

Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas



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

FELIPE MOREIRA RIDOLFI

**EFETIVIDADE DOS ESQUEMAS ANTI-TUBERCULOSE QUE SUBSTITUEM A
RIFAMPICINA OU ISONIAZIDA POR AMINOGLICOSÍDEO OU QUINOLONA**

Rio de Janeiro

2019

FELIPE MOREIRA RIDOLFI

EFETIVIDADE DOS ESQUEMAS ANTI-TUBERCULOSE QUE SUBSTITUEM A
RIFAMPICINA OU ISONIAZIDA POR AMINOGLICOSÍDEO OU QUINOLONA

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

Orientador: Profa Dr^a Valeria Cavalcanti Rolla
Co-orientador: Profa Dr^a Raquel de Vasconcellos
Carvalhoes de Oliveira

Rio de Janeiro

2019

FELIPE MOREIRA RIDOLFI

EFETIVIDADE DOS ESQUEMAS ANTI-TUBERCULOSE QUE SUBSTITUEM A
RIFAMPICINA OU ISONIAZIDA POR AMINOGLICOSÍDEO OU QUINOLONA

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

Orientadores: Profa. Dr^a Valeria Cavalcanti Rolla e Profa. Dr^a Raquel de Vasconcellos Carvalhaes de Oliveira

Aprovada em 22 de fevereiro de 2019.

BANCA EXAMINADORA

Profa Dra Carolina A Stanis Schmaltz

Doutora em Medicina
Instituto Nacional de Infectologia
Evandro Chagas – Fiocruz

Profa Dra Margareth M Pretti Dalcolmo

Doutora em Medicina
Escola Nacional de Saúde Pública
Sérgio Arouca – Fiocruz

Profa Dra Sandra Wagner Cardoso

Doutora em Medicina
Instituto Nacional de Infectologia
Evandro Chagas – Fiocruz

Profa Dra Solange Cesar Cavalcante

Doutora em Medicina
Instituto Nacional de Infectologia
Evandro Chagas – Fiocruz

Dedico esse trabalho à minha avó, Ana Luiza – *in memoriam* –,
que sempre esteve olhando por mim.

“You are capable of more than you know.
Chose a goal that seems right for you and strive to be the best,
however hard the path.
Prepare to be alone at times, and to endure failure.
Persist! The world needs all you can give.”

– *E. O. Wilson*

AGRADECIMENTOS

Ao meu pai, Jerônimo, e à minha mãe, Sílvia, por serem amor e apoio incondicionais.

À minha irmã, Luana, pela parceria fraterna de vida.

À minha avó, Geni – *in memoriam* – pelo conceito de família.

Ao meu avô, Zé Binga, pela vitalidade que me transmite.

Aos meus tios paternos, Tia Rita, Tia Maria Augusta, Tio Luizinho, Tia Dalva, Tio Claudinho e Tio Tuié, por serem incentivos constantes.

Aos meus primos e aos meus amigos, pela leveza e alegria que tornam o viver.

À Dra Valeria Rolla, a mãe que a vida me deu.

À Glorinha, por cuidar de mim.

À Fiocruz e ao LAPCLINTB, por terem se tornado um lar.

Aos pacientes, o propósito desse trabalho.

E aos que me guiam espiritualmente, pelo caminho percorrido até aqui.

RESUMO

Um regime de primeira linha ou regime padrão (RP) em uma combinação de dose fixa com quatro drogas (isoniazida, rifampicina, pirazinamida e etambutol) é recomendado para o tratamento da tuberculose. A toxicidade, a resistência e as interações medicamentosas podem levar a modificações desse regime padrão. Alternativas medicamentosas comuns nessas situações são aminoglicosídeos (A) e/ou quinolonas (Q). Avaliamos a eficácia de regimes não-padrão (RnP) em comparação com o RP no tratamento da tuberculose. Este estudo de coorte incluiu participantes com idade ≥ 18 anos, com TB confirmada, incluídos previamente em uma coorte prospectiva entre janeiro de 2004 e dezembro de 2016. Casos de TB multirresistentes foram excluídos. Comparamos as características basais, a duração do tratamento e as proporções de cura entre os participantes que receberam RP ou RnP – este último subdividido em regimes contendo A e/ou Q que substituíram os medicamentos padrão permanentemente (por A, Q, A+Q) e regimes que usavam A e/ou Q, mas retornaram aos medicamentos padrão (definidos como subgrupo “outros RnP”). Foram incluídos 258 participantes que receberam RP e 92 que receberam RnP. A TB pulmonar foi a forma clínica mais comum em todos os grupos, exceto em A+Q. O HIV e a TB prévia foram associados à substituição do RP ($p < 0,001$ em ambos). A duração do tratamento foi maior nos RnP do que no RP - mediana dos dias 365,5 (IQR: 200-400) e 192 (174-267), respectivamente. Entre os RnP, 20% usaram A, 40% Q, 24% A+Q e 16% usaram outros RnP. O RP foi substituído principalmente por toxicidade. As proporções de cura foram semelhantes entre RP e RnP: 80% e 77%, respectivamente ($p=0,53$). Entre os RnP, o subgrupo “outros RnP” apresentou a maior proporção de cura, enquanto o subgrupo A+Q teve a menor proporção de cura. Potenciais confundidores não foram avaliados. Os regimes não padrão tiveram proporções de cura semelhantes ao regime padrão, exceto o subgrupo que usou o RnP A + Q, que teve proporções de cura mais baixas. Os resultados reforçam ainda a necessidade de tratamentos de TB mais bem tolerados.

Palavras-chave - Tuberculose, Regime padrão, Aminoglicosídeo, Quinolona

ABSTRACT

A standard regimen (SR) of fixed-dose combination with four drugs (isoniazid, rifampin, pyrazinamide, and ethambutol) is recommended for tuberculosis treatment. Drug toxicity, drug resistance, and drug interactions may lead to modifications of the standard regimen. Common drug alternatives in these situations are aminoglycosides (A) and/or quinolones (Q). We evaluated the effectiveness of non-standard regimens (non-SR) compared to the SR in tuberculosis treatment. This cohort study included participants ≥ 18 years-old, with confirmed TB, enrolled in a prospective cohort between Jan-2004 and Dec-2016. Multidrug resistant cases were excluded. We compared baseline characteristics, treatment length, and cure proportions among participants who received SR or non-SR – the latter subdivided into regimens containing A and/or Q that replaced standard drugs permanently (A, Q, A+Q) and regimens that used A and/or Q but switched back to standard drugs (other non-SR). We described reasons for SR replacement. We included 258 participants who received SR and 92 who received non-SR. Pulmonary TB was the most common clinical form in all groups, except in A+Q. HIV and previous TB were associated with SR replacement ($p < 0.001$ in both). Treatment length was longer in non-SR than in SR – median of days 365.5 (IQR: 200-400) and 192 (174-267), respectively. Among non-SR, 20% used A, 40% Q, 24% A+Q, and 16% used other non-SR. SR was replaced mainly due to drug toxicity. Cure proportions were similar among SR and non-SR: 80% and 77%, respectively ($p = 0.53$). Among non-SR, the other non-SR subgroup had the highest cure proportion, while A+Q had the lowest cure proportion (Table 1). Potential confounders were not assessed. Non-standard regimens had similar cure proportions to the standard regimen, except A+Q regimen, which had lower cure proportions. Our results also reinforce the need for better-tolerated TB treatments.

Keywords – Tuberculosis, Standard Regimen, Aminoglycoside, Quinolone

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	1
2	JUSTIFICATIVA.....	3
3	OBJETIVO	5
3.1	Objetivo geral	5
3.2	Objetivos específicos	5
4	ARTIGO	6
	Background.....	8
	Methods.....	10
	Study Setting	10
	Study Population and Outcomes.....	10
	Statistical Analysis	11
	Ethical.....	12
	Results.....	13
	Discussion.....	15
	Founding	17
	Conflict of Interests	17
	Acknowledgement.....	17
	Figures and Tables	18
	Figure 1. Study Diagram.	18
	Table 1. Comparison between non-SR and SR groups.	19
	Table 2. Comparison between non-SR subgroups: A, Q, A+Q, and other non-SR regimens..	20
	Table 3. Factors associated with cure in non-SR group.	22
	Table 4. Outcomes according to regimen used.	24
	References	25

5	CONCLUSÃO.....	26
6	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	27
	ANEXO A – Aprovação do Projeto de Mestrado no Comitê de Ética	30
	ANEXO B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido do Projeto Principal	37

1 INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB), doença infecciosa causada pelo *Mycobacterium tuberculosis* (MTB), ainda é um grande problema de saúde pública. É transmitida por via aérea e acomete tipicamente os pulmões. O processo de adoecimento tem amplo espectro de apresentação clínica, variando desde infecção assintomática a doença grave¹.

Em 2017, foram estimados 10 milhões de novos casos diagnosticados em todo o mundo, traduzindo-se numa incidência de 133 casos por 100.000 habitantes e resultando em aproximadamente 1,6 milhões de mortes. Entre as pessoas vivendo com HIV/AIDS (PVHA), houve quase 1 milhão de novos casos de TB e 300.000 mortes. A infecção por HIV é um fator de risco para a TB, pois aumenta em 28 vezes a chance de desenvolver TB ativa^{2,3}. As crianças, prisioneiros e moradores de áreas urbanas densas também representam populações vulneráveis à TB⁴.

A TB pulmonar é a apresentação mais comum da doença e os sintomas clássicos são tosse, febre, perda de peso e sudorese noturna⁵. A baciloscopia de escarro continua sendo usada como uma ferramenta diagnóstica nesses casos. No entanto, testes moleculares com melhor precisão já são recomendados. O XpertMTB/RIF® é o mais utilizado e detecta o genoma do MTB e resistência à rifampicina. Cultura de escarro, com identificação do MTB e testes de sensibilidade aos antibióticos (TSA) são recomendados para casos específicos, tais como pessoas com sinal positivo de resistência para rifampicina, PVHA, retratamento de casos, entre outros^{1,2,6,7}.

A TB extrapulmonar ocorre quando qualquer outro órgão, que não os pulmões, é afetado. A apresentação mais comum em adultos HIV-soronegativos é a TB pleural. Entre as PVHA, a forma mais comum é a TB ganglionar. Os sintomas variam de acordo com o órgão acometido. Biópsias e exames de imagem são os métodos diagnósticos nestas apresentações clínicas da doença⁸. Pode ocorrer ainda a TB disseminada, quando há acometimento de dois ou mais sítios não contíguos⁹. Independentemente da forma clínica, a evolução da TB é arrastada, com sintomas intermitentes, que pioram evolutivamente. E devido à essa inespecificidade inicial do quadro clínico, o diagnóstico geralmente é tardio⁴.

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS) e as diretrizes nacionais brasileiras de TB, o tratamento deve ser feito com o esquema de 4 drogas em doses fixas combinadas, tomado uma vez ao

dia, durante seis meses – *i.e.*, esquema de primeira linha. O tratamento começa com a fase intensiva, que dura dois meses e contém rifampicina, isoniazida, etambutol e pirazinamida. E é seguida pela fase de manutenção, com rifampicina e isoniazida, com duração de quatro meses^{2,7}.

Espera-se que o tratamento anti-TB cause poucas reações adversas. Entretanto, em 3-8% dos casos ocorrem reações adversas graves/toxicidade, e a droga causadora da reação deve ser substituída e não deve ser reintroduzida^{2,7}.

A resistência às drogas anti-TB é um crescente e alarmante problema. Os TSAs são realizados para as drogas de primeira linha e, em caso de monorresistência, a substituição está indicada^{2,3}.

A infecção pelo HIV não altera o tratamento da TB – o mesmo esquema básico de primeira linha é recomendado. Entretanto, em algumas PVHA com imunodepressão avançada, se faz necessário o uso de um esquema antirretroviral (ARV) de resgate, contendo inibidores da protease (IP). A rifampicina interage com os IPs, diminuindo os níveis séricos desses. Nesses casos, há a alternativa de ajuste do esquema ARV com outras classes. O efavirenz, análogo não-nucleosídeo, seria uma opção, mas dada à sua baixa barreira genética e à alta taxa de resistência primária, não é seguro usar em pacientes falhados. O raltegravir, inibidor da integrase, também tem baixa barreira genética e deve ser usado em dose dobrada quando associado à rifampicina. Portanto, a alternativa mais segura é manter o esquema ARV com IP e substituir a rifampicina^{2,7,10,11}.

2 JUSTIFICATIVA

A rifampicina e a isoniazida são as principais drogas do esquema básico no tratamento da TB e, quando há necessidade de substituição dessas, seja por resistência, toxicidade ou interação, não há consenso de qual classe de droga é a melhor opção para a substituição, aminoglicosídeo (A) ou quinolona (Q).

O correto manejo das resistências previne o desenvolvimento futuro de novas resistências. Frente a resistência à rifampicina, a OMS, desde 2014, recomenda iniciar o esquema para multirresistência (MDR) assim que a resistência for detectada, mesmo que a resistência à isoniazida não tenha sido descartada ou pesquisada. Essa recomendação se baseia no fato de haver associação de resistência à rifampicina e à isoniazida – padrão MDR – em mais de 80-90% dos casos de monorresistência à rifampicina^{3,12}. Diretrizes brasileiras e europeias seguem essa recomendação, mas a American Thoracic Society (ATS) e o Centro de Controle de Doenças (CDC) sugerem a substituição da rifampicina por Q, permitindo que um A seja adicionado ou não¹³.

No caso da resistência à isoniazida, uma recomendação recente da OMS, baseada em meta-análises e revisões sistemáticas, sugere Q como a droga de escolha para substituição da isoniazida e não recomenda A^{14,15}. A diretriz brasileira define algumas estratégias para substituição de isoniazida usando apenas Q e não inclui A, assim como as recomendações europeias. Já as diretrizes americanas sugerem manter o regime de primeira linha sem isoniazida e recomendam Q como reforço em pacientes com doença extensa, sem mencionar A também^{2,7,13,14,16}.

É consensual a recomendação de usar a rifabutina nos PVHA em que um esquema ARV contendo IP se faz necessário. Entretanto, a rifabutina não está disponível em muitos países de alta carga de TB e as opções – também sem consenso – são A ou Q^{2,7,10,13}.

Quando ocorre toxicidade, a rifampicina ou a isoniazida devem ser suspensas e não devem ser reintroduzidas, sob risco de óbito. E não há consenso sobre como substituir a isoniazida no caso de toxicidade, mas a maioria das recomendações sugere Q^{2,7,10}. Em relação à rifampicina, também não há consenso: tanto A quanto Q podem ser usados^{2,7,10,13}.

As substituições da rifampicina e da isoniazida são um desafio na prática clínica: há uma divergência notável entre as recomendações sobre qual a melhor droga para substituir. Essa indefinição de usar A ou Q nos diferentes cenários de substituição dificulta o manejo dos pacientes em tratamento para TB. O esquema de droga substituto, o tempo de uso, o critério de cura e o melhor momento de substituição ficam à critério médico, baseado em evidências pouco robustas. É necessário rever o que vem sendo feito na tentativa de definir qual o melhor esquema substituto, o melhor tempo de tratamento e o melhor momento de substituir a rifampicina e a isoniazida, seja por resistência, toxicidade ou interação medicamentosa.

3 OBJETIVO

3.1 Objetivo geral

Avaliar a efetividade de esquemas anti-TB, contendo A e/ou Q, que substituem a rifampicina ou isoniazida em caso de resistência, toxicidade ou interação medicamentosa.

3.2 Objetivos específicos

- Comparar a efetividade dos esquemas anti-TB, contendo A e/ou Q, com o esquema de primeira linha – i.e., RHZE;

4 ARTIGO

Outcomes of non-standard regimens in tuberculosis treatment in Brazil

Felipe M Ridolfi¹, Lauren S Peetluk², Raquel V C Vasconcelos³, Flavia M Sant'Anna¹, Carolina A Stanis Schmaltz¹, Timothy R. Sterling², Valeria C Rolla¹

¹Clinical Research Laboratory on Mycobacteria – LAPCLINTB

National Institute of Infectious Disease Evandro Chagas, Fiocruz – Rio de Janeiro, Brazil.

²Vanderbilt Tuberculosis Center - Department of Medicine, Division of Infectious Diseases and Vanderbilt Institute for Global Health, Vanderbilt University Medical Center – Nashville, USA.

³Clinical Epidemiology Laboratory – LABEPICLIN

National Institute of Infectious Disease Evandro Chagas, Fiocruz – Rio de Janeiro, Brazil.

Keywords – Tuberculosis, Standard Regimen, Aminoglycoside, Quinolone

Running title – Non-standard TB treatments

Corresponding author

Felipe M Ridolfi

Laboratório de Pesquisa Clínica em Micobacterioses

Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fiocruz

Av Brasil 4365, Manguinhos

Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Zip Code 21049-900

Email: felipe.ridolfi@ini.fiocruz.br

Mobile: +5521998153938

Phone: +552138659607

Alternative author

Valeria C Rolla

Laboratório de Pesquisa Clínica em Micobacterioses

Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fiocruz

Av Brasil 4365, Manguinhos

Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Zip Code 21049-900

Email: valeria.rolla@ini.fiocruz.br

Mobile: +5521994904251

Phone: +552138659607

We warrant that all authors have seen and approved the manuscript and contributed significantly to the work, and that we prefer our figure published in black and white at no additional cost.

This manuscript has not been previously published and is not being considered for publication elsewhere.

We declare no source of support in the form of grants, equipment, or drugs

Authors are asked to provide names and contact information for 4 potential unbiased reviewers

1. Richard Chaisson rchaiss@jhmi.edu

2. Richard Menzies dick.menzies@mcgill.ca

3. Julio Croda juliocroda@gmail.com

4. Vydia Mave vidyamave@gmail.com

Background

Recommended tuberculosis (TB) treatment consists of a four-drug regimen, combined in fixed dose combination, taken once a day, for six months. This standard regimen (SR) includes rifampicin, isoniazid, ethambutol, and pyrazinamide during the two-month intensive phase, followed by rifampicin and isoniazid during the four-month maintenance phase (2RHZE/4RH). The long duration of TB treatment is required due to the intrinsic characteristics of *M. tuberculosis* (MTB), in which different bacilli populations coexist – fast-, slow-, and intermittent-growing bacilli. Isoniazid has the highest bactericidal activity, while rifampicin, the highest sterilizing activity. Because isoniazid and rifampin are the two most robust anti-TB drugs in SR, they are used throughout treatment¹⁻³.

Resistance to anti-TB drugs, either natural or acquired, is a growing and alarming problem. In 2018, there were an estimated 500,000 drug-resistant TB cases – 3.4% of new TB cases and 18% of previously treated cases had resistant TB –, with consequent 230,000 deaths worldwide⁴. Resistance detection typically occurs through conventional drug susceptibility tests (DST), but, more recently, molecular tests became available. Since 2010, WHO has recommended Xpert® MTB/RIF as a molecular diagnostic tool, which has increased sensitivity and specificity for MTB detection compared to smear microscopy, and can accurately detect rifampicin resistance^{1,4-6}. Treatment of drug-resistant TB requires SR modifications, generally replacing the drug(s) to which MTB is resistant^{1,2,7,8}.

People living with HIV (PLWH) are more likely to develop TB than persons without HIV. Thus, treating HIV is crucial for TB control. Many antiretrovirals are available today, but the choice of ARV regimen during TB treatment requires careful consideration because certain combinations of TB and HIV drugs have substantial drug interactions, leading to adverse reactions. Of note, protease inhibitors have significant interactions with rifampin. Therefore, in TB/HIV co-infected patients on a protease inhibitor-containing ARV regimen, it is recommended that rifampicin is replaced with rifabutin^{1,2,4}.

Regardless of HIV status, TB treatment can cause adverse drug reactions, and in 3-8% of all TB cases, severe adverse reactions occur, resulting in the need to replace standard drugs. Severe adverse reactions are clinical and/or laboratory alterations that, due to severity, may be life-threatening⁹.

Standard regimen adjustments due to drug resistance, ARV interaction, and adverse drug reactions are frequent and challenging situations, especially when rifampicin and isoniazid are involved. Aminoglycoside and quinolone are the two classes of drugs mostly used for the replacements of rifampicin and/or isoniazid, composing the non-standard regimens (non-SR). However, there is no consensus regarding which drug class achieves the most favorable treatment outcome when replacing either rifampicin and/or isoniazid, in each scenario. In addition, there are limited data on tolerability and effectiveness of regimens when both rifampicin and isoniazid must be replaced for treatment of drug-susceptible TB.

We designed this retrospective cohort study to evaluate the effectiveness of non-SR, containing aminoglycosides and/or quinolones, compared with the SR, at a reference center for TB treatment in a high-density disease area – Rio de Janeiro holds the second position in rank of TB prevalence among the capitals in Brazil ¹⁰.

Methods

Study Setting

The current study includes participants previously enrolled in an prospective cohort study in the Clinical Research Laboratory on Mycobacteria – LAPCLINTB – at the National Institute of Infectious Diseases Evandro Chagas, Fiocruz, Rio de Janeiro, Brazil between January 2004 and December 2016.

LAPCLINTB has an ongoing prospective cohort study, started in the year 2000, to analyze survival of TB and TB/HIV participants (CAE 88604818.6.0000.5262), in which all participants diagnosed with TB, regardless of the clinical form and HIV status, are invited to participate. The study uses a standardized template to collect data, including sociodemographic, microbiological, clinical, and therapeutic data.

Study Population and Outcomes

The current study includes TB cases enrolled in LAPCLINTB's cohort study, who were ≥ 18 years-old at the time of TB diagnosis, had an HIV test result, a clearly defined TB treatment outcome, and signed an informed consent form for the cohort study. TB diagnosis was defined as microbiologic – positive culture, smear, or Xpert[®] MTB/RIF test – or as clinical/radiologic – clinical signs and symptoms of TB and radiologic findings with a positive therapeutic response. We excluded multi-drug resistant TB cases. Previous papers using data from this cohort provide additional details about the study population ^{9,11}.

Participants were categorized as standard regimen (SR) group or as non-standard regimen group (non-SR). SR included participants that used a standard drug regimen (4RHZE/2HR) for the entirety of treatment without any replacement or treatment interruptions. For the SR group, we included only participants who were treated for TB after 2010, because that was when ethambutol was incorporated into the 6-month standard TB treatment regimen in Brazil.

Non-SR included all participants that replaced rifampicin and/or isoniazid, indefinitely or during part of the treatment length, either by aminoglycoside and/or quinolone. This group was further subdivided according to the replacing drug(s) and the treatment phase of replacement (i.e., intensive or continuation phase). The aminoglycoside group (A) includes participants who replaced either rifampicin *or* isoniazid

by aminoglycoside indefinitely. The quinolone group (Q) includes participants who replaced either rifampicin *or* isoniazid by quinolone indefinitely. The aminoglycoside and quinolone group (A+Q) includes participants who replaced rifampicin *and* isoniazid by aminoglycoside *and* quinolone indefinitely. The other non-SR group includes participants that replaced rifampicin and/or isoniazid by aminoglycoside and/or quinolone for only a part of their treatment.

We are aware that comparing different groups with different exposures may be a big source of bias, but we wanted to compare the infrequent but challenging situations that are the SR replacements to the best and most effective TB treatment – i.e., RHZE.

Replacement was defined as substitution, with or without subsequent reintroduction, of the given drug(s), for reasons such as: drug resistance, severe adverse reaction, or drug interaction. Drug resistance was defined as resistance to rifampicin through conventional DST or Xpert[®] MTB/RIF test, and resistance to isoniazid, through conventional DST. Severe adverse reaction was defined as a clinical or laboratory alteration attributed to rifampicin or isoniazid that required their replacement. Drug interaction was defined as a major interaction between rifampicin and ARV, resulting in rifampicin replacement.

Treatment outcomes were defined according to WHO definitions¹², and were dichotomized as favorable – cure – and unfavorable – death, abandon/loss to follow up, and treatment failure.

Treatment length was recorded in days. For SR group, we considered the first and the last day of standard anti-TB drugs use. For non-SR, we considered the first and the last day under any anti-TB drug – we are aware of the cases that a participant may have stayed without any anti-TB drugs, such as in severe adverse reaction cases, but we believe that those days without any anti-TB drugs are part of the whole treatment, and should be count as a treatment day.

Statistical Analysis

For the main analysis, we compared the proportion of participants with cure among the main groups – SR and non-SR – and evaluated factors associated with SR replacement. Additionally, among non-SR participants, we compared the cure proportion between non-SR subgroups and assessed factors associated with cure. Descriptive analysis considered the following baseline characteristics: age, sex, HIV status, previous TB episode and clinical form of TB – i.e., pulmonary, extrapulmonary, or disseminated.

Continuous variables were compared using the Kruskal-Wallis test, and categorical variables were compared using Chi-square test or Fisher's exact test – when expected cell counts <5.

Ethical

All participants enrolled in the LAPCLINTB prospective cohort study sign an informed consent. This study uses de-identified secondary data, extracted from the dataset of the ongoing study and, thus, does not require a new consent inform application.

Results

A total of 1,352 participants were enrolled in LAPCLINTB between January of 2004 and December of 2016. Of these, 1,179 (87%) had no SR replacement – i.e., used the SR during the whole treatment length – and 125 (9.2%) had any SR replacement – i.e., replaced any SR drug, indefinitely or temporarily. Thirteen (1.2%) MDR-TB cases and 35 (2.6%) non-tuberculous mycobacteria cases were excluded.

Among SR group, 909 were enrolled before 2010 before ethambutol was added to the standard regimen, 6 were <18 years old, and 6 did not have HIV results. Thus, SR group includes 258 participants. Among non-SR, 32 patients were excluded due to MDR-TB and one was excluded due to unknown treatment outcome. The included ones in non-SR, 19 (20%) used A, 37 (40%) Q, 22 (24%) A+Q, and 14 (16%) used other non-SR (**Figure 1**).

Comparing non-SR and SR groups, the median ages were 40 and 38 years-old, respectively. In both groups, more than half of participants were male and the most prevalent clinical form of TB was pulmonary. HIV and previous TB were associated with SR replacement ($p < 0.001$ in both). Treatment length was longer in non-SR than in SR – median of 365.5 days (IQR 200-400) and 192 days (IQR 174-267), respectively. The cure proportion was similar between the referred groups – 77% in non-SR and 80% in SR, $p = 0.53$ (**Table 1**). Overall, there were 10 deaths – 3 (30%) in SR, 2 (20%) in Q, and 5 (50%) in A+Q (data not displayed).

Among non-SR subgroups, there was similar median of age between A, Q and A+Q subgroups, while the other non-SR group tended to be younger. All groups had similar distribution of sex and PLWH. Participants that used A were more likely to have a previous episode of TB. Pulmonary TB was the most frequent clinical form in A, Q and other non-SR subgroups, but not in A+Q subgroup, which was 55% disseminated TB. The most common reason for SR replacement in the A group was resistance (9 cases, 47%). For Q, A+Q and other non-SR groups, the most common reason for replacement was severe adverse reaction (46% for Q-use, 91% for A+Q-use, and 57% for other non-SR-use). Most of participants that used non-SR replaced the SR in intensive phase. There was similar proportion of isoniazid and rifampicin replacement by A or Q. Among patients that in group A, 53% replaced isoniazid and 47%, rifampicin. And among the ones that in group Q, 49% replaced isoniazid and 51%, rifampicin. When A+Q was used, the

SR drugs mostly common replaced were rifampicin + isoniazid + pyrazinamide (16 cases, 76%). There were 3 cases (14%) in which the whole SR (RHZE) needed to be replaced. When an aminoglycoside was used, the most common was streptomycin, while the most common quinolone was ofloxacin. For other non-SR subgroup, we were unable to assess the SR drug(s) replaced and the aminoglycoside and/or quinolone use as these participants represent a very heterogeneous subgroup. All subgroups had treatment length longer than 300 days, but no difference was observed among them ($p = 0.70$) (**Table 2**).

Among non-SR participants, male sex, HIV, pulmonary TB, and replacement of SR in intensive phase were factors associated with not achieving cure. Factors such as the reason for replacement, the SR drug(s) replaced, and the non-SR regimen used were not likely to interfere with the outcome (**Table 3**).

The average of non-SR subgroup cure proportions was higher than 80%. However, only 59% of the A+Q group achieved cure. The highest cure proportion was observed in other non-SR (86%). When comparing non-SR subgroups cure proportions, no substantial differences were observed, though this may be a result of small sample size ($p=0.14$) (**Table 2**). Descriptively, the A+Q group had the worst treatment outcomes. Five participants in the A+Q group died, accounting for more than 50% of all deaths in the study and 23% of A+Q outcomes. Treatment abandonment/loss to follow up was also more common in the A+Q group. Treatment failure occurred only in SR (11 cases, 4% of SR outcomes) (**Table 4**).

Discussion

In this study, we retrospectively reviewed a group of TB cases treated with the standard TB therapy (2RHZE/4RH) replaced by non-standard regimens – containing A, Q, A+Q or other combination of them (other non-SR). Our objective was to examine whether non-SR were effective. Although the results are not adjusted for confounders due to limited sample size, the results suggest a similar proportion of cure between SR and non-SR groups. When partitioned further into non-SR subgroups, the cure proportions of A and Q subgroups were similar to SR. This demonstrates that, even with single SR drug replacement, treatment remains effective. Alternatively, the results suggest that dual replacement of isoniazid and rifampicin, as in the case of the A+Q subgroup, may impact treatment efficacy, as this group had the lowest proportion of cure.

TB treatment can be toxic, which sometimes leads to treatment interruptions and drug replacements. Overall, we found that most of SR replacement were due to adverse reactions/drug toxicity, highlighting the need for a better tolerated anti-TB treatment.

Most patients switched to non-SR in intensive phase, which is expected given that severe adverse reaction and drug interaction tend to occur as the treatment starts, whereas replacements due to resistance occur later as the DST becomes available (typically within 2 months).

Additionally, as expected, treatment length was longer in non-SR compared to SR. This is consistent with recommendations that treatment is extended for at least one year if rifampicin is replaced. Regarding the adverse reactions, when it occurs, in some cases a drug-by-drug reintroduction is tried before the SR drug replacement by alternative regimens, increasing the length of treatment.

At the time of this study, there was no consensus about the most effective alternative drugs and treatment duration when regimens was changed for rifampicin or isoniazid monoresistance. In 2017, the WHO began recommending physicians treat rifampicin-resistant cases as MDR cases. Contrary to these recommendations, our results suggest that replacement with A or Q in response to monoresistance was similarly effective to standard regimen.

We additionally highlight the high proportion of disseminated forms of TB and the elevated number of deaths in the A+Q group, in comparison to A, Q, other non-SR, and SR groups. We believe that patients

with disseminated TB may be more severe, may have lower body mass index, may present with altered liver functions in baseline, and, thus, the clinicians may tend to use an alternative regimens, with an oral-taken drug – easier to take and expected to improve the adherence to treatment.

There were several limitations of this study. We had a relatively small sample size in subgroups that limited the statistical analysis. In addition, the heterogeneity of our population, especially the subgroup “other non-SR”, made it difficult to discern the causative factors of the outcomes. We could not assess, for example, if the poor outcomes were related to the standard regimen drug replaced or to the new non-SR used. As there was no consensus at the time of the study on regimen modifications after monoresistance, adverse reactions, etc, the decision on whether to replace standard regimens and the prescription of alternative regimens relies on physician personal choice, an inherent limitation of observational research. However, in the absence of clinical trial data comparing the effectiveness of these regimens, we sought to descriptively compare outcomes between disparate treatment regimens. The results could also be confounded by severity of TB (e.g. disseminated TB) or the impact of clinical forms (e.g., pulmonary and extrapulmonary TB) on TB treatment outcome. Such scenarios may both cause a regimen modification such as switch to an A+Q regimen and also contribute to worse outcomes. Confounding is also possible due to the impact of HIV on both treatment regimen modifications and treatment outcomes.

Our study is a 12-year review in a reference center for TB treatment in a high-density disease area – Rio de Janeiro had 89.9 TB cases per 100,000 habitants in 2018. Though somewhat infrequent, rifampicin and isoniazid replacements present a challenge in daily practice. Our results suggest that, despite longer duration, most alternative regimens are similarly effective as SR. However, replacements with A+Q-containing regimens may be associated with worse outcomes and lower cure proportions.

Founding

The authors declare no source of founding.

Conflict of Interests

The authors declare no conflict of interests.

Acknowledgement

To Renata Marialva, for the precious help in initial data collection. And to the patients, the soul and the purpose of this study.

Figures and Tables

Figure 1. Study Diagram.

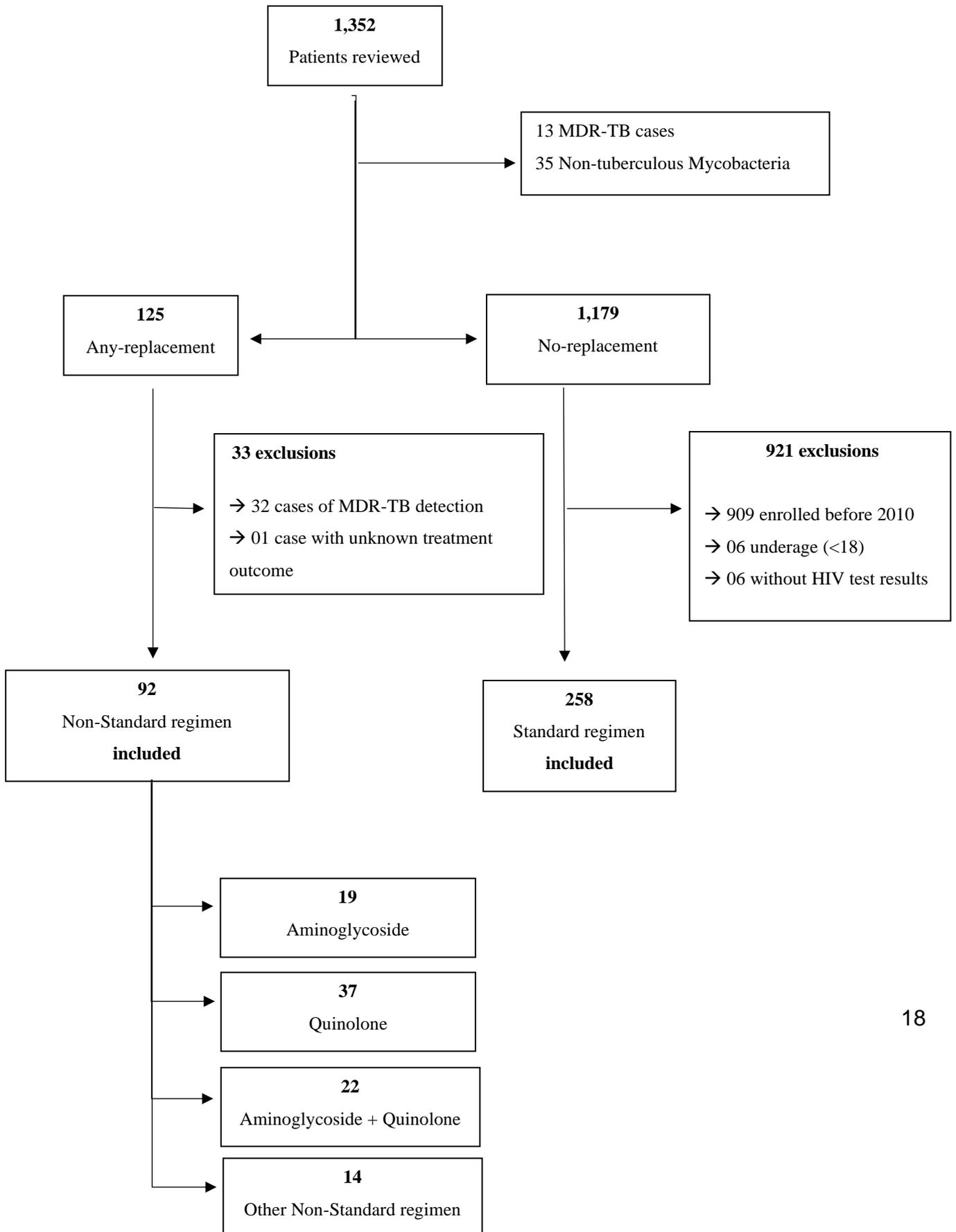


Table 1. Comparison between non-SR and SR groups.

	Non-SR N=92	SR N=258	<i>p</i>-value¹
Age (years, IQR)	40 (32-50)	38 (28-49)	0.093
Male sex	64 (70%)	145 (56%)	0.025
PLWH	59 (64%)	65 (25%)	<0.001
Previous TB	31 (46%)	35 (14%)	<0.001
Clinical form			
<i>Pulmonary</i>	56 (61%)	129 (50%)	
<i>Disseminated</i>	19 (21%)	50 (19%)	0.074
<i>Extrapulmonary</i>	17 (18%)	79 (31%)	
Total treatment length (days, IQR)	356.5 (200-400)	192 (174-267)	<0.001
Cure	71 (77%)	207 (80%)	0.53

PLHW – people living with HIV

¹ Continuous variables compared with Kruskal-Wallis test and categorical variables compared with Chi-square test.

Table 2. Comparison between non-SR subgroups: A, Q, A+Q, and other non-SR regimens.

	A N=19	Q N=37	A+Q N=22	Other non-SR N=14
Age (years, IQR)	40 (33-48)	44 (33-55)	40 (32-46)	34 (28-40)
Male sex	16 (84%)	25 (68%)	13 (59%)	10 (71%)
PLWH	14 (74%)	19 (51%)	17 (77%)	9 (64%)
Previous TB	10 (71%)	10 (38%)	5 (38%)	6 (43%)
Clinical form				
<i>Pulmonary</i>	17 (89%)	24 (65%)	7 (32%)	8 (57%)
<i>Disseminated</i>	–	3 (8%)	12 (55%)	4 (29%)
<i>Extrapulmonary</i>	2 (11%)	10 (27%)	3 (14%)	2 (14%)
Change reason				
<i>Resistance</i>	9 (47%)	14 (38%)	1 (5%)	1 (7%)
<i>Interaction</i>	6 (32%)	6 (16%)	–	2 (14%)
<i>Severe adverse reaction</i>	4 (21%)	17 (46%)	20 (91%)	8 (57%)
<i>Treatment failure</i>	–	–	1 (5%)	1 (7%)
<i>Other/unknown</i>	–	–	–	2 (14%)
Phase change				
<i>Intensive</i>	11 (58%)	21 (57%)	21 (95%)	12 (86%)
<i>Maintenance</i>	8 (42%)	16 (43%)	1 (5%)	2 (14%)
SR drug(s) replaced				
<i>H</i>	10 (53%)	18 (49%)	–	NA
<i>R</i>	9 (47%)	19 (51%)	1 (5%)	NA
<i>RH</i>	–	–	1 (5%)	NA
<i>RHZ</i>	–	–	16 (76%)	NA

	<i>RHZE</i>	–	–	3 (14%)	NA
New drug used					
	Aminoglycoside	19 (100%)	–	22 (100%)	NA
	<i>Streptomycin</i>	19 (100%)	–	22 (100%)	NA
	Quinolone	–	37 (100%)	22 (100%)	NA
	<i>Ofloxacin</i>	–	22 (59%)	20 (91%)	NA
	<i>Levofloxacin</i>	–	14 (38%)	2 (9%)	NA
	<i>Ciprofloxacin</i>	–	1 (3%)	–	NA
	Total treatment length (days, IQR) ¹	363 (189-391)	333 (224-378)	365 (145-403)	387.5 (210-454)
	Cure ²	16 (84%)	30 (81%)	13 (59%)	12 (86%)

PLHW – people living with HIV

H – isoniazid, R – rifampicin, E – ethambutol, and Z – pyrazinamide.

NA – not assessed

¹ – $p=0.70$; ² – $p=0.14$

Table 3. Factors associated with cure in non-SR group.

Cure	No N=72	Yes N=278	p-value
Age (years, IQR)	39 (28-47)	39 (29-50)	0.29
Male sex	50 (69%)	159 (57%)	0.059
PLWH	34 (47%)	90 (32%)	0.019
Previous TB	18 (28%)	48 (18%)	0.098
Clinical form			
<i>Pulmonary</i>	43 (60%)	142 (51%)	0.001
<i>Disseminated</i>	21 (29%)	48 (17%)	
<i>Extrapulmonary</i>	8 (11%)	88 (32%)	
Change reason			
<i>Resistance</i>	3 (14%)	22 (31%)	0.08
<i>Interaction</i>	1 (5%)	13 (18%)	
<i>Severe adverse reaction</i>	15 (71%)	34 (48%)	
<i>Treatment failure</i>	1 (5%)	1 (1%)	
<i>Other/unknown</i>	1 (5%)	1 (1%)	
Phase change			
<i>Intensive</i>	19 (90%)	46 (65%)	0.03
<i>Maintenance</i>	2 (10%)	25 (35%)	
SR drugs replaced			
<i>H</i>	5 (28%)	23 (39%)	0.16
<i>R</i>	5 (28%)	24 (41%)	
<i>RH</i>	–	1 (2%)	
<i>RHZ</i>	6 (33%)	10 (17%)	
<i>RHZE</i>	2 (11%)	1 (2%)	
Total treatment length (days, IQR)	154 (89.5-225)	214 (185-333)	<0.001

PLHW – people living with HIV

H – isoniazid, R – rifampicin, E – ethambutol, and Z – pyrazinamide.

Table 4. Outcomes according to regimen used.

	Cure		Death		Abandon/ Loss of follow up		Treatment failure		Transferenc e	
Non-SR subgroups										
A <i>N=19</i>	16	84%	-	-	2	11%	-	-	1	5%
Q <i>N=37</i>	30	81%	2	5%	4	11%	-	-	1	3%
A+Q <i>N=22</i>	13	59%	5	23%	4	18%	-	-	-	-
Other non-SR <i>N=14</i>	12	86%	-	-	2	14%	-	-	-	-
SR <i>N=258</i>	207	80%	3	1%	37	15%	11	4%	-	-

References

1. Ministério da Saúde. Manual de Recomendações Para o Controle Da Tuberculose No Brasil. Ministério da Saúde: Brasil 2017.
2. WHO. Guidelines for Treatment of Tuberculosis. 4th ed. World Health Organization: Geneva 2009, p 147.
3. Caminero, J. A.; Scardigli, A. Classification of Antituberculosis Drugs: A New Proposal Based on the Most Recent Evidence. *Eur. Respir. J.* 2015, 46 (4), 887–893. <https://doi.org/10.1183/13993003.00432-2015>.
4. WHO. Global Tuberculosis Report 2018. World Health Organization: Geneva 2016.
5. Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children.
6. Durovni, B.; Saraceni, V.; Hof, S. van den; Trajman, A.; Cordeiro-Santos, M.; Cavalcante, S.; Menezes, A.; Cobelens, F. Impact of Replacing Smear Microscopy with Xpert MTB/RIF for Diagnosing Tuberculosis in Brazil: A Stepped-Wedge Cluster-Randomized Trial. *PLoS Med.* 2014, 11, 1001766.
7. Lewinsohn, D. M.; Leonard, M. K.; LoBue, P. A.; Cohn, D. L.; Daley, C. L.; Desmond, E.; Keane, J.; Lewinsohn, D. A.; Loeffler, A. M.; Mazurek, G. H.; et al. Official American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America/Centers for Disease Control and Prevention Clinical Practice Guidelines: Diagnosis of Tuberculosis in Adults and Children. *Clin. Infect. Dis.* 2016, 64, 1.
8. *WHO Consolidated Guidelines on Drug-Resistant Tuberculosis Treatment.*; World Health Organization, 2018.
9. Schmaltz, C. A. S.; Sant’Anna, F. M.; Neves, S. C.; Velasque, L. de S.; Lourenço, M. C.; Morgado, M. G.; Rolla, V. C.; Lopes, G. S. Influence of HIV Infection on Mortality in a Cohort of Patients Treated for Tuberculosis in the Context of Wide Access to HAART, in Rio de Janeiro, Brazil. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2009, 52 (5), 623–628. <https://doi.org/10.1097/QAI.0b013e3181b31e56>.
10. Ministério da Saúde; Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico.
11. Schmaltz, C. A. S.; Santoro-Lopes, G.; Lourenço, M. C.; Morgado, M. G.; Velasque, L. de S.; Rolla, V. C. Factors Impacting Early Mortality in Tuberculosis/HIV Patients: Differences between Subjects Naïve to and Previously Started on HAART. *PloS one* 2012, 7 (9), e45704. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0045704>.
12. WHO. Definitions and Reporting Framework for Tuberculosis 2013 Revision, Updated December 2014. WHO 2013.

5 CONCLUSÃO

Esse estudo é uma revisão de 12 anos em um centro de referência para tratamento de TB em uma área de alta carga de doença. Embora pouco frequentes, as substituições de rifampicina e isoniazida representam um desafio na prática clínica diária. Os resultados sugerem que, apesar da terem duração mais longa, a maioria dos regimes alternativos é igualmente eficaz ao esquema de primeira linha de tratamento de TB. No entanto, substituições com esquemas contendo aminoglicosídeo e quinolona podem estar associadas a piores desfechos e menores proporções de cura.

6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pai M, Behr MA, Dowdy D, et al. Tuberculosis. *Nat Rev Dis Prim.* 2017;2:16076.
2. Ministério da Saúde. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil. 2018.
3. WHO. Global tuberculosis report 2018. 2018.
4. TB CARE I. International Standards for Tuberculosis Care. 2013.
5. Storla DG, Yimer S, Bjune GA. A systematic review of delay in the diagnosis and treatment of tuberculosis. *BMC Public Health.* 2008;8.
6. Durovni B, Saraceni V, Hof S van den, et al. Impact of Replacing Smear Microscopy with Xpert MTB/RIF for Diagnosing Tuberculosis in Brazil: A Stepped-Wedge Cluster-Randomized Trial. *PLoS Med.* 2014;11:1001766.
7. WHO. Guidelines for treatment of tuberculosis. 2009:147.
8. Lee JY. Diagnosis and Treatment of Extrapulmonary Tuberculosis. *Tuberc Respir Dis.* 2014;78:47.
9. Chaisson RE, Schechter GF, Theuer CP, Rutherford GW, Echenberg DF, Hopewell PC. Tuberculosis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. Clinical features, response to therapy, and survival. *Am Rev Respir Dis.* 1987;136(3):570-574.
10. Caminero JA, Scardigli A, Werf T van der, Tadolini M. Treatment of drug-susceptible and drug-resistant tuberculosis. *Tuberculosis.*:152-178.
11. Pessôa R, Sanabani SS. High prevalence of HIV-1 transmitted drug-resistance mutations from proviral DNA massively parallel sequencing data of therapy-naïve chronically infected Brazilian blood donors. *PloS one.* 2017;12(9):e0185559.
12. WHO. *Companion Handbook to the WHO Guidelines for the Programmatic Management of Drug-Resistant Tuberculosis.*; 2014.
13. Caminero JA, March P de. Statements of ATS, CDC, and IDSA on Treatment of Tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;169:316-317.
14. Fregonese F, Ahuja SD, Akkerman OW, et al. Comparison of different treatments for isoniazid-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. *Lancet Respir Med.* 2018;6:265-275.

15. Menzies D, Benedetti A, Paydar A, et al. Standardized treatment of active tuberculosis in patients with previous treatment and/or with mono-resistance to isoniazid: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2009;6(9):e1000150.
16. WHO | WHO treatment guidelines for isoniazid-resistant tuberculosis: Supplement to the WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis. 2018.
17. Stagg HR, Harris RJ, Hatherell H-A, et al. What are the most efficacious treatment regimens for isoniazid-resistant tuberculosis?: A systematic review and network meta-analysis. *Thorax.* 2016;71:940-949.
18. Gegia M, Winters N, Benedetti A, van Soolingen D, Menzies D. Treatment of isoniazid-resistant tuberculosis with first-line drugs: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2017;17(2):223-234.
19. Jacobson KR, Theron D, Victor TC, Streicher EM, Warren RM, Murray MB. Treatment outcomes of isoniazid-resistant tuberculosis patients, Western Cape Province, South Africa. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2011;53(4):369-372.
20. Caminero JA, Cayla JA, García-García J-M, García-Pérez FJ, Palacios JJ, Ruiz-Manzano J. Diagnosis and Treatment of Drug-Resistant Tuberculosis. *Arch de Bronconeumol.* 2017;53(9):501-509.
21. WHO. Definitions and reporting framework for tuberculosis 2013 revision, updated December 2014. 2014.
22. European Medicines Agency. *Fluoroquinolone and Quinolone Antibiotics: PRAC Recommends New Restrictions on Use Following Review of Disabling and Potentially Long-Lasting Side Effects.*; 2018.
23. WHO. *Companion Handbook to the WHO Guidelines for the Programmatic Management of Drug-Resistant Tuberculosis.*; 2013.
24. WHO. WHO treatment guidelines for isoniazid-resistant tuberculosis: Supplement to the WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis. 2017.
25. Pinto MFT, Steffen R, Entringer A, Costa ACC da, Trajman A. Impacto orçamentário da incorporação do GeneXpert MTB/RIF para o diagnóstico da tuberculose pulmonar na perspectiva

do Sistema Único de Saúde, Brasil, 2013-2017. *Cad de Saúde Pública*. 2017;33.

26. Anvisa. Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

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

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: EFETIVIDADE DOS REGIMES ANTI-TUBERCULOSE QUE SUBSTITUEM A RIFAMPICINA OU ISONIAZIDA

Pesquisador: Valéria Cavalcanti Rolla

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 81048317.6.0000.5262

Instituição Proponente: INSTITUTO NACIONAL DE INFECTOLOGIA EVANDRO CHAGAS - INI/FIOCRUZ

Patrocinador Principal: INSTITUTO NACIONAL DE INFECTOLOGIA EVANDRO CHAGAS - INI/FIOCRUZ

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.519.145

Apresentação do Projeto:

A tuberculose continua sendo até os dias atuais um desafio para a saúde global. Apesar de ser uma doença curável, ainda lidera as causas de morte mundialmente e, entre os pacientes com sorologia positiva para o HIV, é a principal causa de morte. O diagnóstico rápido e precoce vem sendo aprimorado desde a introdução dos testes moleculares para detecção de *Mycobacterium tuberculosis*, que, em poucas horas, demonstra inclusive resistência à rifampicina, se for o caso. O tratamento com o esquema básico de quatro drogas em doses fixas combinadas é eficaz na maioria dos casos. A rifampicina e a isoniazida são as mais

potentes e robustas drogas do tratamento. Quando há necessidade de introdução de um regime alternativo em substituição à rifampicina ou isoniazida, seja por resistência ou por reações adversas graves, não é bem estabelecido qual a droga que deve integrar esse regime alternativo, quinolona ou aminoglicosídeo. No caso de resistências, algumas diretrizes sugerem usar aminoglicosídeo, permitindo a quinolona como alternativa, outras recomendam somente a quinolona e ainda há aquelas que sugerem estender o tratamento com as drogas combinadas, associando ou não uma quinolona e não considera o aminoglicosídeos como opção no novo esquema. Nos casos de reações adversas também não há consenso quanto à substituição. Tanto um aminoglicosídeo como uma quinolona podem ser usados. Esse estudo está sendo proposto para avaliar qual dos esquemas alternativos são mais efetivos e estão associados a menos reações adversas. Os casos de tuberculose acompanhados em um hospital de referência do Rio de Janeiro serão levantados e os regimes baseados em quinolonas serão comparados aos baseados em aminoglicosídeos para avaliar o mais efetivo. Espera-se determinar qual o tratamento associado com menos reações adversas e com melhores desfechos clínicos - interrupção do esquema por reações adversas, falha, óbito e cura.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Geral: Avaliar a efetividade dos regimes alternativos nos quais a rifampicina ou isoniazida são substituídos — seja por resistência ou reação adversa grave — em pacientes com diagnóstico de tuberculose de uma unidade de referência no Rio de Janeiro.

Objetivos específicos: a) Determinar qual o regime alternativo associou-se com melhores desfechos clínicos e com menos reações adversas; b) Descrever os perfis de monorresistências, tipos de drogas utilizadas e reações adversas aos regimes anti-tuberculose utilizados; c) Descrever as características sociodemográficas, clínicas e terapêuticas dos pacientes com tuberculose incluídos no estudo.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Os riscos identificados se relacionam com a quebra de confidencialidade dos sujeitos envolvidos na pesquisa. Para que isso não ocorra, somente os pesquisadores diretamente envolvidos na coleta de dados

terão acesso aos prontuários. Ademais, os sujeitos da pesquisa não terão seus nomes revelados e serão identificados com código numérico.

Benefícios:

Determinar qual o regime alternativo associou-se com melhores desfechos clínicos e com menos reações adversas.

A avaliação dos riscos e benefícios realizada pelo pesquisador encontra-se adequada.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A coorte retrospectiva do estudo será constituída de pacientes com diagnóstico confirmado de tuberculose atendidos no Laboratório de Pesquisa Clínica em Tuberculose (LAPCLINTB), no Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas (INI)/FIOCRUZ, Rio de Janeiro entre Janeiro de 2000 e Dezembro de 2016. A coleta de dados será feita no prontuário eletrônico dos pacientes do LAPCLIN-TB, no qual estão registrados os dados dos pacientes nos quais foi realizado um diagnóstico e tratamento para tuberculose e foram acompanhados no LAPCLIN-TB. Serão revisados dados demográficos clínicos, sociais, educacionais, diagnósticos e terapêuticos incluindo desfechos e droga usada. Para o registro dos dados, será utilizada uma ficha de coleta de dados que é preenchida no ambulatório de TB quando o paciente recebe o diagnóstico (seja ele clínico radiológico, histopatológico e/ou microbiológico), tratamento específico e acompanhamento onde dados sobre mudança de tratamento, reações adversas e desfechos serão anotados.

Critérios de Inclusão: 1- Pacientes com mais de 18 anos; 2- Tuberculose pulmonar ou extrapulmonar confirmada por cultura, identificação e Teste de sensibilidade (TSA); 3- Ter apresentado reação adversa grave à rifampicina ou à isoniazida e ter substituído apenas essa droga; 4- Ter um desfecho do tratamento da tuberculose claramente descrito no prontuário após a substituição da droga. **Critérios de Exclusão:** 1- Ter TB multirresistente; 2- Ter reações adversas graves a outros fármacos anti-TB contidos no esquema de doses fixas combinadas que não a rifampicina e isoniazida. A análise exploratória será realizada pela descrição das frequências das variáveis qualitativas e medidas- resumo das variáveis quantitativas (média,

mediana, desvio-padrão, mínimo e máximo) na amostra total e em subgrupos definidos pelos desfechos: motivos de troca da droga inicial - monorresistência ou troca por reações adversas à rifampicina (MRR); ou monoresistência ou troca por reações adversas à isoniazida (MRI), tipo de droga utilizada na troca (Quinolona-Q ou Aminoglicosídeo-A) e ocorrência de reações adversas (sim/não). A normalidade das variáveis quantitativas será verificada pelo teste de Shapiro-Wilk e em caso de rejeição da hipótese nula, serão utilizados testes não-paramétricos. Na comparação das variáveis quantitativas (idade, tempo de tratamento, entre outros) pelos desfechos (tipo de droga utilizada na troca, motivo de troca e ocorrência de reações adversas) será empregado teste T ou teste não-paramétrico de Mann-Whitney. A associação de variáveis qualitativas (evolução, tolerabilidade, efeitos adversos, dentre outros) pelos desfechos (tipo de droga utilizada na troca, motivo de troca e ocorrência de reações adversas) será verificada pelo teste de independência qui-quadrado de Pearson ou teste exato de Fisher, no caso de contagens esperadas menores que 5 ou tabelas 2x2. Para explorar os fatores associados ao tempo até a cura e às reações adversas (sobrevida) será utilizado o método de Kaplan-Meier, considerando o tempo desde o início do tratamento até a avaliação final da evolução e tempo de ocorrência da reação adversa, respectivamente. A censura para a avaliação da cura será definida pelos desfechos desfavoráveis (abandono, falência, dentre outros). A censura na avaliação da reação adversa será definida por pacientes que abandonaram o seguimento ou não tiveram reações adversas considerando a data da última visita. As curvas de Kaplan-Meier segundo as categorias das variáveis (sexo, faixa etária, motivos de troca da droga inicial, tipo de droga utilizada na troca, etc) serão comparadas pelos testes de Log-Rank e Peto. Serão fornecidos os valores medianos dos tempos de sobrevida até o evento e seus respectivos intervalos de confiança. Para estimar os fatores de risco até a cura e às reações adversas será construído um modelo semi-paramétrico de Cox múltiplo com as variáveis significativas nos testes de Peto e Log-Rank, variáveis selecionadas pela relevância teórica e controlado pela variável “motivo de troca” (MRR ou MRI). O modelo será interpretado pelas HazardRatio (HR) ajustadas com seus respectivos intervalos de confiança. O ajuste do modelo será verificado pelo R², AIC e pela verificação de pontos “outliers” e influentes pelos resíduos Deviance e Score. O pressuposto de proporcionalidade será verificado pelos resíduos de Schoenfeld. O nível de significância empregado nos testes estatísticos será de 5%. A análise estatística será realizada no package “survival” no software R versão 3.3.

Com base na metodologia proposta, conclui-se que:

Pertinência e valor científico do estudo proposto: adequados e necessários para um melhor enfrentamento da pandemia de tuberculose, em especial no Rio de Janeiro, importante área endêmica da doença.

Adequação da metodologia aos objetivos perseguidos: adequado.

Grau de vulnerabilidade dos sujeitos e medidas protetoras propostas: o projeto não incluirá indivíduos vulneráveis em sua casuística.

Avaliação do binômio riscos-benefícios: adequada

Tratamento adequado dos dados e materiais biológicos: Materiais biológicos não serão utilizados em nenhuma etapa do projeto. Dados serão analisados e armazenados de forma anônima.

Consistência e aceitabilidade de justificativas para presença de circunstâncias de alerta: não há tais condições no projeto apresentado.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram apresentados os seguintes termos na presente versão do projeto de pesquisa: Termo de compromisso e responsabilidade assinado pelo pesquisador responsável e pelo aluno de mestrado responsável em analisar os dados; Pedido de autorização de dispensa de aplicação do termo de consentimento livre e esclarecido, assinado pelo pesquisador responsável. Tal termo expõe como motivo para solicitação de dispensa o fato de que os pacientes assinaram um outro TCLE ao serem incluídos no estudo “Sobrevida de Pacientes com Avaliação dos Fatores Associados à Sobrevida em Indivíduos com Tuberculose Infectados ou não pelo HIV” para o qual são recrutados pacientes num fluxo contínuo, conforme novos casos de TB pulmonar e extrapulmonar são diagnosticados e encaminhados para tratamento no INI, centro de referência. O projeto maior foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas (INI) em 13 de novembro de 2000, sob o número 002/00. O TCLE referente a esse projeto menciona o risco de quebra de confidencialidade e as medidas que os pesquisadores envolvidos irão tomar para minimizar essa situação.

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Uma vez que o protocolo obedece as normas de condução de pesquisas em seres humanos regulamentadas pelo CNS/MS, indicamos sua aprovação de acordo com a Res. CNS no. 466/12 pelo CEP- INI com a previsão de relatórios semestrais de acompanhamento.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_D O_P ROJETO_1001265.pdf	01/02/2018 18:07:09		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Brochura_Pesquisa.pdf	01/02/2018 18:06:43	Felipe Moreira Ridolfi	Aceito
Outros	Ficha_de_coleta.pdf	09/12/2017 16:16:42	Felipe Moreira Ridolfi	Aceito
Outros	Termo_Compromisso.pdf	09/12/2017 16:13:30	Felipe Moreira Ridolfi	Aceito
Outros	Pedido_Dispensa_TCLE.pdf	09/12/2017 16:13:14	Felipe Moreira Ridolfi	Aceito
Folha de Rosto	FR_Felipe.pdf	01/11/2017 12:00:27	Felipe Moreira Ridolfi	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIO DE JANEIRO, 28 de Fevereiro de 2018

Assinado por:

Léa Ferreira Camillo Coura (Coordenadora)

ANEXO B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido do Projeto Principal

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Avaliação dos fatores determinantes da sobrevida em indivíduos infectados ou não por HIV

Você está sendo convidado a participar de um estudo sobre a tuberculose. Este estudo visa obter mais conhecimentos sobre esta infecção causada por uma micobactéria chamada *Mycobacterium tuberculosis* que acomete principalmente os pulmões, mas que também afeta outras partes do organismo podendo mesmo ser fatal se não tratada.

Sua participação neste estudo será de comparecer às consultas marcadas e responder a um questionário a cada vez que você vier, além de realizar exames complementares para o diagnóstico e tratamento da tuberculose. Os exames realizados durante este estudo são aqueles necessários para o diagnóstico da sua doença e, portanto, necessários para sua cura.

A obtenção de outros materiais clínicos como LíquidoS pleural, peritoneal, céfalo-raquiano, gânglios e outros só serão feitos mediante a indicação clínica quando o caso o exigir. O objetivo desse estudo será avaliar a sobrevida de pacientes com tuberculose e os fatores que a influenciam. No sangue coletado serão realizados hemograma e dosagens bioquímicas e cultura para micobactérias. Será também pesquisada a presença da micobactéria no escarro e em outros materiais clínicos. Caso seja encontrada essa micobactéria no seu corpo o tratamento específico para a doença lhe será prontamente oferecido.

Os resultados obtidos nesse estudo serão ditos para sua pessoa e considerados estritamente confidenciais, podendo, no entanto ser divulgados na forma de comunicação científica, mas não será permitida a sua identificação, o que garante a sua privacidade. Os resultados desse estudo poderão não te beneficiar diretamente, mas poderão no futuro beneficiar outras pessoas com essa doença.

Serão coletados na primeira avaliação, 15, 30, 60, 120 e 180 dias após o início do tratamento, 20 ml de sangue (por punção na veia do antebraço) e amostras de escarro. A retirada do sangue poderá ser realizada por médico, enfermeiro ou técnico do INI. A coleta do sangue poderá causar dor e resultar, em alguns casos, numa mancha arroxeadada (equimose) que pode durar de 3 a 15 dias.

Todos os cuidados apropriados serão tomados com uso de seringa e gaze descartáveis e álcool, para limpeza local. 35

As radiologias de tórax serão feitas na avaliação inicial, 30, 60 e 120 dias após o início do tratamento. O médico responsável deve te explicar o conteúdo dessas informações quando você não for capaz de compreender e deve se colocar à disposição para responder todas as suas perguntas sempre que você tiver novas dúvidas. Você tem a liberdade de consultar outros pesquisadores envolvidos nesse estudo.

Além disso, conduziremos um estudo para entender melhor por quais motivos as pessoas deixam de tomar os medicamentos, visando melhorar a adesão ao tratamento e desfechos clínicos em pacientes com TB e HIV. Serão feitas entrevistas com um pequeno subgrupo da população incluída no estudo (usuários de drogas que são TB-HIV), assim como com médicos e demais profissionais de saúde.

Sua participação é inteiramente voluntária. E você pode, a qualquer momento, desistir de participar do estudo sem prejuízo para o seu tratamento e acompanhamento.

Você receberá uma via assinada desse termo de consentimento assinado por você e pelo pesquisador. Assim, você está consentindo voluntariamente em participar deste estudo, permitindo, portanto que os procedimentos sejam realizados em você. Ao assinar este documento, você não abrirá mão de nenhum direito legal.

___/___/_____:_____

Nome do participante (letra legível) Data Hora

--

Assinatura do participante

___/___/_____:___

Nome do representante legal (letra legível) Data Hora

Assinatura do representante legal

___/___/_____:___ 36

Nome da testemunha imparcial (letra legível) Data Hora

Assinatura da testemunha imparcial)

____/____/____:____

Nome do Profissional que aplicou o termo (letra legível)) Data Hora

Assinatura do Profissional que aplicou o termo

-----Utilize a seção abaixo apenas se ela for pertinente -----

Se este termo de consentimento tiver sido lido para o paciente porque ele é incapaz de ler o documento, uma testemunha imparcial e sem vínculo com a pesquisa ou com o investigador deve estar presente durante o consentimento e assinar a seguinte declaração: Declaro que as informações contidas no presente termo de consentimento e outras informações escritas foram explicadas ao paciente de maneira precisa e parecem ter sido por ele compreendidas. O paciente concordou em participar do estudo de livre e espontânea vontade.

__//:____

Nome da testemunha imparcial Data Hora

Assinatura da testemunha imparcial

Se tiver alguma dúvida sobre a sua participação no estudo ou alguma outra dúvida sobre seus direitos como participante de pesquisa clínica entre em contato com:

Valeria Cavalcanti Rolla MD, PhD.

Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas - Fiocruz

Laboratório de Pesquisa Clínica em Micobacterioses 37

Av. Brasil, 4365 Manguinhos

Rio de Janeiro - RJ

CEP 21040-900

Telefone: (21) 3865-9601/07 Telefone de Emergência: (21) 9490-4251

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

O Comitê de Ética em Pesquisa do INI será capaz de orientar e defender os seus interesses como voluntário da pesquisa. Em caso de dúvidas, você poderá consultá-lo:

Coordenadora do CEP: Dra. Lea Camilo Coura

Av. Brasil, 4365 - Manguinhos

Rio de Janeiro- RJ

CEP 21040-900

Telefone: (21) 3865-9585

E-mail: CEP@ini.fiocruz.br

