

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

Swindells S, Ramchandani R, Gupta A, et al for the BRIEF TB/A5279 Study Team. **One Month of Rifapentine plus Isoniazid to Prevent HIV-Related Tuberculosis.** *N Engl J Med.* 2019;380(11):1001–1011. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1806808>.

Resumo do estudo

Este ensaio randomizado, aberto, de não inferioridade, comparou a eficácia e a segurança de um regime de um mês de rifapentina mais isoniazida diária a nove meses de isoniazida isolada como tratamento preventivo da tuberculose (TPT) em adultos e adolescentes HIV-positivos.

Cenário de Estudo

- Quarenta e cinco unidades sanitarias em 10 países da África, Ásia, América do Sul, América do Norte e Caribe.

Métodos

- Os participantes elegíveis tinham infecção por HIV confirmada, idade acima de 13 anos e viviam em uma área com uma prevalência de tuberculose (TB) > 60 casos por 100.000 habitantes, ou tinham teste positivo para tuberculose latente.
- Foram excluídas do estudo gestantes e lactantes, pessoas com enzimas hepáticas elevadas, que pesassem menos de 30 quilos, tivessem ou suspeitassem de tuberculose ativa ou tivessem recebido recentemente tratamento para TB.
- Os participantes foram estratificados por status de terapia antiretroviral (TARV) e contagem de células CD4 no início e randomizados (1:1) para receber quatro semanas de rifapentina diária (dose de 300 miligramas para indivíduos <35 quilogramas, 450 miligramas para 35-45 quilogramas e 600 miligramas para >45 quilogramas), mais 300 miligramas de isoniazida diária (grupo de um mês) ou 36 semanas de isoniazida isolada a uma dose de 300 miligramas por dia (grupo de nove meses). Todos os participantes receberam piridoxina com cada dose de medicação.
- Os participantes foram acompanhados por pelo menos três anos e consultas do estudo foram realizadas nas semanas 2, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 36 e a cada 12 semanas a partir de então.
- A conclusão do tratamento foi definida como adesão autorreportada ao regime do estudo. Os participantes do grupo de um mês receberam oito semanas para concluir o tratamento, enquanto os participantes do grupo de nove meses tiveram permissão para acomodar 54 semanas, para possíveis interrupções.
- O desfecho primário foi um diagnóstico de TB ativa, morte por TB ou morte por causa desconhecida.

- Os desfechos secundários incluíram eventos adversos e efeitos colaterais relacionados aos medicamentos.
- A margem de não inferioridade foi fixada em 1,25 para o limite superior do intervalo de confiança (IC) de 95% para a diferença entre grupos no número de eventos por 100 pessoas-ano.
- Um método modificado de intenção de tratar foi usado para a análise primária, que incluiu todos os participantes que receberam pelo menos uma dose de um dos medicamentos do estudo.

População de estudo e seguimento

- De maio de 2012 a novembro de 2014, 3.696 indivíduos foram avaliados para elegibilidade, dos quais 3.000 foram randomizados.
- Daqueles randomizados, 14 nunca receberam uma dose de medicação e foram excluídos da análise, com 1.498 incluídos no grupo de nove meses e 1.488 no grupo de um mês.
- A maioria dos participantes eram do sexo feminino (54%) e da África (52%). A idade média foi de 35 anos (intervalo interquartil [IQR], 28-43).
- Os participantes tiveram uma contagem mediana de CD4 de 470 células por milímetro cúbico (IQR, 346-635). Cinquenta por cento estavam recebendo TARV na entrada do estudo e 77% daqueles em TARV tinham carga viral indetectável (<40 cópias/mililitro).
- A maioria dos participantes (97%) era de áreas com alta prevalência de TB, e 23% tiveram um teste tuberculínico positivo e/ou um resultado positivo no teste de liberação de interferon- γ .
- A adesão autorreportada ao tratamento foi >90% em cada grupo; o tratamento foi concluído em 97% dos participantes no grupo de um mês e em 90% daqueles no grupo de nove meses ($p < 0,001$).
- No total, 18% dos participantes em cada grupo foram abandonados e o tempo médio de participação no estudo foi de aproximadamente 3,3 anos.

Desfecho Primário

- O desfecho primário ocorreu em 2% (32/1488) dos participantes no grupo de um mês e em 2% (33/1498) dos participantes no grupo de nove meses, com taxas de incidência de 0,65 e 0,67 por 100 pessoas-anos (py), respectivamente, para uma diferença entre grupos de -0,02 por 100 py (IC 95%, -0,35 a 0,30).
- A TB ativa foi responsável por 91% (29/32) dos eventos no grupo de um mês e por 79% (26/33) dos eventos no grupo de nove meses.
- A taxa de incidência de desfecho primários foi maior entre aqueles com evidência de infecção latente por TB (0,90 por 100 py no grupo de um mês e 0,97 por 100 py no grupo de nove meses), e entre aqueles que não estavam em TARV no momento da inscrição (0,75 por 100 py e 0,72 por 100 py nos grupos de um e nove meses, respectivamente), embora essas diferenças não tenham sido estatisticamente significantes.
- Entre os participantes com uma contagem de CD4 <250 células por milímetro cúbico no início, a incidência do desfecho primário foi maior no grupo de um mês do que no grupo de nove meses (1,93 por 100 py e 1,28 por 100 py, respectivamente), enquanto entre aqueles com uma contagem de CD4 >250 células por milímetro cúbico, a incidência foi menor no grupo de um mês do que no grupo de nove meses (0,47 por 100 py e 0,59 por

100 py, respectivamente), porém nenhuma dessas diferenças foi estatisticamente significativa.

Desfechos Secundários

- A descontinuação do tratamento devido a efeitos tóxicos ocorreu em 1% (n = 16) dos participantes no grupo de um mês e em 2% (n = 25) no grupo de nove meses.
- A razão de probabilidade proporcional para descontinuar ou suspender o regime experimental foi de 2,09 (IC 95% 1,32-3,33), favorecendo o regime de um mês.
- Eventos adversos graves de qualquer grau ocorreram em 6% (n = 83) dos participantes no grupo de um mês e em 7% (n = 108) no grupo de nove meses (p = 0,07).
- Elevações nas enzimas hepáticas de grau 3 ou superior e toxicidade neurológica foram menos comuns no grupo de um mês do que no grupo de nove meses (2% vs. 3% e 1% vs. 2%, respectivamente), enquanto neutropenia de grau 3 ou superior foi mais comum no grupo de um mês (2% vs. 1%).
- Uma análise das taxas de eventos adversos graves combinados de grau 3 e 4 e eventos de segurança direcionados (náuseas e vômitos, erupção cutânea, febre associada a medicamentos, enzimas hepáticas elevadas e neuropatia periférica) mostrou que menos eventos ocorreram no grupo de um mês do que no grupo de nove meses (2,9 vs 4,6 eventos por 100 py, p = 0,01).

Análise crítica

Este ensaio randomizado, aberto, de não inferioridade, demonstrou que um mês de rifapentina mais isoniazida diária não foi inferior a nove meses de isoniazida diária para a prevenção da TB em adultos e adolescentes HIV-positivos. Os participantes que receberam o regime de um mês tiveram uma menor incidência de eventos adversos e foram mais propensos a concluir o tratamento do que aqueles que receberam o regime de nove meses.

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

- Gestantes e lactantes, bem como crianças com idade inferior a 13 anos, foram excluídas deste estudo; portanto, a eficácia e a segurança do regime experimental de um mês permanecem incertas nesses grupos.
- Este ensaio foi iniciado antes que a política global mudasse para tratar todas as pessoas que vivem com o HIV, independentemente da contagem de células CD4. Consequentemente, apenas metade dos participantes estava recebendo TARV no momento da inscrição no estudo, mas mais de 90% estavam em TARV ao final do estudo.
- Apesar do baixo uso de TARV no início do estudo, a incidência geral de TB foi menor que a esperada, o que limitou a capacidade de realizar análises de subgrupos.
- Apenas uma pequena proporção de participantes (13%) teve uma contagem de CD4 <250 células por milímetro cúbico no início, e apenas 2% tiveram uma contagem de CD4 <100 células por milímetro cúbico, limitando a generalização desses achados naqueles com doença por HIV avançada.
- A maioria dos que recebiam TARV no início do estudo estava sob regime baseado em efavirenz (86%); portanto, ainda não está claro se resultados semelhantes seriam

observados com o regime de um mês e esquemas de TARV baseados em inibidores da integrase, como os que contêm dolutegravir. No entanto, existem evidências preliminares de que a rifapentina semanal é segura e não afeta a supressão da carga viral em pacientes em regime de TARV baseado em dolutegravir.¹

Implicações

Este estudo randomizado e aberto mostrou que um regime de um mês de rifapentina mais isoniazida diária (também conhecida como "1HP") não foi inferior à isoniazida diária durante nove meses como TPT em indivíduos HIV-positivos. O regime de um mês também foi considerado seguro, com menos eventos adversos e uma melhor taxa de conclusão do que o regime tradicional de nove meses. Este estudo fornece fortes evidências de que os programas nacionais devem considerar o regime de um mês usado neste estudo como uma opção para o TPT em pessoas que vivem com o HIV. No entanto, o custo do regime 1HP pode ser uma barreira, e ainda existem lacunas nas evidências em torno de seu uso em gestantes e lactantes, crianças e pessoas em regime baseado em dolutegravir.

Referências

1. Dooley, KE, Churchyard, G, Savic, RM et al. Safety and PK of Weekly Rifapentine/Isoniazid (3HP) In Adults with HIV on Dolutegravir. Oral abstract presented at Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, March 2019, Seattle, Washington. Available at: <http://www.croiconference.org/sessions/safety-pk-weekly-rifapentineisoniazid-3hp-adults-hiv-dolutegravir>

Esta sinopse do artigo foi escrita por Cassia Wells. Compartilhe sua opinião sobre este artigo ou sugira um artigo para o Journal Club enviando um e-mail para caw2208@columbia.edu.