

**ESCOLA SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SANTA CASA DE
MISERICÓRDIA DE VITÓRIA - EMESCAM
GRADUAÇÃO EM MEDICINA**

LOUISE MORAIS ALVARENGA
MÍRIA VICENTE WERNERSBACH

**ANÁLISE DA INCORPORAÇÃO DO ESQUEMA 3HP AO
TRATAMENTO DE TUBERCULOSE LATENTE:**

Revisão de escopo

VITÓRIA
2024

LOUISE MORAIS ALVARENGA
MÍRIA VICENTE WERNERSBACH

**ANÁLISE DA INCORPORAÇÃO DO ESQUEMA 3HP AO
TRATAMENTO DE TUBERCULOSE LATENTE:**

Revisão de escopo

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Coordenação do Curso de Graduação em Medicina da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Medicina.

Orientador(a): Prof. Dra. Regina Célia Tonini

VITÓRIA
2024

LOUISE MORAIS ALVARENGA
MÍRIA VICENTE WERNERSBACH

**ANÁLISE DA INCORPORAÇÃO DO ESQUEMA 3HP AO TRATAMENTO DE
TUBERCULOSE LATENTE:**

Revisão de escopo

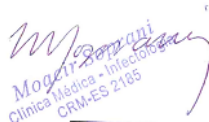
Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à coordenação do curso de graduação em Medicina da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória, EMESCAM, como requisito parcial para obtenção do grau de Bacharel em Medicina.

Aprovada em 09 de Junho de 2024


BANCA EXAMINADORA



Prof.ª Dr.ª. Regina Célia Tonini
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM
Orientadora



Prof. Dr. Moacir Soprani
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM
Avaliador

Documento assinado digitalmente
 CAROLINA ROCIO OLIVEIRA SANTOS
Data: 09/06/2024 15:41:31-0300
Verifique em <https://validar.it.gov.br>

Prof.ª Dr.ª. Carolina Rocio Oliveira Santos
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM
Avaliadora

Dedicamos este trabalho a todos os pacientes e profissionais de saúde que lutam incansavelmente contra a tuberculose. Que este estudo contribua de alguma forma para o avanço no tratamento e controle dessa enfermidade, oferecendo esperança e inspiração para aqueles que estão envolvidos na batalha diária contra a tuberculose.

Agradecemos primeiramente a Deus, cuja orientação e bênçãos estiveram conosco durante todo o processo de elaboração deste trabalho.

Expressamos nossa profunda gratidão à Dra. Regina Tonini e ao Dr. Moacir Soprani pela orientação excepcional, apoio constante e valiosos insights ao longo do desenvolvimento deste estudo. Sua expertise e dedicação foram indispensáveis para a execução deste projeto.

Agradecemos à Faculdade EMESCAM por fornecer o ambiente acadêmico propício para a realização deste estudo e por seu contínuo apoio ao longo de nossa trajetória acadêmica.

Nossos sinceros agradecimentos vão também às nossas famílias e amigos, cujo amor, apoio incondicional e constante encorajamento nos sustentaram nos momentos mais desafiadores.

O essencial é invisível aos olhos.
Pequeno Príncipe

RESUMO

Introdução: Estima-se que um terço da população mundial esteja infectada com o *Mycobacterium tuberculosis* (MTB), dos quais entre 5% e 10% desenvolverão TB ativa durante a vida, sendo esta a segunda principal causa de morte no mundo devido a um único agente infeccioso. Dessa forma, uma estratégia inovadora tem sido investigada para melhorar a eficácia e a adesão ao tratamento da ITBL: a incorporação do esquema de tratamento 3HP. **Objetivos:** Analisar e sintetizar as evidências disponíveis sobre o impacto da incorporação do esquema 3HP ao tratamento da ITBL à nível mundial no que diz respeito à taxa de conclusão, efeitos adversos e custo-efetividade. **Métodos:** Este trabalho foi conduzido por meio de uma Revisão de Escopo, utilizando artigos atualizados pesquisados nas bases de dados Pubmed e a Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) durante o mês de dezembro de 2023, por meio da combinação dos termos ("latent tuberculosis") AND "rifapentine" AND "isoniazid" OR "rifampicin". Foram selecionados seis (06) trabalhos, publicados nos Estados Unidos, Taiwan, Turquia, Paquistão e Tailândia. **Resultados:** Em todos os artigos analisados, o 3HP se demonstrou superior aos esquemas padrões em termos de custo-efetividade, menor incidência de efeitos adversos e, principalmente, taxa de conclusão terapêutica. **Conclusão:** O esquema 3HP demonstrou-se uma opção terapêutica eficaz, com taxas de conclusão do tratamento superiores e potencialmente menor incidência de eventos adversos em comparação com os regimes terapêuticos convencionais. Além disso, a análise econômica sugere que o esquema 3HP é mais custo-efetivo, apresentando uma razão de custo-efetividade incremental favorável em relação aos tratamentos tradicionais. Dessa forma, diante da importância do combate à ILTB e os atuais obstáculos para o seu enfrentamento, a incorporação do esquema 3HP pode contribuir significativamente para a ampliação do programa preventivo contra a doença.

Palavras-chave: Tuberculose Latente, Rifapentina; Isoniazida; Rifampicina

ABSTRACT

Introduction: It is estimated that one-third of the world's population is infected with Mycobacterium tuberculosis (MTB), of which between 5% and 10% will develop active TB during their lifetime, making it the second leading cause of death worldwide due to a single infectious agent. Thus, an innovative strategy has been investigated to improve the effectiveness and adherence to LTBI treatment: the incorporation of the 3HP treatment regimen. **Objectives:** To analyze and synthesize the available evidence on the impact of incorporating the 3HP regimen into LTBI treatment worldwide in terms of completion rate, adverse effects, and cost-effectiveness. **Methods:** This work was conducted through a Scoping Review, using updated articles searched in the Pubmed and Virtual Health Library (VHL) databases during December 2023, through the combination of terms ("latent tuberculosis") AND "rifapentine" AND "isoniazid" OR "rifampicin". Six (06) studies were selected, published in the United States, Taiwan, Turkey, Pakistan, and Thailand. **Results:** In all analyzed articles, 3HP was shown to be superior to standard regimens in terms of cost-effectiveness, lower incidence of adverse effects, and, primarily, therapeutic completion rate. **Conclusion:** The 3HP regimen proved to be an effective therapeutic option, with higher treatment completion rates and potentially lower incidence of adverse events compared to conventional therapeutic regimens. Additionally, economic analysis suggests that the 3HP regimen is more cost-effective, presenting a favorable incremental cost-effectiveness ratio compared to traditional treatments. Thus, given the importance of combating LTBI and the current obstacles to its confrontation, the incorporation of the 3HP regimen can significantly contribute to the expansion of the preventive program against the disease.

Keywords: Latent tuberculosis; Rifapentine; Isoniazid; Rifampicin.

LISTA DE FLUXOGRAMAS

Fluxograma 1 - Diagrama do fluxo da seleção de artigos adaptado PRISMA..... 16

LISTA DE QUADROS

| | |
|---|----|
| Quadro 1 - Estudos incluídos na scoping review classificados de acordo com o título, referência, ano de publicação e país do estudo. | 17 |
| Quadro 2 - Principais resultados de estudos que analisaram conclusão e efeitos adversos do esquema 3HP. | 18 |
| Quadro 3 - Principais resultados de estudos que analisaram conclusão e custo-efetividade do esquema 3HP..... | 18 |

LISTA DE SIGLAS

| | |
|---------|---|
| AIDS | Síndrome da Imunodeficiência Adquirida |
| BVS | Biblioteca Virtual em Saúde |
| CONITEC | Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS |
| DOT | <i>Directly Observed Therapy</i> |
| HIV | Vírus da Imunodeficiência Humana |
| IJB | Instituto <i>Joanna Briggs</i> |
| ILTB | Infecção latente por tuberculose |
| MTB | <i>Mycobacterium tuberculosis</i> |
| OMS | Organização Mundial da Saúde |
| PCC | <i>Population, Concept e Context</i> |
| QALY | <i>Quality-Adjusted Life Year</i> |
| RCEI | Razão de custo-efetividade incremental |
| SUS | Sistema Único de Saúde |
| TB | Tuberculose |
| 3HP | Isoniazida e Rifapentina por 3 meses |
| 9HP | Isoniazida por 9 meses |

SUMÁRIO

| | | |
|---|----------------------------|----|
| 1 | INTRODUÇÃO | 11 |
| 2 | OBJETIVO | 13 |
| 3 | METODOLOGIA | 14 |
| 4 | RESULTADOS | 16 |
| 5 | DISCUSSÃO | 19 |
| 6 | CONSIDERAÇÕES FINAIS | 22 |
| | REFERÊNCIAS | 23 |

1 INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) representa um desafio significativo de saúde pública em todo o mundo, sendo considerada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) a segunda principal causa de morte no mundo devido a um único agente infeccioso, depois da doença por coronavírus (COVID-19), apresentando quase o dobro de mortes que o HIV/ AIDS¹.

Mais de 10 milhões de pessoas continuam a adoecer com TB todos os anos¹. No Brasil, a doença continua a ser uma preocupação, especialmente em determinadas populações consideradas de alto risco, como pessoas vivendo com HIV, em situação de rua, privadas de liberdade, indígenas e aquelas que vivem em aglomerados urbanos e em condições de pobreza².

A TB pode se manifestar de diversas formas, sendo a tuberculose latente (ILT) uma condição em que o *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) permanece encapsulado e metabolicamente inativo dentro do pulmão, sem causar sintomas imediatos de TB ativa. No entanto, o risco de desenvolver a doença persiste, especialmente em indivíduos com comprometimento imunológico, como os infectados pelo HIV ou submetidos a tratamentos imunossupressores³.

Estima-se que um quarto da população mundial esteja infectada com MTB, dos quais entre 5% e 10% desenvolverão TB ativa durante a vida⁴. Dessa forma, a abordagem da ITBL é uma preocupação essencial para os esforços de controle da doença.

De acordo com dados epidemiológicos recentes, o Brasil está entre os países com uma das maiores cargas de TB no mundo, com aproximadamente 103.776 casos notificados anualmente⁵. Em 2022, foram registrados 78.057 casos confirmados, e em 2021, foram registrados 5.072 óbitos, perfazendo um coeficiente de 2,38 óbitos por TB por 100 mil habitantes². Esses números alarmantes destacam a necessidade urgente de estratégias eficazes de controle e tratamento da doença.

Além disso, a taxa de abandono do tratamento da TB é uma preocupação importante para os programas de controle da doença. A OMS estabeleceu metas para melhorar

a cobertura do tratamento da tuberculose. De acordo com as diretrizes mais recentes, a cobertura do tratamento da tuberculose, que representa a porcentagem do número estimado de pessoas que desenvolvem tuberculose anualmente e recebem diagnóstico e tratamento de qualidade garantida, deve atingir 90% até 2027¹. No entanto, a interrupção do tratamento continua a ser um desafio significativo, influenciando negativamente no sucesso dos programas de controle da TB e contribuindo para a transmissão do bacilo, o desenvolvimento de resistência a medicamentos e aumentando tanto o tempo quanto o custo do tratamento².

Nos últimos anos, uma estratégia inovadora tem sido investigada para melhorar a eficácia e a adesão ao tratamento da ITBL: a incorporação do esquema de tratamento 3HP. Este esquema, que consiste na administração de isoniazida e rifapentina uma vez por semana durante 12 semanas, tem despertado interesse devido à sua potencial capacidade de reduzir a carga da ITBL e prevenir a progressão para TB ativa de maneira mais eficiente do que os esquemas terapêuticos tradicionais².

Neste contexto, esta revisão de escopo visa analisar e sintetizar as evidências disponíveis sobre o impacto da incorporação do esquema 3HP ao tratamento da ITBL no contexto mundial. Serão exploradas as implicações clínicas, epidemiológicas e de custo-efetividade dessa abordagem. Ao compreendermos melhor o impacto do esquema 3HP, poderemos melhorar os esforços de controle da TB e avançar em direção à eliminação da doença como um problema de saúde pública no Brasil.

2 OBJETIVO

Analisar e sintetizar as evidências disponíveis sobre o impacto da incorporação do esquema 3HP ao tratamento da ITBL à nível mundial no que diz respeito à taxa de conclusão, efeitos adversos e custo-efetividade.

3 MÉTODO

Essa revisão foi conduzida utilizando a abordagem metodológica recomendada pelo Instituto *Joanna Briggs* (JB), seguindo os princípios de uma revisão de escopo. No contexto desta metodologia, uma revisão de escopo busca mapear amplamente os principais conceitos que fundamentam uma determinada área de conhecimento. Seu propósito é explorar a extensão, alcance e natureza da pesquisa existente, resumindo e divulgando os dados investigativos e identificando possíveis lacunas na literatura⁶.

É fundamental destacar que as revisões de escopo diferem de outras abordagens, como revisões sistemáticas ou tradicionais. Ao contrário das revisões sistemáticas, que avaliam a qualidade das evidências disponíveis, a revisão de escopo concentra-se em mapear de maneira abrangente os conceitos fundamentais que sustentam uma área de pesquisa. Além disso, ela se distingue das revisões tradicionais por adotar um procedimento mais sistematizado⁶.

A construção da pergunta norteadora da pesquisa seguiu a estratégia “*Population, Concept e Context*” (PCC), fornecendo um direcionamento claro e abrangente para a investigação em questão⁶. Essa abordagem metodológica permite uma compreensão holística do panorama existente na literatura, facilitando a identificação de lacunas e o mapeamento dos principais elementos que constituem o campo de estudo.

Para a formulação da pergunta norteadora da pesquisa, foram especificados: P - pacientes com tuberculose latente, C - impacto da incorporação do esquema 3HP (isoniazida e rifapentina) ao tratamento padrão da tuberculose latente, e C - cenários clínicos e comunitários. A pergunta estabelecida foi: “Qual é o impacto da incorporação do esquema 3HP ao tratamento padrão da tuberculose latente?”.

Para realizar a coleta de dados, foram utilizados o Pubmed e a Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) durante o mês de dezembro de 2023, por meio da combinação dos termos (“*latent tuberculosis*”) AND “*rifapentine*” AND “*isoniazid*” OR “*rifampicin*”. Os critérios de inclusão abrangeram artigos originais relacionados a estudos prognósticos, estudos de fatores de risco, ensaios clínicos, estudos observacionais, estudos de etiologia, estudos diagnósticos, diretrizes, avaliações econômicas em

saúde, estudos de incidência, pesquisas qualitativas, estudos de rastreamento, estudos de prevalência e avaliações de tecnologia em saúde, publicados entre 2018 e 2023 nos idiomas português, espanhol e inglês. Revisões da literatura e estudos sem textos completos disponíveis foram excluídos.

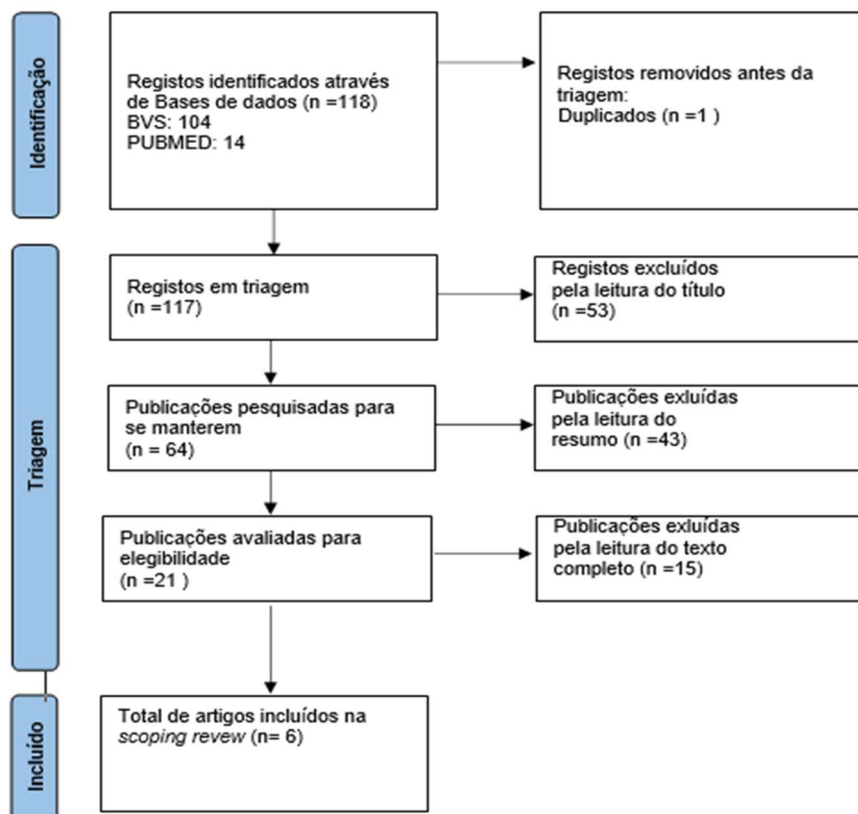
A seleção inicial, com base em título e resumo, eliminou estudos não relacionados ao tema. Os artigos remanescentes foram integralmente avaliados, sendo escolhidos de acordo com sua relevância e contribuição para o tema.

4 RESULTADOS

Foram identificados 118 artigos, sendo 14 provenientes do PUBMED e 104 da BVS. Em seguida, procedeu-se à identificação e exclusão de uma duplicata, resultando em 117 artigos. Posteriormente, durante a análise dos títulos e resumos, 96 foram descartados por não atenderem aos critérios estabelecidos para os objetivos desta revisão. A partir da leitura do texto integral, seis artigos foram selecionados devido à sua importância e impacto no tema.

O desenvolvimento metodológico deste trabalho está apresentado no fluxograma (Figura 1), de acordo com recomendações do JBI, segundo checklist adaptado do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)*⁶.

Figura 1: Diagrama do fluxo da seleção de artigos adaptado PRISMA



Fonte: Elaborado pelo autor (2024)

Dos seis (06) trabalhos incluídos nesta revisão, dois foram publicadas nos Estados Unidos e uma em cada um dos seguintes países: Taiwan, Turquia, Paquistão e Tailândia (Quadro 1).

Os estudos selecionados para compor a base de dados desta pesquisa utilizaram análises estatísticas avançadas, incluindo meta-análises pareadas e de rede, estudo de coorte, análises comparativas e de sensibilidade para avaliar a eficácia e custo-efetividade dos diferentes regimes de tratamento, eventos adversos e conclusão do tratamento (Quadro 1).

Quadro 1: Estudos incluídos na scoping review classificados de acordo com o título, referência, ano de publicação e país do estudo.

| Estudo | Título | Desenho | Autoria | Ano | País |
|--------|---|--------------------|--------------------------------|------|----------------|
| 1 | Treatment of latent Mycobacterium tuberculosis infection with 12 once weekly directly-observed doses of isoniazid and rifapentine among persons experiencing homelessness | Análise descritiva | Nwana N, et al. ⁷ | 2019 | Estados Unidos |
| 2 | Determinants of latent tuberculosis infection and treatment interruption in long-term care facilities: A retrospective cohort study in Taiwan | Coorte | Chiu, Ting-Fang ⁸ | 2021 | Taiwan |
| 3 | Cost effectiveness of three months of rifapentine and isoniazid for latent tuberculosis in Syrian refugees | Coorte | Ilaiwy, Ghassan ⁹ | 2021 | Turquia |
| 4 | Cost of Delivering 12-Dose Isoniazid and Rifapentine Versus 6 Months of Isoniazid for Tuberculosis Infection in a High-Burden Setting | Coorte | Yuen, Courtney M ¹⁰ | 2021 | Paquistão |
| 5 | Symptoms and Systemic Drug Reactions in Persons Receiving Weekly Rifapentine Plus Isoniazid (3HP) Treatment for Latent Tuberculosis Infection | Ensaio clínico | Sadowski C ¹¹ | 2023 | Estados Unidos |
| 6 | Efficacy of anti-tuberculosis drugs for the treatment of latent tuberculosis infection: a systematic review and network meta-analysis | Meta-análise | Yoopetch P ¹² | 2023 | Tailândia |

Fonte: Elaborado pelo autor (2024)

Quatro estudos foram conduzidos para avaliar as conclusões e os potenciais efeitos adversos do esquema 3HP, enquanto outros dois estudos investigaram as conclusões e a análise de custo-efetividade associada ao mesmo esquema. Os detalhes dessas análises e seus resultados principais estão apresentados no Quadro 2 para os

estudos sobre conclusões e efeitos adversos, e no Quadro 3 para os estudos sobre conclusões e custo-efetividade do esquema 3HP

Quadro 2: Principais resultados de estudos que analisaram conclusão e efeitos adversos do esquema 3HP.

| Estudos | Principais Resultados |
|---------|---|
| 1 | Entre os 393 participantes sem-teto com tuberculose latente (LTBI) a taxa de conclusão do tratamento foi notavelmente alta, atingindo 77%. Historicamente, tratamentos mais longos tinham taxas de conclusão entre 25% a 33%. Dos participantes, 23,4% interromperam o tratamento, sendo 60% deles perdidos para acompanhamento. Eventos adversos foram responsáveis por 4,6% das interrupções, enquanto outras razões, como mudanças de local ou recusa ao tratamento, representaram 4,8%. |
| 2 | Entre os 274 indivíduos que receberam terapia preventiva, 198 (72,3%) completaram o tratamento e 52 (19,0%) tiveram interrupção do tratamento. A etiologia mais frequente da interrupção do tratamento é a lesão hepática induzida por medicamentos (n = 15; 28,8%), seguida pela recusa dos pacientes em continuar o tratamento da ILTB (n = 15; 28,8%) e desenvolvimento de sintomas semelhantes aos da gripe (n = 12; 23,1%). Indivíduos com ILTB que receberam 3HP tiveram menor probabilidade de sofrer interrupção do tratamento do que aqueles que receberam 9H (AOR = 0,22; IC 95%: 0,07–0,71). |
| 5 | Entre os 1.002 participantes que receberam terapia preventiva, 768 (77%) relataram um ou mais sintomas em qualquer momento durante o tratamento do estudo e destes, 622 (81%) completaram o tratamento. Os sintomas recentemente relatados mais comuns foram dor de cabeça (29%), fadiga (23%), náusea (21%), tontura (14%) e rinorréia (14%). |
| 6 | O total de participantes nos estudos foi de 19.336. O esquema 3HP mostrou uma redução significativa nos efeitos adversos em -4,53% em comparação com o tratamento padrão. Além disso, apresentou uma taxa de conclusão do tratamento de 90,1%, e uma avaliação de risco-benefício (IRBR) de -9,9388 em comparação com o 6H, indicando uma melhor relação risco-benefício em relação ao tratamento padrão. |

Fonte: Elaborado pelo autor (2024)

Quadro 3: Principais resultados dos estudos que analisaram conclusão e custo-efetividade do esquema 3HP.

| Estudos | Principais Resultados |
|---------|---|
| 3 | Comparado ao tratamento INH-9, o 3HP demonstrou redução de 0,09 casos ativos de TB, 0,003 mortes e ganho de 0,08 QALYs (anos de vida ajustados à qualidade) por 100 indivíduos testados para LTBI. Além disso, estimou-se uma economia de US\$ 1421 por 100 pessoas testadas, com um benefício monetário líquido de US\$ 9772, considerando um valor de US\$ 100.000 por QALY. A análise de sensibilidade destacou a influência significativa do custo das consultas ambulatoriais e da prevalência de LTBI nos resultados. A incerteza probabilística favorece o 3HP, sendo menos dispendioso e mais eficaz em 93% das simulações. |
| 4 | Nesta coorte, o 6H foi concluído por 39% dos pacientes, enquanto o 3HP foi concluído por 61% dos pacientes. A estimativa média para o custo total por tratamento preventivo concluído foi de 394 USD para 6H e 333 USD para 3HP. |

Fonte: Elaborado pelo autor (2024)

5 DISCUSSÃO

A incorporação do esquema 3HP ao tratamento padrão da tuberculose latente (LTBI) tem sido objeto de considerável atenção devido aos seus potenciais impactos econômicos e clínicos. Os estudos selecionados fornecem uma visão abrangente dos aspectos relacionados ao custo, eficácia e desafios práticos associados à implementação do regime 3HP em diferentes populações e configurações de cuidados de saúde.

O estudo conduzido em refugiados sírios na Turquia indica que o esquema 3HP é não apenas economicamente vantajoso, mas também eficaz na redução da incidência de casos ativos de tuberculose, mortalidade e ganho de anos de vida ajustados à qualidade (QALYs). A análise destaca a importância de considerar fatores como custo das consultas ambulatoriais e prevalência de LTBI ao avaliar o custo-efetividade do 3HP⁹.

Outro estudo examinou os sintomas e reações adversas sistêmicas associadas ao tratamento com 3HP, destacando a necessidade de monitoramento e gestão adequados dos eventos adversos para garantir a conclusão bem-sucedida do tratamento¹¹.

Embora o 3HP tenha demonstrado ser seguro e eficaz, a ocorrência de reações adversas sistêmicas foi relatada com maior frequência em comparação com o regime 9H em determinados grupos, ressaltando a importância de estratégias de educação e suporte para os pacientes¹¹.

Além disso, estudos de custo compararam o esquema 3HP com o tratamento convencional de 6 meses com isoniazida, destacando os potenciais benefícios econômicos do regime mais curto, especialmente em ambientes com alta carga de tuberculose¹⁰.

A análise dos custos mostrou que, embora os medicamentos utilizados no esquema 3HP sejam mais caros, os custos totais de administração do tratamento são menores devido à redução no número de visitas clínicas necessárias¹⁰.

Em populações específicas, como pessoas sem-teto nos Estados Unidos e residentes de instituições de cuidados de longa permanência em Taiwan, o esquema 3HP demonstrou ser eficaz na conclusão do tratamento, superando historicamente taxas mais baixas de conclusão associadas a regimes mais longos⁸. Estratégias como o *Directly Observed Therapy* (DOT) e incentivos foram identificadas como fatores-chave para o sucesso do tratamento nessas populações vulneráveis⁷.

No entanto, os desafios permanecem, incluindo a identificação e gestão de eventos adversos, garantindo a adesão dos pacientes ao tratamento e enfrentando questões práticas relacionadas à implementação do regime 3HP em diferentes configurações de cuidados de saúde.

Apesar desses desafios, os estudos revisados sugerem que o esquema 3HP representa uma promissora abordagem para o tratamento da tuberculose latente, com potencial para melhorar os resultados clínicos e reduzir os custos associados ao tratamento.

Considerando os dados apresentados no relatório da Conitec sobre a incorporação da terapia com 3HP para tratamento da infecção latente da tuberculose (ILTB) no Sistema Único de Saúde (SUS), pode-se observar que há uma concordância com os resultados dos estudos revisados para a elaboração dessa revisão de escopo.

A análise econômica realizada pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec) indica que o regime terapêutico 3HP é menos custoso que o regime com 9H e apresenta maior eficácia, sendo considerado mais custo-efetivo¹³.

A avaliação de custo-efetividade foi realizada considerando os custos totais de administração do tratamento, levando em conta não apenas os custos diretos dos medicamentos, mas também os custos associados à administração dos regimes terapêuticos, incluindo consultas médicas, exames laboratoriais e acompanhamento dos pacientes ao longo do tratamento.

A razão de custo-efetividade incremental (RCEI) do regime 9H em comparação com a terapia 3HP foi de R\$ 1.661,93 por QALY (*Quality-Adjusted Life Year*). Portanto, a introdução da terapia com 3HP no SUS pode gerar uma economia de recursos financeiros por QALY¹³.

Além disso, o impacto orçamentário incremental estimado da adoção do esquema terapêutico 3HP em comparação com o esquema 9H é de aproximadamente R\$ 292 mil no período de 2020 a 2024. Apesar do aumento nos custos, o impacto orçamentário será escalonado de acordo com o crescimento populacional do país ao longo dos cinco anos analisados, podendo gerar uma economia futura de recursos financeiros para o SUS¹³.

Ademais, de acordo com os dados estatísticos fornecidos pela Conitec, o regime terapêutico 3HP demonstrou uma taxa superior de conclusão de tratamento em comparação com a terapia 9H, além de não mostrar diferença estatisticamente significativa para o desfecho de ativação de tuberculose¹³.

A metanálise realizada, que incluiu um grande número de pacientes em ambos os grupos, revelou um odds ratio (OR) de 2,92 a favor do esquema 3HP. Isso significa que os pacientes que receberam o regime 3HP tiveram quase três vezes mais chances de concluir o tratamento em comparação com aqueles que receberam o regime 9H. As taxas de hepatotoxicidade clinicamente relevantes em pacientes que receberam a terapia com 3HP variaram de 0% a 1,5%, enquanto as taxas em pacientes que receberam a terapia com 9H foram mais altas, variando de 1,2% a 5,3%¹³.

No entanto, embora o número total de pacientes que completaram o tratamento seja maior com o esquema 3HP, também houve uma tendência de descontinuação do tratamento devido a eventos adversos. Entre os eventos adversos mais comuns relatados com o uso do esquema 3HP estão sintomas semelhantes aos da gripe, febre e hipersensibilidade¹³.

Portanto, os dados adicionais fornecidos pela Conitec contribuem para fortalecer a argumentação em favor da implementação do esquema 3HP no SUS.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em conclusão, esta revisão de escopo demonstrou que a incorporação do esquema 3HP ao tratamento da tuberculose latente no Brasil tem o potencial de melhorar significativamente os resultados clínicos e econômicos. Os estudos revisados forneceram evidências consistentes de que o esquema 3HP é uma opção terapêutica eficaz, com taxas de conclusão do tratamento superiores e potencialmente menor incidência de eventos adversos em comparação com os regimes terapêuticos convencionais. Além disso, a análise econômica sugere que o esquema 3HP é mais custo-efetivo, apresentando uma razão de custo-efetividade incremental favorável em relação aos tratamentos tradicionais.

Considerando os dados apresentados e as análises da Conitec, há uma forte base para recomendar a adoção do esquema 3HP como uma estratégia viável e eficaz para o controle da tuberculose latente no Brasil. No entanto, são necessárias futuras pesquisas e avaliações para acompanhar continuamente a eficácia e a segurança do tratamento em diferentes contextos de saúde e populações específicas, além de reconhecer que desafios práticos e logísticos podem surgir durante a implementação, exigindo estratégias adequadas de educação, monitoramento e suporte aos pacientes.

Em última análise, a implementação do esquema 3HP no SUS tem o potencial de não apenas melhorar os resultados individuais dos pacientes, mas também contribuir para a redução da carga da tuberculose no país, avançando em direção ao objetivo de eliminação da doença como um problema de saúde pública.

REFERÊNCIAS

- 1 WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Global tuberculosis report**. Geneva: WHO, 2023. Disponível em: http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/. Acesso em: 30 abr. 2024.
- 2 BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Boletim Epidemiológico: Tuberculose**. Brasília: Ministério da Saúde, 2023.
- 3 WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Latent tuberculosis infection: Updated and consolidated guidelines for programmatic management**. Geneva: WHO, 2018. Disponível em: <http://www.who.int/tb/publications/2018/latent-tuberculosis-infection/en/>. Acesso em: 30 abr. 2024.
- 4 AGUIAR, F. S.; MELLO, F. C. Q. **Tuberculose latente e uso de imunomoduladores**. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 45, p. e20190361, 2019. doi: 10.1590/1806-3713/e20190361.
- 5 DATASUS. **Tuberculose: Casos confirmados notificados no sistema de informação de agravos de notificação (SINAN)**, Brasil, 2024. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinannet/cnv/tubercbr.def>. Acesso em: 30 abr. 2024.
- 6 JOANNA BRIGGS INSTITUTE (JBI). **Methodology for JBI scoping reviews**. Joanna Briggs, 2015. Disponível em: http://joannabriggs.org/assets/docs/sumari/Reviewers-Manual_Methodology-for-JBI-Scoping-Reviews_2015_v2.pdf. Acesso em: 20 fev. 2024
- 7 NWANA, N., MARKS, S. M., LAN, E., CHANG, A. H., HOLCOMBE, M., & MORRIS, S. B. (2019). **Treatment of latent Mycobacterium tuberculosis infection with 12 once weekly directly-observed doses of isoniazid and rifapentine among persons experiencing homelessness**. *PLoS One*, 14(3), e0213524. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0213524>. Acesso em: 12 Jan. 2023.
- 8 CHIU, T.-F., YEN, M.-Y., SHIE, Y.-H., HUANG, H.-L., CHEN, C.-C., & YEN, Y.-F. (2022). **Determinants of latent tuberculosis infection and treatment interruption in long-term care facilities: A retrospective cohort study in Taiwan**. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, 55(6), 1310-1317. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2021.09.013>. Acesso em: 12 Jan. 2023.
- 9 ILAIWY, G., & DOWDY, D. W. (2021). **Cost effectiveness of three months of rifapentine and isoniazid for latent tuberculosis in Syrian refugees**. *Journal of Clinical Tuberculosis and Other Mycobacterial Diseases*, 24, 100262. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jctube.2021.100262>. Acesso em: 12 Jan. 2023.
- 10 YUEN, C. M., MAJIDULLA, A., JASWAL, M., SAFDAR, N., MALIK, A. A., KHAN, A. J., ... & KESHAVJEE, S. (2021). **Cost of delivering 12-dose isoniazid and rifapentine versus 6 months of isoniazid for tuberculosis infection in a high-**

burden setting. *Clinical Infectious Diseases*, 73(5), e1135–e1141. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa183>. Acesso em: 12 Jan. 2023.

11 SADOWSKI, C., BELKNAP, R., HOLLAND, D. P., MORO, R. N., CHEN, M. P., WRIGHT, A., ... & GANDHI, N. R. (2023). **Symptoms and systemic drug reactions in persons receiving weekly rifapentine plus isoniazid (3HP) treatment for latent tuberculosis infection.** *Clinical Infectious Diseases*, 76(12), 2090–2097. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/cid/ciad083>. Acesso em: 12 Jan. 2023.

12 YOOPETCH, P., ANOTHASINTAWEE, T., GUNASEKARA, A. D. M., ET AL. (2023). **Efficacy of anti-tuberculosis drugs for the treatment of latent tuberculosis infection: A systematic review and network meta-analysis.** *Scientific Reports*, 13, 16240. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41598-023-43310-8>. Acesso em: 12 Jan. 2023.

13 CONITEC. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. **Relatório de Consulta Pública:** Incorporação da Terapia 3HP para o Tratamento da Infecção Latente por Tuberculose (ILTB) no Sistema Único de Saúde (SUS). Brasília: CONITEC, 2023.