



**Instituto Nacional de Cardiologia
Coordenação de Ensino e Pesquisa
Programa de Pós-Graduação
Mestrado Profissional em Avaliação de Tecnologias em Saúde**

***Voriconazol para tratamento de
aspergilose em pacientes com
neoplasias malignas hematológicas***

***Solange Borges da Silva Cordeiro
Novembro / 2020***

Sumário

1. CONDIÇÃO DE SAÚDE OU DOENÇA.....	2
2. TECNOLOGIA.....	5
3. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA	7
4. RESULTADOS.....	9
5. RECOMENDAÇÕES NACIONAIS E INTERNACIONAIS.....	14
6. RECOMENDAÇÃO	15
7. REFERÊNCIAS	16

1. CONDIÇÃO DE SAÚDE OU DOENÇA

1.1. Introdução

O presente parecer técnico científico foi elaborado como trabalho de conclusão de disciplina, durante o curso de mestrado profissional em Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) do Instituto Nacional de Cardiologia (INC).

O Parecer pretende avaliar a eficácia e segurança do voriconazol para o tratamento de aspergilose em pacientes com neoplasia hematológica no Sistema Único de Saúde (SUS).

1.2. Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

O Instituto Nacional do Câncer (INCA) estima que para o ano de 2020 haverá 450 mil novos casos de câncer (excluindo os casos de câncer de pele não melanoma) destes 5,7% sofreram de neoplasia maligna hematológica o que corresponde a 25.480 casos [1]. Entre os anos de 2016 e 2020 houve um aumento no número de casos de neoplasia maligna hematológica, passando de 5,4% para 5,7%, respectivamente[2], indivíduos com esta condição têm seus sistemas imunológicos debilitados, podendo vir a contrair uma infecção fúngica.

Alguns fungos são oportunistas, mas nem sempre provocarão uma doença, exceto nos casos em que o hospedeiro esteja com seus mecanismos de defesa comprometidos, como por exemplo os indivíduos com distúrbios que afetem o sistema imunológico, como a AIDS, neoplasias maligna, submetidos a quimioterapia para câncer ou medicamentos usados para prevenir a rejeição de um transplante de órgão. Dentre as infecções fúngicas oportunistas tem-se: Candidíase, Aspergilose, Zigomicose e Fusariose [3].

Num estudo realizado na Itália, que contou com 11.802 pacientes com malignidades hematológicas, 4,6% tiveram infecções fúngicas invasivas, sendo 2,9% causadas por fungos: aspergilose 2,6%, zigomicose 0,1%, fusariose 0,1% e outros 0,06%. As taxas de mortalidade foram: zigomicose (64%), seguida por fusariose (53%), aspergilose (42%) e candidemia (33%)[4]. Estes números mostram o quão importante deve ser o cuidado com este grupo. Se essas proporções forem extrapoladas para os dados do Brasil, teremos 1.162

indivíduos com infecções fúngicas invasivas (IFI) e 451 mortes. Dos 1.162 indivíduos com IFI 747 ocorrerão por fungos, e 669 casos serão provenientes de aspergilose com morte de 279 indivíduos por este fungo.

A aspergilose é uma doença infecciosa causada pelo fungo *Aspergillus*, que acomete principalmente o trato respiratório, geralmente é causada pela inalação de esporos de *Aspergillus* e mantidos sob controle por macrófagos pulmonares em indivíduos imunocompetentes. Quando germinam em hifas (filamentos de células que formam o micélio dos fungos), pode ocorrer infecção invasiva do tecido, se o crescimento das hifas não for evitado pelo funcionamento normal dos granulócitos neutrófilos. Mas em indivíduos imunocomprometidos a invasão do tecido pode progredir e as formas invasivas podem atingir o coração, cérebro e pele. Os indivíduos podem apresentar sintomas como: dificuldade de respirar, tosse, dor no peito e febre [5] [6].

1.3. Tratamento recomendado

Devido a progressão da infecção ocorrer de forma rápida nos pacientes imunocomprometidos, tem-se a necessidade de começar o tratamento antifúngico antes mesmo de se identificar o organismo infectante, pois, o início precoce do tratamento pode levar a um melhor desfecho clínico. Estes pacientes estão em risco particular de apresentar infecções fúngicas, podendo receber profilaticamente os medicamentos antifúngicos[5].

Em pacientes com alto risco de desenvolver aspergilose invasiva, por exemplo: com leucemia aguda submetidos a quimioterapia agressiva ou receptores de Transplante hematopoiético de células-tronco (HSCT), a terapia antifúngica sistêmica é tipicamente iniciada com base em sinais e sintomas clínicos indicativos de aspergilose. Além de febre refratária a antibacterianos empíricos de amplo espectro, achados característicos em tomografias computadorizadas de tórax, tosse, dor pleural ou achados de seios paranasais estão entre os sinais clínicos mais frequentes que dão razão para suspeitar de aspergilose nesses pacientes. Antifúngicos sistêmicos ativos contra *Aspergillus* spp. são dados preventivamente[6].

Segundo o Formulário Terapêutico Nacional de 2010(FTN) a anfotericina B intravenosa, em doses elevadas, é tradicionalmente o antifúngico de escolha para o tratamento de aspergilose[5].

A Anfotericina B é um poliênico anfotérico da classe dos antibióticos antifúngicos. Por ser quase insolúvel em água pode ser preparado na forma de suspensão coloidal de anfotericina B e desoxicolato sódico para administração intravenosa. Como reação adversa ela pode causar lesão renal devido a sua toxicidade[5].

O Quadro 1 mostra as indicações e doses recomendadas pelo FTN 2010 para o uso de anfotericina B:

Quadro 1 – Indicações, doses e efeitos adversos da Anfotericina B, para infecções e aspergilose

Indicações	Esquemas de administração
Tratamento agudo de micoses sistêmicas graves, tais como: aspergilose, blastomicose, candidíase sistêmica, coccidioomicose, criptococose, esporotricose, infecção fúngica grave no sistema nervoso central, nos pulmões ou no trato urinário, mucormicose e paracoccidioomicose.	Crianças Infecções fúngicas sistêmicas • Dose teste inicial 0,1 mg/kg, por infusão intravenosa durante 20 a 30 minutos, 30 a 60 minutos antes da administração da dose plena de 0,25 mg/kg/dia (incluindo a dose inicial), aumentada por 2 a 4 dias, se tolerada, até 1 mg/kg/dia, por via intravenosa, ou em infecções graves até 1,5 mg/kg/dia ou em dias alternados.
Leishmaniose mucocutânea e visceral (segunda linha de tratamento).	Adultos Infecções fúngicas sistêmicas
Histoplasmose	• Dose teste inicial 1 mg, por infusão intravenosa durante 20 a 30 minutos, junto com antipirético, anti-histaminico ou hidrocortisona 50 a 100 mg, por via intravenosa, 30 a 60 minutos antes da administração da dose plena. Dose de 0,25 a 1,5 mg/kg, em infusão intravenosa contínua, a cada 24 horas; ou 1,0 a 1,5 mg/kg, em infusão intravenosa durante 4 a 6 horas, em dias alternados.
Conidiobolomicose (zigomicose).	Aspergilose • 0,25 a 1 mg/kg, por infusão intravenosa de 2 a 6 horas, a cada 24 horas, durante no máximo 11 meses ou até atingir a dose total de 3,6 g. Dose máxima diária: 1,5 mg/kg quando administrada em dias alternados.
Basidiobolomicose.	
Infecção por <i>Rhodotorula</i> spp.	
Efeitos Adversos:	
<ul style="list-style-type: none"> • Anemia, hemólise, agranulocitose, coagulopatia, tempo de protrombina diminuído ou aumentado, trombocitopenia, leucopenia, eosinofilia, leucocitose. • Hipopotassemia, hipomagnesemia, azotemia. • Cansaço, fraqueza, dor generalizada, parestesias, câibras. • Febre, calafrios, cefaleia, mal-estar. • Náusea, vômitos, indigestão, perda de apetite, diarreia, dor epigástrica, perda de peso, xerostomia, estomatite, dispepsia, gastroenterite hemorrágica, hematêmese. • Arritmia, tromboflebite, insuficiência cardíaca, cardiomiopatia, hipertensão. • Choque, edema pulmonar, dispneia, taquipneia, broncoespasmo, hipóxia. • Anafilaxia, reações anafilactoides. • Síndrome do homem vermelho, exantema, erupção cutânea (incluindo erupção cutânea maculopapular ou vesicobolhosa), púrpura, prurido, urticária, sudorese, dermatite esfoliativa, eritema multiforme, alopecia, pele seca, descoloração da pele ou úlcera. • Neuropatia periférica, convulsão, encefalopatia. • Visão borrada, diplopia. • Insuficiência renal e nefrotoxicidade. • Depressão, confusão, tonturas, insônia, sonolência, coma, ansiedade, agitação, nervosismo, pensamentos anormais, alucinações, tremores, apreensões, miastenia, perda auditiva, zumbido, vertigem, acidente vascular cerebral, síndrome extrapiramidal, leucoencefalopatia. • Distonia muscular, dor nos ossos ou nas articulações. • Aumento das concentrações séricas de fosfatase alcalina, bilirrubina, gamaglutamiltransferase. • Insuficiência hepática aguda, hepatite, icterícia, hiperglicemia, hipoglicemia. • Hipostenúria, acidose tubular renal, nefrocalcinose, aumento da concentração sérica de ureia, diminuição da taxa de filtração glomerular, do fluxo plasmático renal, aumento da excreção de ácido, anúria, oligúria, disúria, hematúria. 	

Fonte: Elaboração própria

2. TECNOLOGIA

O princípio ativo voriconazol, está disponível nas concentrações de 50mg e 200mg sob a forma farmacêutica de comprimido revestido ou solução injetável de 200mg em pó, fabricados pelos laboratórios: Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda, Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda., Glenmark Farmacêutica Ltda, Accord Farmacêutica Ltda, Eurofarma Laboratórios S.A., Instituto Biochimico Indústria Farmacêutica Ltda, Sandoz Do Brasil Indústria Farmacêutica Ltda, Laboratório Químico Farmacêutico Bergamo Ltda, com registro na Anvisa[7].

O voriconazol é um antifúngico indicado para o tratamento de aspergilose invasiva, infecções invasivas graves causadas por *Candida*, incluindo candidemia e candidíase esofágica. O voriconazol deve ser administrado principalmente em indivíduos com infecções progressivas e passíveis de causar a morte. O seu mecanismo de ação se dá pela inibição de um processo dentro da célula do fungo na formação do ergosterol (um componente da membrana celular dos fungos)[8].

A terapia com o voriconazol, por via intravenosa deve ser iniciada com o regime de dose de ataque especificado, para se obter no Dia 1, concentrações plasmáticas adequadas. O tratamento intravenoso deve continuar por pelo menos 7 dias antes da troca para a terapia oral, conforme as recomendações de dosagem apresentadas no Quadro 2:

Quadro 2 - Indicações e doses para voriconazol injetável.

Infecção	Dose de Ataque (nas primeiras 24 horas)	Dose de Manutenção^a
Aspergilose invasiva ^b	6 mg/kg a cada 12 horas	4 mg/kg a cada 12 horas
Infecções invasivas graves por <i>Candida</i> , inclusive candidemia	6 mg/kg a cada 12 horas	3-4 mg/kg a cada 12 horas ^c
Candidíase esofágica	6 mg/kg a cada 12 horas	não recomendado (utilizar tratamento oral se possível)
Scedosporioses e Fusarioses	6 mg/kg a cada 12 horas	4 mg/kg a cada 12 horas

Fonte: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp[8]

Os comprimidos revestidos devem ser administrados pelo menos uma hora antes ou uma hora após a refeição, as recomendações de dosagem são apresentadas no Quadro 3:

Quadro 3 - Indicações e doses para voriconazol, comprimido.

Infecção	Dose de Manutenção ^a	
	Pacientes com 40 kg ou mais	Pacientes com menos de 40 kg
Aspergilose invasiva ^b	200 mg a cada 12 horas	100 mg a cada 12 horas
Infecções invasivas graves por <i>Candida</i> , inclusive candidemia	200 mg a cada 12 horas	100 mg a cada 12 horas
Candidíase esofágica	200 mg a cada 12 horas	100 mg a cada 12 horas
Scedosporioses e Fusarioses	200 mg a cada 12 horas	100 mg a cada 12 horas

Fonte: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp[8]

As reações adversas classificadas como muito comum (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): edema periférico (inchaço), dor de cabeça, distúrbio visual, diarreia, vômitos, náusea, teste de função hepática anormal, rash (erupção cutânea), pirexia (febre).

2.1. Custo Mensal do Tratamento

O preço unitário dos medicamentos para aspergilose encontram-se na tabela 1.

Tabela 1: Preços unitários dos medicamentos para aspergilose

Medicamento	Apresentação	Preço R\$
Anfotericina B	50 mg pó liofilo	19,00
Anfotericina B	100 mg Lipossomal com filtro de 5 Micra (AMBISOME)	1.659,59
Anfotericina B	100 mg complexo lipídico com agulha filtro (ABELCET)	1.370,12
Voriconazol	200 mg comprimido	18,43
Voriconazol	50 mg comprimido	37,8
Voriconazol	200 mg pó liofilo injetável f/a	127,99

Fonte: Banco de Preços em Saúde, Compras governamentais - período: 05/2019 a 11/2020 [9]

Estimativas de custo de tratamento

O medicamento voriconazol injetável deve ser administrado de 12 em 12 horas nas primeiras 24 horas, com dose de ataque de 6mg/kg e em média nos 7 dias seguintes com dose de manutenção de 4mg/kg. Assumindo o pressuposto que um indivíduo tem em média 70 Kg, temos:

1º dia – 6 mg X 70 Kg = 420 mg de 12/12 horas = R\$ 537,60

2º ao 8º dia – 4 mg X 70 Kg = 280 mg de 12/12 horas por 7 dias = R\$ 2.508,80

O custo do tratamento injetável para uma pessoa com 70kg em média será de R\$ 3.046,40.

O tratamento via oral de manutenção tem uma duração mediana de 76 dias com o uso de comprimido de 200mg para indivíduos com 40kg ou mais, administrado a cada 12 horas, consumindo 60 comprimidos por mês a um custo médio mensal de R\$ 1.105,80 por indivíduo. O custo final do tratamento com voriconazol para um indivíduo de 70 Kg será de R\$ 4.152,20 [9].

A título de comparação foram estimados os custos de tratamento com a anfotericina B lipossomal e complexo lipídico.

Para um indivíduo com 70 Kg a dose de anfotericina B lipossomal é de 3 mg/ kg durante 3 a 4 semanas.

1º ao 28º dia – 3 mg X 70 Kg = 210 mg de 24/24 horas por 28 dias = R\$ 97.583,89

Para um indivíduo com 70 Kg a dose de anfotericina B complexo lipídico é de 5 mg/ kg durante 2 a 6 semanas.

1º ao 42º dia – 5 mg X 70 Kg = 350 mg de 24/24 horas por 42 dias = R\$ 201.407,64.

3. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

3.1. Pergunta estruturada

Foi realizada uma revisão rápida da literatura, baseada na seguinte pergunta estruturada (apresentada na tabela 2):

O voriconazol é mais eficaz e seguro do que Anfotericina b no tratamento de aspergilose em pacientes com neoplasia maligna hematológica?

Tabela 2: Pergunta estruturada para elaboração do Relatório (PICO)

População	<i>Aspergilose em pacientes com neoplasia maligna</i>
Intervenção	<i>Voriconazol</i>
Comparador	<i>Anfotericina B</i>
Desfechos	<i>Redução da mortalidade, Sobrevida, Resposta terapêutica e eventos adversos</i>

3.2. Busca Estruturada

Foi realizado um levantamento dos artigos nas bases da Medline via Pubmed e Cochrane Library em setembro de 2020 onde adotou-se a combinação de termos descrita no **Erro! Fonte de referência não encontrada.4.**

Quadro 4 – Estratégia de Busca

Base	Estratégia
Medline	("voriconazole"[MeSH Terms] OR "voriconazole"[All Fields] OR "voriconazol"[All Fields]) AND ("amphotericin b"[MeSH Terms] OR "amphotericin b"[All Fields] OR "amphotericin"[All Fields] OR "amphotericine"[All Fields] OR "amphotericins"[All Fields]) AND ("aspergillu"[All Fields] OR "aspergillus"[MeSH Terms] OR "aspergillus"[All Fields]) AND ("haematological"[All Fields] OR "haematologically"[All Fields] OR "hematological"[All Fields] OR "hematologically"[All Fields] OR "hematology"[MeSH Terms] OR "hematology"[All Fields] OR "haematologic"[All Fields] OR "hematologic"[All Fields])
Cochrane Library	(voriconazole):ti,ab,kw AND (amphotericin):ti,ab,kw AND (aspergillus):ti,ab,kw (Word variations have been searched)

Fonte: Elaboração própria

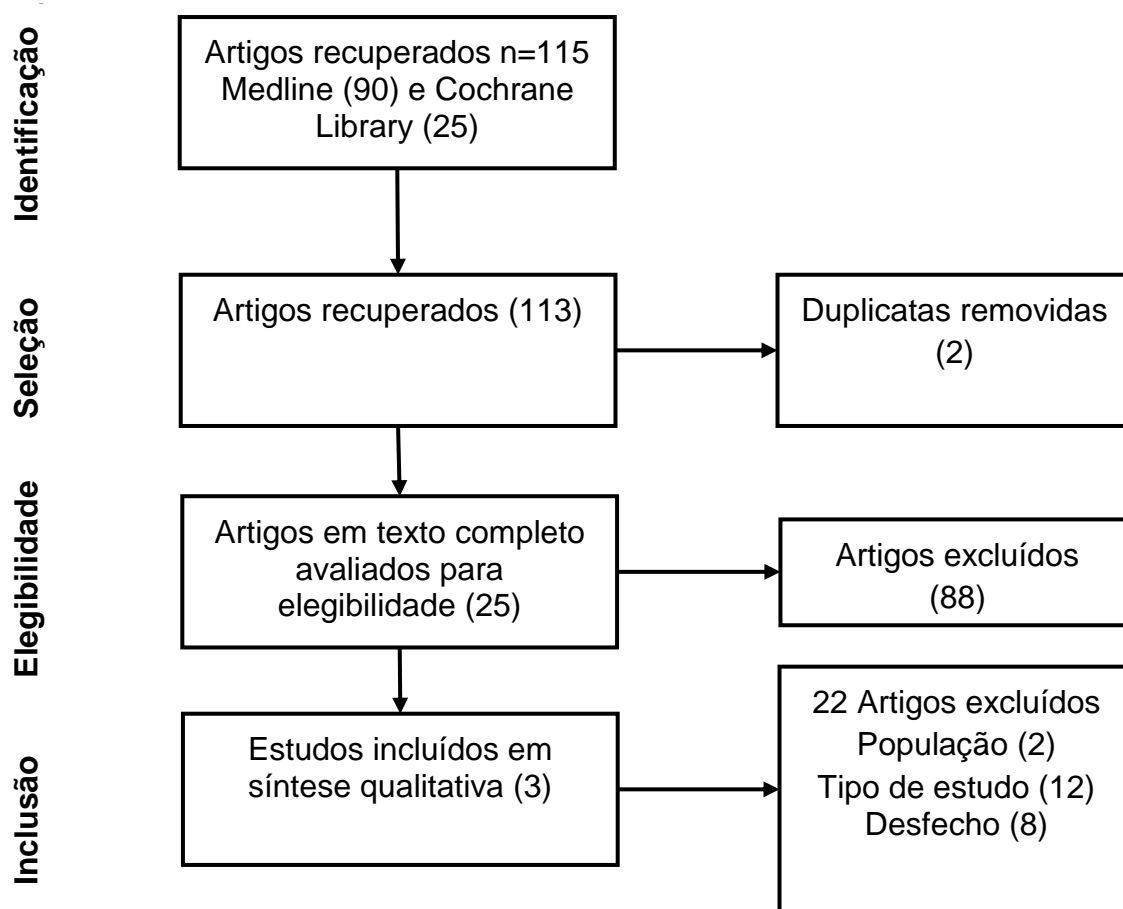
Foram considerados documentos com recomendações relacionados ao tratamento de aspergilose em pacientes com neoplasia maligna hematológica com uso de Voriconazol. Estudos de todos os períodos foram aceitos nesta busca, contudo, a seleção foi restrita aos idiomas inglês, espanhol e português.

4. RESULTADOS

4.1. Resultados da análise das evidências

Após a condução da busca de acordo com os métodos descritos, foram selecionados os estudos identificados de acordo com o fluxograma de seleção apresentado na Figura 1.

Figura 1 – Fluxograma de seleção das publicações



Fonte: Adaptado do Prisma 2009 Flow Diagram[10].

4.2. Interpretação dos resultados

Após a leitura dos textos selecionados na íntegra, foram considerados três estudos, que foram sumarizados conforme Quadro 5.

Quadro 5 – Síntese da análise das evidências

Autor	Tipo de estudo / Pacientes (n)	Objetivos do estudo	Doença de base	Infecção fúngica	Mortalidade e sobrevida	Resposta terapêutica	Conclusão
Herbrecht et al., 2014 ¹¹	Pós Estudo de um ECR, randomizado e multicêntrico / Paciente: 343 (179 no grupo de voriconazol e 164 no grupo de anfotericina B) Idade média: Voriconazol: 42 (13–79) anos Anfotericina B: 52 (12–75) anos	Objetivo primário: avaliar o impacto das recategorização da EORTC/MSG na classificação da Aspergilose . Objetivo secundário: Comparar a eficácia do tratamento com voriconazol e anfotericina b, usando os dados que foram categorizados (prováveis ou comprovados) de Aspergilose.	transplante hematopoiético de células-tronco alogênico ou autólogo, Leucemia mieloblástica aguda, Leucemia linfoblástica aguda, Outra malignidade hematológica, Câncer de órgão sólido, Transplante de órgãos sólidos.	aspergilose	taxa de sobrevida: Voriconazol: 73.7% Anfotericina B:59.1	Voriconazol: 54,7% Anfotericina B: 29,9% diferença entre os grupos de tratamento: 24.9% [IC95% 14.4%–35.4%]	Maior eficácia do voriconazol sobre a desoxicossolato de Anfotericina B em Aspergilose Invasiva
Pacientes: 343: 179 no grupo de voriconazol e 164 no grupo de anfotericina							
Lass-Flörl et al., 2005 ¹³	Estudo prospectivo, Paciente:67 A. não terreus 35 (52%) /A. terreus:32 (48%) Idade média: A. não terreus 48±8 e A. terreus 43±12	Objetivo: Avaliar a epidemiologia e o desfecho das infecções por Aspergilose terreus nos últimos 10 anos.	malignidades hematológicas ou transplantes de órgãos sólidos	aspergilose	A taxa de mortalidade associada à infecção entre todos os pacientes foi de 77%	Anfotericina B: A. terreus(8%) - A. não terreus (36%) anfotericina lipossômica B: A. terreus(36%) - A. Não terreus (67%) Voriconazol A. terreus(100%) - A. não terreus (60%) Caspofungina + voriconazol: A. terreus(100%) - A. não terreus (100%)	O tratamento de escolha para aspergilose mudou da terapia Anfotericina B: para a terapia Voriconazol e Caspofungina.
Pacientes: 67: 35 A. não terreus e 32 A. terreus							
Pagano L et al.,2010 ¹⁴	Estudo prospectivo, em 21 centros de cuidados terciários ou hospitais universitários na Itália. Pacientes: 152 - idade: 14 a 79 anos (mediana, 57 anos)	O objetivo deste estudo foi avaliar fatores prognósticos, tratamentos e desfechos de aspergilose invasiva em pacientes com leucemia mielóide aguda com base em dados coletados em registro.	leucemia mielóide aguda	aspergilose	taxa de sobrevida L-AmB:73% Caspofungina:68% Voriconazol: 87%	L-AmB:68% Caspofungina:61% Voriconazol: 84% P valor: 0.09	Não houve diferenças significativas entre as taxas de resposta dos três medicamentos comumente usados
Pacientes: 152							

ECR= Ensaio Clínico Randomizado, EORTC/MSG= European Organization for the Research and Treatment of Cancer/Mycoses Study Group, L-AmB= anfotericina B lipossomal

Fonte: Elaboração própria

O estudo de Herbrecht et al. (2014)[11] foi um pós estudo de um ensaio clínico randomizado e tinha o objetivo principal de avaliar o impacto das definições revisadas pela Organização Europeia para Pesquisa e Tratamento do Câncer/Mycoses Study Group (EORTC/MSG) na reclassificação em 4 níveis: comprovada, provável, possível ou incerta/não aspergilose em comparação com as que foram originalmente utilizadas no Global Comparative Aspergillus Study (GCAS) que foi o estudo anterior de Herbrecht et al.(2002)[12]. Os objetivos secundários foram fornecer dados comparativos de eficácia para os dados recategorizados como prováveis, comprovados e possíveis de aspergilose invasiva em pacientes tratados com voriconazol ou anfotericina B (desoxicolato de anfotericina B). Além dos dados originais, foi integrado os resultados dos níveis de soro galactomanana de linha de base obtidos a partir de 249 amostras congeladas. A nova recategorização identificou 379 casos de aspergilose invasiva sendo categorizadas como: possível (106), provável (178) e comprovado (59) e (36) incerta ou não aspergilose. Separando os grupos de tratamento ficaram:179 para voriconazol e 164 para anfotericina B. A resposta terapêutica ao final das 12 semanas foi melhor para os pacientes tratados com voriconazol do que naqueles que receberam anfotericina B (98/179 [54,7%] vs 49/164 [29,9%], respectivamente, $P < 0,0001$; diferença no grupo de tratamento: 24,9% [IC95% da diferença: 14,4%-35,4%]) e taxa de sobrevivência de 73,7% para voriconazol e 59,1% para anfotericina b, $P = 0,0028$; razão de risco [HR], 0,57 [IC 95%, 0.39-0.82]. A integração dos resultados do soro de base galactomanana e a aplicação dos critérios da Organização Europeia para Pesquisa e Tratamento do Câncer/Mycoses Study Group (EORTC/MSG) de 2008 resultaram em identificação mais confiável de pacientes com aspergilose invasiva provável ou comprovada, e identificação de um subgrupo significativo de pacientes com possível aspergilose invasiva bem definida, ausente na análise anterior. Os resultados de eficácia não mudaram em relação ao estudo anterior[12], apesar desta reclassificação confirmando a superioridade do voriconazol sobre a Anfotericina B.

O estudo de Lass-Flörl et al. (2005)[13] analisou 67 casos de aspergilose invasiva comprovada de acordo com os critérios do Grupo de Estudos da

Organização Europeia para Pesquisa e Tratamento do Câncer/Mycoses entre janeiro de 1994 e dezembro de 2004 no Hospital Universitário Médico de Innsbruck (Áustria), foi investigado a suscetibilidade antifúngica de anfotericina B, voriconazol e caspofungina. Os grupos foram divididos em *Aspergillus terreus* (n = 32) e *Aspergillus não terreus* (n = 35). Os dois grupos foram comparáveis em termos de idade, sexo, doença subjacente, profilaxia antifúngica e duração da neutropenia ($P > 0.05$), a leucemia foi a malignidade subjacente mais comum entre os pacientes. As taxas de resposta da anfotericina B (AmB) e anfotericina B lipossomal (LAmB) para *Aspergillus terreus* e *Aspergillus não terreus* foram de 8% e 35%, e 36% e 66% respectivamente ($P < 0.05$). Após 2001, voriconazol ou caspofungina foram aplicados como terapia de primeira linha para aspergilose invasiva e a resposta geral aumentou para 62% e 66% para infecções *Aspergillus terreus* e *Aspergillus não terreus*, respectivamente. Os resultados promissores obtidos com o uso de voriconazol ou caspofungina baseiam-se em um pequeno número de casos comprovados. Embora o tratamento de escolha para aspergilose invasiva tenha mudado da terapia com anfotericina B para a terapia com voriconazol e caspofungina a eficácia dessas duas terapias para o tratamento da aspergilose invasiva causada por *Aspergillus terreus* deve ser comprovada em ensaios clínicos.

No estudo de Pagano L et al. (2010)[14] no período de 2004-2007 em 21 centros de atenção terciária ou hospitais universitários na Itália, foi observado 152 casos de aspergilose invasiva, destes 140 atenderam aos critérios exigidos. O objetivo foi avaliar fatores prognósticos, tratamentos e desfechos de aspergilose invasiva em pacientes com leucemia mieloide aguda com base em dados coletados em questionário. Foram analisados os desfechos após o tratamento com os três medicamentos mais utilizados anfotericina B lipossomal 68%, caspofungina 61% e voriconazol 84% ($P=0,09$) com taxa de sobrevida de anfotericina B lipossomal 73%, caspofungina 68% e voriconazol 87%, os desfechos se mostraram semelhantes, provavelmente porque houve pouco ou nenhum atraso no início da terapia antifúngica preventiva.

Neste parecer selecionamos três estudos, sendo: um pós estudo de um ensaio clínico randomizado não cego, que foi uma recategorização do estudo anterior de Herbrecht de acordo com os critérios de EORTC/MSG 2008, que corroborou com os resultados iniciais e dois estudos prospectivos[11]. Dos três estudos, dois[11][13] indicaram o uso do voriconazol, apenas um[14] comprovou a não diferença entre as respostas aos tratamentos com os antifúngicos utilizados. E o estudo Lass-Flörl[13] tinha um número pequeno de pacientes.

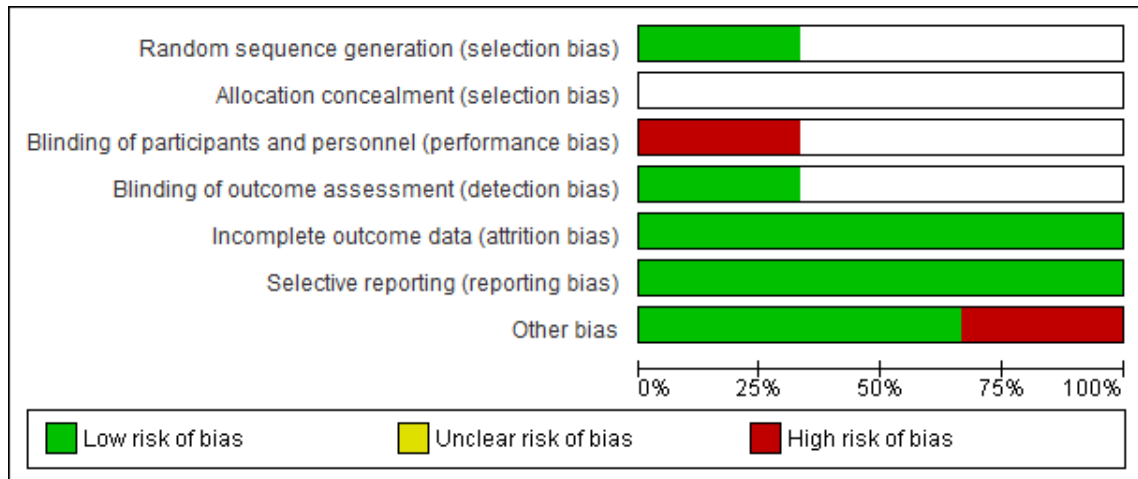
4.3. Avaliação da qualidade das evidências

Para a avaliação da qualidade da evidência apresentada, foi utilizada a ferramenta da Colaboração Cochrane Review Manager 5.4 (REVMAN 5) conforme figuras 2 e 3[15]. No geral os estudos apresentaram risco de viés baixo a incerto.

Figura 2: Risco de viés dos estudos incluídos

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Lass-Flörl et al. (2005)					+	+	+
Pagano L et al. (2010)					+	+	+
Raoul Herbrecht (2014)	+		-	+	+	+	-

Figura 3: Resumo do risco de viés dos estudos incluídos



5. RECOMENDAÇÕES NACIONAIS E INTERNACIONAIS

Não foram localizadas avaliações para o Voriconazol pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), nem pelo *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE).

A *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) recomenda o voriconazol como alternativa ao tratamento de aspergilose pelas seguintes razões: a estratégia de tratamento iniciado com voriconazol aparenta ser igual, ou mais eficaz de que o tratamento começado com a anfotericina B; limitações metodológicas foram consideradas inerentes ao cenário clínico no tratamento da aspergilose; o custo do voriconazol é menor ou igual em comparação com os agentes antifúngicos atualmente disponíveis e por fim a utilidade de se ter uma outra opção terapêutica para uma doença que mesmo sendo considerada uma infecção fúngica rara, é grave, e com uma alta taxa de letalidade[16].

A Sociedade Brasileira de Epidemiologia e Tisiologia, traz como recomendação o uso voriconazol como tratamento de primeira linha para: aspergilose pulmonar invasiva (API), Aspergilose traqueobrônquica, aspergilose pulmonar necrotizante crônica (APNC), aspergilose pulmonar cavitária crônica (APCC) e no tratamento empírico para aspergilose invasiva[17].

A Sociedade de Doenças Infecciosas da América (IDSA) recomenda o voriconazol para o tratamento primário de diferentes formas da aspergilose invasiva: aspergilose pulmonar invasiva (API), Aspergilose sinusal invasiva, Aspergilose traqueobrônquica, Aspergilose do sistema nervoso central, Infecções cardíacas por *Aspergillus* (endocardite, pericardite e miocardite), Osteomielite por *Aspergillus* e artrite séptica, Aspergilose cutânea, Peritonite por *Aspergillus*, Aspergilose pulmonar cavitária crônica. É recomendado o uso de Voriconazol (6 mg / kg IV a cada 12 h por 1 dia, seguido por 4 mg / kg IV a cada 12 h; a terapia oral pode ser usada em 200–300 mg a cada 12 h ou dosagem baseada no peso em mg / kg) e como terapia alternativa para estes casos: anfotericina B lipossomal (3–5 mg / kg / dia IV), isavuconazol 200 mg a cada 8 h por 6 doses, em seguida, 200 mg diários. Utilizando como terapia de Resgate: anfotericina B complexo lipídico (5 mg / kg / dia IV), caspofungina (70 mg / dia IV x 1, depois 50 mg / dia IV), micafungina (100-150 mg / dia IV), posaconazol (suspensão oral: 200 mg, três vezes ao dia[18]).

6. RECOMENDAÇÃO

As evidências encontradas foram poucas, e a qualidade metodológica no geral apresentou baixo risco de viés para os estudos selecionados. Porém, diante do exposto este parecer é favorável a incorporação do voriconazol no âmbito do SUS. Vale ressaltar a necessidade de novos estudos, sendo provável que pesquisas adicionais tenham um impacto importante na confiança dos resultados.

7. REFERÊNCIAS

1. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2020 : incidência de câncer no Brasil [Internet]. Rio de Janeiro; 2019. Available from: <http://www.inca.gov.br>
2. INCA. Instituto Nacional do Cancer - Estimativa 2016. Ministério Da Saúde. 2016;51.
3. MSD e os Manuais MSD [Internet]. [cited 2020 Aug 24]. Available from: https://www.msdmanuals.com/pt-br/profissional/doencas-infecciosas/fungos/visão-geral-das-infecções-fúngicas#v1011737_pt
4. Pagano L, Caira M, Candoni A, Offidani M, Fianchi L, Martino B, et al. The epidemiology of fungal infections in patients with hematologic malignancies: The SEIFEM-2004 study. *Haematologica*. 2006;91:1068–75.
5. Saúde M da. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Formulário terapêutico nacional 2010: Rename 2010/Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia. 2010.
6. Bhat RK, Ravichandra G. Invasive aspergillosis. *Indian J Radiol Imaging*. 2002;12:570–1.
7. Ministério da Saúde (Brasil). Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos- CMED Secretaria Executiva PREÇOS MÁXIMOS DE MEDICAMENTOS POR PRINCÍPIO ATIVO AM , AP , BA , CE , MA , MG , PB , PE , PI , (medicamentos da Portaria MS DEMAIS ESTADOS Medicamentos Genéricos de SP e MG A SCME. 2020.
8. (ANVISA) M da S (Brasil). AN de VS. Bulário Eletrônico [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 9]. Available from: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmResultado.asp#
9. Brasil. Ministério da Saúde . Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde do Brasil.(DATASUS). Banco de Preços em Saúde (BPS). Disponível em: www.bps.saude.gov.br . Acesso em 06 de novembro de 2020).
10. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med* 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097.
11. Herbrecht R, Patterson TF, Slavin MA, Marchetti O, Maertens J, Johnson EM, et al. Application of the 2008 definitions for invasive fungal diseases to the trial comparing voriconazole versus amphotericin B for therapy of invasive aspergillosis: A Collaborative Study of the Mycoses Study Group (MSG 05) and the European Organization for R. *Clin Infect Dis*. 2015;60:713–20.

12. Herbrecht R et al. VORICONAZOLE VERSUS AMPHOTERICIN B FOR PRIMARY THERAPY OF INVASIVE ASPERGILLOSIS. 2002;347:408–15.
13. Lass-Flörl C, Griff K, Mayr A, Petzer A, Gastl G, Bonatti H, et al. Epidemiology and outcome of infections due to *Aspergillus terreus*: 10-Year single centre experience. *Br J Haematol*. 2005;131:201–7.
14. Pagano L, Caira M, Candoni A, Offidani M, Martino B, Specchia G, et al. Invasive aspergillosis in patients with acute myeloid leukemia: A SEIFEM-2008 registry study. *Haematologica*. 2010;95:644–50.
15. Review Manager (RevMan) [Programa de computador]. Versão 5.4.1, The Cochrane Collaboration, 2020. [Internet]. 2020. Available from: <https://training.cochrane.org/online-learning/core-software-cochrane-reviews/revman/revman-5-download/download-and-installation>
16. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. CEDAC Final Recommendation and Reasons for Recommendation: Treprostinil sodium resubmission. 2006;1–2.
17. Sales M da PU. Capítulo 5 - Aspergilose: do diagnóstico ao tratamento. *J Bras Pneumol* [Internet]. 2009;35:1238–44. Available from: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-37132009001200012
18. Patterson TF, Thompson GR, Denning DW, Fishman JA, Hadley S, Herbrecht R, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis: 2016 update by the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis*. 2016;63:e1–60.