

ICAP Journal Club

O Journal Club do ICAP foi criado para informar a equipe e os colegas do ICAP sobre a literatura científica mais recente, fornecendo um resumo sucinto e uma análise crítica de estudos importantes e discutindo as implicações da pesquisa no trabalho clínico.

Artigo

Dorman SE, Nahid P, Kurbatova EV, et al. **Four-Month Rifapentine Regimens with or without Moxifloxacin for Tuberculosis.** *N Engl J Med.* 2021;384(18):1705-1718.

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2033400>

Resumo do estudo

O Tuberculosis Trials Consortium Study 31 / AIDS Clinical Trials Group A5349 (Estudo 31 / A5349) foi um estudo multicêntrico, randomizado, aberto, de fase 3, de não inferioridade que comparou a eficácia e a segurança de regimes de tratamento da tuberculose (TB) que incluíam rifapentina, com ou sem moxifloxacina, por 4 meses, com o regime padrão de 6 meses em participantes com TB pulmonar suscetível a medicamentos.

Cenário de Estudo

- Trinta e quatro locais no Brasil, China (Hong Kong), Haiti, Índia, Quênia, Malawi, Peru, África do Sul, Tailândia, Uganda, Estados Unidos, Vietnã e Zimbábue.

Métodos

- Os participantes tinham ≥ 12 anos de idade e apresentavam TB pulmonar recém-diagnosticada com esfregaço ou Xpert MTB/RIF-positivo que era suscetível a isoniazida, rifampicina e fluoroquinolonas.
- Pessoas com infecção por HIV deveriam ter uma contagem de CD4 ≥ 100 células/milímetro cúbico.
- Os participantes foram designados aleatoriamente (1:1:1) a um dos três regimes:
 - 8 semanas de rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol uma vez ao dia seguidas por 18 semanas de rifampicina e isoniazida uma vez ao dia (grupo controle);
 - 8 semanas de rifapentina, isoniazida, pirazinamida e etambutol uma vez ao dia seguidas por 9 semanas de rifapentina e isoniazida uma vez ao dia (grupo rifapentina);
 - 8 semanas de rifapentina, isoniazida, pirazinamida e moxifloxacina uma vez ao dia seguidas por 9 semanas de rifapentina, isoniazida e moxifloxacina uma vez ao dia (grupo rifapentina-moxifloxacina).
- A rifapentina foi administrada na dose de 1.200 mg/dia e a moxifloxacina na dose de 400 mg/dia. Outros medicamentos foram administrados em doses padrão ajustadas para o peso

corporal. Os medicamentos de cada regime foram administrados sete dias por semana, incluindo pelo menos cinco dias de terapia presencial observada diretamente por semana.

- A randomização foi estratificada de acordo com o local do estudo, a presença de cavitação na radiografia de tórax e o status de HIV.
- Os participantes foram avaliados nas semanas 2, 4, 8, 12, 17, 22, 26 e, em seguida, a cada três meses, do 9º ao 18º mês. Amostras de escarro foram coletadas para culturas de micobactérias em todas as visitas programadas na semana 17 ou após essa data.
- O teste fenotípico de suscetibilidade medicamentosa a pelo menos isoniazida, rifampicina e fluoroquinolonas foi realizado nos isolados de *M. tuberculosis* obtidos no início do estudo e no primeiro de quaisquer isolados obtidos na semana 17 ou após essa data.
- O desfecho de eficácia primário foi a sobrevivência livre de TB 12 meses após a randomização.
- O status do desfecho primário foi determinado para cada participante da seguinte forma:
 - O status favorável foi atribuído se um participante estivesse vivo e livre de TB aos 12 meses, tivesse um resultado *M. tuberculosis*-negativo na cultura de escarro no mês 12 ou fosse incapaz de produzir escarro, ou produzisse escarro que estava contaminado, mas sem evidência de *M. tuberculosis*.
 - O status desfavorável foi atribuído se um participante tivesse culturas *M. tuberculosis*-positivas de duas amostras de escarro na semana 17 ou após essa data sem uma cultura negativa intermediária; tivesse morrido, deixado o estudo ou perdido o acompanhamento durante o período de tratamento com uma cultura positiva na última consulta; tivesse morrido de TB durante o acompanhamento pós-tratamento; ou tivesse recebido tratamento adicional para TB.
 - O status não era avaliável se um participante não tivesse um desfecho desfavorável e atendesse a qualquer um dos seguintes critérios: não compareceu à visita do mês 12, mas teve uma cultura negativa na última consulta; teve mudança de tratamento por causa da gravidez; morreu de causa não relacionada à TB durante o período de acompanhamento; recebeu tratamento adicional para TB após a identificação de reinfecção exógena; ou morreu de acidente ou causa violenta durante o período de tratamento.
- Outros desfechos de eficácia incluíram o tempo para a conversão estável de culturas de escarro em negativas, definidas como duas culturas negativas sem uma cultura positiva intermediária.
- O desfecho de segurança primário foi um evento adverso de grau 3 ou superior com início durante o período de tratamento, definido como o período durante o qual os medicamentos do estudo foram administrados e até 14 dias após a última dose.
- A análise de eficácia primária foi realizada nas populações microbiologicamente elegíveis e com análises avaliáveis.
 - A população microbiologicamente elegível incluiu todos os participantes, exceto aqueles que não tinham evidência de culturas *M. tuberculosis*-positivas, tinham TB

- resistente a isoniazida, rifampicina ou fluoroquinolonas, ou que foram inscritos em violação dos critérios de elegibilidade.
- A população avaliável incluiu participantes na população microbiologicamente elegível que atenderam aos critérios para status favorável ou desfavorável com relação ao desfecho primário.
- A margem de não inferioridade foi fixada em 6,6 pontos percentuais.

População de estudo e seguimento

- Entre janeiro de 2016 e outubro de 2018, 5.124 pessoas foram submetidas a triagem e 2.516 foram designadas para um grupo de tratamento.
- Destas, 173 participantes foram excluídos da população microbiologicamente elegível, que compreendia 2.343 participantes (768 no grupo controle, 791 no grupo rifapentina-moxifloxacina e 784 no grupo rifapentina).
- A população avaliável compreendeu 2.234 participantes (726 no grupo controle, 756 no grupo rifapentina-moxifloxacina e 752 no grupo rifapentina).
- As características demográficas e clínicas basais dos participantes foram semelhantes nos três grupos de tratamento. A idade média dos participantes foi de 31 anos (variação de 13 a 81), 71% eram do sexo masculino, 72% eram negros, 8% eram HIV-positivos, 77% tinham cavitação na radiografia de tórax e 11% tinham um curso anterior de tratamento de TB.
- Entre a população microbiologicamente elegível, 94,8% no grupo controle, 96,0% no grupo rifapentina-moxifloxacina e 96,2% no grupo rifapentina foram retidos no ensaio até o final do acompanhamento de 12 meses ou conhecidos morreram durante este período.

Resultados de Eficácia

- O regime de rifapentina-moxifloxacina não foi inferior ao regime de controle para ambas as populações de análise.
 - Na população microbiologicamente elegível, um desfecho desfavorável ocorreu em 15,5% dos participantes no grupo rifapentina-moxifloxacina e em 14,6% no grupo controle (diferença absoluta ajustada 1,0%; intervalo de confiança [IC] de 95% -2,6 a 4,5) .
 - Na população avaliável, um desfecho desfavorável ocorreu em 11,6% do grupo rifapentina-moxifloxacina e em 9,6% do grupo controle (diferença absoluta ajustada 2,0%; IC 95% -1,1 a 5,1).
- O regime de rifapentina não apresentou não-inferioridade ao regime de controle em nenhuma das populações de análise, com uma diferença absoluta ajustada de 3,0% (IC de 95% -0,6 a 6,6) na população microbiologicamente elegível e 4,4% (IC de 95% 1,2 a 7,7) na população avaliável.
- As análises de sensibilidade, incluindo nas populações por protocolo e com intenção de tratar, foram consistentes com os achados das análises primárias.
- O tempo para conversão estável de culturas de escarro em negativas foi menor nos grupos de regime de 4 meses, com taxas de risco para meios líquidos de 1,4 (IC 95% 1,2 a 1,5) no

grupo rifapentina-moxifloxacina e 1,3 (IC 95% 1,2 a 1,4) no grupo rifapentina, em comparação ao grupo controle.

- Entre os participantes da população microbiologicamente elegível, a conversão da cultura em meio líquido ocorreu em até 8 semanas em 63,4% daqueles no grupo controle, 78,5% daqueles no grupo rifapentina-moxifloxacina e 74,2% daqueles no grupo rifapentina.

Desfechos de segurança

- Nenhuma diferença foi encontrada na ocorrência de eventos adversos de grau 3 ou superior durante o período de tratamento entre o grupo rifapentina-moxifloxacina e o grupo controle (18,8% vs. 19,3%; diferença ajustada -0,6%; IC 95% -4,3 a 3,2).
- A porcentagem de participantes que tiveram um evento adverso de grau 3 ou superior durante o período de tratamento foi menor no grupo rifapentina (14,3%) do que no grupo controle (diferença ajustada -5,1%; IC 95% -8,7 a -1,5).
- A mortalidade por todas as causas durante o período de tratamento foi semelhante entre os regimes de tratamento (0,8% no grupo controle, 0,4% no grupo rifapentina-moxifloxacina e 0,5% no grupo rifapentina).
- Ao observar os eventos adversos conhecidos por estarem associados a um medicamento, a porcentagem de participantes com nível de transaminase de grau 3 ou superior foi semelhante em todos os regimes de tratamento. Uma porcentagem maior de participantes nos grupos de regime à base de rifapentina tinha um nível de bilirrubina total sérica de grau 3 ou superior em comparação com o grupo de controle (1,0% no grupo controle, 3,3% no grupo rifapentina-moxifloxacina e 2,4% no grupo rifapentina).
- Distúrbios cardíacos de grau 3 ou superior foram relatados em 3 participantes (0,4%) no grupo rifapentina-moxifloxacina durante o período de tratamento e, destes, apenas um evento foi considerado relacionado ao regime do ensaio (palpitações com prolongamento QT).
- Nenhuma diferença foi encontrada na descontinuação prematura entre o grupo rifapentina-moxifloxacina e o grupo controle (diferença de risco -1,0%; IC 95% -3,6 a 1,6). No entanto, a descontinuação prematura ocorreu com menos frequência com o regime de rifapentina do que com o regime de controle (diferença de risco -3,3%; IC de 95% -5,7 a -0,9).

Análise crítica

Este estudo multicêntrico, randomizado, aberto, de fase 3 demonstrou que um regime de 4 meses contendo rifapentina e moxifloxacina não foi inferior ao regime padrão de 6 meses para o tratamento de TB pulmonar suscetível a medicamentos. No entanto, um regime de 4 meses contendo rifapentina sem moxifloxacina não atendeu aos critérios de não inferioridade em comparação com o regime padrão. A incidência de eventos adversos

de grau 3 ou superior foi semelhante no grupo rifapentina-moxifloxacina e no grupo controle, e foi ligeiramente menor no grupo rifapentina.

Os seguintes pontos devem ser considerados ao interpretar os achados do estudo:

- O desenho do ensaio não permitiu cegar os participantes ou funcionários nos locais de ensaio para a designação de grupo. No entanto, os microbiologistas que manipularam as amostras de escarro e a equipe do centro de coordenação de dados desconheciam a designação dos grupos.
- No total, 8% dos participantes do ensaio estavam coinfectados com HIV e apenas 3% tinham menos de 18 anos, o que limita a capacidade de comparar os regimes nessas populações.
- Participantes com doença hepática, síndrome do QT longo conhecida e mulheres grávidas ou amamentando foram excluídos do estudo, portanto, a segurança dos regimes do estudo nesses grupos é desconhecida.
- Apesar de uma maior incidência de hiperbilirrubinemia nos grupos de regime à base de rifapentina, não houve diferença na proporção de participantes que atendiam aos critérios de lesão hepática induzida por drogas.
- Não houve evidência clínica de risco aumentado de cardiotoxicidade, embora o monitoramento eletrocardiográfico, que poderia detectar o prolongamento QT subclínico associado à moxifloxacina, não fosse um componente necessário do estudo.
- Apenas os participantes com suscetibilidade medicamentosa demonstrada à isoniazida, rifampicina e fluoroquinolonas foram incluídos. No entanto, testes rápidos de suscetibilidade medicamentosa, especialmente para moxifloxacina e isoniazida, não estão prontamente disponíveis em muitos ambientes do mundo real.
- Os alimentos melhoram a absorção da rifapentina no intestino, especialmente os alimentos com alto teor de gordura. Neste estudo, os participantes foram aconselhados a tomar rifapentina dentro de uma hora após a ingestão de alimentos, independentemente do teor de gordura, pois isso foi considerado mais viável em diversos ambientes.

Implicações

Este estudo multicêntrico, randomizado, aberto, de fase 3 descobriu que um regime mais curto de 4 meses contendo rifapentina e moxifloxacina não foi inferior ao regime padrão de 6 meses para o tratamento de tuberculose pulmonar suscetível a medicamentos e teve um perfil de segurança semelhante. Esses resultados sugerem que os programas devem considerar a inclusão do regime de teste de 4 meses como uma opção para o tratamento da TB. Um curso mais curto de tratamento tem o potencial de reduzir custos e conservar

os recursos do programa de TB, ao mesmo tempo em que melhora muito a experiência das pessoas que recebem tratamento para a doença.