

Doses Fixas Pediátricas RHZ (Rifampicina 75 mg + Isoniazida 50 mg + Pirazinamida 150 mg) e RH(Rifampicina 75 mg + Isoniazida 50 mg) comprimidos dispersíveis para tratamento da tuberculose em crianças menores de 10 anos

Junho/2019



**medicamento**

# RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO



2017 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da CONITEC.

*Informações:*

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: [conitec@saude.gov.br](mailto:conitec@saude.gov.br)

<http://conitec.gov.br>



## CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401 que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei é um marco para o SUS, pois define os critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde. Define, ainda, que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

Tendo em vista maior agilidade, transparência e eficiência na análise dos processos de incorporação de tecnologias, a nova legislação fixa o prazo de 180 dias (prorrogáveis por mais 90 dias) para a tomada de decisão, bem como inclui a análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes.

A nova lei estabelece a exigência do registro prévio do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para que este possa ser avaliado para a incorporação no SUS.

Para regulamentar a composição, as competências e o funcionamento da CONITEC foi publicado o Decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A estrutura de funcionamento da CONITEC é composta por dois fóruns: Plenário e Secretaria-Executiva.

O Plenário é o fórum responsável pela emissão de recomendações para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias, no âmbito do SUS, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), instituída pelo Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Cabem à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da



CONITEC, bem como a emissão deste relatório final sobre a tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas ao relatório final da CONITEC, que, posteriormente, é encaminhado para o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, o decreto estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.



## SUMÁRIO

1. RESUMO EXECUTIVO .....	3
2. A DOENÇA.....	5
2.1. ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS.....	5
2.2. TUBERCULOSE EM CRIANÇAS .....	6
2.3. TRATAMENTO RECOMENDADO .....	7
3. A TECNOLOGIA.....	10
4. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA CIENTÍFICA.....	14
4.1. BUSCA NA LITERATURA .....	14
4.2. EVIDÊNCIA CLÍNICA.....	15
5. AVALIAÇÃO ECONÔMICA.....	17
6. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO .....	19
6.1. POPULAÇÃO.....	19
6.2. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO .....	19
7. AVALIAÇÃO POR OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS.....	21
8. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO .....	21
9. IMPLEMENTAÇÃO .....	22
10. CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	22
11. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	23
12. REFERÊNCIAS .....	24



## ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 Preço unitário dos medicamentos .....	17
Tabela 2 Impacto orçamentário estimativa da população e da incidência.....	19
Tabela 3 Impacto orçamentário (em reais) .....	19
Tabela 4 impacto orçamentário taxa de câmbio -10%.....	20
Tabela 5 impacto orçamentário taxa de câmbio +10% (em reais).....	20

## ÍNDICE DE QUADROS

Quadro 1 Medicamentos disponibilizados no SUS e apresentação .....	8
Quadro 2 Esquemas de tratamento .....	12
Quadro 3 Apresentação e preço .....	13
Quadro 4 Estratégia de buscas .....	14
Quadro 5 Custo minimização .....	18
Quadro 6 Incidência por faixa de etária .....	19



## 1. RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologia:** Rifampicina 75 mg + isoniazida 50 mg + pirazinamida 150 mg e Rifampicina 75 mg + isoniazida 50 mg comprimidos dispersíveis.

**Indicação:** Tuberculose em crianças menores de 10 anos.

**Demandante:** Secretaria de Vigilância em Saúde/Ministério da Saúde

**Contexto:** A TB pode ser causada por qualquer uma das sete espécies que integram o complexo *Mycobacterium tuberculosis*, a espécie mais importante é a *M. tuberculosis*, conhecida também como bacilo de Koch. Estima-se que em 2015 cerca de 10,4 milhões de pessoas desenvolveram tuberculose (TB) dos quais 10% correspondem a tuberculose em crianças.

**Pergunta:** O uso do esquema terapêutico dose fixa combinada de rifampicina 75mg + isoniazida 50mg + pirazinamida 150mg seguida de rifampicina 75mg + isoniazida 50mg é eficaz, seguro e custo-efetivo em pacientes com tuberculose menores de 10 anos de idade quando comparado às formulações individualizadas de rifampicina 20 mg/ml (2%), rifampicina + isoniazida 150 mg + 75 mg, Isoniazida 100 mg, Pirazinamida 30 mg/ml (3%) ?

**Evidências científicas:** Não foram encontrados estudos em pacientes pediátricos comparando a dose fixa combinada, em sua forma dispersível, com a dose padrão individualizada. Uma revisão sistemática não detectou diferença significativa entre as estratégias farmacológicas em relação à falha de tratamento (RR 1,28, IC95% 0,82 a 2,00), morte (RR 0,96, IC 95% 0,56 a 1,66), eventos adversos (RR 1,45 IC 95% 0,90 a 2,33) e eventos que levassem a a descontinuação do tratamento (RR 0,56 IC 95% 0,56 a 1,66).

**Avaliação econômica:** Assumindo-se que as as duas estratégias de tratamento são similares, uma análise de custo-minimização foi realizada. A dose fixa combinada dispersível apresentou um custo de R\$ 18,06 reais a menos por tratamento em relação a dose individualizada.

**Avaliação de Impacto Orçamentário:** O impacto em cinco anos da substituição do tratamento individualizado pela dose fixa combinada poderá resultar em uma economia de R\$ 118.239,62. Cenários alternativos com a variação da taxa de câmbio em  $\pm 10\%$  podem variar em uma economia de recursos na ordem de R\$ 68.420,88 a 166.936,09 em cinco anos.

**Experiência Internacional:** Há um consenso nas diretrizes internacionais sobre o tratamento da tuberculose infantil. Não há recomendações específicas relacionadas à forma farmacêutica dispersível exceto pela OMS que recomenda formulações em dose fixa como parte das estratégias de combate a tuberculose.

**Monitoramento do Horizonte Tecnológico:** As pesquisas apontaram não haver medicamentos nessas fases de desenvolvimento clínico para o tratamento da tuberculose pediátrica.

**Decisão:** este item deve ser inserido somente após a recomendação da CONITEC. Deve conter a recomendação inicial da CONITEC, número de contribuições da Consulta Pública, a recomendação final e a decisão do Secretário.

**Recomendação preliminar:** A CONITEC, em sua 78ª reunião ordinária, realizada no dia 05 de junho de 2019, recomendou a incorporação da dose fixa combinada de Rifampicina 75 mg + isoniazida 50 mg + pirazinamida 150 mg e Rifampicina 75 mg + isoniazida 50 mg comprimidos dispersíveis. Considerou que o medicamento já vem sendo utilizado no tratamento da tuberculose pediátrica com sucesso e a nova forma farmacêutica em dose fixa combinada na



forma dispersível, por sua melhor aceitabilidade, permitiria a melhor adesão ao tratamento e consequentemente aumento das taxas de curas da doença na população pediátrica.





## 2. A DOENÇA

### 2.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos

A tuberculose (TB), antiga enfermidade descrita como tísica, foi responsável, no século XIX, pela morte de centenas de milhares de pessoas em todo o mundo. A partir da metade do século XX, houve acentuada redução da incidência e da mortalidade relacionadas à TB, sobretudo pela melhoria das condições de vida das populações(1)

A TB pode ser causada por qualquer uma das sete espécies que integram o complexo *Mycobacterium tuberculosis*: *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. canetti*, *M. microti*, *M. pinnipedi* e *M. caprae*. Em saúde pública, a espécie mais importante é a *M. tuberculosis*, conhecida também como bacilo de Koch (BK). O *M. tuberculosis* é um bacilo álcool-ácido resistente (BAAR), aeróbio, com parede celular rica em lipídios (ácidos micólicos e arabinogalactano), o que lhe confere baixa permeabilidade, reduz a efetividade da maioria dos antibióticos e facilita sua sobrevivência nos macrófagos. Em alguns locais, o *M. bovis* pode ter especial relevância como agente etiológico da TB e apresenta-se de forma idêntica ao *M. tuberculosis*, com maior frequência da forma ganglionar e outras extrapulmonares(1).

O *M. tuberculosis* é transmitido por via aérea, de uma pessoa com TB pulmonar ou laríngea, que elimina bacilos no ambiente (caso fonte), a outra pessoa, por exalação de aerossóis oriundos da tosse, fala ou espirro. O termo “bacilífero” refere-se a pessoas com TB pulmonar ou laríngea que tem baciloscopia positiva no escarro. Esses casos têm maior capacidade de transmissão, entretanto pessoas com outros exames bacteriológicos como cultura e/ou Teste Rápido Molecular da Tuberculose (TRM-TB) positivos também podem transmitir(1).

Em todo o mundo, a tuberculose é uma das 10 principais causas de morte relacionadas a um único agente infeccioso. Em 2017, a tuberculose causou cerca de 1,3 milhões de mortes entre pessoas HIV-negativas e houve um adicional de 300.000 mortes por tuberculose entre pessoas HIV-positivas. Globalmente, a melhor estimativa é que 10,0 milhões de pessoas desenvolveram a TB em 2017: 5,8 milhões de homens, 3,2 milhões de mulheres e 1,0 milhão de crianças. Houve casos em todos os países e grupos etários, mas, em geral, 90% eram adultos (com idade  $\geq 15$  anos), 9% eram pessoas vivendo com HIV (72% na África).



## 2.2. Tuberculose em crianças

A tuberculose é uma das principais causas de morbidade e mortalidade infantil em todo o mundo. Crianças pequenas têm maior probabilidade de desenvolver formas graves de tuberculose (disseminada e meningite) devido à resposta imunológica imatura. A estimativa da carga global de TB em crianças é um desafio, especialmente devido a dificuldades em reconhecer e confirmar a doença. Além disso, a falta de definição de caso padrão e a ocorrência de doença extrapulmonar complicam ainda mais a obtenção de estatísticas precisas sobre TB pediátrica (2).

Em 2015, foram estimados 10,4 milhões de novos casos de tuberculose (incidentes) em todo o mundo, dos quais um milhão (10%) estavam entre as crianças. Destes casos, a forma pulmonar e a extrapulmonar são responsáveis por 60% a 80% e 20 a 30%, respectivamente, do total de casos crianças.

A maior carga de casos de TB em pacientes pediátricos é na África subsaariana e no sudeste da Ásia. Entre as crianças com tuberculose, 210.000 morreram em 2015 devido a complicações da doença. Bebês e crianças pequenas têm um alto risco de doença disseminada e meningite; consequentemente, esse grupo etário apresenta o maior risco de mortalidade por TB. (2)

A expressão clínica da doença causada pelo *Mycobacterium tuberculosis* é muito diferente em bebês, crianças e adolescentes do que é em adultos (1, 2). A tuberculose pulmonar em adultos é causada por uma reativação de organismos que foram alojados no ápices dos pulmões durante a disseminação hematogênica no momento da infecção. A tuberculose infantil é geralmente uma complicação dos eventos fisiopatológicos em torno da infecção inicial. O intervalo entre infecção e doença é frequentemente longa (anos a décadas) em adultos, mas muitas vezes é apenas semanas a meses em crianças pequenas. Como resultado das diferenças básicas na fisiopatologia da tuberculose entre adultos e crianças, a abordagem para diagnóstico, tratamento e prevenção de infecção e doença em crianças é diferenciada(4)

A tuberculose (TB) em crianças continua sendo uma doença com alta morbidade e mortalidade, muitas das quais são evitáveis tanto pela terapia preventiva após exposição a casos infecciosos de TB como diagnóstico e tratamento imediato e eficaz. De acordo com diferentes estimativas, a incidência infantil de tuberculose varia entre 550.000 e 1 milhão de casos por ano no mundo. (3).

A decisão de iniciar o tratamento em uma criança com suspeita de tuberculose, especialmente em crianças menores de 5 anos, é um desafio. A confirmação do diagnóstico de TB pela identificação do agente infeccioso pode ser difícil, uma vez que a confirmação microbiológica ocorre apenas em 15 a 50% dos casos pediátricos, no entanto, falha no tratamento, recidiva e desenvolvimento de resistência secundária são menos comuns entre as crianças quando os regimes de tratamento padrão são iniciados(2) .

Em 2010, a Organização Mundial da Saúde revisou as recomendações para o tratamento da tuberculose (TB) em crianças. A principal revisão foi aumentar as doses de



isoniazida, rifampicina e pirazinamida de acordo com o peso corporal em crianças. As recomendações para dosagens mais elevadas baseiam-se em evidências consistentes de estudos farmacocinéticos e estudos observacionais relatando que as doses mais altas não seriam associadas ao aumento do risco de toxicidade em crianças. No entanto, os programas nacionais de tuberculose enfrentaram desafios imprevistos na implementação das recomendações revisadas (5–7).

### **2.3. Tratamento recomendado**

O tratamento da tuberculose em crianças é um desafio. A falta de formulações pediátricas, a toxicidade dos medicamentos e a adesão ao tratamento são algumas das preocupações no tratamento de uma criança com tuberculose. A co-infecção com tuberculose e a tuberculose multirresistente complica ainda mais o tratamento e está associada a taxas mais altas de falha no tratamento e mortalidade(2).

Em 2010, a OMS revisou as diretrizes para tratamento de tuberculose em crianças. Recomendações anteriores foram extrapolados de dados de adultos, e estudos farmacocinéticos mais recentes em crianças demonstraram níveis mais baixos de concentração sérica em crianças quando dosagem de mg / kg usada em populações adultas. Além disso, estudos farmacocinéticos utilizando os regimes posológicos aumentados recomendado nas diretrizes revisadas da OMS demonstrou níveis sanguíneos mais altos de drogas antituberculose obtido utilizando doses prévias sem aumento da toxicidade(4,6,7)

Ensaio clínico de drogas antituberculose em crianças são difíceis de realizar, principalmente por causa da dificuldade na obtenção de culturas positivas no diagnóstico ou recaída e a necessidade de monitoramento a longo prazo . As recomendações para o tratamento de crianças com tuberculose foram extrapoladas historicamente de ensaios clínicos de adultos com tuberculose pulmonar(4)

O esquema de tratamento com o uso da rifampicina(R), isoniazida(H) e pirazinamida(Z) vem sendo utilizado desde a década de 70. Face a evidências de resistência a isoniazida, o programa nacional de controle da tuberculose introduziu o etambutol como fármaco na fase intensiva de tratamento do esquema básico para adultos cuja apresentação passou a ser em comprimidos de doses fixas combinadas(8).

Levando-se em consideração o comportamento metabólico e a localização do bacilo, o esquema terapêutico, para ser mais efetivo, deve atender a três grandes objetivos: ter atividade bactericida precoce; ser capaz de prevenir a emergência de bacilos resistentes; e ter atividade esterilizante. O esquema de tratamento da tuberculose é padronizado, deve ser realizado de acordo com as recomendações do Ministério da Saúde e compreende duas fases: a intensiva (ou de ataque), e a de manutenção. A fase intensiva tem os objetivos de reduzir



rapidamente a população bacilar e a eliminar bacilos com resistência natural a algum medicamento. A fase de manutenção tem por objetivo eliminar os bacilos latentes ou persistentes e a redução da possibilidade de recidiva da doença.

No Brasil, o tratamento da TB é ofertado exclusivamente no Sistema Único de Saúde (SUS). O esquema básico para o tratamento de crianças (< de 10 anos de idade) é composto por três fármacos na fase intensiva (rifampicina, isoniazida e pirazinamida), e dois na fase de manutenção (rifampicina e isoniazida), com apresentações farmacológicas individualizadas (comprimidos e/ou suspensão) conforme quadro 1.

QUADRO 1 MEDICAMENTOS DISPONIBILIZADOS NO SUS E APRESENTAÇÃO

Medicamento	Concentração/ Composição	Forma farmacêutica/ Descrição
<b>Rifampicina</b>	20 mg/ml (2%)	Suspensão oral
<b>Rifampicina + isoniazida</b>	150 mg + 75 mg	Comprimido
<b>Isoniazida</b>	100 mg	Comprimido
<b>Pirazinamida</b>	30 mg/ml (3%)	Suspensão oral

Todos os medicamentos possuem registro no Brasil, porém há que se ressaltar:

- Pirazinamida suspensão oral – vem ocorrendo descontinuidade na produção por laboratórios oficiais há pelo menos 2 anos. O último registro de compra pelo governo federal, porém não há informação de desabastecimento do medicamento;
- Isoniazida – A única apresentação disponível, em comprimido, dificulta a administração para crianças. O medicamento precisa ser macerado, o que causa incertezas em relação à dose administrada e problemas em relação à adesão (devido ao sabor desagradável).
- Rifampicina – há as apresentações em solução oral e comprimido

A adesão adequada ao regime do tratamento farmacológico é fundamental para o sucesso do tratamento das doenças transmissíveis e não transmissíveis; neste sentido, doses fixas e embalagem unitária são intervenções relacionadas à terapia que são



projetadas para simplificar a prescrição e o regime posológico e, assim, potencialmente reduzir o risco de não adesão ao tratamento (9,10).

No contexto do tratamento tuberculose em crianças, a dose fixa combinada é recomendada pela OMS com vistas a garantir a simplificação da prescrição e limitar o risco de tuberculose resistente a medicamentos decorrente de seleção inadequada e monoterapia sem incremento do perfil de reações adversas (11,12). Porém, tal apresentação não é fabricada no país e nem possui registro na ANVISA, o qual não é de interesse da empresa fabricante devido a pequena população estimada (aproximadamente 1400 crianças ao ano). Portanto, a medicação deverá ser importada por organismo internacional, iniciativa em uso para tratamento de outras doenças negligenciadas no Brasil e em outros países<sup>a</sup>.

---

<sup>a</sup> § 5º, do art. 8º da Lei 9782/1999 e no §4º do art. 7º do Decreto Nº 8.077, de 14 de agosto de 2013.



### 3. A TECNOLOGIA

**Tipo:** MEDICAMENTO

Rifampicina 75 mg + isoniazida 50 mg + pirazinamida 150 mg e combinação de rifampicina 75 mg + Isoniazida 50 mg.

A **rifampicina** inibe a atividade da RNA polimerase DNA dependente em organismos sensíveis a *Mycobacterium tuberculosis*. Especificamente, ela interage com a RNA polimerase bacteriana, mas não inibe a enzima de mamíferos. A administração oral de rifampicina produz um pico de concentração plasmática em cerca de 2 a 4 horas. A meia-vida da rifampicina varia entre 1,5 a 5 horas e é aumentada na presença de disfunção hepática, que pode ser reduzida em pacientes que receberam isoniazida simultaneamente e que são inativadores lentos deste fármaco. Até 30% de uma dose de rifampicina é excretada na urina e menos da metade do mesmo pode ser antibiótico inalterado. A rifampicina é contraindicada em pacientes com histórico de hipersensibilidade a qualquer uma das rifampicinas(13).

A **isoniazida** inibe a biossíntese dos ácidos micólicos, que são os principais componentes da parede celular da *Mycobacterium tuberculosis*. Ela exerce ação bactericida contra a *M. tuberculosis* em concentrações de 0,05-2,0 mg/L. Outras micobactérias são geralmente resistentes, embora algumas cepas de *M. kansasii* sejam sensíveis. O pico das concentrações plasmáticas de 3 a 5 mcg/mL se desenvolve 1 a 2 horas após a ingestão oral de doses normais. De 75 a 95% de uma dose de isoniazida é excretada na urina dentro de 24 horas como metabólitos. A meia-vida do fármaco pode ser prolongada na presença de insuficiência hepática. lesão hepática anterior associada à isoniazida; reações adversas graves à isoniazida, como febre, calafrios e artrite; doença hepática aguda de qualquer etiologia, histórico de reação de hipersensibilidade à isoniazida, incluindo hepatite medicamentosa(13).

O exato mecanismo de ação pelo qual a **pirazinamida** inibe o crescimento da *Mycobacterium tuberculosis* é desconhecido. A pirazinamida é tuberculostática em pH ácido e mostra-se eficaz contra microrganismos intracelulares em macrófagos. Sua atividade contra *M. tuberculosis* é altamente dependente do pH. É quase inativa em pH neutro; em pH 5,5 o MIC é 16-32 mg/L. Outras micobactérias são resistentes. Sua ação, que depende da conversão intracelular para ácido pirazinóico é bactericida para *M. tuberculosis*, mas evidentemente não para outras micobactérias. A pirazinamida é bem absorvida pelo trato gastrointestinal e atinge o pico das concentrações plasmáticas dentro de 2 horas. As concentrações plasmáticas geralmente variam de 30 a 50 mcg/mL, com doses de 20 a 25 mg/kg. É amplamente distribuída



nos tecidos e fluidos corporais, incluindo o fígado, os pulmões e o líquido cefalorraquidiano. Está associado em aproximadamente 10% a proteínas plasmáticas. A meia-vida plasmática da pirazinamida é de 9 a 10 horas em pacientes com função renal e função hepática normais. A meia-vida do fármaco pode ser prolongada em pacientes com disfunções renal ou hepática. Dentro de 24 horas, cerca de 70% de uma dose oral de pirazinamida é excretada pela urina, principalmente por filtração glomerular. Cerca de 4% a 14% da dose é excretada como fármaco inalterado; o restante é excretado como metabólitos. a pirazinamida é contraindicada em pacientes que são conhecidos por serem hipersensíveis à pirazinamida. Os pacientes devem ter um valor basal de ácido úrico sérico e determinações de função hepática. Os pacientes com doença hepática pré-existente ou aqueles pacientes com risco aumentado de hepatites relacionado ao uso de drogas (ex: alcoólatras) devem ser acompanhados de perto(13).

Os fármacos já fazem parte dos esquemas de tratamento preconizados pelo Ministério da Saúde desde 1979 e estão constante da Relação Nacional de Medicamentos (RENAME) (8).

O forma dispersível foi considerada pela OMS, intercambiável com os respectivos medicamentos de referência(14).

**Nome comercial:** NA

**Fabricante:** Macleods Pharmaceuticals Limited

**Demandante:** CGPNCT/SVS

**Data da solicitação:** 23/11/2018

**Indicação aprovada na Anvisa:** A forma dispersível não possui registro na Anvisa. A aquisição será feitas por organismos multilaterais internacionais, para uso em programas de saúde pública pelo Ministério da Saúde e suas entidades vinculadas conforme os requisitos do art. 8º, § 5º, da Lei nº 9.782/1999. A indicação constante na OMS é para o tratamento de tuberculose causada por Mycobacterium tuberculosis sensível ao medicamento, em crianças com peso entre 4 kg e 24 kg. .

**Indicação proposta pelo demandante:** Tratamento da tuberculose pediátrica

**Posologia e Forma de Administração:**



O tratamento da TB é realizado em duas fases: uma fase intensiva, com duração de dois meses, que consiste na tomada dos medicamentos rifampicina, isoniazida e pirazinamida, e uma fase de manutenção, com duração de quatro meses, na qual são tomados apenas os medicamentos rifampicina e isoniazida.

**QUADRO 2 ESQUEMAS DE TRATAMENTO**

Idade	Peso médio (kg) <sup>b,c</sup>	Fase do tratamento	Medicamento	Quantidade medicamento/dia <sup>d</sup>	Quantidade medicamento por fase/tratamento
> 1 ano	7,6	Intensiva	DFC pediátrica (RHZ)	1 cp	60
		Manutenção	DFC pediátrica (RH)	1 cp	120
1 a 4 anos	12,9	Intensiva	DFC pediátrica (RHZ)	3 cp	180
		Manutenção	DFC pediátrica (RH)	3 cp	360
5 a 9 anos	23,9	Intensiva	DFC pediátrica (RHZ)	4 cp	240
		Manutenção	DFC pediátrica (RH)	4 cp	480

Legenda: DFC- Dose fixa combinada; RZH(combinação Rifampicina+Isoniazida+ Pirazinamda); RH(combinação Rifampicina+Isoniazida)

**O medicamento deve ser dissolvido em água e ter todo o conteúdo ingerido. A solução deve ser utilizada em até 10 minutos(15,16).**

**Preço proposto para incorporação:**

O medicamento não possui registro no Brasil e deve ser adquirido via organismo internacional de acordo como § 5º, do art. 8º da Lei 9782/1999 e no §4º do art. 7º do Decreto Nº 8.077, de 14 de agosto de 2013.

b Média estimada a partir das curvas de crescimento da Organização Mundial de Saúde (DE ONIS, 2006)

c Estimativa a partir do peso médio de cada faixa etária

d Dose próxima disponível



**QUADRO 3 APRESENTAÇÃO E PREÇO(17)**

APRESENTAÇÃO	Preço proposto para a incorporação <sup>e</sup>	preço unitário (US\$)	Preço unitário R\$
RH Blister 84 comprimidos dispersíveis	US\$ 2.87	US\$ 0.0342	R\$ 0,13
RHZ Blister 84 comprimidos dispersíveis	US\$ 3.60	US\$ 0.0428	R\$ 0,17

<sup>e</sup>Global Drug Facility - APRIL 2019 MEDICINES CATALOG (acessar em: <http://www.stoptb.org/assets/documents/gdf/drugsupply/GDFMedicinesCatalog.pdf>)



#### 4. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA CIENTÍFICA

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário da dose combinada fixa de Rifampicina 75 mg + Isoniazida 50 mg + pirazinamida 150 mg) e Rifampicina 75 mg + Isoniazida 50 mg , para se em pacientes menores de 10 anos de idade apresentando tuberculose, visando avaliar a sua incorporação no Sistema Único de Saúde.

- P: Pacientes menores de 10 anos de idade apresentando tuberculose  
I: Dose fixa combinada de rifampicina 75mg + isoniazida 50mg + pirazinamida 150mg seguida de rifampicina 75mg + isoniazida 50mg.  
C: Rifampicina 20 mg/ml (2%), Rifampicina + isoniazida 150 mg + 75 mg, Isoniazida 100 mg, Pirazinamida 30 mg/ml (3%)  
O: Cura, tratamento completo (cura sem comprovação laboratorial), hepatotoxicidade, óbito, adesão

**Pergunta:** O uso do Dose fixa combinada de rifampicina 75mg + isoniazida 50mg + pirazinamida 150mg seguida de rifampicina 75mg + isoniazida 50mg.é eficaz, seguro e custo-efetivo em pacientes com Pacientes menores de 10 anos de idade apresentando tuberculose quando comparado ao(s) Rifampicina 20 mg/ml (2%), Rifampicina + isoniazida 150 mg + 75 mg, Isoniazida 100 mg, Pirazinamida 30 mg/ml (3%).

##### 4.1. Busca na literatura

Com base na pergunta PICO estruturada, foram realizadas buscas no Medline; LILACS e EMBASE. A estratégias de busca e o número de artigos recuperados estão descritos a seguir:

#### QUADRO 4 ESTRATÉGIA DE BUSCAS

Base	Estratégia de busca	Nº de artigos encontrados
Medline	((((((("Rifampin"[Mesh]) OR Rifampin) OR rifampicin)) AND ((("Isoniazid"[Mesh]) OR Isoniazid)) AND ((("Pyrazinamide"[Mesh]) OR Pyrazinamide))) AND (((((((("Tuberculosis"[Mesh]) OR Tuberculosis) OR "Mycobacterium tuberculosis"[Mesh]) OR "Mycobacterium tuberculosis") OR "Koch's Disease") OR "Kochs Disease") OR "Mycobacterium tuberculosis Infection") OR "Mycobacterium tuberculosis Infections") OR "Tuberculoses") OR "TB")) AND (((((((("Pediatrics"[Mesh]) OR Pediatrics) OR paediatric) OR "Child"[Mesh]) OR Child) OR children) OR "Adolescent"[Mesh]) OR Adolescent)	697



<b>Lilacs</b>	tw@tuberculosis AND treatment AND children) AND (instanc:"region"l") AND ( db("LILA"S") AND type_of_study("systematic_revie"s" O" "clinical_tria"s" O" "coho"t" O" "case_contr"l" O" "guideli"e" O" "evidence_synthes"s" O" "overvi"w"))	43
<b>Embas'</b>	'chi'd'/exp AND('tuberculos's'/exp O' 'mycobacterium tuberculosis infecti'n' O' 'active tuberculos's' O' 'chronic tuberculos's' O' 'minimal tuberculos's' O' 'minimum tuberculos's' O' 'tuberculos's' O' 'tuberculosis, cardiovascul'r' O' 'tuberculosis, endocri'e' O' 'tuberculous infecti'n' O' 'tuberculous lesi'n') AN' 'rifampic'n'/exp AN' 'isoniaz'd'/exp AN' 'pyrazinami'e'/exp AND ([systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [embase]/lim	73

Após a exclusão de duplicatas e posterior exclusão das referências que não respondiam a pergunta PICO, duas revisões sistemáticas com metanálise foram selecionadas.

#### 4.2. Evidência Clínica

A combinação Rifampicina, Isoniazida e Pirazinamida vem sendo utilizada desde os anos 70 para o tratamento da tuberculose(1).

A evidência clínica quanto ao uso da DFC é escassa. Uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados (Gallardo, 2016) comparou combinações em dose fixas versus formulações simples para o tratamento da tuberculose pulmonar(18).

A revisão incluiu 13 ensaios clínicos randomizados, publicados entre 1987 e 2015, que incluíram 5824 participantes com diagnóstico recente de TB pulmonar em países com alta prevalência da doença e com idade a partir dos 15 anos.

A revisão não detectou diferença significativa entre as estratégias farmacologias em relação a falha de tratamento(RR 1,28, IC95% 0,82 a 2,00), morte (RR 0,96, IC 95% 0,56 a 1,66), eventos adversos (RR 1,45 IC 95% 0,90 a 2,33) e eventos que levassem a a descontinuação do tratamento (RR 0,56 IC 95% 0,56 a 1,66) concluindo que a combinação em dose fixa e a formulações simples provavelmente tem um efeito similar.



Há importantes limitações neste estudo. Além da população ter sido a de pacientes acima de 15 anos de idade, apenas 3 dos estudos incluídos descreveram a participação de pacientes portadores de HIV, assim a extrapolação dos resultados devem ser vista com cautela.

Uma revisão sistemática de cinco ensaios clínicos randomizados e com 3502 pacientes da Africa, Ásia e America Latina não demonstrou diferenças significativas entre a terapia combinada de dose fixa e de quatro medicamentos e a terapia de doses individualizadas em termos de conversão de cultura após 2 a 6 meses de tratamento. Também não demonstrou diferenças na incidência global de efeitos adversos, mas demonstrou na metanálise, uma chance 1,65 vezes maior de efeitos gastrintestinais do tratamento com medicamentos separados comparados com a dose fixa(19).

Os dados do SINAN(2017) relatam uma porcentagem de cura dos casos novos de TB de 71,4% para a população geral(20). Para a população com idade menor de 10 anos, a taxa calculada de cura de casos novos com confirmação laboratorial foi de 77%,76,5 e 66,1% para os anos de 2015, 2016 e 2017 respectivamente(21)<sup>f</sup>.

Não foram encontrados estudos que avaliassem diretamente a dose fixa na forma de comprimidos dispersíveis as formulações hoje disponíveis para o tratamento da tuberculose pediátrica, assim não é possível determinar sua superioridade, embora elas sejam consideradas intercambiáveis(15,16).

---

<sup>f</sup> Dados atualizados em 01/2019, sujeitos a revisão.



## 5. AVALIAÇÃO ECONÔMICA

A análise das evidências científicas em relação ao uso da dose fixa combinada na população não demonstrou diferenças entre as formas farmacêuticas em relação aos principais desfechos. Desta forma, optou-se por uma análise de custo-minimização(22,23).

Para a definição do custo, foi utilizada a taxa de câmbio de R\$ 3,90 equivalente a taxa média de câmbio para o mês de abril de 2019(24) e a dose foi calculada, considerando-se o peso médio ponderado pelo número de pacientes(21) Os custos referentes as doses individualizadas foram obtidas de dados de últimas compras realizadas pelo Ministério da Saúde.

TABELA 1 PREÇO UNITÁRIO DOS MEDICAMENTOS

Descrição item	Unidade de fornecimento	Custo unitário da última aquisição	Custos por unidade/dose
Isoniazida, 100 mg	Comprimido	R\$ 0,07	R\$ 0,065
Pirazinamida, 30 mg/ml, suspensão oral	Frasco (150 ml)	R\$ 2,53	R\$ 0,017
Rifampicina, 20 mg/ml, suspensão oral	Frasco (50 ml)	R\$ 1,40	R\$ 0,028
RH	comprimidos dispersíveis	NA	R\$ 0,162
RHZ	comprimidos dispersíveis	NA	R\$ 0,203

A análise de custo-minimização é um tipo de análise econômica onde se pressupõe que os desfechos são equivalentes. Assim, apenas os custos das intervenções são comparados. Embora de utilidade limitada, a AMC se mostra vantajosa quanto a avaliação de tecnologias que apresentem bioequivalência. O resultado do custo-minimização está relatado no quadro 5.



## QUADRO 5 CUSTO MINIMIZAÇÃO

Medicamento	Fase do tratamento	Quantidade medicamento/dia	Quantidade medicamento por fase/tratamento	Custo/fase	Custo do tratamento
RHZ/RH apresentação dispersível	Intensiva	3 cp RHZ	180	R\$ 23,99	R\$ 84,04
	Manutenção	3 cp RH	360	R\$ 60,05	
Rifampicina 20 mg/mL	Intensiva	12 mL	720	R\$ 20,16	R\$ 102,10
Isoniazida 100 mg		2 cp	120	R\$ 7,80	
Pirazinamida 30 mg/mL		18 mL	1080	R\$ 18,22	
Rifampicina 20 mg/mL	Manutenção	12 mL	1440	R\$ 40,32	
Isoniazida 100 mg		2 cp	240	R\$ 15,60	

A substituição da forma individualizada pela apresentação dispersível da dose fixa combinada para o tratamento de tuberculose em crianças com idade menor que 10 anos seria responsável por uma economia estimada em R\$ 18,06 reais por tratamento.

O custo-minimização tem a utilização limitada. A premissa principal para sua utilização é que haja equivalência nos desfechos relacionados as a terapia comparadas. No entanto, apenas há evidencia indireta para utilização da dose fixa em crianças abaixo de 10 anos que corroborem a afirmativa.

Foi utilizada como premissa para o cálculo dos custos associados ao tratamento, a média ponderada das estimativas de peso, tendo-se como base os dados referentes a pacientes diagnosticados com TB no ano de 2017 segundo o SINAN e extrapolados conformes as curvas de crescimento adotadas pela OMS. Há uma grande incerteza associada ao dado, uma vez que não há dados robustos sobre o peso médio destes pacientes.

O medicamento é adquirido por importação e tem o preço cotado em dólares. A flutuação do câmbio pode levar a uma importante incerteza quanto a manutenção da economia aferida na análise. Embora seja possível que ocorra uma elevação da taxa de câmbio, apenas a um valor a partir de R\$ 4,74 por dólar (+21%) haveria uma inversão quanto a vantagem em termos de custo por tratamento da forma forma individualizada frente a dose fixa.



## 6. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

### 6.1. População

A incidência foi calculada a partir do registro de novos casos do SINAN(2017) e tendo como base a estimativa para a população brasileira nas faixas etárias de <1 ano, 1 a 4 anos e entre 5 e 9 anos para o ano de 2017, conforme descrito no quadro 6.

Ano/Faixa etária	<1 ano	0 a 4 anos	5 a 9 anos
<b>2017</b>	11,28	4,62	3,12

A incidência foi utilizada para estimar o número de novos casos para anos de 2020 a 2024. As estimativas estão na tabela 2.

**TABELA 2 IMPACTO ORÇAMENTÁRIO ESTIMATIVA DA POPULACAO E DA INCIDENCIA**

Ano	2020	2021	2022	2023	2024
<b>populacao &lt;1 ano</b>	2942121	2921370	2897539	2871011	2843515
<b>Populacao 0 a 4 anos</b>	11788190	11781911	11777984	11698044	11608840
<b>Populacao 5 a 9 anos</b>	14650311	14689394	14695773	14762671	14773628
<b>Novos casos &lt;1 ano</b>	332	329	327	324	321
<b>Novos Casos 0 a 4 anos</b>	545	544	544	541	536
<b>Novos casos 5 a 9 anos</b>	458	459	459	461	462

### 6.2. Impacto orçamentário

O impacto orçamentário da substituição da dose fixa combinada pela dose fixa na apresentação dispersível foi realizada para um horizonte de 5 anos (2020-2024).

**TABELA 3 IMPACTO ORÇAMENTÁRIO (EM REAIS)**

	2020	2021	2022	2023	2024	Total
<b>Cenário padrão</b>	122.307,97	122.314,48	122.185,91	121.964,34	121.481,83	610.254,53
<b>Cenário com DFC</b>	98.337,78	98.605,76	98.648,72	98.303,66	98.118,99	492.014,91
<b>Impacto incremental</b>	<b>-23.970,19</b>	<b>-23.708,72</b>	<b>-23.537,19</b>	<b>-23.660,68</b>	<b>-23.362,84</b>	<b>-118.239,621</b>



Para o cálculo do impacto orçamentário apenas foram considerados os custos de aquisição do medicamento. A dose média foi calculada por faixa etária e estimada a partir das curvas de crescimento adotadas pela Organização Mundial de Saúde(25).

No cenário base, considerando dólar a R\$ 3,897, foram estimados um impacto de R\$ 610.254,53 com a DFC padrão e de R\$ 492.014,91 com a DFC dispersível. A substituição geraria um impacto orçamentário negativo de R\$ 118.239,62 em 5 anos.

Como se trata de um medicamento a ser adquirido via organismos internacionais e com o preço cotado em dólares americanos, foram elaborados dois cenários prevendo a variação do dólar em 10%.

Com uma redução em 10% do valor base da taxa de câmbio (\$ 1.00 = R\$ 3,51) o impacto orçamentário calculado foi de R\$ 166.936,09 em 5 anos.

**TABELA 4 IMPACTO ORÇAMENTÁRIO TAXA DE CÂMBIO -10%**

	2020	2021	2022	2023	2024	Total
<b>Impacto com DFC padrão</b>	122.307,97	122.314,48	122.185,91	121.964,34	121.481,83	610.254,53
<b>Impacto com DFC dispersível</b>	88.604,94	88.846,40	88.885,10	88.574,20	88.407,81	443.318,44
<b>Impacto incremental</b>	<b>-33.703,03</b>	<b>-33.468,09</b>	<b>-33.300,80</b>	<b>-33.390,14</b>	<b>-33.074,03</b>	<b>-166.936,09</b>

Um segundo cenário, que variou em mais 10% a taxa de câmbio (\$ 1.00 = R\$ 4,29) resultou em um impacto de R\$ negativo de R\$ 68.420,88 em 5 anos.

**TABELA 5 IMPACTO ORÇAMENTÁRIO TAXA DE CÂMBIO +10% (EM REAIS)**

	2020	2021	2022	2023	2024	Total
<b>Impacto com DFC padrão</b>	122.307,97	122.314,48	122.185,91	121.964,34	121.481,83	610.254,53
<b>Impacto com DFC dispersível</b>	108.294,93	108.590,04	108.637,35	108.257,35	108.053,99	541.833,65
<b>Impacto incremental</b>	<b>-14.013,04</b>	<b>-13.724,44</b>	<b>-13.548,56</b>	<b>-13.706,99</b>	<b>-13.427,85</b>	<b>-68.420,88</b>





## **7. AVALIAÇÃO POR OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS**

A combinação rifampicina + isonizida + pirazinamida vem sendo usada como primeira linha no tratamento da tuberculose há décadas. A estratégia de utilização da dose fixa destes medicamentos é recomendado com sucesso pela OMS para o tratamento da tuberculose em adultos e em crianças. A dose fixa na forma dispersível é recomendada para o tratamento de tuberculose pediátrica e é considerada um avanço importante neste sentido.

Há um consenso nas diretrizes internacionais que o tratamento da tuberculose infantil deve ter uma fase intensiva com 3 ou 4 medicamentos, em geral com o esquema Rifampicina + Isoniazida + Pirazinamida (com adição do etambutol em casos de pacientes com HIV/AIDS) que tem como objetivo eliminar a maior parte dos bacilos presentes no paciente e uma fase de continuação (manutenção), onde se procura erradicar os bacilos quiescentes (26). Não há recomendações específicas relacionados a forma farmacêutica dispersível exceto pela OMS que recomenda formulações em dose fixa como parte das estratégias de combate a tuberculose.

## **8. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO**

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de localizar medicamentos potenciais para o tratamento da tuberculose pediátrica. Utilizou-se o termo “Pulmonary Tuberculosis”.

Foram considerados estudos clínicos de fase 3 ou 4 inscritos no ClinicalTrials, que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supramencionada. Não foram considerados ensaios clínicos realizados com a tecnologia avaliada no relatório. No entanto, as pesquisas apontaram não haver medicamentos nessas fases de desenvolvimento clínico para o tratamento da tuberculose pediátrica.



## 9. IMPLEMENTAÇÃO

Caso a formulação em dose fixa dispersível dos medicamentos (Rifampicina 75 mg + Isoniazida 50 mg + pirazinamida 150 mg) e Rifampicina 75 mg + Isoniazida 50 mg para tratamento a tuberculose em crianças seja incorporado ao SUS, este será disponibilizado pelo Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica e as responsabilidades pela sua aquisição e financiamento deverão ser pactuadas no âmbito da Comissão Intergestores Tripartite (CIT), respeitando-se a manutenção do equilíbrio financeiro entre as esferas de gestão do SUS e a garantia da linha de cuidado da doença. Nesse caso, as áreas responsáveis pela atenção ao paciente com tuberculose terão prazo máximo de cento e oitenta dias para efetivar sua oferta no SUS, de acordo com o artigo 25 do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011.

## 10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A dose fixa Rifampicina 75 mg + Isoniazida 50 mg + pirazinamida 150 mg e Rifampicina 75 mg + Isoniazida 50 mg vem sendo utilizada com sucesso no tratamento da tuberculose pediátrica há várias décadas sendo a taxa de cura, calculadas a partir de registros oficiais a principal evidência de efetividade do medicamento.

Em relação a utilização da dose fixa combinada, a evidência demonstra uma que não há diferenças em relação aos desfechos de mortalidade e cura quando comparado a dose simples do medicamento. Estes estudos não se referem a forma combinada dispersível e nem incluem a população de interesse sendo portanto, uma evidência indireta. No entanto, a dose fixa combinada dispersível mostrou bioequivalência a forma individualizada.

É importante ressaltar que a presente demanda se refere apenas a substituição da dose individualizada para a uma formulação em dose fixa combinada dispersível, sem haver modificação no regime farmacológico já recomendado. Embora as evidências sejam frágeis, espera-se um ganho na adesão ao tratamento, uma vez que a dose fixa tem um melhor regime posológico, conseqüentemente, espera-se desfecho melhores em termos de taxa de cura, redução do abandono, etc.

Considerando que as duas formas tem eficácia equivalente, os custos do medicamento, quando comparados gerariam uma economia de R\$ 18,06 reais por tratamento.



O impacto orçamentário, tomando-se como base o câmbio a R\$ 3,51 por dólares americanos foi calculado em R\$ - 118.239,62 Tendo-se a taxa de câmbio como parâmetro mais suscetível a grandes variações, esta economia poderia ser de R\$ -166.936,09 a R\$ - 68.420,88 em 5 anos.

#### **11. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC**

Pelo exposto, a CONITEC, em sua 78ª reunião ordinária, realizada no dia 05 de junho de 2019, recomendou a incorporação da dose fixa combinada de Rifampicina 75 mg + isoniazida 50 mg + pirazinamida 150 mg e Rifampicina 75 mg + isoniazida 50 mg comprimidos dispersíveis. Considerou que além de ter possível custo menor por tratamento, os fármacos que compõe a a tecnologia demandada tem sido utilizadas com sucesso no tratamento da tuberculose pediátrica há décadas. A nova apresentação, em dose fixa combinada na forma dispersível, tem potencial de ser mais aceitável para a população pediátrica o que permite considera-la uma estratégia efetiva para aumentar a adesão ao tratamento e conseqüentemente as taxas de curas da doença na população pediátrica.



## 12. REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil. 2ª edição. Brasília-DF: Ministério da Saúde; 2018.
2. Carvalho I, Goletti D, Manga S, Silva DR, Manissero D, Migliori G. Managing latent tuberculosis infection and tuberculosis in children. *Pulmonology*. abril de 2018;24(2):106–14.
3. Schaaf HS, Garcia-Prats AJ, Donald PR. Antituberculosis drugs in children. *Clin Pharmacol Ther*. setembro de 2015;98(3):252–65.
4. Lamb GS, Starke JR. Tuberculosis in Infants and Children. *Microbiol Spectr*. abril de 2017;5(2).
5. Graham SM, Grzemska M, Gie RP. The background and rationale for a new fixed-dose combination for first-line treatment of tuberculosis in children. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis*. dezembro de 2015;19 Suppl 1:3–8.
6. WHO | Treatment of tuberculosis in children. [Internet]. WHO. [citado 31 de maio de 2019]. Disponível em: <https://www.who.int/tb/publications/tb-children-rapidadvice/en/>
7. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. Geneva: World Health Organization; 2015.
8. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil. 1ª edição. Brasília-DF: Ministério da Saúde; 2011. (A. NORMAS E MANUAIS TÉCNICOS).
9. Connor J, Rafter N, Rodgers A. Do fixed-dose combination pills or unit-of-use packaging improve adherence? A systematic review. *Bull World Health Organ*. dezembro de 2004;82(12):935–9.
10. Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S, Messerli FH. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. *Am J Med*. agosto de 2007;120(8):713–9.
11. Blomberg B, Spinaci S, Fourie B, Laing R. The rationale for recommending fixed-dose combination tablets for treatment of tuberculosis. *Bull World Health Organ*. 2001;79(1):61–8.
12. Svensson EM, Yngman G, Denti P, McIlleron H, Kjellsson MC, Karlsson MO. Evidence-Based Design of Fixed-Dose Combinations: Principles and Application to Pediatric Anti-Tuberculosis Therapy. *Clin Pharmacokinet*. maio de 2018;57(5):591–9.
13. FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ - FARMANGUINHOS. BULA DO PROFISSIONAL DA SAÚDERIFAMPICINA+ISONIAZIDA+PIRAZINAMIDA+ETAMBUTOL [Internet]. 2016 [citado 4 de abril de 2019]. Disponível em: [http://www.far.fiocruz.br/wp-content/uploads/2017/06/Farmanguinhos-rifampicina-isoniazida-pirazinamida-etambutol\\_-Bula\\_-Profissional-.pdf](http://www.far.fiocruz.br/wp-content/uploads/2017/06/Farmanguinhos-rifampicina-isoniazida-pirazinamida-etambutol_-Bula_-Profissional-.pdf)
14. World Health Organization(WHO). WHO Public Assessment Reports [Internet]. 2018 [citado 4 de abril de 2019]. Disponível em: <https://extranet.who.int/prequal/sites/default/files/TB309part6v1.pdf>
15. TB302 | WHO - Prequalification of Medicines Programme [Internet]. [citado 30 de maio de 2019]. Disponível em: <https://extranet.who.int/prequal/WHOPAR/tb302>
16. TB309 | WHO - Prequalification of Medicines Programme [Internet]. [citado 30 de maio de 2019]. Disponível em: <https://extranet.who.int/prequal/WHOPAR/tb309>
17. Stop TB Partnership | Global Drug Facility Catalog [Internet]. [citado 30 de maio de 2019]. Disponível em: <http://www.stoptb.org/assets/documents/gdf/drugsupply/GDFMedicinesCatalog.pdf>
18. Gallardo CR, Rigau Comas D, Valderrama Rodríguez A, Roqué i Figuls M, Parker LA, Caylà J, et al. Fixed-dose combinations of drugs versus single-drug formulations for treating



- pulmonary tuberculosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 17 de maio de 2016;(5):1–142.
19. Lima GC, Silva EV, Magalhães P de O, Naves JS. Efficacy and safety of a four-drug fixed-dose combination regimen versus separate drugs for treatment of pulmonary tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Braz J Microbiol.* junho de 2017;48(2):198–207.
  20. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico nº 09: Brasil Livre da Tuberculose: evolução dos cenários epidemiológicos e operacionais da doença. 2019.
  21. Ministério da Saúde/SVS - Sistema de Informação de Agravos de Notificação - Sinan Net [Internet]. [citado 20 de maio de 2019]. Disponível em: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0203&id=31009407&VObj=http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinanet/cnv/tuberc>
  22. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas : Diretriz de Avaliação Econômica. 2ª edição. Ministério da Saúde; 2014. 132 p.
  23. RASCATI, Karen L. Introdução a farmacoeconomia. Porto Alegre: Artmed; 2010.
  24. Brasil. Banco Central do Brasil. Indicadores econômicos consolidados [Internet]. [citado 30 de maio de 2019]. Disponível em: <https://www.bcb.gov.br/estatisticas/indicadoresconsolidados>
  25. Weltgesundheitsorganisation, Onis M de, Weltgesundheitsorganisation, organizadores. WHO child growth standards: length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age ; methods and development. Geneva: WHO Press; 2006. 312 p.
  26. Berti E, Galli L, Venturini E, de Martini M, Chiappini E. Tuberculosis in childhood: a systematic review of national and international guidelines. *BMC Infect Dis.* 2014;14(Suppl 1):S3.