

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
INSTITUTO NACIONAL DE INFECTOLOGIA EVANDRO CHAGAS
MESTRADO *STRICTO SENSU* EM PESQUISA CLÍNICA EM DOENÇAS
INFECCIOSAS

MARIANA SIMÃO XAVIER

AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA E SEGURANÇA DOS ESQUEMAS
ANTIRRETROVIRAIS CONTENDO EFAVIRENZ (600 MG OU 800 MG/DIA) EM
ASSOCIAÇÃO COM ESQUEMAS PARA TRATAMENTO DE TUBERCULOSE
CONTENDO RIFAMPICINA EM PESSOAS VIVENDO COM HIV/AIDS

RIO DE JANEIRO

MARÇO 2017

MARIANA SIMÃO XAVIER

AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA E SEGURANÇA DOS ESQUEMAS
ANTIRRETROVIRAIS CONTENDO EFAVIRENZ (600 MG OU 800 MG/DIA) EM
ASSOCIAÇÃO COM ESQUEMAS PARA TRATAMENTO DE TUBERCULOSE
CONTENDO RIFAMPICINA EM PESSOAS VIVENDO COM HIV/AIDS

Dissertação apresentada ao Programa de
Pós-Graduação em Pesquisa Clínica em
Doenças Infecciosas do Instituto Nacional
de Infectologia Evandro Chagas – Fiocruz
para obtenção do grau de Mestre em
Ciências

Orientadores: Profa. Dra. Valéria
Cavalcanti Rolla e Prof. Dr. Pedro
Emmanuel Alvarenga Americano do Brasil

Março 2017

Xavier, Mariana S.

Avaliação da eficácia e segurança dos esquemas antirretrovirais contendo efavirenz (600 mg ou 800 mg/dia) em associação com esquemas para tratamento de tuberculose contendo rifampicina em pessoas vivendo com HIV/AIDS / Mariana S Xavier. - , 2017.

62 f.; il.

Dissertação (Mestrado) - Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Pós-Graduação em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas, 2017.

Orientadora: Valeria Rolla.

Co-orientador: Pedro Emmanuel A A do Brasil.

Bibliografia: Inclui Bibliografias.

1. tuberculose. 2. hiv. 3. rifampicina. 4. efavirenz. I. Título.

MARIANA SIMÃO XAVIER

AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA E SEGURANÇA DOS ESQUEMAS
ANTIRRETROVIRAIS CONTENDO EFAVIRENZ (600 MG OU 800 MG/DIA) EM
ASSOCIAÇÃO COM ESQUEMAS PARA TRATAMENTO DE TUBERCULOSE
CONTENDO RIFAMPICINA EM PESSOAS VIVENDO COM HIV/AIDS

Dissertação apresentada ao Programa de
Pós-Graduação em Pesquisa Clínica em
Doenças Infecciosas do Instituto Nacional de
Infectologia Evandro Chagas – Fiocruz para
obtenção do grau de Mestre em Ciências

Orientadores: Profa. Dra. Valéria C. Rolla e Prof. Dr. Pedro Emmanuel A. A. do Brasil

Aprovada em: ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dra. Solange Cesar Cavalcante

Doutora em Medicina

Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas – INI/FIOCRUZ

Prof. Dr. Estevão Portela Nunes

Doutor em Medicina

Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas –
INI/FIOCRUZ

Prof. Dr. Paulo Feijó Barroso

Doutor em Saúde Pública

Universidade Federal do Rio de Janeiro –
UFRJ

Dedico esse trabalho à Duff e aos meus
avós: Gioconda Xavier, Walter e Victoria
Simão.

“Por que eu estaria fora de seus pensamentos, agora
que estou apenas fora de suas vistas?
Eu não estou longe, apenas estou do outro lado do
Caminho.
Você que aí ficou, siga em frente, a vida continua,
linda e bela como sempre foi.”
(Santo Agostinho)

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Eliane e Luiz Antônio, pelo apoio incondicional e por serem meu porto seguro.

Ao meu noivo, Ricardo Luiz Pereira Leão, pela paciência e companheirismo.

Ao meu avô, Expedito Diogo, por me incentivar tanto a estudar.

Aos meus irmãos e primos, por serem os melhores amigos que a vida me deu.

Aos meus tios, sogra e cunhada pelos mimos e carinhos nas horas de estresse.

Aos meus afilhados - Gabriel e Diego - e minhas sobrinhas - Maria Eduarda, Larissa e Luísa - pelas brincadeiras e descontrações.

Aos meus amigos, por compreenderem minha ausência nesse período.

Aos meus amigos e colegas de turma do mestrado, pelos momentos de descontração e ajuda mútua ao longo desses dois anos.

Aos meus orientadores, Dra. Valéria C. Rolla e Dr. Pedro Emmanuel A. A. do Brasil, por acreditarem em mim, pelo incentivo e por me ensinarem tanto.

À Dra. Anete Trajman, pela ajuda e paciência ao tentar transmitir a mim todo seu conhecimento.

À equipe LAPCLIN-TB, pela ajuda irrestrita quando precisei.

À equipe da Plataforma de Pesquisa Clínica da VPPCB – Fiocruz, em especial ao André Daher, porque sem eles eu nunca teria chegado até aqui.

RESUMO

A rifampicina reduz a concentração sanguínea de efavirenz. Estudos de farmacocinética recomendam o aumento da dose de efavirenz em pacientes com tuberculose/HIV em tratamento com rifampicina. Poucas evidências clínicas sustentam esta recomendação. Realizamos um ensaio randomizado, multicêntrico, cego (clinicaltrials.gov/NCT00533390) de 2006 a 2012 para avaliar a eficácia e a segurança de duas doses diferentes de efavirenz em pacientes com TB-HIV em uso de rifampicina. Foram incluídos pacientes ≥ 18 anos com pontuação de Karnofsky $\geq 70\%$. Foram excluídos pacientes com hipersensibilidade ao efavirenz ou à rifampicina, resistência à rifampicina, risco de resistência ao efavirenz ou doença hepática. Os pacientes foram randomizados 30 dias após o início dos regimes contendo rifampicina para receber os regimes baseados em efavirenz com 600 (grupo de comparação) ou 800 mg (grupo de intervenção). O resultado primário foi a proporção de carga viral indetectável (HIV-VL) dentro de seis meses. Os resultados secundários foram o tempo necessário para alcançar o desfecho primário, as trajetórias de HIV-VL, a proporção de eventos adversos (AE), a proporção de AE grave e sério (SSAE) e o tempo de interrupção do tratamento por SSAE. Sessenta e cinco e 67 participantes foram incluídos nos grupos de comparação e de intervenção com 64,6% (52,5% -65,1%) e 62,7% (50,7% -73,3%) alcançando HIV-VL indetectável em seis meses. O tempo médio para atingir o HIV-VL indetectável foi de 70 dias em ambos os grupos, com trajetórias de sobreposição de HIV-VL durante o acompanhamento, mesmo em pacientes acima de 50 kg. Tosse, acne e tonturas foram mais frequentes no grupo de intervenção. O SSAE foi observado em 19,1% e 25,0%, respectivamente, $p = 0,241$. As curvas de sobrevivência até a primeira interrupção do tratamento atribuída ao SSAE foram semelhantes. A eficácia do efavirenz foi semelhante, independente da dosagem. As diferenças em relação à segurança ocorreram como eventos leves e transitórios, o que não interferiu no tratamento. Segurança semelhante e SSAE, e a maior incidência de AE menor no grupo de intervenção favorece o uso de 600 mg de efavirenz em pacientes em tratamento com rifampicina.

Palavras-chave: tuberculose, HIV, terapia anti-retroviral, efavirenz, rifampicina

ABSTRACT

Rifampicin reduces efavirenz blood concentration. Pharmacokinetics studies recommend increasing efavirenz dosage in tuberculosis/HIV patients using rifampicin. Clinical evidence supporting this recommendation is scarce. We conducted a single-blinded, multicentre, randomised trial (clinicaltrials.gov/NCT00533390) from 2006 to 2012 to evaluate efficacy and safety of two different efavirenz dosages in TB-HIV patients using rifampicin. Patients ≥ 18 years with Karnofsky-score $\geq 70\%$ were included. Patients with hypersensitivity to efavirenz or rifampicin, resistance to rifampicin, at risk for efavirenz resistance or liver disease were excluded. Patients were randomised 30 days after rifampicin-containing regimens initiation to receive either 600 (comparison arm) or 800 mg (intervention arm) efavirenz-based regimens. Primary outcome was the proportion of undetectable viral load (HIV-VL) within six months. Secondary outcomes were time to achieve primary endpoint, trajectories of HIV-VL, proportion of any adverse events (AE), proportion of severe and serious AE (SSAE) and time to treatment interruption due to SSAE. Sixty-five and 67 participants were included in the comparison and intervention arms with 64.6% (52.5%-65.1%) and 62.7% (50.7%-73.3%) attaining undetectable HIV-VL in six months. Median time to attain undetectable HIV-VL was 70 days in both arms, with HIV-VL overlapping trajectories during follow-up even in patients above 50 kg. Cough, acne and dizziness were more frequent in the intervention arm. SSAE were observed in 19.1% and 25.0% respectively, $p=0.241$. Survival curves up to the first SSAE-attributed treatment interruption were similar. Efficacy of efavirenz was similar regardless of dosage. Differences regarding safety occurred as mild and transient events, which did not interfere with treatment. Similar safety and SSAE, and the higher incidence of minor AE in the intervention group favours the use of 600 mg efavirenz in patients using rifampicin.

Key words: tuberculosis, HIV, antiretroviral therapy, efavirenz, rifampicin

LISTA DE FIGURAS E TABELAS

Figure 1	Linha do Tempo do Estudo (<i>Trial timeline</i>)
Figura 2	Diagrama da População do Estudo (<i>Flowchart representing trial population</i>)
Tabela 1	Características basais e clínicas da população por intenção-de-tratar de acordo com o braço do estudo (<i>Baseline and clinical characteristics of the intention-to-treat population according to intervention arm</i>)
Figura 3	Análise de Sobrevivência (Kaplan-Meier) do tempo até o alcance da primeira carga viral indetectável de acordo com o braço do estudo (<i>Kaplan-Meier survival analysis with time to achieve first undetectable viral load as outcome, stratified by trial arm</i>)
Figura 4	Trajetórias de carga viral do HIV (log 10) durante o tratamento antirretroviral de acordo com o braço do estudo (<i>HIV viral load trajectories during antiretroviral treatment according to trial arm</i>)
Tabela 2	Intensidade dos eventos adversos relatados de acordo com o braço do estudo (<i>Reported adverse events severity according to trial arm</i>)
Figura 5	Eventos adversos observados (<i>Observed adverse events according to trial arm</i>)
Tabela 3	Prevalência de eventos adversos sérios e eventos adversos graves de acordo com o braço do estudo (<i>Prevalence of severe and serious adverse events according to trial arm</i>)
Figura 6	Probabilidade de sobrevivência (Kaplan-Meier) dos tratamentos de interrupção (HIV e tuberculose) de acordo com o braço do estudo (<i>Kaplan-Meier survival probability of interruption treatments according to trial arm</i>)

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS	10
1. INTRODUÇÃO	12
2. JUSTIFICATIVA	16
3. OBJETIVOS	17
3.1 Objetivo Geral.....	17
3.2 Objetivos Específicos	17
4. ESTRUTURA DA DISSERTAÇÃO	18
5. ARTIGO	19
ABSTRACT	20
INTRODUCTION	21
METHODS.....	22
RESULTS	27
DISCUSSION	29
BOX	32
REFERENCES	34
6. CONCLUSÃO	46
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	48
ANEXO A: Aprovação do Projeto de Mestrado no Comitê de Ética	54
ANEXO B: Solicitação de Alteração de Título do Projeto de Mestrado	57
ANEXO C: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido do Projeto Principal ...	58
ANEXO D: Aprovação para Apresentação no Congresso THE UNION 2017	61
ANEXO E: Submissão do Artigo para a Revista	62

LISTA DE ABREVIATURAS

AIDS	<i>Acquired Immune Deficiency Syndrome</i> (Síndrome da Imunodeficiência Adquirida)
ARV	Antirretrovirais
AUC	Área sob a Curva
CDC	Centros para Controle de Doenças
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
C _{min}	Concentração Mínima
CV	Carga Viral
CYP	Citocromo P450
DFC	Dose Fixa Combinada
EA	Evento Adverso
EAG	Evento Adverso Grave
EFV	Efavirenz
EUA	Estados Unidos da América
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana (<i>Human Immunodeficiency Virus</i>)
INI	Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas – FIOCRUZ
IP	Inibidor de Protease
ITRN	Inibidor da Transcriptase Reversa Análogo de Nucleosídeo
ITRNN	Inibidor da Transcriptase Reversa Não Análogo de Nucleosídeo
LAPCLIN-TB	Laboratório de Pesquisa Clínica em Micobacterioses – INI/FIOCRUZ
NDI/UFES	Núcleo de Doenças Infecciosas da Universidade Federal do Espírito Santo
OMS	Organização Mundial de Saúde
PNCT	Programa Nacional de Controle de Tuberculose
PVHA	Pessoas Vivendo com HIV/AIDS
RHZE	Rifampicina + Isoniazida + Pirazinamida + Etambutol
RIF	Rifampicina

TB	Tuberculose
TGO	Transaminase Glutâmico-oxalacética
TGP	Transaminase Glutâmico-pirúvica
WHO-ART	<i>WHO Adverse Reaction Terminology</i>

1. INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) é uma doença existente há milênios e que ainda é um importante problema na saúde mundial. Em 2015, foi uma das dez principais causas de morte em todo o mundo contabilizando cerca de 1,4 milhões de mortes causadas por TB, sendo cerca de 0,4 milhões delas entre pessoas vivendo com HIV/AIDS (PVHA) (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2016).

A duração mínima do tratamento da TB recomendada no Brasil é de seis meses (PNCT), período em que pode ocorrer o abandono ou uso irregular dos tuberculostáticos, o que favorece o desenvolvimento da resistência (OLIVEIRA; MARÍN-LEÓN; CARDOSO, 2004). O tratamento correto da TB com boa adesão do paciente leva ao sucesso do tratamento e a redução da mortalidade (BALCHA et al., 2015). O tratamento para TB em PVHA é o mesmo indicado para os soronegativos (6 meses de RHZE) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2000).

A alta prevalência de TB associada ao HIV é um grande desafio que dificulta o controle da TB e do HIV, o que tem sido bem documentado ao longo dos últimos anos (COELHO et al., 2014). O aumento da prevalência global do HIV teve sérias implicações para os programas de controle da TB, particularmente em países com alta prevalência dessa doença (COELHO et al., 2014). O HIV não só tem contribuído para um crescente número de casos de TB como também tem sido um dos principais responsáveis pelo aumento da mortalidade entre os pacientes com as duas doenças (NUNN et al., 2005).

O Brasil, em 1979, preconizou o tratamento para TB composto por dois meses de fase intensiva com RHZ (rifampicina + isoniazida + pirazinamid) seguido por quatro meses de fase de manutenção com RH (rifampicina + isoniazida) para casos novos. No final de 2009, o Programa Nacional de Controle da Tuberculose, introduziu o etambutol como quarto fármaco na fase intensiva do tratamento do esquema básico (Manual de Recomendações, Ministério da Saúde, 2011).

A principal via de metabolização de maioria dos fármacos no organismo é a hepática, onde são encontradas o grupo de isoenzimas responsáveis por boa parte do metabolismo farmacológico: o Sistema Citocromal P450. A nomenclatura das enzimas desse sistema é iniciada com CYP (*CYtochrome-P450*) (GOODMAN et al., 2011).

A rifampicina (RIF), um antibiótico semi-sintético derivado da rifamicina B, é considerada o fármaco mais importante do esquema de tratamento para tuberculose. Trata-se de um potente indutor da expressão de uma ampla gama de enzimas e moléculas transportadoras de fármacos. Assim, doses repetidas de RIF resultam em diminuição de níveis séricos dos fármacos que são substratos destes sistemas. A indução da CYP3A4 pela RIF gera reduções clinicamente importantes nos níveis de diversos fármacos. Estudos *in vitro* também mostram aumentos de várias vezes na expressão de CYP2A6, a família de isoenzimas CYP2C, CYP2B6, outras isoenzimas CYP3A e glicoproteína-P, entre outras (RAE et al., 2001).

O tratamento antirretroviral (ARV) de primeira linha para adultos consiste em dois inibidores da transcriptase reversa nucleosídeos (ITRN) ou inibidores da transcriptase reversa nucleotídeos, somado a um inibidor da transcriptase reversa não nucleosídeo (ITRNN) ou um inibidor da integrase. O ITRNN de escolha é preferencialmente o efavirenz (EFV) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013).

O EFV é o ITRNN preferencial a ser utilizado em esquemas de tratamento para TB contendo RIF por causa da comprovada eficácia, atualmente em formulação de dose fixa combinada (DFC) e com melhor perfil de segurança se comparado à nevirapina (MANOSUTHI et al., 2008) ou inibidores de protease (IP), como ritonavir/saquinavir (ROLLA et al., 2006) ou lopinavir/ritonavir (DECLOEDT et al., 2011; STANIS SCHMALTZ et al., 2014)

A dose recomendada de EFV é de 600 mg/dia. No entanto, já há na literatura a sugestão de recomendação da dose de 400 mg/dia que, em uso com tenofovir e emicitrabina, tem eficácia não inferior à dose de 600 mg/dia em pacientes com HIV (ENCORE1 STUDY GROUP et al., 2014). A metabolização do EFV é feita pelo Sistema Citocromal P450, sendo predominantemente catalisado pela CYP2B6. Outras enzimas – CY1A2, CYP3A5 e CYP3A4 – também fazem parte dessa catalisação, mas as contribuições destas isoformas ao metabolismo do EFV são menores (WARD et al., 2003).

Estudos de farmacocinética mostraram uma importante redução na área sob a curva (AUC) e concentração mínima (C_{min}) do EFV durante uso concomitante de RIF, sugerindo a necessidade de aumento da dose de EFV de 600 mg para 800 mg/dia quando associado à RIF, especialmente em pessoas com peso acima de 50kg (LÓPEZ-CORTÉS et al., 2002; MATTEELLI et al., 2007; YENNY et al., 2011).

Em março de 2000, ainda sem evidências de estudos controlados, os Centros para Controle de Doenças dos Estados Unidos da América (CDC-EUA) autorizaram o uso da associação de RIF com EFV para o tratamento da TB (MMWR, 2000) assim como outros regimes contendo IPs. No final do mesmo ano, o comitê assessor da Coordenação Nacional DST/AIDS para terapia ARV no Brasil autorizou a utilização de ritonavir/saquinovir (400 mg/ 400 mg) ou EFV (600 mg) associados a dois ITRN/nucleotideo em PVHA em tratamento para TB mesmo na ausência de estudos de segurança e eficácia do uso desses esquemas no Brasil (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2000). Na ocasião, a Organização Mundial de Saúde (OMS) e o laboratório Merck, produtor do medicamento, recomendaram a elevação da dose de EFV para 800 mg quando usada concomitantemente com a RIF (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2002; LIU et al., 2014).

Estudos clínicos foram realizados comparando a eficácia das duas doses (600 mg e 800 mg/dia) de EFV no uso concomitante com RIF. Um estudo randomizado na Tailândia mostrou que a dose de 600 mg/dia foi suficiente para controle da carga viral do HIV em pacientes com peso de até 50kg (MANOSUTHI et al., 2005). Na África do Sul, um estudo de coorte mostrou o mesmo benefício numa população com peso mediano de 59kg (ORRELL et al., 2011).

A eficácia do EFV em indivíduos com peso acima de 50 kg foi questionada em um estudo da Carolina do Norte (KWARA et al., 2011), onde o peso foi considerado importante covariável para o ajuste de doses, enquanto outros apesar de terem notado a associação e as concentrações plasmáticas do EFV, não encontraram uma associação com a supressão virológica (LUETKEMEYER et al., 2013).

Outros estudos foram conduzidos em pacientes com TB-HIV usando apenas a dose de 600 mg com eficácia adequada quando comparados com raltegravir em PVHA (GRINSZTEJN et al., 2014) e outro em PVHA sem TB (COHEN et al., 2009).

Os medicamentos ARV e os tuberculostáticos possuem eventos adversos (EA) que podem se sobrepor ou mesmo serem potencializados, o que pode resultar em uma maior frequência de EA ou aumento da intensidade dos mesmos. São exemplos destes eventos: erupção cutânea, intolerância gastrointestinal, hepatotoxicidade, distúrbios do sistema nervoso central, neuropatia periférica e discrasias sanguíneas (MCILLERON et al., 2007).

O tratamento ARV deve ser começado após a introdução do tratamento da TB, mas o momento ideal para o início foi motivo de muita discussão. Se começarmos o tratamento muito precocemente o risco de reações adversas é maior (PEDRAL-SAMPAIO et al., 2004) incluindo-se as reações paradoxais, se começarmos mais tardiamente, o risco de óbito é mais elevado (BLANC et al., 2011). O estudo SAPIT (KARIM et al, 2010) mostrou que o início do tratamento ARV com o paciente ainda em tratamento para TB melhora a sobrevida (menor número de mortes em pacientes com $CD4+ \leq 200$ cel/mm³ e $CD4+$ entre 200 e 500 cel/mm³). O estudo CAMELIA (BLANC et al, 2011) mostrou uma melhora da sobrevida iniciando o tratamento ARV duas semanas após o início do tratamento para TB, especialmente em pacientes com $CD4+ \leq 250$ cel/mm³. O estudo STRIDE (HAVLIR et al, 2011) mostrou que em pessoas com $CD4+ < 50$ cel/mm³ o início do tratamento ARV duas semanas após o tratamento para TB foi associado a uma menor taxa de novas doenças definidoras de AIDS e morte.

No Brasil, recomendava-se o início do tratamento ARV após 30 dias do início do tratamento da TB (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010) visto que não havia estudos que mostrassem qual a melhor estratégia e havia uma preocupação com os EA. Mais recentemente, foram disponibilizados os resultados de estudos grandes e multicêntricos mostrando que para PVHA e imunossupressão muito grave, o início do tratamento ARV não deveria ultrapassar 15 dias.

No Brasil há a expectativa que em 2017 o dolutegravir entre na recomendação do Ministério da Saúde substituindo o EFV, mas a versão mais atual do “Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Manejo da Infecção pelo HIV” ainda contempla o EFV como primeira linha no tratamento do país.

2. JUSTIFICATIVA

Os estudos publicados na literatura comparando as duas doses de EFV 600 e 800 mg tiveram limitações, nenhum deles foi randomizado (MANOSUTHI et al., 2005; ORRELL et al., 2011) o que permitiria a alocação de pacientes mais graves no grupo de 800 além de um deles ter sido realizado em população de pequena estatura (MANOSUTHI et al., 2005), não sendo possível, portanto extrapolar para outras populações. Outro aspecto ainda não definido é a questão da eficácia em relação ao peso corporal (KWARA et al., 2011; LUETKEMEYER et al., 2013), aspecto ainda não avaliado em nossa população, e a segurança que também é definida por uma série de fatores individuais e dose dependentes.

Assim, a justificativa do estudo se dá pela necessidade de estudar a diferença na eficácia e na segurança entre as doses de efavirenz (600 e 800 mg) em pacientes TB-HIV em tratamento com rifampicina em nossa população.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Avaliar a eficácia e a segurança do uso do EFV 800 mg comparado à dose de 600 mg associados à RIF no tratamento da TB em pacientes com HIV.

3.2 Objetivos Específicos

Avaliar se há diferença no uso do EFV 800 mg comparado à dose de 600 mg/dia nos parâmetros abaixo:

- Tempo para atingir a carga viral indetectável (log₁₀);
- Trajetória da carga viral (log₁₀) no tempo;
- Trajetória da carga viral em um subgrupo com log₁₀ acima de 5 no tempo;
- Trajetória da carga viral em um subgrupo com peso acima de 50kg no tempo;
- ;
- Proporção de EA;
- Proporção de EA graves e sérios, categorizados pelo WHO *Adverse Reaction Terminology* (WHO-ART);
- Descontinuação do tratamento (ARV ou TB) por motivo de EA graves e sérios.

4. ESTRUTURA DA DISSERTAÇÃO

Os capítulos de metodologia, resultados e discussão foram apresentados na forma de artigo:

- Daily 800 mg versus 600 mg efavirenz in HIV patients treating tuberculosis with a rifampicin-based regimen: a randomised controlled trial.

5. ARTIGO

Daily 800 mg versus 600 mg efavirenz in HIV patients treating tuberculosis with a rifampicin-based regimen: a randomised controlled trial.

Mariana S Xavier¹, Anete Trajman², Carolina A S Schmaltz¹, Flavia M Sant'Anna¹, Ivan R Maia¹, David J Hadad³, Pedro Emmanuel A A do Brasil⁴, Valeria Rolla¹

¹ Laboratório de Pesquisa Clínica em Micobacterioses do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas/Fiocruz

² Instituto de Medicina Social, Universidade do Estado do Rio de Janeiro and McGill University, Canada

³ Núcleo de Doenças Infecciosas – Universidade Federal do Espírito Santo

⁴ Laboratório de Pesquisa clínica em Imunizações e Vigilância do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas/Fiocruz

Corresponding author:

Valeria C Rolla

Avenida Brasil, 4365 – Manguinhos – Rio de Janeiro/RJ

CEP: 21.040-900

Phone: +55 21 38659607

E-mail: valeria.rolla@ini.fiocruz.br

ABSTRACT

Background: Rifampicin reduces efavirenz blood concentration. Pharmacokinetics studies recommend increasing efavirenz dosage in tuberculosis/HIV patients using rifampicin. Clinical evidence supporting this recommendation is scarce.

Methods: We conducted a single-blinded, multicentre, randomised trial (clinicaltrials.gov/NCT005333390) from 2006 to 2012 to evaluate efficacy and safety of two different efavirenz dosages in TB-HIV patients using rifampicin. Patients ≥ 18 years with Karnofsky-score $\geq 70\%$ were included. Patients with hypersensitivity to efavirenz or rifampicin, resistance to rifampicin, at risk for efavirenz resistance or liver disease were excluded. Patients were randomised 30 days after rifampicin-containing regimens initiation to receive either 600 (comparison arm) or 800 mg (intervention arm) efavirenz-based regimens. Primary outcome was the proportion of undetectable viral load (HIV-VL) within six months. Secondary outcomes were time to achieve primary endpoint, trajectories of HIV-VL, proportion of any adverse events (AE), proportion of severe and serious AE (SSAE) and time to treatment interruption due to SSAE.

Findings: Sixty-five and 67 participants were included in the comparison and intervention arms with 64.6% (52.5%-65.1%) and 62.7% (50.7%-73.3%) attaining undetectable HIV-VL in six months. Median time to attain undetectable HIV-VL was 70 days in both arms, with HIV-VL overlapping trajectories during follow-up even in patients above 50 kg. Cough, acne and dizziness were more frequent in the intervention arm. SSAE were observed in 19.1% and 25.0% respectively, $p=0.241$. Survival curves up to the first SSAE-attributed treatment interruption were similar.

Interpretation: Efficacy of efavirenz was similar regardless of dosage. Differences regarding safety occurred as mild and transient events, which did not interfere with treatment. Similar safety and SSAE, and the higher incidence of minor AE in the intervention group favours the use of 600 mg efavirenz in patients using rifampicin.

Funding: PDTSP ensaios clínicos Fiocruz and STD/AIDS National-Program (UNODC)

Key words: tuberculosis, HIV, antiretroviral therapy, efavirenz, rifampicin

INTRODUCTION

Tuberculosis (TB) in people living with HIV/aids (TB-HIV) is a global public health problem, especially in places with high TB incidence, such as Brazil (1). The World Health Organization (WHO) estimated 1.2 million (11%) people living with HIV worldwide in 2015 (2). TB treatment for TB-HIV patients is the standard RHZE regimen: rifampicin (RIF), isoniazid, pyrazinamide and ethambutol (3). Rifabutin may replace RIF in selected cases (3, 4).

Efavirenz (EFV) is a potent non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) which is part of the first-line treatment for HIV infection in Brazil and other TB high-burden countries (5, 6) because of its low cost and better toleration when compared to protease inhibitors (PI). EFV is metabolised by CYP3A/CYP2B6, while RIF is a strong CYP3A as well as a moderate CYP2B6 inducer (7). Therefore, the concomitant use of RIF and EFV may result in an additive effect to induce CYP2B6 enzymes, which may in turn reduce EFV exposure (8) in patients using both drugs. EFV's bioavailability is decreased when used in concomitance with RIF, according to pharmacokinetics studies (9-11), which may increase the risk of viral resistance. The phenomenon may be more evident in patients weighting over 50 kg (12).

Because of this interaction, some authors argue that the EFV dose should be increased from the standard 600 mg to 800 mg daily when used in concomitance with RIF (7). However, clinical evidence regarding the efficacy and safety of these two dosages is scarce. The aim of the present study was to evaluate the efficacy and safety of EFV 800 mg/day compared to the use of EFV 600 mg/day in patients with TB-HIV treated with RIF-based regimens.

METHODS

Study design and settings

This study consisted of a single-blinded, parallel randomised clinical trial for patients with TB-HIV using RIF-containing regimens in three sites in Brazil: Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas (INI/Fiocruz), Núcleo de Doenças Infecciosas from Universidade Federal do Espírito Santo (NDI/UFES) and Hospital Santa Casa da Misericórdia, in Rio de Janeiro (SCM). Patients were randomised to receive either EFV 600 mg (EFV600 – comparison arm) or EFV 800 mg (EFV800 – intervention arm) daily. The protocol was registered with Clinical Trials.Gov (NCT00533390) and was conducted from April 2006 to March 2012.

Participants

The study population consisted of patients (a) aged 18 years or older, (b) infected with HIV as confirmed by two positive ELISA tests or one ELISA and another confirmatory test or an HIV viral load (HIV-VL), (c) diagnosed with TB (defined by clinical signs and symptoms of TB for temporary eligibility until confirmation by identification of *Mycobacterium tuberculosis* in culture or, when not confirmed by culture, if symptoms subsided after antituberculous therapy provided that other opportunistic diseases were excluded), (d) with life expectancy greater than one year (Karnofsky score $\geq 70\%$), (e) not using other drugs than RIF with significant EFV interaction, and (f) who voluntarily signed the informed consent (IC) form.

Patients were excluded if (a) antiretroviral (ARV) treatment was not indicated at the time of signing the IC form, (b) they had a history of hypersensitivity, intolerance or resistance to RIF; (c) they had any psychiatric disorder, (d) they had been treated with any NNRTI or protease inhibitor (PI) anytime in the past, (e) they were treated (current or past) with more than two nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTI), (f) one or more of the following laboratory abnormalities were present: liver transaminases ≥ 5 -fold the upper level of normality or total bilirubin ≥ 1.5 mg/dL or (g) they were pregnant.

Patients with low adherence to ARV (based on blank genotyping) and baseline resistance to RIF or EFV diagnosed during follow up were excluded from the

per protocol analysis but were kept for the intention-to treat and safety analyses until discontinuation.

Intervention

All participants received first-line TB treatment according to the Brazilian guidelines (13) for patients over 45 kg at the time of inclusion: an intensive phase consisting of two months of RIF (600 mg/day fasting) + isoniazid (400 mg/day) in fixed-dose combination and pyrazinamide (2 g) followed by a four-month continuation phase with RIF and isoniazid in fixed-dose combination at the same doses for those included until 2010. Since December 2010, Brazilian guidelines incorporated the WHO-recommended RHZE regimen with RIF 600 mg, isoniazid 300 mg, pyrazinamide 1500 mg and ethambutol 1100 mg in fixed-dose combination for two months, followed by four months of RIF 600 mg + isoniazid 300 mg in fixed-dose combination, for both new and retreatment cases until drug-susceptibility test are available (14). For patients weighting less than 45kg, RIF dose was adjusted (10mg/kg) for both regimens.

All participants received background optimized ARV therapy, which consisted of two NRTI plus EFV600 or EFV800. The preferred initial NRTI were zidovudine + lamivudine in fixed-dose combination or lamivudine and tenofovir.

Patients in the comparison group received one pill of 600 mg EFV, patients in the intervention group received one 600 mg plus one 200 mg pill. A complementary placebo pill was not available; thus, double-blinding was not possible. However, laboratory personnel who conducted HIV-VL and CD4+ cell counts were blinded for the study arm, i.e., the study was single-blinded regarding efficacy. Regarding safety, the study was open-label.

Outcomes

The primary endpoint was the proportion of undetectable HIV-VL (<80 copies/ml) on day 180. Secondary endpoints were (a) time to achieve undetectable HIV-VL (b) HIV-VL (log10) trajectory over time in all trial population and sub-groups (initial HIV-VL log10>5, initial HIV-VL log10<5 and patients above 50 kg) (c) proportion of any

reported adverse event (AE), (d) proportion of severe and serious AE (SSAE), according to WHO Adverse Reaction Terminology (WHO-ART) (15) and (e) time to discontinuation of treatment (ARV or RIF) attributable to SSAE.

We defined AE as any unwanted medical event that started after the onset of the concomitant use of EFV and RIF. i.e., after randomisation. AE were classified according to the AIDS Clinical Trial Group (ACTG) grading (16).

Randomisation

The allocation sequence was computer-generated with simple random numbers and performed by the pharmacy of the coordinating centre - INI/Fiocruz.

Procedures

Timeline of all procedures are represented in Figure 1. When patients with suspected TB were evaluated, anamnesis and physical examination were conducted and chest radiograph, smear microscopy, sputum culture with drug-susceptibility test, blood culture, tissue biopsies with histopathological evaluation when applicable, whole blood cell count (WBC), liver and renal function tests, serology (HIV, hepatitis B and C viri, toxoplasmosis and syphilis) were performed. For those HIV-positive (eligible), CD4+ cell counts and HIV-VL were performed to check the eligibility according to Brazilian guidelines. Those who started RIF, isoniazid and pyrazinamide (regardless of dose and of ethambutol use, i.e., both according to previous (13) and current (14) national guidelines) were evaluated during a visit 15 days after TB treatment initiation (D-15, the screening visit). Patients were invited to participate in the trial and those who agreed signed the IC form. After the IC process, anamnesis and a complete physical examination were undertaken and the Karnofsky score was calculated to verify inclusion/exclusion criteria. At this visit, blood samples were collected for WBC, liver and renal function tests, CD4+ cell counts and HIV-VL were performed again. All medications used by the participants during the two months before enrolment were listed and contraindications and interactions with study drugs were checked.

The trial baseline visit (D1) was 15 days after the screening visit, i.e., 30 days after TB treatment initiation. Participants were randomised to one of the arms and ARV

treatment was started. Blood samples were collected for WBC, liver and renal function tests, CD4+ cell counts and HIV-VL. Additionally, a rapid pregnancy test in urine was performed among women.

Participants returned on days D30, D60, D90, D120, D150 and D180 after the beginning of ARV treatment (D1) for medical evaluation that included anamnesis and physical examination and a thorough inquiry about AE. In all these visits, blood samples were collected for WBC, liver and renal function tests, CD4+ cell counts and HIV-VL.

Sputum smear was collected monthly among patients with pulmonary TB and chest radiographs performed at follow up visits D60, D120 and D150. External data monitoring was provided by Fiocruz clinical trial platform.

Sample size

To calculate the number of participants in the trial, a scenario was constructed to detect differences between the main outcome (proportion of undetectable HIV-VL). The confidence level ($1-\alpha$) was set at 0.95 ($z= 1.96$), the statistical power ($1-\beta$) at 0.80 ($z= 0.84$). The proportion of undetectable HIV-VL with EFV 600 mg was set at 55%, based on the previous cohort at INI (unpublished data), and the expected response rate to EFV 800 mg was set at 75%, as assessed in HIV clinical trials without TB. The 20% percentage difference in response was accepted as clinically relevant. The estimated number of participants in each treatment arm was 89.

Data analysis

All analyses were conducted with R-project software, version 3.3.2 using rms, Hmisc and epiDisplay packages. Baseline characteristics were compared in both arms to check random allocation. Continuous variables were shown as mean and standard deviation if Gaussian distribution could not be rejected and as median and interquartile range otherwise. Efficacy of treatment was assessed using crude risks, relative risks and their respective 95% confidence intervals (CI) on D180 using both intention-to-treat and per protocol approaches. The Kaplan-Meier estimator, the log-rank test and the hazard ratio (HR) were used to compare the intervention and

observation groups using time to the first undetectable HIV-VL as outcome (intention-to-treat approach). Crude and correlation-adjusted HIV-VL trajectories were also compared by their confidence bands. The adjusted trajectory was obtained through least squares estimates of the coefficients of a restricted cubic spline function in time after adjusting for subject effects. Then the fit was bootstrapped 500 times, treating time and subject as random variables. Samples were taken jointly from the time, subject and response vectors to obtain unconditional distributions. Tibshirani's method (17) was used to obtain simultaneous confidence sets for the set of coefficients of the spline as well as the average intercept parameter (over subjects). The same trajectory analyses were conducted in a subset of participants with more than 50 kg, and also stratified by high (≥ 5 log) and low (< 5 log) initial HIV-VL.

The proportion of AE (specific events over total events) according to classes, type and intensity were compared using either the Fisher exact test or Pearson X² for contingency tables. Each WHO-ART system-organ classes (15), and specific events (either expected or non-expected event) and their intensity and seriousness classifications were compared between study arms. The same intention-to-treat approach with Kaplan-Meier estimator, the log-rank test and the HR were used to compare the study arms using time to the first treatment interruption due to AE as outcome.

Ethics and role of the funding source

The study was approved by independent ethics committees of the trial's sites and only patients signing an IC were included. This protocol was funded by the SDT/AIDS Program (UNODC) and VPPLR (PDTSP ensaios clínicos) — FIOCRUZ. The funding institutions are not responsible for the content of this manuscript.

RESULTS

Between April 24, 2006 and March 19, 2012, 164 patients were screened. A total of 132 participants were randomised (65 to comparison arm and 67 to intervention arm), 91 from INI/Fiocruz, 34 from NDI/UFES and 7 from SCM. In both arms, 21 participants discontinued treatment (Figure 2).

Baseline characteristics and surrogate markers of TB-HIV patients were generally similar between intervention and comparison groups. The trial population was composed predominantly by young male patients with mean weight of 57 kg and with disseminated or pulmonary TB. The majority had CD4+ cell counts below 200 cells/mm³ and high HIV-VL levels (Table 1).

Efficacy outcomes

Proportion of undetectable HIV-VL in the intention-to-treat analyses was 64.6% (95% CI= 52.5%-75.1%) in the comparison arm and 62.7% (95% CI= 50.7%-73.3%) in the intervention arm resulting in a relative risk (EFV800/EFV600) of 0.97 (95% CI= 0.75–1.3). In the per protocol analysis, proportion of undetectable HIV-VL in the comparison arm was 95.5% (95% CI= 89.9%-98.7%) and 91.3% (95% CI= 79.7%-96.6%) in the intervention arm. The relative risk (EFV800/EFV600) as per protocol was 0.96 (95% CI= 0.86-1.1).

The HR (EFV800/EFV600) of time to attain undetectable HIV-VL was 0.93 (95% CI= 0.62-1.4). Median time to this event was similar: 63 (95% CI= 63-91) days in the comparison arm and 70 (95% CI= 63-91) days in the intervention arm. Confidence bands from Kaplan-Meier curves overlapped during all the observed period (Figure 3). The cumulative risk of having undetectable HIV-VL by Kaplan-Meier analyses was 0.90 (95% CI= 0.76-0.96) in the comparison arm and 0.90 (95% CI= 0.77-0.96) in the intervention arm.

HIV-VL trajectories 95% bands overlapped across all time periods in the overall study population (Figure 4a). It also occurred in both stratified analyses: in HIV-VL ≥ 5 log (Figure 4b) and < 5 log (Figure 4c) strata, and ≥ 50 kg of weight stratum (Figure 4d).

Safety outcomes

Three hundred and twenty-two AE were reported: 162 (50.3% [95% CI= 44.8%-55.7%]) in the comparison arm and 160 (49.7% [95% CI 44.3%-55.1%]) in the intervention arm (Table 2). Most (79.6%) events were grade 1 or 2.

Of the 322 AE, 63 (19.6%) were immune or infectious events, 52 (16.2%) were neuropsychiatric, 51 (15.8%) were gastrointestinal, 39 (12.1%) were cutaneous and 21 (6.5%) were liver disorders. Other, less frequent events (less than 10 records each) were blood, cardiovascular, endocrine, hearing, metabolic, musculoskeletal, neoplasms, reproductive, urinary, vascular and vision disorders.

Regarding the specific type of AE, only cough, acne and dizziness were significantly more frequent in the intervention arm than in the comparison arm (Figure 5).

SSAE events were homogeneously distributed between both arms. Most of these events were immune, infectious and gastrointestinal disorders (Table 3). The proportion of SSAE was 19.1 (95% CI= 13.8%-25.8%) in the comparison arm and 25.0% (95% CI= 18.9%-33.2%) in the intervention arm. Relative risk (EFV800/EFV600) for SSAE was 1.3 (95% CI= 0.86-2.0).

Early withdrawal attributable to EA occurred in six participants in the comparison arm and five participants in the intervention arm. The causes of withdrawals in the comparison arm were cutaneous rash and hepatotoxicity, nausea, hepatotoxicity, cutaneous rash plus gastric intolerance, cutaneous rash and pruritus, while in the intervention arm, causes were hallucination plus dizziness, dizziness and insomnia, hepatotoxicity, skin rash and pruritus and rash, with one event each.

Temporary or permanent discontinuation of treatment (early withdrawal) was required for some SSAE. The hazard of EFV discontinuation due to SSAE was similar in both arms (HR: 1.2, 95%CI= 0.45-3.2) as was for RIF discontinuation (HR: 0.70, 95%CI= 0.16-3.1). Confidence bands from Kaplan-Meier curves overlapped throughout the study period, confirming the absence of difference between arms (Figure 6). Five deaths (3.8%) occurred during the trial, the deaths were balanced between the two arms and all deaths were due to TB severity.

DISCUSSION

In the current trial, designed to detect differences in efficacy and safety of two different EFV dosages when used in association with RIF, no differences between daily doses of 600 mg or 800 mg were found regarding both efficacy (per protocol and intention-to-treat analyses) and proportion of SSAE. Likewise, treatment interruption attributable to SSAE (either HIV or TB treatment) were infrequent and similar in both arms, and other endpoints were also similar in both study arms. However, minor AE were more frequent with 800 mg of EFV. Altogether, these findings do not support that the dose of EFV should be increased to 800 mg for TB-HIV patients using RIF-containing regimens.

The overall absolute effect (intention to treat analysis) of 600 mg EFV was lower in our study than in a trial with non-TB patients in a African country , where 77% had undetectable HIV-VL at 180 days of follow-up (18) In the REFLAT study (19), also conducted in Brazilian TB-HIV patients, the efficacy was similar to this trial. Therefore, it is possible that the EFV effect may be lower when used simultaneously with RIF, regardless of its daily dosage. It is beyond the scope of the current trial to discuss reasons for a lower effectiveness among Brazilian patients, but advanced disease at baseline and socioeconomic characteristics may play a role on such findings.

Pharmacokinetics studies had shown a decrease in the area under the curve of EFV when used with RIF (9-11) and authors have suggested the use of higher doses of EFV in this situation. Clinical evidence from one observational cohort in Africa (20) and an open-labelled randomised study in Thailand (12) did not support this recommendation. Our results, from a single-blinded trial, corroborates, with better evidence, findings from these previous clinical studies. Because these studies (12, 21) had suggested that from higher doses of EFV could benefit only patients weighting over 50 kg or with higher HIV-VL, we conducted an analysis in a subgroup of patients with these characteristics. We found no advantage in increasing EFV dosage even in this stratum.

EFV is - in general - a well-tolerated drug used in fixed-dose combination with other ARV agents in most developing countries worldwide (23). The most common AE associated with EFV use are neuropsychiatric manifestations and skin rash (23). In the current trial, we also found that those were the most frequent AE, but we found

no significant differences in the frequency of SSAE and time to treatment interruption in both groups. Moreover, minor (grade 1 and 2) AE such as acne, cough and dizziness were observed more frequently in the EFV800 arm, a finding also reported elsewhere (24). Cough is a common symptom/sign in TB patients, and persistence of cough due to treatment can mislead both care providers and patients. Hepatotoxicity, a frequently reported AE from RIF when used with EFV (25), because of the increased bioavailability of RIF, was infrequent and was equally distributed between both arms. Although symptoms from minor AE were mild and transient (data not shown), altogether, findings from safety and similar effectiveness favour the use of 600 mg of EFV with RIF-containing regimens.

Our study has a few limitations. Firstly, the study was interrupted before the minimum sample size was attained. Thus, the absence of evidence of efficacy could be due to the reduced power of the study with the current sample. However, trajectories of HIV-VL were absolutely overlapping, and the authors do not believe that increasing the sample size would change the results. The power to detect a significant effect regarding undetectable HIV-VL with the risk ratio actually found (0.97) is indeed very low (2.7%). It would be necessary to include approximately 20,330 participants to detect a 5% significance for this effect, which would be unachievable even in a multicentre trial. Therefore, there was an understanding among authors that reaching the initially planned sample size of 178 would not change the current results interpretation. Secondly, observation bias cannot be excluded. The trial was only single-blinded for the efficacy outcomes, since parameters were analysed by the laboratory technicians, who were not aware of the arm. For safety, the trial was open-label, which increases the risk of bias. These biases would result from an excess of reports of SSAE in the intervention arm, which was not observed. Since no differences were found regarding both efficacy and safety (SSAE), bias is unlikely. Finally, the long follow up period could have resulted in potential external interference not explored in the trial.

To the best of our knowledge, this is the first single-blinded randomised trial to evaluate both the efficacy and the safety of different doses of EFV when associated with RIF-containing regimens. The evidence presented here does not support previous pharmacokinetics suggestions that EFV dose should be increased when prescribed with RIF in TB-HIV patients to increase its efficacy. Although there is no

evidence that SSAE and interruption of treatment due to SSAE are more frequent with a higher EFV dose, the slight increase of specific AE among participants taking 800 mg EFV and the lack of difference in efficacy favour the use of 600 mg of EFV even when associated with RIF containing regimens.

Contributions:

MS helped in statistical analyses, wrote the first manuscript draft and contributed with data quality of the study. AT did data collection and revised different versions of the manuscript. CS and FS contributed to design the protocol in INI/Fiocruz. IM filled-in case report forms and contributed with data quality. DH contributed to design the study protocol and did data collection. PB conducted the statistical analyses and contributed with drafting and reviewing of the manuscript. VR was the principal investigator of this study, designed the protocol and revised the manuscript. All authors approved the final version of the manuscript.

Declaration of interests:

The authors declare that they do not have any conflict of interest.

Acknowledgments:

We want to thank the patients who participated in the study and the health care teams of the three centres.

BOX

Evidences before this study

Efavirenz became the preferred drug as part of a first antiretroviral regimen because of the low pill burden, the ease of the fixed dose combination and its good tolerance. However, the non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, including efavirenz, have a low genetic barrier, with just one mutation being sufficient to result in resistance to the whole class. Because rifampicin reduces blood concentrations of efavirenz, a question was raised on the ideal dose to treat TB-HIV patients with efavirenz-based antiretroviral regimens and rifampicin-based TB regimens. Before our study was designed, the regulatory agencies (FDA) and the Merck Laboratory indicated the need for dose adjustment of efavirenz to 800 mg when used concomitantly with rifampicin in TB-HIV patients, even in the absence of clinical data to support this recommendation. At that time (2006), a literature search on studies regarding the concomitant use of efavirenz and rifampicin found scarce studies to support that recommendation a part from pharmacokinetics studies. In both healthy volunteers and TB-HIV patients, an 800 mg dose of efavirenz resulted in an adequate efavirenz plasma concentration, unlike a 600 mg dose, when rifampicin was associated. In an open label randomised clinical trial conducted in 2004, comparing 600 and 800 mg of efavirenz among Thai TB-HIV patients, 600 mg of efavirenz was sufficient to control HIV replication, but because of the low weight and stature of the Thai population, the author's concluded that further studies would be necessary to clarify the effect of different doses of efavirenz in populations who had higher body weights. Further cohort studies performed in other African countries confirmed that both 600 and 800 mg were efficient to treat TB in HIV-infected in the African population. A further randomised control trial in 2013, the STRIDE study, conducted in Africa, Asia, South America and North America among 780 participants was designed to compare early ARV therapy initiation (within 2 weeks after the initiation of treatment for TB) with delayed ARV therapy initiation (8 or 12 weeks of TB treatment start). In a sub-analyses, patients over 60 kg were found to have lower median efavirenz minimum concentration when compared with those under 60 kg but there were no differences regarding virologic suppression. Because 74% of the population of this study was black, generalization of findings was limited. To the best

of our knowledge, no further studies explored the benefits of using 800 mg of efavirenz in TB-HIV patients.

Added value of this study

Our trial was started in 2006. At this time, no conclusive trials were available to support a clear recommendation regarding efavirenz optimal dose for TB-HIV patients using rifampicin. With a larger sample size than the previous studies in the literature, our randomised clinical trial presented here was designed to evaluate the effect of efavirenz 800 mg versus 600 mg among Brazilian TB-HIV patients. We included analyses among individuals with 50 kg or more and those with baseline HIV viral load >100,000, in whom HIV replication control is more difficult. In addition, we used a systematic approach to thoroughly investigate safety of the regimens. We found that in all strata, the efficacy of both regimens were similar, with a slight advantage in terms of tolerance (mild and moderate specific adverse events without need to interrupt TB or HIV treatment) of the 600 mg regimen.

Implications of all the available evidence

Taken altogether, the clinical evidence do not support the use of the 800mg dose of efavirenz to treat TB-HIV patients, as initially suggested by pharmacokinetic studies.

REFERENCES

1. Coelho L, Cardoso SW, Amancio RT, Moreira RI, Campos DP, Veloso VG, et al. Trends in AIDS-Defining Opportunistic Illnesses Incidence over 25 Years in Rio de Janeiro, Brazil. Wainberg M, editor. PLoS ONE. 5 de Junho de 2014;9(6):e98666.
2. World Health Organization. Global tuberculosis report 2016. 2016.
3. World Health Organization, Stop TB Initiative (World Health Organization), editores. Treatment of tuberculosis: guidelines. 4th ed. Geneva: World Health Organization; 2010. 147 p.
4. Zumla A, Nahid P, Cole ST. Advances in the development of new tuberculosis drugs and treatment regimens. *Nat Rev Drug Discov*. 30 de Abril de 2013;12(5):388–404.
5. Staszewski S, Morales-Ramirez J, Tashima KT, Rachlis A, Skiect D, Stanford J, et al. Efavirenz plus zidovudine and lamivudine, efavirenz plus indinavir, and indinavir plus zidovudine and lamivudine in the treatment of HIV-1 infection in adults. Study 006 Team. *N Engl J Med*. 16th December 1999;341(25):1865–73.
6. World Health Organization. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. [Internet]. 2013 [quoted on 28th December 2016]. Available in: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK195400/>
7. Liu J, Chan-Tack KM, Jadhav P, Seo S, Robertson SM, Kraft J, et al. Why did the FDA approve efavirenz 800 mg when co-administered with rifampin? *Int J Clin Pharmacol Ther*. 1st June 2014; 52(06):446–53.
8. Habtewold A, Makonnen E, Amogne W, Yimer G, Aderaye G, Bertilsson L, et al. Is there a need to increase the dose of efavirenz during concomitant rifampicin-based antituberculosis therapy in sub-Saharan Africa? The HIV-TB pharmagene study. *Pharmacogenomics*. 2015;16(10):1047–64.
9. López-Cortés LF, Ruiz-Valderas R, Viciano P, Alarcón-González A, Gómez-Mateos J, León-Jimenez E, et al. Pharmacokinetic interactions between efavirenz and rifampicin in HIV-infected patients with tuberculosis. *Clin Pharmacokinet*. 2002;41(9):681–90.

10. Matteelli A, Regazzi M, Villani P, De Iaco G, Cusato M, Carvalho ACC, et al. Multiple-dose pharmacokinetics of efavirenz with and without the use of rifampicin in HIV-positive patients. *Curr HIV Res.* May 2007;5(3):349–53.
11. Yenny, Nafrialdi, Djoerban Z, Setiabudy R. Pharmacokinetic interaction between efavirenz and rifampicin in healthy volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther.* February 2011;49(2):162–8.
12. Manosuthi W, Sungkanuparph S, Thakkinstian A, Vibhagool A, Kiertiburanakul S, Rattanasiri S, et al. Efavirenz levels and 24-week efficacy in HIV-infected patients with tuberculosis receiving highly active antiretroviral therapy and rifampicin. *AIDS Lond Engl.* 23th September 2005;19(14):1481–6.
13. Brazil, Coordenação Nacional de DST e Aids. Atualização das recomendações para tratamento da co-infecção HIV/tuberculose em adultos e adolescentes [Internet]. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2002 [quoted on 25th January 2017].
14. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil. Brasília/DF: Ministério da Saúde: Secretaria de Vigilância em Saúde: Departamento de Vigilância Epidemiológica; 2011. 284 p. (Série A. Normas e Manuais Técnicos).
15. Uppsala Monitoring Center. The WHO-ART Adverse Reaction Terminology.2015
16. U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, Division of AIDS. Division of AIDS Table for Grading the Severity of Adult and Pediatric Adverse Events, Version 1.0. Available from: http://rsc.tech-res.com/docs/default-source/safety/table_for_grading_severity_of_adult_pediatric_adverse_events.pdf
17. Tibshirani R, Knight K (1997): Model search and inference by bootstrap "bumping". Technical Report, Department of Statistics, University of Toronto <http://www-stat.stanford.edu/~tibs>. Presented at the Joint Statistical Meetings, Chicago, August 1996.
18. Landman R, Schiemann R, Thiam S, Vray M, Canestri A, Mboup S, et al. Once-a-day highly active antiretroviral therapy in treatment-naive HIV-1-infected adults in Senegal. *AIDS Lond Engl.* 2nd May 2003;17(7):1017–22.

19. Grinsztejn B, De Castro N, Arnold V, Veloso VG, Morgado M, Pilotto JH, et al. Raltegravir for the treatment of patients co-infected with HIV and tuberculosis (ANRS 12 180 Replate TB): a multicentre, phase 2, non-comparative, open-label, randomised trial. *Lancet Infect Dis.* June 2014;14(6):459–67.
20. Orrell C, Cohen K, Conradie F, Zeinecker J, Ive P, Sanne I, et al. Efavirenz and rifampicin in the South African context: is there a need to dose-increase efavirenz with concurrent rifampicin therapy? *Antivir Ther.* 2011;16(4):527–34.
21. Manosuthi W, Mankatitham W, Lueangniyomkul A, Chimsuntorn S, Sungkanuparph S. Standard-dose efavirenz vs. standard-dose nevirapine in antiretroviral regimens among HIV-1 and tuberculosis co-infected patients who received rifampicin. *HIV Med.* May 2008;9(5):294–9.
22. World Health Organization. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. [Internet]. 2016 [quoted on 17th March 2017]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK374294/>
23. Stocrin [package insert]. Australia: Merck Sharp & Dohme : 1999
24. McIlleron H, Meintjes G, Burman WJ, Maartens G. Complications of antiretroviral therapy in patients with tuberculosis: drug interactions, toxicity, and immune reconstitution inflammatory syndrome. *J Infect Dis.* 14th August 2007;196 Suppl 1:S63-75.
25. Puri P, Kaur N, Pathania S, Kumar S, Sharma PK, Sashindran VK. Antitubercular therapy induced liver function tests abnormalities in human immunodeficiency virus infected individuals. *Med J Armed Forces India.* January 2017;73(1):12–7.

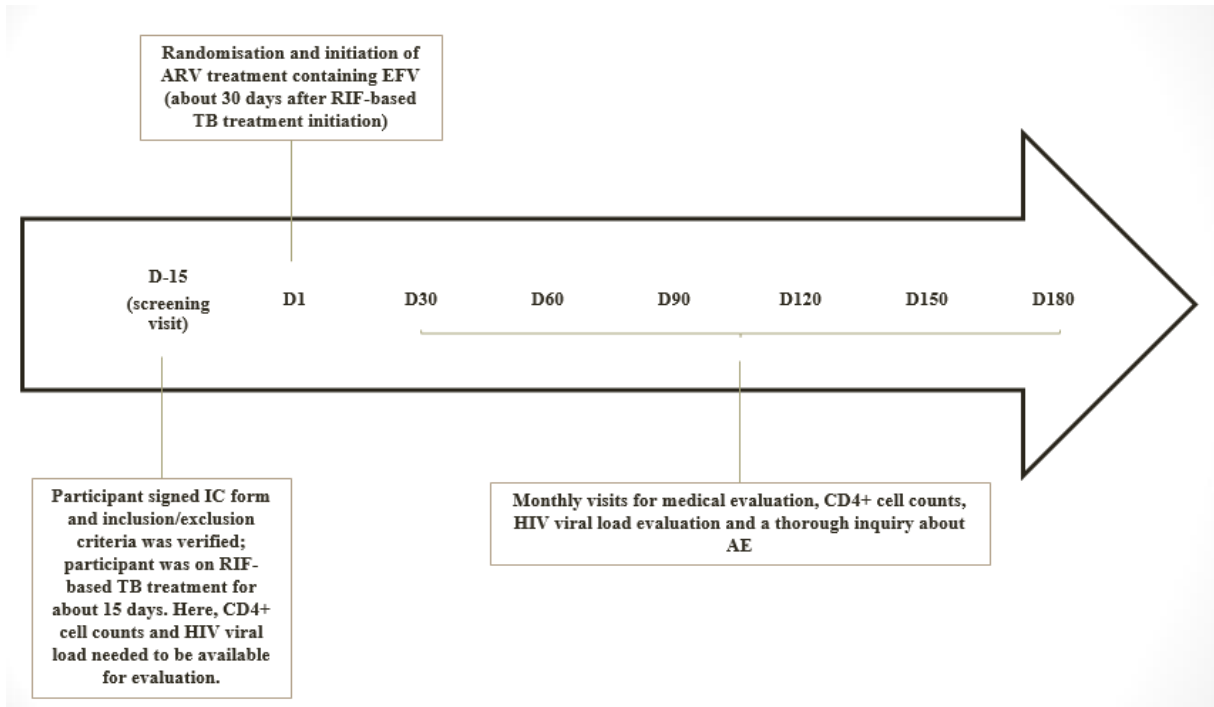


Figure 1: Trial timeline

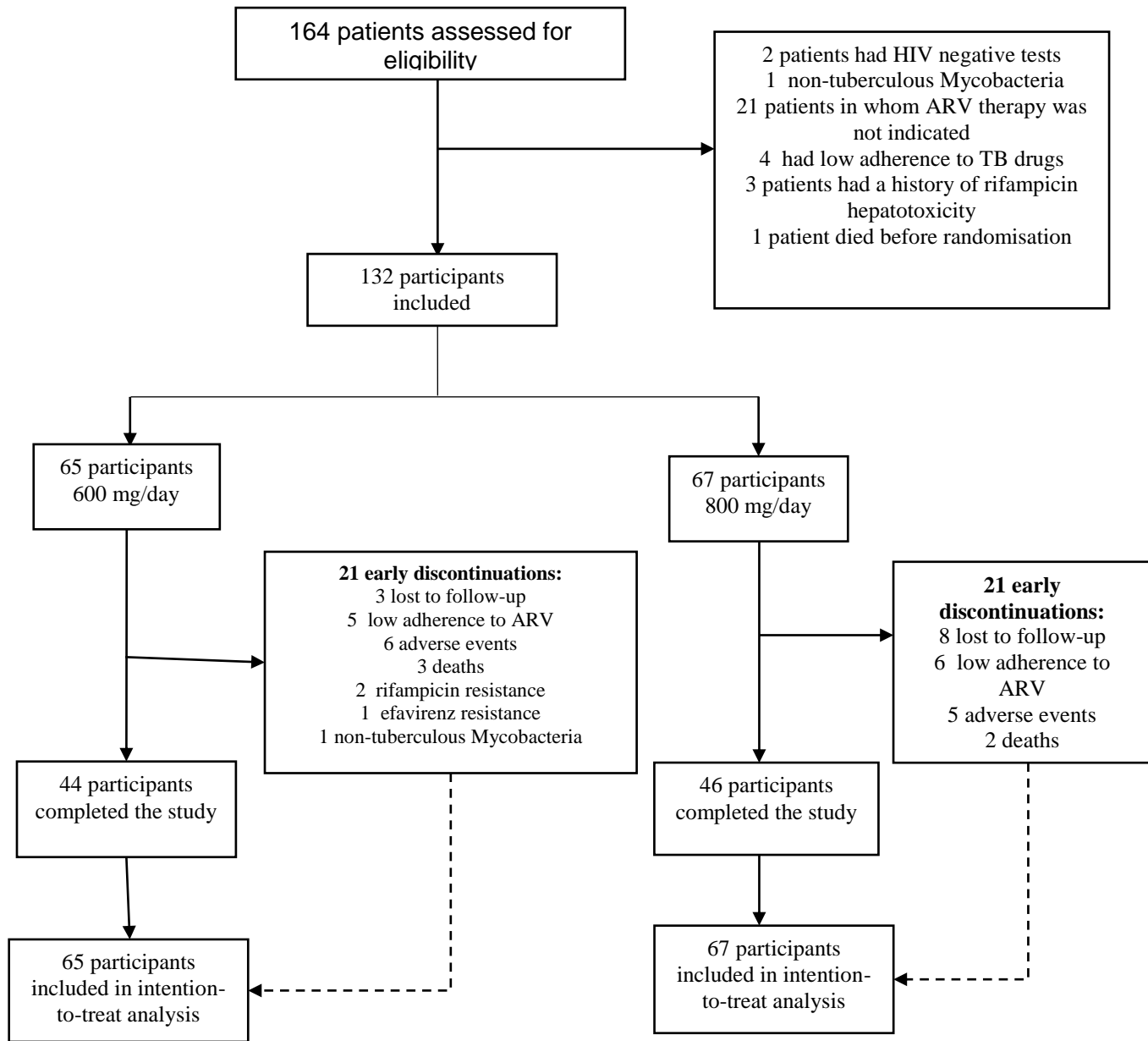


Figure 2: Flowchart representing trial population

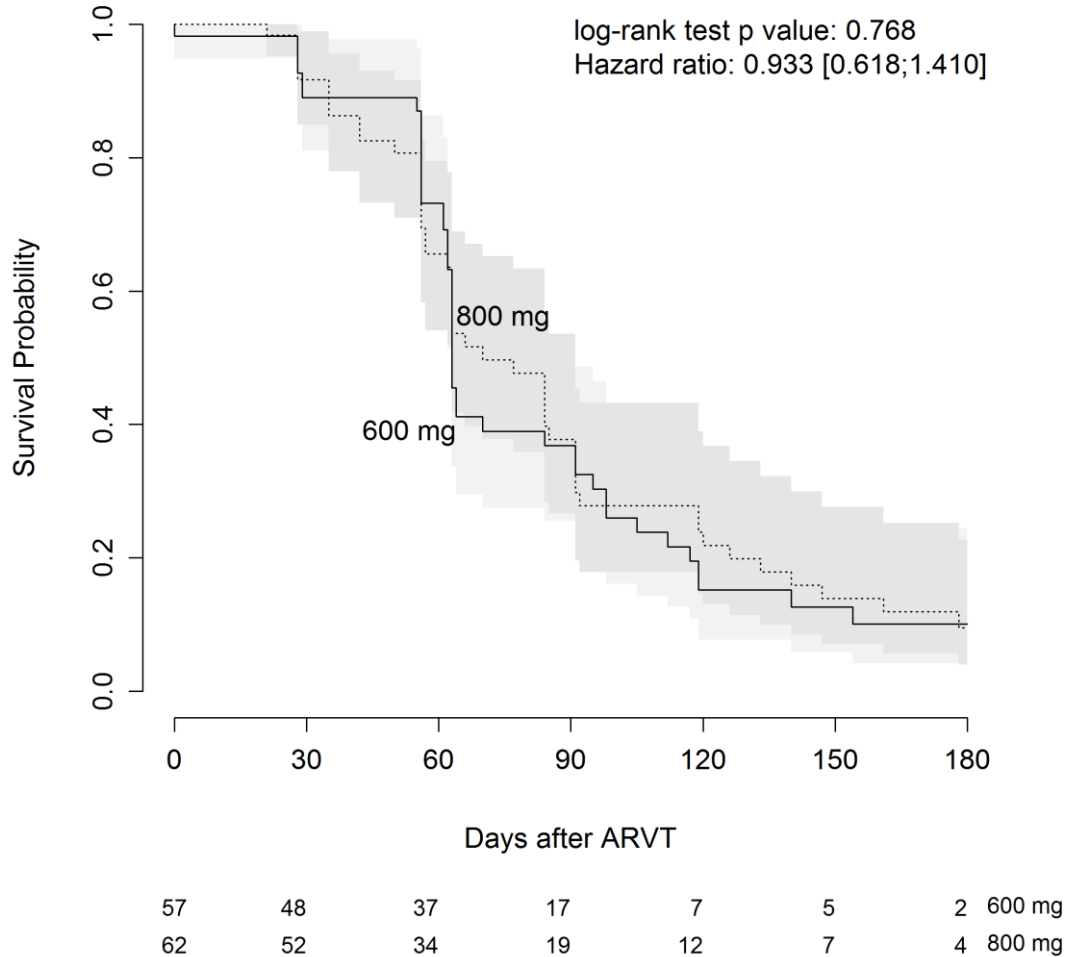
Table 1: Baseline and clinical characteristics of the trial population according to intervention arm

	EFV600	EFV800	Total
Total	65	67	132
Age			
mean (SD)	38.3 (9.9)	37.3 (9.8)	37.8 (9.8)
Sex			
Male	51 (78.5%)	57 (86.4%)	108 (82.4%)
Female	14 (21.5%)	9 (13.6%)	23 (17.6%)
Ethnicity			
White	24 (36.9%)	21 (31.8%)	45 (34.4%)
Black	8 (12.3%)	23 (34.8%)	31 (23.7%)
Mixed	33 (50.8%)	22 (33.3%)	55 (42.0%)
Weight (Kg)			
median (IQR)	57.0 (50.9, 62.3)	57.4 (51.0, 63.0)	57.0 (50.9, 62.9)
Weight (Kg)			
≤ 50	15 (23.1%)	13 (21.3%)	28 (22.2%)
> 50	50 (76.9%)	48 (78.7%)	98 (77.8%)
Tuberculosis Clinical Forms			
Pulmonary	34 (52.3%)	27 (40.3%)	61 (46.2%)
Extrapulmonary	5 (7.7%)	5 (7.5%)	10 (7.6%)
Ignored	1 (1.5%)	2 (3.0%)	3 (2.3%)
Disseminated	25 (38.5%)	33 (49.2%)	58 (43.9%)
Karnofsky Index			
median (IQR)	90 (80.0, 90.0)	90 (80.0, 90.0)	90 (80.0, 90.0)
AST (U/L)			
median (IQR)	38.0 (28.5, 50.8)	40.0 (30.0, 48.0)	39.0 (30.0, 49.0)
ALT (U/L)			
median (IQR)	38.0 (28.2, 47.0)	37.0 (27.0, 48.0)	37.0 (27.0, 48.0)
Total Bilirrubin (mg/dL)			
median (IQR)	0.4 (0.3, 0.6)	0.4 (0.3, 0.5)	0.4 (0.3, 0.6)
CD4+ (cel/mm³)			
≤ 200	41 (66.1%)	45 (68.2%)	86 (67.2%)
> 200	21 (33.9%)	21 (31.8%)	42 (32.8%)
HIV viral load (log)			
< 5	21 (35.0%)	27 (43.5%)	48 (39.3%)
≥ 5	39 (65.0%)	35 (56.5%)	74 (60.7%)
Previous TB treatment			
No	55 (91.7%)	55 (88.7%)	110 (90.2%)
Yes	5 (8.3%)	7 (11.3%)	12 (9.8%)
HBsAg			
Negative	44 (68.8%)	41 (64.1%)	85 (66.4%)
Positive	2 (3.1%)	6 (9.4%)	8 (6.2%)
Not done	18 (28.1%)	17 (26.6%)	35 (27.3%)
Anti-HCV			
Negative	52 (81.2%)	51 (79.7%)	103 (80.5%)
Positive	1 (1.6%)	4 (6.2%)	5 (3.9%)
Not done	11 (17.2%)	9 (14.1%)	20 (15.6%)

ALT= alanine transaminase. AST= aspartate transaminase. HBsAg= hepatitis B surface antigen. Anti-HCV= hepatitis C antibody. HIV= Human Immunodeficiency Virus.

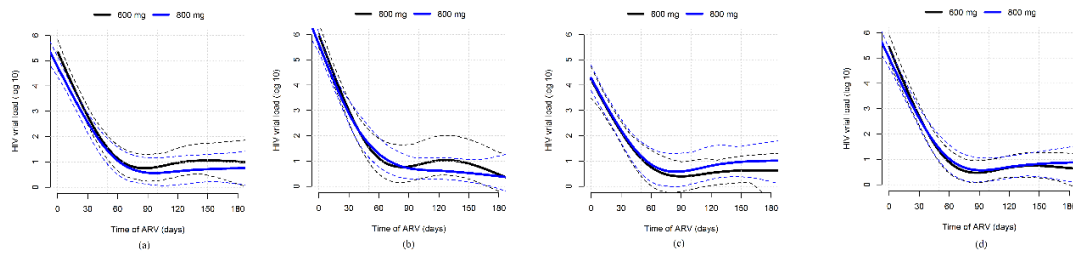
TB=tuberculosis

Figure 3: Kaplan-Meier survival analysis with time to achieve first undetectable viral load as outcome, stratified by trial arm



ARVT: antiretroviral therapy. Dark shade area shows EFV800's survival curve confidence band and light one shows EFV600's survival curve confidence band (CI=95%). Hazard ratios were calculated as hazard of EFV800 over hazard of EFV600.

Figure 4: HIV viral load (log 10) trajectories over time during antiretroviral treatment according to trial arm



Full lines are correlation adjusted trajectories. Dotted lines are the confidence bands (CI=95%).

(a) HIV viral load (log 10) trajectories over time

(b) HIV viral load trajectories over time for initial HIV viral load (log 10) ≥ 5

(c) HIV viral load trajectories over time for initial HIV viral load (log 10) < 5

(d) HIV viral load (log 10) trajectories over time in patients with >50 kg (EFV600 N= 50 / EFV800 N= 48)

Table 2: Reported adverse events severity according to trial arm

	EFV600	EFV800	Total	Test stat.	P value
Total	162	160	322	Chisq. (3 df) = 2.47	0.48
Grade 1	75 (46.3)	61 (38.1)	136 (42.2)		
Grade 2	54 (33.3)	58 (36.2)	112 (34.8)		
Grade 3	20 (12.3)	24 (15.0)	44 (13.7)		
Grade 4	13 (8.0)	17 (10.6)	30 (9.3)		

All adverse events reported throughout the study according to severity (CI=95%).

Figure 5: Observed adverse events according to trial arm

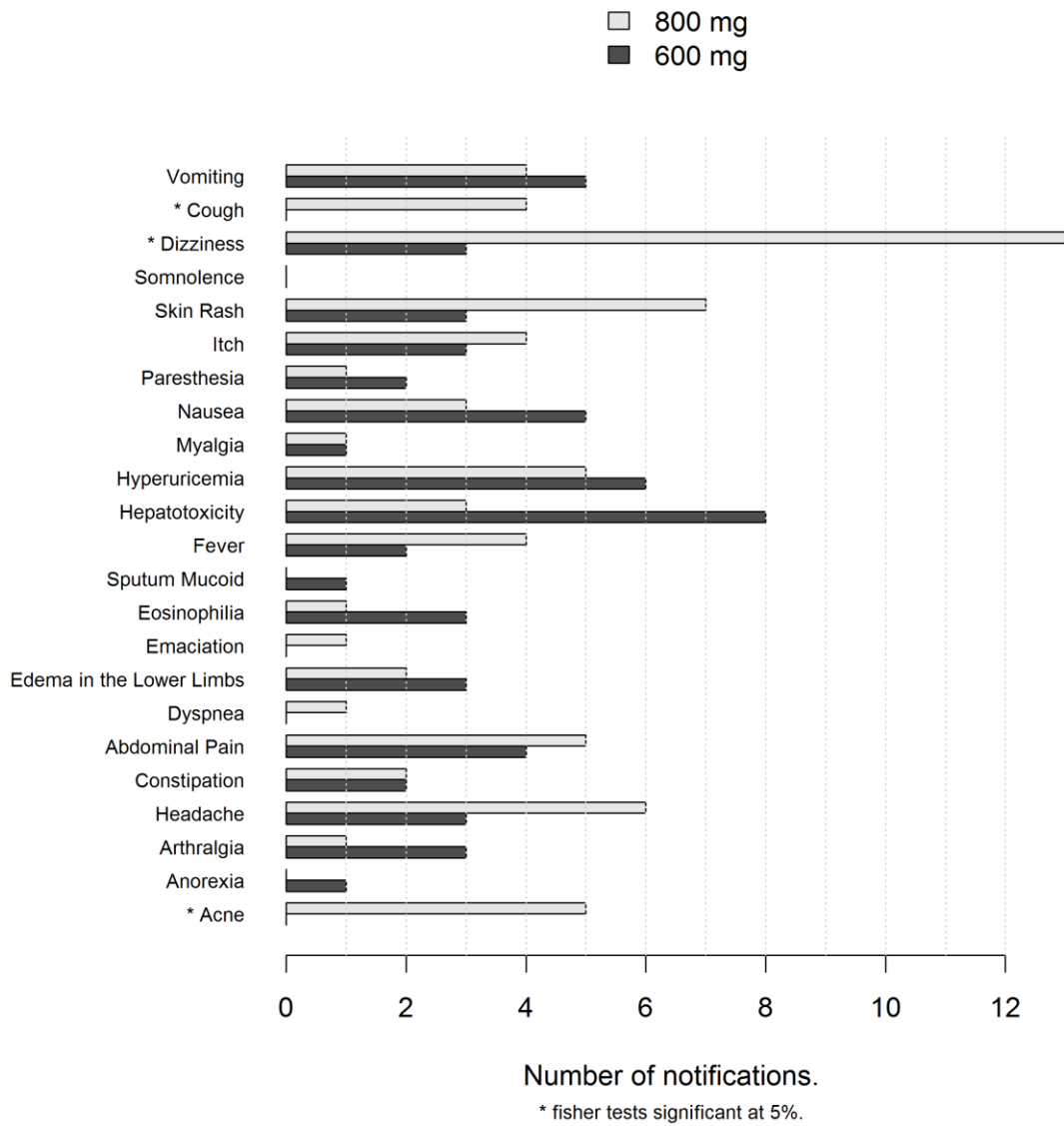
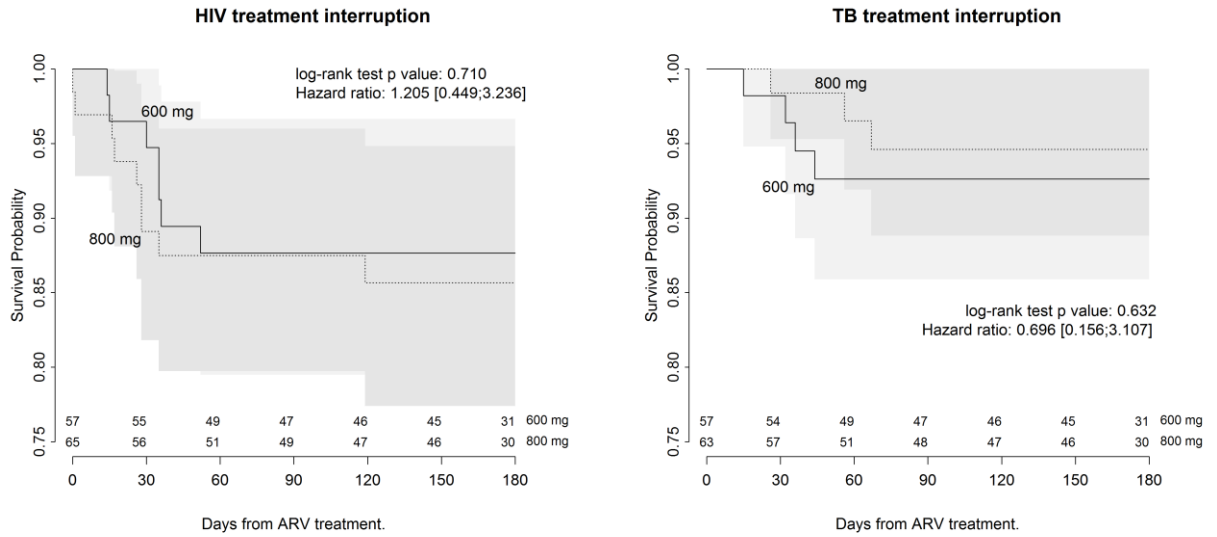


Table 3: Prevalence of severe and serious adverse events according to trial arm

	EFV600	EFV800	Total	Test stat.	P value
Total	31	40	71		
WHO-ART Classification					
Blood disorders	1/31 (3.2%)	0/40 (0%)	1/71 (1.4%)	Fisher's exact test	0.44
Cardiovascular disorders	2/31 (6.5%)	4/40 (10.0%)	6/71 (8.5%)	Fisher's exact test	0.69
Gastrointestinal disorders	6/31 (19.4%)	6/40 (15.0%)	12/71 (16.9%)	Chisq. (1 df) = 0.03	0.87
Immune disorders and infections	10/31 (32.3%)	8/40 (20.0%)	18/71 (25.4%)	Chisq. (1 df) = 0.81	0.37
Liver and biliary disorders	4/31 (12.9%)	5/40 (12.5%)	9/71 (12.7%)	Fisher's exact test	1.00
Metabolic and nutritional disorders	0/31 (0%)	1/40 (2.5%)	1/71 (1.4%)	Fisher's exact test	1.00
Musculoskeletal disorders	2/31 (6.5%)	1/40 (2.5%)	3/71 (4.2%)	Fisher's exact test	0.58
Neurological disorders	1/31 (3.2%)	6/40 (15.0%)	7/71 (9.9%)	Fisher's exact test	0.13
Psychiatric disorders	0/31 (0%)	3/40 (7.5%)	3/71 (4.2%)	Fisher's exact test	0.25
Respiratory disorders	0/31 (0%)	1/40 (2.5%)	1/71 (1.4%)	Fisher's exact test	1.00
Skin and appendages disorders	5/31 (16.1%)	2/40 (5.0%)	7/71 (9.9%)	Fisher's exact test	0.23
Urinary tract disorders	0/31 (0%)	1/40 (2.5%)	1/71 (1.4%)	Fisher's exact test	1.00
Vascular, bleeding and clotting disorders	0/31 (0%)	2/40 (5.0%)	2/71 (2.8%)	Fisher's exact test	0.50
Adverse Event Severity				Fisher's exact test	0.92
Grade 2	1 (3.2)	2 (5.0)	3 (4.2)		
Grade 3	20 (64.5)	24 (60.0)	44 (62.0)		
Grade 4	10 (32.3)	14 (35.0)	24 (33.8)		
Serious Adverse Event Prevalence	12/31 (38.7%)	16/40 (40.0%)	28/71 (39.4%)	Chisq. (1 df) = 0	1.00

Adverse events grade 3, 4 or serious adverse events were grouped according to WHO-ART guidelines and compared if there was a difference between the two arms (CI=95%).

Figure 6: Kaplan-Meier survival analysis with the first treatments interruption as outcome (HIV and tuberculosis) according to trial arm



Dark shade area shows EFV800's survival curve confidence band and light shade are shows EFV600's survival curve confidence band (CI=95%). Hazard ratios were calculated as hazard of EFV800 over hazard of EFV600.

6. CONCLUSÃO

- Não foi encontrada diferença na eficácia entre as doses de 600 e 800 mg de EFV, quando em uso concomitante com RIF
- Não foi encontrada diferença entre os dois grupos no tempo para atingir a carga viral indetectável (log10);
- Não foi encontrada diferença entre os dois grupos na trajetória da carga viral (log10) no tempo;
- Não foi encontrada diferença entre os dois grupos na trajetória da carga viral em um subgrupo com log10 acima de 5 no tempo;
- Não foi encontrada diferença entre os dois grupos na trajetória da carga viral em um subgrupo com peso acima de 50kg no tempo;
- Não foi encontrada diferença entre os dois grupos na proporção de EA relatados;
- Não foi encontrada diferença entre os dois grupos na proporção de EA graves e sérios, categorizados pelo WHO *Adverse Reaction Terminology* (WHO-ART);
- Não foi encontrada diferença entre os dois grupos na quantidade de participantes que tiveram descontinuação do tratamento (ARV ou TB) por motivo de EA graves e sérios.

A dose de 800 mg mostrou um maior número de relatos de tosse, acne e tontura, mas estes eventos foram de baixa intensidade e não provocaram alteração no esquema de tratamento ou interrupção do mesmo.

Esta dissertação apoia que não há necessidade de aumento da dose do EFV em uso com RIF em pacientes com TB-HIV.

Atualmente existem outros medicamentos que são utilizados para o tratamento HIV e que substituem o EFV, no entanto, o EFV continua sendo um dos medicamentos de primeira linha para o tratamento HIV principalmente em países subdesenvolvidos, uma vez que possui uma DFC com outros medicamentos do esquema ARV, tornando o tratamento mais acessível.

Assim, esta dissertação contribui com a literatura e com a saúde pública para o maior conhecimento da interação do EFV com a RIF, uma vez que se trata do único estudo randomizado até hoje que faz essa comparação de eficácia e segurança. Além disso, a dissertação contribuí para a discussão do uso racional do medicamento, a fim de evitar possíveis resistências e consequentes falhas de tratamento.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BALCHA, T. T.; SKOGMAR, S.; STUREGÅRD, E.; BJÖRKMAN, P.; WINQVIST, N. Outcome of Tuberculosis Treatment in HIV-Positive Adults Diagnosed through Active versus Passive Case-Finding. **Global Health Action**, v. 8, n. 1, p. 27048, jan. 2015.

BLANC, F.-X.; SOK, T.; LAUREILLARD, D.; BORAND, L.; REKACEWICZ, C.; NERRIENET, E.; MADEC, Y.; MARCY, O.; CHAN, S.; PRAK, N.; KIM, C.; LAK, K. K.; HAK, C.; DIM, B.; SIN, C. I.; SUN, S.; GUILLARD, B.; SAR, B.; VONG, S.; FERNANDEZ, M.; FOX, L.; DELFRAISSY, J.-F.; GOLDFELD, A. E.; CAMELIA (ANRS 1295–CIPRA KH001) STUDY TEAM. Earlier versus Later Start of Antiretroviral Therapy in HIV-Infected Adults with Tuberculosis. **The New England Journal of Medicine**, v. 365, n. 16, p. 1471–1481, 20 out. 2011.

COELHO, L.; CARDOSO, S. W.; AMANCIO, R. T.; MOREIRA, R. I.; CAMPOS, D. P.; VELOSO, V. G.; GRINSZTEJN, B.; LUZ, P. M. Trends in AIDS-Defining Opportunistic Illnesses Incidence over 25 Years in Rio de Janeiro, Brazil. **PLoS ONE**, v. 9, n. 6, p. e98666, 5 jun. 2014.

COHEN, K.; GRANT, A.; DANDARA, C.; MCILLERON, H.; PEMBA, L.; FIELDING, K.; CHARALOMBOUS, S.; CHURCHYARD, G.; SMITH, P.; MAARTENS, G. Effect of Rifampicin-Based Antitubercular Therapy and the Cytochrome P450 2B6 516G>T Polymorphism on Efavirenz Concentrations in Adults in South Africa. **Antiviral Therapy**, v. 14, n. 5, p. 687–695, 2009.

DECLOEDT, E. H.; MCILLERON, H.; SMITH, P.; MERRY, C.; ORRELL, C.; MAARTENS, G. Pharmacokinetics of Lopinavir in HIV-Infected Adults Receiving Rifampin with Adjusted Doses of Lopinavir-Ritonavir Tablets. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 55, n. 7, p. 3195–3200, jul. 2011.

GOODMAN, L. S.; BRUNTON, L. L.; CHABNER, B.; KNOLLMANN, B. C. (ed.). **Goodman & Gilman's pharmacological basis of therapeutics**. 12th ed ed. New York: McGraw-Hill, 2011.

GRINSZTEJN, B.; DE CASTRO, N.; ARNOLD, V.; VELOSO, V. G.; MORGADO, M.; PILOTTO, J. H.; BRITES, C.; MADRUGA, J. V.; BARCELLOS, N. T.; SANTOS, B. R.; VORSATZ, C.; FAGARD, C.; SANTINI-OLIVEIRA, M.; PATEY, O.; DELAUGERRE, C.; CHÊNE, G.; MOLINA, J.-M. Raltegravir for the Treatment of Patients Co-Infected with HIV and Tuberculosis (ANRS 12 180 Replate TB): A Multicentre, Phase 2, Non-Comparative, Open-Label, Randomised Trial. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 14, n. 6, p. 459–467, jun. 2014.

KWARA, A.; TASHIMA, K. T.; DUMOND, J. B.; POETHKE, P.; KURPEWSKI, J.; KASHUBA, A. D. M.; COURT, M. H.; GREENBLATT, D. J. Modest but Variable Effect of Rifampin on Steady-State Plasma Pharmacokinetics of Efavirenz in Healthy African-American and Caucasian Volunteers. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 55, n. 7, p. 3527–3533, 1 jul. 2011.

LIU, J.; CHAN-TACK, K. M.; JADHAV, P.; SEO, S.; ROBERTSON, S. M.; KRAFT, J.; SINGER, M. E.; STRUBLE, K. A.; ARYA, V. Why Did the FDA Approve Efavirenz 800 Mg When Co-Administered with Rifampin? **Int. Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics**, v. 52, n. 06, p. 446–453, 1 jun. 2014.

LÓPEZ-CORTÉS, L. F.; RUIZ-VALDERAS, R.; VICIANA, P.; ALARCÓN-GONZÁLEZ, A.; GÓMEZ-MATEOS, J.; LEÓN-JIMENEZ, E.; SARASANACENTA, M.; LÓPEZ-PUA, Y.; PACHÓN, J. Pharmacokinetic Interactions between Efavirenz and Rifampicin in HIV-Infected Patients with Tuberculosis. **Clinical Pharmacokinetics**, v. 41, n. 9, p. 681–690, 2002.

LUETKEMEYER, A. F.; ROSENKRANZ, S. L.; LU, D.; MARZAN, F.; IVE, P.; HOGG, E.; SWINDELLS, S.; BENSON, C. A.; GRINSZTEJN, B.; SANNE, I. M.; HAVLIR, D. V.; AWEEKKA, F.; ADULT AIDS CLINICAL TRIALS GROUP A5221 STUDY TEAM. Relationship between Weight, Efavirenz Exposure, and Virologic Suppression in HIV-Infected Patients on Rifampin-Based Tuberculosis Treatment in the AIDS Clinical Trials Group A5221 STRIDE Study. **Clinical Infectious Diseases: An Official**

Publication of the Infectious Diseases Society of America, v. 57, n. 4, p. 586–593, ago. 2013.

MANOSUTHI, W.; MANKATITHAM, W.; LUEANGNIYOMKUL, A.; CHIMSUNTORN, S.; SUNGKANUPARPH, S. Standard-Dose Efavirenz vs. Standard-Dose Nevirapine in Antiretroviral Regimens among HIV-1 and Tuberculosis Co-Infected Patients Who Received Rifampicin. **HIV Medicine**, v. 9, n. 5, p. 294–299, maio 2008.

MANOSUTHI, W.; SUNGKANUPARPH, S.; THAKKINSTIAN, A.; VIBHAGOOL, A.; KIERTIBURANAKUL, S.; RATTANASIRI, S.; PRASITHSIRIKUL, W.; SANKOTE, J.; MAHANONTHARIT, A.; RUXRUNGTHAM, K. Efavirenz Levels and 24-Week Efficacy in HIV-Infected Patients with Tuberculosis Receiving Highly Active Antiretroviral Therapy and Rifampicin. **AIDS (London, England)**, v. 19, n. 14, p. 1481–1486, 23 set. 2005.

MATTEELLI, A.; REGAZZI, M.; VILLANI, P.; DE IACO, G.; CUSATO, M.; CARVALHO, A. C.; CALIGARIS, S.; TOMASONI, L.; MANFRIN, M.; CAPONE, S.; CAROSI, G. Multiple-Dose Pharmacokinetics of Efavirenz with and without the Use of Rifampicin in HIV-Positive Patients. **Current HIV Research**, v. 5, n. 3, p. 349–353, 1 maio 2007.

MCILLERON, H.; MEINTJES, G.; BURMAN, W. J.; MAARTENS, G. Complications of Antiretroviral Therapy in Patients with Tuberculosis: Drug Interactions, Toxicity, and Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 196 Suppl 1, p. S63-75, 15 ago. 2007.

MINISTÉRIO DA SAÚDE, COMITÊ ASSESSOR PARA CO-INFECÇÃO HIV-TUBERCULOSE. **Atualização das Recomendações para Tratamento da Co-infecção HIV-tuberculose Em adultos e Adolescentes 2000**. [s.l: s.n.]

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Recomendações para Terapia Antirretroviral em Adultos e Adolescentes Infectados pelo HIV 2001**. [s.l: s.n.]

MINISTÉRIO DA SAÚDE, DEPARTAMENTO DE AIDS, DST E HEPATITES VIRAIS. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos 2013.** [s.l: s.n.]

MORBIDITY AND MORTALITY WEEKLY REPORT (MMWR). **Notice to Readers: Updated Guideliness for the Use of Rifabutin and Rifampin for the Treatment and Prevention of Tuberculosis among HIV-infected Patients Taking Protease Inhibitors or Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors, 2000** [s.l: s.n.]

NUNN, P.; WILLIAMS, B.; FLOYD, K.; DYE, C.; ELZINGA, G.; RAVIGLIONE, M. Tuberculosis Control in the Era of HIV. **Nature Reviews. Immunology**, v. 5, n. 10, p. 819–826, out. 2005.

OLIVEIRA, H. B. de; MARÍN-LEÓN, L.; CARDOSO, J. C. Perfil de Mortalidade de Pacientes Com Tuberculose Relacionada à Comorbidade Tuberculose-Aids. **Revista de Saúde Pública**, v. 38, n. 4, p. 503–510, ago. 2004.

ORRELL, C.; COHEN, K.; CONRADIE, F.; ZEINECKER, J.; IVE, P.; SANNE, I.; WOOD, R. Efavirenz and rifampicin in the South African context: is there a need to dose-increase efavirenz with concurrent rifampicin therapy? **Antiviral Therapy**, v. 16, n. 4, p. 527–534, 2011.

PEDRAL-SAMPAIO, D. B.; ALVES, C. R.; NETTO, E. M.; BRITES, C.; OLIVEIRA, A. S.; BADARO, R. Efficacy and Safety of Efavirenz in HIV Patients on Rifampin for Tuberculosis. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases: An Official Publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases**, v. 8, n. 3, p. 211–216, jun. 2004.

RAE, J. M.; JOHNSON, M. D.; LIPPMAN, M. E.; FLOCKHART, D. A. Rifampin Is a Selective, Pleiotropic Inducer of Drug Metabolism Genes in Human Hepatocytes: Studies with cDNA and Oligonucleotide Expression Arrays. **The Journal of**

Pharmacology and Experimental Therapeutics, v. 299, n. 3, p. 849–857, dez. 2001.

RAMACHANDRAN, G.; HEMANTH KUMAR, A. K.; RAJASEKARAN, S.; KUMAR, P.; RAMESH, K.; ANITHA, S.; NARENDRAN, G.; MENON, P.; GOMATHI, C.; SWAMINATHAN, S. CYP2B6 G516T Polymorphism but Not Rifampin Coadministration Influences Steady-State Pharmacokinetics of Efavirenz in Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients in South India. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 53, n. 3, p. 863–868, 1 mar. 2009.

ROLLA, V. C.; DA SILVA VIEIRA, M. A.; PEREIRA PINTO, D.; LOURENÇO, M. C.; DE JESUS, C. da S.; GONÇALVES MORGADO, M.; FERREIRA FILHO, M.; WERNECK-BARROSO, E. Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of Ritonavir 400mg/Saquinavir 400mg Twice Daily plus Rifampicin Combined Therapy in HIV Patients with Tuberculosis. **Clinical Drug Investigation**, v. 26, n. 8, p. 469–479, 2006.

STANIS SCHMALTZ, C. A.; MARTINS COSTA, M. J.; CATTANI, V. B.; PEREIRA PINTO, D.; LIPORAGE, J.; BENJAMIN, A.; BOULANGER, C.; MORGADO, M.; ROLLA, V. Pharmacological Interaction of lopinavir/ritonavir 800/200 mg BID and Rifampicin in Subjects Presenting Tuberculosis with Contraindication for an efavirenz containing Antiretroviral Regimen. **Journal of AIDS & Clinical Research**, 2014.

WARD, B. A.; GORSKI, J. C.; JONES, D. R.; HALL, S. D.; FLOCKHART, D. A.; DESTA, Z. The Cytochrome P450 2B6 (CYP2B6) Is the Main Catalyst of Efavirenz Primary and Secondary Metabolism: Implication for HIV/AIDS Therapy and Utility of Efavirenz as a Substrate Marker of CYP2B6 Catalytic Activity. **The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 306, n. 1, p. 287–300, jul. 2003.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Consolidated Guidelines on the use of Antiretroviral Drugs for Treating and Preventing HIV Infection: Recommendations for a Public Health Approach 2016.** [s.l: s.n.]

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global Tuberculosis Report 2016**. [s.l: s.n.]

YENNY; NAFRIALDI; DJOERBAN, Z.; SETIABUDY, R. Pharmacokinetic Interaction between Efavirenz and Rifampicin in Healthy Volunteers. **Int. Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics**, v. 49, n. 02, p. 162–168, 1 fev. 2011.

ANEXO A: Aprovação do Projeto de Mestrado no Comitê de Ética

INSTITUTO DE PESQUISA
CLÍNICA EVANDRO CHAGAS -
IPEC / FIOCRUZ



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação da segurança dos esquemas antirretrovirais contendo efavirenz em associação com esquemas anti tuberculostático contendo rifampicina em pacientes com TB infectados por HIV

Pesquisador: Valéria Cavalcanti Rolla

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 49797015.7.0000.5262

Instituição Proponente: Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas - IPEC / FIOCRUZ

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio
Fundação Oswaldo Cruz

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.333.108

Apresentação do Projeto:

O projeto é referente a uma orientação de Mestrado, tendo como orientadora e coordenadora a Dra. Valéria Cavalcanti Rolla e como co-orientador o Dr. Pedro Emmanuel Alvarenga Americano do Brasil. Esse estudo é uma análise de dados secundários do ensaio clínico "Estudo da eficácia antirretroviral, tolerância e outras interações medicamentosas do análogo não nucleosídeo efavirenz associado à rifampicina no tratamento de pacientes com aids e TB", com a finalidade de avaliar a segurança (eventos adversos) do uso do efavirenz 800mg comparado ao uso do efavirenz 600mg associados à rifampicina no tratamento da TB associada ao HIV, de modo a oferecer subsídios para um maior conhecimento sobre a interação desse fármaco com o esquema básico para TB.

Serão realizadas revisões de prontuários e fichas clínicas dos participantes do estudo nos três centros de pesquisa (Instituto Nacional de Infectologia - INI/FIOCRUZ; Núcleo de Doenças Infecçiosas da Universidade Federal do Espírito Santo - UFES e 7ª Enfermaria do Hospital Geral da Santa Casa de Misericórdia - Rio de Janeiro) e análise de banco de dados.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Endereço: Avenida Brasil 4365

Bairro: Manguinhos

UF: RJ

Telefone: (21)3865-9565

CEP: 21.040-360

Município: RIO DE JANEIRO

E-mail: cep@ipec.fiocruz.br

INSTITUTO DE PESQUISA
CLÍNICA EVANDRO CHAGAS -
IPEC / FIOCRUZ



Continuação do Parecer 1.333 108

Avaliar a segurança (eventos adversos) do uso do efavirenz 800mg comparado à dose de 600mg associados à rifampicina no tratamento da TB associada ao HIV.

Objetivo Secundário:

Avaliar o impacto dos eventos adversos no desfecho favorável (cura da TB e controle da replicação do HIV).

Avaliar a ocorrência de mutações de resistência ao efavirenz aos 180 dias de tratamento (final do tratamento da TB)

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Os riscos previstos no projeto estão relacionados à confidencialidade das informações existentes nos prontuários dos participantes e nas fichas clínicas do estudo. Todas as medidas serão realizadas para assegurar a manutenção da confidencialidade das informações dos participantes e os princípios das Boas Práticas Clínicas. Como garantia, haverá a assinatura de um termo de compromisso e confidencialidade, atestando estar ciente da importância da segurança e do correto armazenamento dos documentos.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa de relevância, que utiliza dados de ensaio clínico realizado e concluído previamente, pela consulta de prontuário e fichas clínicas do ensaio e banco de dados. Espera-se, ao final deste projeto, apresentar uma comparação entre os perfis de segurança frente a utilização do efavirenz 600mg versus a dose de 800mg, além dos impactos desses eventos adversos no desfecho favorável (cura da TB e carga viral de HIV indetectável) e avaliar ocorrência de mutações de resistência. Espera-se com esses resultados, contribuir cientificamente para o uso mais racional e efetivo do medicamento.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

É apresentado um termo de compromisso e confidencialidade, mas não consta o TCLE do ensaio clínico original que fornece a fonte dos dados do projeto atual.

Recomendações:

Apresentar o TCLE do ensaio clínico que precede esse estudo e o CAAE do projeto aprovado.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado com recomendações.

Considerações Finais a critério do CEP:

Endereço: Avenida Brasil 4365
 Bairro: Manginhos CEP: 21 040-360
 UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
 Telefone: (21)3865-9585 E-mail: cep@pec.fiocruz.br

INSTITUTO DE PESQUISA
CLÍNICA EVANDRO CHAGAS -
IPEC / FIOCRUZ



Continuação do Parecer 1.333.106

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_598575.pdf	04/10/2015 21:37:28		Acelto
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_mariana_v1_25_09_15.pdf	04/10/2015 21:36:46	Mariana Simão Xavier	Acelto
Folha de Rosto	Folha_de_Rosto_msx_04_10.pdf	04/10/2015 21:36:13	Mariana Simão Xavier	Acelto

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIO DE JANEIRO, 23 de Novembro de 2015

Assinado por:
Mauro Brandão Carneiro
(Coordenador)

Dr. Mauro Brandão Carneiro
Vice-Coordenador do Comitê
de Ética em Pesquisa
IPEC/FIOCRUZ
Mat. Slape: 463.499-3

Endereço: Avenida Brasil 4365

Bairro: Manguinhos

CEP: 21.040-380

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3865-9585

E-mail: cep@ipec.fiocruz.br

ANEXO B: Solicitação de Alteração de Título do Projeto de Mestrado

16/03/2017

Gmail - Alteração de Título do Projeto



Mariana Simão <marianasimaoxavier@gmail.com>

Alteração de Título do Projeto

Mariana Simão <marianasimaoxavier@gmail.com>

9 de março de 2017 16:27

Para: "cpg@ini.fiocruz.br" <cpg@ini.fiocruz.br>

Cc: Valéria Rolla <valeria.rolla@gmail.com>

Prezados, boa tarde.

Gostaria de solicitar alteração de título do meu projeto de mestrado para:

" Avaliação da eficácia e segurança dos esquemas antirretrovirais contendo efavirenz (600 mg ou 800 mg/dia) em associação com esquemas para tratamento de tuberculose contendo rifampicina em pessoas vivendo com HIV/AIDS. "

CAAE do projeto principal: 0017.1.009.000-03

CAAE do projeto de mestrado: 49797015.7.0000.5262

Certos da compreensão de todos, desde já agradeço e me coloco à disposição para qualquer dúvida.

Obrigada.

Att

-

Mariana Simão Xavier

(21) 98222-9722

ANEXO C: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido do Projeto Principal

TCLE - versão de 13/4/2009

Termos do Consentimento Livre e Esclarecido

Instituições – Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas – Fiocruz, Santa Casa da Misericórdia do RJ/Universidade Gama Filho e Núcleo de Doenças Infecciosas (NDI)/Universidade Federal do Espírito Santo (UFES)

Projeto De Pesquisa – “Estudo da eficácia, anti-retroviral, tolerância e outras interações medicamentosas do análogo não nucleosídeo efavirenz associado à rifampicina no tratamento de pacientes com AIDS e tuberculose”

Pesquisadores – Valeria Rolla, Flavia Marinho, Marli Jane Martins Costa, Maria Cristina Lourenço, Mariza Morgado, Luciane de Souza Velasque David Jamil Hadad, Lucilia Pereira Dutra Molino, Moises Palaci, Rodrigo Ribeiro Rodrigues, Reynaldo Dietze, Anete Trajman, Márcia Teresa Belo, Suzana Almeida.

Sub-estudo

“Síndrome de reconstituição imune: avaliação da resposta imune em pacientes com tuberculose em uso de HAART”

Pesquisadores - Valeria Rolla, Flavia Marinho, Carolina Arana Stanis Schmalz, Viviane de Oliveira Coelho, Marli Jane M Costa, Maria Cristina Lourenço, Mariza Morgado, Carmem Gigoia Gripp, Erika Abi-Chakra, Sylvania Lopes Maia Teixeira, Luciane de Souza Velasque, Afranio Kritski, Martha Oliveira, Alcina Nicol, José Roberto Lapa Silva,

Eu _____ fui convidado a participar de um estudo sobre a tuberculose. Fui informado que esta doença é causada por uma micobactéria que costuma causar doença nos pulmões, mas que pode também acometer qualquer parte do corpo ocasionando meningite (quando chega na cabeça), infecção óssea, doença nos rins, etc. A tuberculose em pacientes soropositivos para o HIV é mais grave e o tratamento da AIDS junto com a tuberculose é mais difícil. Atualmente existem poucas possibilidades terapêuticas quando o paciente está em tratamento para tuberculose.

Informações sobre o estudo

Este estudo visa melhorar os conhecimentos sobre o tratamento da tuberculose nas pessoas com Aids avaliando melhor a dosagem do remédio efavirenz (600 ou 800 mg) juntamente com o esquema principal para tuberculose recomendado pelo Ministério da Saúde do Brasil. Fui informado que serei tratado com um remédio para AIDS chamado efavirenz juntamente com dois outros remédios chamados análogos dos nucleosídeos ao mesmo tempo em que receberei rifampicina como parte do esquema tríplice para o tratamento da tuberculose.

Ao aceitar participar do estudo, será sorteada qual dosagem de efavirenz vou receber. Sei também que estes remédios em associação, apesar de recomendados pelo consenso brasileiro para utilização em pacientes com AIDS e tuberculose, ainda não foram totalmente avaliados, restando ainda uma dúvida sobre qual seria a melhor dosagem de efavirenz, motivo pelo qual foi solicitada a minha participação nessa pesquisa.

Nesse estudo também serão feitas avaliações sobre como o meu organismo está respondendo as duas doenças (tuberculose e AIDS), e quais as suas características genéticas (para ver se existe alguma influência da sua característica genética na forma como você responde ao tratamento administrado)

15 Abr 2009

TCLE - versão de 13/4/2009

Sua participação no estudo

Minha participação nesse estudo será de comparecer às consultas marcadas e responder a um questionário a cada vez que eu vier me consultar além de fornecer sangue, escarro e outros materiais necessários para exames complementares, colaborando desta forma para o diagnóstico e tratamento da tuberculose e da AIDS. Sei também que durante esse estudo não poderei utilizar por conta própria produtos naturais, homeopáticos ou ervas para chás ou outra forma de tratamento sem o prévio conhecimento do meu médico.

Os exames realizados durante este estudo serão:

1. Carga viral e contagens de células CD4+ seriadas nos 15 dias anteriores ao início dos anti-retrovirais, no dia de começar os remédios para o HIV, 30 dias 60 dias 90 dias, e 150 dias após o início do tratamento. Esse sangue também será usado para estudos de imunologia (ver como o meu organismo reage às doenças) e para os estudos de genética.
2. Genotipagem do HIV imediatamente antes de começar os remédios e no final do tratamento da tuberculose (150 dias)
3. Hemograma e bioquímica do sangue para o diagnóstico e acompanhamento do tratamento da tuberculose (em todas as visitas).
4. Materiais como escarro, sangue, líquidos tais como: água no pulmão, água na barriga, água na espinha e caroços no corpo (gânglios) entre outros poderão ser solicitados para culturas a fim de diagnosticar e acompanhar a tuberculose mediante indicação clínica. A quantidade de líquido obtido da barriga espinha e pulmões, para cultivo, é de 0,5 ml (menos do que uma colher de sopa) e faz parte da rotina do hospital, não está sendo coletada para o estudo. Aceitando participar dessa pesquisas outros estudos serão feitos no sangue para ver como o seu organismo está respondendo a essa doença e para ver o seu tipo genético (estudo da reconstrução imune - ver no título).
5. O total máximo de 50 ml (um copinho de café cheio) de sangue será coletado a cada visita para a realização de todos os exames de sangue listados acima

De cada amostra de sangue coletado, guardaremos uma amostra (uma pequena parte) para repetir exames, caso seja necessário.

Coletas de sangue ou biópsias podem ser necessárias além das previstas acima em caso de aparecimento de outras doenças ou piora clínica. Nesses casos amostras de sangue e fragmentos de biópsias serão também encaminhados ao laboratório de Imunologia para os estudos imunológicos e genéticos visando a estudar porque o seu sistema imune está reagindo dessa forma.

Confidencialidade

Os resultados obtidos desse estudo me serão informados e considerados confidenciais, podendo, no entanto ser divulgados na forma de comunicação científica, mas não será permitida a minha identificação, o que garante a minha privacidade.

Sei que os resultados desse estudo poderão não me beneficiar diretamente, mas poderão no futuro beneficiar outras pessoas com estas duas doenças, pois o estudo deve definir qual é a melhor dosagem do efavirenz nos casos de tuberculose e Aids.

15 ABR 2009

TCLE - versão de 13/4/2009

Riscos e benefícios

O procedimento será o seguinte: serão colhidos na primeira avaliação, 15 dias antes e 1, 30, 60, 90, 150 e 180 dias após o início do tratamento 50 ml de sangue (por punção na veia do antebraço). A retirada do sangue poderá ser realizada por médico, enfermeiro ou técnico do Hospital Santa Casa da Misericórdia. A coleta do sangue poderá causar dor e resultar, em alguns casos, numa mancha arroxeadada (equimose) que pode durar de 3 a 5 dias. Todos os cuidados apropriados serão tomados, como o uso de seringa e gaze descartáveis e álcool, para limpeza local.

O médico responsável me explicou o conteúdo dessas informações e se colocou à disposição para responder às minhas perguntas sempre que eu tiver novas dúvidas. Tenho também a liberdade de consultar outros pesquisadores envolvidos neste estudo quando sentir necessidade. Minha participação é inteiramente voluntária. Fui informado de que posso a qualquer momento desistir de participar do estudo sem prejuízo para meu tratamento e acompanhamento.

Caso meu tratamento não seja eficaz ou caso eu não consiga me adaptar com os remédios utilizados, um novo tratamento me será oferecido e garantido sabendo-se, entretanto, de antemão que as alternativas são poucas no caso de tuberculose associada à AIDS.

Recebi uma cópia desse termo de consentimento e pela presente aceito voluntariamente participar deste estudo, permitindo que os procedimentos acima relatados sejam realizados em mim.

Assinatura do paciente _____ Data ____/____/____

Pesquisador responsável pela assinatura do termo

Nome em letra de forma _____

Assinatura _____ Data ____/____/____

Testemunha _____

Assinatura _____ Data ____/____/____

Nome em letra de forma _____ Telefones de Contato:

Valeria Cavalcanti Rolla CRM 52-42859-0

Telefone de contato: (21) 3865-9601 - Fax: 3865-9607

Anete Trajman: (21) 82189194 CRM 5245316-8

Médica: Dra Márcia Belo (21) 9431-7065

Coordenadora do estudo: Enfermeira Suzana Almeida (21) 8559-1920

E-mail: atrajman@gmail.com

Contato no Comitê de Ética em Pesquisa

Dra Lea Camilo Coura email cep@ipecc.fiocruz.br

Tel 38659585

16 ABR 2009

ANEXO D: Aprovação para Apresentação no Congresso THE UNION 2017

The Union 2017 - Presentation details A-911-0009-02211

The Union 2017 <theunion2017@abstractserver.com>
 Para: marianasimaoxavier@gmail.com
 Cc: marianasimaoxavier@gmail.com

22 de junho de 2017 18:27

Dear Mariana Xavier,

Please find below important information about the abstract you will be presenting at the upcoming 48th Union World Conference on Lung Health:

Type of session	Poster discussion session (PD)
Title of session	Los medicamentos correctos en la dosis adecuada en el momento adecuado - TB drugs: use them right
Your new abstract reference (indicated in the conference programme)	PD-720-13
Title of abstract	"Daily 800 mg versus 600 mg efavirenz in HIV patients treating tuberculosis with a rifampicin-based regimen: a randomised controlled trial"
Session date	Friday, 13 October 2017
Session time	12:45-13:45

If you need a visa for Mexico, we strongly recommend that you initiate your online application now. More information can be found on [our website](#).

Kind regards,

The Conference Secretariat
 CALL: (+33) 1 44 03 60 EMAIL: scientific@theunion.org

CALL: (+33) 1 44 32 03 60 EMAIL: scientific@theunion.org

ANEXO E: Submissão do Artigo para a Revista



Mariana Simão <marianasimaovier@gmail.com>

Your Submission to The Lancet Infectious Diseases has Been Received

The Lancet ID Peer Review Team <eesserver@eesmail.elsevier.com>
Responder a: The Lancet ID Peer Review Team <eesTheLancetID@lancet.com>
Para: marianasimaovier@gmail.com

29 de outubro de 2017 13:31

Dear Mrs. Xavier,

Your submission entitled "Daily 800 mg versus 600 mg efavirenz in HIV patients treating tuberculosis with a rifampicin-based regimen: a randomised controlled trial" has been received by the journal office.

We aim to reach an editorial decision within 4 weeks of receipt. However, for papers that require peer review, you may not hear from us for 2-3 months.

You can check on the progress of your manuscript by logging into The Lancet Infectious Diseases Online Submission and Peer Review website (known as EES).

The website address is: <https://ees.elsevier.com/thelancetid/>

Your username is: Your username is: marianasimaovier@gmail.com

If you need to retrieve password details, please go to: http://ees.elsevier.com/THELANCETID/automail_query.asp

After you have entered your Username and Password, remember to click the 'Author' button.

Your manuscript will be assigned to an editor shortly and you will then be emailed a manuscript reference number.

Thank you for submitting your work to us.

Best Wishes,

The Lancet Infectious Diseases