

ATUALIZAÇÃO NO TRATAMENTO DA TUBERCULOSE SENSÍVEL: evidências e aplicabilidade dos novos esquemas terapêuticos encurtados

Maria Clara Simões da Motta Telles Ribeiro

Médica Pneumologista da Universidade Federal do Rio de Janeiro

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0006-8049-6094>

Resumo

A tuberculose permanece como uma das principais causas de morte por agente infeccioso no mundo, afetando mais de 10 milhões de pessoas anualmente. Embora prevenível e curável, o tratamento padrão de seis meses para tuberculose sensível representa um desafio à adesão e pode levar a desfechos desfavoráveis, incluindo o desenvolvimento de resistência. Nesse contexto, a composição de esquemas terapêuticos encurtados é um objetivo histórico no manejo da tuberculose. Ensaios clínicos publicados recentemente demonstraram resultados favoráveis em esquemas de quatro meses de duração, abrindo caminho para sua incorporação nas diretrizes internacionais. Para adultos e adolescentes acima de 12 anos, o esquema de quatro meses com rifapentina, isoniazida, pirazinamida e moxifloxacino (2HPZM/2HPM) demonstrou não inferioridade ao tratamento padrão no Estudo 31, sendo recomendado pela OMS para casos de tuberculose pulmonar confirmada microbiologicamente e com sensibilidade aos fármacos do esquema. Para crianças e adolescentes entre 3 meses e 16 anos com formas não graves de tuberculose, o estudo SHINE demonstrou que o esquema de quatro meses (2RHZ(E)/2RH) é não inferior ao padrão de seis meses, com menor custo e boa adesão, tendo sido incorporado pelo Ministério da Saúde do Brasil em 2024. Apesar dos avanços, a implementação enfrenta barreiras como disponibilidade limitada da rifapentina, ausência de doses fixas combinadas completas e necessidade de infraestrutura diagnóstica adequada. No Brasil, o esquema encurtado para adultos ainda não está disponível no SUS, permanecendo o esquema básico de seis meses como padrão universal para TB-S.

Palavras-chave: Tuberculose, tuberculose pediátrica, Tratamento encurtado, Rifapentina.

Abstract

Tuberculosis remains one of the leading causes of death from infectious agents worldwide, affecting more than 10 million people annually. Although preventable and curable, the standard six-month treatment for drug-susceptible tuberculosis poses adherence challenges and may lead to unfavorable outcomes, including the development of resistance. In this context, the development of shortened therapeutic regimens has been a longstanding goal in tuberculosis management. Recently published clinical trials have demonstrated favorable results with four-month regimens, paving the way for their incorporation into international guidelines. For adults and adolescents over 12 years of age, the four-month regimen with rifapentine, isoniazid, pyrazinamide, and

moxifloxacin (2HPZM/2HPM) demonstrated non-inferiority to standard treatment in Study 31, and is recommended by the WHO for cases of microbiologically confirmed pulmonary tuberculosis with susceptibility to the regimen's drugs. For children and adolescents between 3 months and 16 years of age with non-severe forms of tuberculosis, the SHINE study demonstrated that the four-month regimen (2RHZ(E)/2RH) is non-inferior to the six-month standard, with lower cost and good adherence, having been incorporated by the Brazilian Ministry of Health in 2024. Despite these advances, implementation faces barriers such as limited availability of rifapentine, the absence of complete fixed-dose combinations, and the need for adequate diagnostic infrastructure. In Brazil, the shortened regimen for adults is not yet available through the SUS (Unified Health System), with the six-month basic regimen remaining the universal standard for drug-susceptible TB.

Keywords: tuberculosis, pediatric tuberculosis, short-course therapy, rifapentine.

Introdução

A tuberculose (TB) permanece como uma das doenças mais mortais da civilização atual, apesar de ser prevenível e curável¹. A TB afeta mais de 10 milhões de pessoas anualmente² e em 2024 estima-se que 1,23 milhões de pessoas morreram da doença, que reemergiu como principal causa de morte por um único agente infeccioso após a pandemia de COVID-19².

Há mais de duas décadas o tratamento padronizado para a tuberculose sensível (TB-S) consiste em um esquema de seis meses de duração, com dois meses de fase intensiva contendo rifampicina (R), isoniazida (H), pirazinamida (Z) e etambutol (E) e quatro meses de fase de manutenção com R e H³. Com esse esquema, espera-se que mais de 85% dos pacientes tenham sucesso no tratamento. No entanto, a duração prolongada é um desafio e pode levar a maiores taxas de abandono e desfechos desfavoráveis, incluindo formas resistentes de tuberculose^{3,4}.

Nesse cenário, esforços têm sido feitos para composição de esquemas de menor duração. Em 2022, a publicação mais recente da Organização Mundial da Saúde (OMS) incluiu nas recomendações de tratamento de TBS um esquema com quatro meses de duração com rifapentina (P), isoniazida, pirazinamida e moxifloxacino (M) em casos selecionados na população acima de 12 anos⁴. Além disso, para formas não graves em crianças entre 3 meses e 16 anos, o esquema padronizado com rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol também pode ser encurtado, com apenas dois meses de fase

de manutenção⁴. Em 2025, um consenso da ATS, ERS, CDC e IDSA endossou estas recomendações, com os esquemas encurtados já sendo utilizados em diversos países⁵. Discutiremos nesse artigo as evidências, indicações e aplicabilidade de tais esquemas.

Esquemas terapêuticos encurtados para TBS na população acima de 12 anos de idade

Recomendação atual OMS: Pessoas com pelo menos 12 anos diagnosticadas com tuberculose pulmonar sensível podem receber um esquema de quatro meses com isoniazida, rifapentina, moxifloxacino e pirazinamida.⁴

Bases farmacológicas da recomendação:

Rifapentina: O grupo das rifamicinas, tradicionalmente representado pela rifampicina, tem excelente atividade bactericida e esterilizante contra o *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb), atuando na prevenção de resistência e constituindo pilar fundamental do tratamento antituberculose⁶. A rifapentina é uma rifamicina semissintética com a inclusão de um grupo ciclopentil em sua estrutura. Essa alteração molecular garante características farmacológicas desejáveis, tais como redução da concentração inibitória mínima (MIC) contra o Mtb, maior penetração intracelular e tempo de meia vida mais longo⁷. Análises combinadas de estudos prévios demonstraram maior eficácia da droga na dose de 1200mg/dia⁸.

Moxifloxacino: As quinolonas, inibidoras da enzima DNA gyrase do Mtb, apresentam importante sinergismo ao aumentar o efeito bactericida e esterilizante de outros fármacos anti-TB⁹. Além disso, o moxifloxacino especialmente atinge elevadas concentrações intracelulares nos macrófagos, aumentando a penetração do tratamento em lesões crônicas¹⁰. Historicamente preservadas como agentes de segunda linha em esquemas alternativos para TB-S ou primeira linha em TB-DR, as quinolonas apresentam um bom perfil de segurança com poucos efeitos adversos, sendo bem toleradas pela maioria dos pacientes^{4,9,11}.

Evidências disponíveis

O “Estudo 31” foi o primeiro ensaio clínico a atingir resultados favoráveis com esquemas encurtados¹². Publicado em 2021, é um estudo multicêntrico, randomizado e controlado de não inferioridade, no qual foram comparados três braços: o esquema padrão de 6 meses (2RHZE/4RH) com dois esquemas de 4 meses de duração com rifapentina (dose 1200mg), sendo um deles mantendo as outras medicações (2HPZE/2HP) e o outro substituindo o etambutol por moxifloxacino (dose 400mg), e incluindo a fluoroquinolona durante a fase de manutenção (2HPMZ/2HPM). No estudo, apenas o braço com rifapentina e moxifloxacino (2HPMZ/2HPM) demonstrou não inferioridade ao tratamento padrão¹². Foram incluídos pacientes de 12 anos ou mais, com tuberculose em sua forma pulmonar, com baciloscopia positiva ou teste rápido molecular (Xpert/MTBRif) com carga estimada média ou alta e cultura com sensibilidade à rifampicina, isoniazida e moxifloxacino. Foram incluídos pacientes com formas extensas de doença pulmonar, mas não com formas extrapulmonares (abdominal, sistema nervoso central, forma disseminada) de TB. Em relação às características dos pacientes, pessoas vivendo com HIV com uma contagem de CD4 de pelo menos 100 células/mm³ foram incluídas. Foram excluídos pacientes com peso inferior a 40kg, menores de 12 anos, gestantes, puérperas e mulheres em amamentação¹².

Outras combinações testadas em regimes de quatro meses - como aumento da dose de rifampicina (RIFASHORT¹³), substituição do etambutol ou isoniazida por moxifloxacino (REMOxTB¹⁴), inclusão da clofazimina no regime padrão (Clo-Fast¹⁵) - falharam em demonstrar não inferioridade em relação ao tratamento padrão. No caso da clofazimina, observou-se aumento nos eventos adversos^{15,16}. Uma revisão sistemática publicada em 2021 que avaliou majoritariamente estudos com substituição de rifampicina ou isoniazida por quinolonas concluiu que os esquemas encurtados não deveriam ser recomendados, especialmente pelo aumento de recidivas no grupo tratado com esquemas de quatro meses¹⁷.

O estudo TRUNCATE-TB¹⁸, publicado em 2023, foi um estudo multicêntrico, randomizado e aberto que comparou o tratamento padrão de 6 meses (grupo A) com outras quatro estratégias: RHZE e linezolida (grupo B), RHZE e clofazimina (grupo C),

rifapentina, isoniazida, pirazinamida, linezolida e levofloxacino (grupo D), e bedaquilina e linezolida com isoniazida, pirazinamida e etambutol (grupo E). Os pacientes dos grupos experimentais recebiam 5 fármacos por 8 semanas, com extensão do tratamento até 12 semanas caso sinais de doença ativa após os dois primeiros meses. O desfecho principal foi morte, TB ativa ou em tratamento. Apenas o grupo E não apresentou inferioridade ao tratamento padrão, embora com maior taxa de recidiva e retratamento durante as 96 semanas de acompanhamento (17% versus 3%). As recidivas pós-esquema encurtado não foram inicialmente consideradas falhas terapêuticas, com a justificativa de que os pacientes permaneceriam vinculados ao serviço de saúde. Esta decisão metodológica foi revisada em 2024, quando nova análise exploratória do TRUNCATE¹⁹, considerando recorrência como desfecho desfavorável, falhou em demonstrar não inferioridade dos esquemas encurtados.

Em 2024, o estudo SimpliciTb²⁰ avaliou a eficácia e segurança de um esquema de quatro meses de bedaquilina (B), pretonamida (Pa), moxifloxacino e pirazinamida comparado ao esquema padrão (RHZE) para TB-DS. O desfecho principal não foi alcançado, pois apesar de o esquema BPamZ ter reduzido o tempo até a negatificação de cultura do escarro, houve um número consideravelmente maior de eventos adversos levando a descontinuação do esquema, especialmente hepatopatias graves²⁰.

Embora o TRUNCATE-TB e SimpliciTb tenham apontado a bedaquilina como uma droga capaz de compor um esquema encurtado no tratamento de TB-DS¹⁸⁻²⁰, este é um fármaco protagonista no tratamento de tuberculose drogarresistente, indispensável para garantia do esquema oral de TBDR²¹. Por essa razão, atualmente seu uso está reservado ao tratamento das formas resistentes de tuberculose^{4,5}.

Aplicabilidade

Critérios para indicação

O esquema 2HPZM/2HPM está indicado para pessoas com mais de 12 anos com tuberculose em sua forma pulmonar comprovada microbiologicamente e sensível aos fármacos que compõe o esquema⁴. Conforme as evidências do Estudo 31, pessoas vivendo com HIV com contagem de CD4 > 100 céls/mm³ podem receber o tratamento encurtado^{4,12}. Em contrapartida, mulheres grávidas, puérperas ou que estejam

amamentando não devem utilizar o esquema, bem como pacientes se apresentando com formas extrapulmonares de TB (sistema nervoso central, abdominal, osteoarticular, disseminada). É importante destacar que no estudo, o esquema foi efetivo para formas extensas de doença pulmonar (incluindo doença cavitária)^{4,12}.

Diagnóstico e avaliação de sensibilidade

A avaliação de sensibilidade é fundamental para implementação do esquema encurtado, com destaque para a sensibilidade às rifamicinas e quinolonas para sucesso do tratamento. Embora seja o ideal, a realização universal de cultura e teste de sensibilidade aos antimicrobianos nos casos de TB não é uma realidade⁴. Nesse contexto, os testes rápidos moleculares, como o Xpert MTB/RIF e suas versões mais recentes, desempenham papel fundamental ao permitir a detecção simultânea do *Mycobacterium tuberculosis* e de resistência à rifampicina em poucas horas²². Em relação às quinolonas, plataformas moleculares de segunda geração como o XpertMTB/XDR²³ são capazes de detectar mutações associadas a esta classe, mas são pouco disponíveis e frequentemente reservadas aos casos de tuberculose droga resistente (TBDR)²⁴.

No cenário brasileiro, o GeneXpert está incorporado para o diagnóstico de TB e avaliação de resistência à rifampicina, devendo ser utilizado sempre que disponível³. Em relação às quinolonas, avalia-se a resistência genotípica através de testes de hibridização em linha (LPA), realizados em amostras de cultura positivas para MTB²⁵. Nas recomendações brasileiras, o LPA de segunda linha, que detecta mutações associadas a esta classe, está indicado apenas em casos de TBDR²⁵.

A recomendação da OMS é realização inicial de teste rápido molecular com avaliação de rifampicina (como Xpert MTB/RIF)²⁴. Em países com baixa prevalência de resistência às quinolonas, como o Brasil, casos de TB sensível a rifampicina podem receber o esquema encurtado sem necessidade de testar as quinolonas antes do início do esquema⁴. Em cenários de alta resistência, como Índia, China e Rússia, o teste de sensibilidade para às fluoroquinolonas é indispensável⁴.

Disponibilidade e custo das medicações

O custo com as medicações no esquema encurtado é significativamente maior que no esquema padrão. A rifapentina é o fármaco mais caro do esquema, sendo responsável por 90% do custo total das medicações do 2HPZM/2HPM⁴. Espera-se que o tratamento encurtado reduza gastos do sistema de saúde, com menos visitas à unidade de saúde, menor tempo de tratamento diretamente observado e menores taxas de hospitalização, o que pode justificar o custo elevado das medicações^{4,26}. Estudos analisando a custo efetividade do esquema ainda não foram realizados para avaliar os impactos globais no sistema de saúde.

Além disso, a rifapentina é pouco disponível globalmente²⁷. Apesar de listada como uma medicação essencial pela OMS²⁸, em 2020 apenas 13 países possuíam registro sanitário para uso. O consórcio *Global Drug Facility* auxilia a aquisição por países de baixa e média renda, mesmo sem registro nas agências regulatórias oficiais²⁹. No Brasil, está disponível apenas a associação de rifapentina com isoniazida para tratamento da infecção latente por tuberculose³⁰. A importação é feita através da Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS), com autorização da ANVISA, uma vez que não há registro pela agência de vigilância sanitária brasileira. Em relação aos outros países, a rifapentina tem registro para uso e comercialização nos Estados Unidos, Índia e China, mas não é aprovada pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA), o que dificulta seu uso na Europa^{27,29}.

Adesão e formulações disponíveis

Espera-se que um esquema de quatro meses resulte em menor taxa de abandono. No entanto, com as formulações disponíveis no momento – e sem doses fixas combinadas (DFC) que incluam todos os componentes – a fase de ataque com 2HPZM é composta por 9 a 15 comprimidos diários³¹, o que pode prejudicar a tomada correta das medicações. A fim de melhorar esse cenário, tem se buscado a disponibilização de comprimidos de 300mg de rifapentina^{1,4,32} (até recentemente a apresentação universal era 150mg), e estudos avaliam a possibilidade de redução da dose deste componente no esquema³³. Embora haja incentivo da OMS e outras instituições internacionais para a composição de comprimidos DFC, ainda não há formulações com a combinação de todos os fármacos do esquema. O Quadro 1 mostra a composição com menor número de

comprimidos atualmente disponíveis para uso, considerando uso do comprimido DFC de rifapentina e isoniazida (HP 300/300) desenvolvido inicialmente para o tratamento da infecção latente por tuberculose.

Quadro 1 - Composição da fase de ataque do esquema 2HPZM/2HPM

Peso (kg)	HP 300/300 mg	P 300 mg	Z 400 mg	Mfx 400 mg
40-49	1 comprimido	3 comprimidos	4 comprimidos	1 comprimido
50-64	1 comprimido	3 comprimidos	4 comprimidos	1 comprimido
≥ 65	1 comprimido	3 comprimidos	5 comprimidos	1 comprimido

HP: comprimido contendo isoniazida 300mg + rifapentina 300mg

P: comprimido contendo rifapentina 300mg

Z: comprimido contendo pirazinamida 400mg

Mfx: comprimido contendo moxifloxacino 400mg

Fonte: Medical Guidelines Medecins sans Frontiers, 2025³¹

Perspectiva do paciente

Entrevistas com pessoas em tratamento para TB reafirmam um desejo por um tratamento mais curto³⁴. Ainda assim, o elevado número de comprimidos, gasto com as medicações e sofrimento psíquico decorrentes do diagnóstico e do tratamento seguem sendo relatados. Esses dados reforçam que para além de um esquema mais breve, é necessária também uma abordagem holística que inclua a qualidade de vida pessoal como componente importante do processo terapêutico³⁵.

Situação no Brasil

No Brasil, todo tratamento para tuberculose é fornecido pelo Sistema Único de Saúde (SUS)³. O esquema encurtado ainda não foi avaliado pela CONITEC e não está disponível na rede pública. Dessa forma, para a população brasileira o esquema básico (2RHZE/4RH) continua sendo de recomendação e aplicação universal para TB-DS³.

Esquemas terapêuticos encurtados para TBS na população com idade entre 3 meses e 16 anos

Recomendação atual OMS: Em crianças e adolescentes com idade entre 3 meses e 16 anos e quadros de tuberculose não grave, sem evidência ou suspeita de resistência, um esquema de 4 meses (2RHZ(E)/2RH) deve ser utilizado⁴.

TB não grave é definida como: tuberculose ganglionar periférica, tuberculose ganglionar intratorácica sem obstrução de via aérea, tuberculose pleural não complicada ou tuberculose pulmonar paucibacilar, não cavitária, restrita a um lobo dos pulmões, sem padrão miliar. O etambutol deve ser utilizado em cenários de alta prevalência de HIV ou resistência à isoniazida⁴.

Em nota técnica publicada em 2024³⁶, o Ministério da Saúde aderiu a esta recomendação com ajustes para o cenário brasileiro, conforme quadro abaixo:

Quadro 2 - Regime do tratamento da TB Pulmonar segundo a faixa etária e gravidade da doença

Idade e Gravidade da TB	Duração e composição do regime do tratamento	
	Fase intensiva	Fase de manutenção
Bebê com idade ≤3 meses ou peso <4kg		
TB pulmonar de qualquer gravidade	2 RHZ ^a	4 RH ^b
Crianças e adolescentes > de 3 meses a <10 anos		
TB pulmonar não grave	2 RHZ ^a	2 RH ^b
TB pulmonar Grave	2 RHZ ^a	4 RH ^b
Crianças ≥ 10 anos e adolescentes < 16 anos		
TB pulmonar não grave	2 RHZE ^c	2 RH ^d
TB pulmonar Grave	2RHZE ^c	4RH ^d

a - RHZ: comprimido DFC pediátrica: rifampicina 75mg + isoniazida 50mg + pirazinamida 150mg

b - RH: comprimido DFC pediátrica: rifampicina 75mg + isoniazida 50mg

c - RHZE: comprimido DFC adulto: rifampicina 150mg + isoniazida 75mg + pirazinamida 400mg + etambutol 275mg

d: comprimido DFC adulto: rifampicina 150mg + isoniazida 75mg

Fonte: Ministério da Saúde, 2024³⁶

Evidências disponíveis

O estudo SHINE³⁷, publicado em 2022, foi o marco para estabelecimento do tratamento encurtado na população pediátrica. No estudo, crianças de países com elevada incidência de TB (Uganda, Zâmbia, África do Sul e Índia) foram avaliados para o esquema de 4 meses (2RHZ(E)/2RH) versus o tratamento padrão de 6 meses (2RHZ(E)/4RH). Foram incluídos pacientes com até 16 anos, peso acima de 3kg e formas não grave de TB, com baciloscopia negativa em escarro ou aspirado gástrico, sem tratamento prévio de tuberculose e com status HIV definido (positivo ou negativo). A TB não grave foi definida como: TB ganglionar periférica ou TB respiratória (incluindo TB mediastinal não complicada) restrita a um lobo pulmonar, sem cavidades, sem obstrução de via aérea, sem derrame pleural complicado e sem TB miliar.

Foi um estudo de não inferioridade, com randomização estratificada por centro, idade, status HIV e uso de etambutol. No trabalho, utilizaram -se comprimidos de dose fixa pediátrica no tratamento e não houve TDO. O desfecho primário de eficácia foi uma condição desfavorável após 72 semanas, definido como eventos associados à TB (falha de tratamento, necessidade de extensão de tratamento, falência e recorrência), perda de seguimento ou morte por qualquer causa. O tratamento encurtado foi não inferior ao tratamento padrão, sem diferenças em relação aos eventos adversos. Houve boa adesão nos dois grupos (>95%)³⁷.

O estudo também avaliou a custo efetividade do tratamento encurtado. Embora não tenha sido o desfecho principal, os custos em saúde no grupo tratado por 4 meses foram menores que no tratamento padrão em USD 17.34 (valores de 2019)³⁷.

Aplicabilidade

CrITÉRIOS para indicação

Em relação às características dos indivíduos, são candidatos ao tratamento encurtado crianças com pelo menos 3kg (4kg segundo as diretrizes do Ministério da Saúde) e idade entre 3 meses e 16 anos^{4,36}. Crianças e adolescentes vivendo com HIV também podem receber este esquema, embora deva se considerar 6 meses de tratamento em casos de imunossupressão significativa, presença de infecções oportunistas ou terapia antirretroviral inadequada. Além disso, esse esquema não é recomendado para

crianças gravemente desnutridas ou que tenham realizado tratamento para tuberculose nos últimos dois anos^{4,36}.

É importante definir o caso de TB não grave para utilização do esquema. Enquadram-se casos de tuberculose ganglionar periférica ou intratorácica sem obstrução de via aérea, tuberculose pleural não complicada ou tuberculose pulmonar paucibacilar, não cavitária, restrita a um lobo dos pulmões, sem padrão miliar³⁷. O raio-x de tórax é fundamental para esta classificação e deve ser interpretado por profissional treinado - o que pode representar uma barreira na ampliação do uso deste esquema⁴.

Formulações disponíveis

Para as crianças até 10 anos é essencial o uso de formulações dispersíveis.⁴ Implementadas a nível global pela UNITAID em 2016³⁸, em 2020 os comprimidos de dose fixa pediátrica foram incorporados no SUS³⁹. Os comprimidos contêm uma combinação de rifampicina 75mg + isoniazida 50mg + pirazinamida 150mg (RHZ) para a fase de ataque e rifampicina 75mg + isoniazida 50mg (RH) para a fase de manutenção. Para crianças com 10 anos ou mais, nas quais indica-se o etambutol, podem ser utilizados os comprimidos de DFC para adultos contendo rifampicina 150mg + isoniazida 75mg + pirazinamida 400mg + etambutol 275mg (RHZE) na fase de ataque e comprimido contendo rifampicina 150mg + isoniazida 75mg (RH) para a fase de manutenção³⁹.

Vantagem da extensibilidade do esquema

Uma vantagem prática do esquema encurtado pediátrico é que utiliza os mesmos fármacos do esquema padrão de 6 meses⁴⁰. Isso permite a extensão do tratamento por mais 2 meses com as mesmas medicações já em curso, caso necessário — seja por melhora inicial insatisfatória, seja por mudança nas características do paciente ou na evolução da doença —, simplificando a conduta clínica nesses casos⁴⁰.

Conclusão

Os esquemas encurtados para tuberculose sensível representam um avanço terapêutico relevante, com potencial de reduzir o abandono, melhorar desfechos e

diminuir custos sistêmicos. No âmbito da população adulta, o esquema 2HPZM/2HPM de quatro meses — sustentado pelo Estudo 31 — é a única alternativa com evidência robusta de não inferioridade em relação ao tratamento padrão de seis meses. Na população pediátrica, o esquema 2RHZ(E)/2RH, validado pelo estudo SHINE, constitui uma opção segura e custo-efetiva para formas não graves da doença.

Apesar das evidências disponíveis, a implementação desses esquemas enfrenta barreiras importantes. Em relação ao tratamento em adultos, o elevado custo e acesso limitado à rifapentina, ausência de formulações de dose fixa combinada completas, necessidade de avaliação de sensibilidade e exigência de infraestrutura diagnóstica adequada são obstáculos a serem enfrentados para implementação ampla do esquema. O maior desafio no tratamento encurtado pediátrico é a definição adequada de forma não grave da doença, que exige além de avaliação clínica adequada, disponibilidade e interpretação de raio-x de tórax.

No Brasil, o esquema 2HPZM/2HPM para adultos ainda não integra as recomendações do SUS, permanecendo o esquema básico de seis meses como padrão universal para TB-DS. Para a população pediátrica, o Ministério da Saúde já incorporou o esquema de quatro meses para formas não graves.

A superação dessas barreiras exige esforço combinado dos sistemas de saúde, organizações internacionais, indústria farmacêutica e sociedade civil. A disponibilização de formulações em dose fixa combinada e a redução de custos da rifapentina são passos concretos para viabilizar a implementação global do esquema encurtado em adultos. Paralelamente, a equidade no acesso ao tratamento requer uma abordagem integral ao paciente — que considere qualidade de vida e suporte psicossocial —, dimensões que os ensaios clínicos não capturam, mas que são determinantes para o controle efetivo da tuberculose.

A tabela 3 sintetiza os pontos principais discutidos no artigo.

Tabela 3 - Esquemas Encurtados para Tuberculose Sensível: Esquema, Indicações e Limitações

	População Adulta (≥ 12 anos)	População Pediátrica (3 meses – 16 anos)
Esquema terapêutico		
Esquema	2HPZM/2HPM	2RHZ(E)/2RH
Indicações		
Indicações	<ul style="list-style-type: none"> - Idade ≥ 12 anos - TB pulmonar confirmada microbiologicamente (baciloscopia positiva ou Xpert MTB/RIF com carga média ou alta) - Sensibilidade confirmada ou provável a rifamicinas e quinolonas - Formas extensas de doença pulmonar, incluindo doença cavitária - PVHIV com CD4 > 100 células/mm³ - Peso ≥ 40 kg 	<ul style="list-style-type: none"> - Idade entre 3 meses e 16 anos - Peso ≥ 3 kg (≥ 4 kg pelo MS-BR) - Tuberculose pulmonar não grave: TB ganglionar periférica ou intratorácica sem obstrução de via aérea, TB pleural não complicada ou TB pulmonar paucibacilar não cavitária restrita a um lobo, sem padrão miliar - PVHIV sem imunossupressão significativa e em uso adequado de TARV
Contra indicações	<ul style="list-style-type: none"> - Formas extrapulmonares (SNC, abdominal, osteoarticular, disseminada) - Gestantes, puérperas e mulheres em amamentação 	<ul style="list-style-type: none"> - TB grave (doença extensa, cavitária, miliar, pleural complicada, com obstrução de via aérea) - Desnutrição grave - Tratamento prévio para TB nos últimos 2 anos
Situação no Brasil	Não disponível no SUS.	Disponível no SUS com DFC pediátrica
Limitações e desafios para implementação		
Diagnóstico	<ul style="list-style-type: none"> - Necessidade de teste sensibilidade pelo menos à rifamicinas (Xpert MTB/RIF) e, em cenários de alta resistência, às quinolonas 	<ul style="list-style-type: none"> - Necessidade de raio-x de tórax - Subjetividade na definição de TB não grave pode levar à inclusão inadequada de casos graves
Acesso ao medicamento	<ul style="list-style-type: none"> - Rifapentina com disponibilidade global limitada - Custo elevado 	<ul style="list-style-type: none"> - Comprimidos dispersíveis pediátricos já incorporados ao SUS desde 2020
Adesão e formulações	<ul style="list-style-type: none"> - Fase de ataque exige 9–15 comprimidos/dia - Formulação DFC com todos os componentes ainda não disponível - Comprimidos de rifapentina 300 mg em expansão (anteriormente disponível apenas em 150 mg) 	<ul style="list-style-type: none"> - Comprimidos dispersíveis facilitam administração em crianças até 10 anos - Mesmas medicações do esquema padrão facilitam extensão do tratamento se necessário

Legenda: TB: tuberculose; PVHIV: pessoas vivendo com HIV; MS-BR: Ministério da Saúde do Brasil; SUS: Sistema Único de Saúde; DFC: dose fixa combinada; TARV: terapia antirretroviral; SNC: sistema nervoso central; H: isoniazida; P: rifapentina; Z: pirazinamida; M: moxifloxacino; R: rifampicina; E: etambutol. (Nota: as letras dos esquemas terapêuticos foram mapeadas conforme a convenção internacional e do MS: H = Isoniazida, R = Rifampicina, Z = Pirazinamida, E = Etambutol, P = Rifapentina, M = Moxifloxacino).

Referências:

1. Médecins Sans Frontières Access Campaign. Bridging the gap: Securing access to essential TB medicines in the EU and EEA [Internet]. Geneva: MSF; 2025 Jul [cited 2025 Oct 24]. Available from: <https://msfaccess.org/>

2. World Health Organization. Global tuberculosis report 2025. Geneva: World Health Organization; 2025.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil. 2. ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2019. 364 p.
4. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment and care. Geneva: World Health Organization; 2025.
5. Sotgiu G, Nahid P, Loddenkemper R, Abubakar I, Miravittles M, Migliori GB. The ERS-endorsed official ATS/CDC/IDSA clinical practice guidelines on treatment of drug-susceptible tuberculosis. *Eur Respir J*. 2016 Oct;48(4):963-971. doi: 10.1183/13993003.01356-2016.
6. Mitchison DA. Role of individual drugs in the chemotherapy of tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2000 Sep;4(9):796-806.
7. Alfarisi O, Alghamdi WA, Al-Shaer MH, Dooley KE, Peloquin CA. Rifampin vs. Rifapentine: What is the preferred rifamycin for tuberculosis? *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2017 Oct;10(10):1027-1038. doi: 10.1080/17512433.2017.1366311.
8. Savic RM, Weiner M, MacKenzie WR, Dietze R, Wing D, Weiner M, et al. Defining the optimal dose of rifapentine for pulmonary tuberculosis: Exposure-response relations from two phase II clinical trials. *Clin Pharmacol Ther*. 2017 Aug;102(2):321-331. doi: 10.1002/cpt.634.
9. Pranger AD, van der Werf TS, Kosterink JGW, Alffenaar JWC. The Role of Fluoroquinolones in the Treatment of Tuberculosis in 2019. *Drugs*. 2019 Feb;79(2):161-171. doi: 10.1007/s40265-019-1059-6.
10. Gillespie SH, Billington O. Activity of moxifloxacin against mycobacteria. *J Antimicrob Chemother*. 1999 Sep;44(3):393-395. doi: 10.1093/jac/44.3.393.
11. Ginsburg AS, Grosset JH, Bishai WR. Fluoroquinolones, tuberculosis, and resistance. *Lancet Infect Dis*. 2003 Jul;3(7):432-442. doi: 10.1016/s1473-3099(03)00671-6.
12. Dorman SE, Nahid P, Kurbatova EV, Phillips PPJ, Bryant K, Dooley KE, et al. Four-Month Rifapentine Regimens with or without Moxifloxacin for Tuberculosis. *N Engl J Med*. 2021 May 6;384(18):1705-1718. doi: 10.1056/NEJMoa2033400.
13. Jindani A. Four-Month High-Dose Rifampicin Regimens for Pulmonary Tuberculosis. *NEJM Evid*. 2023 Sep;2(9):EVIDoa2300054. doi: 10.1056/EVIDoa2300054.
14. Gillespie SH, Crook AM, McHugh TD, Mendel CM, Meredith SK, Murray SR, et al. Four-month moxifloxacin-based regimens for drug-sensitive tuberculosis. *N Engl J Med*. 2014 Oct 23;371(17):1577-1587. doi: 10.1056/NEJMoa1407426.

15. Metcalfe J, Weir I, Scarsi K, Chauca G, Arevalo J, Atwood S, et al. A 3-month clofazimine–rifapentine-containing regimen for drug-susceptible tuberculosis versus standard of care (Clo-Fast): a randomised, open-label, phase 2c clinical trial. *Lancet Infect Dis.* 2025 Jan;26:46-54. doi: 10.1016/S1473-3099(24)00612-4.
16. Zheng X, Gui X, Yao L, Ma J, He Y, Lou H, et al. Efficacy and safety of an innovative short-course regimen containing clofazimine for treatment of drug-susceptible tuberculosis: a clinical trial. *Emerg Microbes Infect.* 2023 Dec;12(1):2187247. doi: 10.1080/22221751.2023.2187247.
17. Grace AG, Mittal A, Jain S, Tripathy JP, Satyanarayana S, Tharyan P, et al. Shortened treatment regimens versus the standard regimen for drug-sensitive pulmonary tuberculosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 Dec 19;(12):CD012918. doi: 10.1002/14651858.CD012918.pub2.
18. Paton NI, Cousins C, Suresh C, Burhan E, Chew KL, Dalay VB, et al. Treatment Strategy for Rifampin-Susceptible Tuberculosis. *N Engl J Med.* 2023 Mar 9;388(10):873-887. doi: 10.1056/NEJMoa2212181.
19. Paton N, Cousins C, Sari I, Heysell SK, de Jong BC, Imperial M, et al. Efficacy and safety of 8-week regimens for the treatment of rifampicin-susceptible pulmonary tuberculosis (TRUNCATE-TB): a prespecified exploratory analysis of a multi-arm, multi-stage, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis.* 2025 Oct;25:1084-1096. doi: 10.1016/S1473-3099(24)00450-2.
20. Cevik M, Thompson L, Upton C, von Groote-Bidlingmaier F, Simpson L, Burger A, et al. Bedaquiline-pretomanid-moxifloxacin-pyrazinamide for drug-sensitive and drug-resistant pulmonary tuberculosis treatment: a phase 2c, open-label, multicentre, partially randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis.* 2024 Oct;24:1003-1014. doi: 10.1016/S1473-3099(24)00215-1.
21. Fekadu G, Tolossa T, Bekele F, Chen X, He Y, Yu J, et al. Impact of all-oral bedaquiline-based shorter regimens in the treatment of drug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Glob Health.* 2025 Apr;10(4):e018220. doi: 10.1136/bmjgh-2024-018220.
22. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Rede de Teste Rápido para Tuberculose no Brasil: primeiro ano da implantação. Brasília: Ministério da Saúde; 2015. 63 p.
23. Maya T, Wilfred A, Lubinza C, Mfaume S, Mafie M, Mtunga D, et al. Diagnostic accuracy of the Xpert® MTB/XDR assay for detection of Isoniazid and second-line antituberculosis drugs resistance at central TB reference laboratory in Tanzania. *BMC Infect Dis.* 2024 Jul 3;24(1):672. doi: 10.1186/s12879-024-09552-8.
24. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: diagnosis. Geneva: World Health Organization; 2025.

25. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Recomendações técnicas para laudo e interpretação do teste de hibridização com sonda em linha (Line Probe Assay – LPA) para tuberculose [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2023 [cited 2026 Apr 10]. Available from: <https://www.gov.br/saude/>
26. Singh V. Tuberculosis treatment-shortening. *Drug Discov Today*. 2024 May;29(5):103955. doi: 10.1016/j.drudis.2024.103955.
27. Guglielmetti L, Günther G, Leu C, Cirillo D, Girardi E, Matteelli A, et al. Rifapentine access in Europe: growing concerns over key tuberculosis treatment component. *Eur Respir J*. 2022 May;59(5):2200388. doi: 10.1183/13993003.00388-2022.
28. World Health Organization. The selection and use of essential medicines, 2025: WHO Model List of Essential Medicines, 24th list. Geneva: World Health Organization; 2025.
29. Castro KG, Caylà JA. Rifapentine’s long and winding road to European patients. *Enf Emerg*. 2022 Sep;21(3):157-159.
30. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde. Rifapentina + isoniazida para o tratamento da Infecção Latente pelo *Mycobacterium Tuberculosis* (ILTb): relatório de recomendação. Brasília: Ministério da Saúde; 2020.
31. Médecins Sans Frontières. Tuberculosis: Practical guide for clinicians, nurses, laboratory technicians and medical auxiliaries. 2025 ed. Geneva: MSF; 2025.
32. Masini T, Kanchar A, Mirzayev F. Wider access to quality-assured rifapentine-based regimens is needed to accelerate tuberculosis prevention and care globally. *Eur Respir J*. 2022 Aug;60(2):2201227. doi: 10.1183/13993003.01227-2022.
33. Feng Z, Miao Y, Zhang L, Wang T, Zhang S, Li J, et al. Optimizing (O) rifapentine-based (RI) regimen and shortening (EN) the treatment of drug-susceptible tuberculosis (T) (ORIENT) using an adaptive seamless design: study protocol of a multicenter randomized controlled trial. *BMC Infect Dis*. 2023 May 10;23(1):300. doi: 10.1186/s12879-023-08261-y.
34. Silva FP, Ramos JP, Barbosa P, Vieira M, Duarte R. Exploring perspectives on the benefits of a tuberculosis short-treatment regimen: a cross-sectional study on treatment experiences and perceptions. *J Bras Pneumol*. 2025 Apr;51(2):e20240314. doi: 10.31744/einstein_journal/2025ABS0314.
35. Herrera R, Furin J. Is shorter the solution for tuberculosis treatment? *Lancet Infect Dis*. 2025 Oct;25:1056-1057. doi: 10.1016/S1473-3099(24)00492-7.
36. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Departamento de Articulação Estratégica de Vigilância em Saúde e Ambiente. Nota

Informativa Nº 5/2024-CGTM/DATHI/SVSA/MS. Implementação do tratamento encurtado da tuberculose sensível não grave em crianças e adolescentes (2RHZ(E)/2RH). Brasília: Ministério da Saúde; 2024.

37. Turkova A, Wills GH, Wobudeya E, Chabala C, Palmer M, Kinikar A, et al. Shorter treatment for nonsevere tuberculosis in African and Indian children. *N Engl J Med*. 2022 Mar 10;386(10):911-922. doi: 10.1056/NEJMoa2104535.

38. Faust L, Abdi K, Davis K, He C, Mehrotra C, Stibolt E. The Roll-out of Child-friendly Fixed-dose Combination TB Formulations in High-TB-Burden Countries: A Case Study of STEP-TB. *J Epidemiol Glob Health*. 2019 Sep;9(3):210-216. doi: 10.2991/jeqh.k.190820.001.

39. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Ofício-Circular nº 3/2020/CGDR/DCCI/SVS/MS. Orientação sobre o uso das doses fixas pediátricas RHZ e RH comprimidos dispersíveis para o tratamento da tuberculose pediátrica [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2020 [cited 2026 Apr 20]. Available from: <https://www.gov.br/saude/>

40. Esposito S, Fainardi V, Campana BR, Arnesano GG, Principi N. Is Short Therapy an Appropriate Regimen for Children and Young Adolescents with Drug-Susceptible Tuberculosis? *Pharmaceuticals*. 2026 May 15;19(5):721. doi: 10.3390/ph19050721.