORIDADE significa que a intervenção não é pior do que o controle por um valor pré-especificado (chamado de margem de não inferioridade).

Um estudo de 3HP em **16 PROGRAMAS DOS EUA** relatou uma taxa de conclusão de tratamento maior do que a observada no estudo PREVENT-TB (ver Sandul A, et al.).

HEPATOTOXICIDADE, ou toxicidade hepática, ocorre quando fármacos ou outros produtos químicos danificam o fígado.

TOXICIDADES HEMATOLÓGICAS são aquelas que afetam o sangue e seus componentes (por exemplo a anemia).

Na generalidade, o 3HP é suficientemente seguro para ser autoadministrado. Alguns programas recomendam às pessoas que tomam o 3HP uma consulta mensal com um profissional de saúde para identificar quaisquer efeitos adversos e receber apoio na adesão.¹¹

Os efeitos adversos raros, chamados de reações de hipersensibilidade, foram relatados em ensaios clínicos e no uso programático de rifapentina.¹² Estas reações são frequentemente caracterizadas por **sintomas semelhantes aos da gripe**. Existem alguns relatos de pessoas que sofreram de **hipotensão** ou **síncope** após tomar o 3HP. Os episódios de hipersensibilidade são incomuns e em geral desaparecem de forma rápida após a interrupção da medicação, sem quaisquer efeitos a longo prazo. Em alguns casos foram hospitalizadas pessoas com hipersensibilidade. No estudo PREVENT-TB, 3,5% dos participantes que receberam o 3HP tiveram uma reação de hipersensibilidade, a maioria ocorrendo várias horas após a administração da terceira dose de 3HP (ou seja, na terceira semana do curso de tratamento de 12 semanas).¹³

A hipersensibilidade pode estar ligada ao esquema posológico intermitente da dose semanal de 3HP.¹⁴ A causa destas reações é desconhecida - pode acontecer devido à rifapentina, isoniazida ou à combinação das duas. São vários os medicamentos para a TB que podem causar hipersensibilidade. Foram observados sintomas semelhantes aos da gripe com rifampicina em altas doses intermitentes e, de modo menos comum, com isoniazida. As pessoas que tomam o 3HP devem ser informadas sobre o risco reduzido de sofrer de hipersensibilidade e devem ser instruídas no reconhecimento dos seus sinais (sintomas semelhantes aos da gripe). Devem entrar imediatamente em contato com um médico caso os sintom.

Como é caso de outros fármacos da classe da rifamicina, a rifapentina interage com diversos medicamentos para outras condições. Adicionalmente, há certas coisas importantes a serem consideradas ao usar o 3HP em populações especiais, como grávidas, crianças e toxicodependentes.

E as pessoas seropositivas? A rifapentina é segura para uso em seropositivos, mas as interações entre a rifapentina e certos antirretrovirais devem ser controladas (ou evitadas por completo, usando outras opções de TPT ou trocando os regimes antirretrovirais). O 3HP é seguro para uso com TARV à base de efavirenz, raltegravir e dolutegravir. Diversos países estão já em transição da terapia de primeira linha com base no efavirenz para o dolutegravir (ou seja, o regime TLD composto de dolutegravir, lamivudina e tenofovir disoproxil fumarato). Um estudo recente analisou a segurança e a **farmacocinética (PK em inglês)** da administração de 3HP com dolutegravir (ver quadro). É importante salientar que os seropositivos residentes em áreas onde a malária ou infeções bacterianas graves são comuns devem receber o 3HP em conjunto com o **cotrimoxazol**.

E quanto a crianças e jovens? 3HP pode ser administrado em adolescentes e crianças a partir dos dois anos de idade. Foi iniciado um estudo na África do Sul, que analisa a segurança e a dosagem ideal do 3HP em crianças menores de dois anos com e sem VIH e os seus resultados devem ser reportados em 2021. O estudo utiliza uma formulação adequada do 3HP para crianças, desenvolvida pela Sanofi, que se dissolve em água e com um aroma de manga. Enquanto se aguardam os resultados deste estudo, os bebés e as crianças menores

SINTOMAS SEMELHANTES AOS DA GRIPE podem incluir febre, calafrios, dores de cabeça, tonturas e fadiga.

HIPOTENSÃO é a pressão arterial anormalmente baixa.

SÍNCOPE é uma perda temporária de consciência devido a uma queda da pressão arterial.

FARMACOCINÉTICA envolve estudar o que o corpo faz a um fármaco, observando, por exemplo, o movimento do fármaco no corpo ou a forma como a concentração e a distribuição desse fármaco se altera no espaço e no tempo.

COTRIMOXAZOLE é um antibiótico que consiste em dois fármacos - trimetoprima e sulfametoxazol - e é tomado por seropositivos para a prevenção de infeções bacterianas graves, como pneumonia ou toxoplasmose.

de dois anos que precisam de TPT podem receber três meses de isoniazida e rifampicina diárias (3HR) ou seis meses de isoniazida diária (6H). As crianças seropositivas submetidas a TARV à base de efavirenz podem tomar o 3HR, que está disponível sob formulação para crianças - dispersível em água. O 6H é o regime preferido para crianças seropositivas que usam nevirapina, lopinavir/ritonavir ou dolutegravir, já que não requer ajustes de dose de ARV. A isoniazida também está disponível em comprimido dispersível para crianças. Até que o produto pediátrico de 3HP da Sanofi esteja disponível, as crianças com mais de dois anos podem preferir o 3HR ou o 6H se tiverem problemas na deglutição dos comprimidos, devido sua à alta carga no regime 3HP (consultar “Informações sobre a dosagem de rifapentina” abaixo).

E no caso de pessoas grávidas? A gravidez aumenta o risco da progressão da infecção por TB para a doença de TB ativa, tornando as gestantes numa população prioritária quanto à TPT. Atualmente, a rifapentina não é recomendada para as mulheres grávidas devido à falta de dados sobre a segurança da sua administração durante a gravidez. A investigação está no início em relação ao colmatar dessa lacuna de conhecimento fulcral. Em março de 2020, investigadores da Rede **IMPAACT** apresentaram os resultados de um estudo que demonstra que as mulheres grávidas podem receber a mesma dose de rifapentina que as não grávidas.¹⁵ O estudo analisou os níveis de exposição ao medicamento (medidos no sangue) e a rapidez com que as mulheres eliminam a rifapentina do seu corpo durante a gravidez e após o parto (pós-parto), e analisou igualmente se estas diferem entre mulheres com e sem VIH. Mulheres grávidas seropositivas em TARV, à base de efavirenz, eliminaram a rifapentina mais rápido do que as mulheres grávidas sem VIH, o que resulta em exposição 30% menor ao medicamento. É importante ressaltar que estas exposições mais baixas ao medicamento permaneceram dentro da sua faixa clinicamente eficaz. Consequentemente, nem os estados de gravidez nem de VIH requerem uma alteração da dose de rifapentina.

O estudo descrito acima não foi projetado para testar a segurança da administração de rifapentina durante a gravidez, de forma exaustiva. É necessário um ensaio clínico randomizado para determinar o momento ideal e a segurança do 3HP e do 1HP durante a gravidez, antes de emitir uma recomendação ampla acerca do que as gestantes podem tomar em segurança na TPT à base de rifapentina. Até lá, as grávidas em risco de TB podem tomar IPT, apesar da iniciação de IPT - durante a gravidez ou após o parto - requerer consideração cuidadosa. O **TB APPRISE**, o único ensaio clínico de IPT nesta população, encontrou resultados mais adversos entre mulheres seropositivas que tomaram IPT durante a gravidez, em comparação com aquelas que o fizeram após o parto.¹⁶ Este risco mais elevado permaneceu após contabilizar se as participantes do estudo tinham fatores de risco conhecidos para resultados adversos da gravidez (por exemplo, baixa contagem de células T CD4, infecção por TB ou gravidez gemelar).¹⁷ A **OMS** continua a recomendar que mulheres grávidas seropositivas tomem IPT e não atrasem a TPT para o período pós-parto.¹⁸ As pessoas que recebem IPT durante a gravidez ou após o parto devem ser monitorizadas de perto, especialmente visto que risco de hepatotoxicidade é maior durante a gravidez e após o nascimento.¹⁹ A rifampicina também é segura na gravidez, e alguns médicos preferem utilizar a TPT à base de rifampicina (por exemplo o 4R). As decisões da escolha do regime de TPT e a altura do início do tratamento devem ser tomadas em conjunto pelas grávidas e os seus profissionais de saúde após determinar abertamente todos os potenciais riscos e benefícios.

A Rede Internacional de Ensaio Clínicos de SIDA em Maternidade Pediátrica e Adolescente (**IMPAACT**) no Instituto Nacional de Saúde (NIH em inglês) dos EUA, é a maior rede de ensaios clínicos dedicada ao estudo do VIH e da TB em crianças, adolescentes e mulheres grávidas.

O **TB APPRISE** descobriu que as mulheres grávidas com VIH, que tomaram IPT durante esta fase, tiveram um risco maior de resultados adversos na gravidez, sendo que foram avaliados diferentes casos em conjunto, incluindo parto prematuro, baixo peso de nascimento, morte fetal e anomalias congénitas (defeitos de nascença). O risco não foi maior quando os diferentes casos foram avaliados isoladamente, excetuando o baixo peso de nascimento.

Em relação ao IPT na gravidez as orientações da **OMS** sobre TPT são: “O adiamento sistemático do IPT para o período pós-parto em mulheres grávidas que vivem com VIH privá-las-ia de proteção significativa já que estão altamente vulneráveis à TB.”

DESTAQUE: ADMINISTRAR O 3HP EM CONJUNTO COM O TRATAMENTO PARA VIH À BASE DE DOLUTEGRAVIR

Em março de 2019, investigadores do Centro Johns Hopkins para a Pesquisa da TB e do Instituto Aurum apresentaram os resultados de um estudo de fase I/II que analisou a segurança e a farmacocinética da coadministração de 3HP e de dolutegravir. O estudo, denominado DOLPHIN, envolveu 60 adultos seropositivos que receberam TARV à base de dolutegravir (TLD) e 3HP.

O estudo DOLPHIN procurou responder a duas questões: 1) É seguro tomar 3HP em conjunto com TARV à base de dolutegravir? 2) Se sim, é preciso ajustar a dose de dolutegravir? É importante responder a estas perguntas já que o dolutegravir e o 3HP têm vantagens sobre os regimes alternativos de ART e TPT, e muitos programas de VIH e TB vão querer a sua utilização conjunta. Ao mesmo tempo, as rifamicinas, como a rifapentina, podem acelerar o metabolismo dos ARV no corpo, incluindo o dolutegravir, o que pode exigir o aumento da dose de dolutegravir para manter a supressão viral do VIH enquanto se usufrui dos dois tratamentos em conjunto.

1. Resultados de segurança: A coadministração de 3HP com dolutegravir foi segura, com pouquíssimos efeitos adversos reportados. Não houve mortes. Todos os 60 participantes concluíram um curso completo de 3HP.
2. Resultados farmacocinéticos: A rifapentina reduziu as concentrações de dolutegravir, mas não em quantidade clinicamente significativa. Assim, todos os participantes receberam a dose padrão de dolutegravir sem ajuste (50 mg diários). O VIH permaneceu suprimido em todos os participantes durante o tratamento com 3HP. Um dos participantes tinha uma leitura detetável da carga viral do VIH, mas isto ocorreu quatro semanas após completar o regime 3HP e considerou-se não relacionado à rifapentina.

Conclusão principal: o 3HP pode ser utilizado em segurança com o ART à base de dolutegravir sem ajustamento da dose. Com estes resultados, os governos nacionais devem estar confiantes em introduzir o 3HP nos programas de VIH, e os doadores, incluindo o Plano de Emergência do Presidente para o Alívio da SIDA (PEPFAR em inglês) e o Fundo Global, devem apoiar os países na aquisição do 3HP para a TPT como parte essencial do pacote de ajuda clínica de VIH.

Investigação futura: o estudo DOLPHIN envolveu seropositivos que já usufruíam de TARV, com supressão viral, e alternando de um regime com base em efavirenz para o regime TLD. Dúvida: podem o 3HP e o TLD ser iniciados ao mesmo tempo em pessoas que estão a iniciar o TARV pela primeira vez (denominadas “ARV-naïve persons” em inglês)? O estudo de acompanhamento DOLPHIN II analisará a segurança e a farmacocinética da iniciação simultânea de 3HP e TLD em pessoas que iniciam ARV pela primeira vez e está previsto para começar em 2020.

E no caso de pessoas que desejam evitar a gravidez? As pessoas que desejam evitar a gravidez devem saber que a rifapentina (como é caso de outras rifamicinas) diminui a eficácia dos contraceptivos hormonais.²⁰ Deve então ser considerada a utilização de uma forma diferente ou adicional de contraceção ao usufruir de TPT à base de rifapentina. Num estudo, 44 mulheres seropositivas receberam isoniazida e rifampicina durante a fase de continuação do tratamento para a TB ativa, em conjunto com **Depo-Provera (DMPA)**. A rifampicina diminuiu os níveis de DMPA e 12% das mulheres no estudo tinham níveis subterapêuticos de progestina, indicando possível falha contraceptiva.²¹ O aumento da frequência das injeções de DMPA (por exemplo, a cada 8-10 semanas em vez de 12) pode manter a contraceção eficaz com a rifampicina.²² O DMPA ainda não foi estudado em conjunto com o 3HP ou o 1HP, daí que não seja claro que a administração mais frequente com DMPA seja uma possibilidade para pessoas que estão a usufruir de TPT à base de rifapentina e desejam evitar a gravidez.

DMPA é uma forma injetável de contraceção que contém a hormona progesterona.

E as pessoas que estão a ser tratadas para o vírus da hepatite C (VHC)? Não são recomendadas rifamicinas, incluindo rifapentina, para utilização em conjunto com muitos dos medicamentos antivirais de ação direta (**DAAV**) usados para tratar o VHC.²³ Isto porque as rifamicinas podem diminuir a concentração de medicamentos para VHC para níveis subterapêuticos. As pessoas com VHC devem consultar os seus profissionais de saúde sobre como iniciar a TPT à base de rifapentina antes ou depois de completar o tratamento para VHC.

E quanto às pessoas toxicodependentes? Os toxicodependentes (PWUD em inglês) têm uma prevalência mais alta de infeção por TB e de incidência de doença por TB.²⁴ A rifapentina não foi sistematicamente estudada em toxicodependentes. No entanto, sabe-se que a rifampicina reduz a exposição às **terapias de substituição opiácea (TSO)**, no caso da metadona e buprenorfina.²⁵ Em algumas pessoas, isto resulta na abstinência de opiáceos. Por este motivo, as pessoas que se submetem à TSO e tomam o 3HP devem ser monitorizadas de perto para sinais de abstinência de opiáceos e outros efeitos adversos. O aumento da dose de metadona ou buprenorfina ao tomar rifamicinas pode diminuir o risco de abstinência. O IPT é seguro para uso em toxicodependentes, embora a monitorização cuidadosa da toxicidade hepática seja importante.²⁶ A utilização de drogas nunca deve ser considerada como justificação geral para negar a TPT a alguém; gerir de forma segura e proativa as interações medicamentosas para toxicodependentes é responsabilidade dos profissionais de saúde.

IV. INFORMAÇÕES ACERCA DA DOSAGEM DE RIFAPENTINA

No regime **3HP** para adultos, são tomados 900 miligramas (mg) de rifapentina em conjunto com 900 mg de isoniazida e com um suplemento de **vitamina B6**. Cada dose de 3HP é administrada uma vez por semana. Todo o regime 3HP consiste em 12 doses destinadas a serem tomadas em 12 semanas.

No regime **1HP** para adultos, são tomados 600 mg de rifapentina em conjunto com 300 mg de isoniazida e com vitamina B6. Cada dose de 1HP é administrada uma vez por dia. O regime completo é composto por 30 doses que devem ser concluídas num mês (30 dias).

A isoniazida usada nos regimes de 3HP e 1HP está disposta em comprimidos de 300 mg. A rifapentina está atualmente disponível em duas formulações:

1. A Sanofi fabrica rifapentina em comprimidos de 150 mg. Estes comprimidos de 150 mg de rifapentina são embalados em conjunto com comprimidos de isoniazida de 300 mg para formar uma dose de 3HP. Na utilização do produto Sanofi, isto significa que cada dose de 3HP requer a ingestão de 10 comprimidos: seis comprimidos de rifapentina, três comprimidos de isoniazida e um comprimido de vitamina B6 (ver ilustração).
2. A Macleods faz uma associação de dose fixa (ADF) que combina 300 mg de rifapentina e 300 mg de isoniazida num único comprimido. Na utilização do produto Macleods, cada dose de 3HP requer quatro comprimidos: três comprimidos de rifapentina-isoniazida ADF e um comprimido de vitamina B6 (ver ilustração).

O corpo processa muitos **DAAV** no fígado usando enzimas como o citocromo P450. Estas enzimas desempenham um papel importante no metabolismo de fármacos e são induzidas por rifamicinas, resultando em metabolismo mais acelerado e níveis mais baixos de fármacos.




TSO é um tipo de intervenção de redução de danos quanto à utilização de drogas. A TSO trata a dependência de opiáceos (como a heroína) substituindo-os por medicamentos prescritos que podem controlar ou reduzir o desejo e prevenir a abstinência repentina.

VITAMINA B6 é administrada no regime 3HP e 1HP para prevenir a neuropatia periférica, uma sensação de dormência, formigamento ou dor nas mãos e pés que indica danos nos nervos. A neuropatia periférica é um efeito colateral da ingestão de isoniazida e é geralmente reversível.

ILUSTRAÇÃO: Contagem de Comprimidos por dose de 3HP e 1HP de Diferentes Formulações de Rifapentina e Isoniazida

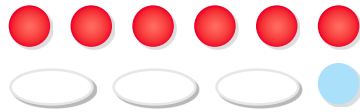
3HP = 900 mg isoniazida (INH) com 900 mg rifapentina (RPT), + vitamina B6

1HP = 300 mg de INH com 600 mg de RPT, + vitamin B6

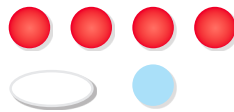
 = Rifapentina (RPT)  = Isoniazida (INH)  = Vitamina B6  = INH/

Contagem de comprimidos com o produto Sanofi: comprimidos independentes de INH = 300 mg e RPT = 150 mg

3HP



1HP



Contagem de comprimidos com o produto Macleods: combinação de dose fixa INH/RPT (INH 300 mg, RPT 300 mg)

3HP



1HP



Ao combinar rifapentina e isoniazida num único comprimido, a ADF da Macleods reduz a carga de comprimidos de 3HP. Isto promete melhorar a aceitabilidade do regime, tornando a toma total das doses na íntegra mais fácil para as pessoas. Outros fabricantes de fármacos genéricos estão a desenvolver novas formulações de rifapentina que reduziriam de forma semelhante a carga do comprimido, e.g., oferecendo a rifapentina em comprimido de 300 mg (em vez da opção atual de 150 mg). Um comprimido de 300 mg de rifapentina seria especialmente adequado para reduzir a carga de comprimidos do regime de 1HP. Com comprimidos de 300 mg de rifapentina e isoniazida, cada dose de 1HP requer quatro comprimidos: dois comprimidos de rifapentina de 300 mg, um comprimido de isoniazida de 300 mg e um comprimido de vitamina B6.

O 3hp de ADF da Macleods é **bioequivalente** a uma dose de 3HP composta por comprimidos independentes de rifapentina e isoniazida. Isto significa que não deve haver diferenças clínicas em termos de eficácia ou **biodisponibilidade** da ADF e dos comprimidos independentes. A ADF não é recomendada para adolescentes e crianças com menos de 15 anos. É hábito esmagar os fármacos para adultos, em alguns programas de TB, com fim de administrá-los em crianças. A Macleods não fez nenhum estudo quanto a comprimidos esmagados, daí que o comprimido de ADF não deve ser dividido ou esmagado com o objetivo de administrar uma dose parcial.

Quando tomar rifapentina: se possível, as pessoas devem tomar a rifapentina juntamente com alimentos, já que tomar o medicamento com uma refeição (especialmente com alguma gordura) aumenta a biodisponibilidade da rifapentina.

Dois fármacos são **BIOEQUIVALENTES** quando não há diferença significativa na taxa e extensão da absorção pela qual o ingrediente ativo se torna disponível no corpo. Dito de maneira simples, a bioequivalência compara dois produtos em relação à sua biodisponibilidade.

BIODISPONIBILIDADE é a quantidade do fármaco que entra na circulação após ser ingerido e, portanto, pode ter um efeito ativo. Mede a taxa e a extensão em que um fármaco é absorvido e fica disponível no local de ação.

Não se surpreenda: os comprimidos de rifapentina são vermelhos e as pessoas que tomam rifapentina podem notar que a urina, o suor ou as lágrimas ficam vermelhos ou cor de laranja. Este efeito é inofensivo e desaparecerá logo após o término do tratamento.

V. ACESSO À RIFAPENTINA

Até há pouco tempo, a Sanofi era a única fornecedora de rifapentina com **garantia de qualidade**. Este monopólio contribuiu para o alto preço inicial do fármaco. Em outubro de 2019, a Sanofi chegou a acordo com a Unitaid e com o Fundo Global, quanto ao desconto do preço da rifapentina de 66% para 100 países elegíveis.²⁷ Segundo o acordo, o preço da rifapentina caiu de 45\$/tratamento de 3HP de um paciente para 15\$/tratamento. Ao ter em consideração o custo da isoniazida e da vitamina B6, o custo total do 3HP fica aproximadamente em 17\$/tratamento. O desconto é válido durante um período de 12 meses; a renovação para 2021 será confirmada antes do final de setembro de 2020. O regime de 1HP, que é de toma diária e, portanto, requer mais rifapentina, custa mais 25\$/tratamento com desconto no preço. O preço com desconto melhora muito a acessibilidade do 3HP, mas, como se aplica apenas a alguns países, não garante que todas as pessoas em risco de TB tenham acesso ao padrão de prevenção mais alto de TB disponível.

Em 2020, a fabricante indiana de medicamentos genéricos Macleods Pharmaceuticals apresentará um regime de 3HP de ADF. Sob acordo com a Unitaid, o tratamento completo para pacientes de 3HP de ADF da Macleods custará 15\$, apenas um pouco menos dispendioso do que o produto Sanofi que custa 17\$/tratamento.²⁸ Este preço aplica-se a governos e organizações internacionais adjudicantes em 138 países. 15\$ é o preço máximo que permanecerá em vigor até 31 de dezembro de 2021.

IO 3HP de ADF da Macleods está a ser revisto pelo programa de pré-qualificação da OMS, em termos de garantia de qualidade, e obteve uma opinião positiva do Painel de Revisão de Especialistas do Fundo Global, o que significa que os países podem comprar o produto usando os recursos deste fundo. Um processo de garantia de qualidade separado, gerido pelo governo dos Estados Unidos, tornará o produto elegível para aquisição pelos programas **PEPFAR**.²⁹

Para além da Macleods, espera-se que pelo menos outro fabricante de genéricos procure, em breve, a pré-qualificação para um produto de rifapentina (provavelmente para uma ADF de rifapentina-isoniazida e potencialmente para um comprimido de rifapentina de 300 mg). A introdução de formulações genéricas adicionais de rifapentina, com qualidade garantida, deve melhorar a disponibilidade, acessibilidade e sustentabilidade do medicamento, introduzindo concorrência entre vários fornecedores. No entanto, será necessária a vigilância e ação por parte dos ativistas no que toca a garantir que a rifapentina se torne equitativamente acessível a todos os que podem beneficiar deste medicamento essencial para a prevenção da TB (ver quadro).

Um fármaco com **QUALIDADE GARANTIDA** é aquele que foi avaliado e aprovado por uma autoridade regulatória rigorosa (por exemplo, a Food and Drug Administration ou a Agência Europeia de Medicamentos) ou o programa de pré-qualificação da OMS.

PEPFAR é a maior fonte de financiamento de doadores para o VIH globalmente, e um dos maiores apoiantes das atividades de TB/VIH, incluindo a TPT. O PEPFAR nomeou o 3HP como “o regime preferido de TPT para adultos e adolescentes”, dependendo do fornecimento global adequado.

E NO CASO DE OBSTÁCULOS QUANTO À PROPRIEDADE INTELECTUAL?

A rifapentina é um fármaco antigo, descoberto pela primeira vez na década de 1960. Isto significa que todas as **patentes** referentes à rifapentina expiraram há muito tempo.³⁰ A isoniazida foi aprovada pela primeira vez para a TB na década de 1950 e nunca foi patenteada. A propriedade intelectual não foi um obstáculo para o acesso à rifapentina e não foi considerada um dos principais impulsionadores do alto preço inicial do 3HP. No entanto, em 2014 a Sanofi fez um pedido de patentes quanto a duas ADF de 3HP, uma formulada para adultos e outra para crianças, em 69 países/territórios.³¹ Se concedidas e executadas, estas patentes poderiam dar à Sanofi o monopólio dessas formulações de ADF de 3HP até 2034, ora bloqueando equivalentes genéricos, ora forçando os fabricantes de genéricos a contornar as patentes da Sanofi, desenvolvendo formas alternativas e menos diretas de combinar rifapentina e isoniazida. Isto evitaria a potencial concorrência dos genéricos para melhorar a disponibilidade, acessibilidade e sustentabilidade do 3HP para pessoas em risco de TB.

As patentes visam recompensar a inovação. No caso das ADF de 3HP, denominar de inovadoras duas combinações óbvias de medicamentos já com duas décadas, não deveria inspirar nada para além de incredulidade. No final de 2019, ativistas na Índia e na Tailândia apresentaram oposições quanto à pré-concessão de patentes, encorajando as autoridades nacionais a rejeitar ambos os pedidos.³² As oposições tinham como argumento o facto de as reivindicações de patente da Sanofi não cumprirem os critérios básicos de patenteabilidade, como a novidade e a não obviedade. Por volta dessa mesma altura, a Sanofi retirou os seus pedidos de patente do Escritório Europeu de Patentes e também na Indonésia e na Índia.³³ Os ativistas agora estão a apelar à Sanofi para que retire os seus pedidos de patente da ADF de 3HP em todos os lugares em que estas permanecem pendentes e que renuncie às suas patentes em países onde estas já foram concedidas.

PATENTES são uma forma de propriedade intelectual, um género de “direito de propriedade” que permite aos proprietários de um produto patenteado excluir terceiros de o fabricar ou vender durante algum tempo.

PARA MAIS INFORMAÇÕES sobre os pedidos de patente da ADF de 3HP da Sanofi, consulte a publicação da TAG - *Mapa de acesso e panorama de patentes da Isoniazida/Rifapentina (3HP)*.

TABELA: PRODUTOS DE RIFAPENTINA NO MERCADO E EM FASE FINAL DE DESENVOLVIMENTO

Que empresas produzem rifapentina?	Que produto(s) de rifapentina produzem?	Quanto custa a rifapentina?	Onde está a rifapentina registada para tratamento de infeção de TB?
Sanofi	RPT: comprimido 150 mg	<p>P/ Acordo de acesso global: RPT 150 mg = 5\$/carteira de 24 comprimidos</p> <p>Isto equivale a 15\$ pela RPT num tratamento completo de 3HP.</p> <p>Isto equivale a 25\$ pela RPT num tratamento completo de 1HP.</p> <p>Nos Estados Unidos: RPT 150 mg = 24\$/carteira de 24 comprimidos</p> <p>Isto equivale a 72\$/RTP num tratamento completo de 3HP.</p>	<p>A 24 de março de 2020, a Sanofi tinha registado a rifapentina nos Estados Unidos (2014), Taiwan (2017), Hong Kong (2017), Filipinas (2018), Tailândia (2018), Indonésia (2018), África do Sul (2018), Índia (2019), Mongólia (2019), Singapura (2019), Mianmar (2019), República Democrática do Congo (2019) e Gana (2020).*</p> <p>Isto abrange 6 dos 30 países com alta carga de TB e 6 dos 30 países com alta carga de TB/VIH.*</p>
Sanofi	<p>Comprimido de ADF de 3HP dispersível em água para crianças (150 mg INH, 150 mg RPT)</p> <p>Comprimido independente de RPT dispersível em água para crianças (100 mg RPT)</p> <p>(100 mg RPT)</p>	NA	Em análise num ensaio clínico; ainda não está disponível no mercado.
Macleods	Comprimido de ADF de 3HP (300 mg INH, 300 mg RPT)	<p>Através do acordo Unitaid: Uma carteira de 36 comprimidos de ADF (um tratamento) = 15\$</p>	<p>Apoio obtido do ERP do Fundo Global, aprovação pré-qualificação da OMS pendente.</p> <p>Registos regulatórios iniciados em 10 países.**</p>
Outros fornecedores genéricos	<p>RTP:comprimido de 300 mg</p> <p>Comprimido de ADF de 3HP (300 mg INH, 300 mg RPT)</p>	NA	Em desenvolvimento; Submissão da Pré-qualificação da OMS expectável em 2020 ou 2021.

ERP = Painel de Revisão de Especialistas do Fundo Global para Produtos Farmacêuticos; ADF = associação de dose fixa; INH = isoniazida; mg = miligrama; NA = não disponível; RPT = rifapentina

* A Sanofi não compartilhou informações sobre submissões regulatórias em progresso e planeadas.

** A Macleods não compartilhou publicamente onde pediu o registo ou os países prioritários para futuras submissões regulatórias.

Notas:

1. A rifapentina também está registada no Chile, embora este produto não seja fabricado pela Sanofi ou Macleods.

2.A rifapentina é produzida na China, embora a qualidade deste produto não seja garantida.

VI. TOME UMA ATITUDE! PRINCIPAIS MENSAGENS DE SENSIBILIZAÇÃO

A terapia preventiva da TB salva vidas. Não há dúvida de que a TPT salva vidas, evita doenças e evita o sofrimento. Algumas das provas mais fortes vêm do ensaio TEMPRANO, que estudou o IPT entre seropositivos na Costa do Marfim. Os participantes que receberam o IPT tiveram uma redução de 37% na mortalidade, independentemente de também estarem em TARV, com os que se submeteram a IPT e TARV a usufruir da maior proteção contra doenças graves e morte.³⁴ Poderiam ter sido evitadas milhões de mortes por TB se o IPT tivesse sido lançado mundialmente quando a OMS recomendou o seu uso programático em 2008.³⁵ A TPT de curta duração à base de rifapentina pode ter um potencial ainda maior para salvar vidas. *Os ativistas devem exigir que a TPT seja oferecida a todas as pessoas em risco de TB e devem aumentar a consciencialização sobre a TPT entre as comunidades afetadas por TB, para que as pessoas exijam o acesso à TPT como direito.*

A rifapentina é um medicamento essencial para a TB e o alicerce de novos regimes de TPT. Todos os países devem ter diretrizes para a TPT que incluam o 3HP e 1HP. Estes devem atualizar rapidamente as diretrizes quando os dados de segurança sobre o uso de 3HP durante a gravidez e em crianças de 0–2 anos estiverem disponíveis. As diretrizes devem responder à investigação em progresso de modo a desenvolver regimes ainda mais seguros e mais curtos. Os doadores internacionais, em particular o Fundo Global e o PEPFAR, devem apoiar financeiramente a ampliação nacional da TPT à base de rifapentina, como rotina e parte integrante dos programas de TB e VIH. *Os ativistas devem responsabilizar os governos nacionais e as agências doadoras pela implementação da TPT à base de rifapentina, de acordo com as diretrizes globais e evidências científicas em progresso.*

O fornecimento de rifapentina deve aumentar. O fornecimento limitado é o principal obstáculo à disponibilidade da rifapentina, agora que o preço do medicamento desceu bastante abaixo do nível proibitivo anterior. Em 2020, a procura dos países pela rifapentina e por programas de TB e VIH financiados por doadores ultrapassará em muito o que a Sanofi e a Macleods são capazes de produzir. Em 2020, está projetado para a Macleods o fornecimento de 800.000 cursos de tratamento de 3HP e a Sanofi tem capacidade para produzir 600.000.³⁶ Com metas globais para colocar pelo menos 30 milhões de pessoas em TPT até 2022, os fabricantes existentes vão precisar de aumentar significativamente a capacidade de produção e novos fabricantes de rifapentina devem entrar no mercado. *Os ativistas devem apoiar a entrada no mercado de outros fabricantes de genéricos e convocar a Sanofi e a Macleods a aumentar a produção de rifapentina para atender à exigência global.*

O preço mais baixo para certos países deve tornar-se no preço acessível para todos. Os acordos concretizados por doadores globais com a Sanofi e Macleods aplicam-se, respetivamente, a 100 e 138 países, na sua maioria em desenvolvimento. Estes acordos melhoraram muito a acessibilidade do 3HP para adquirentes públicos nesses locais, que abrigam a maioria das pessoas com infeção por TB. Mas há uma diferença entre um preço mais baixo para uns e um preço baixo para todos. Essa diferença é mais do que simbólica: o preço da rifapentina permanece elevado em muitos lugares, particularmente em países com baixa carga que poderiam ter uma verdadeira hipótese de eliminar a TB com acesso a regimes de TPT mais curtos, como o 3HP. Nos Estados Unidos, por exemplo, a Sanofi vende rifapentina por 72\$/curso de tratamento de 3HP. Definir um preço para uma faixa de países e um preço mais elevado para outros quanto ao mesmo produto, fabricado nas mesmas instalações, faz pouco sentido num mundo onde os programas de TB não dispõem de recursos adequados seja onde for. O acesso equitativo e sustentável à rifapentina dependerá de novas reduções de preços - para todos os países, onde quer que sejam.

Com base no custo de fabrico da rifapentina e assumindo volumes de vendas suficientes, o 3HP pode custar apenas 10\$ por paciente. Para atingir esse nível mais acessível de preço, devem acontecer duas coisas:

1. Devem entrar no mercado fornecedores adicionais. A introdução do 3HP de ADF da Macleods e a expetável entrada no mercado outros fabricantes de genéricos, encerrou o monopólio de longa data da Sanofi, quanto à rifapentina de qualidade garantida. *Os ativistas devem apoiar a entrada de fabricantes de genéricos adicionais no mercado e responsabilizar todos os fornecedores pela determinação do preço da rifapentina de maneira equitativa e acessível, exigindo um único preço*

de acesso global para todos os países.

- Os volumes devem aumentar e os adquirentes devem trabalhar juntos para concretizar a procura e negociar preços mais baixos. A aquisição conjunta por meio da compra de rifapentina através do Global Drug Facility (GDF) ajudaria a consolidar a procura e a criar uma dinâmica de mercado positiva e previsível, que incentivaria a queda dos preços à medida que os volumes aumentassem. *Os ativistas devem procurar aumentar a procura da comunidade por rifapentina e incentivar os governos a reuni-la comprando rifapentina por meio do GDF.*

A rifapentina é um bem público global. A tentativa da Sanofi de patentear as formulações de ADF de 3HP para adultos e crianças é particularmente indefensável, considerando que o **financiamento público** garantiu a grande maioria das pesquisas por trás do 3HP e 1HP. A Sanofi não é o inovador original por trás da rifapentina. Comercializada de uma empresa farmacêutica para a outra durante cinco décadas, “a rifapentina teve muitos proprietários privados e, na sua maioria, benfeitores públicos”.³⁷ O público tem o direito de beneficiar dos investimentos públicos na ciência. A Sanofi e outros fabricantes têm, portanto, a obrigação de tornar a rifapentina acessível a todos, de modo a honrar o estatuto do medicamento como um bem global, desenvolvido principalmente através de recursos públicos. *Os ativistas devem pedir à Sanofi que retire os seus pedidos de patente do 3HP em todos os países onde permanecem pendentes, e que renuncie à patentes nos locais onde já foram concedidas.*

A TPT deve ser integrada nos sistemas de atendimento com foco nas pessoas. O acesso aos comprimidos por si só não é suficiente para prevenir a TB. A TPT será mais poderosa e sustentável se integrada em sistemas abrangentes de prestação de serviços de saúde. Uma abordagem bem-sucedida no campo do VIH é a **prestação de serviços diferenciados** (DSD em inglês). Ao colocar as pessoas no centro da prestação de serviços, os modelos DSD tornam mais fácil para as pessoas concluírem o tratamento e permanecerem envolvidas nos cuidados. Para os seropositivos, a TPT pode ser incorporada nos modelos DSD existentes.³⁸ Por exemplo, a Rede Nacional de Pessoas que vivem com VIH do Zimbábue já tomou medidas no sentido de colocar a TPT em plataformas DSD, como grupos comunitários de reabastecimento de ART, clubes de apoio à adesão geridos por grupos e redes de pacientes especialistas.³⁹ Os programas de saúde pública vão precisar de ser criativos ao imaginar os modelos DSD para pessoas não seropositivas em tratamento de TPT. *Os ativistas devem trabalhar com programas de TB e VIH para projetar métodos flexíveis e adaptáveis quanto ao fornecimento de TPT centrados nas necessidades de saúde integrais das pessoas.*

A provisão da TPT deve sempre acontecer tendo por base os direitos humanos e respeito pelas pessoas. Fazer TPT (ou não) deve ser sempre uma escolha individual feita com toda a informação e sem coação. Por definição, as pessoas com infeção por TB não estão doentes e, portanto, não representam qualquer risco para terceiros. O risco da progressão da infeção por TB para a doença de TB é muito maior no caso de certos grupos, como os seropositivos, crianças muito pequenas e pessoas que contraíram a infeção recentemente. Contudo, na generalidade, apenas 5-10% das pessoas com infeção por TB desenvolverão a doença de TB ativa em algum momento da sua vida. O tratamento acarreta sempre algum risco de efeitos secundários, daí que seja necessário compreender o equilíbrio individual do risco/benefício de se submeter à TPT de modo a tomar uma decisão informada. O Guia de Ética para pacientes com TB da OMS afirma claramente que a TPT nunca deve ser obrigatória.⁴⁰ *Os ativistas devem aumentar a consciencialização sobre a TPT à base de rifapentina, partilhar conhecimentos sobre como prevenir a TB nas*

PRINCIPAIS

FINANCIADORES dos esforços de desenvolvimento da rifapentina incluem os Centros para Controlo e Prevenção de Doenças dos EUA, os Institutos Nacionais de Saúde dos EUA, a Agência para o Desenvolvimento Internacional dos EUA, a Unitaid e a Parceria entre a Europa e os Países em Desenvolvimento para a Realização de Ensaios Clínicos.

PRESTAÇÃO DE SERVIÇOS DIFERENCIADOS

adapta os serviços de VIH às necessidades, preferências e expectativas dos seropositivos, enquanto reduz a carga desnecessária sobre os prestadores de cuidados. A International AIDS Society desenvolveu recursos de DSD, incluindo para a TPT, em www.differentiatedservicesdelivery.org.

comunidades e garantir que os esforços de prevenção da TB sejam realizados com base nos direitos humanos e no respeito pelo indivíduo na toma da decisão

VII. DÚVIDAS DAS COMUNIDADES

Através do **projeto IMPAACT4TB** financiado pela Unitaid, o Treatment Action Group apoiou a sociedade civil e organizações comunitárias em 12 países para aumentar a consciencialização e aumentar a procura por 3HP entre as comunidades afetadas por TB e VIH. Estes esforços deram origem a muitos diálogos na comunidade acerca da TPT. Seja no Brasil, Camboja ou Zimbábue, os membros da comunidade costumam fazer perguntas semelhantes. Algumas das perguntas mais frequentes são respondidas abaixo.

Pergunta: *É suficiente um único tratamento de 3HP para proteção contra a TB?*

Resposta: Sim, um único tratamento de 3HP fornece proteção duradoura contra a TB. Um ensaio clínico randomizado chamado WHIP3TB comparou a eficácia e segurança de administrar o 3HP uma vez, ao invés de duas vezes (uma vez por ano durante dois anos, uma abordagem chamada 3HP periódico ou p3HP) entre seropositivos na África do Sul, Etiópia e Moçambique. Tanto o 3HP como o p3HP eram seguros, e os participantes que fizeram um único tratamento de 3HP não estavam mais propensos a desenvolver TB em dois anos de acompanhamento do que os participantes que tomaram 3HP duas vezes.⁴¹ É importante salientar que todos os participantes do estudo WHIP3TB estavam em TARV. Esta descoberta indica que o 3HP fornece proteção duradoura contra a TB entre seropositivos em TARV, mesmo em países com altas taxas de transmissão de TB. Não há necessidade de repetir o 3HP anualmente, um facto que deve tornar mais fácil e menos dispendioso o aumento do 3HP globalmente.

Pergunta: Existe uma razão para realizar a TPT mais que uma vez?

Resposta: Um único tratamento de TPT deve oferecer proteção suficiente contra a TB para a maioria das pessoas. No entanto, existem alguns cenários em que realizar a TPT mais que uma vez pode ser uma boa ideia. Primeiro, se alguém completa um tratamento de TPT e depois tem nova exposição à TB (e.g., alguém com quem vive pode adoecer com TB), deve realizar um novo curso de TPT. Em geral, cada nova exposição à TB é uma oportunidade de a prevenir realizando a TPT. Em segundo lugar, alguns países decidiram oferecer o 3HP a todos os seropositivos, mesmo que tenham realizado o IPT algures no passado. Os seropositivos que realizaram o IPT podem considerar um plano de TPT de curta duração, como o 3HP ou o 1HP.

Pergunta: *Pode-se fazer a TPT se já se foi tratado para TB ativa há um ou mais anos? E realizar a TPT logo após terminar o tratamento para TB?*

Resposta: Sim – pessoas que foram tratadas para a TB ativa no passado podem receber TPT. A **terapia preventiva secundária** pode ser especialmente benéfica para grupos com alto risco de TB recorrente, incluindo adultos e crianças seropositivas. As recomendações da OMS acerca da TPT afirmam claramente que os adultos e as crianças seropositivas que completaram com sucesso o tratamento para a TB podem receber TPT.⁴² Para seropositivos, pode haver um benefício específico quanto à realização da TPT logo após o término do tratamento

Financiado pela Unitaid e liderado pelo Aurum Institute, o **PROJETO IMPAACT4TB** está a apoiar a ampliação em 12 países na África, Ásia e América do Sul, dos regimes de TPT com base na rifapentina, principalmente do 3HP. Saiba mais em www.impact4tb.org.

TERAPIA PREVENTIVA SECUNDÁRIA as pessoas tratadas com sucesso para a TB recebem TPT para reduzir o risco de recorrência da doença (por meio de reinfeção com TB ou reincidência da infeção original).

para a TB. Uma análise de quatro estudos de terapia preventiva secundária descobriu que realizar TPT após o tratamento da TB reduziu muito o risco de doença recorrente em seropositivos, em comparação com ausência de tratamento ou placebo.⁴³ Três desses estudos usaram só a isoniazida (6H) e um usou isoniazida e rifampicina (HR) — em teoria, o 3HP teria um efeito protetor semelhante. Na prática, poucos programas de TB e VIH oferecem terapia preventiva secundária, embora esta seja uma intervenção importante que as comunidades podem exigir.

VIII. SUPERAR A RESISTÊNCIA NA IMPLEMENTAÇÃO DE TPT

Os ativistas ouvem diversas desculpas quanto a não implementar a TPT. Algumas das mais comuns estão descritas abaixo, juntamente com as evidências e argumentos que os ativistas podem usar para as ultrapassar.

Desculpa: *Não há um bom teste para a infecção por TB ou para prever que casos de pessoas infectadas irão progredir para a doença TB ativa, portanto não sabemos a quem oferecer TPT.*

Resposta: As diretrizes da OMS não exigem um teste para a infecção por TB antes de iniciar a TPT em seropositivos ou em crianças com menos de 5 anos com quem se coabita.⁴⁴ Estes dois grupos enfrentam um risco muito maior de TB, fazendo com que a relação risco/benefício favoreça a TPT, mesmo sem o teste para infecção. É verdade que os testes atuais para a infecção por TB não são perfeitos, são dispendiosos e vêm com várias advertências importantes, sendo a maior a de não medirem diretamente a infecção ou o risco de progressão para TB ativa (os testes atuais para a infecção por TB incluem testes cutâneos de tuberculina [TCT] e testes de detecção de interferon-gama [IGRA]). Assim, o teste nunca deve ser um obstáculo quanto a oferecer TPT a seropositivos e crianças pequenas. Para outros grupos, um teste de infecção faz duas coisas úteis: 1) o resultado do teste pode ajudar os indivíduos a decidir se se devem submeter à TPT e 2) o teste positivo pode ajudar os médicos a identificar pessoas que têm maior probabilidade de beneficiar de TPT (em geral, aqueles com teste positivo beneficiam mais da TPT dos que os que não têm). A TB ativa deve sempre ser excluída antes de iniciar a TPT em todas as pessoas, independentemente da condição de VIH ou da idade.

Desculpa: *Realizar TPT incentiva o desenvolvimento da TB resistente a fármacos.*

Resposta: Não há evidências de que a TPT promova o desenvolvimento de TB resistente a fármacos. Uma análise de seis estudos de regimes de TPT à base de rifamicina (por exemplo, o 3HP e o 3HR) não encontrou aumento estatisticamente significativo do risco de resistência à rifamicina em pessoas que usufruem desses regimes em comparação com pessoas que tomam TPT sem rifamicina ou com placebo.⁴⁵ De igual forma, na análise de 13 estudos de IPT publicados desde 1951 não se encontrou risco significativamente aumentado de TB resistente à isoniazida entre pessoas que receberam IPT ao invés de placebo.⁴⁶ A grande maioria da TB resistente surge devido ao tratamento inadequado da doença de TB ativa. Em alternativa a reter a TPT por medo da TB resistente, os programas de TB devem 1) garantir que todas as pessoas que começam a TPT sejam em primeiro lugar testadas para a TB ativa; 2) promover a conclusão do tratamento, oferecendo opções de TPT de curta duração, como o 3HP; e 3) diagnosticar e tratar todas as pessoas com TB resistente a fármacos de modo a interromper sua propagação.

Desculpa: *Os programas de TB estão sobrecarregados com o tratamento da TB ativa. A TPT desviará a atenção e os recursos do tratamento da TB.*

Resposta: O tratamento versus a prevenção é um conflito antigo, desgastado e ilegítimo. Devemos abandonar a mentalidade austera que dita aos programas de TB que apenas podem proceder a uma coisa por vez. Esta mentalidade de “ou isto ou aquilo” causa o aprisionamento das comunidades afetadas por TB dentro de falsa economia de soluções parciais. Negar às pessoas intervenções como a TPT, que comprovadamente reduzem o sofrimento, é uma violação dos seus direitos humanos à saúde e ao progresso científico.

Ao considerar as diferentes intervenções de TB, precisamos de adotar uma mentalidade de “não só isto, mas também aquilo”. Os programas de TB devem fazer mais do que diagnosticar e tratar doenças ativas. Devem identificar ativamente a TB na comunidade (procura ativa de casos), efetuar o rastreio de contactos após diagnosticar alguém com TB, oferecer TPT aos contactos das pessoas com TB e apoiar as pessoas que realizam TPT com o fim de concluir o tratamento. Um programa de TB que se concentra apenas no diagnóstico e tratamento de doenças ativas está apenas a cumprir parte dos direitos humanos e responsabilidades de saúde pública.

**Precisa de mais informação sobre rifapentina ou Terapia Preventiva de TB?
Escreva para communications@treatmentactiongroup.org**

REFERÊNCIAS

1. Sterling T, Villarino M, Borisov A, et al. Three months of rifapentine and isoniazid for latent tuberculosis infection. *N Engl J Med.* 2011;365(23):2155-66. doi: 10.1056/NEJMoa1104875.
2. Sterling T, Scott N, Miro J, et al. Three months of weekly rifapentine plus isoniazid for treatment of *M. tuberculosis* infection in HIV co-infected persons. *AIDS.* 2016;30(10):1607-15. doi: 10.1097/QAD.0000000000001098.
3. Villarino M, Scott N, Weis S, et al. Treatment for preventing tuberculosis in children and adolescents: a randomized clinical trial of a 3-month, 12-dose regimen of a combination of rifapentine and isoniazid. *JAMA Pediatr.* 2015;169(3):247-55. doi: 10.1001/jamapediatrics.2014.3158.
4. Swindells S, Ramchandani R, Gupta A, et al. One month of rifapentine plus isoniazid to prevent HIV-related tuberculosis. *New Engl J Med.* 2019;380(11):1001-11. doi: 10.1056/NEJMoa1806808.
5. Sandul A, Nwana N, Holcombe M, et al. High rate of treatment completion in program settings with 12-dose weekly isoniazid and rifapentine (3HP) for latent *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Clin Infect Dis.* 2017;65(7):1085-93. doi: 10.1093/cid/cix505.
6. Sun H, Huang Y, Huang W, et al. Twelve-dose weekly rifapentine plus isoniazid for latent tuberculosis infection: a multicenter randomized controlled trial in Taiwan. *Tuberculosis (Edinb).* 2018;111:121-6. doi: 10.1016/j.tube.2018.05.013.
7. Njie G, Bamrah S, Woodruff R, et al. Isoniazid-rifapentine for latent tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis. *Am J Prev Med.* 2018;55(2):244-52. doi: 10.1016/j.amepre.2018.04.030.
8. Swindells S, et al. One month of rifapentine/isoniazid to prevent TB.
9. Njie G, et al. Isoniazid-rifapentine for latent tuberculosis infection.
10. Zenner D, Beer N, Harris R, et al. Treatment of latent tuberculosis infection: an updated network meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2017;167(4):248-55. doi: 10.7326/M17-0609.
11. See, for example, National TB Controllers Association. NTCA provider guidance: using the isoniazid/rifapentine regimen to treat latent tuberculosis infection. United States: NCTA; 2018 November. <http://www.tbcontrollers.org/resources/3hp>.
12. For more information on rifapentine-associated hypersensitivity, see, Sterling T, Moro R, Borisov A, et al. Flu-like and other systemic drug reactions among persons receiving weekly rifapentine plus isoniazid or daily isoniazid for treatment of latent tuberculosis infection in the PREVENT Tuberculosis study. *Clin Infect Dis.* 2015;5(61):527-35. doi: 10.1093/cid/civ323.
13. Ibid.
14. Ibid.
15. Mathad J, Savic R, Britto P, et al. Rifapentine pharmacokinetics and safety in pregnant women with and without HIV on 3HP (Abstract 144). Paper presented at: Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2020 March 8-11; Boston, MA. <http://www.croiconference.org/sessions/rifapentine-pharmacokinetics-and-safety-pregnant-women-and-without-hiv-3hp>.
16. Gupta A, Montepiedra G, Aaron L, et al. Isoniazid Preventive Therapy in HIV-Infected Pregnant and Postpartum Women. *N Engl J Med.* 2019 Oct 3;381(14):1333-46. doi: 10.1056/NEJMoa1813060.
17. Theron G, Chakhtoura N, Montepiedra G, et al. Adjusted analysis of effect of IPT on adverse pregnancy outcomes in women with HIV (Abstract 727). Poster session presented at: Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2020 March 8-11; Boston, MA. <http://www.croiconference.org/sessions/adjusted-analysis-effect-ipt-adverse-pregnancy-outcomes-women-hiv>.
18. World Health Organization. Rapid communication on the forthcoming changes to the programmatic management of tuberculosis preventive treatment. Geneva: World Health Organization; 2020. <https://www.who.int/tb/publications/2020/rapid-communication-on-forthcoming-changes-to-tpt/en/>.
19. Centers for Disease Control and Prevention (U.S.). Latent tuberculosis infection: a guide for primary health care providers [Internet]. 2019 March 11 (cited 2020 March 31). <https://www.cdc.gov/tb/publications/litbi/treatment.htm>.
20. Borisov A, Morris S, Gibril N, et al. Update of recommendations for use of once-weekly isoniazid-rifapentine to treat latent *Mycobacterium tuberculosis* infection. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2018;67(25):723-6. doi: 10.15585/mmwr.mm6725a5.
21. Mngqibisa R, Cohn S, Kendall M, et al. Potential concern for timing of DMPA injection among women treated for HIV and TB (Abstract 78). Paper presented at: Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2019 March 4-7; Seattle, WA. <http://www.croiconference.org/sessions/potential-concern-timing-dmpa-injection-among-women-treated-hiv-and-tb>.
22. Francis J, Denti P, McIlleron H, et al. Antiretroviral and rifampicin cotreatment affects DMPA exposure: dosing implications (Abstract 471). Poster session presented at: Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2020 March 8-11; Boston, MA. <http://www.croiconference.org/sessions/adjusted-analysis-effect-ipt-adverse-pregnancy-outcomes-women-hiv>.
23. Ahmed A, Lutchman G, Kwo P. Drug-drug interactions in hepatitis C virus treatment: do they really matter? *Clin Liv Dis.* 2017;10(5):111-5. doi: 10.1002/cld.668.
24. Friedland G. Infectious disease co-morbidities adversely affecting substance users with HIV: hepatitis C and tuberculosis. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2010;55(01):S37-42. doi: 10.1097/QAI.0b013e3181f9c0b6.

25. McCance-Katz E, Moody D, Prathikanti S, et al. Rifampin, but not rifabutin, may produce opiate withdrawal in buprenorphine-maintained patients. *Drug Alcohol Depend.* 2011;118(2):326-34. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2011.04.013.
26. Deiss R, Rodwell T, Garfein R. Tuberculosis and illicit drug use: review and update. *Clin Infect Dis.* 2009;48(1):72-82. doi: 10.1086/594126.
27. Unitaid, The Global Fund, Stop TB Partnership. Rifapentine global price discount [Internet]. 2019 November 1 (cited 2020 March 31). <https://www.impaact4tb.org/communique-rifapentine-global-price-discount/>.
28. IMPAACT4TB. Frequently asked questions on generic fixed-dose combination. TK April 2020. TK-LINK
29. Ibid.
30. Londeix P, Frick M. Isoniazid/Rifapentine (3HP) access roadmap and patent landscape. New York: Treatment Action Group; 2020. <https://www.treatmentactiongroup.org/publication/isoniazid-rifapentine-3hp-access-roadmap-and-patent-landscape/>.
31. Ibid.
32. Treatment Action Group (Press Release). TAG applauds Indian TB activists in opposing patents for critical TB prevention drugs. 2019 December 5. <https://www.treatmentactiongroup.org/statement/treatment-action-group-applauds-indian-tb-activists-in-opposing-patents-for-critical-tb-prevention-drugs/>.
33. Treatment Action Group (Press Release). Sanofi withdraws two patent applications on life-saving tuberculosis prevention drugs in Europe and Indonesia. 2020 January 22. <https://www.treatmentactiongroup.org/statement/sanofi-withdraws-two-patent-applications-on-life-saving-tuberculosis-prevention-drugs-in-europe-and-in-indonesia/>.
34. Badje A, Moh R, Gaillard D, et al. Effect of isoniazid preventive therapy on risk of death in west African, HIV-infected adults with high CD4 cell counts: long-term follow-up of the Temprano ANRS 12136 trial. *Lancet Glob Health.* 2017;5(11):e1080-9. doi: 10.1016/S2214-109X(17)30372-8.
35. Chaisson R, Golub J. Preventing tuberculosis in people with HIV—no more excuses. *Lancet Glob Health.* 2017;5(11):e1048-9. doi: 10.1016/S2214-109X(17)30390-X.
36. For rifapentine supply estimates, see: Unitaid. Rifapentine global price discount.; and IMPAACT4TB. Frequently asked questions on generic fixed-dose combination.
37. Frick M. The TB prevention pipeline. New York: Treatment Action Group; 2018. <https://www.treatmentactiongroup.org/resources/pipeline-report/2018-pipeline-report/>.
38. International AIDS Society. Leveraging differentiated ART delivery models for stable clients to scale up TB preventive therapy. Geneva: International AIDS Society; 2019. <http://www.differentiatedservicedelivery.org>.
39. Manhiri E. Perspectives from the community: demand creation and promotion of TB preventive treatment. Presentation at: A new era in TB prevention: implications for people living with HIV. TB/HIV 2019 Symposium; 2019 July 20; Mexico City, Mexico. <https://www.iasociety.org/TB-HIV2019>.
40. Manhiri E. Perspectives from the community: demand creation and promotion of TB preventive treatment. Presentation at: A new era in TB prevention: implications for people living with HIV. TB/HIV 2019 Symposium; 2019 July 20; Mexico City, Mexico. <https://www.iasociety.org/TB-HIV2019>.
41. Churchyard G, Cardenas V, Chihota V, et al. Effectiveness of 3HP annually vs once for HIV-positive people: the WHIP3TB trial (Abstract 143). Paper presented at: Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2020 March 8-11; Boston, MA. <http://www.croiconference.org/sessions/effectiveness-3hp-annually-vs-once-hiv-positive-people-whip3tb-trial>.
42. World Health Organization. WHO consolidated implementation guidance on tuberculosis: programmatic management of tuberculosis preventive treatment. Geneva: World Health Organization; 2020. <https://www.who.int/publications-detail/who-consolidated-guidelines-on-tuberculosis-module-1-prevention-tuberculosis-preventive-treatment>.
43. Bruins W, van Leth F. Effect of secondary preventive therapy on recurrence of tuberculosis in HIV-infected individuals: a systematic review. *Infect Dis (Lond).* 2017;49(3):161-69. doi: 10.1080/23744235.2016.1262059.
44. World Health Organization. WHO consolidated implementation guidance on tuberculosis: programmatic management of tuberculosis preventive treatment.
45. den Boon S, Matteelli A, Getahun H. Rifampicin resistance after treatment for latent tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2016;20(8):1065-71. doi: 10.5588/ijtld.15.0908.
46. Balcells M, Thomas S, Godfrey-Faussett P, Grant A. Isoniazid preventive therapy and risk for resistant tuberculosis. *Emerg Infect Dis.* 2006;12(5):744-51. doi: 10.3201/eid1205.050681.



Treatment Action Group

www.treatmentactiongroup.org

90 Broad Street, Suite 2503 New York, NY 10004

Tel 212.253.7922, Fax 212.253.7923

tag@treatmentactiongroup.org