



GUIA DO ATIVISTA SOBRE A

RIFAPENTINA

PARA O TRATAMENTO DA INFECÇÃO PELA TUBERCULOSE

F897g Frick, Mike.

Guia do ativista sobre a rifapentina para o tratamento da infecção pela tuberculose / Mike Frick ; tradução de Ricardo Dell'Aera ; revisão do texto Giselle Israel. – Nova York : Treatment Action Group, 2019.

[11] p. : il. color.

Revisado por: Grupo de Consultores de Pesquisa Comunitária, Elizabeth Bonomo, Erica Lessem, John Mdluli, Lindsay McKenna, Regina Osih e membros do Conselho Consultivo Comunitário.

1. Tuberculose. 2. Infecção. 3. Tratamento. 4. Rifapentina. I. Dell'Aera, Ricardo. II. Israel, Giselle. III. Título.

CDU: 616.2:615.2

Abril de 2019

Autores: Mike Frick | Revisado por: Grupo de Consultores de Pesquisa Comunitária, Elizabeth Bonomo, Erica Lessem, John Mdluli, Lindsay McKenna, Regina Osih e membros do Conselho Consultivo Comunitário da Unidade de Pesquisa Clínica de Família (FAM-CRU)

I. INTRODUÇÃO E HISTÓRICO

Este guia apresenta informações resumidas sobre a rifapentina, uma importante droga para tratar a infecção por tuberculose (TB). Designa-se o tratamento da infecção por TB como terapia preventiva da TB (TPT), sendo uma das maneiras mais impactantes de se evitar a doença. Caso não seja tratada, a infecção por tuberculose pode evoluir para a doença ativa, que é a forma da TB que adoece e é transmitida entre as pessoas. Apesar disso, apenas uma proporção muito baixa de pessoas que pode se beneficiar desta terapia a recebe.

A rifapentina pertence a uma classe de drogas denominada **rifamicinas**, constituindo a base de novas TPTs de curta duração. Quando a rifapentina é combinada com a isoniazida, que é uma outra droga anti-TB, obtêm-se duas possibilidades de utilização: o regime **3HP** (administrado uma vez por semana durante 12 semanas) e o regime **1HP** (administrado uma vez por dia durante um mês). Os regimes 3HP e 1HP são alternativas mais curtas, comparativamente ao padrão mais antigo de tratamento, denominado terapia preventiva com isoniazida (TPI), no qual as pessoas precisam ingerir a isoniazida diariamente durante seis a 36 meses.

São dois os objetivos da TPT: 1) proteger as pessoas que já estiverem infectadas pela bactéria da TB, impedindo que fiquem doentes com a TB ativa e 2) proteger as pessoas que não estiverem infectadas, mas sob o risco de exposição à TB. A terapia preventiva é uma das melhores maneiras de manter os indivíduos e as famílias protegidos contra a TB, o que contribui para que as comunidades se tornem e permaneçam livres da TB.

Este guia foi criado com o objetivo de informar e transmitir o conhecimento necessário para que as pessoas sob o risco de se infectarem com a TB, assim como seus familiares e cuidadores, possam decidir de forma consciente se devem receber a TPT com base na rifapentina. Para que esta decisão faça algum sentido, é necessário que a rifapentina esteja disponível, acessível e em conta. Portanto, este guia sugere providências que as pessoas podem tomar para promover o acesso, com equidade, à rifapentina. Se quisermos debelar a TB entre nossas famílias e comunidades, precisamos difundir o acesso de regimes mais novos da TPT (como o 3HP e o 1HP) a um número maior de pessoas.

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

Ensaio clínico extensos realizados em diversos países comprovaram a eficácia dos regimes 3HP e 1HP na prevenção da TB. O PREVENT-TB, um ensaio clínico de fase 3 conduzido pelos Centros de Controle e Prevenção de Doenças dos EUA, avaliou a eficácia do regime 3HP em relação a nove meses de isoniazida administrada diariamente (9H). O ensaio envolveu mais de 8.000 participantes e revelou que o resultado da utilização do 3HP não foi **inferior** a (não foi pior do que) o 9H para evitar a TB.¹

PRINCIPAIS TERMOS

A INFECÇÃO PELA TB, ocasionalmente denominada infecção latente pela TB (ILT), é causada pelo *Mycobacterium tuberculosis*.

As **RIFAMICINAS** são uma classe de antibióticos que incluem as drogas rifampicina, rifapentina e rifabutina. A sua estrutura química e o seu método de ação é semelhante.

CONHEÇA OS REGIMES DA TPT:

Ao abreviar os regimes de drogas contra a TB, **H** = isoniazida; **P** = rifapentina e **R** = rifampicina (às vezes denominada rifampina).

- **3HP** = 12 semanas de isoniazida e rifapentina administradas conjuntamente uma vez por semana
- **1HP** = um mês de isoniazida e rifapentina administradas conjuntamente uma vez por dia
- **3HR** = três meses de isoniazida e rifampicina administradas conjuntamente uma vez por dia
- **4R** = quatro meses de rifampicina administrada diariamente
- **TPI** = isoniazida administrada diariamente por seis, nove, 12 ou até 36 meses

Constatou-se que é mais provável que os participantes submetidos ao regime 3HP concluam o tratamento do que os submetidos ao 9H.

O PREVENT-TB também avaliou a eficiência do 3HP entre quase 400 pessoas que vivem com o HIV (PVHIV) e mais de 900 adolescentes e crianças a partir dos dois anos de idade. Entre as PVHIV, o 3HP não foi inferior ao 9H para evitar a TB, e a probabilidade de que as pessoas que receberam o 3HP concluíssem o tratamento foi maior.² Com base no momento em que se iniciou o estudo, os participantes com HIV neste estudo não estavam recebendo terapia antirretroviral (TAR). Atualmente, a TPT deve ser sempre oferecida juntamente com a TAR (leia “*E quanto às pessoas que vivem com o HIV?*”, abaixo). As crianças submetidas ao regime 3HP no estudo PREVENT-TB também passaram bem e tiveram maior probabilidade de concluir o tratamento do que aquelas que receberam o 9H.³

O estudo BRIEF-TB, conduzido pelo Grupo de Estudos Clínicos em AIDS dos Institutos Nacionais de Saúde dos EUA, avaliou a eficácia do regime 1HP em comparação com o 9H. Este ensaio de fase 3 analisou 3.000 adultos vivendo com o HIV e avaliou a segurança, a conclusão do tratamento e a eficácia ao longo de três anos de acompanhamento.⁴ O ensaio revelou que o 1HP não foi inferior ao 9H para evitar a TB e os óbitos devidos à TB ou a outras causas desconhecidas. Os participantes que receberam o regime 1HP tiveram probabilidade significativamente maior de concluir o tratamento do que aquelas que receberam o 9H. Estão previstos outros estudos para avaliar se o 1HP é eficiente entre outras populações, inclusive pessoas HIV-negativas, crianças e gestantes.

Os regimes 3HP e 1HP parecem ser eficazes nos estudos clínicos, mas eles funcionam no mundo real? Sim! A experiência com o programa 3HP nos **EUA**, na Austrália, em Formosa e no Paquistão, entre outros, indica que o regime é seguro, é bem aceito pela maioria das pessoas que o recebem e está associado a taxas mais altas de conclusão do que a TPI.^{5,6} Em breve, serão iniciadas avaliações do 1HP entre as PVHIV sob as condições do programa.

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

A TPT com base na rifapentina é segura e bem tolerada. Nos diversos estudos, o 3HP parece oferecer menos riscos de **hepatotoxicidade** do que a TPI e o estudo BRIEF-TB sugere que o 1HP também é menos hepatotóxico.^{7,8} Uma revisão sistemática de 15 estudos que compararam o 3HP com outros regimes de TPT (9H, na maioria dos casos) determinou que “a segurança e eficácia do 3HP foi igual” às de outros regimes preventivos.⁹ Uma outra análise que investigou a eficácia e toxicidade de diversos regimes de TPT chegou a conclusões semelhantes sobre a segurança e eficácia do 3HP.¹⁰ Comparada à TPI, a TPT com base na rifamicina pode acarretar riscos mais elevados de **toxicidade hematológica**.

Em geral, o regime 3HP é suficientemente seguro para que as pessoas o administrem a si próprias (autoadministração). Alguns programas recomendam às pessoas que estiverem recebendo o 3HP que façam visitas mensais a um funcionário da área de saúde para identificar quaisquer eventos adversos e receber apoio à adesão.¹¹

Observaram-se raros eventos adversos, denominados reações de hipersensibilidade, tanto nos ensaios clínicos como no uso da rifapentina em programas.¹² Em geral, estas reações são caracterizadas por **sintomas semelhantes aos da gripe**. Há alguns relatos de pessoas que evidenciaram **hipotensão** ou **síncope** após terem recebido o 3HP. Os episódios de hipersensibilidade são raros e geralmente se resolvem com rapidez após a suspensão dos medicamentos, sem efeitos a longo prazo. Em alguns casos, as pessoas que tiveram hipersensibilidade foram hospitalizadas.

NÃO INFERIORIDADE

significa que a intervenção não foi pior do que o controle por uma quantia previamente especificada (denominada margem de não inferioridade).

Um estudo envolvendo o regime 3HP em **16 programas de TB nos EUA** relatou uma taxa mais elevada de conclusão do tratamento do que a observada no estudo PREVENT-TB (veja Sandul A, et al.).

A HEPATOTOXICIDADE

(toxicidade para o fígado) ocorre quando as drogas ou outras substâncias químicas lesionam o fígado.

As TOXICIDADES

HEMATOLÓGICAS afetam o sangue e os seus componentes (anemia, por exemplo).

Os SINTOMAS SEMELHANTES AOS DA GRIPE

podem incluir febre, calafrios, dores de cabeça, tonturas e fadiga.

HIPOTENSÃO é a pressão sanguínea anormalmente baixa.

SÍNCOPE é uma perda temporária de consciência devido à queda da pressão sanguínea.

No teste PREVENT-TB, 3,5% dos participantes que receberam o 3HP tiveram reações de hipersensibilidade, muitas das quais ocorreram várias horas após a administração da terceira dose do 3HP (na terceira semana do tratamento, que compreendia 12 semanas).¹³

É possível que a hipersensibilidade esteja ligada ao programa de doses semanais intermitentes do regime 3HP.¹⁴ A causa dessas reações é desconhecida, podendo ter ocorrido devido à rifapentina, isoniazida ou à combinação das duas drogas. Diversas drogas usadas no tratamento da TB podem causar hipersensibilidade. Observaram-se sintomas semelhantes aos da gripe associados a altas dosagens intermitentes de rifampicina e, em menor frequência, às de isoniazida. As pessoas que estiverem recebendo o 3HP devem ser informadas sobre o risco ligeiro de apresentar a hipersensibilidade, treinadas para que reconheçam os seus sinais (sintomas semelhantes aos da gripe) e, caso a apresentem, a entrar em contato imediato com um profissional de saúde.

Assim como outras drogas da classe das rifamicinas, a rifapentina interage com muitos medicamentos usados para outras indicações. Além disso, há alguns aspectos importantes a serem considerados ao se usar o 3HP em populações especiais, como gestantes, crianças e usuários de drogas.

E quanto às pessoas que vivem com o HIV? O uso da rifapentina entre PVHIV é seguro, mas as interações entre esta droga e certos antirretrovirais devem ser atentamente acompanhadas (ou completamente evitadas, ao se usar outras opções de TPT ou se adotar outros regimes antirretrovirais). O uso dos regimes 3HP e 1HP é seguro com TAR com base em efavirenz e raltegravir. Em breve, muitos países passarão das terapias de primeira linha com base em efavirenz para as que se apoiam no dolutegravir (ou seja, o regime TLD composto por dolutegravir, lamivudina e tenofovir — fumarato de disoproxil). Um estudo recente avaliou a segurança e a **farmacocinética** (FC) de se administrar o 3HP em conjunto com dolutegravir (veja o quadro). É importante ressaltar que as PVHIV de regiões onde forem comuns a malária ou infecções bacterianas graves deverão receber o 3HP juntamente com o **cotrimoxazol**.

E quanto às crianças e aos jovens? O 3HP pode ser administrado a adolescentes e crianças a partir de dois anos de idade. Ainda não se estudou a droga entre crianças com menos de dois anos; contudo, um estudo que investigará a segurança e a dosagem ideal do 3HP neste grupo etário será iniciado em 2019. O estudo está usando uma fórmula do 3HP própria à administração pediátrica, desenvolvida pela Sanofi, que se dissolve em água e tem gosto de manga. Enquanto se aguardam os resultados deste estudo, os bebês e as crianças com menos de dois anos de idade que necessitarem da TPT poderão receber o 3HR ou seis meses de isoniazida (6H). As crianças com HIV que estiverem recebendo TAR com base em efavirenz poderão receber o 3HR, disponível em uma fórmula solúvel em água própria para uso pediátrico. O 6H é preferível para as crianças com HIV que estiverem tomando a nevirapina, lopinavir-ritonavir ou dolutegravir porque ele não requer ajustes à dose de ARVs. A isoniazida também é apresentada em comprimidos solúveis próprios ao uso pediátrico. Enquanto o produto pediátrico de 3HP não for disponibilizado pela Sanofi, é possível que mesmo crianças com mais de dois anos de idade optem pelo regime 3HR ou 6H, caso tenham problemas para deglutir os comprimidos, devido à alta carga de comprimidos do regime 3HP (veja “*Informações de dosagem da rifapentina*”, abaixo).

E quanto às gestantes? A gestação aumenta os riscos de evolução da infecção por tuberculose para a doença ativa. Atualmente, o uso da rifapentina não é recomendado para gestantes. Isso se deve à insuficiência de dados sobre a segurança da administração da rifapentina durante a gestação. Existem pesquisas em curso para suprir essa lacuna crítica no conhecimento.¹⁵ Enquanto isso, as gestantes com risco de se infectarem com a TB podem receber a TPI, embora a decisão de quando iniciá-la — durante a gestação ou após o parto — requer uma avaliação cautelosa. A Organização Mundial de Saúde (OMS) recomenda que as gestantes com HIV recebam a TPI, embora o único estudo clínico de TPI nesta

A FARMACOCINÉTICA

envolve estudos sobre a interação do corpo com as drogas, ao examinar aspectos como o movimento das drogas através do corpo e como a concentração e distribuição das drogas se modificam espacial e temporalmente.

O **COTRIMOXAZOL** é um antibiótico que consiste em duas drogas: o trimetoprim e o sulfametoxazol, e é administrado às PVHIV para se evitar infecções bacterianas graves, como a pneumonia e a toxoplasmose.

população revelou mais **resultados adversos na gestação** entre mulheres que tomaram a TPI durante a gestação, comparados às que a tomaram após o parto.¹⁶ É necessário monitorar atentamente qualquer mulher que receba a TPI durante a gestação ou no período pós-parto, especialmente se forem considerados os riscos mais elevados de hepatotoxicidade durante a gestação e após o parto.¹⁷ A rifampicina também é segura durante a gestação. Alguns clínicos gerais preferem usar a TPT com base na rifampicina (o 4R, por exemplo). As decisões sobre qual regime de TPT a ser tomado e quando iniciar o tratamento devem ser tomadas em conjunto pela gestante e pelos profissionais de saúde após considerar abertamente todos os riscos e vantagens potenciais.

As mulheres que quiserem evitar a gestação deverão estar cientes de que a rifapentina (assim como outras rifamicinas) diminui a eficácia dos contraceptivos hormonais.¹⁸ Estas mulheres devem considerar usar outra(s) forma(s), de contracepção ao receber a TPT com base na rifapentina.

E quanto às pessoas que estão sendo tratadas contra o vírus da hepatite C (VHC)?

Não é recomendável o uso conjunto das rifamicinas, inclusive da rifapentina, com muitas das drogas antirretrovirais de ação direta (DAADs) empregadas no tratamento contra o VHC¹⁹ porque as rifamicinas podem reduzir a concentração de drogas usadas contra o VHC a **níveis subterapêuticos**. As pessoas com o VHC devem consultar os seus profissionais de saúde sobre o início da TPT com base na rifapentina antes ou depois de terem concluído o tratamento contra o VHC.

Os **RESULTADOS ADVERSOS NA GESTAÇÃO** incluem partos prematuros, baixo peso do bebê, morte do feto e anomalias congênicas (defeitos de nascença).

O corpo processa muitas DAADs no fígado, usando enzimas como o citocromo P450. Estas enzimas são importantes no metabolismo de drogas e são induzidas pelas rifamicinas, o que resulta em um metabolismo acelerado e em níveis mais reduzidos da droga.

DESTAQUE: ADMINISTRAÇÃO DO 3HP COM TRATAMENTO CONTRA O HIV COM BASE EM DOLUTEGRAVIR

Em março de 2019, investigadores do Centro Johns Hopkins de Pesquisa em TB e do Instituto Aurum apresentaram resultados de um estudo de Fases 1/2 que avaliou a segurança e FC da coadministração do 3HP e dolutegravir. O estudo envolveu 60 adultos com HIV que receberam a TAR com base em dolutegravir (TLD) e 3HP.

O estudo buscou responder a duas perguntas: 1) É seguro receber o 3HP com a TAR com base em dolutegravir? 2) Em caso afirmativo, seria necessário ajustar a dose de dolutegravir? É importante responder a essas perguntas porque tanto o dolutegravir quanto o 3HP tem suas vantagens sobre a TAR e os regimes alternativos de TPT, e muitos programas de HIV e de TB vão utilizá-los em conjunto. Além disso, a rifapentina, assim como as outras rifamicinas, podem acelerar o metabolismo corporal de ARVs, inclusive do dolutegravir, o que poderá exigir o aumento da dose desta droga para manter a supressão do HIV enquanto se administra os dois tratamentos conjuntamente.

1. **SEGURANÇA:** A administração conjunta do 3HP com o dolutegravir foi segura, com pouquíssimos eventos adversos relatados. Não ocorreram mortes. Todos os 60 participantes concluíram o tratamento completo de 3HP.
2. **FARMACOCINÉTICA (FC):** A rifapentina reduziu as concentrações de dolutegravir, mas a redução não foi clinicamente significativa. Portanto, todos os participantes receberam a dose padrão de dolutegravir (50 mg uma vez ao dia), sem ajustes. Em todos os participantes, observou-se a manutenção da supressão do HIV enquanto se administrou o 3HP. Em um participante, verificou-se a leitura de carga viral detectável de HIV, mas esta ocorreu quatro semanas após o término do regime 3HP, tendo sido considerada independente da rifapentina.

Principal conclusão: o 3HP pode ser utilizado com segurança com a TAR com base em dolutegravir, sem que seja necessário ajustar as doses desta droga. Estes resultados permitem aos governos nacionais adotar com confiança o 3HP nos programas de combate ao HIV. Os financiadores, inclusive o Plano de Emergência do Presidente para Alívio da AIDS (PEPFAR) e o Fundo Global, devem apoiar os países a adquirir o 3HP para TPT como parcela essencial do pacote de tratamento clínico de pacientes vivendo com o HIV.

E quanto às pessoas que usam drogas? A prevalência da infecção por TB e a incidência da doença é maior entre os usuários de drogas.²⁰ A rifapentina não tem sido estudada de maneira sistemática em pessoas que usam drogas. Contudo, sabe-se que a rifampicina reduz a exposição a **terapias de substituição de opióides** (TSOs), como metadona e buprenorfina.²¹ Em algumas pessoas, isso resulta em síndrome de abstinência dos opióides. Por esse motivo, as pessoas que recebem o 3HP em conjunto com as TSOs devem ser monitoradas atentamente quanto a sinais de síndrome de abstinência dos opióides e outros eventos adversos. O aumento das doses de metadona ou buprenorfina enquanto se recebe as rifamicinas pode diminuir os riscos de síndrome de abstinência. O uso da TPI é seguro entre usuários de drogas, embora seja importante monitorar atentamente a sua hepatotoxicidade.²² O uso de drogas jamais deve ser assumido como uma justificativa abrangente para negar a TPT a alguém; os profissionais de saúde são responsáveis por administrar proativamente e com segurança as interações medicamentosas entre os usuários de drogas.

TSO é um tipo de intervenção para a redução de danos advindos do uso de drogas. A TSO trata a dependência de opióides, substituindo estes (a heroína, por exemplo) por drogas prescritas que podem lidar com anseios descontrolados por opióides ou reduzi-los, evitando a síndrome de abstinência súbita.

IV. INFORMAÇÕES DE DOSAGEM DA RIFAPENTINA

Atualmente, a rifapentina está disponível em comprimidos de 150 mg (miligramas).

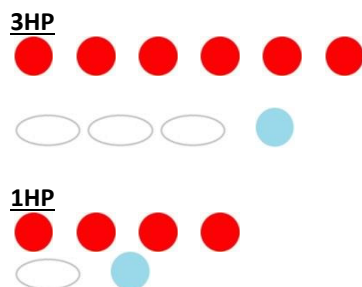
- No regime **3HP** para adultos, administram-se 900 mg de rifapentina com 900 mg de isoniazida (apresentada em comprimidos de 300 mg), juntamente com o suplemento de vitamina B6. Isso significa que cada dose do 3HP requer a ingestão de 10 comprimidos (veja a ilustração).
- No regime **1HP** para adultos, 600 mg de rifapentina são administrados conjuntamente com 300 mg de isoniazida e vitamina B6. Isso significa que cada dose do 1HP requer a ingestão de seis comprimidos.

EXEMPLO: Contagem de comprimidos por dose nos regimes 3HP e 1HP de acordo com diferentes formulações de rifapentina e isoniazida

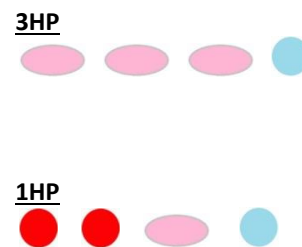
3HP = 900 mg de isoniazida (INH) com 900 mg de rifapentina (RPT), mais vitamina B6
 1HP = 300 mg de INH com 600 mg de RPT, mais vitamina B6

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

Contagem de comprimidos de INH = 300 mg e RPT = 150 mg



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



A redução da carga de comprimidos nos regimes 3HP e 1HP melhoraria a sua aceitação, ao facilitar a administração completa de cada dose às pessoas. Diversos fabricantes de drogas genéricas estão desenvolvendo novas formulações de rifapentina que reduziram a carga de comprimidos, ao oferecer esta droga como comprimido de 300 mg ou combinar 300 mg de rifapentina e de isoniazida em uma dose fixa.

Quando tomar a rifapentina: se possível, as pessoas deverão tomar a rifapentina juntamente com o alimento, já que o seu consumo às refeições (especialmente se estas contiverem algum lipídio) aumenta a sua **biodisponibilidade**.

Não se surpreenda: os comprimidos de rifapentina são vermelhos e, portanto, as pessoas que tomarem a droga poderão verificar a mudança de cor em sua urina, suor ou lágrimas para vermelho ou cor de laranja. Este efeito é inofensivo e desaparecerá logo após o término do tratamento.

V. ACESSO À RIFAPENTINA

A rifapentina é uma droga antiga, descoberta na década de 1960. Isso significa que qualquer **patente** associada à rifapentina já está vencida há muito tempo.²³ Apesar desse longo histórico e da ausência de barreiras de propriedade intelectual, o acesso à rifapentina é limitado pelo seu preço elevado, número limitado de fornecedores com garantia de qualidade e com registro em poucos países (veja a tabela à p. 7).

Até recentemente, a Sanofi era o único fornecedor da rifapentina com garantia de qualidade. Este monopólio contribuiu para o preço elevado da droga. No início de 2019, um fabricante de genéricos da Índia se candidatou a receber a prequalificação pela OMS para produzir uma combinação de dose fixa de 3HP.²⁴ Prevê-se que pelo menos um outro fabricante de genéricos pleiteará em breve a prequalificação de um produto contendo a rifapentina. A introdução de formulações genéricas de rifapentina **com garantia de qualidade** deverá melhorar a disponibilidade, o acesso e a acessibilidade de preços da droga, quando se iniciar a concorrência entre os diversos fornecedores. Porém, a garantia de que a rifapentina se tornará acessível de forma justa a todos os que poderão se beneficiar desta droga essencial para a prevenção da TB exigirá vigilância e ação por parte dos ativistas.

VI. TOME UMA ATITUDE! PRINCIPAIS MENSAGENS DE DEFESA DOS DIREITOS

A terapia preventiva da TB salva vidas. Não há dúvidas de que a TPT salva vidas, evita a doença e impede o sofrimento. Algumas das mais contundentes provas vêm do ensaio TEMPRANO, que estudou a TPI entre PVHIV na Costa do Marfim. Os participantes que receberam a TPI tiveram uma redução de 37% na mortalidade, independentemente de estarem recebendo a TAR, sendo que os que recebiam a TPI e a TAR tiveram a maior proteção contra a doença grave e morte.²⁵ Vários milhões de mortes por TB poderiam ter sido evitadas se a TPI tivesse sido implementada mundialmente quando a OMS recomendou o seu uso programático em 2008.²⁶ A TPT de curto prazo com base na rifapentina poderá ter um potencial até maior de salvar vidas. *Os ativistas devem exigir que a TPT seja oferecida a todas as pessoas sob risco de contrair a TB e conscientizar as comunidades afetadas pela TB acerca da TPT, para que as pessoas exijam o acesso à TPT como seu direito.*

BIODISPONIBILIDADE é a quantidade de uma droga que entra na circulação depois de ter sido ingerida, sendo, portanto, capaz de provocar um efeito ativo.

PATENTES são um tipo de propriedade intelectual, um tipo de “direito à propriedade” que permite aos proprietários de um produto patenteado impedir que outros o produzam ou vendam por um período de tempo.

Uma droga **COM GARANTIA DE QUALIDADE** é aquela que foi avaliada e aprovada por uma autoridade regulatória rigorosa (a Administração de Alimentos e Drogas dos EUA, a Agência Europeia de Medicamentos e o programa de prequalificação da OMS, por exemplo).

TABELA: PRODUTOS CONTENDO RIFAPENTINA NO MERCADO E EM ESTÁGIOS AVANÇADOS DE DESENVOLVIMENTO

Que empresas produzem a rifapentina?	Quais produtos que elas produzem contêm a rifapentina?	Quanto custa a rifapentina?	Em que países já se registrou a rifapentina para o tratamento da infecção pela TB?
Sanofi	RPT: comprimido de 150 mg	<p>Nos EUA: RPT 150 mg = US\$ 24 por cartela com 24 comprimidos</p> <p>Isso equivale a US\$ 72 pela RPT em um tratamento completo de 3HP</p> <p>Mediante o Fundo Mundial dos Medicamentos: RPT 150 mg = US\$ 15 por cartela com 24 comprimidos</p> <p>Isso equivale a US\$ 45 pela RPT em um tratamento completo de 3HP</p>	<p>Até o dia 1º de março de 2019, a Sanofi havia registrado a rifapentina nos Estados Unidos (2014), em Formosa (2017), Hong Kong (2017), nas Filipinas (2018), na Tailândia (2018), Indonésia (2018) e na África do Sul (2018).</p> <p>Isso abrange quatro dentre 30 países com alta carga de TB e três dentre 30 países com alta carga de TB e HIV.</p> <p>Além disso, a Sanofi solicitou o registro da rifapentina na Índia.</p>
Sanofi	<p>Comprimido combinado de 3HP de dose fixa solúvel em água para uso pediátrico (150 mg de INH, 150 mg de RPT)</p> <p>Comprimido de RPT não combinada solúvel em água para uso pediátrico (100 mg de RPT)</p>	<i>Em avaliação em um estudo clínico; ainda não comercializado</i>	Não disp.
1º fornecedor genérico	Comprimido de 3HP de combinação de dose fixa (300 mg de INH, 300 mg de RPT)	<i>Aprovação em aberto na prequalificação pela OMS e pelo Painel de Especialistas do Fundo Global para Produtos Farmacêuticos (ERP) (encaminhado para prequalificação pela OMS em fevereiro de 2019; aceito para análise pelo ERP do Fundo Global em março de 2019)</i>	Não disp.
2º fornecedor genérico	Comprimido de RPT de 300 mg	<i>Em desenvolvimento; encaminhamento para prequalificação pela OMS previsto para 2019</i>	Não disp.
<p>ERP = Painel de Especialistas do Fundo Global para Produtos Farmacêuticos; FDC = combinação de dose fixa; INH = isoniazida; mg = miligrama; PQ = prequalificação da OMS; RPT = rifapentina</p> <p>Notas:</p> <p>1. A rifapentina também está registrada no Chile, embora este produto não seja fabricado pela Sanofi.</p> <p>2. A rifapentina é produzida na China, embora este produto não tenha garantia de qualidade.</p>			

A rifapentina é um medicamento essencial para o combate da TB e um pilar dos novos Regimes da TPT. Todos os países deverão dispor de diretrizes para a TPT que incluam o 3HP (e o 1HP, após a sua aprovação pela OMS). Os países deverão atualizar com rapidez suas diretrizes quando os dados sobre o uso do 3HP durante a gestação e em crianças de até dois anos de idade estiverem disponíveis. As diretrizes deverão responder às **pesquisas em curso**, para desenvolver regimes ainda mais seguros e breves. Os financiadores internacionais, especialmente o Fundo Global e o PEPFAR, deverão apoiar financeiramente a intensificação, por parte dos países, da adoção da TPT com base na rifapentina como rotina e parte integral dos programas de TB e HIV. *Os ativistas devem responsabilizar os governos nacionais e as agências financiadoras pela implementação da TPT com base na rifapentina, em harmonia com as diretrizes globais e a evolução das evidências científicas.*

É necessário que o preço da rifapentina caia! O preço elevado da rifapentina fixado pela Sanofi é um impedimento importante ao seu uso disseminado a curto prazo. O acesso equitativo e sustentável à rifapentina dependerá de reduções substanciais nos seus preços. Com base nos custos de fabricação da rifapentina, e assumindo-se um volume de vendas suficiente, o 3HP deverá custar pelo menos US\$ 10 por paciente (e no máximo US\$ 15 por paciente, em volumes mais baixos). Para que se possa atingir este preço mais econômico, é necessário que diversos fatores entrem em jogo:

1. É necessário que outros fornecedores entrem no mercado. A previsão de entrada no mercado de pelo menos dois fabricantes de drogas genéricas é um sinal de que o monopólio da Sanofi sobre a rifapentina com garantia de qualidade terminará. Todos os fornecedores deverão fixar o preço da rifapentina ao alcance dos programas de TB.
2. Os volumes deverão aumentar e os compradores deverão colaborar para concentrar a demanda e negociar preços mais baixos. A aquisição concentrada mediante a compra da rifapentina através do Fundo Mundial dos Medicamentos (FMM) contribuiria para consolidar a demanda e criar uma dinâmica de mercado previsível e positiva, que estimularia a queda dos preços à medida que os volumes aumentassem.
3. *Os ativistas devem apoiar a entrada de fabricantes de drogas genéricas; pressionar a Sanofi e outras empresas fabricantes de drogas genéricas a fixar um preço justo para a droga; estimular a demanda pela rifapentina na comunidade; e encorajar os governos a concentrar a demanda mediante a compra da rifapentina através do FMM.*

A rifapentina é uma mercadoria pública global. O preço elevado da rifapentina é indefensável, considerando-se que o **financiamento público** foi o responsável pela grande maioria das pesquisas que estão por trás do 3HP e do 1HP. A Sanofi não é a inovadora original por trás da rifapentina. Comercializada por diversas empresas farmacêuticas ao longo de cinco décadas, “a rifapentina já teve muitos proprietários privados e patrocinadores públicos em geral.”²⁷ O público tem o direito de se beneficiar de investimentos públicos em ciência. A Sanofi e outros fabricantes têm, portanto, a obrigação de tornar a rifapentina acessível a todos, de maneira que honre o status da droga como uma mercadoria global desenvolvida principalmente com recursos públicos. *Os ativistas deverão responsabilizar a Sanofi e os fabricantes de drogas genéricas pela fixação de preços acessíveis da rifapentina e pelo registro disseminado da droga.*

A disponibilização da TPT deverá sempre se pautar pelos direitos humanos e pelo respeito às pessoas. A decisão de tomar a TPT (ou não) deverá ser sempre uma opção individual feita com base em informações completas, sem coerção. Por definição, as pessoas infectadas pela tuberculose não são doentes e, portanto, não representam riscos às outras. O risco de que a infecção pela TB evolua para a doença é muito maior em alguns grupos, como as PVHIV, crianças muito jovens e pessoas recém-infectadas. Contudo, em geral, apenas 5 a 10% das pessoas infectadas pela tuberculose desenvolverão a TB ativa em algum momento de suas vidas. Como o tratamento está sempre associado ao risco de efeitos colaterais, é necessário considerar cada risco e vantagem relativa de se tomar a TPT, para tomar decisões informadas. O Conselho de Ética em TB da OMS declarou claramente que jamais se deve obrigar a administração de TPT.²⁸ *Os ativistas devem conscientizar as comunidades acerca da TPT com base na rifapentina, divulgar conhecimentos sobre como evitar a TB nas comunidades e garantir que os esforços de prevenção da TB se baseiem nos direitos humanos e no respeito à tomada individual de decisões.*

Precisa de mais informações sobre as **PESQUISAS EM CURSO** em TPT com base na rifapentina? Leia o relatório preditivo de 2018 da TAG que trata da prevenção da TB! www.pipelinerreport.org

Grandes **FINANCIADORES PÚBLICOS** que apoiam os esforços para desenvolver a rifapentina incluem os Centros de Controle e Prevenção de Doenças dos EUA, os Institutos Nacionais de Saúde dos EUA, a Agência Norte-Americana para o Desenvolvimento Internacional, a Unitaid e a Parceria Europeia e dos Países em Desenvolvimento para Ensaios Clínicos.

VII. COMO SUPERAR A RESISTÊNCIA À IMPLEMENTAÇÃO DA TPT

Os ativistas ouvirão muitas desculpas para não implementar a TPT. Os exemplos abaixo incluem algumas desculpas comuns para não se adotar a TPT, juntamente com as evidências e os argumentos que os ativistas podem usar para invalidá-las.

DESCULPA: Não há um teste adequado para a infecção pela TB nem para prever quem, dentre as pessoas infectadas, evoluirá para a doença ativa, portanto não sabemos quem deverá ser tratado com a TPT.

RESPOSTA: As diretrizes da OMS não requerem um teste para detectar a infecção antes de se iniciar a TPT em PVHIV ou nos contatos infantis residenciais que tiverem menos de cinco anos de idade.²⁹ Esses dois grupos correm riscos muito maiores de contrair a TB, o que torna a consideração dos riscos e das vantagens favorável à adoção da TPT, mesmo sem testar a infecção. Os testes atuais para detectar a infecção por TB são imperfeitos e caros, além de apresentar diversas advertências importantes, das quais a mais significativa é que não medem diretamente a infecção nem o risco de evolução para a TB ativa (os testes atuais para a infecção por TB incluem a prova cutânea da tuberculina [PCT] e o ensaio de liberação do interferon-gama [ELIG]). Portanto, os testes jamais devem ser uma barreira para disponibilizar a TPT para pessoas vivendo com o HIV e crianças pequenas. Nos outros grupos, os testes de infecção cumprem duas funções úteis: 1) o resultado de um teste pode auxiliar as pessoas a decidirem se tomarão a TPT e 2) um teste positivo pode auxiliar os médicos a identificarem as pessoas que mais provavelmente se beneficiarão da TPT (em geral, as pessoas com um teste positivo se beneficiam mais da TPT do que as que não o tiverem). Em todas as pessoas, é necessário eliminar sempre a possibilidade de TB ativa antes de se iniciar a TPT, independentemente do seu status HIV ou de sua idade.

DESCULPA: A administração da TPT estimula o desenvolvimento da TB resistente a drogas.

RESPOSTA: Não há evidências de que a TPT promova o desenvolvimento da TB resistente a drogas. Uma revisão de seis ensaios envolvendo regimes de TPT com base na rifamicina (3HP e 3HR, por exemplo) não revelou riscos estatísticos significativamente maiores de resistência à rifamicina entre pessoas que receberam esses regimes, comparadas às pessoas que receberam uma TPT sem a rifamicina ou placebo.³⁰ Do mesmo modo, uma revisão de 13 estudos sobre TPI publicados desde 1951 não revelou riscos significativamente maiores de TB resistente à isoniazida entre as pessoas que receberam a TPI comparadas às que receberam placebo.³¹ A grande maioria de casos de TB resistente a drogas decorre do tratamento inadequado da TB ativa. Em vez de suspender a TPT por receio à TB resistente a drogas, os programas de TB devem 1) garantir que todas as pessoas que iniciarem a TPT deverão ser primeiramente testadas quanto à TB ativa; 2) promover a conclusão do tratamento ao oferecer opções de TPT de curta duração, como o 3HP; e 3) diagnosticar e tratar todas as pessoas com TB resistente a drogas, para impedir a sua disseminação.

DESCULPA: Os programas de TB estão sobrecarregados com o tratamento da TB ativa. A TPT desviará a atenção e os recursos que se destinariam ao tratamento da TB.

RESPOSTA: Tratamento versus prevenção é um conflito antigo, desgastado e falacioso. Precisamos abandonar a mentalidade de austeridade, segundo a qual os programas de TB podem atuar apenas em uma frente por vez. Esta mentalidade de alternativas mutuamente exclusivas aprisiona as comunidades afetadas pela TB em uma falsa economia de soluções parciais. Impedir o acesso das pessoas a intervenções como a TPT que comprovadamente reduzem o sofrimento é uma violação dos direitos humanos à saúde e ao progresso científico. Ao considerarmos diferentes intervenções ligadas à TB, precisamos adotar uma mentalidade mais inclusiva. Atualmente, os programas de TB precisam fazer mais do que diagnosticar e tratar a doença ativa. Os programas de TB devem identificar ativamente a TB na comunidade (busca ativa de casos), efetuar o rastreamento de contatos após ter diagnosticado a TB em alguém, oferecer a TPT aos contatos das pessoas com TB e apoiar as pessoas que estiverem tomando a TPT para concluir o tratamento.

Um programa de TB que se concentre apenas no diagnóstico e no tratamento da doença ativa estará cumprindo apenas parte de suas responsabilidades em relação aos direitos humanos e à saúde pública.

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-week 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, Woodrutt 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 treatment latent tuberculosis infection. November 2018. <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. Frick M. The TB prevention pipeline. New York: Treatment Action Group; 2018. www.pipelinerreport.org.
16. Gupta A, Montepiedra G, Aaron L, et al. Randomized trial of isoniazid preventive therapy during or after pregnancy (Abstract 142LB). Presented at: Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2018 March 4–7; Boston, MA. <http://www.croiconference.org/sessions/randomized-trial-safetyisoniazid-preventive-therapy-during-or-after-pregnancy>.
17. U.S. Centers for Disease Control and Prevention (U.S.). Latent tuberculosis infection: a guide for primary health care providers [Internet]. 2019 March 11. <https://www.cdc.gov/tb/publications/ltbi/treatment.htm>.
18. 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.
19. 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.
20. 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: 10.1079/QAL.0b013e3181f9c0b6.
21. McCance-Katz E, Moody D, Prathikanti S, Friedland G, Rainey P. 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.
22. 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.
23. Frick M. TB prevention pipeline report.
24. See World Health Organization. Essential medicines and health productions: prequalification of medicines—FPPs under assessment. <https://extranet.who.int/prequal/content/dossierstatus> (cited 2019 March 18).
25. 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.
26. 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.
27. Frick M. TB prevention pipeline report.
28. World Health Organization. Ethics guidance for the implementation of the end TB strategy. Geneva: World Health Organization; 2017. <https://www.who.int/tb/publications/2017/ethics-guidance/en/>.
29. World Health Organization. Latent TB infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. Geneva: World Health Organization; 2018. <https://www.who.int/tb/publications/2018/latent-tuberculosis-infection/en/>.
30. 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.
31. 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.

TAG

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



www.redetb.org.br

Tradução: Ricardo Dell'Aera Dannemann - Revisão do texto em português: Giselle Israel

