



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ

FACULDADE DE FARMÁCIA, ODONTOLOGIA E ENFERMAGEM

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

WILCARE DE MEDEIROS CORDEIRO

**AVALIAÇÃO DOS PROGRAMAS DE QUIMIOPROFILAXIA VOLTADOS PARA
DOENÇAS NEGLIGENCIADAS E DA POBREZA NA AMÉRICA LATINA**

FORTALEZA

2024

WILCARE DE MEDEIROS CORDEIRO

AVALIAÇÃO DOS PROGRAMAS DE QUIMIOPROFILAXIA VOLTADOS PARA
DOENÇAS NEGLIGENCIADAS E DA POBREZA NA AMÉRICA LATINA

Tese que será apresentado ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de doutor em Ciências Farmacêuticas. Área de concentração: Biologia para a saúde.

Orientadora: Prof. Dra. Mary Anne Medeiros
Bandeira

FORTALEZA

2024

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Sistema de Bibliotecas

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

- C821 Cordeiro, Wilcare de Medeiros.
Avaliação dos programas de quimioprofilaxia voltados para doenças negligenciadas e da pobreza na América Latina / Wilcare de Medeiros Cordeiro. – 2024.
127 f. : il. color.
- Tese (doutorado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Fortaleza, 2024.
Orientação: Prof. Dr. Mary Anne Medeiros Bandeira.
1. América Latina. 2. Doenças negligenciadas. 3. Contraceptivos orais. 4. Quimioprofilaxia. 5. Revisão Sistemática. I. Título.

CDD 615

WILCARE DE MEDEIROS CORDEIRO

AVALIAÇÃO DOS PROGRAMAS DE QUIMIOPROFILAXIA VOLTADOS PARA
DOENÇAS NEGLIGENCIADAS E DA POBREZA NA AMÉRICA LATINA

Tese que será apresentado ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de doutor em Ciências Farmacêuticas. Área de concentração: Biologia para a saúde.

Orientadora: Prof. Dra. Mary Anne Medeiros
Bandeira

Aprovada em: 22/07/2024

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Mary Anne Medeiros Bandeira (Orientadora)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Profa. Dra. Regina Claudia de Matos Dourado
Universidade Federal do Ceará (UNIFOR)

Prof. Dra. Wellyda Rocha Aguiar Galvão
Universidade de Fortaleza (UNIFOR)

Prof. Dr. Paulo Sergio Dourado Arrais
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dra. Julia Aparecida Lourenço de Souza
Universidade Federal do Ceará (UFC)

A Deus e a minha Mãe Rainha.

A minha mainha e a minha filha querida

AGRADECIMENTOS

A Deus, que sempre esteve do meu lado me guiando e segurando a minha mão.

A Profa. Mary Anne Medeiros Bandeira, pela excelente orientação, pela escuta e acolhimento. Minha orientadora sempre foi, e sempre será exemplo de uma grande mulher, que inspira a tantos outros com a sua humildade, calma, dedicação e ética profissional. Agradeço a ela também pelas portas que abriu para mim no mundo da fitoterapia; foi um privilégio poder fazer parte das Farmácias Vivas

As professores participantes da banca examinadora, Regina Claudia de Matos Wellyda Rocha Aguiar Galvão pelas valiosas colaborações e sugestões. E ao Professor Paulo Arrais por suas sábias recomendações.

Aos funcionários da biblioteca da Universidade Erasmus Medical Center, em Roterdão na Holanda, auxiliou na busca bibliográfica. E as minhas colegas Claudia e Marta Vasylyev da Universidade Erasmus, pelos conselhos valiosos, apoio e companheirismo.

As minhas colegas de pesquisa Aymée Medeiros da Rocha e Taynara Lais Silva, mestrandas em Saúde Pública pela Universidade Federal do Ceará, que me auxiliaram durante o processo de seleção e análise dos artigos, além de suas contribuições valiosas durante a escrita do artigo de revisão sistemática.

À minha mãe que esteve presente no momento mais difícil da minha vida, e que não deixou eu desistir dos meus sonhos. Sem o seu apoio mainha, sem o seu companheirismo, sem a sua parceria, eu não estaria aqui finalizando a minha tese e nem desbravando esse “mundão”. Gratidão pelo seu amor, pelas suas orações e por segurar a “barra”.

A meu pai por seus ensinamentos valiosos, e por sempre ter me mostrado que ser humilde é uma grande virtude.

A minha tia Dircia, in memoriam, que me inspirou desde a infância a ter fé, a apreciar a leitura, o conhecimento e que sempre foi uma grande incentivadora para que eu desbravasse esse “mundão”. E por aqui sigo desbravando.

A minha filha querida e muito amada que competia com meu computador por minha atenção e teve que aceitar meu excesso de estudos e trabalho. Desejo compensar nos próximos anos com muito mais amor e dedicação.

Agradeço a meu irmão, por acreditar em mim e me amar incondicionalmente. Obrigada pelas conversas terapêuticas e por sempre me guiar com seus sábios conselhos.

RESUMO

As doenças infecciosas têm um impacto profundo e histórico nas sociedades, afetando tanto a saúde quanto a estrutura social e econômica das comunidades. A Organização Mundial da Saúde destaca que as doenças infecciosas não só causam a perda de vidas, mas também altos níveis de morbidade. As estratégias de controle dessas doenças são essenciais para reduzir as desigualdades, a pobreza e o surgimento de incapacidades. A identificação dos diferentes tipos de intervenções quimioproláticas, é fundamental para que estas possam ser controladas, ou eliminadas. A tese foi desenvolvida através da escrita de dois estudos, que foram publicados no formato de artigos. O primeiro estudo tratou-se de uma de revisão sistemática e objetivou avaliar os programas de quimioprolaxia existentes na América Latina. Das quinze doenças negligenciadas nas Américas listadas pela Organização Pan-Americana de Saúde, existem programas de quimioprolaxia para a fasciolíase, filariose linfática, hanseníase, oncocercose, esquistossomose, geo-helminthíases e tracoma. Os dados encontrados, destacam o papel vital da quimioprolaxia na saúde pública no combate as doenças como filariose, oncocercose, esquistossomose, tuberculose, hanseníase e geo-helminthíases. Portanto, a pesquisa e o aprimoramento contínuo dos regimes quimioproláticos, são essenciais para que assim sejam enfrentados e solucionados os obstáculos atuais, favorecendo assim cada vez mais as iniciativas globais que visam o gerenciamento e a erradicação dessas doenças. Já o segundo estudo, utilizou modelos de simulações farmacocinéticas de Monte Carlo, e teve como objetivo avaliar o efeito esperado da indução da rifampicina na depuração oral aparente dos anticoncepcionais orais, e que possuem potencial para serem utilizados na quimioprolaxia. Observou-se que as interações medicamentosas entre os anticoncepcionais orais e a rifampicina, não são clinicamente relevantes, quando administrados como parte da profilaxia pós exposição a hanseníase. Além disso a utilização de outros métodos contraceptivos, não é necessária para a prevenção de futuras gestações. Os resultados do estudo 2, são encorajadores para as mulheres que querem prevenir a hanseníase, e que desejam continuar fazendo uso dos anticoncepcionais orais como uma forma de contracepção.

Descritores: América Latina; Doenças negligenciadas; Contraceptivos orais; Quimioprolaxia; Revisão Sistemática.

ABSTRACT

Infectious diseases have a profound and historical impact on societies, affecting communities' health and social and economic structure. The World Health Organization emphasizes that infectious diseases not only cause loss of life but also high levels of morbidity. Control strategies for these diseases are essential to reduce inequalities, poverty, and the emergence of disabilities. Identifying different types of chemoprophylactic interventions is fundamental for these diseases to be controlled or eliminated. The thesis was developed by writing two studies that were published in article format. The first study was a systematic review to evaluate existing chemoprophylaxis programs in Latin America. Of the fifteen neglected diseases in the Americas listed by the Pan American Health Organization, there are chemoprophylaxis programs for fascioliasis, lymphatic filariasis, leprosy, onchocerciasis, schistosomiasis, soil-transmitted helminths, and trachoma. The findings highlight the vital role of chemoprophylaxis in public health in combating diseases such as filariasis, onchocerciasis, schistosomiasis, tuberculosis, leprosy, and soil-transmitted helminths. Therefore, continuous research and improvement of chemoprophylactic regimens are essential to address and overcome current obstacles, further supporting global initiatives to manage and eradicate these diseases. The second study used Monte Carlo, pharmacokinetic simulation models. It aimed to evaluate the expected effect of rifampicin induction on the apparent oral clearance of oral contraceptives, which have the potential to be used in chemoprophylaxis. It was observed that drug interactions between oral contraceptives and rifampicin are not clinically relevant when administered as part of post-exposure prophylaxis for leprosy. Additionally, the use of other contraceptive methods is not necessary for the prevention of future pregnancies. The results of study 2 are encouraging for women who want to prevent leprosy and wish to continue using oral contraceptives as a form of contraception.

Keywords: Latin America; Neglected diseases; Oral contraceptives; Chemoprophylaxis; Systematic Review.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	Programas de quimioprofilaxia e suas respectivas localizações na América Latina.....	35
Figura 2	Fluxograma de seleção dos artigos de acordo com as diretrizes PRISMA.....	36
Figura 3	Aumento previsto na depuração oral dos AOCs (CL/F_{AOCs}), ao longo do tempo, quando utilizados em combinação com a rifampicina, e em diferentes esquemas de dosagem.....	62
Figura 4	Aumento previsto na depuração oral dos AOCs (CL/F) quando utilizados em combinação com uma dose mensal de rifampicina 600mg, ao longo de 1 ano durante o tratamento da hanseníase multibacilar.....	63
Figura 5	Estimativas previstas versus observadas da redução da ASC dos AOCs, com doses de 300 a 600 mg diários de rifampicina.....	65

LISTA DE QUADROS

Quadro 1	Principais doenças negligenciadas e seus respectivos agentes etiológicos.....	22
Quadro 2	Doenças negligenciadas, transmitidas por vetores, e suas respectivas quimioprofilaxias.....	31
Quadro 3	Doenças infecciosas e seus respectivos esquemas terapêuticos quimioprofiláticos.....	32

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Países e respectivas áreas onde foram encontrados dados sobre quimioprofilaxia.....	37
Tabela 2	Parâmetros estimados da indução de rifampicina utilizados durante a simulação.....	60
Tabela 3	Previsões das alterações médias na depuração oral dos AOCs (CL/F), em cenários com um maior efeito de indução.....	64

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AMM	Administração Massiva de Medicamentos
AOCs	Anticoncepcionais orais combinados
ASC	Área sob a curva
CL	Depuração (<i>Clearance</i>)
CL/F	Depuração oral aparente
Crif	Concentração plasmática de rifampicina
DEC	Dietilcarbamazina
DTNs	Doenças tropicais negligenciadas
E _{max}	Efeito de indução máximo
ENZ	Enzima
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
ILTB	Infecção Latente por Tuberculose
INH	Isoniazida
OEPA	Programa de Eliminação da Oncocercose nas Américas
OMS	Organização Mundial da Saúde
OPAS	Organização Pan-Americana da Saúde
PEP	Profilaxia pós-exposição
PEP++	Profilaxia pós-exposição otimizada
PICO	População, Intervenção/Exposição, Comparação e Desfecho
PQT	Poliquimioterapia
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>
PROSPERO	<i>International Prospective Register of Systematic Reviews</i>
RDU	Rifampicina em Dose Única
RENAME	Relação Nacional dos Medicamentos Essenciais
SUS	Sistema Único de Saúde
TB	Tuberculose
TPI	Terapia Preventiva com Isoniazida
TST	Teste Cutâneo de Tuberculina
V	Volume

LISTA DE SÍMBOLOS

®	Marca Registrada
%	Porcentagem
US\$	Dólar Americano

SUMÁRIO

1	Revisão bibliográfica sobre as doenças negligenciadas e relacionadas a pobreza na América Latina.....	20
1.1	Aspectos gerais e epidemiológicos.....	20
1.2	Sistema de Saúde Público Brasileiro.....	22
1.3	Narrativa da definição da problemática.....	24
1.4	Estrutura da Tese.....	27
2	OBJETIVOS.....	28
2.1	Geral.....	28
2.2	Específicos.....	28
3.	Estudo 1: Avaliação dos programas de quimioprofilaxia voltados para doenças negligenciadas e da pobreza na América Latina.....	30
3.1	Metodologia.....	30
3.1.1	<i>Desenho do estudo.....</i>	30
3.1.2	<i>Período de realização do estudo.....</i>	30
3.1.3	<i>Crterios de incluso, exclusão e estratégia de busca.....</i>	30
3.1.4	<i>Processo de seleção, coleta, e extração dos dados.....</i>	33
3.1.5	<i>Avaliação da qualidade dos dados.....</i>	34
3.2	Resultados e discussão.....	34
3.2.1	<i>Filariose.....</i>	38
3.2.1.1	<i>Viabilidade e Sustentabilidade.....</i>	38
3.2.1.2	<i>Aceitabilidade e Efetividade.....</i>	39
3.2.1.3	<i>Implementação e Estratégia de Intervenção.....</i>	40
3.2.2	<i>Oncocercose.....</i>	41
3.2.2.1	<i>Viabilidade e Sustentabilidade.....</i>	41
3.2.2.2	<i>Aceitabilidade e Efetividade.....</i>	41
3.2.2.3	<i>Implementação e Estratégia de Intervenção.....</i>	42
3.2.3	<i>Esquistossomose.....</i>	43
3.2.3.1	<i>Viabilidade e Sustentabilidade.....</i>	43
3.2.3.2	<i>Aceitabilidade e Efetividade.....</i>	43
3.2.3.3	<i>Implementação e Estratégia de Intervenção.....</i>	44
3.2.4	<i>Tuberculose.....</i>	44

3.2.4.1	<i>Viabilidade e Sustentabilidade.....</i>	44
3.2.4.2	<i>Aceitabilidade e Efetividade.....</i>	45
3.2.4.3	<i>Implementação e Estratégia de Intervenção.....</i>	47
3.2.5	<i>Hanseníase.....</i>	48
3.2.5.1	<i>Viabilidade e Sustentabilidade.....</i>	48
3.2.5.2	<i>Aceitabilidade e Efetividade.....</i>	48
3.2.5.3	<i>Implementação e Estratégia de Intervenção.....</i>	49
3.2.6	<i>Geo-helmintíases.....</i>	50
3.2.6.1	<i>Viabilidade e Sustentabilidade.....</i>	50
3.2.6.2	<i>Aceitabilidade e Efetividade.....</i>	51
3.2.6.3	<i>Implementação e Estratégia de Intervenção.....</i>	52
3.3	<i>Conclusão.....</i>	53
4.	Estudo 2: Interações farmacocinéticas entre os anticoncepcionais orais e a rifampicina em dose única ou intermitente.....	56
4.1	Introdução.....	57
4.1.1	<i>Hipótese.....</i>	58
4.2	OBJETIVO.....	59
4.2.1	<i>Geral</i>	59
4.3	Metodologia.....	59
4.3.1	<i>Delineamento do estudo.....</i>	59
4.3.2	<i>Detalhes do modelo farmacocinético e hipóteses.....</i>	60
4.3.3	<i>Análise dos possíveis cenários.....</i>	61
4.4	Resultados.....	62
4.4.1	<i>Previsões farmacocinéticas com regimes de profilaxia pós exposição para a hanseníase.....</i>	62
4.4.2	<i>Previsões farmacocinéticas comparando os diferentes regimes de rifampicina.....</i>	63
4.5	Discussão.....	65
	REFERÊNCIAS.....	70
	APÊNDICE A.....	84
	APÊNDICE B.....	93
	APÊNDICE C.....	97
	APÊNDICE D.....	104

1 Revisão bibliográfica sobre as doenças negligenciadas e relacionadas a pobreza na América Latina.

1.1 Aspectos gerais e epidemiológicos

Ao longo da história, as doenças infecciosas moldaram sociedades, geraram conflitos e provocaram a marginalização de indivíduos e comunidades atingidas por estas doenças. Atualmente, elas são agentes importantes na terrível pobreza que aflige grande parte do mundo. Seu impacto é sentido não apenas na perda maciça de vidas, mas também nos altos níveis de morbidade e no impacto que acompanha as famílias, as comunidades, os sistemas de saúde fragilizados com recursos escassos, em países de baixa e média renda (WHO, 2012).

As doenças infecciosas afetam populações vulneráveis que vivem em condições socioeconômicas de pobreza, frequentemente isoladas e com barreiras de acesso aos serviços de saúde e educação. Essas doenças também ocorrem entre indivíduos e famílias que vivem em moradias precárias, sem a capacidade de suprir necessidades básicas como água potável e saneamento adequado. Além disso, é comum que essas populações vulneráveis vivam em zonas semirrurais ou em cinturões de miséria em cidades de países tropicais e subtropicais. As doenças infecciosas também ocorrem em comunidades que vivem em áreas de conflito ou em condições ambientais deterioradas (WHO, 2021).

Já as doenças tropicais negligenciadas (DTNs) são um grupo de infecções bacterianas, parasitárias, virais e fúngicas prevalentes em muitos dos países em desenvolvimento, tropicais e subtropicais onde a pobreza é desenfreada (Mitra; Mawson, 2017). As cinco DTNs mais prevalentes são filariose linfática, oncocercose, esquistossomose, helmintíases transmitidas pelo solo e tracoma (Cavalli *et al.*, 2010). Mais de um bilhão de pessoas — um sexto da população mundial, principalmente em países em desenvolvimento — estão infectadas com uma ou mais dessas DTNs (Mitra; Mawson, 2017).

Já o termo "Doenças infecciosas da pobreza" é utilizado para descrever uma série de doenças que são reconhecidamente mais prevalentes entre as populações mais pobres, ao invés de um grupo definitivo de doenças. As doenças infecciosas da pobreza não se limitam somente aos países de baixo e médio desenvolvimento econômico, manifestando-se nas populações pobres de todo o mundo. Para além da tuberculose (TB), da malária e do HIV/AIDS,

muitas outras doenças infecciosas não têm ocupado um lugar de destaque na agenda mundial (WHO, 2012).

No Brasil, as doenças relacionadas à pobreza são questões de saúde particularmente importantes. Elas são resultado de condições de vida precárias, acesso insuficiente a alimentos adequados e saudáveis, água potável, cuidados médicos e educação (Santana *et al.*, 2021). Sem dúvida, as doenças infecciosas são uma expressão, e o resultado das condições de pobreza e de marginalização social e econômica, de certos grupos populacionais (WHO, 2021).

Por compartilharem determinantes sociais e ambientais, essas doenças podem apresentar sobreposição geográfica, sendo comum encontrar pessoas com mais de uma doença infecciosa ao mesmo tempo (Hotez *et al.*, 2008). Muitas destas doenças são também consideradas "doenças negligenciadas", tal como definidas pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e estas podem ser encontradas no Quadro 1.

As estratégias de controle são essenciais para reduzir as desigualdades, a pobreza e o surgimento de incapacidades (Molyneux; Malecela, 2011). A identificação dos diferentes tipos de tratamentos, intervenções profiláticas e desafios para a prevenção dessas doenças, especialmente na América Latina, é fundamental para que estas doenças possam ser controladas, ou eliminadas com intervenções seguras e custo-efetivas, através de programas de quimioprofilaxia (Barreto *et al.*, 2006).

Na América Latina, vários programas de quimioprofilaxia foram implementados para combater as doenças da pobreza e as DTNs mais prevalentes (Garcia-Basteiro *et al.*, 2021). Apesar da efetividade comprovada, a aceitação dos programas de quimioprofilaxia enfrenta desafios demográficos e regionais (Singh; Singh, 2021). Por isso, a necessidade de estratégias personalizadas para que assim esses programas possam vir a ter uma maior adesão, tanto no que diz respeito aos gestores públicos, assim como também pela população afetada (Brady *et al.*, 2006). As evidências mostram que os programas de quimioprofilaxia, quando liderados por profissionais de saúde locais e com forte engajamento comunitário, alcançam taxas substanciais de cobertura e sucesso na interrupção da transmissão de doenças (Parker *et al.*, 2008).

Quadro 1 – Principais doenças negligenciadas e seus respectivos agentes etiológicos.

Doença	Agente etiológico
Cisticercose	<i>Taenia solium</i>
Chagas	<i>Trypanosoma cruzi</i>
Dengue	<i>Aedes aegypti</i>
Dracunculíase	<i>Dracunculus medinensis</i>
Equinococose	<i>Echinococcus granulosus</i> e <i>Echinococcus multilocularis</i>
Esquistossomose	<i>Schistosoma mansoni</i>
Filariose linfática	<i>Wuchereria bancrofti</i> ,
Hanseníase	<i>Mycobacterium leprae</i>
Helmintíases	<i>Ascaris lumbricoides</i> , <i>Ancylostoma duodenale</i> , <i>Necator americanus</i> e <i>Trichuris trichiura</i>
Leishmaniose	Mais de 20 espécies de <i>Leishmania</i>
Oncocercose	<i>Onchocerca volvulus</i>
Raiva	<i>Rabies lyssavirus</i>
Tracoma	<i>Chlamydia trachomatis</i>
Trematódeos (Fasciolíase)	<i>Fasciola hepatica</i> , e <i>Fasciola gigantica</i>
Treponematoses	<i>Treponema pallidum</i>
Tripanossomíase	<i>Trypanosoma brucei gambiense</i> e <i>T. brucei rhodesiense</i>
Úlcera de Búruli	<i>Mycobacterium ulcerans</i>

Fonte: Adaptado de OMS, 2023.

1.2 Sistema de Saúde Público Brasileiro

No Brasil, as doenças relacionadas à pobreza são problemas de saúde particularmente importantes. Elas são o resultado de condições de vida precárias, acesso insuficiente a alimentos adequados e saudáveis, água potável, cuidados médicos e educação (WHO, 2012; Santana; Leite, 2016). O Brasil é o quinto país mais populoso do mundo, com 207 milhões de habitantes. É uma república federal e o seu sistema político é composto por vários partidos políticos e três níveis de governo autônomo: governo federal, 26 estados e um distrito, e 5.563 municípios (Paim *et al.*, 2011).

O sistema de saúde brasileiro (Sistema Único de Saúde - SUS) é de responsabilidade compartilhada entre o governo federal, os estados e cada município,

evidenciando sua complexidade de governança (Santana *et al.*, 2021). O SUS tem o compromisso de oferecer assistência à saúde para toda a população, incluindo a distribuição gratuita de medicamentos essenciais para o tratamento das doenças mais prevalentes e de medicamentos caros para o tratamento de doenças raras (Paim *et al.*, 2011).

Essas doenças, distúrbios e agravos relacionados à pobreza resultam e contribuem para a perpetuação das condições de pobreza e vulnerabilidade social. Esse cenário já se estabeleceu como um quadro permanente de pesquisa escassas em medicamentos e de dificuldades para adotar as medidas disponíveis para que assim possa ocorrer um avanço do sistema de saúde. Esse cenário, caracteriza-se muitas vezes pela solicitação de medicamentos mais antigos e de menor custo para o sistema de saúde. No Brasil, esses medicamentos são cobertos pelo programa público intitulado como Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica (Harris; Reza, 2012; Santana; Leite, 2016).

A Política Nacional de Medicamentos no Brasil, preocupa-se com a produção pública de medicamentos, especialmente os da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), a fim de garantir o acesso adequado aos medicamentos necessários para a população em geral (Serra, 1998). Em relação à produção de medicamentos, o Brasil utiliza notadamente tanto a produção privada quanto a produção pública por laboratórios oficiais estaduais e federais (Figueiredo *et al.*, 2017).

Os medicamentos incluídos na RENAME contam com financiamento do governo federal para a aquisição. O recurso provém basicamente do chamado Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica, instituído pela Portaria nº. 204/2006, que define os blocos de financiamento do SUS. Esse componente é destinado a garantir o acesso a medicamentos para doenças e agravos de perfil endêmico, com importância epidemiológica, impacto socioeconômico ou que afetem a população vulnerável, incluídos em programas estratégicos do SUS (Santana, 2017).

Um desafio em relação à regulação e adoção de tecnologias em saúde é garantir a análise, o registro e a disponibilidade de produtos de pouco interesse para a indústria farmacêutica ou utilizados para doenças com poucas opções de tratamento, como medicamentos para doenças raras ou que tipicamente afetam grupos vulneráveis (Araújo-Jorge *et al.*, 2011; Harris; Reza, 2012).

Alvo de inúmeros estudos que alertam para a falta de investimento na investigação de medicamentos, as chamadas doenças negligenciadas, ou doenças tropicais, refletem as

desigualdades em saúde e são hoje designadas por doenças relacionadas com a pobreza, ou simplesmente doenças da pobreza, para chamar a atenção para a dimensão de vulnerabilidade destas doenças (Araújo-Jorge *et al.*, 2011; Harris; Reza, 2012).

Dado que a indústria farmacêutica está essencialmente orientada para doenças crónicas específicas tratadas com medicamentos altamente rentáveis, é urgente aumentar a disponibilidade de incentivos para promover a investigação e o desenvolvimento de medicamentos para as doenças da pobreza. O governo, portanto, tem um papel vital a desempenhar na redução das desigualdades em saúde e na garantia do acesso às melhores terapias disponíveis, uma questão que raramente é abordada na literatura existente (Araújo-Jorge *et al.*, 2011; Stevens, 2008).

Nesse contexto é importante ressaltar que a quimioprofilaxia pode ser direcionada a grupos específicos de contatos de pessoas acometidas por essas doenças transmissíveis ou podem ser implementados através dos programas de administração de quimioprofilaxia em massa. A abordagem quimioprofilática a ser adotada é influenciada por fatores locais, como o coeficiente de detecção de casos novos de cada doença, o nível de estigma na comunidade e o grau de acesso à rede de atenção à saúde para os casos e seus contatos. Para áreas de alta endemicidade, com elevada incidência ou para populações com alta incidência em áreas remotas ou situações de confinamento, a administração da quimioprofilaxia em massa para toda a comunidade pode ser uma alternativa a ser seguida nessas áreas endêmicas.

1.3 Narrativa da definição da problemática

Considerando o exposto, o presente trabalho identificou os diferentes tipos de tratamento, as intervenções profiláticas e as principais dificuldades encontradas, no Brasil e na América Latina, para a prevenção de doenças relacionadas à pobreza, como hanseníase, TB, Geo-helmintíases, esquistossomose, filariose, oncocercose e tracoma.

Essas doenças podem ser controladas ou eliminadas usando intervenções seguras e custo-efetivas, através dos programas de quimioprofilaxia. Como essas doenças infecciosas são preveníveis, é cada vez mais reconhecido que o controle destas reduz efetivamente as desigualdades, a pobreza e o surgimento de incapacidades. Vários programas de quimioprofilaxia já foram implementados em áreas endêmicas da América Latina, voltados para as doenças da pobreza e doenças negligenciadas mais prevalentes, incluindo a TB.

Como essas doenças infecciosas podem ser evitadas, é cada vez mais reconhecido que o controle pode reduzir efetivamente as desigualdades, a pobreza, o estigma e as deficiências geradas por essas DTNs.

Apesar de muitos estudos enfatizarem a importância da quimioprofilaxia para a prevenção de doenças infecciosas, este é o primeiro estudo que descreveu e avaliou todos os programas de quimioprofilaxia voltados para as cinco DTNs mais prevalentes da América Latina, além da hanseníase e TB. Faz-se necessário compreender como os programas de prevenção têm sido aceitos pela população e pelos profissionais de saúde, e se esses programas são viáveis e sustentáveis a longo prazo. Além disso, serão descritas as vantagens e as dificuldades encontradas durante a implementação e a manutenção dos programas de quimioprofilaxia.

Também será avaliado a efetividade dos medicamentos utilizados nas intervenções quimioprofiláticas, e que estão disponíveis para as doenças infecciosas na América Latina. Vale ressaltar a diferença entre efetividade e eficácia, apesar de poder serem consideradas sinônimos pelo público leigo, estes termos possuem significados diferentes na pesquisa clínica.

O termo eficácia refere-se à capacidade de um medicamento, na dose recomendada, em produzir efeitos benéficos em circunstâncias ideais, como nos ensaios clínicos randomizados (Black; Leff, 1983). A eficácia é então medida pela avaliação dos resultados clínicos e estatísticos do ensaio clínico. Porém, os pacientes estudados nestes ensaios controlados são, geralmente, jovens, de sexo masculino, brancos, acometidos por uma única doença e usando um único tratamento. A maioria dos pacientes na prática médica não se encaixa nesta descrição (Noël, 2013).

Já o termo efetividade tem outro significado, sendo utilizado para medir o efeito de um medicamento na terapêutica, ou seja, em condições reais da população como um todo, ao contrário do que é avaliado durante os ensaios clínicos controlados, quando os pacientes envolvidos foram rigorosamente selecionados (Black; Leff, 1983). Desta forma, a baixa adesão (e não aderência) do paciente a um tratamento (em função de efeitos adversos ou complicações do esquema terapêutico), pode influenciar sua efetividade, assim como a presença de comorbidades ausentes nos pacientes incluídos nos ensaios clínicos controlados. A efetividade pode ser avaliada em estudos observacionais, na prática usual da medicina (Noël, 2013).

A razão de ter escolhido a América Latina, ocorreu pela escassez de estudos relacionados a quimioprofilaxia para essas doenças nessa região. Dessa forma através da

publicação de artigos, poderemos fazer com que as autoridades mundiais como a OMS e pesquisadores de diversos lugares do mundo, possam se conscientizar como caminham os programas de quimioprofilaxia na América Latina. Com isso espera-se que mais recursos para pesquisas e programas de quimioprofilaxia possam ser encaminhados para esta região. Outro motivo dar-se pelo fato de que alguns estudos nessa região são publicados em revistas de língua espanhola ou portuguesa e acabam não sendo lidos pela comunidade científica mundial, onde existe a prevalência de publicações na língua inglesa.

A identificação desses fatores ajudará na implementação de programas de quimioprofilaxia. As lições aprendidas nos últimos anos favorecerão o aprimoramento das intervenções de quimioprofilaxia para as DTNs e a defesa de políticas de saúde pública para a redução da transmissão dessas doenças. Esse estudo gerou dados científicos sobre os regimes de quimioprofilaxia que foram publicados e compartilhados com a comunidade científica e gestores públicos, favorecendo assim o progresso na interrupção da transmissão das doenças relacionadas a pobreza e as DTNs. Os resultados são relevantes para fornecer informações adicionais para programas de implementação de quimioprofilaxia em todo o mundo, visando a melhoria da qualidade de vida da população.

Diante do exposto, este trabalho buscou descrever, analisar e avaliar todos os programas atuais e passados de quimioprofilaxia voltados para as doenças negligenciadas e outras doenças da pobreza. É necessário saber o quão aceitáveis, viáveis e sustentáveis esses programas de prevenção têm sido na América Latina. Além disso, entender as oportunidades e barreiras encontradas durante a implementação e a manutenção dos programas nesta região. A identificação desses fatores e as lições aprendidas nos últimos anos, ajudará a implementar e a melhorar as intervenções de quimioprofilaxia, além de podermos sensibilizar os formuladores de políticas públicas de saúde, para assim podermos reduzir a transmissão e o impacto das DTNs e outras doenças da pobreza na América Latina.

Durante a realização das revisões de literatura, evidenciamos lacunas relacionadas ao uso simultâneo de anticoncepcionais orais combinados (AOCs), e os fármacos utilizados para a prevenção destas doenças e suas respectivas interações medicamentosas. Alguns prescritores, ainda relutam em não prescrever fármacos utilizados na quimioprofilaxia, pois alegam que estes podem reduzir a efetividade dos AOCs, fazendo com que as mulheres corram o risco de uma gestação indesejada.

A rifampicinas são largamente utilizadas para o tratamento e a prevenção da TB, da

hanseníase em outros países e de outras doenças infecciosas. As interações medicamentosas entre os AOCs e a rifampicina não são conhecidas com os esquemas de dosagem de rifampicina utilizados na profilaxia da hanseníase. Acredita-se que as interações medicamentosas, entre o uso de rifampicina diário e os AOCs, diferem dos regimes de quimioprofilaxia da hanseníase, onde uma dose única de rifampicina é administrada como medida quimioprofilática. Diante da escassez de dados relacionadas a este tema, decidimos também investigar se as interações medicamentosas que acontecem durante a administração dos regimes de quimioprofilaxia, se estas são clinicamente relevantes ou não.

Diante do exposto, podemos afirmar que todas as descobertas contribuirão para uma melhor compreensão e fortalecimento dos programas de quimioprofilaxia, o que é essencial se quisermos controlar e interromper a transmissão dessas doenças de forma global.

1.4 Estrutura da tese

A tese foi desenvolvida através da escrita de dois estudos, que foram publicados no formato de artigos. A primeira parte da tese traz o estudo 1. Este se caracteriza como uma pesquisa bibliográfica, com abordagem qualitativa. Segundo Gerhardt e Silveira (2009), a pesquisa qualitativa não se preocupa com a produção numérica dos resultados, mas com o aprofundamento do conhecimento do assunto abordado. Este estudo, avaliou os programas de quimioprofilaxia voltados para as DTNs e outras doenças relacionadas a pobreza na América Latina.

Já a segunda parte da tese traz o estudo 2, um ensaio não clínico com medicamentos, onde foram realizadas simulações farmacocinéticas computacionais. Essa metodologia é inovadora e oferece uma solução para acelerar a comprovação da segurança, da efetividade e das interações entre os medicamentos. O estudo 2 é complementar ao estudo 1, pois este descreve as interações farmacocinéticas entre os anticoncepcionais orais de uso oral e a rifampicina, em dose única ou intermitente quando utilizados em intervenções quimioprofiláticas como em programas de prevenção a tuberculose e a hanseníase.

2 OBJETIVOS

2.1 Geral

Avaliar os programas de quimioprofilaxia voltados para as doenças tropicais negligenciadas e outras doenças da pobreza na América Latina.

2.2 Específicos

Descrever quais os tipos de intervenções profiláticas estão disponíveis para essas doenças na América latina.

Rever e compilar os dados relacionados a viabilidade e aceitabilidade pela população e pelos profissionais de saúde, dos programas de quimioprofilaxia.

Rever e compilar os dados relacionados a sustentabilidade e a continuidade dos programas de quimioprofilaxia nas regiões implantadas.

Rever e compilar os dados relacionados as alterações farmacocinéticas dos contraceptivos orais quando utilizados simultaneamente com a rifampicina, em programas de quimioprofilaxia para a hanseníase.

Avaliar as alterações farmacocinéticas dos contraceptivos em diferentes frequências de dosagem de rifampicina, utilizando modelos de simulações farmacocinéticas.

**ESTUDO 1: AVALIAÇÃO DOS PROGRAMAS DE QUIMIOPROFILAXIA
VOLTADOS PARA DOENÇAS NEGLIGENCIADAS E DA POBREZA NA AMÉRICA
LATINA.**

3. Estudo 1: Avaliação dos programas de quimioprofilaxia voltados para doenças negligenciadas e da pobreza na América Latina.

3.1 Metodologia

3.1.1 Desenho do estudo

Trata-se de um estudo de revisão sistemática, que procurou identificar programas de quimioprofilaxia existentes para as DTNs na América Latina. Das quinze doenças negligenciadas nas Américas listadas pela Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS), existem programas de quimioprofilaxia, recomendados pela OMS, para sete delas: fasciolíase, filariose linfática, hanseníase, oncocercose, esquistossomose, helmintíases transmitidas pelo solo e tracoma (Pan American Health Organization, 2022).

Este estudo utilizou como diretriz o PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*), que é utilizado nos estudos de revisões sistemáticas e meta-análises. A busca de artigos na literatura seguiu o diagrama de fluxo de acordo com as diretrizes PRISMA (Liberati *et al.*, 2009). O protocolo do estudo foi registrado no PROSPERO (*International Prospective Register of Systematic Reviews*) sob o número de protocolo CRD42022363977 (Apêndice A).

3.1.2 Período de realização do estudo

Estudos primários relacionados à quimioprofilaxia para DTNs na América Latina e que tenham sido publicados em português, inglês ou espanhol entre 1º de janeiro de 2000 e março de 2023.

3.1.3 Critérios de inclusão, exclusão e estratégia de busca

Decidimos incluir todas as DTNs relevantes nas Américas que podem ser controladas ou mesmo eliminadas através de programas de quimioprofilaxia. Estas estão listadas no Quadro 2. Excluímos a fasciolíase devido à limitada informação sobre sua distribuição geográfica e impacto sobre os humanos. Além disso, as principais áreas endêmicas

do mundo estão no Altiplano Andino, com altas taxas de prevalência de infecção em comunidades indígenas (Pan American Health Organization, 1995; Rongen *et al.*, 2013). Informações detalhadas sobre doenças negligenciadas, transmitidas por vetores, e suas respectivas quimioprofilaxias podem ser encontradas no Quadro 2.

Quadro 2. Doenças negligenciadas, transmitidas por vetores, e suas respectivas quimioprofilaxias

Doenças	Quimioprofilaxia
Chagas	Não
Chikungunya	Sem vacina ou tratamento com fármacos antivirais
Dengue	Vacina. Sem tratamento com fármacos antivirais
Ectoparasitoses	Não
Esquistossomose	Sim (Praziquantel)
Fasciolíase (Trematódeos)	Sim (Triclabendazol)
Filariose linfática	Sim (Dietilcarbamazina/ Albendazol/ Ivermectina)
Hanseníase	Sim, Rifampicina
Helmintíases	Sim (Albendazol and Mebendazol)
Leishmaniose	Sem vacina ou quimioprofilaxia
Malária	Não
Oncocercose	Sim (Ivermectina)
Teníase	Não
Tracoma	Sim (Azitromicina)
Zika	Não

Fonte: Adaptado de OMS, 2023

Já os dados sobre as doenças infecciosas, e seus respectivos esquemas terapêuticos quimioprofiláticos, podem ser encontradas no Quadro 3.

Além disso, decidimos incluir a TB em nosso estudo, pois *Mycobacterium tuberculosis* e *Mycobacterium leprae* possuem muitas características em comum. A TB não é considerada uma doença negligenciada, mas diretrizes bem definidas de quimioprofilaxia já foram estabelecidas pela OMS e implementadas em vários países. As lições aprendidas com os programas de prevenção da TB, podem ajudar a implementar programas de quimioprofilaxia

para hanseníase.

Quadro 3. Doenças infecciosas e seus respectivos esquemas terapêuticos quimioprofiláticos

Doenças	Quimioprofilaxia
Esquistossomose	Praziquantel (600 mg), dose única, anualmente.
Fasciolíase	Triclabendazol (250 mg), dose única.
Filariose linfática	Ivermectina (200 mcg/kg) com Albendazol (400 mg) em países com oncocercose, dose única, anualmente. Citrato de Dietilcarbamazina (100 mg ou 6 mg/kg) com Albendazol (400 mg) em países sem oncocercose, dose única, anualmente.
Hanseníase	Rifampicina (600 mg ou 10-15 mg/kg), dose única.
Helmintíases	Albendazol (400 mg) ou Mebendazol (500 mg), dose única, 2x por ano.
Oncocercose	Ivermectina (3 mg), dose única, 2x por ano.
Tracoma	Azitromicina (1g ou 4 comprimidos de 250 mg), dose única, anualmente.
Tuberculose	Isoniazida (300mg), diariamente, durante pelo menos 6 meses.

Fonte: Adaptado de OMS, 2023

Os dados foram coletados de seis bases de dados eletrônicas: Embase, *Medline All*, *Web of Science Core Collection*, *Cochrane Central Registered of Controlled Trials*, LILACS e *Google Scholar* para estudos empíricos primários. Para mais detalhes, sobre a estratégia de busca, consultar os Apêndice B.

Foram incluídos estudos empíricos primários relacionados à quimioprofilaxia para DTNs na América Latina publicados em português, inglês e espanhol. Em março de 2023, foi realizada uma nova busca para complementar a primeira busca de literatura. O arquivo foi copiado inteiramente para o arquivo do EndNote®, e as referências duplicadas foram removidas.

Foram excluídos os relatos de casos, artigos sem texto completo disponível (apenas resumo) e artigos que não se referiam a programas de quimioprofilaxia para DTNs na América Latina. Também foram excluídos estudos *in vitro* e em animais.

3.1.4 Processo de seleção, coleta, e extração dos dados

O processo de seleção e a coleta de dados seguiram as orientações do protocolo PROSPERO, e envolveu a triagem de publicações potencialmente relevantes identificadas pela leitura dos títulos e resumos.

Os descritores procurados foram: administração de medicamentos em massa, programas de controle de saúde pública, doenças endêmicas, filariose linfática, oncocercose, esquistossomose, helmintíases transmitidas pelo solo, tuberculose, hanseníase, tracoma, quimioprofilaxia e América Latina.

Três revisores independentes selecionaram e analisaram todos os artigos (n=2280). Primeiro, eles trabalharam de forma independente. Em seguida, os revisores discutiram e decidiram quais estudos seriam excluídos, e quais artigos seriam selecionados para que fosse realizada a leitura completa. A razão para a exclusão de cada artigo foi registrada, e assim foi elaborado um fluxograma de seleção de acordo com as diretrizes PRISMA. Foi realizada a leitura completa dos artigos (n= 166), e estes foram examinados quanto à elegibilidade, através de uma leitura abrangente, e os três revisores tomaram a decisão de incluí-los ou não. Os revisores utilizaram o software *Endnote*[®] para registrar as decisões de inclusão ou exclusão dos artigos.

Os dados dos artigos foram extraídos e inseridos em uma planilha Microsoft Excel[®]. Os dados extraídos incluíram: nome(s) do(s) autor(es), ano da publicação, nome da doença, o país em que a pesquisa foi realizada, detalhes do local do estudo, população do estudo, desenho do estudo, medicamentos administrados para quimioprofilaxia, distribuição, estratégia de implementação, duração da quimioprofilaxia, efetividade dos medicamentos usados, aceitação dos medicamentos pela população, viabilidade dos medicamentos no contexto local, a sustentabilidade e a viabilidade financeira.

Os dados coletados e relacionados aos programas de quimioprofilaxia foram divididos em três seções: viabilidade e sustentabilidade, aceitabilidade e efetividade, e estratégia de implementação e intervenção.

3.1.5 Avaliação da qualidade dos dados

A qualidade dos artigos foi avaliada utilizando um instrumento de risco de viés para potenciais vieses em relação ao desenho do estudo. Utilizamos uma lista de verificação de pontuação para avaliar a qualidade da hipótese de pesquisa, avaliando a população do estudo, viés de seleção, exposição, resultado, confusão; e também para formular uma opinião geral sobre a validade e aplicabilidade do estudo (Jabbarian, *et al.*, 2018). A qualidade foi avaliada por três revisores.

3.2 Resultados e discussão

Inicialmente, a primeira busca sistemática identificou que os primeiros artigos relacionados ao tema, foram escritos em 1946. Portanto, a busca sistemática identificou 5.388 estudos publicados, entre 1º de janeiro de 1946 e 31 de março de 2023. Após remover os artigos duplicados, restaram 3.000 estudos para a realização da busca sistemática. Em seguida, os artigos (n= 519) publicados antes do ano 2000 foram removidos. Restaram 2.481 estudos para realização da triagem, e três revisores foram responsáveis pela leitura do título e resumo desses artigos. Após essa etapa, os três revisores discutiram e chegaram a um consenso sobre quais os artigos deveriam ser avaliados de forma detalhada, quanto à elegibilidade. Os artigos (n= 166) foram minuciosamente examinados quanto à elegibilidade pelos revisores, sendo realizada a leitura completa destes. E assim, após uma seleção minuciosa, um total de 66 estudos foram incluídos em nossa análise. Estes originaram-se de treze países (Figura 1), e foram publicados entre 1º de janeiro de 2000 e 31 de março de 2023.

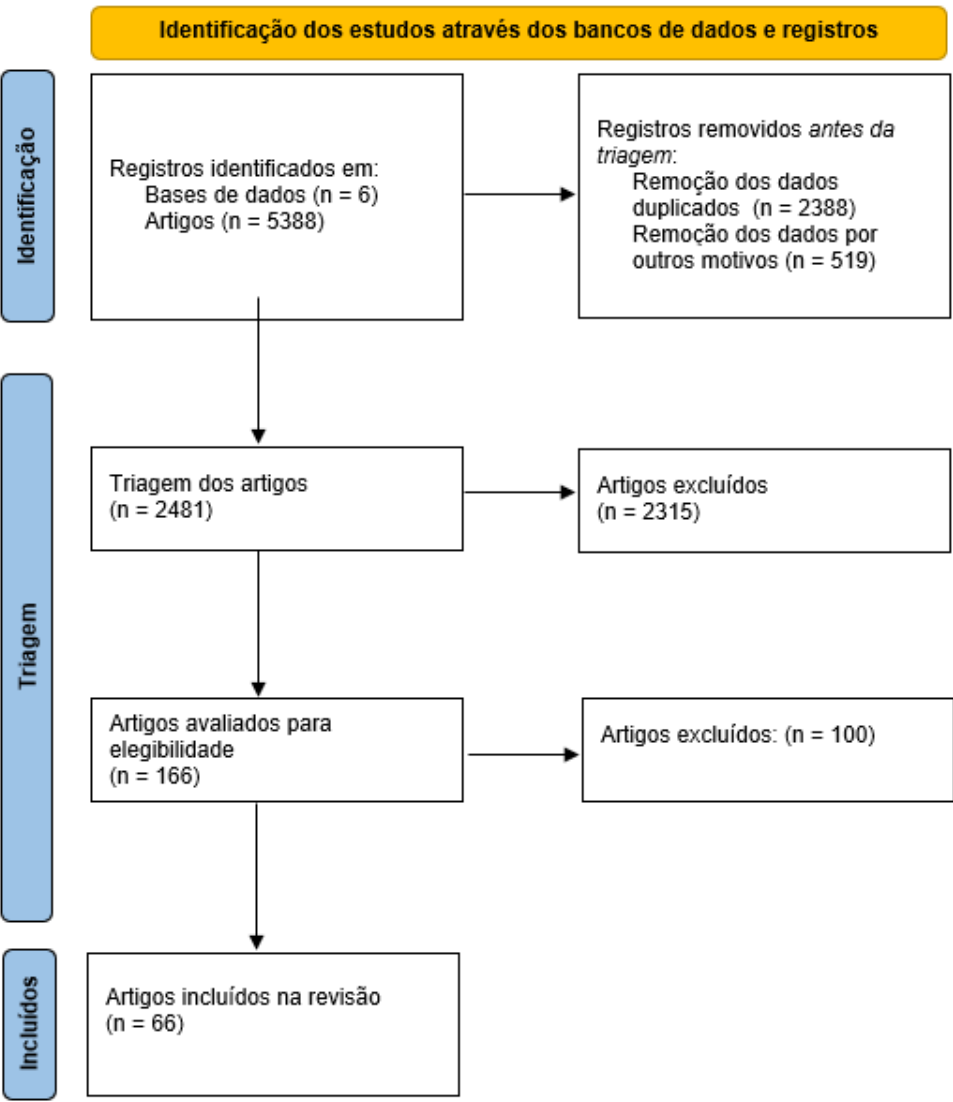
Figura 1. Programas de quimioprofilaxia e suas respectivas localizações na América Latina



Fonte: Elaborada pela autora, 2024

A Figura 2 mostra o fluxograma de seleção dos artigos de acordo com as diretrizes PRISMA.

Figura 2. Fluxograma de seleção dos artigos de acordo com as diretrizes PRISMA



Fonte: Elaborada pela autora, 2024

Cinco desses sessenta e seis estudos foram sobre filariose linfática. Dezoito foram sobre oncocercose. Três foram sobre esquistossomose. Dezesesseis foram sobre helmintos transmitidos pelo solo. Vinte e dois foram sobre TB. E dois foram sobre hanseníase. Apenas três artigos sobre tracoma foram incluídos na triagem inicial, entretanto nenhum deles abordava o assunto quimioprofilaxia. Portanto, nenhum artigo sobre tracoma foi incluído em nosso

estudo, pois dois desses estudos foram desenvolvidos na África e apenas um mencionava o Brasil. E o outro artigo era sobre tratamento, não prevenção.

Na tabela 1, podem ser encontrados os dados relativos as doenças incluídas nesse estudo, e para quais foram descritas a existência de quimioprofilaxia, além dos respectivos países e cidades onde foram encontrados estes dados. Podemos observar que a maioria dos programas de quimioprofilaxia, foram realizados nos grandes centros dos países citados.

Tabela 1. Países e respectivas áreas onde foram encontrados dados sobre quimioprofilaxia

País	Área do estudo	TB	FIL	ESQ	ONC	HEL	HAN	Artigos
Argentina	Salta					1		1
Bolívia	Bolivian Chaco					1		1
Brasil	Amazonas, AM					1		1
Brasil	Rio de Janeiro, RJ	3					1	4
Brasil	São Jose do Rio Preto, SP	1						1
Brasil	Olinda, PE		2					2
Brasil	Recife, PE		2	2				4
Brasil	Pernambuco						1	1
Brasil	Tocantins, TO						*	0
Brasil	Mato Grosso, MT						*	0
Brasil	Sergipe, SE					1		1
Brasil	Yanomamis, AM				1			1
Brasil	Não disponível	3	1			1		5
Chile	Aysén	1						1
Chile	Concepción	*						0
Chile	Metropolitano Oriente	*						0
Chile	Viña del Mar-Quillota	*						0
Colômbia	Medelim	4						4
Colômbia	Cali	*						0
Colômbia	Popayan	*						0
Colômbia	Lopez				1			1
Colômbia	Naicioná				1			1
Dominicana Republica	São Pedro de Macoris					1		1
Equador	Esmeralda				1	1		2
Equador	Não disponível				1	1		2
Guatemala	Chimaltenango				1			1
Guatemala	Central Endêmica Zona				1			1
Guatemala	Escuintla				1			1

País	Área do estudo	TB	FIL	ESQ	ONC	HEL	HAN	Artigos
Guatemala	Huehuetenango				1			1
Guatemala	Sololá				*			0
Guatemala	Suchitepéquez				*			0
Guyana	Não disponível		1					1
Honduras	Yoro					1		1
Honduras	La Hicaca					1		1
Honduras	São João do povo					*		0
México	Acacoyagua				1			1
México	Chiapas				3			3
México	Oaxaca				*			0
México	Oaxaca				2			2
México	Não disponível				1			1
Peru	Lima	8				1		9
Peru	Loreto					1		1
Peru	Amazônia Peruana					2		2
Peru	Yomybato					1		1
Venezuela	Amazônia				1			1
Venezuela	Carbobo					1		1
Venezuela	Nordeste				1			1
Venezuela	Área rural			1				1
TOTAL		20	6	3	18	16	2	65

Fonte: Elaborada pela autora, 2023

Legenda: TB (Tuberculose), FIL (Filariose), ESQ (Esquistossomose), ONC (Oncocercose), HEL (Helmintíases), HAN (Hanseníase).

* Artigo já contabilizado. Alguns artigos citavam mais de uma cidade, estes portanto foram contabilizados somente uma vez.

3.2.1 Filariose

3.2.1.1 Viabilidade e Sustentabilidade

Entre os cinco artigos analisados, apenas dois abordavam especificamente sobre a viabilidade da quimioprofilaxia para a prevenção da filariose, focando na utilização da Administração Massiva de Medicamentos (AMM) como uma estratégia chave (Cabral *et al.*, 2017; Da Silva *et al.*, 2018). Cabral *et al.* (2017) destacam a implementação da AMM em Olinda, no Brasil, enfatizando a sua sustentabilidade devido a dois pontos principais: ao envolvimento dos profissionais de saúde da família e ao uso da Dietilcarbamazina (DEC).

Os dados encontrados revelam que a administração anual massiva de DEC, durante quatro anos, foi possível alcançar mais de 80% de cobertura da população alvo, sendo também possível uma redução significativa no número de microfilárias, e a consequente interrupção da transmissão da filariose em áreas endêmicas (Da Silva *et al.*, 2018). Os autores ainda ressaltam que, um período de acompanhamento mais longo pode ser necessário devido à diminuição mais lenta do antígeno filarial circulante em comparação com as microfilárias (Da Silva *et al.*, 2018). Nenhum dos artigos encontrados durante a busca sistemática, abordou sobre a viabilidade financeira do uso da quimioprofilaxia para a prevenção da filariose, revelando uma lacuna para a pesquisa, e que mostra a necessidade de mais estudos voltados para esse tema específico.

3.2.1.2 Aceitabilidade e Efetividade

Dois dos cinco artigos encontrados, verificaram a aceitabilidade da AMM na prevenção da filariose usando diferentes regimes de medicamentos. Uma maioria significativa (85,3%) dos participantes compreende como benéfica, a AMM com DEC na prevenção da filariose (Cabral *et al.*, 2017). No entanto, a análise também revelou que existem alguns desafios relacionados a adesão, especialmente entre mulheres casadas e com baixo nível de escolaridade. Isso se deve frequentemente a preocupações como gravidez, lactação e crenças negativas influenciadas pelos maridos. Cabral *et al.* (2017), sugerem que campanhas educativas pré-AMM são necessárias para que assim possam ser abordados os questionamentos e os equívocos, enfatizando assim os risco de infecção para todos os indivíduos que vivem em áreas endêmicas.

Já o estudo de Niles *et al.* (2021), avaliou a aceitabilidade da AMM com a utilização de ivermectina, DEC e albendazol em quatro regiões distintas. Este estudo relata boa aceitabilidade entre os participantes com mais de 18 anos de idade, além de enfatizar a necessidade de abordagens locais, voltadas para a mobilização social e AMM, considerando as variações regionais favorecendo assim a aceitabilidade da quimioprofilaxia.

Ambos os artigos indicam atitudes geralmente positivas em relação à AMM para a prevenção da filariose, mas destacam que os fatores demográficos e contextuais, podem influenciar a aceitabilidade. Esses achados ressaltam a importância de campanhas educacionais personalizadas, e estratégias de engajamento comunitário para que assim possamos aumentar a aceitabilidade e a adesão aos programas de AMM. Embora a quimioprofilaxia pareça aceitável para muitos indivíduos e comunidades, abordar preocupações específicas e implementar

abordagens localizadas, são essenciais para maximizar a aceitabilidade e a eficácia nos esforços de prevenção.

A efetividade da quimioprofilaxia na prevenção da filariose foi avaliada, focando em diferentes regimes de medicamentos e resultados. A efetividade da AMM apenas com DEC, demonstrou uma redução significativa na positividade de microfilárias e na carga parasitária, após quatro doses anuais. Apesar de uma proporção de indivíduos manter a positividade, especialmente com testes pós-tratamento, a cobertura suficiente ($\geq 80\%$) pode interromper a transmissão da filariose em áreas endêmicas (Da Silva *et al.*, 2018). De forma semelhante, outro estudo sobre o sucesso dos tratamentos anuais com dose única de DEC mostrou uma diminuição substancial na prevalência de microfilárias ao longo dos anos (Xavier *et al.*, 2019).

Alguns estudos enfatizam a necessidade de abordagens diferenciadas, e a necessidade de mais estudos que possam comparar a efetividade das diferentes combinações de medicamentos utilizados como quimioprofiláticos (Cabral *et al.*, 2017; Rizzo *et al.*, 2007), para que assim possamos melhorar a cobertura do tratamento.

Um estudo que compara a efetividade da DEC sozinha versus a DEC combinada com albendazol, não encontrou benefícios adicionais significativos com o regime combinado (Rizzo *et al.*, 2007). Podemos concluir que a quimioprofilaxia, particularmente com DEC, é uma estratégia eficaz para prevenir a filariose, e a AMM demonstra reduções significativas na prevalência de microfilárias e nas taxas de transmissão em áreas endêmicas.

3.2.1.3 Implementação e Estratégia de Intervenção

Uma abordagem descentralizada para o controle da filariose em Olinda, no Brasil, envolveu a administração anual da AMM com DEC por profissionais de saúde da família a nível municipal. Essa abordagem destaca a sustentabilidade e o engajamento das comunidades locais nos esforços do controle da filariose (Cabral *et al.*, 2017; Da Silva *et al.*, 2018).

Enquanto isso, a pesquisa de Niles *et al.* (2021) descreve de forma favorável, uma iniciativa a nível nacional na Guiana, e orientada pela OMS e pelas autoridades de saúde nacionais onde uma associação de ivermectina, DEC e albendazol foi utilizada. Além disso, os pesquisadores sugerem que a vigilância dos novos casos de filariose faz-se necessária em áreas com endemicidade incerta, focando no monitoramento rigoroso mesmo em regiões que não

requerem AMM, mas ainda são vulneráveis à transmissão da filariose linfática devido às condições socioambientais (Xavier *et al.*, 2021).

3.2.2 Oncocercose

3.2.2.1 Viabilidade e Sustentabilidade

Dos dezoito artigos analisados, apenas quatro abordaram sobre a viabilidade da quimioprofilaxia para oncocercose (Banic *et al.*, 2009; Botto *et al.*, 2016; Convit *et al.*, 2013; Fernández-Santos *et al.*, 2020). O estudo de Banic *et al.* (2009) abordou sobre o uso da AMM na população indígena Yanomami no Brasil. Os autores sugerem que o tratamento massivo dessa população deve ser seguido sem interrupção, até que níveis mais altos de cobertura sejam alcançados, para que assim possa ser interrompido esse ciclo e a doença seja eliminada neste território específico.

Fernández-Santos *et al.* (2020) descreveram que a oncocercose foi eliminada no México, e estes enfatizaram a importância dos estudos de vigilância pós-eliminação em focos anteriormente endêmicos. A pesquisa de Botto *et al.* (2016) enfatizou a importância do apoio do Programa de Eliminação da Oncocercose nas Américas (OEPA) para a viabilidade da estratégia de AMM. Os autores mostram que é possível interromper a transmissão da oncocercose na região latino-americana, alcançando e mantendo altos níveis de cobertura de tratamento e aumentando a frequência de distribuição dos medicamentos quimioprofiláticos.

Já em seu estudo, Convit *et al.* (2013) destacaram os desafios encontrados na região amazônica que dificultam a interrupção da transmissão da oncocercose. Estes desafios incluem a descoberta contínua de comunidades endêmicas, a migração periódica e o acesso e a distância para chegar até essas aldeias. Essas características devem ser consideradas ao planejar novas abordagens, e além disso estratégias específicas para eliminar a oncocercose, devem ser delineadas para esses grupos populacionais que vivem na floresta e para além das fronteiras nacionais.

3.2.2.2 Aceitabilidade e Efetividade

Seis artigos mostraram uma boa aceitabilidade da quimioprofilaxia para oncocercose, atingindo pelo menos 85% da população-alvo (Convit *et al.*, 2013; Gonzalez *et*

et al., 2009; Lovato *et al.*, 2014; Richards Jr *et al.*, 2015; Richards Jr *et al.*, 2016; Rodríguez-Pérez *et al.*, 2008). Além da estratégia de distribuição massiva do medicamento, outro fator importante é aumentar a conscientização da comunidade sobre a doença e a necessidade da prevenção, o que aumenta a aceitabilidade (Richards Jr *et al.*, 2016).

Vários países e regiões, incluindo Equador, Guatemala, México e Colômbia, eliminaram com sucesso a transmissão da oncocercose através da quimioprofilaxia (Botto *et al.*, 2016; Convit *et al.*, 2013; Gonzalez *et al.*, 2009; Richards Jr *et al.*, 2015; Rodríguez-Pérez *et al.*, 2010b; Rodríguez-Pérez *et al.*, 2015; Vieira *et al.*, 2007). No entanto, alguns países ainda têm áreas endêmicas, como a região amazônica do Brasil e da Venezuela, onde populações com acesso limitado requerem uma abordagem específica (Banic *et al.*, 2009; Botto *et al.*, 2016).

3.2.2.3 Implementação e Estratégia de Intervenção

As intervenções quimioprofiláticas foram predominantemente implementadas localmente. Essas iniciativas frequentemente envolveram programas de AMM, utilizando a ivermectina uma ou duas vezes por ano. Geralmente, o fármaco foi administrado anualmente nas comunidades endêmicas (Richards Jr *et al.*, 2015; Rodríguez-Pérez *et al.*, 2010a; Rodríguez-Pérez *et al.*, 2010b), ou duas vezes ao ano nas comunidades hiper endêmicas (Gonzalez *et al.*, 2009; Lovato *et al.*, 2014; Richards Jr *et al.*, 2015; Rodríguez-Pérez *et al.*, 2008; Rodríguez-Pérez *et al.*, 2013; Rodríguez-Pérez *et al.*, 2010a; Rodríguez-Pérez *et al.*, 2010b). Rodríguez-Pérez *et al.* (2010b) descrevem que, a partir de 1997, o tratamento em massa foi administrado em todos os residentes das áreas de risco, independentemente da endemicidade.

O método mais comum de distribuição dos fármacos, foi a doação realizada pela Merck & Co e pelo Programa de Doação de Mectizan (Banic *et al.*, 2009; Botto *et al.*, 2016; Convit *et al.*, 2013; Cruz-Ortiz *et al.*, 2012; Fernández-Santos *et al.*, 2020; Gonzalez *et al.*, 2009; Nicholls *et al.*, 2018; Richards Jr *et al.*, 2015; Richards Jr *et al.*, 2016; Rodríguez-Pérez *et al.*, 2013; Rodríguez-Pérez *et al.*, 2010a; Rodríguez-Pérez *et al.*, 2010b; Rodríguez-Pérez *et al.*, 2015; Vieira *et al.*, 2007). No entanto, algumas localidades receberam doações através do Ministério da Saúde (Knudson *et al.*, 2012; Lara-Ramírez *et al.*, 2013; Lovato *et al.*, 2014).

Alguns autores, destacaram a importância de intervenções contínuas em áreas indígenas da região amazônica. Como estas são áreas endêmicas, o tratamento não deve ser

interrompido até que altos níveis de cobertura medicamentosa sejam alcançados e a transmissão da doença seja interrompida (Banic *et al.*, 2009; Botto *et al.*, 2016).

Também foi destacada pelos autores, que uma estratégia de vigilância pós-eliminação, na qual a ivermectina foi administrada, a cada seis meses para que assim fosse mantido o controle da transmissão da doença (Rodríguez-Pérez *et al.*, 2015).

3.2.3 Esquistossomose

3.2.3.1 Viabilidade e Sustentabilidade

Embora nenhum estudo específico sobre viabilidade tenha sido identificado, podemos inferir que os artigos incluídos nesta revisão sistemática, demonstram a viabilidade da quimioprofilaxia para a prevenção da esquistossomose. Além disso, os Ministérios da Saúde dos diversos países relatados, são responsáveis pela distribuição dos medicamentos utilizados na quimioprofilaxia, e estes podem ser administrados em níveis locais, gerando um impacto na redução da prevalência da doença (Facchini *et al.*, 2018; Hofstede *et al.*, 2014; Wanderley *et al.*, 2021).

3.2.3.2 Aceitabilidade e Efetividade

Em relação à efetividade da quimioprofilaxia, foi demonstrado que a redução na positividade ocorre em até duas administrações dos fármacos. Foi descrito também, que o desempenho melhorava consistentemente à medida que o número de administrações aumentava. No entanto, o impacto de duas administrações foi intensificado pelo índice de endemicidade inicial, enquanto o efeito de três administrações foi menor (Wanderley *et al.*, 2021).

Um estudo realizado no Brasil determinou que, apesar das mínimas alterações nas condições de saneamento, após a intervenção quimioprofilática, a prevalência da esquistossomose diminuiu significativamente. Especificamente, caiu de 18,4% antes da intervenção para 4,1% após a primeira administração, e diminuindo para 2,0% após a segunda administração do fármaco (Facchini *et al.*, 2018). Outro estudo mostrou que o tratamento em massa com praziquantel, administrado uma vez em comunidades endêmicas, levou a uma

redução significativa e duradoura, independentemente da aplicação do controle de caramujos (Hofstede *et al.*, 2014).

3.2.3.3 Implementação e Estratégia de Intervenção

A maioria das intervenções de quimioprofilaxia voltadas para a esquistossomose, identificadas neste revisão sistemática envolveram a administração de praziquantel, e o ajuste das doses a serem administradas, foi feito de acordo com a idade. Além disso, a entrega dos fármacos foi facilitada através de doações realizadas pelo Ministério da Saúde. Vale ressaltar que todas essas intervenções foram desenvolvidas localmente, considerando a endemicidade de cada uma dessas áreas (Facchini *et al.*, 2018; Hofstede *et al.*, 2014; Wanderley *et al.*, 2021).

Para a realização da administração da quimioprofilaxia, faz-se necessário uma educação abrangente em saúde dentro da comunidade, garantindo assim que as pessoas possam compreender a importância da quimioprofilaxia, e possam assim aceitarem este tipo de intervenção. Isso é crucial, pois uma maior cobertura correlaciona-se diretamente com resultados mais significativos da intervenção (Facchini *et al.*, 2018).

É imperativo reconhecer que, em regiões caracterizadas por baixa endemicidade inicial, a administração da quimioprofilaxia apresentou diferenças negligenciáveis. O ideal é que as áreas endêmicas sejam identificadas, para que assim possa ser otimizada a relação custo-benefício das intervenções (Wanderley *et al.*, 2021). No Brasil, dentro de um programa voltado para o combate às DTNs, de 2011 a 2014, aproximadamente US\$ 308.081, ou cerca de US\$ 6.000 por mês, foram alocados especificamente para atividades relacionadas à esquistossomose. Esse financiamento cobriu despesas com equipamentos, recursos humanos, impressão, consultorias, treinamentos e o combustível utilizado nas viagens de monitoramento das ações (Facchini *et al.*, 2018). Durante a realização dessa revisão sistemática, foi possível identificar que existem poucos estudos relacionados ao custo-efetividade da quimioprofilaxia, indicando a necessidade de uma maior exploração deste tópico, especialmente correlacionando endemicidade, número de administrações e seu respectivo custo.

3.2.4 Tuberculose

3.2.4.1 Viabilidade e Sustentabilidade

Os achados sugerem que a quimioprofilaxia pode ser utilizada como um método viável para prevenir a TB, mesmo em áreas com recursos de saúde limitados. No entanto, a maioria dos artigos também destacam a necessidade de melhores estratégias de implementação, incluindo práticas aprimoradas de triagem e acompanhamento. Para aumentar a efetividade da quimioprofilaxia, a busca ativa de TB e Infecção Latente por Tuberculose (ILTB) (Wysocki *et al.*, 2016) deve ser conduzida, e o suporte baseado na comunidade deve ser fornecido para melhorar a adesão (Yuen *et al.*, 2021a). A baixa proporção de coabitantes recebendo tratamento para ILTB (Benjumea Bedoya; Arbeláez Montoya, 2015) e os desafios na implementação da Terapia Preventiva com Isoniazida (TPI) devido a várias barreiras, incluindo questões de liderança e governança (Swaminathan; Chandrasekaran, 2014), indicam uma lacuna nas estratégias de saúde pública. Isso sugere que intervenções direcionadas poderiam melhorar significativamente o alcance e a eficácia das medidas preventivas.

Para aplicar com sucesso a quimioprofilaxia, é necessário um enfoque integrado que leve em conta tanto os fatores médicos quanto os socioeconômicos que contribuem para a carga da TB. Questões sistêmicas, como a falta de recursos em países em desenvolvimento (Caldeira; Sant'Anna; Aidé, 2004) e a menor priorização da prevenção da TB em ambientes de saúde (De Pinho *et al.*, 2001), precisam de soluções orientadas por políticas públicas. As taxas de sucesso em pacientes imunossuprimidos e aqueles privados de liberdade (Herrera *et al.*, 2020), demonstram que os grupos de alto risco podem alcançar benefícios substanciais com a quimioprofilaxia através de estratégias apropriadas para estes grupos específicos. Finalmente, os desafios da adesão aos tratamentos preventivos, como visto com a terapia antirretroviral (Serna, 2019) e a TPI (Zeladita-Huaman *et al.*, 2021), ressaltam a necessidade de abordagens inovadoras de educação e apoio aos pacientes. A preferência por dosagens semanais (Yuen *et al.*, 2021b) e o apoio ao tratamento baseado na comunidade (Yuen *et al.*, 2021a) ilustram maneiras práticas de melhorar a adesão e a conclusão do tratamento.

3.2.4.2 Aceitabilidade e Efetividade

A quimioprofilaxia é uma abordagem eficaz para prevenir a transmissão da TB, mas sua efetividade depende do regime escolhido, da adesão do paciente e do envolvimento do profissional de saúde. Regimes tradicionais, como a isoniazida (INH) por nove meses, são considerados eficazes, mas apresentam baixas taxas de conclusão. Em contrapartida, regimes

mais curtos, como a administração da rifampicina por quatro meses, apresentam taxas de conclusão mais altas (Aspler *et al.*, 2010).

Abordagens de tratamento inovadoras, como a terapia combinada com rifapentina e isoniazida, mostram resultados promissores com taxas de conclusão mais altas e menos eventos adversos do que os regimes tradicionais, sugerindo benefícios relevantes para a saúde pública (Sterling *et al.*, 2011). Além disso, a quimioprofilaxia supervisionada com INH reduziu significativamente os novos casos de TB, sem desenvolvimento de doença ativa entre aqueles que receberam a INH durante o período de acompanhamento (Cataño; Morales, 2015). Da mesma forma, o estudo de Huang *et al.* (2020) destaca a associação entre a terapia preventiva com INH e as taxas reduzidas de doença de TB entre os contatos domiciliares.

Além disso, o apoio ao tratamento baseado na comunidade e o cuidado centrado no paciente, incluindo formulações amigáveis para crianças e visitas domiciliares periódicas, melhoram a adesão e os resultados do tratamento (Yuen *et al.*, 2021b). O teste cutâneo de tuberculina (TST), é fundamental na identificação de indivíduos, para que estes possam iniciar o tratamento o quanto antes, levando a taxas mais altas de aceitação do tratamento (Benjumea Bedoya *et al.*, 2015; Cataño *et al.*, 2015; Cataño; Morales, 2016). Apesar dos desafios, muitos participantes que iniciam o tratamento preventivo o completam, destacando assim a importância de intervenções direcionadas para superar barreiras e que promovam a adesão (Yuen *et al.*, 2021a).

Entretanto, podemos afirmar que ainda existe uma relutância dos médicos em prescrever a quimioprofilaxia para adultos, além de alguns fatores relacionados aos cuidadores, representando assim alguns dos desafios relevantes para que a quimioprofilaxia seja iniciada e o tratamento seja concluído (Swaminathan *et al.*, 2014; Yuen *et al.*, 2021a; Zeladita-Huaman *et al.*, 2021). Além disso, alguns desafios ainda precisam ser abordados, tais como as reações adversas aos medicamentos e a adesão incompleta (Cataño *et al.*, 2015; Sterling *et al.*, 2011). Esses obstáculos destacam a importância de um monitoramento cuidadoso, além de um apoio ao paciente. Apesar desses desafios, intervenções que podem ajudar, como o acompanhamento baseado na comunidade e incentivos aos pacientes (Yuen *et al.*, 2019; Yuen *et al.*, 2021a), podem potencialmente melhorar as taxas de conclusão do tratamento. Podemos afirmar que, a quimioprofilaxia é uma estratégia eficaz para a prevenção da TB, mas faz-se necessário identificar as barreiras relacionadas à adesão em cada localidade, além da necessidade de que sejam implementadas intervenções voltadas ao apoio dos pacientes, para que assim seja

maximizado o seu impacto na redução da morbidade e mortalidade por TB.

3.2.4.3 Implementação e Estratégia de Intervenção

Algo comum em todos os vinte e dois artigos sobre TB, incluídos nessa revisão, é o fato da utilização da isoniazida como terapia preventiva, isolada ou em combinação com outros medicamentos, como rifampicina ou rifapentina (Herrera *et al.*, 2020; Sterling *et al.*, 2011; Yuen *et al.*, 2021b). Isso destaca a importância da utilização da isoniazida nos esforços de prevenção da TB. Os métodos de entrega dos medicamentos variaram, com intervenções frequentemente facilitadas por órgãos governamentais como Ministérios da Saúde, ou por programas nacionais de controle da TB.

Além disso, os estudos enfatizaram a necessidade da busca ativa de casos entre os contatos de pacientes com TB, para que seja feito o controle da TB (Wysocki *et al.*, 2016). Muitos programas também visaram como público alvo, os contatos domiciliares, visando interromper a transmissão da doença dentro de ambientes domésticos (Huang *et al.*, 2020; Otero *et al.*, 2020; Salazar-López; Arévalo-Abanto; Ticona-Chávez, 2012).

Existiram variações nas populações estudadas, desde pacientes infectados pelo HIV (David; Sant'Anna; Marques, 2000; De Pinho *et al.*, 2001; Serna, 2019; Swaminathan *et al.*, 2014), a crianças menores de cinco anos (Benjumea Bedoya *et al.*, 2015; Benjumea Bedoya *et al.*, 2019), assim como adultos elegíveis com ILTB (Aspler *et al.*, 2010). Por outro lado, algumas intervenções tiveram como alvo comunidades, enfatizando o diagnóstico, o tratamento e a prevenção secundária (Accinelli *et al.*, 2015). O apoio dado durante o acompanhamento, indicou uma abordagem multifacetada envolvendo o engajamento dos pacientes e cuidadores (Yuen *et al.*, 2019; Yuen *et al.*, 2021a; Yuen *et al.*, 2021b). Durante o acompanhamento, foram incorporadas abordagens baseadas na comunidade, incluindo as visitas domiciliares (Huang *et al.*, 2020; Yuen *et al.*, 2021a), os telefonemas (Benjumea-Bedoya *et al.*, 2019; Yuen *et al.*, 2021a) e lembretes via mensagens de texto (SMS) (Yuen *et al.*, 2021a), melhorando assim a adesão ao tratamento.

Apesar dessas abordagens diversas, foram identificados desafios comuns, incluindo questões relacionadas à avaliação dos pacientes, limitações do sistema de saúde e barreiras culturais ou socioeconômicas. Em conclusão, essas intervenções destacam a importância de estratégias adaptadas e voltadas para as comunidades, apoiadas por iniciativas governamentais

de saúde para que assim a transmissão da TB e a ILTB, possam ser combatidas globalmente de forma eficaz.

3.2.5 Hanseníase

3.2.5.1 Viabilidade e Sustentabilidade

Um estudo de viabilidade foi realizado em sete países onde a hanseníase é considerada endêmica. Foi verificado que uma estratégia envolvendo quimioprofilaxia com dose única de rifampicina, administrada para os contatos dos indivíduos afetados pela hanseníase, é uma estratégia viável, e que é aceitável tanto para profissionais de saúde quanto para indivíduos afetados pela hanseníase e seus contatos. Além disso, essa estratégia pode ser integrada às rotinas dos serviços de saúde, tornando sua implementação ainda mais fácil (Richardus *et al.*, 2021). Qualquer estratégia de saúde pública a ser implementada deve ser projetada para ser viável na prática e nas rotinas dos serviços de saúde, para que assim se obtenha sucesso. Uma abordagem de quimioprofilaxia pode fortalecer a vigilância local da hanseníase, considerando a necessidade de buscar ativamente contatos para avaliação e administração subsequente do regime quimiopreventivo.

3.2.5.2 Aceitabilidade e Efetividade

Um estudo realizado no Brasil identificou uma boa adesão à quimioprofilaxia com apenas 0,7% de recusa entre os contatos abordados quando utilizado uma dose única de rifampicina (Richardus *et al.*, 2021). Vale ressaltar também, a segurança dos fármacos utilizados. Um estudo realizado, em áreas endêmicas de sete países, não encontrou eventos adversos graves associados ao uso da quimioprofilaxia para a hanseníase (Mieras *et al.*, 2018). Embora o regime atualmente recomendado para quimioprofilaxia tenha limitações relacionadas a efetividade, estudos adicionais sobre regimes aprimorados estão sendo realizados, e espera-se que novos regimes de quimioprofilaxia apresentem maiores porcentagens de efetividade na redução do risco de doença, especialmente entre contatos de parentes de sangue, que mostraram uma taxa de proteção de apenas 24%, em comparação com outros tipos de contatos como vizinhos e contatos sociais, que tiveram uma taxa de proteção de 70% (Richardus *et al.*, 2021;

Mieras *et al.*, 2018). Esses achados enfatizam a necessidade de pesquisas contínuas para melhorar a efetividade da quimioprofilaxia para a hanseníase, garantindo assim uma maior segurança na administração dos medicamentos quimioprofiláticos.

3.2.5.3 Implementação e Estratégia de Intervenção

Em termos de implementação, os estudos incluídos nesta revisão sistemática foram todos implementados em nível local, mas com diferentes regimes de quimioprofilaxia para cada estudo, incluindo uma dose única de rifampicina em um dos estudos (Richardus *et al.*, 2021) e já no outro, um regime quimioprofilático associando o uso de rifampicina e claritromicina (Mieras *et al.*, 2018). A população-alvo dessas estratégias incluiu contatos domiciliares, vizinhos e contatos sociais de indivíduos recém-diagnosticados com hanseníase. Apesar de ser altamente relevante para a implementação de estratégias de quimioprofilaxia, não foi encontrado nenhum artigo sobre a viabilidade financeira da quimioprofilaxia para a hanseníase, durante esta revisão sistemática.

De acordo com a Tabela 1, podemos também observar que não foram realizados estudos que descreviam o uso de quimioprofilaxia para a hanseníase em outros países da América latina, os estudos encontrados foram realizados somente no Brasil.

De acordo com a OMS, 13 países do mundo são responsáveis por 94% dos pacientes com hanseníase em todo o mundo. Entre eles, três países com grandes populações - Brasil, Indonésia e Índia - registam mais de 10.000 novos casos por ano (WHO, 2019). A hanseníase é tratada com poliquimioterapia (PQT), que inclui uma combinação de antibióticos: a rifampicina, a dapsona e a clofazimina (WHO, 2018). A transmissão do *Mycobacterium leprae*, o agente causador da hanseníase, dá-se principalmente de pessoa para pessoa através da via respiratória. Uma vez infectado, pode demorar de dois a doze anos até aparecerem os primeiros sinais e sintomas, embora apenas uma pequena percentagem desenvolva a doença (Bratschi *et al.*, 2015). Além disso, as pessoas que estão em contacto com doentes infectados têm uma grande probabilidade de transmissão (Sekar *et al.*, 2011).

Durante muitas décadas, o controle da hanseníase baseou-se na detecção (passiva) de casos e na administração da PQT. Entretanto, foram desenvolvidas novas intervenções preventivas, como o rastreio de contatos e a administração da quimioprofilaxia utilizando-se da rifampicina em dose única (RDU) (Taal *et al.*, 2021).

A OMS tem dado um maior enfoque ao tratamento da hanseníase, mas até o momento não foram implementadas, em todo o mundo, diretrizes sobre a quimioprofilaxia ou imunoprofilaxia para contatos de pacientes com hanseníase (Tawfik *et al.*, 2021). No Brasil, a quimioprofilaxia pós-exposição não é adotada como diretriz pelo Ministério da Saúde. Para alcançar a eliminação da hanseníase, a transmissão deve ser interrompida primeiro. A aprovação da quimioprofilaxia para a hanseníase pelo Ministério da Saúde no Brasil também poderia garantir e melhorar significativamente o acesso ao tratamento.

3.2.6 Geo-helmintíases

3.2.6.1 Viabilidade e Sustentabilidade

Entre os dezesseis artigos analisados, oito abordaram especificamente a viabilidade da quimioprofilaxia para a prevenção das geo-helmintíases, e apenas um descreveu a viabilidade financeira dos regimes quimioprofiláticos (Ferruci *et al.*, 2016). A implementação de protocolos de administração em massa de medicamentos pode beneficiar a população-alvo usando estratégias de tratamento seletivo, e possivelmente mais do que apenas tratamentos anuais ou bianuais (Incani *et al.*, 2022; Moncayo *et al.*, 2008). O uso de ivermectina a longo prazo, demonstrou-se eficaz, e os estudos encontrados, apoiam a inclusão rotineira da ivermectina durante campanhas de quimioterapia preventiva (Anselmi *et al.*, 2015; Moncayo *et al.*, 2008). No entanto, Anselmi *et al.* (2015) enfatizam um impacto limitado da ivermectina no tratamento de *Ascaris lumbricoides* e ancilostomídeos, indicando que este fármaco sozinho, pode não ser eficaz para o controle das geo-helmintíases.

O perfil de segurança do albendazol e da ivermectina, com eventos adversos mínimos, reforça a viabilidade da administração em massa desses fármacos, tornando-se uma opção viável para a implementação em larga escala (Matamoras *et al.*, 2021). Além disso, o estudo de Ferruci *et al.* (2016) fornece uma estimativa detalhada do custo da quimioprofilaxia com mebendazol, que é de aproximadamente 0,22 centavos de dólares, por criança e por ciclo de desvermifugação. Esse baixo custo, sugere a acessibilidade da quimioprofilaxia e o seu potencial como uma intervenção sustentável, fornecendo garantias sobre sua viabilidade a longo prazo. Além disso, o sucesso dos programas de quimioprofilaxia é reforçado pela conscientização pública sobre as geo-helmintíases como uma doença tropical negligenciada,

não apenas nos Ministérios da Saúde e Educação, mas também entre crianças em idade escolar, pais, professores, outras organizações não governamentais e na população em geral (Ferruci *et al.*, 2016).

Além disso, Spinicci *et al.* (2018) sugerem que é crucial que um levantamento nacional seja feito, para fornecer dados epidemiológicos sólidos sobre a distribuição das geo-helmintíases e o tamanho da população em risco de infecção. Uma abordagem uniforme pode ser prática apenas em alguns lugares, portanto as estratégias devem ser adaptadas às condições locais específicas (Cooper *et al.*, 2017). No geral, as estratégias de quimioprofilaxia bem implementadas e adaptadas, respaldadas por dados robustos, e adaptadas às condições locais, podem contribuir significativamente para o controle e prevenção das geo-helmintíases.

3.2.6.2 Aceitabilidade e Efetividade

Os dados sugerem que os profissionais de saúde e a comunidade consideram a quimioprofilaxia aceitável para prevenção das geo-helmintíases. A pesquisa de Gyorkos *et al.* (2013) indica uma taxa de recusa muito baixa de apenas 0,7%, ao fazer uso do albendazol, mostrando uma alta aceitação entre a comunidade. Moncayo *et al.* (2008), também reafirmam esses dados ao relatar altas taxas de cobertura do tratamento em torno de 85,2%, quando utilizado ivermectina, e uma taxa de 83% de cobertura quando utilizado o albendazol (Oliveira *et al.*, 2020). A alta cobertura do tratamento e as baixas taxas de recusa demonstram a disposição da comunidade em participar desses programas.

A efetividade da quimioprofilaxia na prevenção das infecções por geo-helmintíases demonstra resultados diversos em diferentes estudos e espécies de helmintos, destacando a complexidade do manejo das infecções por geo-helmintíases. Anselmi *et al.* (2015) relatam que a distribuição periódica da ivermectina, para a quimioprofilaxia em massa, impactou significativamente na redução da prevalência de *estrongiloides*. Entretanto, os autores relatam que a ivermectina foi menos eficaz na redução da tricuriase, e não teve efeito aparente na redução de ascaridíase e nas infecções causadas por ancilostomídeos. No entanto, o estudo de Moncayo *et al.* (2008) descreve a efetividade da ivermectina, mostrando uma redução significativa na prevalência de qualquer parasita helmíntico (62,8% tratados *versus* 86,3% não tratados).

O uso de uma dose única de albendazol (acima de 24 meses de idade) ou

mebendazol (12-24 meses de idade) demonstrou diminuições significativas na prevalência de ascaridíase, tricuriase e infecção por ancilostomídeos após a intervenção (48%, 27% e 21%, respectivamente) (Bóia *et al.*, 2006). Gyorkos *et al.* (2013) confirmam que o uso de uma dose única de albendazol fornece dados detalhados sobre taxas de redução de ovos para diferentes geo-helminthíases: 99,8% para *Ascaris lumbricoides*, 93,6% para ancilostomídeos e 72,7% para *Trichuris trichiura*. Evidências para o uso combinado de albendazol e ivermectina descrevem uma efetividade significativa, além de uma boa tolerabilidade para o tratamento de infecções por *Trichuris trichiura*, oferecendo uma abordagem de tratamento aprimorada. Além disso, o estudo de Levecke *et al.* (2014) compara a utilização de albendazol e mebendazol, mostrando que o mebendazol é menos eficaz contra ancilostomídeos, mas igualmente eficaz ao albendazol, quando utilizado para ascaridíase e tricuriase. Além disso, um programa de desparasitação com mebendazol para crianças em idade escolar relatou diminuições mensais nas medianas de *Ascaris* e *Trichuris* (Ferruci *et al.*, 2016), e um outro estudo em que foi realizada a administração de doses únicas semestrais de mebendazol, levou à interrupção das geo-helminthíases na população (Spinicci *et al.*, 2018).

O uso de pirantel demonstrou uma redução dramática na infecção por *Ascaris lumbricoides*, com 86,2% dos participantes inicialmente positivos tornando-se negativos um mês após o tratamento (Incani *et al.*, 2022). Isso demonstra uma excelente eficácia dos programas, em toda a comunidade, reduzindo rapidamente as taxas de infecção.

Também é importante enfatizar o papel significativo dos fatores ambientais e dos hospedeiros na contribuição para a persistência das infecções por geo-helminthíases, apesar das intervenções medicamentosas (Matamoros *et al.*, 2019).

3.2.6.3 Implementação e Estratégia de Intervenção

As intervenções foram predominantemente implementadas localmente, destacando a importância do engajamento da comunidade e de abordagens personalizadas. Essas iniciativas frequentemente envolveram programas de AMM com vários regimes medicamentosos, tais como a utilização de albendazol (Bóia *et al.*, 2006; Cabada *et al.*, 2014; Cooper *et al.*, 2017; Gyorkos *et al.*, 2013; Japa *et al.*, 2021; Matamoros *et al.*, 2019; Matamoros *et al.*, 2021; Oliveira *et al.*, 2020; Gyorkos *et al.*, 2013), de ivermectina (Anselmi *et al.*, 2015; Moncayo *et al.*, 2008),

a associação de albendazol e ivermectina (Echazú *et al.*, 2017; Matamoros *et al.*, 2021), o uso de mebendazol (Bóia *et al.*, 2006; Levecke *et al.*, 2014; Ferruci *et al.*, 2016; Spinicci *et al.*, 2018) e também de pirantel (Incani *et al.*, 2022). Estes fármacos foram administrados em doses únicas ou múltiplas.

As populações alvo variaram, incluindo comunidades inteiras (Anselmi *et al.*, 2015; Cabada *et al.*, 2014; Echazú *et al.*, 2017; Moncayo *et al.*, 2008; Incani *et al.*, 2022), grupos etários específicos, como crianças em idade escolar (Levecke *et al.*, 2014; Matamoros *et al.*, 2019; Matamoros *et al.*, 2021), e crianças em idade pré-escolar (Japa *et al.*, 2021; Matamoros *et al.*, 2021; Oliveira *et al.*, 2020; Ferruci *et al.*, 2016; Spinicci *et al.*, 2018; Gyorkos *et al.*, 2013). Alguns estudos enfatizaram a importância dos programas de desparasitação baseados em escolas e a necessidade de monitoramento rigoroso e acompanhamento para avaliar a efetividade das intervenções ao longo do tempo. Os métodos de entrega dos medicamentos variaram de programas coordenados pelos Ministérios da Saúde, a iniciativas apoiadas por empresas farmacêuticas.

3.3 Conclusão

Esta revisão sistemática demonstra que a quimioprofilaxia é viável e eficaz no combate as doenças infecciosas relacionadas à pobreza na América Latina. Programas liderados por profissionais da saúde locais alcançaram taxas substanciais de cobertura, demonstrando o poder do engajamento comunitário na interrupção da transmissão de doenças. Embora essas intervenções sejam geralmente bem recebidas, sua aceitação varia devido a fatores demográficos e regionais, necessitando de estratégias educacionais personalizadas para uma participação mais ampla.

As evidências encontradas apoiam o uso contínuo, e a otimização dos programas de quimioprofilaxia, destacando o papel essencial do envolvimento da comunidade na interrupção da transmissão dessas doenças, aumentando assim o seu impacto e a sua sustentabilidade. Programas de AMM reduziram significativamente as taxas de prevalência e transmissão em regiões endêmicas, destacando seu papel fundamental na prevenção dessas doenças. As estratégias de implementação geralmente envolvem a distribuição anual ou bianual de medicamentos, com a efetividade variando conforme a doença. Regimes mais curtos têm taxas de conclusão mais altas e, para algumas doenças, a quimioprofilaxia com a associação de fármacos, mostraram resultados promissores. A aceitação e a efetividade variam com base no

regime farmacológico, na adesão dos pacientes e no envolvimento dos prestadores de cuidados a saúde.

Os estudos também destacam os desafios impostos pelas necessidades das comunidades endêmicas remotas, e pelos padrões de migração na região amazônica, que exigem abordagens personalizadas. As evidências relatam sobre a necessidade de programas de AMM regionalizados e bem apoiados. Além disso, o tratamento contínuo em áreas remotas e a vigilância pós-eliminação são essenciais para que se possa alcançar a erradicação dessas doenças.

Os estudos apontam que a realização de quimioprofilaxia no âmbito da saúde pública, pode gerar um grande impacto na redução, ou até mesmo na eliminação dessas doenças na América Latina. Aumentar a conscientização pública, e favorecer a realização de pesquisas nacionais, é essencial para a consolidação de dados epidemiológicos robustos. Essas informações são necessárias para adaptar as estratégias às condições locais e garantir um controle eficaz dessas doenças. A alta aceitação pela comunidade, as baixas taxas de recusa e alta cobertura, combinadas com a efetividade comprovada de vários regimes medicamentosos na redução da prevalência, destacam o relevante impacto da quimioprofilaxia na saúde pública, promovendo um senso de esperança para o futuro.

Apesar da importância das estratégias de quimioprofilaxia, faltam estudos que abordem a sua viabilidade financeira. Estudos mais extensos de custo-efetividade são necessários para avaliar e otimizar as estratégias de intervenção com base nos níveis de endemicidade e nos ciclos de tratamento. Podemos destacar também o papel relevante da academia, no que diz respeito ao aprimoramento contínuo dos programas de quimioprofilaxia, e também na promoção de novas investigações.

Através dessa revisão sistemática podemos também identificar algumas limitações da pesquisa. A diversidade dos desenhos de estudo, das populações e das metodologias utilizadas representou um dos grandes desafios no momento da comparação dos dados e síntese dos resultados. As escassez de dados, especialmente no que diz respeito à adesão dos pacientes e aos resultados a longo prazo, restringiram a avaliação da sustentabilidade dos programas de uma forma geral. Além disso, podemos observar que as variações geográficas e demográficas influenciaram a efetividade e a aceitação dos programas de quimioprofilaxia.

A investigação futura deverá padronizar os protocolos do estudo, visar populações de alto risco, realizar estudos abrangentes de relação custo-efetividade e melhorar a colheita dos

dados. Estudos longitudinais sobre o impacto do programa e melhores estratégias de envolvimento comunitário são fundamentais. Além disso, a vigilância pós-eliminação deve ser priorizada para prevenir o ressurgimento da doença. Ao abordar estas limitações e concentrar-se nas áreas citadas, a efetividade e a sustentabilidade dos programas de quimioprofilaxia podem ser significativamente melhoradas, promovendo melhores resultados de saúde não somente na América Latina, mas também em outros países endêmicos.

Podemos concluir que as evidências existentes sobre as doenças infecciosas abordadas neste estudo, destacam o papel vital da quimioprofilaxia na saúde pública. Garantir a viabilidade, a aceitabilidade e a efetividade em diferentes contextos, é crucial para o sucesso dos programas de quimioprofilaxia no combate as doenças como filariose, oncocercose, esquistossomose, TB, hanseníase e geo-helminthíases. Portanto, a pesquisa e o aprimoramento contínuo dos regimes quimioprofiláticos, são essenciais para que assim sejam enfrentados e solucionados os obstáculos atuais, favorecendo assim cada vez mais as iniciativas globais que visam o gerenciamento e a erradicação dessas doenças.

**ESTUDO 2: INTERAÇÕES FARMACOCINÉTICAS ENTRE OS
ANTICONCEPCIONAIS ORAIS E A RIFAMPICINA, EM DOSE ÚNICA OU
INTERMITENTE**

4. Estudo 2: Interações farmacocinéticas entre os anticoncepcionais orais e a rifampicina em dose única ou intermitente (Apêndice C)

4.1 Introdução

O acesso universal aos serviços de saúde relacionados às atividades sexuais e reprodutivas, bem como as ações necessárias para o enfrentamento global das doenças infecciosas, estão em papel de destaque dentre os Objetivos de Desenvolvimento Sustentável das Nações Unidas (Assembly, 2015).

A nível mundial estima-se que 151 milhões de mulheres (14%), em idade reprodutiva com necessidades de planejamento familiar utilizam AOCs. Estima-se também que, mais de 190 milhões de mulheres em todo o mundo não tem acesso a estes fármacos, mas poderiam ser potencialmente beneficiadas pela sua utilização (UN, 2019). Por outro lado, a rifampicina é fundamental a nível mundial para o tratamento e a prevenção da TB, da hanseníase e de outras doenças infecciosas que, em conjunto, afetam uma proporção elevada da população em diversas regiões do mundo (Blok *et al.*, 2015; Houben; Dodd, 2016; WHO, 2018, 2020b, 2021).

Nesse contexto, as interações medicamentosas apresentam-se como um dos principais problemas enfrentados pelas mulheres em idade reprodutiva, e que fazem uso de AOCs concomitantemente com o uso da rifampicina (Baciewicz *et al.*, 2013; Riccardi *et al.*, 2021; Simmons *et al.*, 2018).

Em alguns estudos, foi observada uma diminuição das concentrações plasmáticas dos AOCs, quando estes são utilizados, simultaneamente, com a rifampicina de uso diário (WHO, 2010). Embora a diminuição da concentração tenha tido impactos variados na eficácia dos AOCs, a abordagem geral baseada no consenso dos profissionais de saúde, é de que as mulheres não devem utilizar somente os AOCs para a prevenção de gestações enquanto estiverem fazendo uso de rifampicina (Simmons *et al.*, 2018; WHO, 2010). No entanto, as interações medicamentosas entre a rifampicina e os AOCs já foram largamente investigadas nos casos do seu uso diário, ou seja, a dose padrão utilizada no tratamento e prevenção da TB. Portanto, as recomendações relacionadas a utilização simultânea destes fármacos, baseiam-se no uso diário da rifampicina.

Outra forma de utilização, se dá quando a rifampicina é administrada em intervalos

maiores e em dosagens diferentes, e com uma menor frequência, como no caso da administração de uma dose única de rifampicina de 600mg, utilizada na profilaxia pós exposição (PEP), administradas aos contatos de pessoas com hanseníase (WHO, 2018, 2020a, 2020b).

Estudos com regimes aprimorados vem sendo realizados mundialmente em áreas endêmicas. Por exemplo, a organização não governamental internacional *Netherlands Leprosy Relief*, está avaliando através de um ensaio clínico a eficácia do regime quimioprolático otimizado, onde é administrado a rifampicina de 600 mg + claritromicina de 600 mg, em intervalos de 4 semanas, divididas em 3 doses (dia 1, dia 29 e dia 57), durante 8 semanas (ensaio PEP++). Este regime está sendo comparado com outro regime que é o da rifampicina em dose única (Mieras *et al.*, 2018). Um outro grupo de pesquisa está avaliando o uso da dose única de rifampicina 1200 mg (ensaio PEOPLE) (Ortuno-Gutierrez *et al.*, 2019), assim também como um regime composto por 2 doses de rifampicina e bedaquilina, administradas com um intervalo de quatro semanas (ensaio BE-PEOPLE) (Younoussa *et al.*, 2023).

Portanto mais estudos relacionados as interações medicamentosas entre os AOCs e os antibióticos utilizados na quimioprolaxia são necessários. A recomendação clínica atual para mulheres diagnosticadas com hanseníase, é a de não utilizar AOCs para a prevenção de gestações, e ao invés disto, utilizar métodos contraceptivos alternativos durante a PQT para a hanseníase, que pode durar até doze meses. Esta recomendação representa um grande ônus para as mulheres em idade fértil.

4.1.1 Hipótese

As interações medicamentosas entre os AOCs e a rifampicina não são conhecidas com os esquemas de dosagem de rifampicina utilizados na PEP da hanseníase. A nossa hipótese é de que, diferente da dose diária de rifampicina de 600mg, as interações medicamentosas entre AOCs associados aos regimes quimioproláticos para a prevenção da hanseníase, não seriam clinicamente relevantes, sugerindo assim que os AOCs possam ser utilizados com segurança nos regimes de quimioprolaxia, sem a necessidade da utilização de outros métodos adicionais ou alternativos para prevenção de gestações indesejadas.

4.2 OBJETIVO

4.2.1 Geral

Utilizar simulações farmacocinéticas para verificar as interações medicamentosas existentes entre AOCs e a rifampicina, quando associados a diferentes regimes terapêuticos, podendo variar desde a administração de uma dose única até uma dose diária.

4.3 Metodologia

4.3.1 Delineamento do estudo

Foram realizadas simulações de Monte Carlo, um modelo farmacocinético, para prever o efeito da indução esperada da rifampicina na depuração oral aparente dos AOCs (CL/F_{AOCs}), com diferentes regimes de dosagens e que possuem potencial para serem utilizados na quimioprofilaxia da hanseníase. Os esquemas de dosagem da rifampicina utilizados nesse estudo, foram selecionados com base nos regimes terapêuticos recomendados pela OMS, e nos esquemas terapêuticos utilizados nos ensaios clínicos experimentais da quimioprofilaxia para a hanseníase. Os regimes terapêuticos de rifampicina analisados foram: uma dose única de 600 mg, uma dose única de 1200 mg e uma dose de 600 mg administrada uma vez a cada 4 semanas (Mieras *et al.*, 2018; Ortuno-Gutierrez *et al.*, 2019; WHO, 2018, 2020a).

Além disso, foram comparados o uso da rifampicina de 600mg ou 300 mg uma vez por dia, com a dose de 600 mg uma vez por semana. Para o uso da rifampicina de 600 mg, uma vez a cada 4 semanas, foi simulada a sua utilização durante um ano, para assim melhor ilustrar o efeito da rifampicina na CL/F_{AOCs} entre os pacientes em tratamento para a hanseníase multibacilar, que requer o uso desse esquema terapêutico (450-600 mg de rifampicina uma vez por mês) durante o período de 12 meses. Outros regimes terapêuticos foram simulados durante o período 3 meses. Os resultados da simulação foram resumidos como medianas e com intervalos de previsão de 90%, levando em conta a variabilidade interindividual. Um aumento de 20% ou mais na CL/F_{AOCs} foi considerado clinicamente relevante.

4.3.2 Detalhes do modelo farmacocinético e hipóteses

As estimativas dos parâmetros para a simulação, foram retiradas do modelo de autoindução da rifampicina desenvolvido por Smythe *et al* (2012). Os valores podem ser encontrados na Tabela 2. A estrutura do modelo é semi-mecanicista, no qual as enzimas metabólicas aumentam e diminuem dinamicamente, de acordo com a alteração das concentrações de rifampicina. Este modelo foi desenvolvido com dados clínicos coletados de 174 participantes adultos, em um ensaio clínico de TB realizado na África do Sul, no Senegal, em Guiné e em Benim. As equações diferenciais que descrevem a indução enzimática da rifampicina estão representadas logo abaixo (Equação 1, 2 e 3). As equações (1) e (2) descrevem a farmacocinética da rifampicina, enquanto que a equação (3) descreve a cinética da enzima de indução.

$$dA_1/dt = -k_a \times A_1 \quad (\text{Equação 1})$$

$$dA_2/dt = -k_a \times A_1 - CL/V \times A_2 \times ENZ \quad (\text{Equação 2})$$

$$dENZ/dt = k_{enz} \times (1 + E_{max} \times C_{rif}/C_{rif} + EC_{50}) - k_{enz} \times ENZ \quad (\text{Equação 3})$$

Tabela 2. Parâmetros estimados da indução de rifampicina utilizados durante a simulação

Parâmetros	Unidades	Valores (% EPR)	Variabilidade Interindividual (% CV)
Depuração de rifampicina (CL)	L/h	10.0 (3.7)	30.0
Volume de distribuição da rifampicina (V)	L	86.7 (2.3)	19.2
Taxa de absorção da rifampicina	/h	0.35 (1.6)	-
Taxa de rotatividade das enzimas	/h	0.00369 (5.6)	-
Efeito de indução máximo (E_{max})	Fator-multiplicador	1.04 (2.6)	-
Concentração da rifampicina a 50% E_{max} (EC_{50})	mg/L	0.0705 (6.3)	49.3

Fonte: Elaborado pela autora, 2023. As estimativas dos parâmetros foram adaptadas de Smythe et al. (2012)

Legenda: CV: Coeficiente de variação; EPR: erro padrão relativo.

Neste modelo, a concentração plasmática de rifampicina (C_{rif}) aumenta o nível da enzima (ENZ) com um efeito de indução máximo (E_{max}) de 1.04 vezes, e com uma concentração

efetiva de 50% $E_{\max}$ (EC_{50}), de 0,0705 mg/L. A degradação enzimática ocorre a uma taxa (kenz) com uma semivida de 7.8 dias. A variabilidade interindividual na depuração (CL), no volume (V) e na EC_{50} foi aplicada exponencialmente, de acordo com as estimativas do modelo de Smythe et al. (2012) (Tabela 2).

O valor inicial para ENZ foi de 1 e a alteração em CL/F_{AOCs} foi calculada como (ENZ - 1). Assumimos que as estimativas dos parâmetros de indução relatados para a rifampicina ($E_{\max}$, EC_{50} e kenz) descrevem a indução dos AOCs pela rifampicina, e que o efeito é o mesmo para todos os AOCs. Para avaliar a validade das nossas hipóteses, foi comparada a alteração prevista, com a alteração observada na CL/F_{AOCs} , quando administrado 600 mg de rifampicina uma vez por dia, em que as estimativas observadas foram obtidas a partir da literatura (Simmons et al., 2018). A alteração prevista na CL/F_{AOCs} , foi convertida na razão da área sob a curva (ASC) de concentração-tempo, tomando o inverso do nível enzimático num determinado momento (ou seja, $1/ENZ$).

4.3.3 *Análise dos possíveis cenários*

Foram realizadas as análises de vários cenários, para que assim fosse possível explorar fontes de incertezas e hipóteses no modelo de indução aplicada, podendo assim prever as alterações na CL/F_{AOCs} , com a utilização da rifampicina. No cenário 1, foram avaliadas as incertezas nos valores dos parâmetros estimados por Smythe *et al.* (2012), utilizando o percentil 5 da EC_{50} (potência mais elevada), e o percentil 95 da $E_{\max}$ (efeito mais elevado). Isto representa um cenário, no limite superior de confiança, do efeito na indução da depuração. Nos cenários 2 e 3, foi avaliado a incerteza na aplicação geral das estimativas de autoindução da rifampicina à indução da farmacocinética dos AOCs. Nestes cenários, a EC_{50} foi reduzida para 50% (ou seja, a rifampicina teve um efeito mais potente), e a $E_{\max}$ foi aumentada em duas vezes (cenário 2) ou aumentada em quatro vezes (cenário 3) (ou seja, um efeito maior); estes cenários representam o efeito de indução da rifampicina na CL/F_{AOCs} e é muito maior do que o da autoindução da rifampicina.

As simulações foram realizadas no RStudio® 1.2.5019 com "PKPDsim" e visualizadas com "ggplot2".

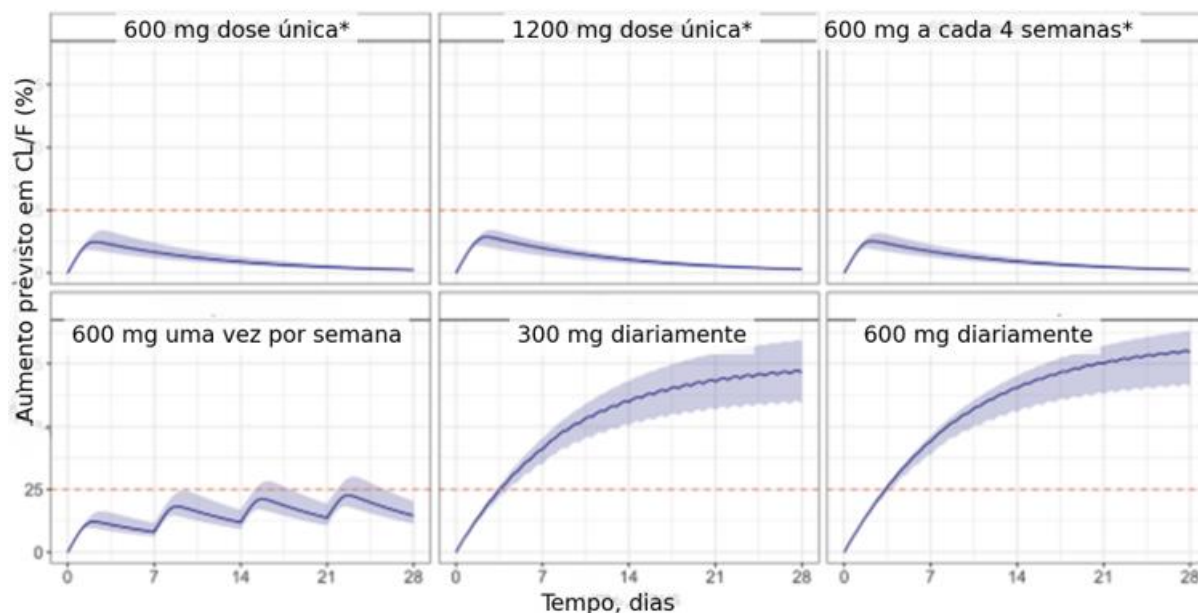
4.4 Resultados

4.4.1 Previsões farmacocinéticas com regimes de PEP para a hanseníase

De acordo com a figura 3, foi observado um aumento máximo de 12% na depuração dos AOCs (CL/F_{AOCs}), durante a utilização de uma dose única de 600 mg de rifampicina. Um aumento máximo de 14% na depuração dos AOCs (CL/F_{AOCs}), quando utilizado uma dose única de 1200 mg de rifampicina. E um aumento máximo de 14% na depuração dos AOCs (CL/F_{AOCs}), quando administrado 600 mg de rifampicina uma vez, a cada 4 semanas (Figura 3).

Os aumentos máximos aconteceram no dia 2, e diminuíram para <5% em 14 dias. Não foi verificado nenhum aumento adicional na depuração dos AOCs (CL/F_{AOCs}), quando a dose de 600 mg de rifampicina, foi administrada uma vez a cada 4 semanas, ou foi aumentada para doze doses, como utilizada no tratamento da hanseníase multibacilar (Figura 4).

Figura 3. Aumento previsto na depuração oral dos AOCs (CL/F_{AOCs}), ao longo do tempo, quando utilizados em combinação com a rifampicina, e em diferentes esquemas de dosagem.

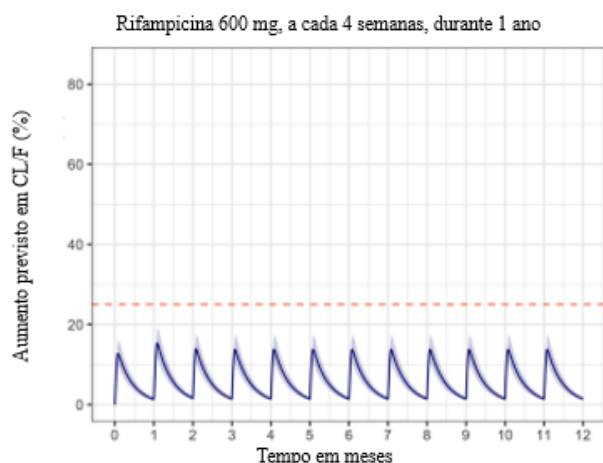


Fonte: Elaborado pela autora, 2023.

A linha sólida indica a mediana, e a região sombreada indica o intervalo de previsão de 90% em uma população simulada de 100 indivíduos. A linha laranja tracejada indica um aumento clinicamente relevante de 25%.

*Regime de profilaxia pós-exposição à hanseníase.

Figura 4. Aumento previsto na depuração oral dos AOCs (CL/F_{AOCs}), quando utilizados em combinação com uma dose mensal de rifampicina 600mg, ao longo de 1 ano durante o tratamento da hanseníase multibacilar.



Fonte: Elaborado pela autora, 2023.

A linha sólida indica a mediana, e a região sombreada indica o intervalo de previsão de 90% em uma população simulada de 100 indivíduos. A linha laranja tracejada indica um aumento clinicamente relevante de 25%.

Na tabela 3, podem ser encontradas as análises dos cenários com maiores efeitos de indução. Foram previstos aumentos clinicamente relevantes para os regimes de profilaxia pós exposição para a hanseníase. Foram realizadas simulações, onde os cenários retratavam um efeito de indução máximo (E_{max}), com valores maiores tais como: efeito duplicado (cenário 2) ou efeito quadruplicado (cenário 3). Não foram registradas alterações nas previsões utilizando o limite superior das estimativas de referência (cenário 1). Também foram feitas simulações, com o tempo, acima do limiar clinicamente relevante, com base nos regimes de profilaxia pós exposição a hanseníase (600mg ou 1200mg em dose única). Onde foram observados, um aumento para 2-3 dias, no cenário 2, e um aumento para 9-10 dias, no cenário 3 (Tabela 3).

4.4.2 Previsões farmacocinéticas comparando os diferentes regimes de rifampicina

Aumentos clinicamente relevantes ($\geq 25\%$) na depuração oral dos AOCs (CL/F_{AOCs}), foram simulados, utilizando a administração da rifampicina de 600 mg uma vez por semana, ou utilizando a administração da rifampicina de 300mg ou 600 mg diariamente. A indução na depuração oral dos AOCs (CL/F_{AOCs}), se acumulou com a utilização de doses repetidas (600mg), aumentando de 12% no dia seguinte à primeira dose (dia 2), para um aumento de até 25%, quando administrado uma vez por semana. Já a depuração oral dos AOCs (CL/F_{AOCs}), quando

a rifampicina foi administrada diariamente (300 ou 600 mg), chegou a um aumento de 80% no dia 28 (Figura 3).

Tabela 3. Previsões das alterações médias na depuração oral dos AOCs (CL/F_{AOCs}), em cenários com um maior efeito de indução.

Regime	Aumento máximo CL/F (%)				Máximo de dias por mês, onde $CL/F > 25\%$ (horas)			
	Referência ^a	Cenário 1 ^b	Cenário 2 ^c	Cenário 3 ^d	Referência ^a	Cenário 1 ^b	Cenário 2 ^c	Cenário 3 ^d
600 mg dose única	12.4	12.9	26.8	49.3	0	0	41	221
1200 mg dose única	14.4	14.6	29.8	54.3	0	0	75	254
600 mg, a cada 4 semanas	12.7	12.9	26.8	249.3	0	0	41	221
600 mg, 1x por semana	22.6	24.2	47.1	81.0	0	0	534	654
300 mg diariamente	72.2	76.5	139.2	220.2	588	590	635	654
600 mg diariamente	80.1	83.3	150.7	238.7	593	594	636	654

Fonte: Elaborada pela autora, 2023.

Valores refletem a previsão mediana ao longo de uma simulação de 28 dias (672 horas). Os valores em negrito indicam alterações clinicamente relevantes.

*Regimes de profilaxia pós-exposição (PEP) para a hanseníase.

^a Previsão do modelo utilizando as estimativas dos parâmetros médios de Smythe et al.

^b Previsão do modelo utilizando o percentil EC_{50} 0.05 e o percentil E_{max} 0.95 de Smythe et al, representando uma potência e um efeito mais forte.

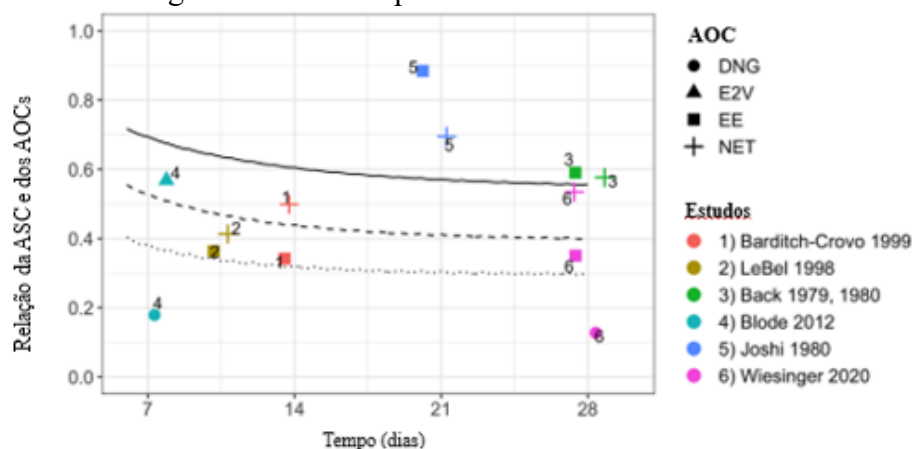
^c Previsão do modelo utilizando uma EC_{50} 50% inferior e um E_{max} 2x superior ao de Smythe et al, o que representa uma potência e um efeito mais forte.

^d Previsão do modelo utilizando uma EC_{50} 50% inferior e um E_{max} 4x superior ao de Smythe et al, o que representa uma potência e um efeito mais forte.

A simulação da depuração oral dos AOCs (CL/F_{AOCs}), em cenários com um maior efeito de indução, foi maior que 150% (cenário 2), e maior que 239% (cenário 3), quando a rifampicina foi utilizada diariamente (Tabela 3).

A relação da área sob a curva e dos AOCs, com e sem rifampicina administrada diariamente variou amplamente, dependendo do medicamento e do estudo, como pode ser observada na Figura 5. As razões observadas na ASC de noretindrona, ficou entre a linha de referência e a linha tracejada do cenário 2 (efeito duplicado). Dois estudos observaram uma redução da ASC do etinilestradiol menos pronunciada do que a prevista, e 3 estudos observaram reduções da ASC que se situavam entre as simulações obtidas com os efeitos de indução de duplicados e quadruplicados. As reduções observadas na ASC do dienogestel foram muito menores do que as previstas no cenário mais extremo (efeito quadruplicado).

Figura 5. Estimativas previstas versus observadas da redução da ASC dos AOCs, com doses de 300 a 600 mg diários de rifampicina.



Fonte: Elaborada pela autora, 2023

As taxas de AOCs observadas na literatura são mostradas como pontos. As proporções de AOCs previstas a partir de simulações de modelos são mostradas de acordo com diferentes cenários: cenário de referência (linha sólida), cenário 2 de alta indução (linha tracejada) e o cenário 3 de alta indução (linha pontilhada).

Legenda: ASC, área sob a curva de concentração-tempo; DNG, dienogestel; EE, etinilestradiol; E2V, valerato de estradiol; NET, noretindrona; AOCs, anticoncepcionais orais.

4.5 Discussão

As simulações feitas foram baseadas em modelos que sugerem um aumento esperado na depuração dos AOCs, devido à indução do metabolismo pela rifampicina, que não foi clinicamente significativo quando a rifampicina foi administrada em dose única (600 ou 1200 mg), ou quando foi administrada a dose de 600 mg, a cada 4 semanas, como na profilaxia pós exposição a hanseníase. Portanto, mulheres que fazem uso dos AOCs e que concomitantemente fazem uso dos regimes quimioproláticos para a prevenção da hanseníase, podem ficar seguras quanto a eficácia contraceptiva, sem que seja necessário fazer o ajuste das doses ou utilização de outro método contraceptivo.

Os resultados deste estudo, baseiam-se no pressuposto de que, a indução da depuração dos AOCs pela rifampicina segue um perfil de indução semelhante ao da depuração da rifampicina (ou seja, autoindução). Portanto, sabemos que não existem dados sobre as interações medicamentosas entre a rifampicina e o AOCs, quando a rifampicina é administrada com uma frequência inferior a uma vez por dia, o que impossibilita a validação das nossas previsões com os resultados da literatura.

Com doses diárias de rifampicina (300-600 mg), uma revisão sistemática citou uma redução de 12% a 66% da área sob a curva do etinilestradiol, uma redução de 44% da área sob

a curva do valerato de estradiol, uma redução de 30% a 60% da área sob a curva da noretindrona e uma redução de 85% da área sob a curva do dienogestel (Simmons *et al.*, 2018). Quando comparamos com os nossos dados, foi encontrado uma redução de 43% da área sob a curva, quando administrados 600 mg diários de rifampicina.

As estimativas observadas variaram muito entre os estudos, o que pode estar relacionado a pequenos tamanhos de amostra (<10), diferentes tamanhos de populações e/ou o desenho do estudo. Capturamos o intervalo das proporções médias da área sob a curva observadas na literatura para todos os medicamentos, exceto o dienogestel, utilizando análises de cenário com tamanhos de efeito de indução de até 4 vezes. Embora cenários de indução maiores, tenham aumentado as previsões para os regimes de profilaxia pós exposição da hanseníase acima do limite, o impacto máximo clinicamente relevante observado foi uma redução de 33% dos AOCs, o que foi reduzido para menos de 20% após 10 dias.

A relevância clínica das interações medicamentosas envolvendo os AOCs é uma das principais preocupações na prática clínica. Neste estudo, foi utilizado um limite pré-especificado de um aumento de 25% na depuração, correspondente a uma redução de 20% da área sob a curva, conforme sugerido anteriormente para estudos clínicos que avaliaram interações medicamentosas significativas com AOCs (Sun *et al.*, 2020). No entanto, alterações clinicamente relevantes na farmacocinética não significam necessariamente alterações clinicamente relevantes na eficácia. Além disso, a relação entre a exposição e a resposta pode ser diferente para cada AOC, de modo que, por exemplo, uma redução de 20% da área sob a curva da noretindrona, tem um efeito maior ou menor sobre a eficácia, do que uma redução de 20% da área sob a curva do dienogestel.

A correlação entre a da área sob a curva e os AOCs com medidas alternativas de eficácia contraceptiva (ou seja, níveis de progesterona sérica nos dias 19 a 23 do ciclo), com o uso diário de rifampicina foram descritas, mas com achados inconclusivos (Sun *et al.*, 2020). Dois estudos com redução média de $>50\%$ da área sob a curva da noretindrona, não encontraram nenhuma alteração na progesterona sérica (Barditch-Crovo *et al.*, 1999; LeBel *et al.*, 1998). Um outro estudo que apresentou redução de 30% da área sob a curva média da noretindrona, descreveu uma média entre 2-7 mulheres, com aumento da progesterona sérica, sugerindo que ocorreu a ovulação (Joshi *et al.*, 1980). Meyer *et al.* (1990), relataram que entre 11-22 mulheres, ovularam ao receber levonorgestrel/etinilestradiol com rifampicina diária, em comparação sem a utilização da rifampicina, mas não foram coletadas as concentrações dos AOCs (Meyer *et al.*,

1990).

Embora nosso estudo aplique o modelo de indução de rifampicina, para prever um resultado diferente (depuração do AOCs em vez de depuração de rifampicina), a entrada (concentração dinâmica de rifampicina) e o condutor do resultado permanecem consistentes com o modelo original e o mecanismo de interações medicamentosas original (Smythe *et al.*, 2012). A rifampicina se liga ao receptor Pregnano X (PXR), levando à regulação positiva de um grande número de genes envolvidos no metabolismo e na eliminação de xenobióticos, incluindo as enzimas CYP450 e os transportadores de glicoproteína P envolvidos no metabolismo e na eliminação dos AOCs (Chen; Raymond, 2006).

A estrutura do modelo é semi-mecanicista pois descreve os processos de indução hepática e pré-sistêmicos, mas não descreve as alterações em cada enzima e em cada transportador. Há algumas evidências de que a indução do metabolismo dos AOCs, e a autoindução da rifampicina são ambas mediadas, pelo menos parcialmente, pela expressão da glicoproteína-P (Loos *et al.*, 1985; Zhang *et al.*, 2007). Entretanto, há diferenças nas vias de metabolismo: a rifampicina é metabolizada por esterases hepáticas e os AOCs são metabolizados principalmente por pelas enzimas CYP450. Além disso, os perfis metabólicos dos AOCs diferem, assim como os perfis de indução. Essas diferenças mecanicistas podem influenciar as previsões de indução dos AOCs, e não puderam ser levadas em conta devido à estrutura do modelo. No entanto, as alterações relativas de indução entre os diferentes regimes de rifampicina, devem ser conservadas com a estrutura do modelo utilizado.

As estimativas dos parâmetros de Smythe *et al.* (2012), foram baseadas em dados de participantes adultos da África Subsaariana, então é possível que eles não sejam representativos de outras populações. Existem alguns preditores farmacogenômicos conhecidos, que afetam a farmacocinética da rifampicina (como por exemplo, SLCO1B1, o gene que codifica o polipeptídio transportador de ânions orgânicos 1B1, OATP1B1) que podem variar entre as populações; no entanto, os estudos sobre se essas diferenças farmacogenéticas explicam que a variabilidade farmacocinética da rifampicina são divergentes (Chigutsa *et al.*, 2011; Ramesh *et al.*, 2016; Sloan *et al.*, 2017; Weiner *et al.*, 2010).

Embora o estudo conduzido por Smythe *et al.* (2012), não incluiu dados de adolescentes (12-18 anos de idade), é improvável que existam diferenças marcantes, relacionadas a rifampicina e a indução do metabolismo dos AOCs entre os adultos e as adolescentes, com exposições comparáveis a medicamentos administrados pelas mesmas vias

metabólicas.(Jacobs *et al.*, 2020). Por exemplo, o efeito da rifampicina na exposição ao dolutegravir foi semelhante entre adolescentes e adultos recebendo 50 mg uma vez ao dia (sem rifampicina) e duas vezes ao dia (com rifampicina) (Waalewijn *et al.*, 2020). Além disso, a dose recomendada pela OMS para a profilaxia pós exposição dos contatos da hanseníase, com rifampicina dose única, é inferior a 450 mg para a profilaxia pós exposição em contatos de 10 a 14 anos (WHO, 2018, 2020a).

A análise de cenário fornece uma segurança adicional, de que as nossas inferências para os regimes de profilaxia pós exposição para a hanseníase são robustas, apesar das incertezas nas estimativas dos parâmetros que podem diferir na indução da depuração dos AOCs (Emax, EC50 e Kenz). Ao alterar esses valores de parâmetros, para prever cenários extremos de indução, obtivemos resultados mínimos de mudanças na inferência clínica para a profilaxia pós exposição da hanseníase. Estes achados confirmam que mesmo que a rifampicina promova a indução dos AOCs, a autoindução da rifampicina é muito maior que os intervalos de dosagem da rifampicina pouco frequentes. Portanto, os regimes de profilaxia pós exposição para hanseníase não alteram a farmacocinética dos AOCs para níveis clinicamente significativos.

Nossos achados são limitados às interações previstas entre a rifampicina e os AOCs. Uma proporção de mulheres elegíveis para utilização da profilaxia pós exposição da hanseníase, irão utilizar um método contraceptivo não oral. Como o modelo utilizado para simulações, não faz distinção entre a biodisponibilidade nas alterações da depuração sistêmica e da depuração oral (isto é, metabolismo de primeira passagem), a diferença prevista entre os AOCs e os métodos de uso parenteral (incluindo contraceptivos injetáveis e baseados em implantes) não é facilmente determinada (Smythe *et al.*, 2012).

Nenhum estudo de interações medicamentosas de formulações parenterais foi identificado, para comparar com os dados dos AOCs (Simmons *et al.*, 2018). Além disso, outras rifamicinas (rifapentina e rifabutina) são conhecidos ou espera-se que tenham uma interação medicamentosa semelhante com os AOCs (Marzolini *et al.*, 2022; Simmons *et al.*, 2018). Embora a rifampicina seja mais amplamente utilizada e pesquisada, outras rifampicinas, como a rifapentina, estão sendo cada vez mais utilizadas (Huaman; Sterling, 2019). Nossa metodologia pode ser facilmente adaptada para prever mudanças na farmacocinética dos AOCs com a rifapentina (Hibma *et al.*, 2020), caso dados observacionais estejam disponíveis para validação.

De uma forma geral, os nossos resultados sugerem que as interações

medicamentosas entre os AOCs e a rifampicina, quando administrados como parte da profilaxia pós exposição a hanseníase, não são clinicamente relevantes, além disso a contracepção suplementar não é necessária para prevenir futuras gestações. Deve-se levar em conta o regime de rifampicina utilizado, pois nosso estudo demonstra que a dose e a frequência da dose de rifampicina são os principais responsáveis pela indução dos AOCs. É importante ressaltar que nossas descobertas são baseadas apenas em simulações e devem ser confirmadas com dados farmacocinéticos para os AOCs quando usados com regimes de profilaxia pós exposição para hanseníase. Até que estes dados estejam disponíveis, os resultados deste estudo podem servir como um dado encorajador, para as mulheres que querem prevenir a hanseníase e que desejam continuar fazendo uso dos AOCs como forma de contracepção.

REFERÊNCIAS

- ACCINELLI, Roberto A. et al. Sustained benefit of community-based tuberculosis interventions after 30 years. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 191, n. 10, p. 1202-1203, 2015.
- ANSELM, Mariella et al. Mass administration of ivermectin for the elimination of onchocerciasis significantly reduced and maintained low the prevalence of *Strongyloides stercoralis* in Esmeraldas, Ecuador. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 9, n. 11, p. e0004150, 2015.
- ARAÚJO-JORGE, T. et al. Embasamento técnico e sugestões para ações de controle das doenças da pobreza no Programa de Erradicação da Pobreza Extrema no Brasil. **Nota Técnica IOC-Fiocruz**, v. 1, 2011.
- ASPLER, Anne et al. Impact of treatment completion, intolerance and adverse events on health system costs in a randomised trial of 4 months rifampin or 9 months isoniazid for latent TB. **Thorax**, v. 65, n. 7, p. 582-587, 2010.
- ASSEMBLY, General. **Resolution adopted by the General Assembly on 11 September 2015**. New York: United Nations, 2015.
- BACIEWICZ, Anne M. et al. Update on rifampin, rifabutin, and rifapentine drug interactions. **Current medical research and opinion**, v. 29, n. 1, p. 1-12, 2013.
- BANIC, Dalma M. et al. Impact of 3 years ivermectin treatment on onchocerciasis in Yanomami communities in the Brazilian Amazon. **Acta tropica**, v. 112, n. 2, p. 125-130, 2009.
- BARDITCH-CROVO, Patricia et al. The effects of rifampin and rifabutin on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of a combination oral contraceptive. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 65, n. 4, p. 428-438, 1999.
- BARRETO, Mauricio. L. et al. Infectious diseases epidemiology. **Journal of Epidemiology and Community Health**, v. 60, n. 3, p. 192-195, 2006.

BENJUMEA BEDOYA, Dione; ARBELÁEZ MONTOYA, María Patricia. Estudio y manejo clínico de menores que conviven con pacientes de tuberculosis pulmonar, Medellín 2010-2011. **Iatreia**, v. 28, n. 2, p. 137-147, 2015.

BENJUMEA-BEDOYA, Dione et al. Risk of infection and disease progression in children exposed to tuberculosis at home, Colombia. **Colombia Medica**, v. 50, n. 4, p. 261-274, 2019.

BLACK, James White; LEFF, P. Operational models of pharmacological agonism. *Proceedings of the Royal Society of London. Series B. Biological Sciences*, v. 220, p. 141-162, 1983.

BLOK, David J.; DE VLAS, Sake J.; RICHARDUS, Jan Hendrik. Global elimination of leprosy by 2020: are we on track?. **Parasites & vectors**, v. 8, p. 1-9, 2015.

BÓIA, Márcio Neves et al. Mass treatment for intestinal helminthiasis control in an Amazonian endemic area in Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 48, p. 189-195, 2006.

BOTTO, Carlos et al. Evidence of suppression of onchocerciasis transmission in the Venezuelan Amazonian focus. **Parasites & vectors**, v. 9, p. 1-18, 2016.

BRADY, Molly A. et al. Projected benefits from integrating NTD programs in sub-Saharan Africa. **Trends in Parasitology**, v. 22, n. 7, p. 285-291, 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. **PORTARIA Nº 3.916, de 30 de outubro de 1998**. Brasília, DF, 1998. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/1998/prt3916_30_10_1998.html. Acesso em: 20 jun. 2024.

BRATSCHI, Martin W. et al. Current knowledge on *Mycobacterium leprae* transmission: a systematic literature review. **Leprosy review**, v. 86, n. 2, p. 142-155, 2015.

CABADA, M. M. et al. Prevalence of soil-transmitted helminths after mass albendazole administration in an indigenous community of the Manu jungle in Peru. **Pathogens and Global Health**, v. 108, n. 4, p. 200-205, 2014.

CABRAL, Silvia et al. Knowledge, attitudes and perceptions regarding lymphatic filariasis: study on systematic noncompliance with mass drug administration. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 59, 2017.

CALDEIRA, Zelina MR; SANT'ANNA, Clemax C.; AIDÉ, Miguel Abdom. Tuberculosis contact tracing among children and adolescents, Brazil. **Revista de saude publica**, v. 38, p. 339-345, 2004.

CATAÑO, Juan Carlos; MORALES, Milena. Follow-up results of isoniazid chemoprophylaxis during biological therapy in Colombia. **Rheumatology international**, v. 35, p. 1549-1553, 2015.

CATAÑO, Juan; MORALES, Milena. Isoniazid toxicity and TB development during biological therapy of patients with psoriasis in Colombia. **Journal of Dermatological Treatment**, v. 27, n. 5, p. 414-417, 2016.

CAVALLI, Anna et al. Interactions between Global Health Initiatives and Country Health Systems: The Case of a Neglected Tropical Diseases Control Program in Mali. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 3, n. 8, p. e798, 2010.

CHEN, Jiezhong; RAYMOND, Kenneth. Roles of rifampicin in drug-drug interactions: underlying molecular mechanisms involving the nuclear pregnane X receptor. **Annals of clinical microbiology and antimicrobials**, v. 5, p. 1-11, 2006.

CHIGUTSA, Emmanuel et al. The SLCO1B1 rs4149032 polymorphism is highly prevalent in South Africans and is associated with reduced rifampin concentrations: dosing implications. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 55, n. 9, p. 4122-4127, 2011.

CONVIT, Jacinto et al. Interruption of *Onchocerca volvulus* transmission in Northern Venezuela. **Parasites & vectors**, v. 6, p. 1-13, 2013.

COOPER, Michael Townsend et al. Missing the mark? a two time point cohort study estimating intestinal parasite prevalence in informal settlements in Lima, Peru. **Global Pediatric Health**, v. 4, p. 2333794X17739190, 2017.

CRUZ-ORTIZ, Nancy et al. Elimination of *Onchocerca volvulus* transmission in the Huehuetenango focus of Guatemala. **Journal of parasitology research**, v. 2012, n. 1, p. 638429, 2012.

DA SILVA, Jennifer SF et al. Effectiveness of annual single doses of diethylcarbamazine citrate among bancroftian filariasis infected individuals in an endemic area under mass drug administration in Brazil. **Pathogens and Global Health**, v. 112, n. 5, p. 274-280, 2018.

DAVID, Solange G.; SANT'ANNA, Clemax C.; MARQUES, Anna M. Antituberculosis chemoprophylaxis in a public hospital-study of 100 children. **J Pediatr (Rio J)**, v. 76, n. 6, p. 413-20, 2000.

DE PINHO, Ana MF et al. Chemoprophylaxis for tuberculosis and survival of HIV-infected patients in Brazil. **Aids**, v. 15, n. 16, p. 2129-2135, 2001.

ECHAZÚ, Adriana et al. Albendazole and ivermectin for the control of soil-transmitted helminths in an area with high prevalence of *Strongyloides stercoralis* and hookworm in northwestern Argentina: A community-based pragmatic study. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 11, n. 10, p. e0006003, 2017.

FACCHINI, Luiz Augusto et al. Assessment of a Brazilian public policy intervention to address schistosomiasis in Pernambuco state: the SANAR program, 2011–2014. **BMC public health**, v. 18, p. 1-11, 2018.

FERNÁNDEZ-SANTOS, Nadia A. et al. Post-elimination surveillance in formerly onchocerciasis endemic focus in Southern Mexico. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 14, n. 1, p. e0008008, 2020.

FERRUCCI, Hugo Rodriguez et al. Governance, organization, accountability and sustainability of a region-wide school-based deworming program in Loreto, Peru. **Acta tropica**, v. 159, p. 219-226, 2016.

FIGUEIREDO, Tatiana Aragão; SCHRAMM, Joyce Mendes de Andrade; PEPE, Vera Lúcia Edais. A produção pública de medicamentos frente à Política Nacional de Medicamentos e à carga de doenças no Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 33, p. e00179815, 2017.

GARCIA-BASTEIRO, Anna Llupia et al. Neglected tropical diseases in Latin America: What can be done? **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 15, n. 3, p. e0009235, 2021.

GERHARDT, Tatiana Engel; SILVEIRA, Denise Tolfo. **Métodos de pesquisa**, v.1, p.31, Porto Alegre, Editora da UFRGS, 2009.

GONZALEZ, Rodrigo J. et al. Successful interruption of transmission of *Onchocerca volvulus* in the Escuintla-Guatemala focus, Guatemala. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 3, n. 3, p. e404, 2009.

GYORKOS, Theresa W. et al. Impact of health education on soil-transmitted helminth infections in schoolchildren of the Peruvian Amazon: a cluster-randomized controlled trial. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 7, n. 9, p. e2397, 2013.

HARRIS, M.; REZA, J. N. **Global report for research on infectious diseases of poverty**. 2012.

HERRERA, Tania et al. Experiencia piloto con esquema rifapentina-isoniazida semanal por 3 meses para tratamiento de la infección tuberculosa latente en el Programa Nacional de Tuberculosis de Chile. **Revista chilena de enfermedades respiratorias**, v. 36, n. 3, p. 215-222, 2020.

HIBMA, Jennifer E. et al. Rifapentine population pharmacokinetics and dosing recommendations for latent tuberculosis infection. **American journal of respiratory and critical care medicine**, v. 202, n. 6, p. 866-877, 2020.

HOFSTEDE, Stefanie N. et al. Long-term effect of mass chemotherapy, transmission and risk factors for *Schistosoma mansoni* infection in very low endemic communities of Venezuela. **Acta tropica**, v. 140, p. 68-76, 2014.

HOTEZ, Peter J. et al. The neglected tropical diseases of Latin America and the Caribbean: A review of disease burden and distribution and a roadmap for control and elimination. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 2, n. 9, p. e300, 2008.

- HOUBEN, Rein MGJ; DODD, Peter J. The global burden of latent tuberculosis infection: a re-estimation using mathematical modelling. **PLoS medicine**, v. 13, n. 10, p. e1002152, 2016.
- HUAMAN, Moises A.; STERLING, Timothy R. Treatment of latent tuberculosis infection—an update. **Clinics in chest medicine**, v. 40, n. 4, p. 839-848, 2019.
- HUANG, Chuan-Chin et al. Isoniazid preventive therapy in contacts of multidrug-resistant tuberculosis. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 202, n. 8, p. 1159-1168, 2020.
- INCANI, Renzo Nino et al. Risk of acquiring *Ascaris lumbricoides* infection in an endemically infected rural community in Venezuela. **Epidemiology & Infection**, v. 150, p. e151, 2022.
- JABBARIAN, Lea J. et al. Advance care planning for patients with chronic respiratory diseases: a systematic review of preferences and practices. **Thorax**, v. 73, n. 3, p. 222-230, 2018.
- JACOBS, Tom G. et al. Pharmacokinetics of antiretroviral and tuberculosis drugs in children with HIV/TB co-infection: a systematic review. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 75, n. 12, p. 3433-3457, 2020.
- JAPA, Ingrid et al. Effectiveness of Deworming with Single-Dose Albendazole for Preschool-Aged Children in the Dominican Republic. **Global Pediatric Health**, v. 8, p. 2333794X211002949, 2021.
- JOSHI, J. V. et al. A study of interaction of a low-dose combination oral contraceptive with anti-tubercular drug. **Contraception**, v. 21, n. 6, p. 617-629, 1980.
- KNUDSON, Angélica et al. Impacto de la ivermectina sobre las geohelmintiasis en el foco de oncocercosis en Colombia. **Revista de Salud Pública**, v. 14, p. 681-694, 2012.
- LARA-RAMÍREZ, Edgar E. et al. Time series analysis of onchocerciasis data from Mexico: a trend towards elimination. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 7, n. 2, p. e2033, 2013.

LEBEL, Marc et al. Effects of rifabutin and rifampicin on the pharmacokinetics of ethinylestradiol and norethindrone. **The Journal of Clinical Pharmacology**, v. 38, n. 11, p. 1042-1050, 1998.

LEVECKE, Bruno et al. Assessment of anthelmintic efficacy of mebendazole in school children in six countries where soil-transmitted helminths are endemic. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 8, n. 10, p. e3204, 2014.

LIBERATI, Alessandro et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. **Annals of internal medicine**, v. 151, n. 4, p. W-65-W-94, 2009.

LOOS, U. et al. Pharmacokinetics of oral and intravenous rifampicin during chronic administration. **Klinische Wochenschrift**, v. 63, p. 1205-1211, 1985.

LOVATO, Raquel et al. Interruption of infection transmission in the onchocerciasis focus of Ecuador leading to the cessation of ivermectin distribution. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 8, n. 5, p. e2821, 2014.

MARZOLINI, Catia et al. Drug–Drug Interaction Potential with Once-Weekly Isoniazid/Rifapentine (3HP) for the Treatment of Latent Tuberculosis Infection. **Clinical Pharmacokinetics**, v. 61, n. 3, p. 339-346, 2022.

MATAMOROS, Gabriela et al. Efficacy and safety of albendazole and high-dose ivermectin coadministration in school-aged children infected with *Trichuris trichiura* in Honduras: a randomized controlled trial. **Clinical Infectious Diseases**, v. 73, n. 7, p. 1203-1210, 2021.

MATAMOROS, Gabriela et al. High endemicity of soil-transmitted helminths in a population frequently exposed to albendazole but no evidence of antiparasitic resistance. **Tropical medicine and infectious disease**, v. 4, n. 2, p. 73, 2019.

MEYER, Bernhardt et al. A model to detect interactions between roxithromycin and oral contraceptives. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 47, n. 6, p. 671-674, 1990.

MIERAS, Liesbeth F. et al. An enhanced regimen as post-exposure chemoprophylaxis for leprosy: PEP++. **BMC infectious diseases**, v. 18, p. 1-8, 2018.

MITRA, Amal K.; MAWSON, Anthony R. Neglected tropical diseases: epidemiology and global burden. **Tropical medicine and infectious disease**, v. 2, n. 3, p. 36, 2017.

MOLYNEUX, David H.; MALECELA, Mwele N. Neglected tropical diseases and the millennium development goals: Why the "other diseases" matter: Reality versus rhetoric. **Parasites & Vectors**, v. 4, n. 1, p. 1-7, 2011.

MONCAYO, Ana Lucia et al. Impact of long-term treatment with ivermectin on the prevalence and intensity of soil-transmitted helminth infections. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 2, n. 9, p. e293, 2008.

NICHOLLS, Rubén Santiago et al. Elimination of onchocerciasis from Colombia: first proof of concept of river blindness elimination in the world. **Parasites & vectors**, v. 11, p. 1-9, 2018.

NILES, Reza A. et al. Assessing factors influencing communities' acceptability of mass drug administration for the elimination of lymphatic filariasis in Guyana. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 15, n. 9, p. e0009596, 2021.

NOËL, F. **Sociedade Brasileira de Farmacologia e Terapêutica Experimental (SBFTE)**, 2013. Disponível em:

https://sbfte.org.br/wp-content/uploads/2019/09/5_Eficacia_Efetividade_Eficiencia.pdf.

Acesso em 08 de agosto 2024.

OLIVEIRA, Yvanna LDC et al. Changes in the epidemiological profile of intestinal parasites after a school-based large-scale treatment for soil-transmitted helminths in a community in northeastern Brazil: Epidemiological profile after large-scale school-based treatment for STH. **Acta tropica**, v. 202, p. 105279, 2020.

ORTUNO-GUTIERREZ, Nimer et al. Protocol, rationale and design of PEOPLE (Post ExpOsure Prophylaxis for LEprosy in the Comoros and Madagascar): a cluster randomized

trial on effectiveness of different modalities of implementation of post-exposure prophylaxis of leprosy contacts. **BMC infectious diseases**, v. 19, p. 1-7, 2019.

OTERO, Larissa et al. Contact evaluation and isoniazid preventive therapy among close and household contacts of tuberculosis patients in Lima, Peru: an analysis of routine data. **Tropical Medicine & International Health**, v. 25, n. 3, p. 346-356, 2020.

PAIM, Jair Nilson et al. The Brazilian health system: history, advances, and challenges. **The Lancet**, v. 377, n. 9779, p. 1778-1797, 2011.

PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION. **Fascioliasis**. 1995. Disponível em: <https://www.paho.org/en/topics/fascioliasis>. Acesso em: 23 mar. 2023.

PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION. **Neglected, Tropical and Vector Borne Diseases - PAHO/WHO**, 2022. Disponível em: <https://www.paho.org/en/topics/neglected-tropical-and-vector-borne-diseases>. Acesso em: 15 maio 2024.

PARKER, Melissa et al. Resisting control of neglected tropical diseases: Dilemmas in the mass treatment of schistosomiasis and soil-transmitted helminths in north-west Uganda. **Journal of Biosocial Science**, v. 40, n. 2, p. 161-181, 2008.

RAMESH, K. H. K. A. et al. SLCO1B1 gene polymorphisms do not influence plasma rifampicin concentrations in a South Indian population. **The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**, v. 20, n. 9, p. 1231-1235, 2016.

RICCARDI, Niccolo et al. Tuberculosis and pharmacological interactions: A narrative review. **Current Research in Pharmacology and Drug Discovery**, v. 2, p. 100007, 2021.

RICHARDS JR, Frank et al. One hundred years after its discovery in Guatemala by Rodolfo Robles, *Onchocerca volvulus* transmission has been eliminated from the central endemic zone. **The American journal of tropical medicine and hygiene**, v. 93, n. 6, p. 1295, 2015.

RICHARDS JR, Frank O. et al. A knowledge, attitudes and practices survey conducted three years after halting ivermectin mass treatment for onchocerciasis in Guatemala. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 10, n. 6, p. e0004777, 2016.

RICHARDUS, Jan Hendrik et al. Leprosy post-exposure prophylaxis with single-dose rifampicin (LPEP): an international feasibility programme. **The Lancet Global Health**, v. 9, n. 1, p. e81-e90, 2021.

RIZZO, J. A. et al. Children and adolescents infected with *Wuchereria bancrofti* in Greater Recife, Brazil: a randomized, year-long clinical trial of single treatments with diethylcarbamazine or diethylcarbamazine–albendazole. **Annals of Tropical Medicine & Parasitology**, v. 101, n. 5, p. 423-433, 2007.

RODRÍGUEZ-PÉREZ, Mario A. et al. Elimination of onchocerciasis from Mexico. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 9, n. 7, p. e0003922, 2015.

RODRÍGUEZ-PÉREZ, Mario A. et al. Evidence for suppression of *Onchocerca volvulus* transmission in the Oaxaca focus in Mexico. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 78, n. 1, p. 147, 2008.

RODRÍGUEZ-PÉREZ, Mario A. et al. Interruption of transmission of *Onchocerca volvulus* in the Oaxaca focus, Mexico. **The American journal of tropical medicine and hygiene**, v. 83, n. 1, p. 21, 2010a.

RODRÍGUEZ-PÉREZ, Mario A. et al. Lack of active *Onchocerca volvulus* transmission in the northern Chiapas focus of Mexico. **The American journal of tropical medicine and hygiene**, v. 83, n. 1, p. 15, 2010b.

RODRÍGUEZ-PÉREZ, Mario A. et al. Interruption of transmission of *Onchocerca volvulus* in the Southern Chiapas Focus, Mexico. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 7, n. 3, p. e2133, 2013.

RONGEN, Anne et al. Workplace health promotion: a meta-analysis of effectiveness. **American journal of preventive medicine**, v. 44, n. 4, p. 406-415, 2013.

SALAZAR-LÓPEZ, María Esther; ARÉVALO-ABANTO, Jorge; TICONA-CHÁVEZ, Eduardo. Cumplimiento de la quimioprofilaxis con isoniacida y factores asociados en pacientes infectados con el VIH en el Hospital Nacional Dos de Mayo. **Revista Peruana de Epidemiología**, v. 16, n. 3, p. 01-07, 2012.

SANTANA, Rafael Santos et al. Brazilian investments in medicines for poverty-related diseases: strategies to ensure access. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 9, p. 92092-92107, 2021.

SANTANA, Rafael Santos. **SUS para todos?: avanços e desafios nas políticas farmacêuticas para doenças da pobreza**. 2017. Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva) - Instituto de Saúde Coletiva, Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2017.

SANTANA, Rafael Santos; LEITE, Silvana Nair. Prioridades da pesquisa clínica com medicamentos no Brasil e as doenças da pobreza. **Revista Panamericana de Salud Publica**, v. 40, p. 356-362, 2016.

SEKAR, Balaraman et al. Detection of mutations in folp1, rpoB and gyrA genes of M. leprae by PCR-direct sequencing—a rapid tool for screening drug resistance in leprosy. **Leprosy review**, v. 82, n. 1, p. 36-45, 2011.

SERNA, Beatriz Eugenia Bedoya. Factores influyentes en la adherencia y abandono en la terapia preventiva para la infección por tuberculosis latente en pacientes con VIH. **Archivos de Medicina (Manizales)**, v. 19, n. 1, p. 56-65, 2019.

SIMMONS, Katharine B. et al. Drug interactions between non-rifamycin antibiotics and hormonal contraception: a systematic review. **American journal of obstetrics and gynecology**, v. 218, n. 1, p. 88-97. e14, 2018.

SINGH, Prader Kumar; SINGH, Krishna. Barriers to the success of mass drug administration programs for lymphatic filariasis in India and measures to address them. **Tropical Medicine and Infectious Disease**, v. 6, n. 2, p. 95, 2021.

SLOAN, Derek J. et al. Genetic determinants of the pharmacokinetic variability of rifampin in Malawian adults with pulmonary tuberculosis. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 61, n. 7, p. 10.1128/aac. 00210-17, 2017.

SMYTHE, Wynand et al. A semi mechanistic pharmacokinetic-enzyme turnover model for rifampin autoinduction in adult tuberculosis patients. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 56, n. 4, p. 2091-2098, 2012.

SPINICCI, Michele et al. Scaling down of a deworming programme among school-age children after a thirty-year successful intervention in the Bolivian Chaco. **Tropical Medicine & International Health**, v. 23, n. 6, p. 616-621, 2018.

STERLING, Timothy R. et al. Three months of rifapentine and isoniazid for latent tuberculosis infection. **New England Journal of Medicine**, v. 365, n. 23, p. 2155-2166, 2011

STEVENS, P. O combate às Doenças da Pobreza. **Porto Alegre: Sul Editores**, 2008.

SUN, Haiying et al. Drug-drug interaction studies with oral contraceptives: pharmacokinetic/pharmacodynamic and study design considerations. **The Journal of Clinical Pharmacology**, v. 60, p. S49-S62, 2020.

SWAMINATHAN, Soumya; CHANDRASEKARAN, Padmapriyadarsini. Tuberculosis screening and isoniazid preventive therapy implementation: a Brazilian experience. **Expert Review of Anti-Infective Therapy**, v. 12, n. 3, p. 289-292, 2014.

TAAL, Anneke T. et al. Number of people requiring post-exposure prophylaxis to end leprosy: A modeling study. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 15, n. 2, p. e0009146, 2021.

TAWFIK, Gehad Mohamed et al. Efficacy of chemoprophylaxis and immunoprophylaxis in leprosy prevention: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 27, n. 12, p. 1754-1761, 2021.

UNITED NATIONS. **Contraceptive use by method 2019: data booklet**. New York: United Nations, 2019.

VIEIRA, Juan Carlos et al. Impact of long-term treatment of onchocerciasis with ivermectin in Ecuador: potential for elimination of infection. **BMC medicine**, v. 5, p. 1-10, 2007.

WAALEWIJN, Hylke et al. Adequate dolutegravir exposure dosed BID with rifampicin in children 6 to < 18 years. In: **Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections**. 2020.

WANDERLEY, Flávia Silvestre Outtes et al. Effectiveness of mass treatment of *Schistosoma mansoni* infection in socially vulnerable areas of a state in northeastern Brazil, 2011–

2014. **Archives of Public Health**, v. 79, p. 1-14, 2021.

WEINER, Marc et al. Effects of tuberculosis, race, and human gene SLCO1B1 polymorphisms on rifampin concentrations. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 54, n. 10, p. 4192-4200, 2010.

WHO. **Global Leprosy Strategy 2016-2020: accelerating towards a leprosy-free world: Monitoring and Evaluation Guide**. Geneva: World Health Organization, 2019.

WHO. **Guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of leprosy**. Geneva: World Health Organization, 2018.

WHO. **Leprosy/Hansen disease: contact tracing and post-exposure prophylaxis**. Geneva: World Health Organization, 2020a.

WHO. **Medical eligibility criteria for contraceptive use**. 4th ed. Geneva: World Health Organization, 2010.

WHO. The Global Report for Research on Infectious Diseases of Poverty. Geneva: World Health Organization, 2012. Disponível em: <https://public.ebookcentral.proquest.com/choice/publicfullrecord.aspx?p=1142076> e http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44850/1/9789241564489_eng.pdf. Acesso em: 20 jun. 2024.

WHO. The Global Report for Research on Infectious Diseases of Poverty. Geneva: World Health Organization, 2023. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240067295>. Acesso em: 04 ago. 2024.

WHO. **WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 1: treatment-drug-resistant tuberculosis treatment**. Geneva: World Health Organization, 2020b.

WHO. **World Health Organization Global Tuberculosis Report 2021**. Geneva: World Health Organization, 2021. Disponível em: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2021>. Acesso em: 20 jun. 2024.

WYSOCKI, Anneliese Domingues et al. Latent tuberculosis infection diagnostic and treatment cascade among contacts in primary health care in a city of Sao Paulo State, Brazil: cross-sectional study. **PloS one**, v. 11, n. 6, p. e0155348, 2016.

XAVIER, Amanda et al. Assessment of transmission in areas of uncertain endemicity for lymphatic filariasis in Brazil. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 13, n. 11, p. e0007836, 2019.

YOUNOUSSA, Assoumani et al. Protocol, rationale and design of BE-PEOPLE (Bedaquiline enhanced exposure prophylaxis for LEprosy in the Comoros): a cluster randomized trial on effectiveness of rifampicin and bedaquiline as post-exposure prophylaxis of leprosy contacts. **BMC Infectious Diseases**, v. 23, n. 1, p. 310, 2023.

YUEN, Courtney M. et al. Closing delivery gaps in the treatment of tuberculosis infection: lessons from implementation research in Peru. **PLoS One**, v. 16, n. 2, p. e0247411, 2021a.

YUEN, Courtney M. et al. Toward patient-centered tuberculosis preventive treatment: preferences for regimens and formulations in Lima, Peru. **BMC Public Health**, v. 21, p. 1-8, 2021b.

YUEN, Courtney M. et al. Tuberculosis household accompaniment to improve the contact management cascade: a prospective cohort study. **PLoS One**, v. 14, n. 5, p. e0217104, 2019.

ZELADITA-HUAMAN, J. et al. Caregivers' knowledge and perceptions are associated with children's TB preventive treatment completion. **Public Health Action**, v. 11, n. 2, p. 85-90, 2021.

ZHANG, Hongjian et al. Pharmacokinetic drug interactions involving 17 α -ethinylestradiol: a new look at an old drug. **Clinical pharmacokinetics**, v. 46, p. 133-157, 2007.

APÊNDICE A

Systematic review

Fields that have an **asterisk (*)** next to them means that they **must be answered**. **Word limits** are provided for each section. You will be unable to submit the form if the word limits are exceeded for any section. *Registrant* means the person filling out the form.

1. * Review title.

Give the title of the review in English

Lessons learned from chemoprophylaxis programmes for neglected tropical diseases and other diseases of poverty in Latin America: a systematic review.

2. Original language title.

For reviews in languages other than English, give the title in the original language. This will be displayed with the English language title.

3. * Anticipated or actual start date.

Give the date the systematic review started or is expected to start.

17/06/2022

4. * Anticipated completion date.

Give the date by which the review is expected to be completed.

31/05/2023

5. * Stage of review at time of this submission.

This field uses answers to initial screening questions. It cannot be edited until after registration.

Tick the boxes to show which review tasks have been started and which have been completed.

Update this field each time any amendments are made to a published record.

The review has not yet started: No

Review stage	Started	Completed
Preliminary searches	Yes	Yes
Piloting of the study selection process	Yes	Yes
Formal screening of search results against eligibility criteria	Yes	Yes
Data extraction	No	No
Risk of bias (quality) assessment	No	No
Data analysis	No	No
Provide any other relevant information about the stage of the review here.		

6. * Named contact.

The named contact is the guarantor for the accuracy of the information in the register record. This may be any member of the review team. Wilcare de Medeiros Cordeiro. Email salutation (e.g. "Dr Smith" or "Joanne") for correspondence: Mrs Cordeiro

7. * Named contact email.

Give the electronic email address of the named contact. wilcaremc@hotmail.com

8. Named contact address

PLEASE NOTE this information will be published in the PROSPERO record so please do not enter private information, i.e. personal home address

Give the full institutional/organisational postal address for the named contact.

Doctor Molewaterplein 40, 3015 GD Rotterdam

9. Named contact phone number.

Give the telephone number for the named contact, including international dialling code: +31629056528

10. * Organisational affiliation of the review.

Full title of the organisational affiliations for this review and website address if available. This field may be completed as 'None' if the review is not affiliated to any organisation. Erasmus Medical Center, Department of Public Health. Organisation web address: <https://www.publichealthrotterdam.com/>

11. * Review team members and their organisational affiliations.

Give the personal details and the organisational affiliations of each member of the review team. Affiliation refers to groups or organisations to which review team members belong.

NOTE: email and country now MUST be entered for each person, unless you are amending a published record.

Mrs Wilcare de Medeiros Cordeiro. Federal University of Ceara and Erasmus Medical Center,

Mrs Aymée Rocha. Federal University of Ceara, Department of Public Health

Mrs Taynara Silva. Federal University of Ceara, Department of Public Health

12. * Funding sources/sponsors.

Details of the individuals, organizations, groups, companies or other legal entities who have funded or sponsored the review. **None**

13. * Conflicts of interest.

List actual or perceived conflicts of interest (financial or academic). **None.**

14. Collaborators.

Give the name and affiliation of any individuals or organisations who are working on the review but who are not listed as review team members. **NOTE: email and country must be completed for each person, unless you are amending a published record.**

Dr Maarten Engel. Erasmus MC Medical Library

15. * Review question.

State the review question(s) clearly and precisely. It may be appropriate to break very broad questions down into a series of related more specific questions. Questions may be framed or refined using PI(E)COS or similar where relevant.

The overall aim is to describe, analyze and evaluate all current and past chemoprophylaxis programs for neglected tropical diseases and other diseases of poverty in Latin America. The research questions are:

1. How acceptable, feasible and sustainable are chemoprophylaxis programs for neglected diseases in Latin America?
2. What are the opportunities and barriers encountered during the implementation and maintenance of chemoprophylaxis programs in Latin America??

16. * Searches.

State the sources that will be searched (e.g. Medline). Give the search dates, and any restrictions (e.g. language or publication date). Do NOT enter the full search strategy (it may be provided as a link or attachment below.)

On 17th June 2022, we conducted a comprehensive search in the following electronic databases: Embase, MEDLINE ALL, Web of Science Core Collection, Cochrane Central Register of Controlled Trials, LILACS and additional search engines Google Scholar.

The search incorporated all publications in English, Spanish and Portuguese, without period limitations and no age, gender, race, and country restrictions. All types of studies will be included.

My keywords used: Mass Drug Administration; Public Health Control Program; Endemic diseases; lymphatic filariasis, onchocerciasis, schistosomiasis, soil-transmitted helminths, and trachoma.

17. URL to search strategy.

Upload a file with your search strategy, or an example of a search strategy for a specific database, (including the keywords) in pdf or word format. In doing so you are consenting to the file being made publicly accessible.

Or provide a URL or link to the strategy. Do NOT provide links to your search **results**.

Search strategy for MEDLINE

(Neglected Diseases/ OR exp Filariasis/ OR Onchocerca volvulus/ OR exp Schistosomiasis/ OR Schistosoma mansonii/
OR Trachoma/ OR ((Helminths/ OR Helminthiasis/) AND Soil/) OR exp Tuberculosis/ OR Schistosomicides/ OR (filariasis*
OR onchocercias* OR river-blindness* OR schistosomias* OR trachoma* OR tuberculos* OR schistosomicid*
OR ((filarial
OR onchocerc* OR schistosom*) ADJ3 (infection*)) OR ((neglect*) ADJ6 (diseas*)) OR ((soil*) ADJ3 (helminth*))
OR
((Onchocerc*) ADJ3 (volvulus*)) OR geohelminth* OR geo-helminth*).ab, ti, kf.) AND (Chemoprevention/ OR
Mass Drug
Administration/ OR Communicable Disease Control/ OR Infection Control/ OR Disease Eradication/ OR
(chemoprophyla*
OR chemoprevent* OR mass OR ((communit*) ADJ3 (administrat* OR treatment* OR distribution* OR therap*))
OR
((prevent* OR prophylact*) ADJ3 (chemotherap*)) OR ((parasit* OR diseas* OR infection*) ADJ3 (control)) OR
((health*) ADJ3 (program*)) OR ((interrupt*) ADJ3 (transmission*)) OR ((disease* OR filariasis* OR
onchocercias* OR riverblindness* OR schistosomias* OR trachoma* OR tuberculos* OR schistosomicid* OR
neglected OR geohelminth* OR geohelminth*) ADJ3 (eliminat*))) .ab, ti, kf.) AND (exp Central America/ OR exp
South America/ OR Latin America/ OR Hispanic or Latino/ OR (Argentina* OR Aruba* OR Bolivia* OR Brazil* OR
Chile* OR Colombia* OR Ecuador* OR FrenchGuiana* OR Guyana* OR Netherlands-Antilles* OR Paraguay*
OR Peru* OR Suriname* OR Uruguay* OR Venezuela* OR
Belize* OR Caribbean* OR Costa-Rica* OR El-Salvador* OR Guatemala* OR Honduras* OR Nicaragua* OR
Panama* OR ((south OR central OR Latin) ADJ2 (America))) .ab, ti, kf, jw) NOT (Case Reports/ OR (case-
report).ti.) NOT ((news OR congres* OR abstract* OR book* OR chapter* OR dissertation abstract*).pt. AND

1800:2018.(sa_year).)

Yes I give permission for this file to be made publicly available

18. * Condition or domain being studied.

Give a short description of the disease, condition or healthcare domain being studied in your systematic review.

Infectious diseases of poverty is an umbrella term used to describe several more prevalent diseases among poorer populations rather than a definitive group of diseases. The five most prevalent neglected tropical diseases (lymphatic filariasis, onchocerciasis, schistosomiasis, soil-transmitted helminths, trachoma) and other infectious diseases of poverty remain major public health problems in many parts of the world. They can be controlled or eliminated using safe and cost-effective interventions delivered through programs of Mass Drug Administration, also named Preventive Chemotherapy.

Hence, this study will evaluate existing chemoprophylaxis programs against the most prevalent neglected tropical diseases. In addition, we aim to synthesize the available evidence regarding the implementation of chemoprophylaxis in Latin America.

19. * Participants/population.

Specify the participants or populations being studied in the review. The preferred format includes details of both inclusion and exclusion criteria.

Populations from Latin America that are exposed to chemoprophylaxis programs. No restrictions regarding age and gender.

20. * Intervention(s), exposure(s).

Give full and clear descriptions or definitions of the interventions or the exposures to be reviewed. The preferred format includes details of both inclusion and exclusion criteria.

Chemoprophylaxis implementations in Latin America among neglected tropical diseases and other infectious diseases of poverty.

Inclusion criteria

1. Studies describing, analyzing, and evaluating chemoprophylaxis programs.
2. Chemoprophylaxis programs in Latin America.
3. Human studies.

Exclusion criteria

1. No full-text available.
2. In vitro and animal studies.

* No restrictions on age, gender, race or ethnicity.

21. * Comparator(s)/control.

Where relevant, give details of the alternatives against which the intervention/exposure will be compared (e.g. another intervention or a non-exposed control group). The preferred format includes details of both inclusion and exclusion criteria.

Not applicable.

22. * Types of study to be included.

Give details of the study designs (e.g. RCT) that are eligible for inclusion in the review. The preferred format includes both inclusion and exclusion criteria. If there are no restrictions on the types of study, this should be stated.

All types of studies will be included.

23. Context.

Give summary details of the setting or other relevant characteristics, which help define the inclusion or exclusion criteria. Not applicable

24. * Main outcome(s).

Give the pre-specified main (most important) outcomes of the review, including details of how the outcome is defined and measured and when these measurement are made, if these are part of the review inclusion criteria.

Most important outcomes related to the chemoprophylaxis program such as:

1. Acceptability by individuals and health professionals.
2. Feasibility.
3. Sustainability: how long did the program last?
4. Analyze barriers and challenges encountered during implementing and maintaining mass drug administration.

Measures of effect

Outcomes taken at any time post-intervention will be included. Effect measured by percentage, odds ratio, event rate, mean and standard deviation.

25. * Additional outcome(s).

List the pre-specified additional outcomes of the review, with a similar level of detail to that required for main outcomes.

Where there are no additional outcomes please state 'None' or 'Not applicable' as appropriate to the review

1. Effectiveness reduction in the number of new cases; prevention of disease and sequelae; elimination or interruption of the transmission chain.
2. Cost of cost-saving: cost of the programme; costs-savings due to prevention of disease and/or sequelae.
3. Scalability: was there a scale-up of the programme.
4. The chemoprophylaxis was able to promote recognition of the relevance of the strategy by health professionals and the community.

Measures of effect

Outcomes taken at any time post-intervention will be included. Effect measured by percentage, odds ratio, event rate, mean and standard deviation.

26. * Data extraction (selection and coding).

Describe how studies will be selected for inclusion. State what data will be extracted or obtained. State how this will be done and recorded.

Three independently reviewers screened the records. They applied eligibility criteria and selected studies for inclusion in the systematic review. They used the software Endnote for recording decisions. Afterwards, the researchers discussed and decided which studies would be included in the systematic review.

The data extraction will be added to an excel spreadsheet. It will cover the essential reference information about the study, such as reference ID, authors, disease, country and subarea of research conduction, publication year, type of analyses, study design, and patient characteristics. Four independent reviewers will do data extraction, and the discrepancies between the reviewers will be resolved by discussion with senior reviewers. The final part will contain the relevant outcomes of the study.

27. * Risk of bias (quality) assessment.

State which characteristics of the studies will be assessed and/or any formal risk of bias/quality assessment tools that will be used.

28. * Strategy for data synthesis.

Describe the methods you plan to use to synthesise data. This **must not be generic text** but should be **specific to your review** and describe how the proposed approach will be applied to your data.

If meta-analysis is planned, describe the models to be used, methods to explore statistical heterogeneity, and software package to be used.

29. * Analysis of subgroups or subsets.

State any planned investigation of 'subgroups'. Be clear and specific about which type of study or participant will be included in each group or covariate investigated. State the planned analytic approach.

30. * Type and method of review.

Select the type of review, review method and health area from the lists below.

Type of review

Cost effectiveness	No
Diagnostic	No
Epidemiologic	Yes
Individual patient data (IPD) meta-analysis	No
Intervention	No
Living systematic review	No
Meta-analysis	No
Methodology	No
Narrative synthesis	No
Network meta-analysis	No
Pre-clinical	No
Prevention	Yes
Prognostic	No
Prospective meta-analysis (PMA)	No
Review of reviews	No
Service delivery	No
Synthesis of qualitative studies	No
Systematic review	No
Other	No
Health area of the review	
Alcohol/substance misuse/abuse	No
Blood and immune system	No

Cancer	No
Cardiovascular	No
Care of the elderly	No
Child health	No
Complementary therapies	No
COVID-19	No
Crime and justice	No
Dental	No
Digestive system	No
Ear, nose and throat	No
Education	No
Endocrine and metabolic disorders	No
Eye disorders	No
General interest	No
Genetics	No
Health inequalities/health equity	No
Infections and infestations	Yes
International development	No
Mental health and behavioural conditions	No
Musculoskeletal	No
Neurological	No
Nursing	No
Obstetrics and gynaecology	No
Oral health	No
Palliative care	No
Perioperative care	No
Physiotherapy	No
Pregnancy and childbirth	No
Public health (including social determinants of health)	Yes

Rehabilitation	No
Respiratory disorders	No
Service delivery	No
Skin disorders	No
Social care	No
Surgery	No
Tropical Medicine	Yes
Urological	No
Wounds, injuries and accidents	No
Violence and abuse	No

31. Language.

Select each language individually to add it to the list below, use the bin icon to remove any added in error.

English. There is an English language summary.

32. * Country.

Select the country in which the review is being carried out. For multi-national collaborations select all the countries involved. Brazil and The Netherlands

33. Other registration details.

Name any other organization where the systematic review title or protocol is registered (e.g. Campbell, or The Joanna Briggs Institute) together with any unique identification number assigned by them.

If extracted data will be stored and made available through a repository such as the Systematic Review Data Repository (SRDR), details and a link should be included here. If none, leave blank.

34. Reference and/or URL for published protocol.

If the protocol for this review is published provide details (authors, title and journal details, preferably in Vancouver format). No I do not make this file publicly available until the review is complete.

35. Dissemination plans.

Do you intend to publish the review on completion? Yes

36. Keywords.

Give words or phrases that best describe the review. Separate keywords with a semicolon or new line. Keywords help PROSPERO users find your review (keywords do not appear in the public record but are included in searches). Be as specific and precise as possible. Avoid acronyms and abbreviations unless these are in wide use.

Mass Drug Administration; Public Health Control Program; Endemic diseases; lymphatic filariasis, onchocerciasis, schistosomiasis, soil-transmitted helminths, and trachoma.

37. Details of any existing review of the same topic by the same authors.

If you are registering an update of an existing review give details of the earlier versions and include a full bibliographic reference, if available.

38. * Current review status.

Update review status when the review is completed and when it is published.

New registrations must be ongoing so this field is not editable for initial submission. Review_Ongoing.

39. Any additional information.

Provide any other information relevant to the registration of this review.

40. Details of final report/publication(s) or preprints if available.

Leave empty until publication details are available OR you have a link to a preprint (NOTE: this field is not editable for initial submission).

List authors, title and journal details preferably in Vancouver format.

APÊNDICE B

20230313 Wilcare de Medeiros Cordeiro

Chemoprophylaxis neglected tropical diseases

Database searched	Platform	Years of coverage	Records	Records after duplicates removed
Embase	Embase.com	1971 - Present	2104	2073
Medline ALL	Ovid	1946 - Present	1529	332
Web of Science Core Collection*	Web of Knowledge	1975 - Present	1420	374
Cochrane Central Register of Controlled Trials	Wiley	1992 - Present	53	7
LILACS	www.globalindexmedicus.net		82	67
Additional Search Engines: Google Scholar (200 top-ranked)			200	147
Total			5388	3000

*Science Citation Index Expanded (1975-present) ; Social Sciences Citation Index (1975-present) ; Arts & Humanities Citation Index (1975-present) ; Conference Proceedings Citation Index- Science (1990-present) ; Conference Proceedings Citation Index- Social Science & Humanities (1990-present) ; Emerging Sources Citation Index (2005-present)

Embase

('neglected tropical disease'/de OR 'neglected disease'/de OR 'filariasis'/exp OR 'Onchocerca volvulus'/de OR 'schistosomiasis'/exp OR 'Schistosoma mansoni'/de OR 'soil transmitted helminth'/de OR 'trachoma'/de OR (('helminth'/de OR 'helminthiasis'/exp) AND 'soil'/exp) OR 'tuberculosis'/exp OR 'schistosomicide'/de OR leprosy/exp OR (filariasis* OR onchocercias* OR river-blindness* OR schistosomias* OR trachoma* OR tuberculos* OR schistosomicid* OR ((filarial OR onchocerc* OR schistosom*) NEAR/3 (infection*)) OR ((neglect*) NEAR/6 (diseas*)) OR ((soil*) NEAR/3 (helminth*)) OR ((Onchocerc*) NEAR/3 (volvulus*)) OR geohelminth* OR geo-helminth* OR lepros* OR hansen*):ab,ti,kw) AND ('chemoprophylaxis'/de OR 'mass drug administration'/de OR 'parasite control'/de OR 'health program'/de OR 'communicable disease control'/de OR 'infection control'/de OR 'disease elimination'/exp OR 'disease control'/de OR (chemoprophyla* OR chemoprevent* OR mass OR ((communit*) NEAR/3 (administrat* OR treatment* OR distribution* OR therap*)) OR

((prevent* OR prophylact*) NEAR/3 (chemotherap*)) OR ((parasit* OR diseas* OR infection*) NEAR/3 (control)) OR ((health*) NEAR/3 (program*)) OR ((interrupt*) NEAR/3 (transmission*)) OR ((disease* OR filariasis* OR onchocercias* OR river-blindness* OR schistosomias* OR trachoma* OR tuberculos* OR schistosomicid* OR neglected OR geohelminth* OR geo-helminth* OR lepros* OR hansen*) NEAR/3 (eliminat* OR eradicat*)):ab,ti,kw) AND ('South and Central America'/exp OR 'South American'/exp OR 'Central American'/exp OR (Argentina* OR Aruba* OR Bolivia* OR Brazil* OR Chile* OR Colombia* OR Ecuador* OR French-Guiana* OR Guyana* OR Netherlands-Antilles* OR Paraguay* OR Peru* OR Suriname* OR Uruguay* OR Venezuela* OR Belize* OR Caribbean* OR Costa-Rica* OR El-Salvador* OR Guatemala* OR Honduras* OR Nicaragua* OR Panama* OR ((south OR central OR Latin) NEXT/2 (America))):ab,ti,kw,jt) NOT ('case report'/de OR (case-report):ti) NOT (([Conference Abstract]/lim OR [Conference Review]/lim) AND [1800-2018]/py)

Medline

(Neglected Diseases/ OR exp Filariasis/ OR Onchocerca volvulus/ OR exp Schistosomiasis/ OR Schistosoma mansoni/ OR Trachoma/ OR ((Helminths/ OR Helminthiasis/) AND Soil/) OR exp Tuberculosis/ OR Schistosomicides/ OR exp Leprosy/ OR (filariasis* OR onchocercias* OR river-blindness* OR schistosomias* OR trachoma* OR tuberculos* OR schistosomicid* OR ((filarial OR onchocerc* OR schistosom*) ADJ3 (infection*)) OR ((neglect*) ADJ3 (diseas*)) OR ((soil*) ADJ3 (helminth*)) OR ((Onchocerc*) ADJ3 (volvulus*)) OR geohelminth* OR geo-helminth* OR lepros* OR hansen*).ab,ti,kf.) AND (Chemoprevention/ OR Mass Drug Administration/ OR Communicable Disease Control/ OR Infection Control/ OR Disease Eradication/ OR (chemoprophyla* OR chemoprevent* OR mass OR ((communit*) ADJ3 (administrat* OR treatment* OR distribution* OR therap*)) OR ((prevent* OR prophylact*) ADJ3 (chemotherap*)) OR ((parasit* OR diseas* OR infection*) ADJ3 (control)) OR ((health*) ADJ3 (program*)) OR ((interrupt*) ADJ3 (transmission*)) OR ((disease* OR filariasis* OR onchocercias* OR river-blindness* OR schistosomias* OR trachoma* OR tuberculos* OR schistosomicid* OR neglected OR geohelminth* OR geo-helminth* OR lepros* OR hansen*) ADJ3 (eliminat*)):ab,ti,kf.) AND (exp Central America/ OR exp South America/ OR Latin America/ OR Hispanic or Latino/ OR (Argentina* OR Aruba* OR Bolivia* OR Brazil* OR Chile* OR Colombia* OR Ecuador* OR French-Guiana* OR Guyana* OR

Netherlands-Antilles* OR Paraguay* OR Peru* OR Suriname* OR Uruguay* OR Venezuela* OR Belize* OR Caribbean* OR Costa-Rica* OR El-Salvador* OR Guatemala* OR Honduras* OR Nicaragua* OR Panama* OR ((south OR central OR Latin) ADJ2 (America))).ab,ti,kf,jw) NOT (Case Reports/ OR (case-report).ti.) NOT ((news OR congres* OR abstract* OR book* OR chapter* OR dissertation abstract*).pt. AND 1800:2018.(sa_year).)

Cochrane

((filariasis* OR onchocercias* OR river-blindness* OR schistosomias* OR trachoma* OR tuberculos* OR schistosomicid* OR ((filarial OR onchocerc* OR schistosom*) NEAR/3 (infection*)) OR ((neglect*) NEAR/6 (diseas*)) OR ((soil*) NEAR/3 (helminth*)) OR ((Onchocerc*) NEAR/3 (volvulus*)) OR geohelminth* OR geo-helminth* OR lepros* OR hansen*):ab,ti) **AND** ((chemoprophyla* OR chemoprevent* OR mass OR ((communit*) NEAR/3 (administrat* OR treatment* OR distribution* OR therap*)) OR ((prevent* OR prophylact*) NEAR/3 (chemotherap*)) OR ((parasit* OR diseas* OR infection*) NEAR/3 (control)) OR ((health*) NEAR/3 (program*)) OR ((interrupt*) NEAR/3 (transmission*)) OR ((disease* OR filariasis* OR onchocercias* OR river-blindness* OR schistosomias* OR trachoma* OR tuberculos* OR schistosomicid* OR neglected OR geohelminth* OR geo-helminth* OR lepros* OR hansen*) NEAR/3 (eliminat* OR eradicat*)))):ab,ti) **AND** ((Argentina* OR Aruba* OR Bolivia* OR Brazil* OR Chile* OR Colombia* OR Ecuador* OR French-Guiana* OR Guyana* OR Netherlands-Antilles* OR Paraguay* OR Peru* OR Suriname* OR Uruguay* OR Venezuela* OR Belize* OR Caribbean* OR Costa-Rica* OR El-Salvador* OR Guatemala* OR Honduras* OR Nicaragua* OR Panama* OR ((south OR central OR Latin) NEXT/2 (America)))):ab,ti,kw,so) NOT "conference abstract":pt

Web of Science

TS=(((filariasis* OR onchocercias* OR river-blindness* OR schistosomias* OR trachoma* OR tuberculos* OR schistosomicid* OR ((filarial OR onchocerc* OR schistosom*) NEAR/2 (infection*)) OR ((neglect*) NEAR/5 (diseas*)) OR ((soil*) NEAR/2 (helminth*)) OR ((Onchocerc*) NEAR/2 (volvulus*)) OR geohelminth* OR geo-helminth* OR lepros* OR hansen*)) **AND** ((chemoprophyla* OR chemoprevent* OR mass OR ((communit*) NEAR/2 (administrat* OR treatment* OR distribution* OR therap*)) OR ((prevent* OR prophylact*) NEAR/2 (chemotherap*)) OR ((parasit* OR diseas* OR infection*) NEAR/2 (control)) OR

((health*) NEAR/2 (program*)) OR ((interrupt*) NEAR/2 (transmission*)) OR ((disease* OR filariasis* OR onchocercias* OR river-blindness* OR schistosomias* OR trachoma* OR tuberculos* OR schistosomicid* OR neglected OR geohelminth* OR geo-helminth* OR lepros* OR hansen*) NEAR/2 (eliminat* OR eradicat*)))) AND ((Argentina* OR Aruba* OR Bolivia* OR Brazil* OR Chile* OR Colombia* OR Ecuador* OR French-Guiana* OR Guyana* OR Netherlands-Antilles* OR Paraguay* OR Peru* OR Suriname* OR Uruguay* OR Venezuela* OR Belize* OR Caribbean* OR Costa-Rica* OR El-Salvador* OR Guatemala* OR Honduras* OR Nicaragua* OR Panama* OR ((south OR central OR Latin) NEAR/2 (America)))))) AND DT=(Article OR Review OR Letter OR Early Access) NOT TI=(case-report)

LILACS

TW:((filariasis* OR onchocercias* OR river-blindness* OR schistosomias* OR trachoma* OR tuberculos* OR schistosomicid* OR "neglected disease" OR "neglected diseases" OR "soil helminth" OR geohelminth*) AND (chemoprophyla* OR chemoprevent* OR mass OR "preventive chemotherapy" OR "disease control" OR "health program" OR "disease elimination" OR "disease eradication") AND (Argentina* OR Aruba* OR Bolivia* OR Brazil* OR Chile* OR Colombia* OR Ecuador* OR French-Guiana* OR Guyana* OR Netherlands-Antilles* OR Paraguay* OR Peru* OR Suriname* OR Uruguay* OR Venezuela* OR Belize* OR Caribbean* OR Costa-Rica* OR El-Salvador* OR Guatemala* OR Honduras* OR Nicaragua* OR Panama* OR "south america" OR "latin america" OR "central america"))

Google Scholar

filariasis onchocercias schistosomias trachoma tuberculosis 'neglected	disease diseases"
chemoprophylaxis chemoprevention mass "south central Latin America"	
filariasis onchocercias schistosomias trachoma tuberculosis 'neglected	disease diseases'
chemoprophylaxis chemoprevention mass 'south central Latin America'	

APÊNDICE C

Women's Health

ACCP
AMERICAN COLLEGE OF CLINICAL PHARMACOLOGY
ADVANCING CLINICAL PHARMACOLOGY**Predicted Pharmacokinetic Interactions
Between Hormonal Contraception and
Single or Intermittently Dosed Rifampicin**

The Journal of Clinical Pharmacology
2023, 63(11) 1283–1289
© 2023 The Authors. The Journal of
Clinical Pharmacology published by Wi-
ley Periodicals LLC on behalf of Amer-
ican College of Clinical Pharmacology.
DOI: 10.1002/jcph.2303

Kendra K. Radtke, PharmD, PhD¹, Jeremy Hill, MSc^{2,3}, Anne Schoenmakers, MD, MSc⁴,
Christiaan Mulder, PhD^{2,5}, Emmy van der Grinten, MD², Floor Overbeek, MSc⁴,
Nicole Salazar-Austin, MD, PhD⁶, Wilcare de Medeiros Cordeiro Nascimento, MPH⁷,
Wim van Brakel, MD, PhD⁴, and Ethel Weld, MD, PhD⁸

Abstract

The scale-up of rifampicin-based prevention regimens is an essential part of the global leprosy strategy. Daily rifampicin may reduce the effectiveness of the oral contraceptive pill (OCP), but little is known about the effects of rifampicin at the less frequent dosing intervals used for leprosy prophylaxis. As many women of reproductive age rely on OCP for family planning, evaluating the interaction with less-than-daily rifampicin regimens would enhance the scalability and acceptability of leprosy prophylaxis. Using a semi-mechanistic pharmacokinetic model of rifampicin induction, we simulated predicted changes in OCP clearance when coadministered with varying rifampicin dosing schedules. Rifampicin given as a single dose (600 or 1200 mg) or 600 mg every 4 weeks was not predicted to result in a clinically relevant interaction with OCP, defined as a >25% increase in clearance. Simulations of daily rifampicin were predicted to increase OCP clearance within the range of observed changes previously reported in the literature. Therefore, our findings suggest that OCP efficacy will be maintained when coadministered with rifampicin-based leprosy prophylaxis regimens of 600 mg once, 1200 mg once, and 600 mg every 4 weeks. This work provides reassurance to stakeholders that leprosy prophylaxis can be used with OCP without any additional recommendations for contraception prevention.

Keywords

contraception, drug–drug interactions, leprosy, pharmacokinetics, rifampicin

Rifamycins and hormonal contraceptives are critical to the delivery of essential health services to women globally. It is estimated that 151 million women worldwide (14%) of reproductive age with a family planning need use an oral hormonal contraceptive pill (OCP), and that a further 190 million women worldwide have an unmet need for contraception and could potentially

benefit from using an OCP.¹ Moreover, rifamycins are instrumental worldwide in the treatment and prevention of tuberculosis (TB), leprosy, and other infectious diseases that together affect a substantial proportion of the population in many regions of the world.^{2–6} Universal access to sexual and reproductive healthcare services as well as actions to address the global burden

¹Department of Bioengineering and Therapeutic Sciences, University of California San Francisco, San Francisco, CA, USA

²KNCV Tuberculosis Foundation, Technical Division, The Hague, The Netherlands

³Centenary Institute, University of Sydney, Sydney, New South Wales, Australia

⁴Medical Technical Department, NLR, Amsterdam, The Netherlands

⁵Amsterdam Institute for Global Health and Development, Amsterdam University Medical Centers, Amsterdam, The Netherlands

⁶Department of Pediatrics, Division of Pediatric Infectious Diseases, The Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, MD, USA

⁷Erasmus MC Netherlands Institute for Health Sciences, Erasmus University Rotterdam, Rotterdam, The Netherlands

⁸Department of Medicine, Divisions of Infectious Diseases and Clinical Pharmacology, The Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, MD, USA

This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs License, which permits use and distribution in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non-commercial and no modifications or adaptations are made.

Submitted for publication 6 April 2023; accepted 28 June 2023.

Corresponding Author:

Kendra K. Radtke, PharmD, PhD, Department of Bioengineering and Therapeutic Sciences, University of California San Francisco, San Francisco, CA 94158.

E-mail: kendra.radtke@ucsf.edu

of infectious diseases are highlighted under the United Nations Sustainable Development Goals (SDGs).⁷

One complication of upscaled rifampicin use in women of reproductive age are drug–drug interactions (DDIs) between rifampicin, the most widely used rifamycin drug, and hormonal contraceptives.^{8,9,10} Decreased OCP concentrations in plasma have been observed with concomitant use of daily rifampicin.^{11–13} Although these concentration decreases have had varied impacts on the effectiveness of hormonal contraceptives, the general approach based on the consensus of expert advice is that women should not rely on OCPs for pregnancy prevention while taking rifampicin.^{10,11} However, the DDIs between rifampicin and OCPs have largely been investigated in cases of daily rifampicin therapy, that is, the standard dosing used in the treatment and prevention of TB. Therefore, the recommendations during concomitant use are based on daily rifampicin use.

Alternative, less frequent dosing intervals of rifampicin are delivered for post-exposure prophylaxis (PEP) to contacts of people with leprosy.^{5,6,14} For example, the international non-governmental organization until No Leprosy Remains (NLR) is evaluating 3 doses of rifampicin 600 mg plus clarithromycin 600 mg given at 4-weekly intervals (day 1, day 29, and day 57) over 8 weeks (PEP++); this regimen is being trialed in comparison with single-dose rifampicin (SDR).^{15,16} Another group is evaluating single double-dose rifampicin (1200 mg) (PEOPLE trial),¹⁷ and a regimen comprising 2 doses of rifampicin and bedaquiline, given 4 weeks apart (BE-PEOPLE trial).¹⁸ The clinical recommendation for these women diagnosed with leprosy is not to rely on OCPs for pregnancy prevention, and instead use alternative birth control methods during multidrug therapy for leprosy, which may last 12 months. This recommendation places a large burden on women of childbearing age.

The DDIs between OCPs and rifampicin are unknown with rifampicin dosing schedules used in leprosy PEP. We aimed to predict the change in OCP pharmacokinetics with various rifampicin dosing frequencies (ranging from a single dose to a daily dose)

using pharmacokinetic simulations. We hypothesized that, in contrast to daily rifampicin, the DDI on OCP pharmacokinetics with leprosy PEP regimens would not be clinically relevant, thus suggesting that OCPs can be safely used with rifampicin-based leprosy PEP regimens without additional or alternative pregnancy prevention methods.

Methods

We performed Monte Carlo simulations with a rifampicin pharmacokinetic model to predict the expected induction effect of rifampicin on OCP oral clearance (CL/F_{OCP}) with different dosing regimens potentially used for leprosy PEP. Rifampicin dosing schedules were selected based on recommended World Health Organization (WHO) and investigational leprosy PEP regimens. These regimens were: a single 600 mg dose, a single 1200 mg dose, and 600 mg once every 4 weeks.^{5,14,15,17} Additionally, we included rifampicin 600 and 300 mg once daily and 600 mg once weekly for comparison. Rifampicin 600 mg once every 4 weeks was simulated for 1 year, to better illustrate the effect of rifampicin on CL/F_{OCP} among patients taking treatment for multibacillary leprosy, which requires a 12-month course of 450–600 mg of rifampicin once monthly. Other regimens were simulated for 3 months. Simulation outputs were summarized as medians and 90% prediction intervals, accounting for interindividual variability. A 20% or more increase in CL/F_{OCP} was considered clinically relevant.

Pharmacokinetic Model Details and Assumptions

Parameter estimates for simulation were drawn from the rifampicin autoinduction model developed by Smythe et al.¹⁹; values are shown in Table 1. The model structure is semi-mechanistic, where metabolic enzymes increase and decrease dynamically with changing rifampicin concentration. This model was developed with clinical data collected from 174 adult participants in a TB trial conducted in South Africa, Senegal, Guinea, and Benin. The differential equations describing rifampicin enzyme induction are shown in

Table 1. Rifampicin Induction Parameter Estimates Used for Simulation

Parameter	Units	Value (% RSE)	Interindividual Variability (% CV)
Rifampicin clearance (CL)	L/h	10.0 (3.7)	30.0
Rifampicin volume of distribution (V)	L	86.7 (2.3)	19.2
Rifampicin absorption rate	/h	0.35 (1.6)	—
Enzyme turnover rate (k_{enz})	/h	0.00369 (5.6)	—
Maximum induction effect (E_{max})	Fold-change	1.04 (2.6)	—
Rifampicin concentration at 50% E_{max} (EC_{50})	mg/L	0.0705 (6.3)	49.3

CV, coefficient of variation; RSE, relative standard error.

Parameter estimates are from Smythe et al.¹⁹

Equations (1–3), where Equations (1) and (2) describe rifampicin pharmacokinetics and Equation (3) describes the induction enzyme kinetics.

$$dA1dt = -ka \times A1 \quad (1)$$

$$dA2dt = ka \times A1 - \frac{CL}{V} \times A2 \times ENZ \quad (2)$$

$$dENZdt = kenz \times \left(1 + \frac{E_{max} \times C_{rif}}{C_{rif} + EC50}\right) - kenz \times ENZ \quad (3)$$

In this model, rifampicin concentration in plasma (C_{rif}) increases the level of enzyme (ENZ) with a maximum induction effect (E_{max}) of 1.04-fold, and with an effective concentration at 50% E_{max} (EC_{50}) of 0.0705 mg/L. Enzyme degradation occurs at a rate ($kenz$) with a half-life of 7.8 days. Interindividual variability on clearance (CL), volume (V), and EC_{50} were applied exponentially, according to model estimates (Table 1).¹⁹ The initial value for ENZ was 1 and the change in CL/F_{OCP} was calculated as $(ENZ - 1)$. We assumed that the induction parameter estimates reported for rifampicin (E_{max} , EC_{50} , and $kenz$) described rifampicin induction of OCPs and that the effect is the same for all OCPs. To evaluate the validity of our assumptions, we compared the predicted versus observed change in CL/F_{OCP} with 600 mg rifampicin once daily, where observed estimates were derived from the literature.¹⁰ The predicted change in CL/F_{OCP} was converted to area under the concentration time curve (AUC) ratios by taking the inverse of the enzyme level at a given time (ie, $1/ENZ$).

Scenario Analysis

We conducted a scenario analysis to explore sources of uncertainty and assumptions in the induction model applied for predicting changes in CL/F_{OCP} with rifampicin use. In scenario 1, we assessed the uncertainty in the estimated parameter values from Smythe et al using the 5th percentile of the EC_{50} (highest potency) and the 95th percentile of the E_{max} (highest effect); this represents a scenario at the upper limit of confidence of the effect on clearance induction. In scenarios 2 and 3, we assessed the uncertainty in applying the rifampicin autoinduction estimates broadly to the induction of OCP pharmacokinetics. In these scenarios, EC_{50} was reduced to 50% (ie, rifampicin had a more potent effect) and E_{max} was increased either 2-fold (scenario 2) or 4-fold (scenario 4) (ie, a greater effect); these represent scenarios in which the induction effect of rifampicin on CL/F_{OCP} is much greater than that of rifampicin autoinduction.

Software

The simulations were performed in RStudio 1.2.5019 with “PKPDsim” and visualized with “ggplot2.”

Results

Pharmacokinetic Predictions with Leprosy PEP Regimens
Oral hormonal contraceptive pill clearance (CL/F_{OCP}) was predicted to increase by a maximum of 12% with a single 600 mg rifampicin dose, 14% with a single 1200 mg rifampicin dose, and 14% with 600 mg rifampicin once every 4 weeks (Figure 1). Maximum increases were predicted on day 2 and declined to <5% by 14 days. No additional increase in CL/F_{OCP} was predicted when 600 mg rifampicin once every 4 weeks was extended for 12 doses, as used in the treatment for multibacillary leprosy (Figure 2).

In the scenario analysis of greater induction effects, clinically relevant increases were predicted for leprosy PEP regimens in the hypothetical scenarios of 2-fold (scenario 2) or 4-fold (scenario 3) greater E_{max} values (Table 2). There was no change in predictions using the upper limit of reference estimates (scenario 1). The time above the clinically relevant threshold with leprosy PEP regimens increased to 2–3 days in scenario 2 and 9–10 days in scenario 3 (Table 2).

Pharmacokinetic Predictions with Comparator Rifampicin Regimens

Clinically relevant increases ($\geq 25\%$) in CL/F_{OCP} were predicted with rifampicin 600 mg given once-weekly or once-daily. CL/F_{OCP} induction accumulated with repeated dosing, rising from 12% on the day after the first dose (day 2) to 25% with once-weekly frequency, up to 80% with once-daily frequency by day 28 (Figure 1). CL/F_{OCP} was predicted to be +150% and +239% with daily rifampicin under scenarios of a higher induction effect (scenarios 2 and 3, respectively) (Table 2). The OCP AUC ratio with/without daily rifampicin observed from literature varied widely depending on the OCP drug and study (Figure 3). The observed norethindrone AUC ratios fell between the reference prediction (1-fold effect) and the scenario-2 prediction (2-fold effect). Two studies observed less pronounced ethinyl estradiol AUC reduction than predicted, and 3 studies observed AUC reductions that lay between the predictions obtained with 2- and 4-fold induction effects. The observed reductions in dienogest AUC were far lower than predicted in the most extreme (4-fold effect) scenario.

Discussion

Our model-based predictions suggest that the expected increase in OCP clearance through the rifampicin induction of metabolism is not clinically meaningful when rifampicin is dosed as 1 single dose (600 or 1200 mg) or as 600 mg once every 4 weeks, as given

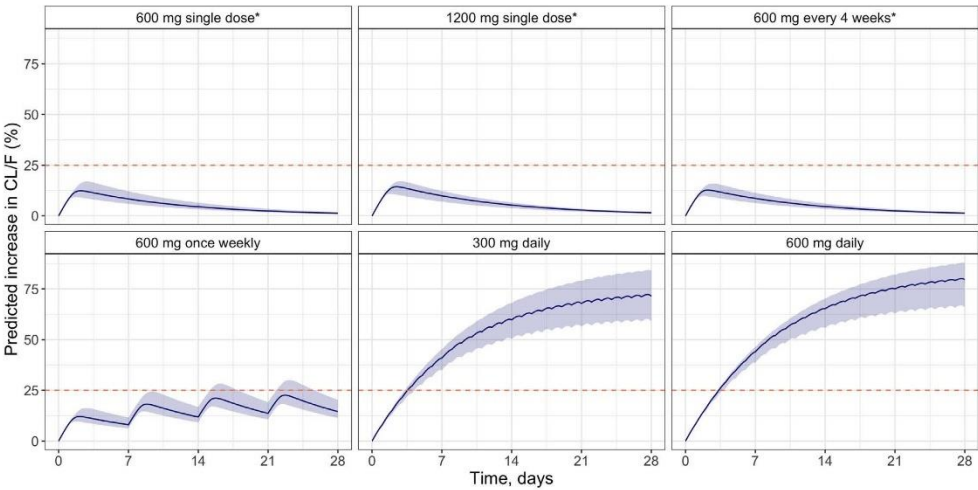


Figure 1. Predicted increase in oral clearance (CL/F) of hormonal contraceptives over time when used in combination with rifampicin under different dosing schedules. The solid line indicates the median and the shaded region indicates the 90% prediction interval in a simulated population of 100 individuals. The dashed orange line indicates a clinically relevant increase of 25%. *Leprosy post-exposure prophylaxis regimen.

for leprosy PEP. Therefore, we predict that women using OCPs can expect contraceptive efficacy to be maintained, without dose adjustment, while taking these leprosy PEP regimens.

Our results are based on an important assumption that rifampicin induction of OCP clearance follows a similar induction profile as rifampicin induction of rifampicin clearance (ie, autoinduction). To our knowledge, no data currently exist on the DDI between rifampicin and OCP when rifampicin is dosed less frequently than once daily, making it impossible to validate our predictions with literature findings. Under daily dosing of rifampicin (300-600 mg), a systematic

review reported reduced ethinyl estradiol AUC by 12%-66%, estradiol valerate AUC by 44%, norethindrone AUC by 30%-60%, and dienogest AUC by 85%,¹⁰ compared with our prediction of a 43% decrease in AUC with 600 mg daily rifampicin. The observed estimates varied widely by study, which could be linked to the small sample sizes (<10), different populations, and/or study designs. We captured the range of observed mean AUC ratios from literature for all drugs except dienogest using scenario analyses with induction effect sizes of up to 4-fold. Although these greater induction scenarios inflated the predictions for leprosy PEP regimens above the clinically relevant threshold,

Table 2. Model Predictions of Mean Changes in Hormonal Contraceptive Oral Clearance (CL/F) Under Scenarios of a Greater Induction Effect

Regimen	Maximum Increase in CL/F (%)				Time with CL/F >25% (hours)			
	Reference ^a	Scenario 1 ^b	Scenario 2 ^c	Scenario 3 ^d	Reference ^a	Scenario 1 ^b	Scenario 2 ^c	Scenario 3 ^d
600 mg single dose*	12.4	12.9	26.8	49.3	0	0	41	221
1200 mg single dose*	14.4	14.6	29.8	54.3	0	0	75	254
600 mg every 4 weeks*	12.7	12.9	26.8	49.3	0	0	41	221
600 mg once weekly	22.6	24.2	47.1	81.0	0	0	534	654
300 mg daily	72.2	76.5	139.2	220.2	588	590	635	654
600 mg daily	80.1	83.3	150.7	238.7	593	594	636	654

Values reflect the median prediction over a 28-day (672-hour) simulation. Bolded values indicate clinically relevant changes.
^aLeprosy post-exposure prophylaxis (PEP) regimens.
^bModel prediction using the mean parameter estimates from Smythe et al.
^cModel prediction using the EC₅₀ 0.05 percentile and E_{max} 0.95 percentile from Smythe et al, representing stronger potency and effect.
^dModel prediction using a 50% lower EC₅₀ and 2-fold higher E_{max} than Smythe et al, representing stronger potency and effect.
^eModel prediction using a 50% lower EC₅₀ and 4-fold higher E_{max} than Smythe et al, representing stronger potency and effect.

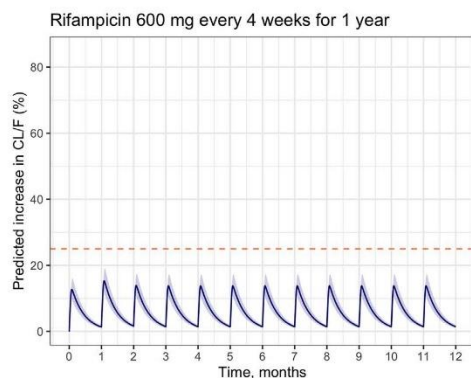


Figure 2. Predicted increase in oral clearance (CL/F) of hormonal contraceptives over 1 year when used in combination with rifampicin 1 monthly for multibacillary leprosy treatment. The solid line indicates the median and the shaded region indicates the 90% prediction interval in a simulated population of 100 individuals. The dashed orange line indicates a clinically relevant increase of 25%.

the maximum impact was a 33% decrease in OCP, which dropped below 20% after 10 days.

The clinical relevance of DDIs involving hormonal contraceptives is the primary link to clinical practice. In this study, we used a prespecified threshold of a 25% increase in clearance, corresponding to a 20% decrease in AUC, as previously suggested for clinical studies evaluating significant DDIs with hormonal contraceptives.²⁰ However, clinically relevant changes in pharmacokinetics do not necessarily mean clinically relevant changes in efficacy. Furthermore, the exposure-response relationship may differ for each OCP such that, for

example, a 20% decrease in norethindrone AUC has a greater or lesser effect on efficacy than a 20% decrease in dienogest AUC. OCP AUC correlation with surrogate measures of contraceptive effectiveness (ie, serum progesterone levels on cycle days 19 to 23) has been reported with daily rifampicin use, with inconclusive findings¹⁰; 2 studies with >50% mean decrease in norethindrone AUC found no change in serum progesterone^{21,22}; 1 study with 30% decrease in mean norethindrone AUC reported 2 of 7 women with increased serum progesterone, suggesting that ovulation occurred.²³ Meyer et al reported 11 of 22 women ovulated when receiving levonorgestrel/ethinyl estradiol with daily rifampicin, compared with 0 without rifampicin, but did not collect OCP concentrations.²⁴

Although our study applies the rifampicin induction model to predict a different output (OCP clearance instead of rifampicin clearance), the input (dynamic rifampicin concentration) and driver of the output remains consistent with the original model and DDI mechanism.¹⁹ Rifampicin binds to PXR, leading to the downstream upregulation of a large number of genes involved in xenobiotic metabolism and elimination, including CYP450 enzymes and P-glycoprotein transporters involved in the metabolism and elimination of OCPs.²⁵ The model structure is semi-mechanistic, describing both hepatic and pre-systemic induction processes, but does not describe changes to each downstream enzyme and transporter. There is some evidence that the induction of hormonal contraceptive metabolism and rifampicin autoinduction are both at least partly mediated by upregulated P-glycoprotein expression.^{26,27} However, there are differences in the metabolism pathways: rifampicin is metabolized by hepatic esterases and OCPs are primarily metabolized

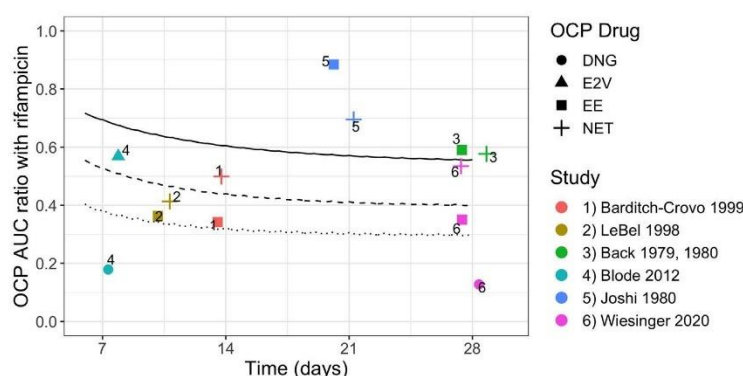


Figure 3. Predicted versus observed estimates of OCP AUC reduction with 300-600 mg rifampicin daily. Observed AUC ratios from literature are shown as points. Predicted AUC ratios from model simulations are shown for the reference scenario (solid line), the higher induction scenario 2 (dashed line), and the higher induction scenario 3 (dotted line). AUC, area under the concentration-time curve; DNG, dienogest; EE, ethinyl estradiol; E2V, estradiol valerate; NET, norethindrone; OCP, oral contraceptive pill.

by CYP450 enzymes. Moreover, the metabolic profiles of OCPs differ and so may the induction profiles. These mechanistic differences could bias the OCP induction predictions and could not be accounted for given the model structure. Nonetheless, the relative induction changes between rifampicin dosing regimens of the same victim drug should be conserved with our model structure.

The parameter estimates in Smythe et al were based on data from sub-Saharan African adult participants, so it is possible that they would not be representative of other populations. There are some known pharmacogenomic predictors that affect rifampicin pharmacokinetics (eg, *SLCO1B1*, the gene that encodes the organic anion-transporting polypeptide 1B1, OATP1B1) that are expected to vary across populations; however, studies are mixed on whether these pharmacogenetic differences explain the rifampicin pharmacokinetic variability.^{28–31} Although the study conducted by Smythe et al did not include data from adolescents (12–18 years of age), it is unlikely that there are marked differences in rifampicin induction of OCP metabolism between adults and adolescents at comparable drug exposures given fully mature metabolic pathways.³² For example, the effect of rifampicin on dolutegravir exposure was similar between adolescents and adults receiving 50 mg once daily (without rifampicin) and twice daily (with rifampicin).³³ In addition, the WHO recommends a lower leprosy SDR treatment of 450 mg for PEP in contacts aged 10–14 years old.^{5,14} The scenario analysis provides some additional confidence that our clinical inferences for leprosy PEP regimens are robust, despite uncertainty in the parameter estimates that may differ in the induction of OCP clearance ($E_{\max}$, EC_{50} , and k_{enz}). Altering these parameter values to predict more extreme induction scenarios resulted in minimal to modest changes in clinical inference with leprosy PEP regimens. This finding confirms that even if rifampicin induction of OCPs is much greater than rifampicin autoinduction, the infrequent dosing intervals used in leprosy PEP regimens are not predicted to alter OCP pharmacokinetics to clinically meaningful levels.

Our findings are limited to predicted interactions of rifampicin with OCPs. A proportion of women eligible for leprosy PEP will be using a non-oral contraceptive method. As the model used for simulations does not distinguish between changes in systemic clearance and oral bioavailability (ie, first-pass metabolism), the predicted difference between OCPs and parenteral methods (including injectable and implant-based contraceptives) is not easily determined.¹⁹ No DDI studies of parenteral formulations were identified in a systematic review to compare with oral OCP DDI observations.¹⁰ Additionally, other rifamycins (rifapentine and rifabutin) are

known or are expected to have a similar DDI with OCPs.^{10,34} Although rifampicin is the most widely used and researched, other rifamycins such as rifapentine are increasingly being used.³⁵ Our methodology could be adapted easily to predict changes in OCP pharmacokinetics with rifapentine,³⁶ should observational data become available for validation.

Overall, our findings support the view that the DDIs between OCPs and rifampicin given as part of leprosy PEP are not clinically relevant, and supplemental contraception is not needed to prevent pregnancy. Normative guidance relating to this DDI should account for the rifampicin regimen being used as our study demonstrates that rifampicin dose and dose frequency are key drivers of induction. Importantly, our findings are based on simulations only and should be confirmed with pharmacokinetic data for OCPs when used with leprosy PEP regimens. Until observation data becomes available, results of this study can serve as an encouraging prediction for women suffering from leprosy who want to continue relying on OCPs for contraception.

Acknowledgments

The authors would like to acknowledge Professors Ben Marais and Warwick Britten for helpful discussions on the topic.

Conflicts of Interest

The authors have no conflicts of interest to disclose.

Funding

This work was funded by the National Institutes of Health General Medical Sciences (T32 GM007546, to K.K.R.).

Data Availability Statement

This study did not include any original data.

References

1. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division. Contraceptive Use by Method 2019: Data Booklet. UN; 2019. doi:10.18356/1bd58a10-en
2. Houben RMGJ, Dodd PJ. The global burden of latent tuberculosis infection: a re-estimation using mathematical modelling. *PLoS Med*. 2016;13(10):e1002152.
3. Blok DJ, De Vlas SJ, Richardus JH. Global elimination of leprosy by 2020: are we on track? *Parasit Vectors*. 2015;8(1):548.
4. World Health Organization. *Global Tuberculosis Report 2020*. World Health Organization; 2020. Accessed November 25, 2020. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240013131>
5. World Health Organization. *Guidelines for the Diagnosis, Treatment and Prevention of Leprosy*. World Health Organization. Regional Office for South-East Asia; 2018. Accessed July 14, 2021. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/274127>
6. World Health Organization. *WHO Consolidated Guidelines on Tuberculosis: Module 1: Prevention: Tuberculosis Preventive Treatment*. World Health Organization; 2020. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331170>

7. United Nations General Assembly. Transforming Our World: The 2030 Agenda for Sustainable Development. Resolution Adopted by the General Assembly on 25 September 2015 (A/RES/70/1). United Nations; 2015. Accessed August 30, 2021. <https://sdgs.un.org/2030agenda>
8. Baciewicz AM, Chrisman CR, Finch CK, Self TH. Update on rifampin, rifabutin, and rifapentine drug interactions. *Curr Med Res Opin*. 2013;29(1):1-12.
9. Riccardi N, Canetti D, Rodari P, et al. Tuberculosis and pharmacological interactions: a narrative review. *Curr Res Pharmacol Drug Discov*. 2021;2:100007.
10. Simmons KB, Haddad LB, Nanda K, Curtis KM. Drug interactions between rifamycin antibiotics and hormonal contraception: a systematic review. *BJOG*. 2018;125(7):804-811.
11. World Health Organization. *Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use*. 5th ed. World Health Organization; 2015. Accessed August 18, 2021. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/181468>
12. World Health Organization. *WHO Operational Handbook on Tuberculosis*. Module 1: Prevention - Tuberculosis Preventive Treatment. World Health Organization; 2020. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331525>
13. Committee on Practice Bulletins—Gynecology. ACOG practice bulletin no. 206: use of hormonal contraception in women with coexisting medical conditions. *Obstet Gynecol*. 2019;133(2):e128.
14. World Health Organization. *Leprosy/Hansen Disease: Contact Tracing and Post-Exposure Prophylaxis*. World Health Organization. Regional Office for South-East Asia; 2020. Accessed July 6, 2021. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/336679>
15. Mieras LF, Taal AT, van Brakel WH, et al. An enhanced regimen as post-exposure chemoprophylaxis for leprosy: PEP+++. *BMC Infect Dis*. 2018;18(1):506.
16. Dutch Trial Register. Stop the Transmission of Leprosy, A cluster-randomised controlled trial on post-exposure chemoprophylaxis in contacts of persons affected by leprosy in 6 districts of India, Indonesia and Brazil; 2018 April 12 [Accessed July 14, 2023]. Available from: <https://www.onderzoekmetmensen.nl/en/trial/23060>
17. Ortuno-Gutierrez N, Younoussa A, Randrianantoandro A, et al. Protocol, rationale and design of PEOPLE (Post Exposure Prophylaxis for Leprosy in the Comoros and Madagascar): a cluster randomized trial on effectiveness of different modalities of implementation of post-exposure prophylaxis of leprosy contacts. *BMC Infect Dis*. 2019;19(1):1033.
18. Younoussa A, Samidine SN, Bergeman AT, et al. Protocol, rationale and design of BE-PEOPLE (Bedaquiline enhanced exposure prophylaxis for Leprosy in the Comoros): a cluster randomized trial on effectiveness of rifampicin and bedaquiline as post-exposure prophylaxis of leprosy contacts. *BMC Infect Dis*. 2023;23(310).
19. Smythe W, Khandelwal A, Merle C, et al. A semimechanistic pharmacokinetic-enzyme turnover model for rifampin autoinduction in adult tuberculosis patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56(4):2091-2098.
20. Sun H, Sivasubramanian R, Vaidya S, Barve A, Jarugula V. Drug-drug interaction studies with oral contraceptives: pharmacokinetic/pharmacodynamic and study design considerations. *J Clin Pharmacol*. 2020;60(S2):S49-S62.
21. Barditch-Crovo P, Trappnell CB, Ette E, et al. The effects of rifampin and rifabutin on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of a combination oral contraceptive. *Clin Pharmacol Ther*. 1999;65(4):428-438.
22. LeBel M, Masson E, Guilbert E, et al. Effects of rifabutin and rifampicin on the pharmacokinetics of ethinylestradiol and norethindrone. *J Clin Pharmacol*. 1998;38(11):1042-1050.
23. Joshi JV, Joshi UM, Sankolli GM, et al. A study of interaction of a low-dose combination oral contraceptive with antitubercular drugs. *Contraception*. 1980;21(6):617-629.
24. Meyer B, Müller F, Wessels P, Maree J. A model to detect interactions between roxithromycin and oral contraceptives. *Clin Pharmacol Ther*. 1990;47(6):671-674.
25. Chen J, Raymond K. Roles of rifampicin in drug-drug interactions: underlying molecular mechanisms involving the nuclear pregnane X receptor. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2006;5(1):3.
26. Loos U, Musch E, Jensen JC, Mikus G, Schwabe HK, Eichelbaum M. Pharmacokinetics of oral and intravenous rifampicin during chronic administration. *Klin Wochenschr*. 1985;63(23):1205-1211.
27. Zhang H, Cui D, Wang B, et al. Pharmacokinetic drug interactions involving 17 α -ethinylestradiol: a new look at an old drug. *Clin Pharmacokinet*. 2007;46(2):133-157.
28. Weiner M, Peloquin C, Burman W, et al. Effects of tuberculosis, race, and human gene SLCO1B1 polymorphisms on rifampin concentrations. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54(10):4192-4200.
29. Sloan DJ, McCallum AD, Schipani A, et al. Genetic determinants of the pharmacokinetic variability of rifampin in Malawian adults with pulmonary tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61(7):e00210-17.
30. Ramesh K, Hemanth Kumar AK, Kannan T, et al. SLCO1B1 gene polymorphisms do not influence plasma rifampicin concentrations in a South Indian population. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2016;20(9):1231-1235.
31. Chigutsa E, Visser ME, Swart EC, et al. The SLCO1B1 rs4149032 polymorphism is highly prevalent in South Africans and is associated with reduced rifampin concentrations: dosing implications. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55(9):4122-4127.
32. Jacobs TG, Svensson EM, Musiime V, et al. Pharmacokinetics of antiretroviral and tuberculosis drugs in children with HIV/TB co-infection: a systematic review. *J Antimicrob Chemother*. 2020;75(12):3433-3457.
33. Waalewijn H. Adequate dolutegravir exposure dosed BID with rifampicin in children 6 to <18 years [Poster 847]. In: Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2020. <https://www.croiconference.org/abstract/adequate-dolutegravir-exposure-dosed-bid-with-rifampicin-in-children-6-to/>
34. Marzolini C, Gibbons S, Van Oosterhout JJ, Khoo S. Drug-drug interaction potential with once-weekly isoniazid/rifapentine (3HP) for the treatment of latent tuberculosis infection. *Clin Pharmacokinet*. 2022;61(3):339-346.
35. Huaman MA, Sterling TR. Treatment of latent tuberculosis infection—an update. *Clin Chest Med*. 2019;40(4):839-848.
36. Hibma JE, Radtke KK, Dorman SE, et al. Rifapentine population pharmacokinetics and dosing recommendations for latent tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202(6):866-877.

APÊNDICE D

Lessons learned from chemoprophylaxis programmes for neglected diseases and diseases of poverty in Latin America: a systematic review

Lições aprendidas com os programas de quimioprofilaxia para doenças negligenciadas e doenças relacionadas à pobreza na América Latina: uma revisão sistemática

Lecciones aprendidas de los programas de quimioprofilaxis para enfermedades desatendidas y enfermedades relacionadas con la pobreza en América Latina: una revisión sistemática

DOI: 10.54033/cadpedv21n7-153

Originals received: 06/14/2024

Acceptance for publication: 07/05/2024

Wilcare de Medeiros Cordeiro

PhD student in Pharmaceutical Sciences
Institution: Universidade Federal do Ceará (UFC)
Address: Fortaleza, Ceará, Brazil
E-mail: wilcaremo@hotmail.com

Aymée Medeiros da Rocha

Master's student in Public Health
Institution: Universidade Federal do Ceará (UFC)
Address: Fortaleza, Ceará, Brazil
E-mail: aymeemed@gmail.com

Taynara Lais Silva

Master's student in Public Health
Institution: Universidade Federal do Ceará (UFC)
Address: Fortaleza, Ceará, Brazil
E-mail: taynaralaissilva@gmail.com

Mary Anne Medeiros Bandeira

PhD in Chemistry
Institution: Universidade Federal do Ceará (UFC)
Address: Fortaleza, Ceará, Brazil
E-mail: mambandeira@yahoo.com.br

Paulo Sergio Dourado Arrais

PhD in Public Health by Universidade Federal da Bahia (UFBA)

Institution: Universidade Federal do Ceará (UFC)

Address: Fortaleza, Ceará, Brazil

E-mail: parrais@ufc.br

ABSTRACT

It is estimated that over a billion people globally are affected by neglected tropical diseases, mainly in developing countries. This systematic review examines the scope, effectiveness, and challenges of chemoprophylaxis programs targeting lymphatic filariasis, leprosy, onchocerciasis, schistosomiasis, soil-transmitted helminths, and tuberculosis in Latin America. The aim is to evaluate the implementation and outcomes of these programs by analyzing studies published from January 2000 to March 2023. A comprehensive search was conducted across six electronic databases, resulting in 66 relevant studies from an initial pool of 2481 records. These studies, originating from thirteen countries, were assessed using the PRISMA guidelines. The results indicate that chemoprophylaxis programs, particularly those led by local healthcare professionals, have significantly reduced infectious disease prevalence and transmission rates in endemic regions. The effectiveness of these programs is influenced by several factors, including the length of regimen, patient adherence, and community engagement. In order to increase participation and ensure program success, educational strategies and adopting more localized approaches are essential. However, challenges remain, particularly in remote areas and regions with high migration rates, such as the Amazon. While the review highlights the potential of chemoprophylaxis in improving public health outcomes, it also underscores the need for more extensive cost-effectiveness studies to assess the financial viability of these interventions. The evidence supports the continued optimization of chemoprophylaxis programs, emphasizing the importance of sustained, community-centered approaches. Ongoing research and improvement are critical to overcoming current obstacles and enhancing global efforts to control and eradicate these diseases.

Keywords: Chemoprevention. Neglected Diseases. Latin America. Systematic Review. Infectious Disease.

RESUMO

Estima-se que mais de um bilhão de pessoas sejam afetadas por doenças tropicais negligenciadas, principalmente em países em desenvolvimento. Esta revisão sistemática examina a eficácia e os desafios dos programas de quimioprofilaxia voltados para: filariose linfática, hanseníase, oncocercose, esquistossomose, geo-helmintíases e tuberculose na América Latina. O objetivo é avaliar a implementação e os resultados desses programas através da análise dos estudos já publicados. Foi realizada uma busca em seis bases de dados eletrônicas, resultando em 66 estudos relevantes a partir de um total inicial de 2481 artigos. Esses estudos, originários de treze países, foram avaliados usando as diretrizes PRISMA. Os resultados indicam que os programas de quimioprofilaxia,

reduziram significativamente a prevalência de doenças infecciosas e as taxas de transmissão em regiões endêmicas. A eficácia desses programas é influenciada por vários fatores, incluindo a duração do regime, a adesão dos pacientes e o engajamento da comunidade. Para aumentar a participação e garantir o sucesso, são essenciais estratégias educacionais e a adoção de abordagens personalizadas. No entanto, permanecem os desafios, especialmente em áreas remotas e regiões com altas taxas de migração, como a Amazônia. Embora esta revisão destaque os benefícios da quimioprofilaxia para a saúde pública, nosso estudo também enfatiza a necessidade de estudos sobre custo-efetividade. As evidências apoiam a continuação da melhoria dos programas de quimioprofilaxia, enfatizando a importância de abordagens sustentadas e centradas na comunidade. Pesquisas e melhorias contínuas são essenciais para superar os obstáculos atuais e aprimorar os esforços globais para controlar e erradicar essas doenças.

Palavras-chave: Quimioprofilaxia. Doenças Tropicais Negligenciadas. América Latina. Revisão Sistemática. Doenças Coletivas.

RESUMEN

Se estima que más de mil millones de personas sean afectadas por enfermedades tropicales desatendidas, principalmente en países en desarrollo. Esta revisión examina la eficacia y los desafíos de los programas de quimioprofilaxis dirigidos a filariasis linfática, lepra, oncocercosis, esquistosomiasis, geohelmintiasis y la tuberculosis en América Latina. El objetivo es evaluar la implementación y los resultados de estos programas a través del análisis de estudios ya publicados. Se realizó una búsqueda en seis bases de datos electrónicas, resultando en 66 estudios relevantes a partir de un total inicial de 2481 artículos. Estos estudios, originarios de trece países, fueron evaluados utilizando las directrices PRISMA. Los resultados indican que los programas de quimioprofilaxis redujeron la prevalencia de enfermedades infecciosas y las tasas de transmisión en regiones endémicas. La eficacia de estos programas está influenciada por varios factores, incluida la duración del régimen, la adherencia de los pacientes y el compromiso de la comunidad. Para aumentar la participación y garantizar el éxito, son esenciales las estrategias educativas y la adopción de enfoques personalizados. Sin embargo, persisten los desafíos, especialmente en áreas remotas y regiones con altas tasas de migración. Aunque esta revisión destaca los beneficios de la quimioprofilaxis para la salud pública, nuestro estudio enfatiza la necesidad de estudios sobre costo-efectividad. La evidencia apoya la continuación de la mejora de los programas, enfatizando la importancia de enfoques centrados en la comunidad. La investigación y las mejoras continuas son esenciales para superar los obstáculos y mejorar los esfuerzos globales para controlar y erradicar estas enfermedades.

Palabras clave: Quimioprevención. Enfermedades Desatendidas. América Latina. Revisión Sistemática. Enfermedades Colectivas.

1 INTRODUCTION

Infectious diseases have a profound impact on societies, drive conflict, and contribute to the marginalisation of infected individuals and communities throughout history. Nowadays, they represent a significant factor in the pervasive poverty that afflicts a substantial portion of the world. The impact of infectious diseases is not limited to the loss of life but also encompasses high levels of morbidity and the accompanying effects on families, communities, and weak and under-resourced health systems in low and middle-income countries (World Health Organization *et al.*, 2012).

Neglected tropical diseases (NTDs) are a group of bacterial, parasitic, viral, and fungal infections that are prevalent in many of the tropical and sub-tropical developing countries where poverty is rampant (Mitra; Mawson, 2017). It is estimated that more than a billion people, approximately—one-sixth of the world's population, are infected with one or more of the NTDs, mostly in developing countries (Mitra; Mawson, 2017). Moreover, "Infectious diseases of poverty" is an umbrella term used to describe several diseases that are known to be more prevalent among poorer populations than a definitive group of diseases (World Health Organization *et al.*, 2012).

The NTDs remain a significant cause of morbidity and mortality. However, they can be controlled or eliminated by implementing chemoprophylaxis programs. Several programs have already been implemented in Latin America's endemic areas for the most prevalent NTDs. This study aims to describe, analyze and evaluate all current and past chemoprophylaxis programs for NTDs and other diseases of poverty. It is important to understand how acceptable, feasible, and sustainable prevention programs have been necessary and the lessons learned in recent years. Identifying these factors will help implement and improve interventions and advocacy by health policymakers to reduce the transmission and burden of NTDs and other diseases of poverty.

2 METHODS

This study employed Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) as a guideline for systematic reviews. The study protocol was registered in the International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) under reference code CRD42022363977. This systematic review searched for existing chemoprophylaxis programmes in Latin America. On fifteen neglected diseases in the Americas listed by the Pan American Health Organization (PAHO), there are programmes recommended by WHO for seven neglected diseases (Pan American Health Organization, 2022). They are fascioliasis, lymphatic filariasis (LF), leprosy, onchocerciasis, schistosomiasis, soil-transmitted helminths (STH), and trachoma.

Firstly, we elected to include six NTDs that can be controlled or even eliminated through chemoprophylaxis. Secondly, we excluded fascioliasis because there is limited information on its geographical distribution and the burden on humans. Further details are provided in Table 1. In addition, we included tuberculosis (TB) in our study, as *M. tuberculosis* and *M. leprae* have numerous similarities.

Table 1. Neglected, Tropical and Vector-borne diseases and Chemoprophylaxis

Disease	Chemoprophylaxis
Chikungunya	No vaccine or antiviral drug treatment
Dengue	Vaccine. No antiviral drug treatment
Ectoparasitosis	No
Chagas disease	No
Fascioliasis (Trematodes)	Yes (Triclabendazole)
Lymphatic filariasis	Yes (Diethylcarbamazine/ Albendazole/ Ivermectin)
Leishmaniasis	No vaccine or chemoprophylaxis
Leprosy	Yes, Rifampicin
Malaria	No
Onchocerciasis	Yes (Ivermectin)
Schistosomiasis	Yes (Praziquantel)
Soil-transmitted helminthiasis	Yes (Albendazole and Mebendazole)
Taenia solium taeniasis	No
Trachoma	Yes (Azithromycin)
Zika	No

Source: Prepared by the authors

The Erasmus MC Library provided assistance with the literature search. The data was collected from six electronic databases. The following databases

were consulted for original empirical studies: Embase, Medline All, Web of Science, Cochrane, LILACS, and Google Scholar. Original empirical studies on chemoprophylaxis in Latin America published in Portuguese, English, and Spanish between January 1, 2000, and March 2023 were included. Case reports, articles lacking full text (abstract only), and articles not referring to chemoprophylaxis programs in Latin America were excluded.

The selection process involved screening potentially relevant publications identified through the reading of titles and abstracts. Three independent reviewers conducted a comprehensive screening of all the records ($n=2481$), subsequently filtered, fully filtered articles ($n=166$), and conducted thorough an examination of their eligibility. The data from the articles were extracted and entered into an Excel® spreadsheet. Two senior reviewers settled any discrepancies. The data extracted included the name of the author(s), the year of publication, disease name, the country in which the research was conducted, details of the study settings, the population studied, a description of the study design, details of the pharmaceuticals administered and the duration of treatment, delivery methods, the strategy employed to implement the drugs, the efficacy of the drugs, the acceptance of the drugs by the population studied, the feasibility of the drugs in the local context, the sustainability of the drugs in the local context, and financial viability. The data were finally summarized into three sections: feasibility and sustainability, acceptability and effectiveness, and implementation and intervention strategy.

3 RESULTS AND DISCUSSIONS

A systematic search of the databases revealed a total of 5388 studies published between January 1946 and March 2023. Following the removal of duplicates, 3000 studies remained for the systematic search. Subsequently, papers published before 2000 ($n=519$) were excluded. A total of 2481 studies were screened, with three reviewers evaluating the titles and abstracts of these articles. After that, the three reviewers discussed and agreed on which articles should be thoroughly assessed for eligibility. The articles ($n=166$) were

thoroughly examined for eligibility by reviewers. A total of 66 studies were included. The studies originated in thirteen countries (Fig. 1).

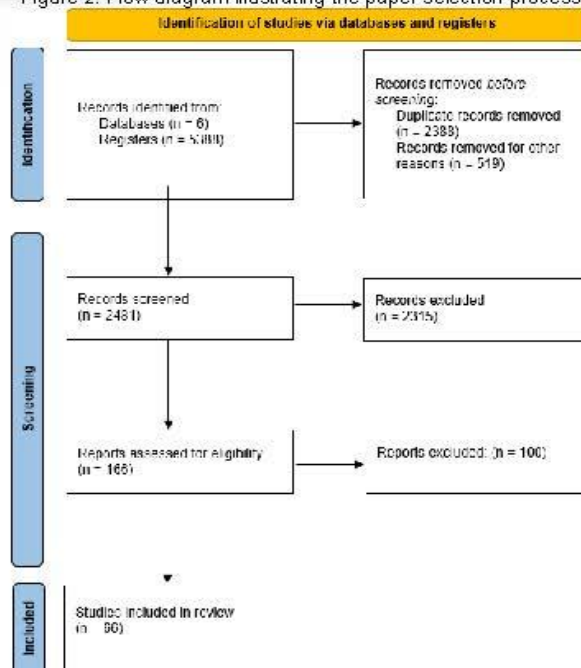
Figure 1. Chemoprophylaxis programs and their respective locations in Latin America



Source: Prepared by the author

Figure 2 illustrates the flowchart of the article selection process in accordance with the PRISMA guidelines.

Figure 2. Flow diagram illustrating the paper selection process



Source: Prepared by the authors

3.1 FILARIASIS

3.1.1 Feasibility and sustainability

Among the five articles analyzed, only two addressed the feasibility of chemoprophylaxis, focusing on the utilization of Mass Drug Administration (MDA) as a key strategy for LF (Cabral *et al.*, 2017; Da Silva *et al.*, 2018). One of the articles under review highlights the implementation of MDA, emphasizing its sustainability due to the involvement of family healthcare professionals and the use of Diethylcarbamazine (DEC) (Cabral *et al.*, 2017).

3.1.2 Acceptability and effectiveness

Two articles assess MDA's acceptability in preventing LF using different drug regimens. Cabral *et al.* (2017) showed that a significant majority (85.3%) of participants perceived MDA with DEC as beneficial. However, the study also revealed challenges in compliance, particularly among married women with low levels of education. Such concerns were often related to pregnancy, lactation, and negative beliefs influenced by their husbands. The study indicates that pre-MDA educational campaigns are essential to address misconceptions and emphasize the risk of infection for all individuals living in endemic areas.

Niles *et al.* (2021) assess the acceptability of a triple drug therapy regimen (ivermectin, diethylcarbamazine, and albendazole). The authors report that the intervention was well received and that tailored educational efforts and community engagement strategies to enhance acceptability. Both articles indicate positive attitudes towards MDA, but they also highlight demographic and contextual factors that influence acceptability, especially for the female population.

Nevertheless, other studies have highlighted the necessity for differentiated approaches and the comparative effectiveness of different drug combinations (Cabral *et al.*, 2017; Rizzo *et al.*, 2007). In contrast, when Rizzo *et al.* (2007) compared the efficacy of DEC alone versus DEC combined with albendazole, they found it no significant additional benefit with the combined regimen.

3.1.3 Implementation and intervention strategy

A decentralized approach to controlling LF, involving the annual MDA with DEC by healthcare professionals at the municipality level, has been demonstrated to highlight local communities' sustainability and engagement in control efforts (Cabral *et al.*, 2017; Da Silva *et al.*, 2018). Furthermore, surveillance is required in areas where the endemicity of LF is uncertain, with a particular focus on rigorous monitoring even in regions that do not require MDA

but are still vulnerable to LF transmission due to socio-environmental conditions (Xavier *et al.*, 2021).

3.2 ONCHOCERCIASIS

3.2.1 Feasibility and sustainability

Out of the 18 articles analysed, only four discussed the feasibility (Banic *et al.*, 2009; Botto *et al.*, 2016; Convit *et al.*, 2013; Fernández-Santos *et al.*, 2020). To assess the viability of the MDA strategy, Botto *et al.* (2016) highlighted the importance of the Onchocerciasis Elimination Program. The results demonstrated that transmission can be interrupted by achieving and maintaining high levels of treatment coverage and increased distribution frequency. Similarly, Banic *et al.* (2009) proposed that MDA should be continued without interruption to achieve higher levels of coverage. Two studies have also corroborated the importance of post-elimination surveillance in areas where the disease has previously been endemic, with the objective of sustaining control over the disease (Fernández-Santos *et al.*, 2020; Rodríguez-Pérez *et al.*, 2015).

3.2.2 Acceptability and effectiveness

Six articles demonstrated an acceptable level of acceptability, with at least 85% of the target population (Convit *et al.*, 2013; Gonzalez *et al.*, 2009; Lovato *et al.*, 2014; Richards Jr *et al.*, 2015; Richard Jr *et al.*, 2016; Rodríguez-Pérez *et al.*, 2008). Furthermore, it is crucial to raise community awareness about the disease, as this increases its acceptability (Richard Jr *et al.*, 2016).

Several countries and regions, including Ecuador, Guatemala, Mexico, and Colombia, have successfully eliminated the transmission of the disease through chemoprophylaxis (Botto *et al.*, 2016; Convit *et al.*, 2013; Gonzalez *et al.*, 2009; Richards Jr *et al.*, 2015; Rodríguez-Pérez *et al.*, 2010b; Rodríguez-Pérez *et al.*, 2015; Vieira *et al.*, 2007). However, some countries still have endemic areas, such as the Amazon region of Brazil and Venezuela, where

populations with limited access require a different approach (Banic *et al.*, 2009; Botto *et al.*, 2016). In designing new approaches and specific strategies for these groups, it is important to consider the continuous discovery of endemic communities, periodic migration, and remoteness from villages. The continuous discovery of endemic communities, the periodic migration of their residents, and remoteness from villages must be taken into account when developing new approaches and tailored strategies for these groups (Convit *et al.*, 2013).

3.2.3 Implementation and intervention strategy

The interventions were predominantly implemented locally at the local level. These initiatives often involved MDA using ivermectin. The intervention was typically administered annually to endemic communities (Richards Jr *et al.*, 2015; Rodríguez-Pérez *et al.*, 2010a; Rodríguez-Pérez *et al.*, 2010b) or twice yearly for hyperendemic areas (Gonzalez *et al.*, 2009; Lovato *et al.*, 2014; Richards Jr *et al.*, 2015; Rodríguez-Pérez *et al.*, 2008; Rodríguez-Pérez *et al.*, 2013; Rodríguez-Pérez *et al.*, 2010a; Rodríguez-Pérez *et al.*, 2010b). Rodríguez-Pérez *et al.* (2010b) point out that from 1997 onwards, MDA was administered to all residents of areas at risk, regardless of endemicity.

Some articles have highlighted the importance of continuous interventions in indigenous areas, and treatment should not be interrupted until high coverage levels are reached and transmission is interrupted (Banic *et al.*, 2009; Botto *et al.*, 2016).

3.3 SCHISTOSOMIASIS

3.3.1 Feasibility and sustainability

Although no specific feasibility studies were located, it can be inferred from the articles in this review that they demonstrated the feasibility of chemoprophylaxis for schistosomiasis. This inference is drawn from the fact that Ministries of Health deliver the drug, can be applied at local levels, and has an

impact on reducing the prevalence of the disease (Facchini *et al.*, 2018; Hofstede *et al.*, 2014; Wanderley *et al.*, 2021).

3.3.2 Acceptability and effectiveness

It has been shown that the reduction in positivity occurs in up to two rounds. It was discovered that performance consistently improved as the number of rounds increased (Wanderley *et al.*, 2021). Following the implementation of the chemoprophylaxis intervention, the prevalence of the disease decreased from 18.4% prior to the intervention to 4.1% following the initial round and further to 2.0% after the second round, despite minimal changes in sanitation conditions (Facchini *et al.*, 2018). Another study demonstrated that the administration of MDA with praziquantel, when applied once in endemic communities, led to a significant and lasting sustained reduction, regardless of the application of snail control (Hofstede *et al.*, 2014).

3.3.3 Implementation and intervention strategy

Most chemoprophylaxis interventions identified in this study involved age-adjusted administration of praziquantel. It is noteworthy that all of these interventions were formulated locally, taking into account the endemicity of these areas (Facchini *et al.*, 2018; Hofstede *et al.*, 2014; Wanderley *et al.*, 2021).

To ensure the success of rounds of chemoprophylaxis, it is essential to provide comprehensive health education within the community. This should ensure that people grasp the significance of chemoprophylaxis and embrace the strategy. This is crucial to recognize that higher coverage directly correlates with more significant intervention outcomes (Facchini *et al.*, 2018).

It is imperative to acknowledge that within regions characterized by low initial endemicity, rounds of chemoprophylaxis yielded negligible differences. This insight holds significance in delineating targeted areas and optimizing the cost-effectiveness of interventions (Wanderley *et al.*, 2021). Facchini *et al.* (2018) emphasizes that are few cost-effectiveness studies, underscoring the necessity

for further investigation into this topic, especially the correlation between endemicity, the number of rounds and cost.

3.4 TUBERCULOSIS

3.4.1 Feasibility and sustainability

The findings suggest that chemoprophylaxis can be employed as a feasible approach for TB prevention, even in regions with limited health resources. Nevertheless, the findings also indicate the need for more effective implementation strategies, including enhanced screening and follow-up practices. To enhance the effectiveness of chemoprophylaxis, active detection of TB and latent tuberculosis infection (LTBI) (Wysocki *et al.*, 2016) should be conducted, and community-based interventions should be provided to improve adherence (Yuen *et al.*, 2021a).

The low proportion of cohabitants receiving treatment for LTBI (Benjumea Bedoya; Arbeláez Montoya, 2015) and the challenges in implementing Isoniazid Preventive Therapy (IPT) due to various barriers, including leadership and governance issues (Swaminathan; Chandrasekaran, 2014), indicate a gap in public health strategies. This suggests that targeted interventions could significantly enhance the reach and efficacy of preventive measures.

An integrated approach should consider both medical and socio-economic factors that contribute to the burden of TB. Systemic issues, such as the lack of resources in developing countries (Caldeira; Sant'Anna; Aidé, 2004) and the lower prioritization of TB prevention in healthcare settings (De Pinho *et al.*, 2001), need policy-driven solutions. Furthermore, the success rates in immunosuppressed patients and those deprived of liberty (Herrera *et al.*, 2020) demonstrate that high-risk groups can achieve substantial benefits from chemoprophylaxis with appropriate strategies.

3.4.2 Acceptability and effectiveness

Traditional regimens, such as isoniazid (INH) for nine months, are considered effective but have low completion rates. In contrast, shorter regimens, such as taking rifampin for four months, have been found to have higher completion rates (Aspler *et al.*, 2010). The preference for weekly dosing (Yuen *et al.*, 2021b) and the effectiveness of community-based treatment support (Yuen *et al.*, 2021a) illustrates practical ways to enhance treatment adherence and completion. In addition, novel treatment approaches, such as combination therapy with rifapentine and isoniazid, have demonstrated promising results with higher completion rates and fewer adverse events than traditional regimens. This suggests potential public health benefits (Sterling *et al.*, 2011).

Tuberculin skin testing (TST) is a crucial diagnostic tool in identifying individuals for treatment initiation, which has been shown to result in higher treatment acceptance rates (Benjumea Bedoya *et al.*, 2015; Cataño *et al.*, 2015; Cataño; Morales, 2016). Supervised IPT was found to significantly reduce new TB cases, with no active disease development among recipients during the follow-up period (Cataño; Morales, 2015; Huang *et al.*, 2020). Additionally, patient-centered care, including child-friendly formulations and periodic home visits, improve adherence and treatment outcomes (Yuen *et al.*, 2021b).

Some challenges still need to be addressed, such as medication toxicity and adherence, as evidenced by antiretroviral therapy (Serna, 2019) and IPT (Zeladita-Huaman *et al.*, 2021). These findings underscore the necessity for innovative patient education and support approaches. Also, physician reluctance to prescribe IPT for adults and caregiver-related factors pose significant challenges to initiation and completion (Swaminathan *et al.*, 2014; Yuen *et al.*, 2021a; Zeladita-Huaman *et al.*, 2021). Despite the challenges, a significant proportion of participants who initiate preventive treatment complete it, underscoring the importance of targeted interventions to address barriers and promote adherence (Yuen *et al.*, 2021a).

3.4.3 Implementation and intervention strategy

A common theme across all 22 articles is the use of IPT, either alone or in combination with other medications, such as rifampicin or rifapentine (Herrera *et al.*, 2020; Sterling *et al.*, 2011; Yuen *et al.*, 2021b). A significant number of programmes were designed to target household contacts of TB patients, aiming to interrupt disease transmission within household settings (Huang *et al.*, 2020; Otero *et al.*, 2020; Salazar-López; Arévalo-Abanto; Ticona-Chávez, 2012). Variations exist in the specific populations targeted, ranging from HIV-infected patients (David; Sant'Anna; Marques, 2000; De *Pinho et al.*, 2001; Serna, 2019; Swaminathan *et al.*, 2014) to children under five (Benjumea Bedoya *et al.*, 2015; Benjumea Bedoya *et al.*, 2019) and eligible adults with LTBI (Aspler *et al.*, 2010). On the other hand, some interventions targeted community-based populations, emphasizing diagnosis, treatment, and secondary prevention (Accinelli *et al.*, 2015).

Additionally, the follow-up support indicates a multifaceted approach involving engagement with patients and caregivers (Yuen *et al.*, 2019; Yuen *et al.*, 2021a; Yuen *et al.*, 2021b). During the follow-up period, the incorporation of community-based approaches, including home visits (Huang *et al.*, 2020; Yuen *et al.*, 2021a), phone calls (Benjumea-Bedoya *et al.*, 2019; Yuen *et al.*, 2021a), and SMS reminders (Yuen *et al.*, 2021a), was employed to enhance treatment adherence. In conclusion, these interventions underscore the importance of tailored, community-driven strategies supported by governmental health initiatives to combat TB transmission and LTBI globally effectively.

3.5 LEPROSY

3.5.1 Feasibility and sustainability

A feasibility study was conducted in seven countries where leprosy is endemic. The study concluded that a strategy involving single-dose rifampicin chemoprophylaxis (PEP-SDR) for contacts of individuals affected by leprosy was

a viable strategy that was acceptable to both health professionals and affected individuals and their contacts. Additionally, this strategy can be integrated into the routines of healthcare services, making it easier to implement (Richardus *et al.*, 2021). A chemoprophylaxis approach may strengthen local leprosy surveillance, considering the need to actively search contacts for evaluation and subsequent administration of the preventive regimen. Any public health strategy to be implemented must be designed to be feasible in the practice and routines of healthcare services to be successful.

3.5.2 Acceptability and effectiveness

Richardus *et al.* (2021), identified good adherence to chemoprophylaxis with only 0.7% refusal among contacts approached with PEP-SDR. Additionally, studies conducted in endemic areas of seven countries have found no serious adverse events associated with the medication, emphasizing the safety of medication (Mieras *et al.*, 2018). It is important to note that while the currently recommended regimen (PEP-SDR) has limitations, further studies on enhanced regimens are expected to reveal higher percentages of efficacy in reducing the risk of illness, especially among blood relatives contacts, who only showed a 24% protection rate compared to other types of contacts such as neighbours and social contacts, who had a 70% protection rate (Richardus *et al.*, 2021; Mieras *et al.*, 2018). These findings emphasize the need for continued research to improve the effectiveness of chemoprophylaxis and ensure the safety of medication administration.

3.5.3 Implementation and intervention strategy

The articles presented various chemoprophylaxis regimens implemented at the local level (Richardus *et al.*, 2021; Mieras *et al.*, 2018). The target population comprised household, neighbour, and social contact individuals newly diagnosed with leprosy. Moreover, despite being highly relevant for implementing

chemoprophylaxis strategies, articles about financial viability were not found during our search.

3.6 SOIL TRANSMITTED HELMINTHS

3.6.1 Feasibility and sustainability

Among the sixteen articles analyzed, eight specifically discuss it, and only one describes its financial viability (Ferruci *et al.*, 2016). The implementation of MDA protocols could benefit the target population using selective treatment strategies and possibly more than just annual or biannual treatments (Incarni *et al.*, 2022; Moncayo *et al.*, 2008). The highly effective use of long-term ivermectin treatments supports the routine inclusion of ivermectin in preventive chemotherapy campaigns (Anselmi *et al.*, 2015; Moncayo *et al.*, 2008). However, Anselmi *et al.* (2015) emphasize a limited impact on *A. lumbricoides* and hookworms, indicating that ivermectin alone may not be sufficient for STH control.

The safety profile of albendazole and ivermectin, with minimal adverse events, strengthens MDA's viability, making it a viable option for large-scale implementation (Matamoros *et al.*, 2021). In addition, Ferruci *et al.* (2016) provided a detailed estimation of the cost of chemoprophylaxis with mebendazole, which is approximately 0.22\$ per child per deworming cycle. This low per-child cost suggests the affordability of chemoprophylaxis and its potential as a sustainable intervention, providing reassurance about its long-term feasibility.

Additionally, the success of chemoprophylaxis is bolstered by raising public awareness of STH as a NTDs, not only in the government health and education ministries themselves but also among school children, parents, teachers, NGOs, and in the general public (Ferruci *et al.*, 2016). Moreover, Spinicci *et al.* (2018) suggest that a national survey to provide solid epidemiological data about STH distribution and the size of the population at risk of infection is crucial. A uniform approach may only be practical in some places, and strategies must be tailored to specific local conditions (Cooper *et al.*, 2017).

Overall, well-implemented and tailored chemoprophylaxis strategies, informed by robust data and adapted to local conditions, can make a significant contribution to the control and prevention of STH.

3.6.2 Acceptability and effectiveness

The data suggest that health professionals and the community find chemoprophylaxis acceptable for preventing STH. Gyorkos *et al.* (2013) indicated a very low refusal rate of only 0.7% when using albendazole, showing high acceptance. Moncayo *et al.* (2008) support this by reporting high average treatment coverage rates of 85.2% when using ivermectin and 83% when using albendazole (Oliveira *et al.*, 2020). The high treatment coverage and low refusal rates demonstrate the willingness of the community to participate in these programs.

The effectiveness of chemoprophylaxis demonstrates mixed results across different studies and helminth species, highlighting the complexity of managing STH infections. Anselmi *et al.* (2015) reported that regular ivermectin had an impact on the prevalence of strongyloidiasis. However, it was less effective in reducing trichuriasis and had no apparent effect on ascariasis and hookworm infections. However, the study by Moncay *et al.* (2008) further supports the effectiveness of ivermectin, showing a significant reduction in the prevalence of any STH parasite (62.8% treated vs. 86.3% untreated children).

The use of a single dose of albendazole (above 24 months of age) or mebendazole (aged 12-24 months) showed significant reductions in the prevalence of ascariasis, trichuriasis, and hookworm infection following intervention (48%, 27%, and 21% respectively) (Bóia *et al.*, 2006). Gyorkos *et al.* (2013) confirmed that the use of a single dose of albendazole provided detailed data on egg reduction rates for different STHs: 99.8% for *Ascaris lumbricoides*, 93.6% for hookworm, and 72.7% for *Trichuris trichiura*.

Evidence for the combined use of albendazole and ivermectin reports significant efficacy and tolerability for treating *T. trichiura* infections, offering an improved treatment approach. In addition, the study by Levecke *et al.* (2014)

compared albendazole and mebendazole and found that mebendazole was less effective against hookworms but equally effective as albendazole against roundworms and whipworms. In addition, a mebendazole deworming program for school children reported monthly decreases in median *Ascaris* and *Trichuris* (Ferruci *et al.*, 2016), and a sustained using six-monthly single doses of mebendazole resulted in STH interruption (Spinicci *et al.*, 2018).

The use of pyrantel reported a dramatic reduction in *A. lumbricoides* infection, with 86.2% of initially positive participants becoming negative one-month after treatment (Incani *et al.*, 2022). It is also important to emphasize the significant role of environmental and host factors in contributing to the persistence of STH infections despite drug interventions (Matamoros *et al.*, 2019).

3.6.3 Implementation and intervention strategy

The interventions were predominantly implemented locally, highlighting the importance of community engagement and tailored approaches. These initiatives often involved MDA programs with various drug regimens, such as albendazole (Bóia *et al.*, 2006; Cabada *et al.*, 2014; Cooper *et al.*, 2017; Gyorkos *et al.*, 2013; Japa *et al.*, 2021; Matamoros *et al.*, 2019; Matamoros *et al.*, 2021; Oliveira *et al.*, 2020; Gyorkos *et al.*, 2013), ivermectin (Anselmi *et al.*, 2015; Moncayo *et al.*, 2008), albendazole plus ivermectin (Echazú *et al.*, 2017; Matamoros *et al.*, 2021), mebendazole (Bóia *et al.*, 2006; Levecke *et al.*, 2014; Ferruci *et al.*, 2016; Spinicci *et al.*, 2018) and pyrantel (Incani *et al.*, 2022), administered as single or multiple doses.

The target populations varied, including entire communities (Anselmi *et al.*, 2015; Cabada *et al.*, 2014; Echazú *et al.*, 2017; Moncayo *et al.*, 2008; Incani *et al.*, 2022), specific age groups such as schoolchildren (Levecke *et al.*, 2014; Matamoros *et al.*, 2019; Matamoros *et al.*, 2021), and preschool-aged children (Japa *et al.*, 2021; Matamoros *et al.*, 2021; Oliveira *et al.*, 2020; Ferruci *et al.*, 2016; Spinicci *et al.*, 2018; Gyorkos *et al.*, 2013). Some studies have highlighted the importance of school-based deworming programs and the need for rigorous monitoring and follow-up to assess the effectiveness of interventions over time.

4 CONCLUSION

The results of this systematic review highlight the significant benefits of chemoprophylaxis programs for both society and academia. They confirm that chemoprophylaxis is a feasible and effective strategy for combating infectious diseases related to poverty in Latin America. While these interventions are generally well-received, their acceptance varies due to demographic and regional factors, necessitating tailored educational strategies for broader participation.

Programs led by local health workers have achieved impressive coverage rates, illustrating the critical role of community engagement in interrupting disease transmission. These findings emphasize the importance of localized, community-centered approaches to enhance the impact and sustainability of such interventions. MDA programs have significantly reduced prevalence and transmission rates in endemic regions. Implementation strategies typically involve annual or biannual drug distribution, with varying effectiveness depending on the disease. Shorter regimens have higher completion rates, and combination therapies have shown promising results with fewer adverse events. Acceptability and effectiveness vary based on the regimen, patient adherence, and healthcare provider involvement.

Studies also underscore the challenges posed by the needs of remote endemic communities and migration patterns in the Amazon region, which require tailored approaches and sustained interventions. One-size-fits-all strategies are not effective in these contexts. The evidence also highlights the need for localized, sustained, and well-supported MDA programs. Moreover, continuous treatment in remote areas and post-elimination surveillance are crucial for achieving and sustaining disease elimination. Raising public awareness and conducting national surveys to gather robust epidemiological data are crucial. This information is vital for tailoring strategies to local conditions and ensuring effective control.

The high community acceptance, low refusal rates, and high treatment coverage, combined with the proven efficacy of various drug regimens in reducing

prevalence, underscore the potential impact of chemoprophylaxis on public health, instilling a sense of hope for the future of disease control in Latin America.

Despite the importance of chemoprophylaxis strategies, the literature needs to address their financial viability. More extensive cost-effectiveness studies to ensure financial viability are required to evaluate and optimize intervention strategies based on endemicity levels and treatment rounds. For academia, these findings emphasize the vital role of ongoing research and improvement in chemoprophylaxis programs, which are essential for overcoming current obstacles and enhancing global efforts to manage and eradicate infectious diseases of poverty.

This systematic review identifies several research limitations and offers recommendations for future work. The diversity of study designs, populations, and methods posed challenges in comparing and synthesizing results. Additionally, variations in geography and demographics influenced the effectiveness and acceptance of chemoprophylaxis programs. Data quality issues, especially concerning patient adherence and long-term outcomes, restricted the ability to assess the sustainability of programs fully. Future research should standardize study protocols, target high-risk populations, conduct comprehensive cost-effectiveness studies, and improve data collection.

In conclusion, the collective evidence across various infectious diseases highlights the vital role of chemoprophylaxis in public health. Ensuring feasibility, acceptability, and effectiveness in different settings is crucial for the success of chemoprophylaxis programs in combating diseases such as filariasis, onchocerciasis, schistosomiasis, tuberculosis, leprosy, and soil-transmitted helminths. Therefore, continuous chemoprophylaxis research and improvement are essential to address current obstacles and improve worldwide initiatives to manage and eradicate these diseases.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors also thank Wichor Bramer, Sabrina Meertens-Gunput, Elise Krabbendam, Maarten Engel, and Christa Niehot from the Erasmus MC Medical Library for developing and updating the search strategies.

REFERENCES

ACCINELLI, Roberto A. et al. Sustained benefit of community-based tuberculosis interventions after 30 years. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 191, n. 10, p. 1202-1203, 2015.

ANSELM, Mariella et al. Mass administration of ivermectin for the elimination of onchocerciasis significantly reduced and maintained low the prevalence of *Strongyloides stercoralis* in Esmeraldas, Ecuador. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 9, n. 11, p. e0004150, 2015.

ASPLER, Anne et al. Impact of treatment completion, intolerance and adverse events on health system costs in a randomised trial of 4 months rifampin or 9 months isoniazid for latent TB. **Thorax**, v. 65, n. 7, p. 582-587, 2010.

BANIC, Dalma M. et al. Impact of 3 years ivermectin treatment on onchocerciasis in Yanomami communities in the Brazilian Amazon. **Acta tropica**, v. 112, n. 2, p. 125-130, 2009.

BENJUMEA BEDOYA, Dione; ARBELÁEZ MONTOYA, María Patricia. Estudio y manejo clínico de menores que conviven con pacientes de tuberculosis pulmonar, Medellín 2010-2011. **Iatreia**, v. 28, n. 2, p. 137-147, 2015.

BENJUMEA-BEDOYA, Dione et al. Risk of infection and disease progression in children exposed to tuberculosis at home, Colombia. **Colombia Medica**, v. 50, n. 4, p. 261-274, 2019.

BÓIA, Márcio Neves et al. Mass treatment for intestinal helminthiasis control in an Amazonian endemic area in Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 48, p. 189-195, 2006.

BOTTO, Carlos et al. Evidence of suppression of onchocerciasis transmission in the Venezuelan Amazonian focus. **Parasites & vectors**, v. 9, p. 1-18, 2016.

CABADA, M. M. et al. Prevalence of soil-transmitted helminths after mass albendazole administration in an indigenous community of the Manu jungle in Peru. **Pathogens and Global Health**, v. 108, n. 4, p. 200-205, 2014.

CABRAL, Silvia et al. Knowledge, attitudes and perceptions regarding lymphatic filariasis: study on systematic noncompliance with mass drug administration. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 59, 2017.

CALDEIRA, Zelina MR; SANT'ANNA, Clemax C.; AIDÉ, Miquel Abdom. Tuberculosis contact tracing among children and adolescents, Brazil. **Revista de saude publica**, v. 38, p. 339-345, 2004.

CATAÑO, Juan Carlos; MORALES, Milena. Follow-up results of isoniazid chemoprophylaxis during biological therapy in Colombia. **Rheumatology international**, v. 35, p. 1549-1553, 2015.

CATAÑO, Juan; MORALES, Milena. Isoniazid toxicity and TB development during biological therapy of patients with psoriasis in Colombia. **Journal of Dermatological Treatment**, v. 27, n. 5, p. 414-417, 2016.

CAVALCANTE, S. C. et al. Community-randomized trial of enhanced DOTS for tuberculosis control in Rio de Janeiro, Brazil. **The international journal of tuberculosis and lung disease**, v. 14, n. 2, p. 203-209, 2010.

CONVIT, Jacinto et al. Interruption of *Onchocerca volvulus* transmission in Northern Venezuela. **Parasites & vectors**, v. 6, p. 1-13, 2013.

COOPER, Michael Townsend et al. Missing the mark? a two time point cohort study estimating intestinal parasite prevalence in informal settlements in Lima, Peru. **Global Pediatric Health**, v. 4, p. 2333794X17739190, 2017.

DA SILVA, Jennifer SF et al. Effectiveness of annual single doses of diethylcarbamazine citrate among bancroftian filariasis infected individuals in an endemic area under mass drug administration in Brazil. **Pathogens and Global Health**, v. 112, n. 5, p. 274-280, 2018.

DAVID, Solange G.; SANT'ANNA, Clemax C.; MARQUES, Anna M. Antituberculosis chemoprophylaxis in a public hospital-study of 100 children. **J Pediatr (Rio J)**, v. 76, n. 6, p. 413-20, 2000.

DE PINHO, Ana MF et al. Chemoprophylaxis for tuberculosis and survival of HIV-infected patients in Brazil. **Aids**, v. 15, n. 16, p. 2129-2135, 2001.

ECHAZÚ, Adriana et al. Albendazole and ivermectin for the control of soil-transmitted helminths in an area with high prevalence of *Strongyloides stercoralis* and hookworm in northwestern Argentina: A community-based pragmatic study. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 11, n. 10, p. e0006003, 2017.

FACCHINI, Luiz Augusto et al. Assessment of a Brazilian public policy intervention to address schistosomiasis in Pernambuco state: the SANAR program, 2011–2014. **BMC public health**, v. 18, p. 1-11, 2018.

FERNÁNDEZ-SANTOS, Nadia A. et al. Post-elimination surveillance in formerly onchocerciasis endemic focus in Southern Mexico. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 14, n. 1, p. e0008008, 2020.

FERRUCCI, Hugo Rodriguez et al. Governance, organization, accountability and sustainability of a region-wide school-based deworming program in Loreto, Peru. **Acta tropica**, v. 159, p. 219-226, 2016.

GONZALEZ, Rodrigo J. et al. Successful interruption of transmission of *Onchocerca volvulus* in the Escuintla-Guatemala focus, Guatemala. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 3, n. 3, p. e404, 2009.

GYORKOS, Theresa W. et al. Impact of health education on soil-transmitted helminth infections in schoolchildren of the Peruvian Amazon: a cluster-randomized controlled trial. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 7, n. 9, p. e2397, 2013.

HERRERA, Tania et al. Experiencia piloto con esquema rifapentina-isoniazida semanal por 3 meses para tratamiento de la infección tuberculosa latente en el Programa Nacional de Tuberculosis de Chile. **Revista chilena de enfermedades respiratorias**, v. 36, n. 3, p. 215-222, 2020.

HOFSTEDE, Stefanie N. et al. Long-term effect of mass chemotherapy, transmission and risk factors for *Schistosoma mansoni* infection in very low endemic communities of Venezuela. **Acta tropica**, v. 140, p. 68-76, 2014.

HUANG, Chuan-Chin et al. Isoniazid preventive therapy in contacts of multidrug-resistant tuberculosis. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 202, n. 8, p. 1159-1168, 2020.

INCANI, Renzo Nino et al. Risk of acquiring *Ascaris lumbricoides* infection in an endemically infected rural community in Venezuela. **Epidemiology & Infection**, v. 150, p. e151, 2022.

JAPA, Ingrid et al. Effectiveness of Deworming with Single-Dose Albendazole for Preschool-Aged Children in the Dominican Republic. **Global Pediatric Health**, v. 8, p. 2333794X211002949, 2021.

LEVECKE, Bruno et al. Assessment of anthelmintic efficacy of mebendazole in school children in six countries where soil-transmitted helminths are endemic. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 8, n. 10, p. e3204, 2014.

LOVATO, Raquel et al. Interruption of infection transmission in the onchocerciasis focus of Ecuador leading to the cessation of ivermectin distribution. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 8, n. 5, p. e2821, 2014.

MATAMOROS, Gabriela et al. Efficacy and safety of albendazole and high-dose ivermectin coadministration in school-aged children infected with *Trichuris trichiura* in Honduras: a randomized controlled trial. **Clinical Infectious Diseases**, v. 73, n. 7, p. 1203-1210, 2021.

MATAMOROS, Gabriela et al. High endemicity of soil-transmitted helminths in a population frequently exposed to albendazole but no evidence of antiparasitic resistance. **Tropical medicine and infectious disease**, v. 4, n. 2, p. 73, 2019.

MIERAS, Liesbeth F. et al. An enhanced regimen as post-exposure chemoprophylaxis for leprosy: PEP++. **BMC infectious diseases**, v. 18, p. 1-8, 2018.

MITRA, Amal K.; MAWSON, Anthony R. Neglected tropical diseases: epidemiology and global burden. **Tropical medicine and infectious disease**, v. 2, n. 3, p. 36, 2017.

MONCAYO, Ana Lucia et al. Impact of long-term treatment with ivermectin on the prevalence and intensity of soil-transmitted helminth infections. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 2, n. 9, p. e293, 2008.

NILES, Reza A. et al. Assessing factors influencing communities' acceptability of mass drug administration for the elimination of lymphatic filariasis in Guyana. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 15, n. 9, p. e0009596, 2021.

OLIVEIRA, Yvanna LDC et al. Changes in the epidemiological profile of intestinal parasites after a school-based large-scale treatment for soil-transmitted helminths in a community in northeastern Brazil: Epidemiological profile after large-scale school-based treatment for STH. **Acta tropica**, v. 202, p. 105279, 2020.

OTERO, Larissa et al. Contact evaluation and isoniazid preventive therapy among close and household contacts of tuberculosis patients in Lima, Peru: an analysis of routine data. **Tropical Medicine & International Health**, v. 25, n. 3, p. 346-356, 2020.

PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION. **Neglected, Tropical and Vector Borne Diseases - PAHO/WHO**. 2022. Available from: Neglected, Tropical and Vector Borne Diseases - PAHO/WHO | Pan American Health Organization. Accessed: May 15, 2024.

RICHARDS JR, Frank et al. One hundred years after its discovery in Guatemala by Rodolfo Robles, *Onchocerca volvulus* transmission has been eliminated from the central endemic zone. **The American journal of tropical medicine and hygiene**, v. 93, n. 6, p. 1295, 2015.

RICHARDUS, Jan Hendrik et al. Leprosy post-exposure prophylaxis with single-dose rifampicin (LPEP): an international feasibility programme. **The Lancet Global Health**, v. 9, n. 1, p. e81-e90, 2021.

RIZZO, J. A. et al. Children and adolescents infected with *Wuchereria bancrofti* in Greater Recife, Brazil: a randomized, year-long clinical trial of single treatments with diethylcarbamazine or diethylcarbamazine–albendazole. **Annals of Tropical Medicine & Parasitology**, v. 101, n. 5, p. 423-433, 2007.

RODRÍGUEZ-PÉREZ, Mario A. et al. Elimination of onchocerciasis from Mexico. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 9, n. 7, p. e0003922, 2015.

RODRÍGUEZ-PÉREZ, Mario A. et al. Evidence for suppression of *Onchocerca volvulus* transmission in the Oaxaca focus in Mexico. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 78, n. 1, p. 147, 2008.

RODRÍGUEZ-PÉREZ, Mario A. et al. Interruption of transmission of *Onchocerca volvulus* in the Southern Chiapas Focus, Mexico. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 7, n. 3, p. e2133, 2013.

RODRÍGUEZ-PÉREZ, Mario A. et al. Interruption of transmission of *Onchocerca volvulus* in the Oaxaca focus, Mexico. **The American journal of tropical medicine and hygiene**, v. 83, n. 1, p. 21, 2010a.

RODRÍGUEZ-PÉREZ, Mario A. et al. Lack of active *Onchocerca volvulus* transmission in the northern Chiapas focus of Mexico. **The American journal of tropical medicine and hygiene**, v. 83, n. 1, p. 15, 2010b.

SALAZAR-LÓPEZ, María Esther; ARÉVALO-ABANTO, Jorge; TICONA-CHÁVEZ, Eduardo. Cumplimiento de la quimioprofilaxis con isoniacida y factores asociados en pacientes infectados con el VIH en el Hospital Nacional Dos de Mayo. **Revista Peruana de Epidemiología**, v. 16, n. 3, p. 01-07, 2012.

SERNA, Beatriz Eugenia Bedoya. Factores influyentes en la adherencia y abandono en la terapia preventiva para la infección por tuberculosis latente en pacientes con VIH. **Archivos de Medicina (Manizales)**, v. 19, n. 1, p. 56-65, 2019.

SPINICCI, Michele et al. Scaling down of a deworming programme among school-age children after a thirty-year successful intervention in the Bolivian Chaco. **Tropical Medicine & International Health**, v. 23, n. 6, p. 616-621, 2018.

STERLING, Timothy R. et al. Three months of rifapentine and isoniazid for latent tuberculosis infection. **New England Journal of Medicine**, v. 365, n. 23, p. 2155-2166, 2011.

SWAMINATHAN, Soumya; CHANDRASEKARAN, Padmapriyadarsini. Tuberculosis screening and isoniazid preventive therapy implementation: a Brazilian experience. **Expert Review of Anti-Infective Therapy**, v. 12, n. 3, p. 289-292, 2014.

VIEIRA, Juan Carlos et al. Impact of long-term treatment of onchocerciasis with ivermectin in Ecuador: potential for elimination of infection. **BMC medicine**, v. 5, p. 1-10, 2007.

WANDERLEY, Flávia Silvestre Outtes et al. Effectiveness of mass treatment of *Schistosoma mansoni* infection in socially vulnerable areas of a state in northeastern Brazil, 2011–2014. **Archives of Public Health**, v. 79, p. 1-14, 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION; UNICEF/UNDP/World Bank/WHO Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases. **Global report for research on infectious diseases of poverty 2012**. World Health Organization, 2012.

WYSOCKI, Anneliese Domingues et al. Latent tuberculosis infection diagnostic and treatment cascade among contacts in primary health care in a city of Sao Paulo State, Brazil: cross-sectional study. **PloS one**, v. 11, n. 6, p. e0155348, 2016.

XAVIER, Amanda et al. Assessment of transmission in areas of uncertain endemicity for lymphatic filariasis in Brazil. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 13, n. 11, p. e0007836, 2019.

YUEN, Courtney M. et al. Closing delivery gaps in the treatment of tuberculosis infection: lessons from implementation research in Peru. **PLoS One**, v. 16, n. 2, p. e0247411, 2021a.

YUEN, Courtney M. et al. Toward patient-centered tuberculosis preventive treatment: preferences for regimens and formulations in Lima, Peru. **BMC Public Health**, v. 21, p. 1-8, 2021b.

YUEN, Courtney M. et al. Tuberculosis household accompaniment to improve the contact management cascade: a prospective cohort study. **PLoS One**, v. 14, n. 5, p. e0217104, 2019.

ZELADITA-HUAMAN, J. et al. Caregivers' knowledge and perceptions are associated with children's TB preventive treatment completion. **Public Health Action**, v. 11, n. 2, p. 85-90, 2021.