



**cism**  
centro de  
investigação  
em saúde de  
**manhiça**

**Eficácia do regime 3HP administrado anualmente vs.  
uma única vez para a prevenção da TB em pacientes  
seropositivos.**

**Resultados do ensaio WHIP3TB**

**Dinis Nguenha (MD, MSc)**

**Investigador assistente**

Centro de Investigação em Saúde da Manhica

Maputo, 17.07.2023

[www.cismmanhica.org](http://www.cismmanhica.org)





# Introdução



# INTRODUÇÃO



## WHO consolidated guidelines on tuberculosis

Module 1: Prevention

**Tuberculosis preventive treatment**



### 1.1. Identifying populations for LTBI testing and TB preventive treatment

#### *People living with HIV*

1. Adults and adolescents living with HIV who are unlikely to have active TB should receive TB preventive treatment as part of a comprehensive package of HIV care. Treatment should also be given to those on antiretroviral treatment, to pregnant women and to those who have previously been treated for TB, irrespective of the degree of immunosuppression and even if LTBI testing is unavailable.

### 1.4. TB preventive treatment options

17. The following options are recommended for the treatment of LTBI regardless of HIV status: 6 or 9 months of daily isoniazid, or a 3-month regimen of weekly rifapentine plus isoniazid, or a 3 month regimen of daily isoniazid plus rifampicin. A 1-month regimen of daily rifapentine plus isoniazid or 4 months of daily rifampicin alone may also be offered as alternatives.



**USAID**  
FROM THE AMERICAN PEOPLE

**KNCV**  
TUBERCULOSIS FOUNDATION



**WHIPoTB**  
SIMPLIFIED TB PREVENTION



**CHALLENGE TB**

# INTRODUÇÃO: EVIDÊNCIA CIENTÍFICA



## Combinação de rifapentina e isoniazida uma vez por semana durante 3 meses (3HP)

- Recomendada pela OMS para pessoas que vivem com o HIV
- Menor toxicidade, maior adesão e eficácia semelhante à de 6 meses de isoniazida diária (6H)
- Um ciclo de 3HP não é inferior a 9 meses de isoniazida (9H)

WHO, 2020,  
Sterling NEJM, 2013,  
Sterling AIDS, 2016)

**Em países com alta incidência de TB, a administração de isoniazida como terapia preventiva é protetora durante a duração do regime**



**USAID**  
FROM THE AMERICAN PEOPLE

**KNCV**  
TUBERCULOSIS FOUNDATION



**CHALLENGE TB**



# INTRODUÇÃO: LACUNAS NA INVESTIGAÇÃO



## 2 perguntas ainda sem resposta

- Qual é a taxa de conclusão do tratamento do regime 3HP em comparação com o regime 6H em pessoas que vivem com o HIV em países de alta incidência?
- Com que frequência deve ser administrado o 3HP para prevenir a TB em pacientes HIV positivos?



**USAID**  
FROM THE AMERICAN PEOPLE

**KNCV**  
TUBERCULOSIS FOUNDATION



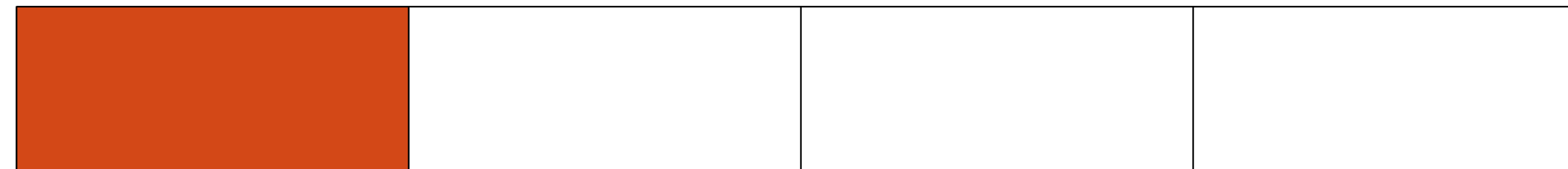
**CHALLENGE TB**

# INTRODUÇÃO: LACUNAS NA INVESTIGAÇÃO



WHIP3TB: um ensaio clínico aleatório individual, pragmático, paralelo, aberto, com duas partes

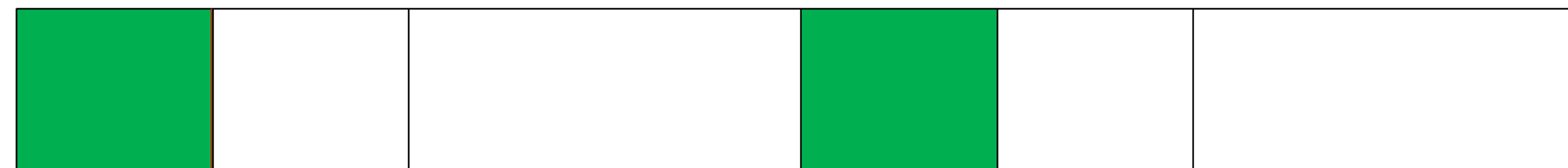
**6H**



**3HP**



**p3HP**



**USAID**  
FROM THE AMERICAN PEOPLE

**KNCV**  
TUBERCULOSIS FOUNDATION



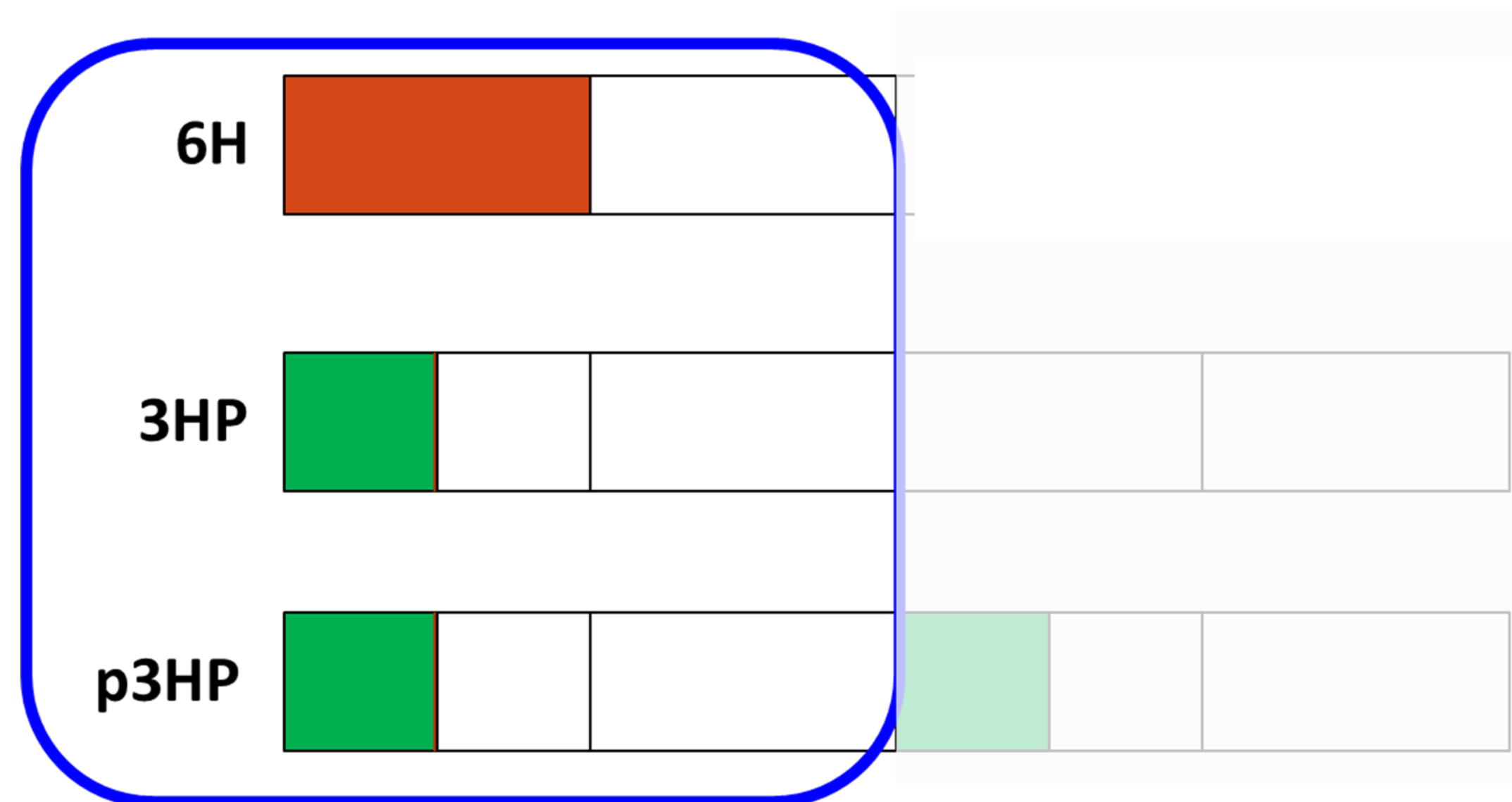
**CHALLENGE TB**

# PARTE A: COMPARAÇÃO ENTRE 3HP E 6H



## Objectivo principal

- Comparar a adesão ao regime 3HP vs. 6H em pessoas com HIV



USAID  
FROM THE AMERICAN PEOPLE

KNCV  
TUBERCULOSIS FOUNDATION



CHALLENGE TB

# PARTE A: COMPARAÇÃO ENTRE 3HP E 6H



## Objectivo secundário

- Comparar o regime 3HP com o 6H relativamente a:
  - Incidência de TB
  - Mortalidade geral (todas as causas)



**USAID**  
FROM THE AMERICAN PEOPLE

**KNCV**  
TUBERCULOSIS FOUNDATION



**CHALLENGE TB**

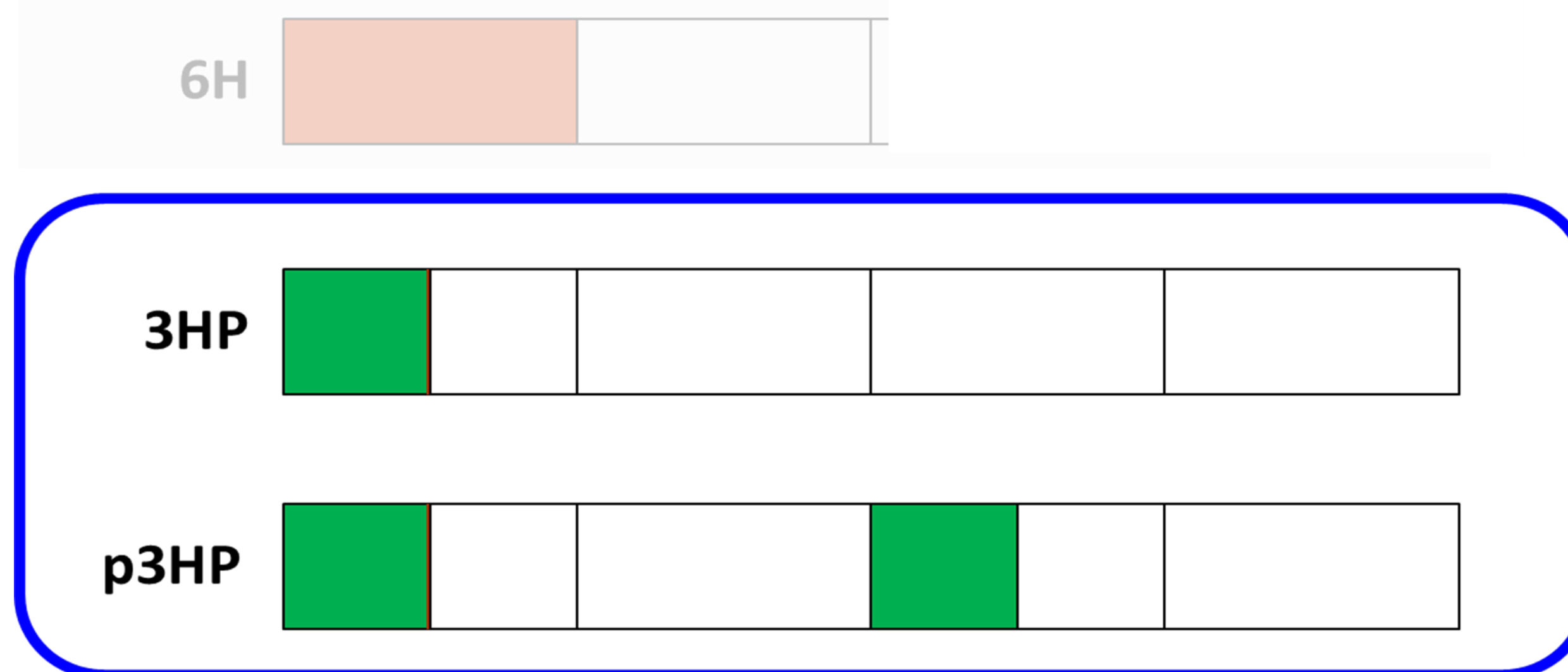


## PARTE B: COMPARAÇÃO ENTRE P3HP (3HP PERIÓDICO, ANUAL) VS 3HP (UMA SÓ VEZ)



### Objectivo principal

- Comparar a eficácia de um ciclo único de 3HP a dois ciclos periódicos (anuais) de 3HP (p3HP) na prevenção de TB entre pessoas HIV-positivas



USAID  
FROM THE AMERICAN PEOPLE

KNCV  
TUBERCULOSIS FOUNDATION



CHALLENGE TB



## PARTE B: COMPARAÇÃO ENTRE P3HP (3HP PERIÓDICO, ANUAL) VS 3HP (UMA SÓ VEZ)

### Objectivos secundários

- Comparar p3HP vs. 3HP relativamente a:
  - Incidência de TB de 12 a 24 meses após a aleatorização
  - Mortalidade por todas as causas
  - Incidência da TB resistente à rifampicina (RR-TB)
  - Eventos adversos graves (tal como definidos pelo estudo)



**USAID**  
FROM THE AMERICAN PEOPLE

**KNCTV**  
TUBERCULOSIS FOUNDATION



**CHALLENGE TB**





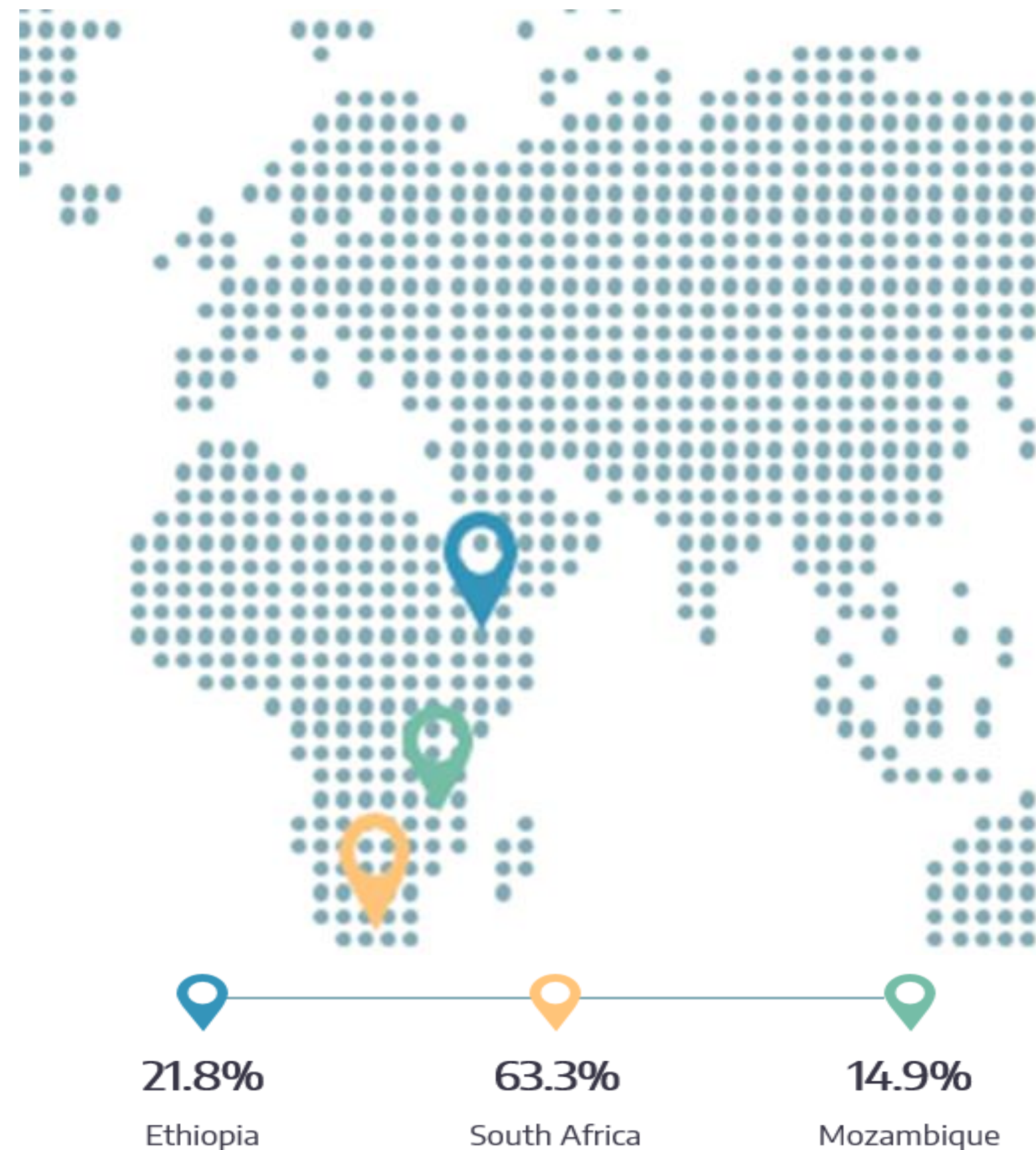
Métodos



# MÉTODOS: PROCEDIMENTOS DE ESTUDO



## Países do projecto



## CrITÉRIOS de inclusão:

1. HIV-positivo
  2.  $\geq 2$ anos
  3. Sem evidência de TB activa
  4. Em TARV por  $>3$  meses
- Randomização na proporção de 9:9:2 para 3HP periódico (p3HP), 3HP ou 6H
  - Seguimento de 24 meses (3HP/p3HP) e 12 meses para 6H



USAID  
FROM THE AMERICAN PEOPLE

KNCV  
TUBERCULOSIS FOUNDATION



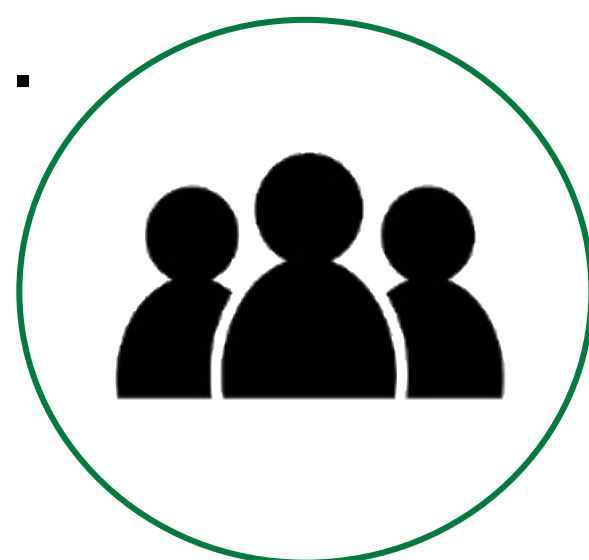
CHALLENGE TB



# MÉTODOS: PROCEDIMENTOS DE ESTUDO



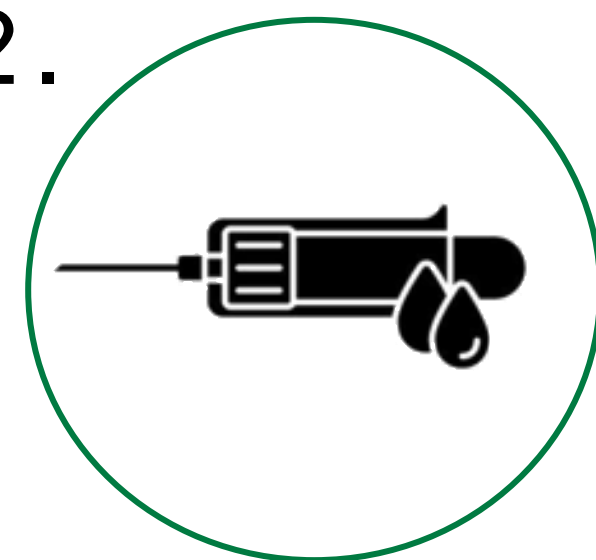
1.



**Seguimento**

Visit as dínicas, telefónicas ou ao domicílio

2.



**Rastreio de TBI**

QFT Gold-Plus

3.



**Tratamento administrado**

3 HP, 6H, Vit .B6

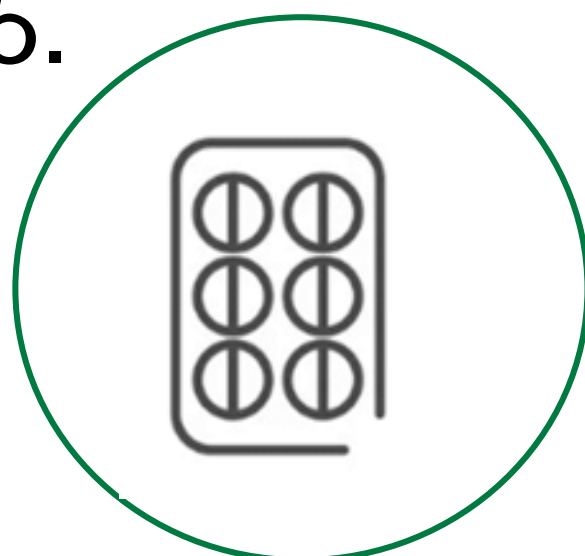
4.



**DOT**

Em cada visit a dínica

5.



**Contagem dos comprimidos**

Na visit a dínica

6.



**Rastreio de TB**

Sintomas, RX cultura



**USAID**  
FROM THE AMERICAN PEOPLE

**KNCV**  
TUBERCULOSIS FOUNDATION



**CHALLENGE TB**



# DESFECHOS DO ESTUDO: PARTE A



## Desfecho primário

- Conclusão do tratamento nos braços combinados 3HP/p3HP vs. 6H (utilizando a contagem de comprimidos)
  - 3HP:  $\geq 11$  doses num período de 16 semanas
  - 6H:  $\geq 167$  doses num período de 32 semanas

## Desfecho secundário

- Incidência de TB durante 12 meses
- Mortalidade por todas as causas durante 12 meses



USAID  
FROM THE AMERICAN PEOPLE

KNCV  
TUBERCULOSIS FOUNDATION



CHALLENGE TB



# DESFECHOS DO ESTUDO: PARTE B (P3HP VS 3HP)



## Desfecho primário

- Incidência de TB durante 24 meses

## Desfecho secundário

- Incidência de TB do mês 12 ao 24
- Mortalidade por todas as causas durante 24 meses
- Incidência de TB/RR durante 24 meses
- Eventos adversos sérios definidos pelo estudo



**USAID**  
FROM THE AMERICAN PEOPLE

**KNCTV**  
TUBERCULOSIS FOUNDATION



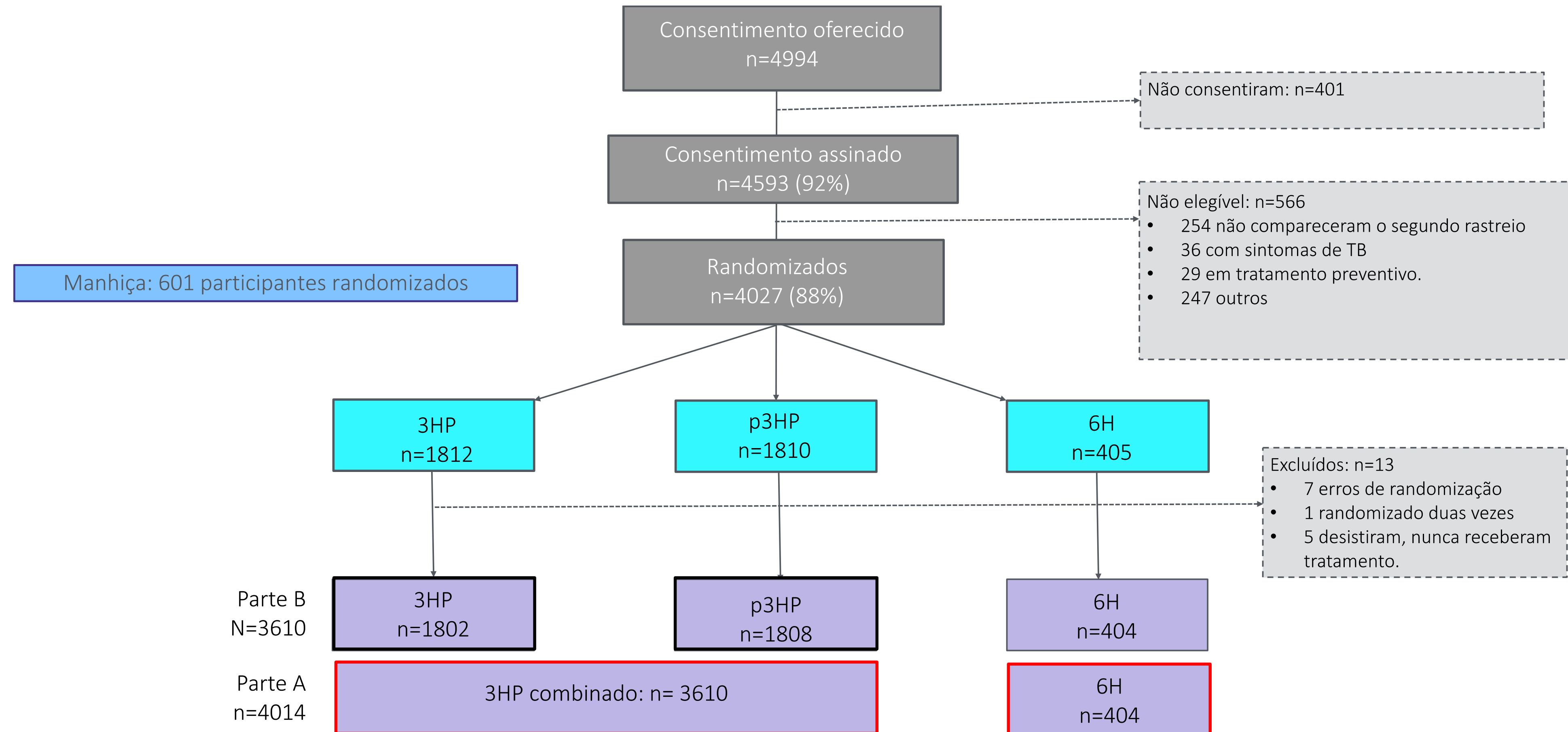
**CHALLENGE TB**







# RESULTADOS: FLUXOGRAMA DE PARTICIPAÇÃO



USAID  
FROM THE AMERICAN PEOPLE

KNCV  
TUBERCULOSIS FOUNDATION



WHIPoTB  
SIMPLIFIED TB PREVENTION

LONDON SCHOOL OF  
HYGIENE & TROPICAL  
MEDICINE

CHALLENGE TB



# RESULTADOS: CARACTERÍSTICAS SÓCIO-DEMOGRÁFICAS DE BASE



Participantes		p3HP	3HP	6H
N		1808	1802	404
País	África do Sul	1144 (63.3%)	1139 (63.2%)	257 (63.6%)
	Etiópia	393 (21.7%)	394 (21.9%)	88 (21.8%)
	Mocambique	271 (15.0%)	269 (14.9%)	59 (14.6%)
Idade*, anos	Mediana (IQR)	42.0 (35.0, 49.0)	41.0 (34.0, 49.0)	40.5 (34.0, 47.5)
Sexo	Mulher	1258 (69.6%)	1248 (69.3%)	283 (70.0%)
Em TARV	Sim	1808 (100.0%)	1802 (100.0%)	404 (100.0%)
Resultado QTF	Positivo	659 (36.4%)	636 (35.3%)	148 (36.6%)
	Negativo	1031 (57.0%)	1062 (58.9%)	229 (56.7%)
	Indeterminado	6 (0.3%)	10 (0.6%)	0 (0.0%)
	missing	112 (6.2%)	94 (5.2%)	27 (6.7%)

(\*19 participantes tinham menos de 18 anos de idade. Características semelhantes em todos os braços)

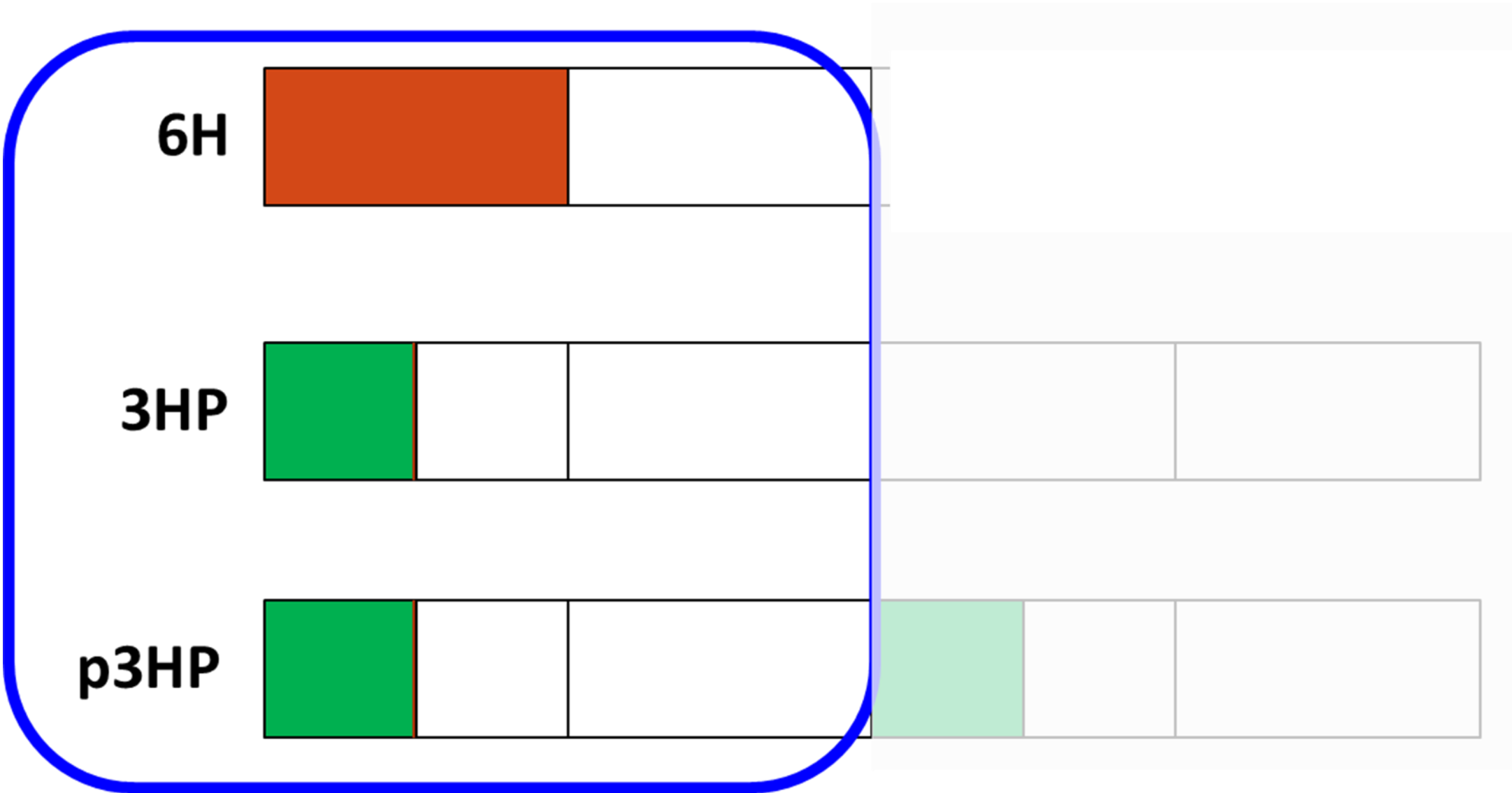
Churchyard.WHIP3TB.Annals Intern. Med.2021



# RESULTADOS: PARTE A



## 3HP(combinado) vs 6H



**USAID**  
FROM THE AMERICAN PEOPLE

**KN CV**  
TUBERCULOSIS FOUNDATION



**CHALLENGE TB**



**cism**  
centro de  
investigação  
em saúde de  
manhiça



# RESULTADOS: PARTE A



## Conclusão do tratamento

	Arm	n/N	% treatment completion	Risk difference, % (95% CI)	Risk Ratio (95% CI)
Treatment completion	3HP	3264/3610	90.4	39.9 (35.0-44.9)	1.79 (1.62-1.97)
	6H	204/404	50.5	0	1

Churchyard.WHIP3TB.Annals Intern Med.2021



USAID  
FROM THE AMERICAN PEOPLE

KNCV  
TUBERCULOSIS FOUNDATION

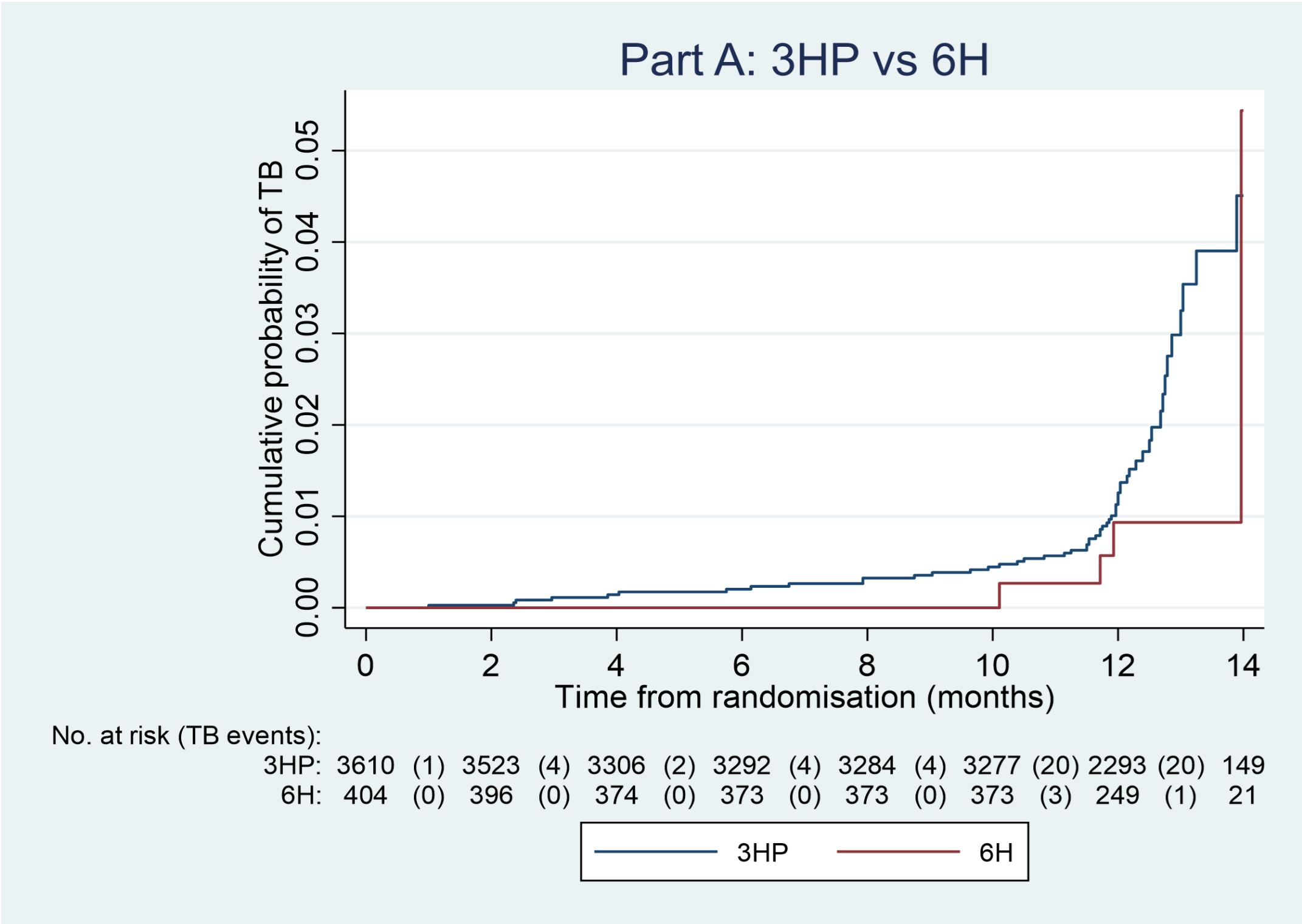


CHALLENGE TB

# RESULTADOS: PARTE A



## Incidência de TB em 12 meses



Arm	# TB events / pyrs, rate/ 100 pyrs	HR* (95% CI)	P-value
3HP	55/3146, <b>1.74</b>	1.62 (0.59-4.46)	0.32
6H	4/357, <b>1.12</b>	1	

pyrs pessoas-ano, HR hazard ratio (rácio de densidade de incidência), CI intervalo de confiança

Casos de TB (n=59)

- Confirmados 75% (n=44)
- Prováveis 5% (n=3)
- Possíveis 20% (n=12)

Churchyard.WHIP3TB.Annals Intern. Med.2021



USAID  
FROM THE AMERICAN PEOPLE

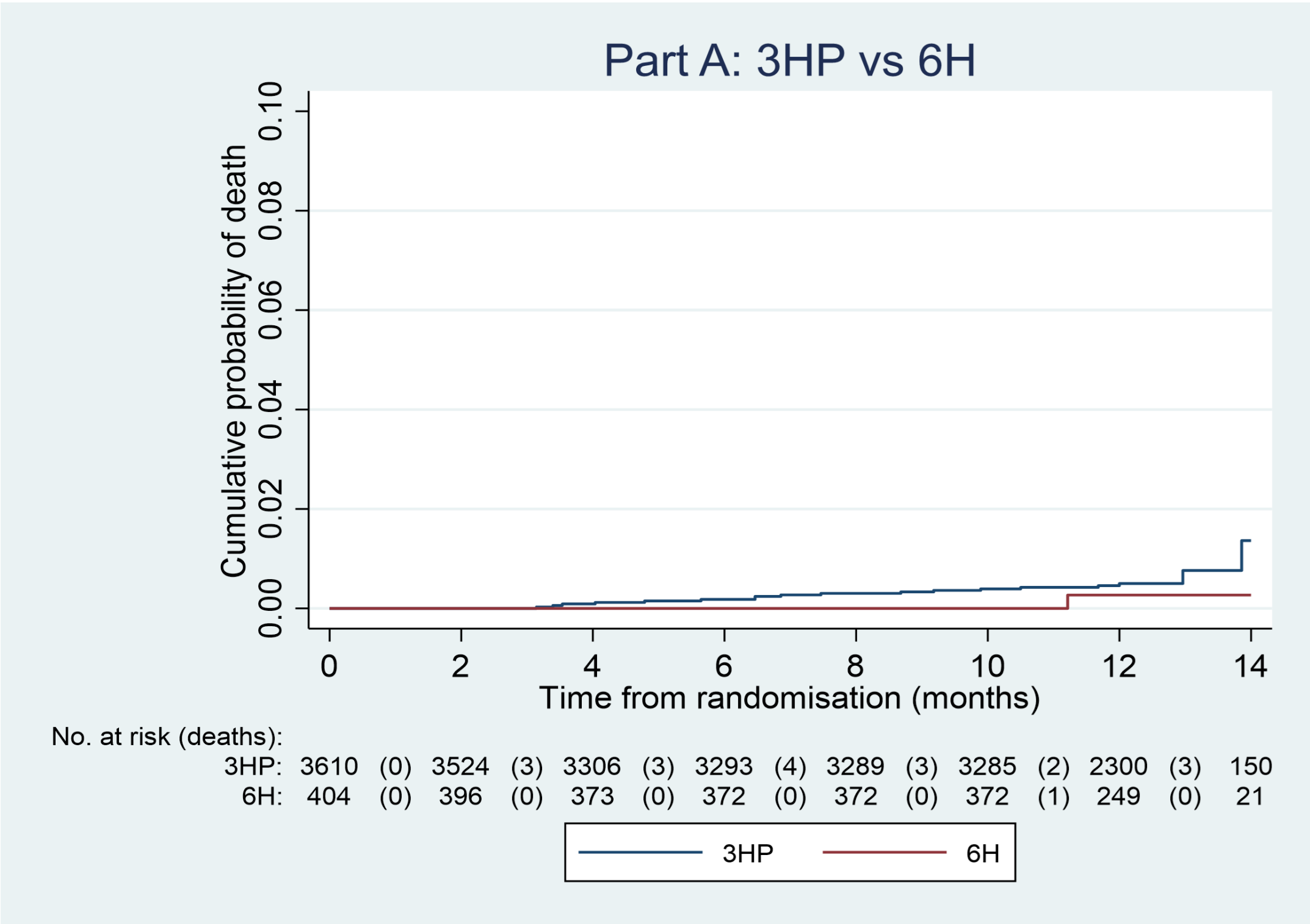




# RESULTADOS: PARTE A



## Mortalidade em 12 meses



Arm	# deaths/ pyrs, rate/100 pyrs	HR (95% CI)	P-value
3HP	18/3149, <b>0.57</b>	2.07 (0.28-15.5)	0.43
6H	1/357, <b>0.28</b>	1	

pyrs pessoas-ano, HR hazard ratio (rácio de densidade de incidência), CI intervalo de confiança

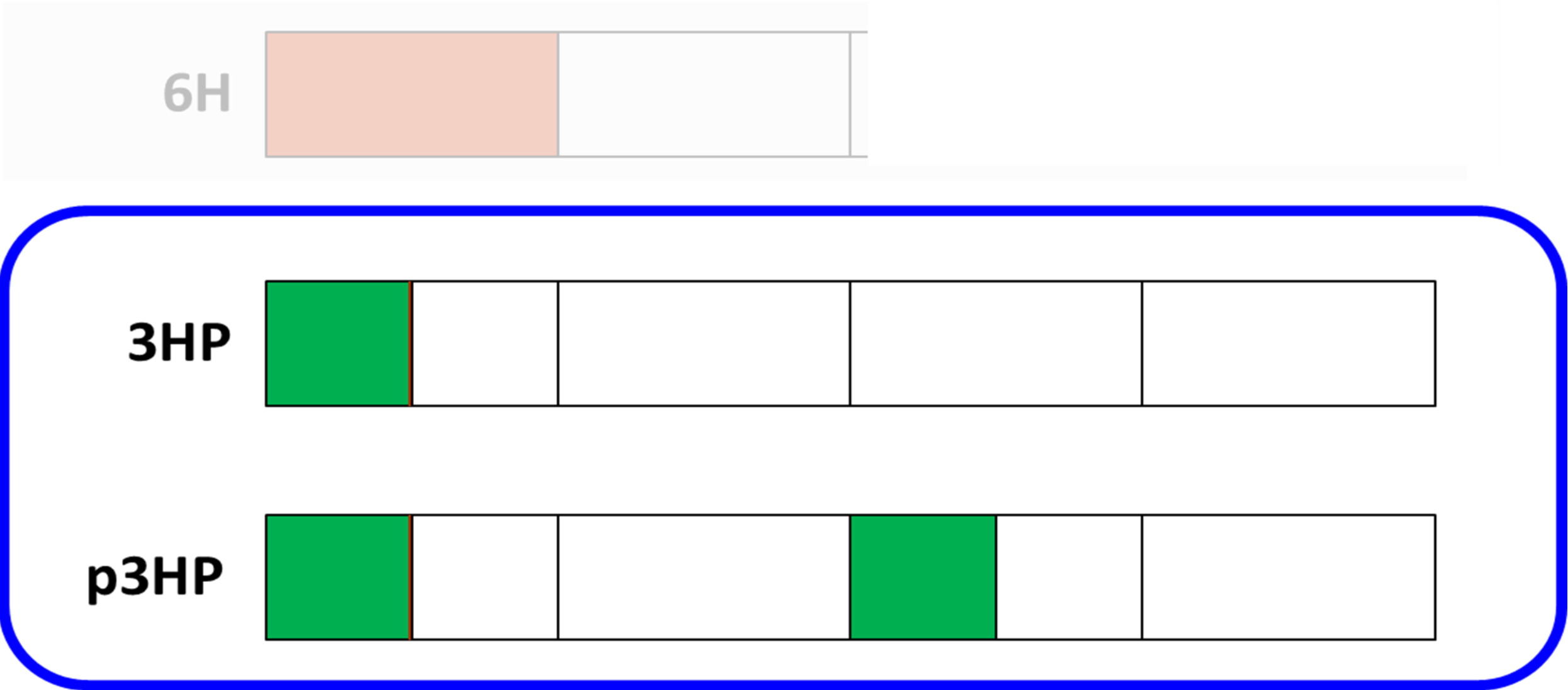
Churchyard.WHIP3TB.Annals Intern. Med.2021



# RESULTADOS: PARTE B



*p3HP(anual) vs 3HP(ciclo único)*



USAID  
FROM THE AMERICAN PEOPLE

KNVCV  
TUBERCULOSIS FOUNDATION



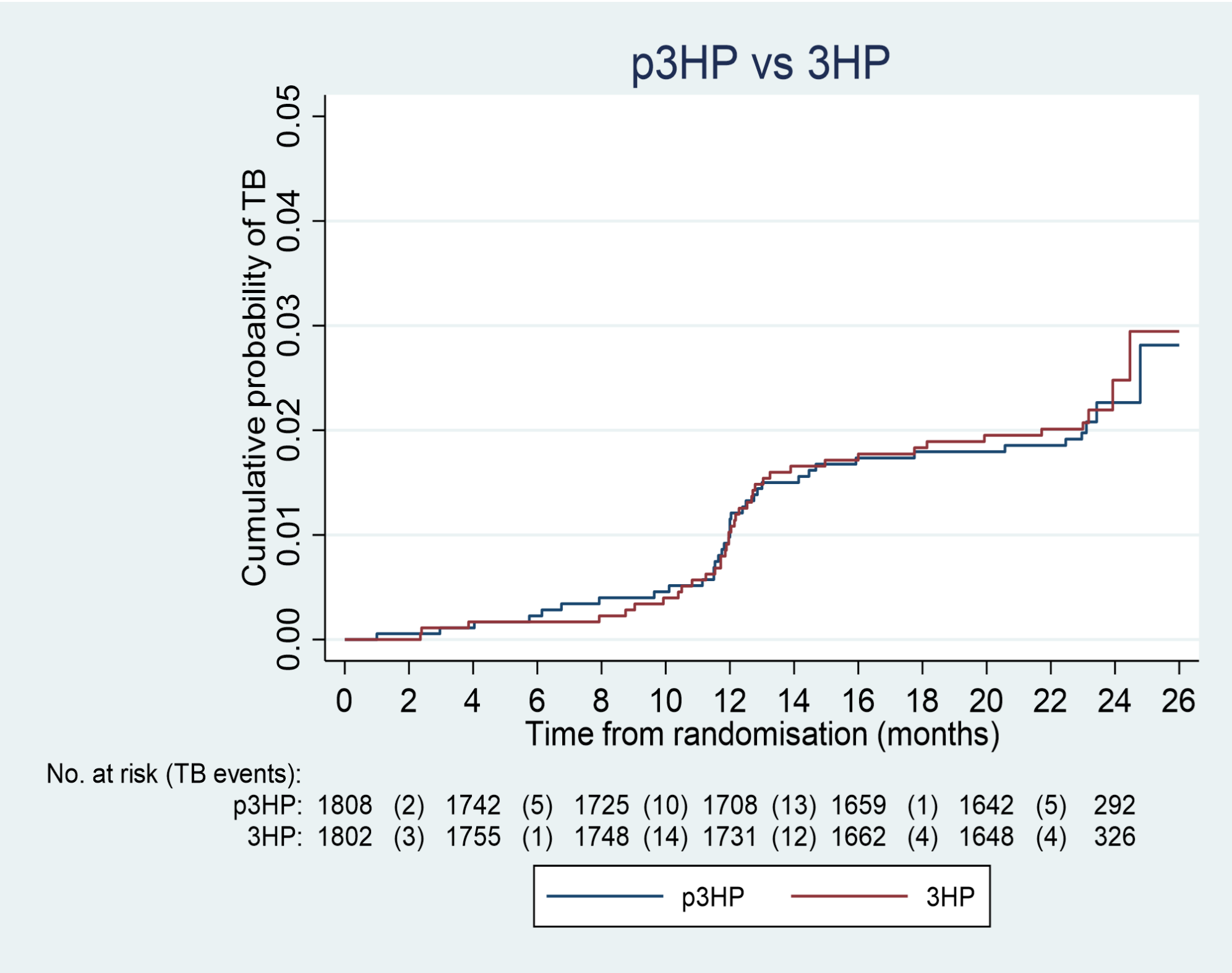
CHALLENGE TB



# RESULTADOS: PARTE B



## Incidência de TB dos 0 à 24 meses



Arm	n	# TB/pyrs, Rate/100pyrs	HR (95% CI)*	P-value
p3HP	1808	37/3070, 1.21	0.96 (0.61-1.50)	0.85
3HP	1802	39/3094, 1.26	1	

pyrs pessoas-ano, HR hazard ratio (rácio de densidade de incidência), CI intervalo de confiança

\* Ajustado por país

Casos de TB (n=76)

- Confirmados 68% (n=52)
- Prováveis 4% (n=3)
- Possíveis 28% (n=21)

Churchyard.WHIP3TB.Annals Intern Med.2021



USAID  
FROM THE AMERICAN PEOPLE

KNCV  
TUBERCULOSIS FOUNDATION

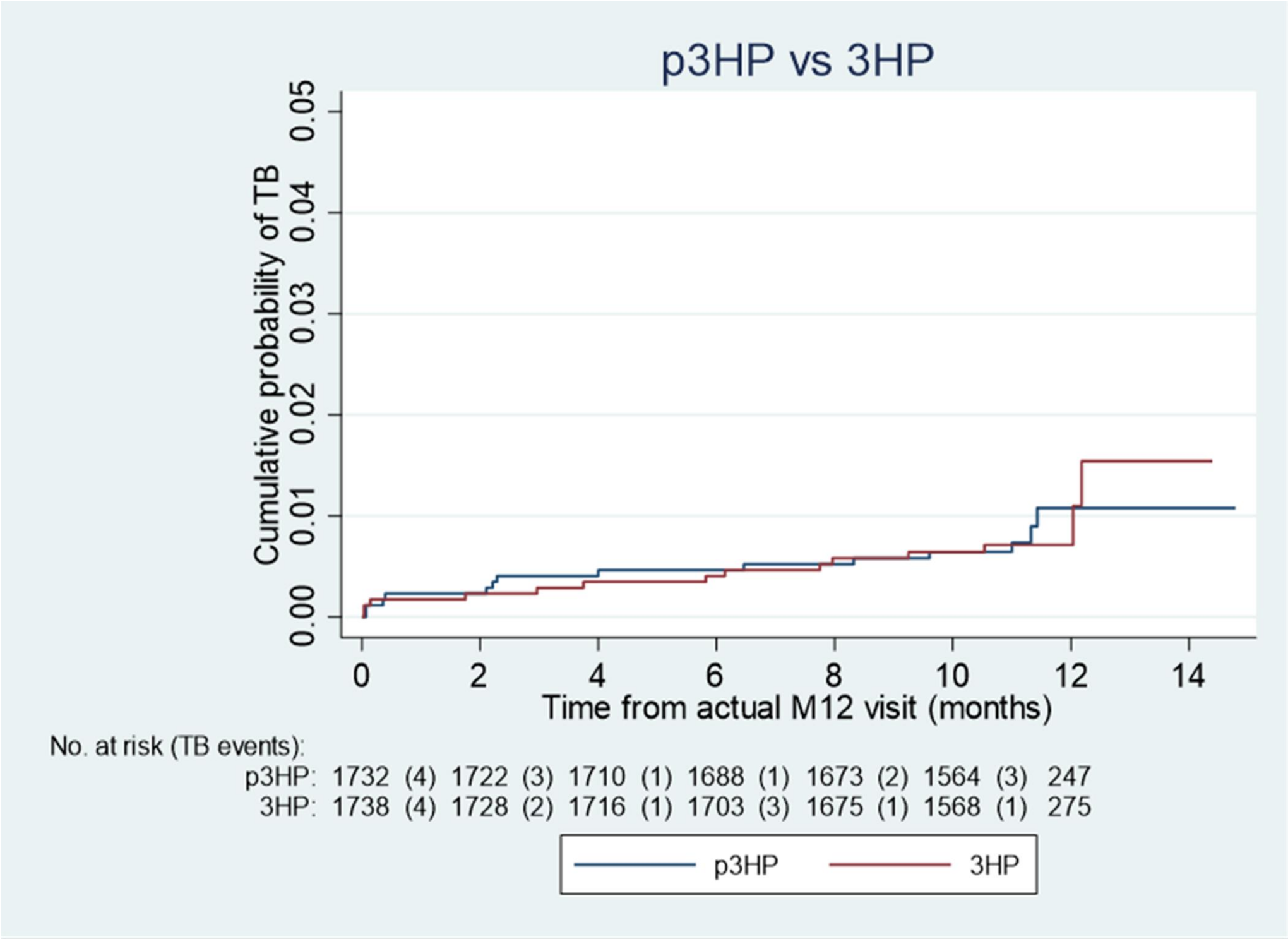


CHALLENGE TB

# RESULTADOS: PARTE B



## Incidência cumulativa de TB dos 12 à 24 meses



Arm	n	# TB/pyrs, Rate/100pyrs	HR (95% CI)*	P-value
p3HP	1732	14/1462, <b>0.96</b>	1.01 (0.48, 2.12)	0.98
3HP	1738	14/1470, <b>0.95</b>	1	

pyrs pessoas-ano, HR hazard ratio (rácio de densidade de incidência), CI intervalo de confiança

\* Ajustado por país

Churchyard.WHIP3TB.Annals Intern Med.2021

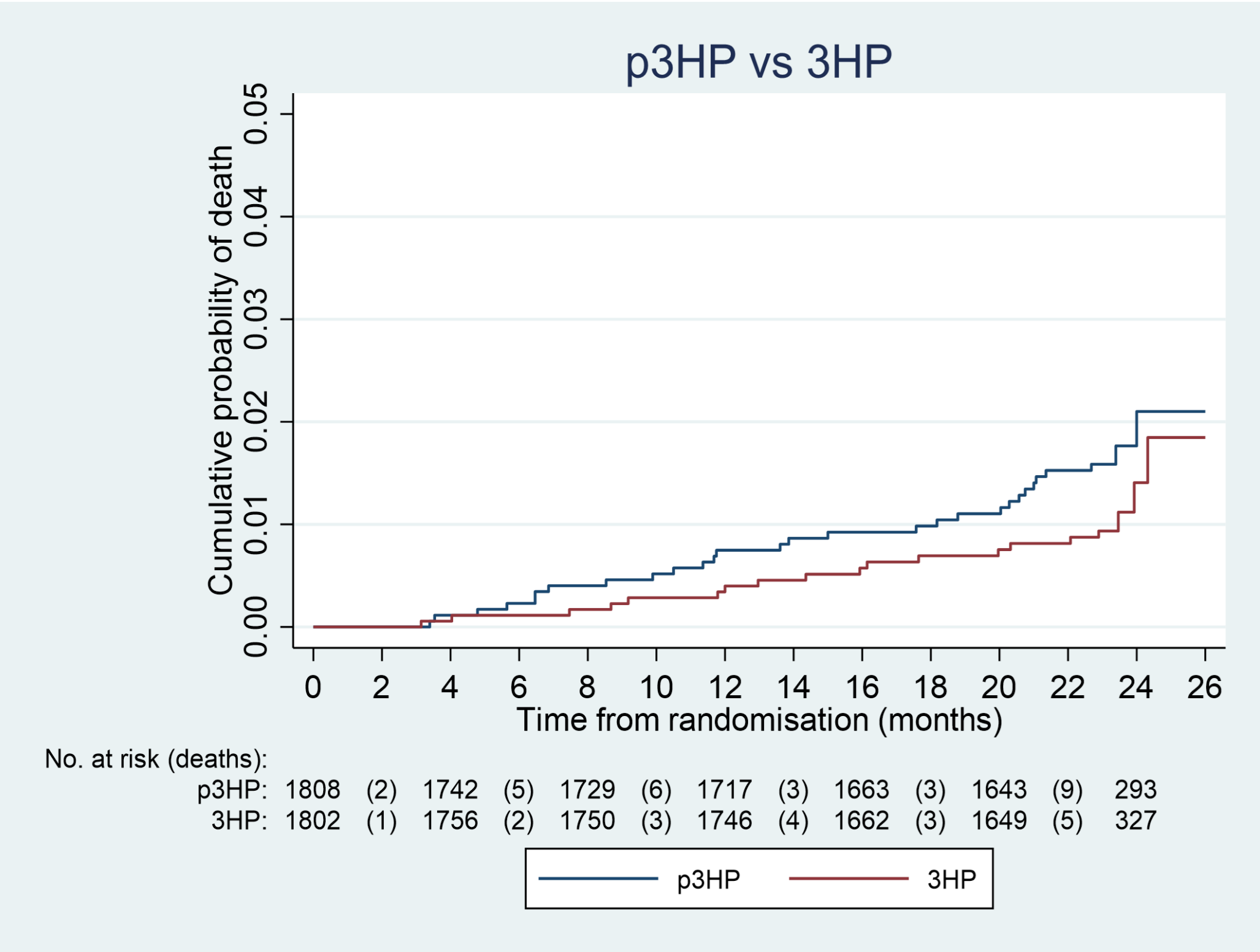




# RESULTADOS: PARTE B



## Mortalidade em 24 meses



Arm	N	# deaths/pyrs, Rate/100 pyrs	HR (95% CI)*	P-value
p3HP	1808	29/3075, <b>0.94</b>	1.55 (0.86-2.76)	0.13
3HP	1802	19/3100, <b>0.61</b>	1	

pyrs pessoas-ano, HR hazard ratio (rácio de densidade de incidência), CI intervalo de confiança  
\* Ajustado por país

Churchyard.WHIP3TB.Annals Intern Med.2021



# RESULTADOS: PARTE B



## Incidência de TB-RR em 24 meses

Arm	# event/pyrs, rate/100 pyrs	HR (95% CI)	P-value
p3HP	4/3070, 0.13	1.01 (0.25-4.04)	0.99
3HP	4/3094, 0.13	1	

Pyrs: pessoas-ano, HR: hazard ratio (rácio de densidade de incidência), CI: intervalo de confiança  
\* Ajustado por país

Churchyard.WHIP3TB.Annals Intern Med.2021







# RESULTADOS: EASS DEFINIDOS PELO ESTUDO

(39 eventos, 37 participantes)

Número randomizados		3HP (n=1802)	p3HP (n=1808)	6H (n=404)
# SAEs definidos pelo estudo		12	19*, <sup>1</sup>	8
# de participantes		12	17	8
Tipo	NP	1	1	0
	Hepatitis	8	13	7
	Reação HS	0	2	0
	Psicosis	1	0	1
	Convulsões	2	2	0
	Sintomas gripais	0	1	0
Dias desde a randomização <sup>2</sup>	Mediana (IQR)	42 (10.5-56)	46 (28-56)	56 (40-60)
Severidade	Severo	10	13	7
	Muito severo	2	6	1
	Morte	0	0	0

NP: neuropatia periférica, HS hipersensibilidade, IQR intervalo interquartilico\* Um participante teve dois eventos de hepatotoxicidade e um participante teve dois eventos de convulsão..

<sup>1</sup> 4/19 eventos no braço p3HP ocorreram na segunda ronda de 3hP;

<sup>2</sup> desde a aleatorização até ao início da segunda ronda de 3hP.

Churchyard.WHIP3TB.Annals Intern Med.2021





# Conclusão



# CONCLUSÃO



- A taxa de adesão ao tratamento foi mais elevada nos braços 3HP em comparação com o braço 6H
- Em participantes com HIV que vivem em países com alta incidência de TB, um único regime de 3HP foi tão eficaz como o regime anual para a prevenção da TB ativa
- O 3HP e o p3HP foram seguros

# AGRADECIMENTOS



- Aos participantes do WHIP3TB em todos os centros:
- Investigadores: Aurum Institute: **Gavin Churchyard**, Vicky Cardenas, Salome Charalambous, Violet Chihota, Zainab Waggie; LSHTM: Katherine Fielding, Alison Grant, Anna Vassall; KNCV: Frank Cobelens, Susan van den Hof; JHU: Richard Chaisson
- Investigadores principais de cada país: Neil Martinson (South Africa), Getnet Yimer (Etiópia), **Dinis Nguenha** (Mozambique)
- Manejo de dados e estatística: Sarah Yates, Jabulani Sikula, Samantha Naicker, Lihle Mchunu, LeeAnne Masilela
- Membros independentes do Comité de Direção -Tim Sterling, Jeremiah Chakaya, Darlene von Delft
- Comité de Segurança. Michael Hughes, Gary Maartens, Elizabete Nunes, Yimtubezenash Woldeamanuel, Kogie Naidoo
- Mozambique (CISM and ISGlobal): **Alberto Garcia-Basteiro**, **Belén Saavedra**, **Edson Mambuque**, **Santiago Izco**, **David Ampuero**, **Joaquim Cossa**, **Feliz Zunguze**, **Tarcia Sabao**, **Lazaro Quimice**, **Dianora Jeque**, **Isabel Fernando**, **Adelaida Carlos**, **Lina Mata**, **Alberto Bila**, **Francisco Uqueio**.





[www.cismmanhica.org](http://www.cismmanhica.org)



Ministério da Saúde



cooperación  
española



ISGlobal