



APRIMORAMENTO
DA GESTÃO DE
TECNOLOGIAS NO SUS

PLATAFORMA DE
TRADUÇÃO,
INTERCÂMBIO E
APROPRIAÇÃO SOCIAL
DO CONHECIMENTO

REVISÃO RÁPIDA



**Posaconazol para
infecções fúngicas**

Sumário

Resumo Executivo -----	3
Contexto -----	3
Registro da tecnologia na Anvisa -----	3
Estágio de incorporação ao SUS -----	4
Inserção da tecnologia em protocolos clínicos nacionais --	4
Pergunta -----	4
Métodos -----	5
Critérios de inclusão e de seleção -----	5
Definição das estratégias e realização das buscas -----	5
Seleção das evidências -----	5
Avaliação da qualidade das evidências -----	6
Evidências -----	7
Síntese dos resultados -----	14
Conclusão -----	14
Referências -----	15
Identificação dos responsáveis pela elaboração -----	16
Declaração de potenciais conflitos de interesse dos responsáveis pela elaboração -----	16
Link de acesso ao protocolo de Revisão Rápida utilizado -----	16

Resumo Executivo

Tecnologia

O posaconazol é um fármaco antifúngico triazólico de segunda geração com ação potente e sistêmica contra uma ampla gama de patógenos fúngicos.

Indicação

Tratamento ou profilaxia de infecções fúngicas

Pergunta

Qual a eficácia e a segurança do posaconazol em pacientes com infecções fúngicas ou em profilaxia de infecções fúngicas?

Métodos

Foram realizadas buscas nas bases de dados eletrônicas Pubmed e NICE Evidence Search. Os critérios de inclusão para esta revisão rápida são revisões sistemáticas com ou sem metanálises ou, na falta delas, estudos primários avaliando a eficácia e a segurança do posaconazol em pacientes com infecção fúngica comparado a outros medicamentos disponíveis pelo Sistema Único de Saúde (SUS).

Resultados

: Foram identificadas 75 referências e seis estudos foram selecionados para compor esta revisão rápida. Uma revisão sistemática com metanálise em rede e dois ensaios clínicos randomizados sugerem que o posaconazol é superior ao cetoconazol, ao fluconazol e ao itraconazol para prevenção de infecções fúngicas invasivas em pacientes com neoplasias hematológicas, porém não há diferenças entre o posaconazol e demais antifúngicos. Em pacientes com neoplasias hematológicas, as evidências sugerem que o posaconazol é mais seguro que a anfotericina B lipossomal. Um ensaio clínico randomizado avaliando o posaconazol no tratamento de candidíase em pacientes com vírus da imunodeficiência humana (HIV) sugere que não há diferenças entre o posaconazol e o fluconazol. Um estudo randomizado avaliando o posaconazol *versus* a terbinafina no tratamento de onicomicose dos pés não demonstrou diferença na eficácia das intervenções, porém houve aumento de enzimas hepáticas nos pacientes tratados com o posaconazol. Por fim, uma revisão sistemática reportando um estudo observacional avaliando o posaconazol no tratamento de aspergilose pulmonar apresentou informações limitadas quando à avaliação da superioridade de um dos tratamentos.

Conclusão

O posaconazol pode ser atualmente considerado uma opção terapêutica para a profilaxia de infecções fúngicas invasivas em pacientes com neoplasias hematológicas. Contudo, foram avaliadas exclusivamente evidências dos efeitos sobre desfechos em saúde e a incorporação dessa tecnologia no âmbito do SUS requer avaliação de evidências econômicas na perspectiva do sistema público de saúde brasileiro.

Contexto

Registro da tecnologia na Anvisa

O posaconazol é um fármaco antifúngico triazólico de segunda geração com ação potente e sistêmica contra uma ampla gama de patógenos fúngicos, incluindo *Aspergillus spp.* e *Candida spp.*¹ É indicado para o tratamento das seguintes infecções fúngicas, em pacientes com idade ≥ 13 anos:²

- andidíase orofaríngea, incluindo pacientes com doença refratária a itraconazol e fluconazol;
- Aspergilose invasiva em pacientes com doença refratária a anfotericina B, itraconazol ou voriconazol, ou intolerantes a esses medicamentos;
- Candidíase esofágica ou candidemia em pacientes com doença refratária a anfotericina B, fluconazol ou itraconazol, ou intolerantes a esses medicamentos;
- Fusariose, zigomicose, criptococose, cromoblastomicose e micetoma em pacientes com doença refratária a outras terapias ou intolerantes a outras terapias;
- Coccidioidomicose;
- Profilaxia de infecções fúngicas invasivas, incluindo leveduras e fungos filamentosos, em pacientes com alto risco de desenvolvimento dessas infecções, como pacientes com neutropenia prolongada ou receptores de transplante de células-tronco hematopoiéticas.

Atualmente, há apenas um registro referente ao posaconazol no portal da Anvisa:³

Nome da Empresa: SCHERING-PLOUGH INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA.

Nome comercial: Noxafil®

Princípio ativo: Posaconazol

Registro: 101710196

Forma farmacêutica: Suspensão oral de 40 mg/mL em embalagem com um frasco com 105 mL e colher dosadora.

Estágio de incorporação ao SUS

O posaconazol não está incluído na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais, em cuja listagem encontramos os medicamentos disponíveis no Sistema Único de Saúde.⁴ Até o momento, não há registro de avaliação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec).

Inserção da tecnologia em protocolos clínicos nacionais

Não foram identificados Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde para tratamento de infecções fúngicas envolvendo posaconazol.

Pergunta

Qual a eficácia e a segurança do posaconazol em pacientes com infecções fúngicas ou em profilaxia de infecções fúngicas?

P: Pacientes com infecções fúngicas ou pacientes com alto risco em profilaxia de infecções fúngicas invasivas.

I: Posaconazol como tratamento inicial ou após refratariedade do tratamento com antifúngicos de primeira linha.

C: Tratamento padrão com outros antifúngicos ou placebo.

O: Incidência de cura (em pacientes com infecção estabelecida), incidência de infecção (pacientes em profilaxia) e eventos adversos.

S: Revisões sistemáticas ou ensaios clínicos randomizados.

Métodos

Crítérios de inclusão e de seleção

Foram incluídas revisões sistemáticas com ou sem metanálises ou, na falta delas, ensaios clínicos randomizados avaliando a eficácia e a segurança do posaconazol em pacientes com infecção fúngica comparado a outros medicamentos disponíveis pelo SUS.

Definição da estratégia e realização das buscas

Foram realizadas buscas nas bases de dados eletrônicas: Pubmed e NICE Evidence Search em 22 de abril de 2018. A pesquisa restringiu o idioma a inglês, português e espanhol. As estratégias de busca utilizadas foram desenvolvidas com base na combinação de palavras-chave estruturada a partir dos elementos da questão de pesquisa no formato “PICOS” usando os termos *Mesh* no Pubmed e adaptando-os ao NICE (Tabela 1).

Tabela 1. Estratégias de busca para cada base de dados

Base	Estratégias	Resultados
Pubmed - ensaio clínico randomizado	((("Mycoses"[Mesh] OR "Invasive Fungal Infections"[Mesh]) OR "Fungemia"[Mesh] OR "Fungal Infection" OR "Fungal Infections") AND ("posaconazole" [Supplementary Concept] OR "posaconazole" [All Fields]) AND ((Randomized Controlled Trial [Publication Type] OR Randomized Controlled Trial [All Fields] OR Randomised Controlled Trial [All Fields]) OR (Meta-Analysis [Publication Type] OR meta-analysis [Title/Abstract] OR meta-analyses [Title/Abstract] OR meta-analyses [MeSH Major Topic] OR (systematic [Title/Abstract] AND review [Title/Abstract])) NOT ((case [Title] AND report [Title]) OR editorial [Publication Type] OR comment [Publication Type] OR letter [Publication Type] OR newspaper article [Publication Type]))))	63
NICE Evidence Search	"posaconazole"	12

^a Filtro para *Systematic Reviews*

Seleção das evidências

As estratégias de busca na literatura recuperaram 75 registros. Após a remoção dos registros duplicados, foi realizada a leitura dos títulos e resumos de 67 publicações. Foram excluídos estudos que avaliaram farmacodinâmica, farmacocinética e monitoramento dos níveis terapêuticos do posaconazol, estudos avaliando os efeitos dos antifúngicos “azólicos” como classe, além de estudos não comparativos, retrospectivos e que não reportaram desfechos clínicos.

Dezessete publicações foram selecionadas para leitura do texto completo.^{5–21} Nove revisões sistemáticas objetivaram avaliar efeitos de antifúngicos na profilaxia de infecções fúngicas em pacientes com neoplasias hematológicas,^{5–13} porém nenhuma delas incluiu todos os ensaios clínicos randomizados avaliando os efeitos do posaconazol (Chaftari e cols., 2012;¹⁴ Cornely e cols., 2007;¹⁵ Ullmann e cols., 2007¹⁶). Foi selecionada a revisão sistemática com metanálise em rede mais recente⁵ para compor esta revisão rápida, acrescida dos ensaios clínicos primários não incluídos no estudo.^{14,15}

A publicação de Pankhurst e cols., 2013 (trata-se de um relatório de evidências clínicas sobre tratamento de candidíase orofaríngea)¹⁷ reportou apenas uma revisão sistemática¹⁸ incluindo

um estudo avaliando posaconazol no tratamento de candidíase em pacientes com vírus da imunodeficiência humana (HIV). Optou-se, portanto, por incluir o ensaio clínico randomizado primário, também identificado pelas estratégias de busca utilizadas, para compor a revisão rápida.¹⁹

A busca na literatura recuperou uma revisão sistemática avaliando os efeitos do tratamento com antifúngicos em pacientes com aspergilose e asma ou fibrose cística²⁰ e incluiu apenas um estudo observacional avaliando os efeitos do posaconazol. Na ausência de estudos randomizados avaliando o posaconazol nessa população, optou-se por incluir essa revisão, mas apenas os dados extraídos do estudo observacional foram considerados para compor a revisão rápida.

Adicionalmente, foi incluído um ensaio clínico randomizado avaliando os efeitos do posaconazol no tratamento de onicomicose dos pés.²¹

Em resumo, foram incluídos seis estudos para compor esta revisão rápida: uma revisão sistemática com metanálise em rede e dois ensaios clínicos randomizados avaliando profilaxia com o posaconazol em população com neoplasias hematológicas,^{5,14,15} um ensaio clínico randomizado avaliando o posaconazol no tratamento de candidíase em pacientes com HIV,¹⁹ uma revisão sistemática reportando um estudo observacional avaliando o posaconazol no tratamento de aspergilose pulmonar,²⁰ e um estudo randomizado avaliando a intervenção no tratamento de onicomicose dos pés.²¹

Avaliação da qualidade das evidências

qualidade metodológica das revisões sistemáticas incluídas foi avaliada utilizando o escore proposto pela ferramenta *Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews* (AMSTAR).²² A qualidade metodológica dos ensaios clínicos randomizados foi avaliada utilizando os critérios propostos pela Colaboração Cochrane.²³

Evidências

As características dos estudos e o sumário das evidências selecionadas estão apresentados na Tabela 2. Avaliação da qualidade metodológica das revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados encontram-se, respectivamente, nas tabelas 3 e 4.

Tabela 2. Características e sumário das evidências selecionadas

Estudo	Objetivo	Métodos	Conclusões	Limitações
Leonart, 2017 ⁵	Avaliar efeitos de antifúngicos na profilaxia primária de infecções fúngicas invasivas em pacientes com doenças hematológicas e neutropenia esperada	RS com MA em rede de 25 ECRs. Foi incluído apenas 1 ECR duplo-cego avaliando os efeitos do posaconazol (Ullmann e cols., 200716) para avaliar as estimativas de efeito de comparações indiretas com outros antifúngicos (anf. B convencional, anf. B lipossomal, cetoconazol, fluconazol, itraconazol, micafungina, miconazol, nistatina, voriconazol) ou placebo. O risco de viés dos estudos primários foi avaliado utilizando os critérios da Colaboração Cochrane e escala de Jadad. A MA em rede foi conduzida usando método de simulação de Monte Carlo via cadeias de Markov com efeitos randômicos.	<p>Desfechos de eficácia IFI comprovada ou suspeita (antifúngicos vs posaconazol): Anf. B convencional vs posaconazol: OR 2,09 (ICr 95% 0,32; 8,47) Anf. B lipossomal vs posaconazol: OR 2,62 (ICr 95% 0,58; 11,43) Cetoconazol vs posaconazol: OR 5,80 (ICr 95% 1,27; 30,60) Fluconazol vs posaconazol: OR 1,92 (ICr 95% 0,62; 6,49) Itraconazol vs posaconazol: OR 2,51 (ICr 95% 0,58; 9,39) Micafungina vs posaconazol: OR 1,42 (ICr 95% 0,23; 10,11) Miconazol vs posaconazol: OR 2,07 (ICr 95% 0,31; 12,93) Nistatina vs posaconazol: OR 8,00 (ICr 95% 0,83; 104,71) Posaconazol vs voriconazol: OR 0,88 (ICr 95% 0,14; 3,71)</p> <p>IFI comprovada ou suspeita (antifúngicos vs placebo): Anf. B convencional vs placebo: OR 0,35 (ICr 95% 0,10; 0,84) Anf. B lipossomal vs placebo: OR 0,46 (ICr 95% 0,21; 0,99) Cetoconazol vs vs placebo: OR 1,01 (ICr 95% 0,39; 2,85) Fluconazol vs vs placebo: OR 0,33 (ICr 95% 0,21; 0,58) Itraconazol vs vs placebo: OR 0,43 (ICr 95% 0,22; 0,77) Micafungina vs placebo: OR 0,25 (ICr 95% 0,05; 1,24) Miconazol vs placebo: OR 0,36 (ICr 95% 0,08; 1,33) Nistatina vs placebo: OR 1,35 (ICr 95% 0,19; 13,66) Placebo vs posaconazol: OR 5,76 (ICr 95% 1,55; 20,38) Placebo vs voriconazol: OR 4,99 (ICr 95% 1,30; 14,28)</p>	<p>(1) Incluiu nas análises miconazol e cetoconazol, não indicados na prática clínica atual para profilaxia de infecções fúngicas nessa população. (2) De acordo com os autores, foram utilizadas diferentes definições para o desfecho "infecção fúngica invasiva", o que pode ter super ou subestimado a incidência de eventos e gerado estimativas de efeito distorcidas.</p>

Continua



Continuação

Estudo	Objetivo	Métodos	Conclusões	Limitações
Chaftari, 2012 ¹⁴	Avaliar efeitos da anf. B lipossomal vs posaconazol na profilaxia primária de IFI em pacientes (idade ≥18 anos) pós-TCT hematopoiéticas alogênico	ECR, aberto. Os pacientes foram randomizados para receber profilaxia com anf. B lipossomal 7,5 mg/kg IV 1x/semana (n=22) ou posaconazol suspensão oral 200mg 3x/dia (n=24) por até 6 semanas, Todos os pacientes receberam tacrolimo como imunossupressor.	<p>Anf. B vs posaconazol:</p> <p>Desfecho de eficácia IFI (fusariose disseminada): 1/19 (5%) vs 0; p=0,48</p> <p>Desfechos de segurança EA total: 19/19 (100%) vs 20/21; p=0,99 EA relacionado à medicação do estudo: 18/19 (95%) 17/21 (81%); p=0,35 EA levando à descontinuação da medicação do estudo: 15/19 vs 20/21; p=0,009</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aumento ≥2x creatinina sérica: 10/19 vs 1/21; p=0,001 • Qualquer aumento na creatinina sérica: 16/19 vs 5/21; p=0,0001 • Aumento de bilirrubina: 4/19 (21) vs 7/21 (33); p=0,39 • Hipomagnesemia: 6/19 (32) vs 8/21 (38); p=0,67 • Diarreia: 8/19 (42) vs 14/21 (67); p= 0,12 • Náusea: 10/19 (53) vs 14/21 (67); p=0,37 • Vômitos: 5/19 (26) vs 6/21 (29); p= 0,87 	<p>(1) Os métodos do estudo estão reportados apenas no registro no ClinicalTrials.gov (NCT00750737). Não constam informações sobre randomização e sigilo da alocação.</p> <p>(2) 3 pacientes em cada grupo retiraram consentimento para receber as intervenções alocadas.</p> <p>(3) Estudo interrompido precocemente por segurança após análise interina sugerindo chance acima de 70% de que a incidência de nefrotoxicidade no grupo recebendo anf. fosse >50%.</p>

Continua

Continuação

Estudo	Objetivo	Métodos	Conclusões	Limitações
Cornely, 2007 ¹⁵	Avaliar efeitos do posaconazol vs fluconazol ou itraconazol na profilaxia primária de IFI em pacientes (idade ≥13 anos) com doenças hematológicas em quimioterapia (leucemia mielogênica ou síndrome mielodisplásica) e neutropenia prolongada	ECR, multicêntrico, com cegamento de avaliadores de desfechos. Os pacientes foram randomizados para receber profilaxia com posaconazol suspensão oral 200mg 3x/dia (n=304) ou controle (n=298, sendo fluconazol suspensão oral 400mg 1x/dia, n=240, ou itraconazol solução oral 200mg 2x/dia, n=58) a cada ciclo de quimioterapia até a normalização de neutrófilos e remissão completa, ou até a incidência de infecção, ou por até 12 semanas (o que ocorresse antes). Os pacientes foram acompanhados por 100 dias após randomização ou por 30 dias após a última dose da medicação do estudo.	<p>Desfechos de eficácia (posaconazol vs controle)</p> <p>Durante período de tratamento: IFI comprovada ou suspeita: 7/304 (2%) vs 25/298 (8%); RRA -6% (IC95% -9,7; -2,5); p<0,001; NNT 16</p> <p>Durante seguimento de 100 dias: IFI comprovada ou suspeita: 14/304 (5%) vs 33/298 (11%); p=0,003</p> <p>Duração da IFI: média 41±26 dias vs 25±26 dias</p> <p>Aspergilose: 2/304 (1%) vs 20/298 (7%); RRA 6% (IC 95% -9,1; -3,1); p<0,001</p> <p>Necessidade de antifúngico sistêmico (geralmente anf. B) para tratamento de infecção suspeita: 68/304 (22) vs 101/298 (34); RRA 11% (IC95% -18,7; -4,3); p=0,002</p> <p>Mortalidade total: 49/304 (16%) vs 67/298 (22%); p=0,048; NNT 14</p> <p>Tempo até IFI em 100 dias: benefício a favor do posaconazol (p=0,003)</p> <p>Tempo até óbito por todas as causas em 100 dias: benefício a favor do posaconazol (p=0,04)</p> <p>Desfechos de segurança (posaconazol vs controle):</p> <p>Durante período de tratamento: Qualquer EA: 159/304 (52%) vs 175/298 (59%) EA possivelmente ou provavelmente relacionado à medicação do estudo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Total: 19/304 (6%) vs 6/298 (2%) • Bilirubinemia: 5/304 (2%) vs 3/298 (1%) • Falência hepática: 1/304 (<1%) vs 0 • Diarreia: 1/304 (<1%) vs 0 • Fibrilação atrial: 1/304 (<1%) vs 0 • Síncope: 2/304 (1) vs 0 • Redução da fração de ejeção: 1/304 (<1%) vs 0 	<p>(1) A alocação para os grupos intervenção experimental ou controle foi aleatória, no entanto, os antifúngicos utilizados no grupo controle foram alocados com base na preferência do investigador (fluconazol ou itraconazol).</p> <p>(2) Análises estatísticas do estudo foram conduzidas pelo patrocinador.</p>

Continua



Continuação

Estudo	Objetivo	Métodos	Conclusões	Limitações
<p>Vazquez, 2006¹⁹</p>	<p>Avaliar efeitos do posaconazol vs Fluconazol no tratamento de candidíase orofaríngea em pacientes adultos (≥18 anos) com HIV/AIDS</p>	<p>ECR, multicêntrico, com cegamento de avaliadores de desfechos. Os pacientes foram randomizados para receber 200mg de suspensão oral de posaconazol (n=182) ou fluconazol (n=184) no dia 1, seguido de 100mg/dia nos 13 dias seguintes (n=298). Pacientes foram acompanhados até 14 dias após randomização para avaliação do desfecho primário (resposta clínica caracterizada por cura ou melhora) e até 42 para avaliação de recorrência.</p>	<p>Desfechos de eficácia (posaconazol vs fluconazol) População ITT modificada (pacientes que receberam ≥ 1 dose e apresentaram cultura positiva no basal) Resposta clínica - dia 14: 155/169 (91,7%) vs 148/160 (92,5%); IC95% -6,61%; 5,04% Recorrência - dia 42 (entre pacientes que apresentaram resposta clínica): 45/143 (31,5%) vs 52/136 (38,2%); p=0,24 População por-protocolo (pacientes que receberam tratamento por ≥7 dias e apresentaram cultura positiva no basal) Resposta clínica - dia 14: 139/143 (97,2%) vs 130/135 (96,3%); IC95% -3,27%; 5,08%</p> <p>Desfechos de segurança (posaconazol vs fluconazol) Qualquer EA: 114/178 (64%) vs 117/172 (68%) Diarreia: 15/178 (8%) vs 20/172 (12%) Náusea: 17/178 (10%) vs 15/172 (9%) Vaginite: 4/178 (2%) vs 1/172 (2%) Cefaleia: 13/178 (7%) vs 14/172 (8%) Febre: 10/178 (6%) vs 14/172 (8%) Vômito: 11/178 (6%) vs 11/172 (6%) Tontura: 6/178 (3%) vs 10/172 (6%) Dor abdominal: 8/178 (4%) vs 8/172 (5%) Rash: 4/178 (2%) vs 8/172 (5%) Infecção do trato respiratório superior: 4/178 (2%) vs 8/172 (5%)</p>	<p>(1) Não há descrição do processo de randomização e manutenção do sigilo da alocação. (2) Não há descrição sobre como foi realizado cegamento de avaliadores de desfechos. (3) 16 pacientes foram randomizados e excluídos por não terem recebido o tratamento alocado. (4) Foi realizada uma análise de não inferioridade bicaudal, considerando limiares de não inferioridade de 15% e 20%, que virtualmente parecem incluir valores clinicamente relevantes.</p>

Continua



Continuação

Estudo	Objetivo	Métodos	Conclusões	Limitações
<p>Moreira, 2014²⁰</p>	<p>Avaliar efeitos de antifúngicos no tratamento da aspergilose broncopulmonar alérgica em pacientes com asma ou fibrose cística</p>	<p>RS incluindo 38 estudos randomizados e observacionais. Foi incluído apenas 1 estudo observacional incluindo 21 pacientes asmáticos (média de idade 60 anos) com aspergilose broncopulmonar alérgica com falha ao itraconazol. Os pacientes foram tratados com voriconazol (300-600mg/dia, 19 cursos, duração média 16,7 meses) ou posaconazol (800mg/dia, 9 cursos, duração média 16,3 meses).</p>	<p>Desfechos de eficácia (voriconazol vs posaconazol): Melhora dos sintomas: 69% vs 78% Melhora de infiltrado (radiológica): 57% vs 50% Melhora da qualidade de vida: 58% vs 78% Não houve mudanças significativas na VEF1 ou CVF</p> <p>Desfechos de segurança EA: 40% vs 22%</p>	<p>(1) Único estudo apresentado de pequeno porte, com informações limitadas quando ao risco de viés.</p>

Continua

Conclusão

Estudo	Objetivo	Métodos	Conclusões	Limitações
Elewisk, 2011 ²¹	Avaliar efeitos do posaconazol vs placebo ou terbinafina no tratamento de onicomicose dos pés em pacientes adultos (≥18 anos)	ECR, multicêntrico, com cegamento de investigadores (cegamento de investigadores e pacientes para a comparação posaconazol vs placebo). Pacientes adultos (≥18 anos) foram randomizados para receber posaconazol suspensão oral 100mg (n=37), 200mg (n=37) ou 400mg (n=36) 1x/dia por 24 semanas; posaconazol 400mg 1x/dia por 12 semanas (n=36); terbinafina comprimidos 250mg 1x/dia por 12 semanas (n=36); ou placebo por 24 semanas (n=36). Os pacientes foram acompanhados por 28 semanas para avaliação do desfecho primário (cura: micologia negativa com ausência de onicólise e hiperkeratose subungueal).	<p>Desfechos de eficácia Cura (antifúngico vs placebo) Posaconazol 100mg 24 semanas: 8/36 (22,2%) vs 0; p≤0,012 Posaconazol 200mg 24 semanas: 20/37 (54,1%) vs 0; p≤0,012 Posaconazol 400mg 24 semanas: 15/36 (41,7%) vs 0; p≤0,012 Posaconazol 400mg 12 semanas: 8/36 (22,2%) vs 0; p≤0,012 Terbinafina 12 semanas: 13/36 (36,1%) vs 0; p≤0,012 Cura (comparação entre antifúngicos): p=NS</p> <p>Desfechos de segurança Posaconazol 100mg vs posaconazol 200mg vs posaconazol 400mg (24 sem) vs posaconazol 400mg (12 sem) vs terbinafina vs placebo: Cefaleia: 4/36 (11%) vs 1/37 (3%) vs 1/36 (3%) vs 3/36 (8%) vs 3/36 (8%) vs 0 Diarreia: 0 vs 2/37 (5%) vs 1/36 (3%) 4/36 (11%) vs 1/36 (3%) vs 2/35 (6%) Náusea: 1/36 (3%) vs 3/37 (8%) vs 2/36 (6%) 0 vs 1/36 (3%) vs 2/35 (6%) Fadiga: 3/36 (8%) vs 1/37 (3%) vs 1/36 (3%) 0 vs 2/36 (6%) vs 1/35 (3%) Tontura: 0 vs 5/37 (14%) vs 0 vs 1/36 (3%) vs 1/36 (3%) vs 0 Unha encravada: 2/36 (6%) vs 0 vs 4/36 (11%) vs 0 vs 0 vs 0 Aumento de transaminase glutâmico-pirúvica: 0 vs 1/37 (3%) vs 2/36 (6%) vs 1/36 (3%) vs 1/36 (3%) vs 0 Vômito: 1/36 (3%) vs 2/37 (5%) vs 1/36 (3%) vs 0 vs 1/36 (3%) vs 0 Infecção e infestação: 17/36 (47%) vs 13/37 (35%) vs 14/36 (39%) vs 12/36 (33%) vs 14/36 (39%) vs 17/35 (49%) Descontinuação por aumento assintomático de enzimas hepáticas: 7 pacientes que receberam posaconazol vs 0 dos demais grupos.</p>	(1) Conflito de interesse declarado: todos os autores participaram de trials da patrocinadora, sendo o autor sênior empregado da mesma. (2) Poder estatístico <80% para comparações que demonstraram cura <30% em relação ao placebo.

RS: revisão sistemática; MA: metanálise; ECR: ensaio clínico randomizado; Anf: anfotericina; IFI: infecção fúngica invasiva; OR: *odds ratio* (razão de chances); ICr: intervalo de credibilidade; TCT: transplante de células-tronco; IV: intravenoso; EA: evento adverso; IC: intervalo de confiança; RRA: redução de risco absoluto; NNNT: número necessário para tratar a fim de prevenir um evento; HIV/AIDS: vírus da imunodeficiência humana / síndrome da imunodeficiência adquirida; ITT: intenção de tratar (*intention to treat*); VEF1: Volume Expiratório Forçado no Primeiro segundo; CVF: Capacidade Vital Forçada.

Tabela 3. Avaliação da qualidade da evidência das revisões sistemáticas incluídas

Estudos	AMSTAR item												# Sim
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11		
Leonart, 2017 ⁵	S	S	S	S	N	S	S	N	S	S	N (apenas revisão)	8/11	
Moreira, 2014 ²⁰	S	S	N (apenas seleção)	N	S	S	S	S	S	S	N (apenas revisão)	7/11	

Legenda: N: não; NA: não se aplica; S: sim. # Sim: número de sim; AMSTAR item: 1. A pergunta da revisão está bem estruturada? 2. A seleção de estudos e a extração de dados foram pareadas? 3. Foi realizada uma pesquisa/busca bibliográfica abrangente? 4. Houve busca na literatura cinzenta? 5. Os estudos incluídos e excluídos estão relatados? 6. Os estudos incluídos estão descritos? 7. A qualidade metodológica dos estudos incluídos foi avaliada? 8. A qualidade metodológica dos estudos incluídos foi utilizada de forma adequada na formulação das conclusões? 9. Os métodos usados para agrupar os resultados foram adequados? 10. A probabilidade de viés de publicação foi estimada? 11. Os potenciais conflitos de interesse foram informados (revisão e estudos primários)?

Tabela 4. Avaliação da qualidade metodológica dos ensaios clínicos randomizados incluídos

Estudo	Geração da lista de randomização	Sigilo da alocação	Cegamento de pacientes	Cegamento de investigadores	Cegamento de avaliadores de desfecho	Dados incompletos de desfechos	Relato seletivo de desfechos	Outras fontes de vieses
Chaftari, 2012 ¹⁴	Alto	Alto	Alto	Alto	Alto	Baixo	Baixo	Alto
Cornely, 2007 ¹⁵	Baixo	Baixo	Alto	Alto	Baixo	Baixo	Baixo	Alto
Vazquez, 2006 ¹⁹	Alto	Alto	Alto	Alto	Alto	Alto	Baixo	Baixo
Elewisk, 2011 ²¹	Baixo	Baixo	Alto	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Alto

Alto: alto risco de viés; Baixo: baixo risco de viés.

Síntese dos resultados

Em relação aos pacientes com neoplasias hematológicas em profilaxia de infecção fúngica, uma revisão sistemática demonstrou que o tratamento com posaconazol é superior ao cetoconazol para prevenção de infecções fúngicas invasivas (OR 5,80; ICr 95% 1,27; 30,60) e não há diferenças entre as demais opções terapêuticas.⁵ Além disso, o tratamento com posaconazol é superior às demais opções para prevenção de óbito relacionado a infecções fúngicas invasivas (placebo vs posaconazol OR 16,28; ICr 95% 1,28; 199,41; sem diferenças entre placebo e demais antifúngicos avaliados).⁵ Em um ensaio clínico randomizado não houve diferenças entre posaconazol e anfotericina B lipossomal na profilaxia de infecções fúngicas invasivas ($p=0,48$), porém houve aumento de nefrotoxicidade com uso de anfotericina B lipossomal (aumento $\geq 2x$ creatinina sérica $p=0,001$).¹⁴ Houve redução do risco de infecções fúngicas invasivas com posaconazol em comparação ao fluconazol ou itraconazol (RRA -6%; IC95% -9,7; -2,5; $p<0,001$), maior tempo até início da infecção ($p=0,003$), bem como da mortalidade por todas as causas ($p=0,048$).¹⁵

Não houve diferenças entre posaconazol vs fluconazol no tratamento de candidíase orofaríngea em pacientes adultos com HIV/AIDS na resposta clínica (91,7% vs 92,5%; IC95% -6,61%; 5,04%) ou recorrência (31,5% vs 38,2%; $p=0,24$), e a incidência de eventos adversos foi semelhante entre os grupos.¹⁹

Apesar do pequeno tamanho amostral ($n=21$), o estudo observacional incluído na revisão publicada por Moreira e cols. sugere melhora dos sintomas da asma em pacientes com aspergilose broncopulmonar alérgica em comparação ao voriconazol (78% vs 69%), melhora da qualidade de vida (78% vs 58%), sem mudanças na função pulmonar. O voriconazol foi numericamente superior na melhora do infiltrado pulmonar (50% vs 57%), porém apresentou o dobro de eventos adversos (22% vs 40%).²⁰ É necessário ressaltar que se trata de estudo observacional, sem análise estatística disponível ou outras informações importantes para avaliação da qualidade do estudo.

No estudo publicado por Elewisk e cols., todos os esquemas posológicos de posaconazol e terbinafina foram superiores ao placebo no tratamento de onicomicose dos pés ($p\leq 0,012$), porém não houve diferenças entre os grupos tratados com posaconazol e terbinafina. Houve necessidade de descontinuação do tratamento com posaconazol em sete de 146 pacientes por aumento de enzimas hepáticas assintomático, não observado nos demais grupos.²¹

Conclusão

As evidências localizadas por meio desta revisão rápida sugerem que o posaconazol é superior ao cetoconazol, o fluconazol e o itraconazol para prevenção de infecções fúngicas invasivas em pacientes com neoplasias hematológicas, porém não há diferenças entre o posaconazol e demais antifúngicos. Em pacientes com neoplasias hematológicas, as evidências sugerem que o posaconazol é mais seguro que a anfotericina B lipossomal. Não houve diferenças entre o posaconazol e o fluconazol no tratamento de candidíase orofaríngea em pacientes com HIV/AIDS, tampouco entre o posaconazol e a terbinafina no tratamento de onicomicose. O estudo avaliando voriconazol vs posaconazol apresenta informações limitadas quando à avaliação da superioridade de um dos tratamentos.

O posaconazol pode ser atualmente considerado uma opção terapêutica para a profilaxia de infecções fúngicas invasivas em pacientes com neoplasias hematológicas. Contudo, foram avaliadas exclusivamente evidências dos efeitos sobre desfechos em saúde e a incorporação dessa tecnologia no âmbito do SUS requer que outras evidências sejam levadas em consideração, como a avaliação de custo-efetividade e de impacto orçamentário na perspectiva do sistema público de saúde brasileiro.

Referências

1. Dekkers BGJ, Bakker M, van der Elst KCM, et al. Therapeutic Drug Monitoring of Posaconazole: an Update. *Curr Fungal Infect Rep* [Internet] 2016;10(2):51–61. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s12281-016-0255-4>
2. Posaconazol [bula]. Schering-Plough Indústria Farmacêutica Ltda [Internet]. 2015 [cited 2018 Apr 20]; Available from: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=8061502015&pIdAnexo=2842857
3. Brasil. Ministério da Saúde. ANVISA. Consulta de medicamentos [Internet]. 2018 [cited 2018 Apr 20]; Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351322873200933/?substancia=24703>
4. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: RENAME. 2017.
5. Leonart LP, Tonin FS, Ferreira VL, et al. A network meta-analysis of primary prophylaxis for invasive fungal infection in haematological patients. *J Clin Pharm Ther* 2017;42(5):530–8.
6. Bow EJ, Vanness DJ, Slavin M, et al. Systematic review and mixed treatment comparison meta-analysis of randomized clinical trials of primary oral antifungal prophylaxis in allogeneic hematopoietic cell transplant recipients. *BMC Infect Dis* 2015;15:128.
7. Maertens J. Evaluating prophylaxis of invasive fungal infections in patients with haematologic malignancies. *Eur J Haematol* 2007;78(4):275–82.
8. Pechlivanoglou P, Le HH, Daenen S, Snowden JA, Postma MJ. Mixed treatment comparison of prophylaxis against invasive fungal infections in neutropenic patients receiving therapy for haematological malignancies: a systematic review. *J Antimicrob Chemother* 2014;69(1):1–11.
9. Ping B, Zhu Y, Gao Y, Yue C, Wu B. Second- versus first-generation azoles for antifungal prophylaxis in hematology patients: a systematic review and meta-analysis. *Ann Hematol* 2013;92(6):831–9.
10. Robenshtok E, Gafter-Gvili A, Goldberg E, et al. Antifungal prophylaxis in cancer patients after chemotherapy or hematopoietic stem-cell transplantation: systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* 2007;25(34):5471–89.
11. Xu S-X, Shen J-L, Tang X-F, Feng B. Newer antifungal agents for fungal infection prevention during hematopoietic cell transplantation: a meta-analysis. *Transplant Proc* 2013;45(1):407–14.
12. Zhao YJ, Khoo AL, Tan G, et al. Network Meta-analysis and Pharmacoeconomic Evaluation of Fluconazole, Itraconazole, Posaconazole, and Voriconazole in Invasive Fungal Infection Prophylaxis. *Antimicrob Agents Chemother* 2016;60(1):376–86.
13. Ziakas PD, Kourbeti IS, Mylonakis E. Systemic antifungal prophylaxis after hematopoietic stem cell transplantation: a meta-analysis. *Clin Ther* 2014;36(2):292–306.e1.
14. Chaftari A-M, Hachem RY, Ramos E, et al. Comparison of posaconazole versus weekly amphotericin B lipid complex for the prevention of invasive fungal infections in hematopoietic stem-cell transplantation. *Transplantation* 2012;94(3):302–8.
15. Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Engl J Med* 2007;356(4):348–59.

16. Ullmann AJ, Lipton JH, Vesole DH, et al. Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease. *N Engl J Med* 2007;356(4):335–47.
17. Pankhurst CL. Candidiasis (oropharyngeal). *BMJ Clin Evid* 2013;2013:1304.
18. Pienaar ED, Young T, Holmes H. Interventions for the prevention and management of oropharyngeal candidiasis associated with HIV infection in adults and children. *Cochrane database Syst Rev* 2010;(11):CD003940.
19. Vazquez JA, Skiest DJ, Nieto L, et al. A multicenter randomized trial evaluating posaconazole versus fluconazole for the treatment of oropharyngeal candidiasis in subjects with HIV/AIDS. *Clin Infect Dis* 2006;42(8):1179–86.
20. Moreira AS, Silva D, Ferreira AR, Delgado L. Antifungal treatment in allergic bronchopulmonary aspergillosis with and without cystic fibrosis: a systematic review. *Clin Exp Allergy* 2014;44(10):1210–27.
21. Elewski B, Pollak R, Ashton S, Rich P, Schlessinger J, Tavakkol A. A randomized, placebo- and active-controlled, parallel-group, multicentre, investigator-blinded study of four treatment regimens of posaconazole in adults with toenail onychomycosis. *Br J Dermatol* 2012;166(2):389–98.
22. Shea B, Grimshaw J, Wells G, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol* 2007;7:10.
23. Higgins J, Altman D. Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies [Internet]. In: Higgins J, Green S, editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. The Cochrane Collaboration; 2011. Available from: www.cochrane-handbook.org

■ Identificação dos responsáveis pela elaboração

Erica Aranha Suzumura

Pesquisadora em Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS), Mestre em Ciências com ênfase em Epidemiologia

E-mail: esuzumura@yahoo.com.br

Telefone: (11) 99962-0025

■ Declaração de potenciais conflitos de interesse dos responsáveis pela elaboração

A autora afirma não haver conflitos de interesse a serem declarados.

► **Link de acesso ao protocolo de Revisão Rápida utilizado**