

Rede Brasileira de Pesquisa em Tuberculose

Relatório de área Ensaio Clínicos

Coordenadora: Anete Trajman

Vice-coordenador: Reynaldo Dietze

Julho de 2016

Projetos em Andamento

1. Incrementando o impacto do diagnóstico e do tratamento da infecção latente tuberculosa na saúde pública: um ensaio clínico randomizado pragmático com intervenção comunitária (por grupos)

Pesquisador Principal: Anete Trajman

Resumo: Este ensaio clínico em saúde pública está sendo realizado em três etapas. Na primeira fase, uma avaliação em saúde pública padronizada em estudos prévios foi realizada para (1) identificar as barreiras ao diagnóstico e ao tratamento da ILTB e (2) iniciar a avaliação regular dos desfechos (indicadores) do estudo. Questionários padronizados administrados por entrevistadores treinados foram aplicados a profissionais de saúde (131 agentes comunitários de saúde (ACS)/técnicos de enfermagem e 84 médicos/ enfermeiros), 135 pacientes com tuberculose e 98 de contatos domiciliares em 12 unidades de saúde com características distintas nas regiões metropolitanas de Recife, Manaus e Rio de Janeiro, cidades com taxas de incidência entre as 10 mais altas no país. Abordamos questões sobre conhecimentos gerais, atitudes e crenças sobre diagnóstico e terapia da ILTB, e sobre TB a sua prevenção. Esta fase do estudo visou a identificar as barreiras de acesso nas quais nos baseamos para selecionar, juntamente com os gestores e profissionais de saúde locais, duas a três medidas de controle da TB para cada uma das unidades de saúde envolvidas, entre uma série de medidas em saúde pública também padronizadas em estudos prévios. Os principais resultados desta fase estão sendo apresentados em congressos nacionais e internacionais.

Na segunda fase do estudo, um ensaio clínico randomizado por grupos (clusters, no caso, as unidades de saúde envolvidas), está avaliando a eficácia e efetividade da implementação das intervenções pactuadas. O objetivo primário é aumentar a proporção de contatos intradomiciliares de pacientes recém-diagnosticados com tuberculose pulmonar ativa que tenham sido identificados como portadores de ILTB que iniciam um tratamento adequado. Os objetivos secundários são aumentar o número de contatos domiciliares que sejam identificados por meio da aplicação e leitura da prova tuberculínica (PT), rastreados para os sintomas de TB, bem como do número de pessoas que sejam submetidas aos procedimentos diagnósticos completos para TB ativa e latente. As medidas de efetividade, portanto, serão a proporção de contatos identificados, rastreados para TB e ILTB e a proporção de contatos com ILTB que iniciam e terminam o tratamento.

A alocação das unidades de saúde foi randomizada, estratificada por município, tipo de unidade (clínica de saúde da família ou unidade básica de saúde/policlínica) e número de casos atendidos anualmente na unidade. No momento, estamos no 4o mês desta fase, que durará 12 meses. Numa 3a fase, um “cross-over” será feito, também com duração de 12 meses, no qual as clínicas controle passam a receber as soluções e o grupo de pesquisa passa a não mais intervir nas clínicas inicialmente controle. Esta 3a fase não estava no escopo do projeto submetido ao CNPq e portanto o prazo de prorrogação não se refere a esta fase.

Outros cinco países também participarão do estudo (Canadá, Vietnã, Indonésia, Benin e Guiné). Caso seja possível, faremos, além da análise por país, uma análise conjunta para garantir que os resultados do ensaio clínico em andamento tenham um maior impacto global. Finalmente, também iniciamos uma coleta de custos para agregar uma análise de custo-efetividade (custo adicional por tratamento adicional iniciado).

Status atual: em andamento

Principais produções:

- A public health evaluation of contact tracing and management in Brazil - Aceito para apresentação oral na 47th Union World Conference on Lung Health, Liverpool, 26 a 29/11/2016.
- Knowledge and attitudes about active and latent tuberculosis among index cases and contacts in three high TB-burden Brazilian capitals - Aceito para sessão de discussão de pôster na 47th Union World Conference on Lung Health, Liverpool, 26 a 29/11/2016.
- Avaliação em saúde pública do manejo e investigação de contatos de Tuberculose no Brasil – Aceito para 52º Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, a ser realizado no período de 21 a 24 de agosto de 2016, no Centro de Convenções Ruth Cardoso, em Maceió/AL
- Conhecimentos, atitudes e práticas de médicos e enfermeiros da atenção primária sobre infecção latente tuberculosa em três capitais brasileiras de alta taxa de incidência — Aceito para 52º Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, a ser realizado no período de 21 a 24 de agosto de 2016, no Centro de Convenções Ruth Cardoso, em Maceió/AL
- Conhecimentos, percepções e práticas em tuberculose de profissionais de nível médio da saúde de três municípios com alta carga de tuberculose no Brasil – submetido ao 52º Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, a ser realizado no período de 21 a 24 de agosto de 2016, no Centro de Convenções Ruth Cardoso, em Maceió/AL
- Conhecimentos sobre tuberculose ativa e latente e percepções sobre utilização de serviços de saúde entre casos índice e contatos de tuberculose em Recife, Rio de Janeiro e Manaus – submetido ao 52º Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, a ser realizado no período de 21 a 24 de agosto de 2016, no Centro de Convenções Ruth Cardoso, em Maceió/AL.

Estamos elaborando artigos sobre estes últimos três resumos. Este material também será o tema da dissertação de três alunos de mestrado (uma já redigindo formato final da dissertação, defesa prevista para agosto de 2016). Uma tese de doutorado também está prevista com os resultados finais do estudo.

2. Ensaio clínico randomizado comparando 4 meses de Rifampicina com 9 meses de Isoniazida para o tratamento de infecção latente pelo *Mycobacterium tuberculosis*: Um estudo multicêntrico de fase 3 para averiguar eficácia e efetividade (NCT00931736 clinicaltrials.gov)

Pesquisador Principal: Anete Trajman

Resumo: Trata-se de um estudo randomizado aberto de fase 3 para tratamento da infecção latente pelo *M. tuberculosis* (ILTB) comparando 4 meses de rifampicina (4RIF) com 9 meses

de isoniazida (9INH). O estudo envolve 9 países, o centro coordenador é em Montreal, na McGill University, o pesquisador principal é o Dr. Dick Menzies. Os sujeitos da pesquisa são acompanhados por 28 meses a partir da data da randomização. Desde o início, 6.500 indivíduos foram rastreados no Brasil. Destes, 2.191 eram elegíveis dos quais 912 foram incluídos.

A partir de 18/07/2011, foram incluídas crianças no estudo, após aprovação do CEP da SMSDC-RJ, mas o recrutamento iniciou efetivamente em dezembro de 2011 (necessidade de preparo das formulações pediátricas, escolha da vitamina para diluir medicamento, chegada de recursos, etc). Randomizamos 122 crianças (menores de 18 anos). Em abril de 2013 as randomizações foram encerradas após ter sido atingido o número de crianças calculado para a amostra.

Status atual: em andamento. As fases de recrutamento, randomização e acompanhamento durante o tratamento estão concluídas. O acompanhamento pós-tratamento segue para identificação de eventuais casos de TB.

Principais produções: Por enquanto, decorrentes do estudo de fase 2

- SILVA, A. P. F. B.; Hill, P; BELO, Marcia Teresa; RABELO, S. G.; MENZIES, Dick; **Trajman, A.** Non-completion of latent tuberculous infection treatment among children in Rio de Janeiro State, Brazil. The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. , v.20, p.479 - 486, 2016
- TRAJMAN, A.; Long, Richard; ZYLBERBERG, Daniela; DION, Marie Josée; Al-Otaibi, B; MENZIES, Dick. Factors associated with treatment adherence in a randomized trial of latent tuberculosis infection treatment. The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. , v.14, p.551 - 559, 2010.
- Aspler, A.; Long, R.; Trajman, A.; Dion, M.-J.; Khan, K.; SCHWARTZMAN, K.; Menzies, D. Impact of treatment completion, intolerance and adverse events on health system costs in a randomised trial of 4 months rifampin or 9 months isoniazid for latent TB. Thorax. , v.65, p.582 - 587, 2010.
- Menzies, Dick; Long, Richard; TRAJMAN, A.; Yang, Jae; Al Jahdali, Hamdan; DION, Marie Josée; Gardam, Miachael; Hoepfner, Vernon. Adverse events with 4 months Rifampin or 9 months Isoniazid as therapy for latent TB infection: results of a randomized trial. Annals of Internal Medicine. , v.149, p.689 - 697, 2008.

3. A Phase 3 Open-Label Partially Randomized Trial to Evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of the Combination of Moxifloxacin Plus PA-824 Plus Pyrazinamide After 4 and 6 Months of Treatment in Adult Subjects With Drug-Sensitive Smear-Positive Pulmonary Tuberculosis and After 6 Months of Treatment in Adult Subjects With Multi-Drug Resistant, Smear-Positive Pulmonary Tuberculosis.

Pesquisador Principal: Valeria Rolla, colaboradores Reynaldo Dietze e Margareth Dalcolmo

Resumo: The purpose of this study is to assess the efficacy, safety and tolerability of a combination of moxifloxacin, PA-824, and pyrazinamide treatments with varying doses and treatment lengths from 4 to 6 months in subjects with drug-sensitive (DS) pulmonary TB compared to standard HRZE treatment.

This study will also assess the efficacy, safety and tolerability of a combination of moxifloxacin, PA-824, and pyrazinamide treatments after 6 months of treatment in subjects

with multi drug-resistant (MDR) pulmonary TB compared to a combination of moxifloxacin, PA-824, and pyrazinamide treatments in DS-TB subjects.

Status atual: financiamento aprovado