



THE AURUM
INSTITUTE

Português | Versão 1 | Setembro 2019

IMPAACT4TB 
PREVENTING TB TO END TB

REACÇÕES ADVERSAS DO 3HP E CRONOGRAMA DE MONITORIA

Índice

Acrónimos e Abreviaturas	2
Lista de Tabelas	2
1. O que é 3HP?	3
2. O que é uma reacção adversa (RA)?	3
3. Reacções medicamentosas em adultos	3
4. Considerações especiais para as reacções medicamentosas em crianças	6
5. Hepatotoxicidade	6
6. Outros eventos médicos importantes que podem ocorrer enquanto toma o 3HP	7
7. Avaliação de Base, Aconselhamento e Monitoria de RAs	8
8. Gestão de RAs em adultos e crianças	13
9. Registo e relatório das RAs	15
10. Notas importantes	17
Referências	19



Acrónimos e Abreviaturas

RA	Reacção Adversa
AST	Aspartato aminotransferase
IMC	Índice de massa corporal
H	Isoniazida
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
TPI	Tratamento preventivo com isoniazida
PMBR	Países com média e baixa renda
P	Rifapentina
PVHIV	Pessoa vivendo com vírus da imunodeficiência humana
TB	Tuberculose
TPT	Tratamento preventivo da tuberculose
ALN	Acima do limite do normal
3HP	Regime de 3 meses de isoniazida e rifapentina semanal
6H/9H	6 ou 9 meses de isoniazida diária
3RH/4RH	3 ou 4 meses de rifampicina e isoniazida diária

Lista de Tabelas

Tabela 1	Sintomas de lesão hepática em adultos e crianças
Tabela 2	Sintomas de reacções semelhantes à gripe ou de hipersensibilidade
Tabela 3	Taxas comparativas de reacções adversas para diferentes regimes de tratamento preventivo da TB
Tabela 4	Taxas comparativas de reacções adversas em crianças
Tabela 5	Acções sugeridas resultantes do teste inicial da função hepática em grupos específicos
Tabela 6	Pontos de aconselhamento para pacientes que tomam o 3HP
Tabela 7	Sugestões de gestão de reacções adversas seleccionadas

1. O que é o 3HP?

O 3HP é um regime de curta duração para o tratamento preventivo da Tuberculose (TPT), que é tomado uma vez por semana, durante 12 semanas, recomendado pela OMS¹. Combina altas doses de isoniazida (H) e de rifapentina (P). Ensaios clínicos randomizados demonstraram que o 3HP é tão eficaz na prevenção da TB activa quanto os outros regimes recomendados de TPT (nomeadamente: 6-9 meses de isoniazida apenas, 3-4 meses de rifampicina apenas e 3 meses de rifampicina e isoniazida diária). O 3HP está associado a hepatotoxicidade significativamente menor e a altas taxas de completude do tratamento comparativamente ao tratamento preventivo com isoniazida^{2,3,4,5}.

2. O que é uma reacção adversa (RA)?

De acordo com "US National Institutes of Health National Cancer Institute", uma RA é definida como:

Um problema médico inesperado que ocorre durante o tratamento com um medicamento ou outra terapia. As RAs podem ser leves, moderadas ou graves, e podem ser causadas por algo que não seja o uso dos medicamentos ou terapia administrados⁶.

Este resumo técnico irá abordar as RAs associadas ao 3HP. Estas são principalmente reacções dos medicamentos mas, também outras condições, como gravidez, desenvolvimento de TB activa e malária, podem ser consideradas reacções adversas no curso do tratamento com o 3HP, se ele for feito em condições de estudo.

3. Reacções medicamentosas em adultos

No geral, o 3HP é um tratamento seguro e eficaz para a infecção latente por TB. Reacções medicamentosas clinicamente significativas raramente ocorrem em pacientes em 3HP e, ainda com menos frequência, requerem a interrupção do tratamento. As reacções graves são particularmente raras. Contudo, os profissionais de saúde devem estar familiarizados com as reacções medicamentosas importantes, para que possam reconhecer as mais raras e manejá-las adequadamente.

3.1 Hepatotoxicidade ou lesão hepática induzida por fármacos

A lesão hepática, também conhecida como hepatotoxicidade, raramente ocorre em pacientes que tomam o 3HP. Quando ocorre, é geralmente causada pela isoniazida do que pela rifapentina.

10 à 20% dos pacientes adultos que tomam isoniazida diariamente, isolada ou em combinação, desenvolvem um aumento assintomático das enzimas hepáticas, seguido de um retorno aos níveis normais, apesar de continuarem em tratamento. Esta situação é conhecida por adaptação hepática. É uma resposta fisiológica normal e não é perigosa.

A hepatotoxicidade clinicamente significativa é definida como um aumento das enzimas hepáticas (AST e ALT) 3 vezes acima do limite superior com sintomas, ou 5 vezes acima sem sintomas, tendo ocorrido em 0,4% (4 em 1000) dos pacientes no regime 3HP e em 1,8% (18 em 1000) dos pacientes a fazer o 9H, revelou um estudo⁷. Uma revisão sistemática de estudos randomizados de regimes de TPT constatou que as taxas de hepatotoxicidade eram menores entre os pacientes que tomaram o 3HP do que em qualquer outro regime recomendado de TPT⁸.

A hepatotoxicidade ocorreu com maior frequência após a 3^a -4^a doses do 3HP⁶. Os factores de risco para hepatotoxicidade relacionada ao TPT incluem¹:

- Idade avançada
- Aumento inicial das enzimas hepáticas
- Infecção pelo HIV
- Gravidez
- Consumo diário de álcool
- Doença hepática concomitante
- Uso simultâneo de outras substâncias hepatotóxicas, incluindo suplementos de ervas/medicamentos não regulamentados.

A hepatite geralmente se desenvolve num período de dias à semanas. Os primeiros sintomas que aparecem são leves, persistentes, insidiosos e de certa forma inespecíficos. Posteriormente, os sintomas mais comuns associados à hepatite surgem como resultado de lesão hepática e colestase⁹. Os sintomas precoces e tardios são comparados na Tabela 1.

As taxas comparativas das reacções medicamentosas são apresentadas na Tabela 3.

Tabela 1 Sintomas de lesão hepática em adultos e crianças

Sintomas precoces	Sintomas tardios
<ul style="list-style-type: none"> • Fraqueza • Fadiga e/ou sonolência • Anorexia/perda de apetite • Febre • Náuseas ou vômitos 	<ul style="list-style-type: none"> • Dor abdominal • Icterícia (pele e/ou olhos amarelos) • Prurido cutâneo (comichão na pele) • Urina escura, avermelhada ou castanha (coloração mais escura ou adicional do que devido às rifamicinas) • Fezes acólicas • Contusões ou sangramentos fáceis

3.2 Síndrome gripal e outras reacções de hipersensibilidade sistémica

No geral, o 3HP é um tratamento seguro e eficaz para a infecção latente por TB. Uma síndrome semelhante à gripe que consiste em febre ou calafrios, em combinação com fraqueza, fadiga, dores musculares ou ósseas, taquicardia ou palpitações, rubor, síncope, tonturas, dores de cabeça, conjuntivite, suores ou outros sintomas afins, tem sido associada à administração intermitente de rifamicina^{10,11,12}. **Esta é uma reacção medicamentosa rara, geralmente leve e auto-limitada, e a maioria dos pacientes poderá continuar o 3HP para completar o tratamento preventivo para a TB.**

Os sintomas consistentes com esta síndrome semelhante à gripe foram reportados em aproximadamente 3-4% dos pacientes em 3HP em estudos randomizados e não randomizados⁸. Outras síndromes de hipersensibilidade sistémica foram reportadas em aproximadamente 1% dos pacientes de um estudo, e incluíam sintomas cutâneos (erupção cutânea, comichão ou inchaço dos lábios ou face - os mais comuns), respiratórios (tosse, dor no peito), sintomas gastrointestinais ou outros sintomas diversos. Em outros estudos como o 3HP, nenhuma reacção foi relatada. As reacções semelhantes à gripe e outras reacções de hipersensibilidade são geralmente leves, auto-limitadas em 24 horas e não se repetem de forma consistente ao longo do curso do regime 3HP. Estas reacções ocorreram com maior frequência após 3-4 doses do 3HP e estão mais associadas à raça branca, sexo feminino, idade 35 e baixo IMC¹³.

Em raras ocasiões, estas reacções podem ser mais graves, envolvendo hipotensão ou síncope e, em casos muito raros requerem internamento. Num estudo que incluiu pacientes em 3HP, foram reportadas reacções graves em 0,3% dos participantes (3 em 1000)³. Os sintomas semelhantes à gripe ou outros de hipersensibilidade são apresentados na Tabela 2. As taxas comparativas de reacções a medicamentos são apresentadas na Tabela 3.

Tabela 2 Sintomas de reacções semelhantes à gripe ou de hipersensibilidade

Síndrome	Características	Frequência
Gripal	Febres ou calafrios E Fraqueza, fadiga, dores musculares ou ósseas, taquicardia ou palpitações, rubor, síncope, tontura, dores de cabeça, conjuntivite, suores, outros sintomas semelhantes.	3-4%
Cutâneos	Erupção cutânea, comichão, inchaço da face ou lábios (angioedema), anafilaxia.	<1%
Gastrointestinal	Náusea, vômito, dor abdominal.	Raro
Respiratório	Falta de ar, broncoespasmo.	Raro
Hipersensibilidade grave	Hipotensão, taquicardia, síncope, broncoespasmo, anafilaxia.	Muito raro (<0,3%)

33 Neuropatia periférica

Embora a neuropatia esteja associada ao uso diário de isoniazida, ela não foi reportada como uma RA específica em estudos com o 3HP. A piridoxina (B6), se disponível, pode ser administrada com a dose semanal de 3HP para minimizar o risco de neuropatia periférica entre aqueles com maior risco.

34 Outras reacções medicamentosas

Além das RAs acima descritas, foram reportados casos isolados de outras reacções medicamentosas raras em pacientes que tomam o 3HP. Estes incluem erupção cutânea e/ou prurido, febre, náusea e/ou vômito, neutropenia, trombocitopenia, convulsões e psicose.

35 Comparação de reacções adversas do 3HP com outros regimes de TPT

Ao rever as reacções adversas que ocorrem em diferentes contextos, a taxa geral de reacções adversas reportadas é a favor do 3HP quando comparada aos regimes que contêm apenas INH ou INH com rifampicina diária⁷.

Tabela 3 Taxas comparativas de reacções adversas para diferentes regimes de TPT

	3HP	3-4HR	6H	9H
Qualquer RA (relacionada ou não ao tratamento)	11.5%	29.7%	36.1%	17.6%
Interrupções devido às RAs	1.7%	2.2%	3.8%	6.4%
Reacções de hipersensibilidade semelhantes à gripe e/ou sistémicas	3.8%	n/a	n/a	0.5%
Hepatotoxicidade	1%	6.8%	2.7%	5.6%

4. Considerações especiais para reacções medicamentosas em crianças

As RAs em todos os regimes de TPT são tipicamente menos frequentes e menos graves em crianças do que em adultos⁴. Este facto foi também observado em crianças que tomam o 3HP, para as quais o tratamento foi considerado seguro.

5. Hepatotoxicidade

Raras vezes a hepatotoxicidade é reportada em crianças em TPT, ocorrendo em cerca de 1% das crianças em terapia preventiva com isoniazida. Em um estudo randomizado comparando crianças tratadas com o 3HP e um número limitado de estudos programáticos de 3HP em crianças, não houve registo de casos de hepatotoxicidade⁴.

Até 10% das crianças que tomam apenas isoniazida podem apresentar um aumento das enzimas hepáticas que não resulta em doença clinicamente significativa. A monitoria laboratorial de rotina para hepatotoxicidade em crianças não é recomendada. A doença clinicamente significativa é por definição sintomática. As crianças com hepatotoxicidade geralmente apresentam um desenvolvimento sub-agudo de falta de apetite, náusea, vómitos e/ou dor abdominal (Tabela 1) persistentes e que pioram com o tempo. O quadro evolui com aumento da sensibilidade hepática, hepatomegália e icterícia. Se a reacção for identificada precocemente e os medicamentos forem interrompidos, não há geralmente sequelas permanentes da hepatotoxicidade induzida por medicamentos.

5.1 Síndromes semelhantes à gripe e outras reacções de hipersensibilidade sistémica

As reacções de hipersensibilidade semelhantes à gripe e outras sistémicas foram igualmente raras entre as crianças. Sintomas consistentes com uma síndrome semelhante à gripe foram reportados em cerca de 0,6% dos pacientes em 3HP, num estudo randomizado⁴. Outras síndromes de hipersensibilidade sistémica foram reportadas em aproximadamente 1-2% dos pacientes neste estudo, incluindo sintomas cutâneos (erupção cutânea, prurido ou bolhas na cavidade oral) ou sintomas gastrointestinais (Tabela 2). Em estudos programáticos pequenos do 3HP em crianças, estas reacções de hipersensibilidade não foram reportadas.

Tal como nos adultos, as reacções de hipersensibilidade são geralmente leves, auto-limitadas (<24 horas de duração) e não se repetem de maneira frequente com um novo curso de 3HP. Acredita-se que reacções mais graves sejam raras, não foram observados internamentos, reacções que representem risco de vida, incapacidade ou dano permanente em ensaios pediátricos com o 3HP.

5.2 Neuropatia periférica

As crianças e os adolescentes vivendo com o HIV, e os malnutridos podem ter um risco maior de neuropatia periférica. Sempre que disponível, a vitamina B6 deve ser usada para reduzir esse risco. No entanto, o início do 3HP não deve ser adiado se a vitamina B6 não estiver disponível.

5.3 Comparação do 3HP e outros regimes de TPT em crianças

As taxas comparativas das reacções adversas em crianças são apresentadas na Tabela 4.

Tabela 4 Taxas comparativas de reacções adversas em crianças^{4,13}

	Villarino et al		Spyridis, et al		Diallo, et al	
	3HP	9H	3-4HR	9H	4H	9H
Qualquer RA (relacionada ou não ao tratamento)	8%	10.1%	n/a	n/a	4.7%	12.8%
Interrupções devido às RAs	1.7%	0.5%	0%	0%	0%	0%
Reacções de hipersensibilidade semelhantes à gripe e/ou sistémicas	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
Hepatotoxicidade	0%	0%	1.2%	6%	0%	0%

6. Outros eventos médicos importantes que podem ocorrer ao tomar o 3HP

6.1 TB activa em adultos

O diagnóstico de TB activa é uma ocorrência importante para pacientes que tomam o 3HP. Porque o regime 3HP demonstrou ser eficaz no tratamento da infecção latente por TB, mas não na TB activa, existe o risco de o paciente que desenvolveu a TB activa receber um tratamento ineficaz. Por sua vez, este tratamento inadequado pode resultar no desenvolvimento de resistência aos medicamentos tanto à isoniazida ou à rifapentina.

A TB activa deve ser descartada antes do início do tratamento com o 3HP, e a triagem de sintomas para PVHIV e para contactos infantis mostrou ser uma forma eficaz de fazê-lo^{14,15}. Contudo, a TB activa é uma reacção rara. Não obstante, nenhum tratamento preventivo é 100% eficaz. Pacientes e provedores de saúde devem estar preparados para reconhecer os sintomas da TB activa, para que o 3HP possa ser suspenso e novo rastreio realizado imediatamente.

6.2 TB activa em crianças

Em crianças, a identificação precoce dos sintomas de TB activa pode ser um desafio, e a progressão para a doença (TB activa) pode ocorrer apesar da terapia preventiva ou pela não adesão à esta terapia preventiva. Estudos programáticos anteriores mostram que esta progressão ocorre em menos de 1% dos contactos infantis domiciliares que recebem 6H. A triagem dos sintomas deve ocorrer a cada visita de acompanhamento. Se os sintomas da TB activa se desenvolverem, o TPT deve ser suspenso e uma investigação mais aprofundada, incluindo aspirado gástrico, radiografia do tórax e avaliação clínica, deve ser realizada imediatamente. O risco de desenvolver resistência é altamente improvável, dada a natureza paucibacilar da TB pediátrica.

6.3 Outras Condições Médicas em Adultos e Crianças

Os pacientes podem desenvolver outras condições médicas enquanto tomam o 3HP. Há duas considerações importantes para pacientes diagnosticados com outras condições médicas enquanto tomam o 3HP:

- Porque os sinais e sintomas de doenças agudas comuns se sobrepõem aos da TB activa, os provedores de saúde devem incluir a TB activa no diagnóstico diferencial até que os sintomas sejam resolvidos (por exemplo, infecções do sistema respiratório inferior).
- O 3HP pode interagir com medicamentos usados para tratar outras condições médicas e, na maioria dos casos, o 3HP deve ser suspenso até que a nova condição médica seja efectivamente tratada (por exemplo, interacção potencial com a terapia combinada de artemisinina para malária ou com tratamento

com fluconazol para doença criptocócica). Para uma melhor compreensão deste tópico, consulte o Resumo técnico do IMPAACT4TB sobre interacções medicamentosas.

6.4 Gravidez, Amamentação e Contracepção

Não existem dados suficientes para recomendar o 3HP para as mulheres grávidas ou que estejam a amamentar. Se uma paciente engravidar enquanto estiver a tomar o 3HP, este regime deve ser descontinuado e a gravidez deve ser reportada.

Devido à interacção medicamentosa entre rifapentina e os contraceptivos hormonais e sendo a gravidez uma contra-indicação para o 3HP, as pacientes do sexo feminino em idade fértil devem ser aconselhadas sobre os riscos da gravidez e incentivadas a usar um contraceptivo de barreira durante o tratamento preventivo com o 3HP.

Embora o 3HP não seja recomendado em mulheres grávidas ou que amamentam, a análise de um pequeno número de pacientes de ensaios clínicos que engravidaram enquanto tomavam o 3HP constatou que as taxas de morte fetal e as anomalias congénitas eram semelhantes às da população geral⁶. A INH pode ser usada durante a gravidez, embora, estudos mostrem resultados conflitantes e as directrizes dos países sejam diferentes em relação a inclusão de mulheres grávidas no TPT. Deve ser feito um bom julgamento clínico ao recomendar o TPT para a mulher grávida.

7. Avaliação inicial, aconselhamento e monitoria para EAs

Os indivíduos que recebem TPT não têm TB activa e, portanto, o risco de RAs durante o tratamento deve ser minimizado. Esta redução do risco de RAs pode ser alcançada através de uma avaliação cuidadosa do paciente antes de iniciar o 3HP e pela monitoria de rotina ao longo do tratamento.

7.1 Avaliação inicial

7.1.1 Descartar a TB activa

Todos os pacientes devem ser inicialmente avaliados quanto aos sinais e sintomas de TB activa (antes de iniciar um regime de TPT). Uma vez descartada a TB activa, os pacientes elegíveis devem ser avaliados para aferir o seu risco de RAs.

7.1.2 Avaliar as contra-indicações para o 3HP

- O 3HP não é recomendado nos seguintes pacientes e deve ser oferecida uma alternativa ao 3HP:
 - Pessoas vivendo com HIV em regimes à base de Nevirapina e Ritonavir (lopinavir, atazanavir)
 - Idade inferior a 2 anos
- Dados são insuficientes para recomendar o 3HP à:
 - Mulheres grávidas ou que planejam engravidar
 - Mulheres que estão a amamentar

7.1.3 Avaliação inicial da função hepática

Embora não seja comum, atenção especial deve ser dada à prevenção da hepatotoxicidade, pois os factores de risco para esta RA podem ser facilmente identificados e a avaliação da função hepática pode ser realizada.

Os clínicos devem considerar pelo menos o valor inicial do AST (aspartato aminotransferase) e outros testes da função hepática, de acordo com as directrizes nacionais para a iniciar o TPT, nos seguintes grupos de pacientes:

- Infecção pelo HIV (normalmente obtida quando se inicia o TARV)
- Consumo diário de álcool

- Distúrbios hepáticos, incluindo hepatite viral
- Período pós-parto (≤ 3 meses após o parto)
- Uso simultâneo de outras substâncias hepatotóxicas, incluindo suplementos de ervas não regulamentados

Para indivíduos com resultados da função hepática anormais, é necessário um bom julgamento clínico para garantir que os benefícios do tratamento preventivo para a TB superem os riscos e que seja possível garantir uma monitoria regular. Avaliações adicionais podem ser consideradas numa base individual (por exemplo, para pacientes idosos) a critério do clínico assistente. As ações sugeridas com base nos resultados da avaliação inicial da função hepática são mostradas na Tabela 5.

Tabela 5 Ações sugeridas resultantes da avaliação da função hepática em grupos específicos

Resultado	Ação
AST dentro dos limites normais	Iniciar o 3HP e repetir o AST se tiver sintomas
AST \geq limite superior do normal	Repetir AST antes da 4ª dose do 3HP
AST $\geq 3x$ limite superior do normal	Não iniciar o 3HP, avaliação adicional para doença hepática

7.1.4 Avaliação inicial da função hepática em crianças

As crianças saudáveis que são contactos domiciliares de TB não requerem avaliação da função hepática. Os clínicos podem considerar os resultados da função hepática obtidos para TARV em crianças e adolescentes vivendo com HIV, que tenham outros distúrbios hepáticos ou que estejam a tomar outros medicamentos hepatotóxicos. Para crianças e adolescentes com a função hepática anormal, os riscos e benefícios do 3HP devem ser ponderados. Pode ser considerada uma abordagem padrão para a iniciar o 3HP com base nos resultados dos testes iniciais da função hepática, tal qual nos adultos (Tabela 5).

7.1.5 Pacientes em risco de neuropatia periférica

Embora a neuropatia periférica raramente tenha sido registada como uma RA do 3HP⁷, os seguintes grupos de pacientes em maior risco devem tomar suplementos de vitamina B6 (piridoxina) com cada dose do 3HP:

- Mães que amamentam
- Infecção por HIV
- Diabetes
- Insuficiência renal
- Dependência crónica de álcool
- Malnutrição

Mesmo entre estes grupos de pacientes, o risco de neuropatia periférica associada ao 3HP é baixo. Portanto, a suplementação com a vitamina B6 não é mandatária para fazer o regime 3HP; o tratamento não deve ser adiado se a vitamina B6 não estiver disponível em crianças ou PVHIV.

7.2 Aconselhamento aos pacientes sobre a detecção precoce de RAs

Embora as visitas mensais de monitoria (vide abaixo) ofereçam uma oportunidade para fazer o rastreio de sinais e sintomas de RAs, a rápida identificação de RAs depende do aconselhamento e habilidade para reconhecer e agir sobre os sintomas assim que surgirem que é dada ao paciente.

Orientações para o aconselhamento relacionado a justificativa para o TPT, dosagem e administração do 3HP, e sugestões para apoio na adesão ao tratamento são fornecidas no resumo técnico do IMPAACT4TB.

Pacientes com qualquer preocupação ou sintoma relacionado ao 3HP devem entrar em contacto com um profissional de saúde antes de tomar outra dose do 3HP

O 3HP é um tratamento preventivo dado a pacientes saudáveis por isso, qualquer evidência de uma RA ou qualquer alteração na condição médica ou social do paciente deve levar a uma revisão imediata. Esta revisão visa garantir que qualquer risco adicional que impeça os pacientes de tomar o TPT possa ser evitado, se possível. Este importante conselho está resumido na Tabela 6 abaixo:

Tabela 6 Conselhos a dar aos pacientes que tomam o regime 3HP

Se tiver sintomas relacionados a danos no fígado ou hipersensibilidade grave:
<ul style="list-style-type: none"> • Não tome mais doses do 3HP • Entre em contacto com um profissional de saúde para obter orientação o mais rápido possível • Continue a tomar o 3HP apenas depois de ter sido aconselhado pelo seu profissional de saúde AST dentro dos limites normais
Estas são algumas das situações em que também deve seguir os passos acima:
<ul style="list-style-type: none"> • Quaisquer sintomas persistentes ou preocupantes • Qualquer alteração na sua saúde ou condição médica (novo medicamento, novas doenças) • Qualquer mudança na sua situação social (mudanças de residência, mudança no emprego, falta de comida)

7.2.1 Coloração alaranjada da urina, lágrimas, suor e outros líquidos corporais

A rifapentina (e outras rifamicinas) faz com que os fluídos corporais desenvolvam uma cor laranja/vermelha. Este é um resultado normal da excreção do medicamento e é inócuo. Os pacientes devem ser aconselhados a esperar este efeito colateral inofensivo e a não ficarem alarmados se acontecer.

7.2.2 Aconselhamento sobre sintomas de hepatotoxicidade

Os pacientes devem ser aconselhados a procurar ajuda de um profissional de saúde logo que surjam indicações de hepatotoxicidade, e a não tomar a próxima dose semanal do 3HP até que sejam aconselhados a continuar. Os sintomas de hepatotoxicidade estão descritos na Tabela 1.

Para facilitar a identificação precoce da hepatotoxicidade, os pacientes devem ser fortemente aconselhados sobre os sintomas precoces, moderados mas insidiosos (por exemplo, fadiga persistente, fraqueza, perda de apetite). Os pacientes devem ser orientados a procurar aconselhamento imediatamente se algum desses sintomas se desenvolver, e não devem esperar pelo aumento da gravidade ou pelo desenvolvimento de outros sintomas.

7.2.3 Aconselhamento sobre o consumo do álcool

O consumo de álcool pode aumentar o risco de desenvolver hepatotoxicidade enquanto estiver a tomar o 3HP. Os pacientes devem ser aconselhados a reduzir o consumo de álcool enquanto tomam o 3HP ou evitá-lo completamente, se possível.

7.24 Aconselhamento sobre suplementos à base de ervas

Suplementos de ervas podem causar danos ao fígado. Os pacientes devem ser aconselhados a evitar a toma de suplementos de ervas não regulamentados ou daqueles conhecidos por causar danos hepáticos, durante o tratamento com o 3HP.

7.25 Aconselhamento sobre sintomas de reacções sistémicas de hipersensibilidade ou semelhantes a gripe

Nas raras vezes em que ocorrem, as reacções sistémicas de hipersensibilidade ou semelhantes à gripe geralmente aparecem cerca de 4 horas após a administração de uma dose do 3HP. Os pacientes devem ser orientados a procurar apoio de um profissional de saúde o mais rápido possível, e a não tomar a próxima dose semanal do 3HP até que sejam aconselhados a continuar.

Entre estas reacções não comuns, a mais frequente é descrita como "semelhante à gripe"/síndrome gripal, e os pacientes devem ser aconselhados sobre esta síndrome reconhecível. No entanto, eles devem também ser informados sobre qualquer sintoma preocupante ou agudo que se desenvolva após tomarem o 3HP, o que deve levá-los a procurar orientação de um profissional de saúde. Os sintomas de reacções semelhantes à gripe e outras reacções de hipersensibilidade são descritos acima na Tabela 2.

7.26 Aconselhamento sobre TB activa

Os pacientes devem ser aconselhados sobre a diferença entre a infecção latente de tuberculose e a tuberculose activa, e a reconhecerem os sintomas da tuberculose activa. Se os sintomas de tuberculose activa se desenvolverem enquanto estiverem a tomar o 3HP, os pacientes devem ser orientados a dirigir-se a Unidade Sanitária para uma avaliação mais aprofundada pelo clínico. O 3HP deve ser suspenso até que a avaliação do paciente seja concluída e a TB activa seja excluída.

7.27 Aconselhamento sobre gravidez, amamentação e métodos de contracepção de barreira

Conforme descrito na secção 6.3.3, existem dados insuficientes para recomendar o 3HP em mulheres grávidas e/ou a amamentar, e há uma interacção entre a rifapentina e os contraceptivos hormonais. As mulheres em idade fértil devem ser aconselhadas sobre estas contra-indicações e deve-lhes ser oferecido um teste de gravidez, se disponível. As mulheres devem igualmente serem aconselhadas a escolher um método contraceptivo de barreira (se aplicável, para além dos contraceptivos hormonais) enquanto tomam o 3HP.

7.28 Aconselhamento sobre outras doenças e medicamentos

Durante o tratamento preventivo com o 3HP por um período de três meses, os pacientes podem sofrer alguma mudança no seu estado de saúde. Por exemplo:

- Ser diagnosticado com malária ou qualquer outra doença aguda
- Engravidar
- Alteração do tipo ou dose de medicamentos ou suplementos de longo prazo
- TB activa

Vários medicamentos podem interagir com o 3HP – estas interacções podem reduzir a eficácia do 3HP ou de outro medicamento ou expor o paciente às RAs. Os pacientes devem ser aconselhados para que no caso de sofrerem alguma mudança no seu estado de saúde, informem aos profissionais de saúde que estão tomando o 3HP. Eles não devem tomar mais doses de 3HP até que tenham sido orientados a continuar o tratamento por um profissional de saúde.

Mesmo que a TB activa tenha sido descartada antes do início do tratamento com o 3HP, o paciente pode desenvolver TB activa durante o tratamento com 3HP. Nesta situação rara, o paciente pode estar em risco

de desenvolver TB resistente aos medicamentos. Portanto, os pacientes devem ser aconselhados sobre os sintomas da tuberculose activa e devem-se dirigir à Unidade Sanitária, caso estes sintomas se desenvolvam.

7.2.9 Aconselhamento para pais e cuidadores de crianças que tomam o 3HP

Em geral, as crianças toleram o 3HP melhor que os adultos. Não obstante, os que cuidadores devem ser aconselhados sobre as RAs mais comuns que possam surgir, além de aconselhar sobre a dosagem e administração do 3HP. Este aconselhamento deve incluir:

- Coloração vermelha/laranja da urina e da fralda, que é inócua, mas pode causar preocupação
- Reacções medicamentosas (reacções de hipersensibilidade, síndrome semelhantes à gripe e hepatotoxicidade)
- Sinais e sintomas de tuberculose activa em crianças (Apêndice 1)
- Gravidez, amamentação e métodos contraceptivos de barreira para adolescentes
- Outras doenças, incluindo malária; outros medicamentos, incluindo antiepiléticos; ou outras doenças agudas

Se os pais/cuidadores suspeitarem que uma criança que toma o 3HP esteja apresentando uma RA, eles devem suspender o 3HP e dirigir-se a Unidade Sanitária para buscar orientação de um profissional de saúde.

7.3 Monitoria de rotina no 3HP para adultos e crianças

Pacientes que tomam o 3HP devem ser seguidos em visitas mensais. O objectivo das visitas mensais é fazer o rastreio das RAs, avaliar a adesão ao tratamento e dar apoio/aconselhamento conforme necessário, para refer o paciente em segurança no tratamento até o seu término. Os componentes das visitas de seguimento mensais para monitoria são descritos abaixo, com destaque para as RAs.

7.3.1 Despiste de TB activa

Mesmo que a TB activa tenha sido descartada antes do início do tratamento com 3HP, o paciente pode desenvolver TB activa durante o tratamento com o 3HP. Portanto, deve ser feito o despiste dos sinais e sintomas da TB activa a todos os pacientes a cada visita mensal.

7.3.2 Aconselhamento sobre gravidez, amamentação e contracepção de barreira

Em cada visita, as mulheres em idade fértil devem ser aconselhadas a não tomar o 3HP se estiverem grávidas ou a amamentar e a usar contraceptivos de barreira durante o tratamento. As mulheres devem receber um teste de gravidez, se disponível.

7.3.3 Despiste de sintomas de RAs

Os pacientes devem ser sistematicamente avaliados quanto aos sinais e sintomas das RAs mais frequentes associadas ao 3HP:

- Hepatotoxicidade (Tabela 1, com destaque para os sintomas precoces)
- Reacções de hipersensibilidade semelhantes à gripe ou sistémica (Tabela 2)
- Neuropatia periférica (ardor, picadas ou dormência nas mãos ou nos pés)

7.3.4 Monitoria de rotina de enzimas hepáticas

Para a maioria dos pacientes, a avaliação de rotina da função hepática não é recomendada. Pacientes com maior risco de hepatotoxicidade (conforme descrito acima) devem fazer uma avaliação inicial da AST. Se os seus valores estiverem dentro dos limites normais, não será necessária nenhuma avaliação de monitoria/seguimento.

Pacientes com AST elevado na avaliação inicial (se o teste da função hepática tiver sido realizado, consulte tabela de acções sugeridas resultantes da avaliação da função hepática acima) devem repetir o AST a cada visita mensal.

Testes de monitoria adicionais podem ser realizados para pacientes com maior risco de hepatotoxicidade, mas com AST inicial normal, numa base individual e a critério do clínico assistente.

7.3.5 Avaliar a adesão

A adesão ao tratamento deve ser avaliada a cada visita mensal de seguimento. Se for conveniente, deve ser dado aconselhamento e apoio adicional para ajudar o paciente a permanecer com segurança no tratamento e nos cuidados até o fim do tratamento. Orientações detalhadas sobre este tópico são fornecidas no resumo técnico sobre adesão.

8. Gestão das RA em adultos e crianças

Os indivíduos que recebem TPT não têm TB activa e, portanto, o risco de RAs durante o tratamento deve ser minimizado. Além disso, considera-se tratamento completo com o 3HP se o paciente tomar 11 doses em 16 semanas - o 3HP pode ser suspenso enquanto uma RA estiver sendo avaliada, havendo tempo para que o regime seja reiniciado e concluído, se for considerado seguro.

Portanto, de modo geral:

Se ocorrer uma RA enquanto o paciente estiver a tomar o 3HP, **ele deve ser aconselhado a não tomar mais doses e dirigir-se a Unidade Sanitária para receber orientação médica.**

8.1 Avaliação de possíveis RAs

Pacientes com uma possível RA devem ser observados por um profissional de saúde. O primeiro passo é recolher informações sobre a natureza e gravidade da RA, e determinar se os sintomas são consistentes com qualquer uma das reacções medicamentosas associadas ao 3HP.

TA avaliação deve incluir:

- História pregressa
- História clínica completa
- Histórico de medicamentos tomados em simultâneo, incluindo suplementos ou medicamentos não regulamentados
- Histórico de dosagem e administração do 3HP
- Quaisquer sintomas reportados ou não reportados anteriormente associados ao 3HP
- Início, duração e curso das RAs
- Tipo de RA (reacção medicamentosa/outra condição médica/gravidez/outros)
- Gravidade da RA (leve/moderada/grave)
- Exame físico relevante
- Despiste da TB activa

8.2 Manejo imediato das reacções adversas aos medicamentos

As reacções adversas associadas ao 3HP geralmente são leves ou moderadas, e auto-limitadas. Raramente estas reacções medicamentosas são graves. Os profissionais de saúde devem abordar de forma imediata, considerando a natureza e a gravidade dos sintomas sempre atentos à possibilidade de uma RA grave.

Os sinais e sintomas das reacções medicamentosas graves que podem ocorrer ao tomar o 3HP são:

- Comprometimento circulatório (hipotensão, taquicardia, síncope)
- Comprometimento respiratório (broncoespasmo, sibilos no peito, dor no peito, taquipnéia, síncope)
- Hipersensibilidade tipo I (anafilaxia, angioedema)
- Reacções cutâneas graves (erupção cutânea com bolhas, vesículas ou envolvimento da mucosa)

8.2.1 Orientações para o manejo de RAs específicas

As orientações para o manejo de RAs específicas são descritas na Tabela 7.

Tabela 7. Orientações para o manejo de RAs específicos^{3,8}

Reacção Adversa	Manejo
Reacções semelhantes à gripe ou hipersensibilidade sistémica	
Hipersensibilidade grave ou reacções cutâneas, incluindo angioedema e anafilaxia	<ul style="list-style-type: none"> • Interromper o 3HP • Prestar cuidados de apoio urgentes • Encaminhar para avaliação e tratamentos adicionais, apropriados
<p>Síndrome semelhante à gripe (leve/moderado)</p> <p style="text-align: center;">OU</p> <p>Reacções cutâneas leves (erupção cutânea, comichão)</p> <p style="text-align: center;">OU</p> <p>Reacções gastrointestinais</p> <p style="text-align: center;">OU</p> <p>Reacções respiratórias</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender o 3HP • Oferecer tratamento apropriado para alívio dos sintomas <ul style="list-style-type: none"> - Anti-histamínicos (difenidramina, loratadina etc.) - Antieméticos, anti-diarréicos ou SRO - Broncodilatadores - Esteróides - Monitorar os sintomas • Re-introduzir o 3HP na próxima toma, se os sintomas desaparecerem

Reacção Adversa	Manejo
Hepatotoxicidade	
Aparecimento de qualquer sintoma de hepatite durante a toma do 3HP	<ul style="list-style-type: none"> Suspender o 3HP Avaliar outras causas dos sintomas (gastroenterite, etc.) Avaliar função hepática - AST (outros testes a critério do clínico)
AST <3x ALN (O teste pode ter sido realizado num paciente com sintomas ou com o valor inicial do AST elevado)	<ul style="list-style-type: none"> Continuar com o 3HP Monitorar os sintomas Reavaliar os factores de risco Verificar novamente o AST, se os sintomas não se resolverem
AST ≥3x ALN com quaisquer sintomas de hepatite OU AST ≥5x ALN	<ul style="list-style-type: none"> Suspender o 3HP Monitorar o AST e os sintomas Reavaliar os factores de risco Re-introduzir o 3HP logo que os sintomas desaparecerem e AST <3x ALN
AST ≥10x ALN OU Sintomas de hepatite grave Icterícia Urina escura Dor abdominal	<ul style="list-style-type: none"> Interromper o 3HP Cuidados de apoio, incluindo encaminhamento para um nível mais alto de atendimento Monitorar testes de função hepática
Outras RAs	
Sinais ou sintomas de TB activas OU Diagnóstico e tratamento da malária OU Diagnóstico e tratamento de outras doenças agudas	<ul style="list-style-type: none"> Suspender o 3HP Investigar e tratar a TB activa, malária ou outra doença aguda Continuar com o 3HP somente após o tratamento da doença aguda e remissão dos sintomas
Gravidez	<ul style="list-style-type: none"> Interromper o 3HP Avaliar o tempo e as opções para concluir um curso de TPT
Mudança no tipo ou dose de medicamentos de longo curso	<ul style="list-style-type: none"> Documentar o tipo e a dose de medicamentos concomitantes Consultar o resumo técnico sobre interações medicamentosas para obter mais informações Continuar com o 3HP somente se for seguro fazê-lo

9. Registo e reporte das reacções adversas

9.1 Farmacovigilância de rotina e notificação das RAs

O 3HP vai na maioria dos casos, substituir os regimes diários de TPI. Os pacientes que fazem o TPI têm tantas RAs quanto aqueles que tomam o regime 3HP, portanto, prevê-se que o registo e a notificação de RAs associadas ao 3HP siga os mesmos mecanismos que os processos existentes para o TPI.

No entanto, em muitos países de baixa e média renda, os processos de farmacovigilância não estão devidamente providos de recursos ou estabelecidos. Embora o 3HP tenha demonstrado ser seguro e eficaz em ensaios clínicos, a experiência com esse regime fora dos ambientes de pesquisa nos países de baixa e média renda é limitada. Para estabelecer o perfil de segurança do 3HP na prática clínica de rotina, é importante que as RAs sejam registadas e reportadas sempre que possível. Consulte as directrizes nacionais sobre a notificação de reacções adversas e relatórios de farmacovigilância.

9.2 Actividades específicas do projecto IMPAACT4TB

No projecto IMPAACT4TB, os postos sentinela em cada país irão registar dados adicionais das RAs, para além dos exigidos na prestação de serviços de rotina. Nos postos alvo, onde o 3HP será implementado de acordo com as directrizes nacionais, o projecto apoiará na farmacovigilância de rotina, de acordo com as directrizes nacionais.

Qualquer RA grave que leve ao internamento hospitalar ou a morte deve ser reportado à Unidade de Gestão do projecto e às autoridades competentes do país.

10. Notas Importantes

No geral, o 3HP é seguro. É provável que reacções adversas menores ocorram numa pequena proporção de indivíduos/pacientes. Em raras ocasiões, reacções adversas graves podem ocorrer, portanto, o profissional de saúde e o paciente devem estar atentos e gerir essas reacções rapidamente.

3HP e RAs	<p>Porque o 3HP é um tratamento preventivo usado para curar pessoas sem doença activa, o risco de RAs deve ser especialmente minimizado.</p>
Reacções medicamentosas	<p>As reacções medicamentosas mais comuns com o 3HP são:</p> <ul style="list-style-type: none">• Toxicidade hepática (menos comum que no TPI)• Reacções semelhantes à gripe (mais comuns que no TPI) <p>As reacções medicamentosas são geralmente leves e auto-limitadas, mas ocasionalmente podem ser graves.</p> <p>As crianças geralmente toleram muito bem o 3HP e têm taxas muito mais baixas de reacções aos medicamentos</p>
Avaliação inicial	<p>A TB activa deve ser descartada antes do início do 3HP. Actualmente, o 3HP não é recomendado em:</p> <ul style="list-style-type: none">• Gravidez• Idade <2 anos <p>Informações sobre a função hepática no início do tratamento são importantes nos seguintes grupos:</p> <ul style="list-style-type: none">• HIV+ (feito como parte da avaliação para início do TARV)• Consumo diário de álcool• Distúrbios hepáticos, incluindo hepatite viral• Período pós-parto (≤3 meses após o parto)• Uso concomitante de outras substâncias hepatotóxicas <p>Indivíduos com maior risco de neuropatia periférica devem receber suplementação com vitamina B6 (piridoxina) junto com o 3HP; o início do 3HP não deve ser adiado se a vitamina B6 não estiver disponível.</p>

<p>Aconselhamento sobre as RAs</p>	<p>A coloração vermelha / laranja da urina e de outros fluidos corporais enquanto estiver a tomar o 3HP é normal e completamente inócua. Se os pacientes apresentarem algum sintoma relacionado a uma RA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Não deverá tomar mais doses do 3HP • Entrar em contacto com um profissional de saúde para obter uma orientação • Continuar a tomar o 3HP apenas se for aconselhado pelo/profissional de saúde. <p>Os indivíduos devem estar atentos aos seguintes sintomas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fraqueza, fadiga, perda de apetite, náusea persistente (sintomas precoces de hepatotoxicidade) • Sintomas semelhantes aos da gripe ou outros sintomas agudos que aparecem logo após tomar uma dose do 3HP • Sintomas de TB activa (apêndice 1)
<p>Monitoria de rotina</p>	<p>Os pacientes que tomam o 3HP devem ser monitorados mensalmente para avaliar a tolerabilidade e a aderência. Os componentes essenciais da visita são:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Despiste da TB activa • Rastreamento de RAs e avaliar a tolerabilidade • Avaliar a aderência ao tratamento e dar o necessário apoio • Avaliar novos medicamentos que possam interferir com o 3HP • Repetir o AST para pacientes que tiveram um teste inicial elevado
<p>Manejo das RAs</p>	<p>Se ocorrer uma RA enquanto o paciente estiver a tomar o 3HP, ele deve ser aconselhado a não tomar mais doses até que seja feita uma avaliação da gravidade e natureza da RA. A avaliação deve incluir:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Despiste da TB activa • História pregressa • Histórico do RA: tipo, início, duração e gravidade • Exame físico relevante <p>O manejo da RA deve ser sempre orientado pelo julgamento clínico do profissional de saúde. Orientações para o manejo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reacções medicamentosas graves: procurar atendimento e apoio urgente • Reacções medicamentosas leves/moderadas: tranquilizar o paciente, alívio sintomático, avaliação adicional • Gravidez: suspender o 3HP
<p>Registo e relatórios</p>	<p>Os procedimentos de farmacovigilância de rotina devem ser usados para as RAs associados ao 3HP, onde for possível e de acordo com as directrizes nacionais Nos postos sentinela do IMPAACT4TB, as RAs também devem ser reportados de acordo com o protocolo de avaliação</p>

Referências

1. World Health Organization. Latent TB Infection: Updated and consolidated guidelines for programmatic management [Internet]. Geneva; 2018. Available from: <http://www.who.int/tb/publications/2018/latent-tuberculosis-infection/en/>
2. Martinson NA, Barnes GL, Moulton LH, Msandiwa R, Hausler H, Ram M, et al. New regimens to prevent Tuberculosis in adults with HIV infection. *N Engl J Med*. 2011 Jul 7;365(1):11-20. doi: 10.1056/NEJMoa1005136
3. Sterling TR, Scott NA, Miro JM, Calvet G, La Rosa A, Infante R, et al. Three months of weekly rifapentine and isoniazid for treatment of Mycobacterium tuberculosis infection in HIV-coinfected persons. *AIDS*. 2016 Jun 19;30(10):1607-15. doi: 10.1097/QAD.0000000000001098
4. Sterling TR, Villarino ME, Borisov AS, Shang N, Gordin F, Bliven-Sizemore E, et al. Three months of rifapentine and isoniazid for latent tuberculosis infection. *N Engl J Med*. 2011 Dec 8;365(23):2155-66. doi: 10.1056/NEJMoa1104875
5. Villarino ME, Scott NA, Weis SE, Weiner M, Conde MB, Jones B, et al. Treatment for preventing tuberculosis in children and adolescents: a randomised clinical trial of a 3-month, 12-dose regimen of a combination of rifapentine and isoniazid. *JAMA Pediatr*. 2015 Mar;169(3):247-55. doi: 10.1001/jamapediatrics.2014.3158
6. NIH National Cancer Institute. "Adverse Event." NCI Dictionary of Cancer Terms, February 2, 2011. <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms>
7. Bliven-Sizemore EE, Sterling TR, Shang N, Benator D, Schwartzman K, Reves R, et al. Three months of weekly rifapentine plus isoniazid is less hepatotoxic than nine months of daily isoniazid for LTBI. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2015 Sep;19(9):1039-44, i-v. doi: 10.5588/ijtld.14.0829
8. Pease C, Hutton B, Yazdi F, Wolfe D, Hamel C, Barbeau P, et al. A systematic review of adverse events of rifapentine and isoniazid compared to other treatments for latent tuberculosis infection. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2018 Jun;27(6):557-66. doi: 10.1002/pds.4423. Epub 2018 Mar 23
9. National Institutes of Health. Acute Hepatitis [Internet]. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug- Induced Liver Injury. 2019 [cited 2019 Jun 11]. Available from: https://livertox.nlm.nih.gov/Phenotypes_acutehepatitis.html
10. Parking AA, Shah BH. Flu like syndrome with rifampicin pulse therapy. *Indian J Lepr*. 1989 Apr;61(2):209-10.
11. Aquinas SM, Allan WGL, Horsfall PAL, Jenkins PK, Hung-Yan W, Girling D, et al. Adverse Reactions to Daily and Intermittent Rifampicin Regimens for Pulmonary Tuberculosis in Hong Kong. *Br Med J*. 1972 Mar 25;1(5803):765-71.
12. Dooley KE, Savic RM, Park J-G, Cramer Y, Hafner R, Hogg E, et al. Novel Dosing Strategies Increase Exposures of the Potent Antituberculosis Drug Rifapentine but Are Poorly Tolerated in Healthy Volunteers. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015 Jun;59(6):3399-405. doi: 10.1128/AAC.05128-14
13. Sterling TR, Moro RN, Borisov AS, Phillips E, Shepherd G, Adkinson NF, et al. Flu-like and Other Systemic Drug Reactions Among Persons Receiving Weekly Rifapentine Plus Isoniazid or Daily Isoniazid for Treatment of Latent Tuberculosis Infection in the PREVENT Tuberculosis Study. *Clin Infect Dis*. 2015 Aug 15;61(4):527-35. doi: 10.1093/cid/civ323
14. Hamada Y, Lujan J, Schenkel K, Ford N, Getahun H. Sensitivity and specificity of WHO's recommended four-symptom screening rule for tuberculosis in people living with HIV: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet HIV*. 2018 Sep 1;5(9):e515-23. doi: 10.1016/S2352-3018(18)30137-1
15. Martinez L, Shen Y, Handel A, Chakraborty S, Stein CM, Malone LL, et al. Effectiveness of WHO's pragmatic screening algorithm for child contacts of tuberculosis cases in resource-constrained settings: a prospective cohort study in Uganda. *Lancet Respir Med*. 2018 Apr;6(4):276-86. doi: 10.1016/S2213-2600(17)30497-6
16. Moro RN, Scott NA, Vernon A, Tepper NK, Goldberg SV, Schwartzman K, et al. Exposure to Latent Tuberculosis Treatment during Pregnancy. The PREVENT TB and the iAdhere Trials. *Ann Am Thorac Soc*. 2018 May;15(5):570-80. doi: 10.1513/AnnalsATS.201704-326OC

Impaact4tb@auruminstitute.org

