



GOVERNO DO DISTRITO FEDERAL

Secretaria de Estado de Saúde

Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde

Escola Superior em Ciências da Saúde

Mestrado Profissional em Ciências para a Saúde

ANIDULAFUNGINA VERSUS COMPLEXO LIPÍDICO DE ANFOTERICINA B (DESOXICOLATO OU FORMULAÇÕES LIPÍDICAS) NO TRATAMENTO DE CANDIDEMIA E OUTRAS FORMAS DE CANDIDÍASE INVASIVA

Autora: Aline Helou Cupertino de Barros

Orientador: Prof. Dr. Levy Aniceto Santana

Brasília – DF

2022

ANIDULAFUNGINA VERSUS COMPLEXO LIPÍDICO DE ANFOTERICINA B (DESOXICOLATO OU FORMULAÇÕES LIPÍDICAS) NO TRATAMENTO DE CANDIDEMIA E OUTRAS FORMAS DE CANDIDÍASE INVASIVA

Trabalho de Conclusão apresentado ao Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Ciências para a Saúde da Escola Superior em Ciências da Saúde, como requisito parcial para obtenção do Título de Mestre em Ciências para a Saúde.

Linha de Pesquisa: Qualidade da assistência à saúde do adulto

Autora: Aline Helou Cupertino de Barros

Orientador: Prof. Dr. Levy Aniceto Santana

Brasília – DF

2022

Ficha catalográfica elaborada automaticamente
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

HH482a
a

HELOU CUPERTINO DE BARROS, ALINE
Anidulafungina versus Complexo Lipídico de
Anfotericina B (Desoxicolato ou formulações
lipídicas) no Tratamento de Candidemia e Outras
Formas de Candidíase Invasiva / ALINE HELOU
CUPERTINO DE BARROS; orientador LEVY ANICETO
SANTANA. -- Brasília, 2022.
91 p.

Dissertação (Mestrado - Pós-Graduação Stricto
Sensu em Ciências para a Saúde) -- Coordenação de Pós-
Graduação e Extensão, Escola Superior de Ciências da
Saúde, 2022.

1. ANIDULAFUNGINA. 2. ANFOTERICINA B. 3.
CANDIDEMIA. 4. CANDIDÍASE INVASIVA. 5. FUNGEMIA. I.
ANICETO SANTANA, LEVY, orient. II. Título.

TERMO DE APROVAÇÃO

ALINE HELOU CUPERTINO DE BARROS

Análise comparativa da eficácia da Anidulafungina com Complexo Lipídico de Antericina B Desoxicolato no tratamento de candidemia e outras formas de candidíase invasiva

Trabalho de conclusão aprovado como requisito parcial para obtenção do título de **Mestre** em Ciências para a Saúde, pelo programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Ciências para a saúde – Mestrado Profissional - da Escola Superior em Ciências da Saúde (ESCS).

Aprovada em: 25/08/2022.



Prof. Dr. Levy Aniceto Santana

Mestrado Profissional em Ciências para a Saúde da Escola
Superior em Ciências da Saúde (ESCS)
Orientador



Prof.ª Dr.ª Ana Lúcia Ribeiro Salomon

Mestrado Profissional em Ciências para a Saúde da Escola
Superior em Ciências da Saúde (ESCS)
Examinadora Interna



Prof. Dr. Fábio Ferreira Amorim

Mestrado Acadêmico em Ciências da Saúde da Escola
Superior em Ciências da Saúde (ESCS)
Examinador Externo

Prof.ª Dr.ª Renata Costa Fortes

Mestrado Profissional em Ciências para a Saúde da Escola
Superior em Ciências da Saúde (ESCS)
Suplente

Dedico, em primeiro lugar, a Deus, por sua boa, perfeita e agradável vontade. À minha mãe, Nadime, que me ensinou a nunca desistir. À minha grande amiga Ângela, que me incentivou a iniciar essa caminhada. Ao meu marido, Luiz Henrique, por não me deixar desistir, mesmo quando eu nem acreditava mais que seria possível. Ao meu orientador, Levy, por acreditar em mim, apesar de todas as minhas dificuldades. E, ao meu filho, Davi, motivo da minha luta diária e constante, por quem acordo todos os dias disposta a ser uma pessoa melhor.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	08
2 OBJETIVO.....	13
2.1 OBJETIVO PRIMÁRIO.....	13
2.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS.....	13
3 MÉTODOS.....	14
3.1 TIPO DE ESTUDO.....	14
3.2 PERGUNTA DA PESQUISA.....	14
3.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E DE EXCLUSÃO DO ESTUDO.....	14
3.4 MÉTODOS PARA IDENTIFICAÇÃO DOS ESTUDOS.....	14
3.5 SELEÇÃO E ANÁLISE DOS DADOS.....	16
3.6 AVALIAÇÃO DO RISCO DO VIÉS E QUALIDADE DE EVIDÊNCIA.....	21
4 REFERÊNCIAS	26
5 PRODUTOS DA PESQUISA.....	30
5.1 PRODUTO 1 - ARTIGO CIENTÍFICO.....	30
5.2 PRODUTO 2 - PARECER TÉCNICO CIENTÍFICO.....	49
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	79
7 ANEXOS.....	80

RESUMO

INTRODUÇÃO: A Candidemia é considerada uma das principais causas de mortalidade em UTI, tendo um índice de óbito em torno de 40%. Além disso é responsável por elevar o custo das internações. Nesse sentido, é relevante a otimização dos recursos terapêuticos, visando um melhor prognóstico e redução de custos em saúde. Esse projeto está alinhado à linha de pesquisa de qualidade na assistência à saúde do adulto e foi desenvolvido, por demanda da Secretária de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde, em parceria com os pesquisadores do Laboratório de Saúde Baseada em Evidências da Escola Superior em Ciências da Saúde, Brasília, Distrito Federal. **OBJETIVO:** Avaliar a eficácia e segurança da anidulafungina comparada a anfotericina B (desoxicolato e formulações lipídicas) no tratamento de candidemia e outras forma de candidíase invasiva **MÉTODOS:** Foi realizada uma revisão de escopo com busca de ensaios clínicos e revisões sistemáticas nas bases de dados Medline (PUBMED), EMBASE, The Cochrane Library, Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Scopus e Web of Science até 31 de outubro de 2021, sem restrição de linguagem ou data da publicação. Foi realizada ainda busca na literatura cinzenta por meio das plataformas Google Scholar e Open Grey. Além disso, foi realizada busca manual nas referências dos artigos incluídos. Foi utilizada a Plataforma online Rayyan® para Revisões Sistemáticas, como ferramenta para triagem e seleção dos estudos identificados pela busca. Os artigos considerados elegíveis foram incluídos na etapa de avaliação do risco de viés por meio da Ferramenta da Colaboração Cochrane para avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados (Risk of bias in randomized trials - RoB 2) no caso de ensaios clínicos ou pela ferramenta A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews 2 (AMSTAR 2) no caso de revisões sistemáticas. A avaliação da qualidade da evidência foi realizada por meio do emprego do instrumento GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation). **RESULTADOS/PRODUTOS:** Foram encontrados 918 estudos nas bases de dados utilizadas, dos quais, 310 eram duplicatas, restando 608 para triagem por título e resumo. Essa etapa excluiu 542 estudos, restando 66 estudos para análise dos textos completos. Nessa última etapa, foram excluídos 64 estudos que não atendiam à pergunta da pesquisa, sendo incluídos dois artigos científicos, que correspondem a duas revisões sistemáticas que comparam a anidulafungina e formulações de anfotericina B a partir de ensaios clínicos que incluíram essas drogas no tratamento de pessoas com candidíase invasiva. Foi observada que há evidência moderada favorável ao uso da tecnologia anidulafungina para a eficácia absoluta / chance de ser a melhor droga (anidulafungina - 77,49% / 0,345, anfotericina B lipossomal - 72,98% / 0,070 e anfotericina B desoxicolato: 65,40% / 0,000). Não houve diferença significativa em relação a mortalidade. Nos eventos adversos, houve menor incidência de elevação de enzimas hepáticas sem necessidade de suspender a droga no tratamento com anidulafungina comparado aos tratamentos com formulações da anfotericina B. Não houve diferença em relação à elevação de enzimas hepáticas com necessidade de suspender a droga e descontinuação do tratamento por evento adverso. Ensaio clínico randomizado comparando outra droga da mesma classe com a anfotericina B mostrou que a micafungina foi tão eficaz e mais bem tolerada (menor incidência de disfunção renal e eventos adversos que levassem a descontinuação do tratamento) do que a anfotericina B lipossomal. Porém, salienta-se que não foram encontrados ensaios clínicos comparando diretamente a anidulafungina e

formulações de anfotericina B em pessoas com candidíase invasiva. Como produtos, foram desenvolvidos um artigo científico a ser encaminhado para publicação na revista ESCS-EDU e um Parecer Técnico Científico encaminhado ao Ministério da Saúde, que compôs o Relatório de Recomendação “Anidulafungina para tratamento de pacientes com candidemia e outras formas de candidíase invasiva” apresentado a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC), sendo a droga recomendada por unanimidade para incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS) pelos membros da CONITEC em junho de 2021 após a inclusão das análises das evidências econômicas e de impacto orçamentário e da consulta pública. Em 28/07/2022, o Ministério da Saúde publicou a portaria SCTIE no 55 decidindo pela incorporação na anidulafungina no âmbito do SUS para tratamento de candidemia e outras formas de candidíase invasiva. **CONCLUSÃO:** Há evidência moderada favorável ao uso da tecnologia anidulafungina para a eficácia absoluta / chance de ser a melhor droga. Não houve diferença significativa em relação a mortalidade. Nos eventos adversos, houve menor incidência de elevação de enzimas hepáticas sem necessidade de suspender a droga no tratamento com anidulafungina comparado aos tratamentos com formulações da anfotericina B. Esta pesquisa tem potencial de impacto nacional pela recomendação e inclusão da anidulafungina na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais do SUS para o tratamento da candidemia e outras formas de candidíase invasiva.

DESCRITORES: Anidulafungina; Anfotericina B; Candidemia; Candidíase invasiva; Fungemia; Infecções fúngicas

ABSTRACT

INTRODUCTION: Candidemia is considered one of the main causes of mortality in ICUs, with a death rate of around 40%. In addition, it is responsible for raising the cost of hospitalizations. In this sense, the optimization of therapeutics is relevant, to have a better adjustment and cost reduction in health. This project is following the line of research on quality in adult health care and was developed at the request of the Health Surveillance Secretariat of the Ministry of Health, in partnership with the research project of the Evidence-Based Health Laboratory of the Escola Superior in Sciences of Health, Brasília, Federal District. **OBJECTIVE:** To evaluate the efficacy and safety of anidulafungin compared to amphotericin B (deoxycholate and lipid formulations) in the treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis. **METHODS:** A scoping review was performed, searching for clinical trials and systematic reviews in Medline (PUBMED), EMBASE, The Cochrane Library, Latin American and Caribbean Literature on Health Sciences (LILACS), Scopus and Web of Science until October 31, 2021, without restriction on language or publication date. A search was also carried out in the gray literature using the Google Scholar and Open Gray platforms. In addition, a manual search was performed in the references of the included articles. The Rayyan Online Platform for Systematic Reviews was used as a tool for screening and selecting the studies identified by the search. Articles considered eligible were included in the risk of bias assessment step using the Cochrane Collaboration Tool to assess the risk of bias in randomized clinical trials (RoB 2) in the case of clinical trials or by the tool The Measurement Tool to Assess Systematic Reviews 2 (AMSTAR 2) in the case of systematic reviews. The evaluation of the quality of the evidence was performed using the GRADE instrument (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation). **RESULTS/PRODUCTS:** 918 studies were found in the databases used, of which 310 were duplicates, leaving 608 for screening by title and abstract. This step excluded 542 studies, leaving 66 studies for full text analysis. In this last stage, 64 studies that did not answer the research question were excluded, and two scientific articles were included, which correspond to two systematic reviews that compare anidulafungin and amphotericin B formulations from clinical trials that included these drugs in the treatment of people with invasive candidiasis. It was observed that there is moderate evidence favorable to the use of anidulafungin technology for absolute efficacy / chance of being the best drug (anidulafungin - 77.49% / 0.345, liposomal amphotericin B - 72.98% / 0.070 and amphotericin B deoxycholate: 65, 40% / 0.000). There was no significant difference in terms of mortality. In adverse events, there was a lower incidence of elevation of liver enzymes without the need to discontinue the drug in the treatment with anidulafungin compared to treatments with amphotericin B formulations. adverse event treatment. A randomized clinical trial comparing another drug of the same class with amphotericin B showed that micafungin was as effective and better tolerated (lower incidence of renal dysfunction and adverse events leading to discontinuation of treatment) than

liposomal amphotericin B. However, it should be noted that no clinical trials were found directly comparing anidulafungin and amphotericin B formulations in people with invasive candidiasis. As products, a scientific article was developed to be sent for publication in the journal ESCS-EDU and a Scientific Technical Opinion sent to the Ministry of Health, which composed the Recommendation Report “Anidulafungin for the treatment of patients with candidemia and other forms of invasive candidiasis” presented the National Commission for the Incorporation of Technologies in the Unified Health System (CONITEC), being the drug unanimously recommended for incorporation into the Unified Health System (SUS) by the members of CONITEC in June 2021 after the inclusion of the analyzes of economic and budgetary impact and public consultation. On 07/28/2022, the Ministry of Health published SCTIE Ordinance No. 55, deciding to incorporate anidulafungin into the SUS for the treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis. **CONCLUSION:** There is moderate evidence favorable to the use of anidulafungin technology for absolute efficacy/chance of being the best drug. There was no significant difference in terms of mortality. In adverse events, there was a lower incidence of elevation of liver enzymes without the need to suspend the drug in treatment with anidulafungin compared to treatments with amphotericin B formulations. SUS for the treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis.

DESCRIPTORS: Anidulafungin; Amphotericin B; Candidemia; Invasive candidiasis; Fungemia; fungal infections

1 INTRODUÇÃO

A candidemia é uma infecção caracterizada pela presença da levedura *Candida Spp.* na corrente sanguínea e é a manifestação mais comum da candidíase invasiva, sendo detectada a presença da *Candida Spp.* na hemocultura, sem manifestações clínicas ou laboratoriais de infecções nas vísceras. Essa condição está comumente associada ao ambiente hospitalar, ocorrendo 50% dos casos em unidades de terapia intensiva.¹

Já a candidíase invasiva se caracteriza pela presença de *Candida Spp.* na corrente sanguínea associada ao comprometimento de alguma víscera, como por exemplo: olhos, rins e válvulas cardíacas.²

A candidemia é considerada uma das principais causas de mortalidade em UTI e tem um índice de óbito de 40%. É o terceiro patógeno mais comumente causador de sepse em neonatos e o quarto em adultos, respondendo por 17% de todas as infecções de pacientes com hemocultura positiva.³

A sua incidência vem crescendo nos últimos anos, associada ao progresso médico e é considerada uma das mais frequentes infecções relacionadas a assistência à saúde. Estima-se que a candidíase invasiva afete mais de 250.000 pessoas em todo o mundo anualmente, causando mais de 50.000 mortes anuais.^{4,5,6}

No Brasil a taxa de incidência é de 2,5 casos para cada 1.000 internações em hospitais terciários.³ Em um estudo recente realizado no Paraná, publicado em 2021, a incidência de candidemia foi de 2,7 episódios para cada 1.000 pacientes/dia e 1,2 episódios para cada 1000 internações.⁷

Além das elevadas taxas de morbimortalidade, a candidemia tem grande importância quando se trata de custos hospitalares, pois eleva e muito o tempo de internação do doente em unidade de terapia intensiva, sendo portanto, também, considerada um problema de saúde pública.⁸

Há cerca de 15 espécies diferentes de *Candida Spp.* que podem ser causadores de infecções fúngicas em humanos. Entretanto, aproximadamente 95% dos casos de Candidíase Invasiva são causados por estes 5 tipos de *Candida Spp.*: *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, complexo *C. parapsilosis* e *C. krusei*. Dentre estes, a *C. albicans* é mais encontrada em pacientes de UTI. Entretanto, nas últimas décadas, tem-se observado um crescente de infecções por *Candida*-não-*albicans*, e as cepas formadoras de biofilmes demonstram uma taxa de mortalidade ainda maior e um pior prognóstico ao paciente.⁹ No Brasil, o complexo *Candida parapsilosis* tem sido reportado como responsável por 15 a 51% das candidemias.^{7,10-12} Nos países do hemisfério norte, ocorre principalmente em recém-nascidos e crianças.¹³ Porém, no Brasil, infecções por *Candida parapsilosis* têm sido descritas em todas as faixas etárias.¹⁰⁻¹² *Candida tropicalis* tem sido descrita como causa de infecção oportunista em pessoas com neutropenia e uso de antibióticos de amplo espectro com alteração da flora intestinal, segundo ou terceiro agente etiológico de candidemias em pessoas com leucemia.¹⁴ Ao contrário do observado na Europa e Estados Unidos, é responsável por um número substancial de casos de candidemia em pessoas não neutropênicas no Brasil.^{10-12,14-18} Saber a incidência de *Candida*-não-*albicans* tem grande relevância terapêutica porque a suscetibilidade a agentes antifúngicos varia entre as espécies.^{9,19}

A colonização com alguma espécie de *Candida* é quase sempre pré-requisito necessário para a candidíase invasiva ou a candidemia. No entanto, a colonização por si só não determina quais pacientes irão desenvolver fungemia. Outros fatores de risco são necessários, além da colonização. Mesmo com fatores de risco e colonização por alguma espécie de *Cândida*, a maioria dos pacientes não se torna candidêmico.²⁰

Fatores como exposição a antibióticos de amplo espectro, cirurgias recentes de alta complexidade, permanência prolongada em UTI, transplante de órgãos, neutropenia, presença de cateteres para alimentação nasogástrica, uso de sondas urinárias ou parenterais para diálise, neoplasias e doenças imunossupressoras são considerados fatores de risco para o desenvolvimento de candidíase invasiva.⁸ Além dos fatores de riscos externos, a predisposição genética aliada fragilidade imunológica são determinantes na incidência e prognóstico da candidemia (quadro 1).¹

Quadro 1: Fatores de risco para candidemia

Neutropenia	Transplante renal
Diabetes	Colonização por <i>Candida</i> spp.
Uso prévio de antibióticos	Nutrição parenteral total
Cateter venoso central	Pancreatite
Corticoterapia ou uso de imunossupressores	Hemodiálise
Hospitalização prolongada	Neoplasias
Internação em terapia intensiva	Cirurgias de grande porte/abdominal

Fonte: Bassetto CNG. Avaliação da incidência e fatores prognósticos de candidemias em um hospital de ensino. 2020

Esta infecção fúngica pode ter origem endógena, causada por espécies da própria microbiota do hospedeiro ou exógena, oriunda de materiais contaminados ou dos próprios profissionais de saúde. Entretanto, há que se considerar que a via endógena ainda é a mais predominante.⁸

Existem 3 rotas principais pelas quais a *Candida* obtém acesso à corrente sanguínea: Através da mucosa do trato gastrointestinal; Por meio de um cateter intravenoso; e De uma infecção localizada, como por exemplo, na pielonefrite.²⁰

A penetração através do trato gastrointestinal é provavelmente o mecanismo mais comum para as espécies de *Cândida* entrarem na corrente sanguínea. As espécies de *Cândida* fazem parte da microbiota intestinal normal e o tratamento com quimioterápicos desempenham um papel importante na penetração da *Cândida* na corrente sanguínea, por perturbar a mucosa intestinal. Os cateteres intravenosos, em especial, os cateteres centrais continuam sendo uma importante fonte de infecção sanguínea por *Cândida*. A invasão da corrente sanguínea através de uma infecção localizada é relativamente incomum, mas foi bastante descrita com origem do trato urinário.²⁰

Apesar de a penetração através do trato gastrointestinal e de soluções contaminadas serem a principal fonte de fungemia, é importante considerar que profissionais de saúde cujas mãos estejam contaminadas também contribuem para a contaminação.²⁰

As manifestações clínicas variam desde uma febre simples até o choque séptico assemelhando-se à sepse bacteriana. A febre, entretanto, é considerada o sintoma mais comum da candidemia em adultos e se caracteriza por febre que não responde a antibioticoterapia. A febre pode ter início insidioso ou pode vir acompanhada de sintomas como calafrios, mialgia, hipotensão e taquicardia.^{1,21}

Pistas clínicas para a ocorrência de disseminação hematogênica de *Cândida* incluem lesões oculares características, lesões cutâneas e, menos comumente, abscessos musculares. As lesões cutâneas tendem a aparecer repentinamente como aglomerados de pústulas indolores em uma base eritematosa; eles podem ocorrer em qualquer área do corpo. As lesões variam de pequenas pústulas a outras nodulares, de até vários centímetros de diâmetro, podendo aparecer com tecidos necróticos no centro.²²

A dificuldade diagnóstica pode ser considerada a principal responsável pelo elevado número de óbitos. Não obstante, a melhor forma de prevenção ainda é o diagnóstico precoce, sendo a coleta de hemocultura um procedimento básico para qualquer paciente com suspeita de candidemia. Entretanto, a sensibilidade da hemocultura é de 50% e o resultado só é possível após 48 horas de cultura, o que retarda o tratamento, podendo ser fator determinante para um pior prognóstico. Além disso, a baixa sensibilidade da hemocultura faz com que pacientes com infecções profundas possam não ser diagnosticados. Nos pacientes com manifestações clínicas, além da febre, a biópsia do local da lesão é considerada padrão ouro para diagnóstico de candidíase invasiva.^{2,3}

A identificação do patógeno é primordial para o início da terapia antifúngica, porém a falha na terapêutica pode ocorrer por fatores como resistência *in vitro* (intrínseca) e resistência clínica. Na resistência clínica, o fungo apresenta suscetibilidade *in vitro*, porém apresenta resistência *in vivo*. Isso ocorre quando há impossibilidade do antifúngico atingir seu alvo, por exemplo, em infecções pouco vascularizadas, em abscessos fechados ou em infecções com biofilmes.²³

Já a resistência microbiana pode ser intrínseca ou adquirida. Na resistência intrínseca, há características fenotípicas que determinam a alguns tipos de fungos resistência antes da exposição ao medicamento. Por sua vez, a resistência adquirida deve-se a mutações que ocorreram no fungo, após a exposição a determinados agentes antifúngicos.²³

OPÇÕES TERAPÊUTICAS

Apenas a remoção do cateter possível infectante não deve ser considerada como tratamento para a candidemia. O início precoce do tratamento antifúngico com a dose adequada se mostrou eficaz. A identificação do patógeno é primordial para guiar a terapia medicamentosa. Medicamentos como fluconazol e voriconazol são altamente eficazes contra grande parte das espécies de *Candida*, incluindo a *C. albicans*, porém são pouco efetivos para espécies como *C. glabrata* e *C. krusei*.²¹

Em pacientes criticamente enfermos, com suspeita de candidemia e que não respondem a antibioticoterapia, a terapia antifúngica empírica deve ser aplicada. O início da administração do antifúngico antes mesmo do resultado da hemocultura está associado ao aumento da sobrevida e melhora do prognóstico dos pacientes candidêmicos.²⁴

A duração ideal do tratamento antifúngico para candidemia ainda é incerta. Porém, para pacientes com ausência de complicações metastáticas, o tratamento foi mantido por, no mínimo duas semanas após a hemocultura se tornar negativa, na maioria dos estudos. Além disso, os pacientes devem ter os sintomas atribuídos a candidemia resolvidos antes do término da terapia medicamentosa. Para pacientes com candidemia e foco metastático faz-se necessário uma terapia medicamentosa de longa duração, além de acompanhamento com especialista.²⁵

Os agentes antifúngicos se dividem três classes diferentes e elas divergem quanto a toxicidade, mecanismo de ação, espectro e farmacocinética. São elas: polienos, triazóis e equinocandinas. A anfotericina B faz parte da classe dos polienos e a anidulafungina faz parte da classe mais moderna de medicamentos antifúngicos que é a das equinocandinas.²⁴

ANFOTERICINA B (DESOXICOLATO E FORMULAÇÕES LIPÍDICAS)

Anfotericina B desoxicolato, anfotericina B lipossomal e formulações lipídicas de anfotericina B, conforme a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais, publicada em 2021, estão incorporadas no estoque estratégico do Ministério da Saúde, sendo atualmente drogas disponíveis para o tratamento de candidíase invasivas no Sistema Único de Saúde.²⁶

Apesar da introdução de novos agentes antifúngicos, a anfotericina B continua sendo utilizada para o tratamento de muitas infecções fúngicas invasivas,²⁷ estando disponível sob a forma de anfotericina B desoxicolato e de formulações lipídicas de anfotericina B (anfotericina B lipossomal e complexo lipídico de anfotericina B) para administração por via endovenosa.²⁸

As formulações à base de lipídios de anfotericina B foram introduzidas na tentativa de reduzir as toxicidades associadas ao desoxicolato de anfotericina B, permitindo ainda o uso de doses maiores com menor ocorrência de efeitos colaterais,^{27,29,30} porém apresentam um custo maior.²⁷ Com exceção da candidíase neonatal e do tratamento de infecções do trato urinário por *Candida* spp, as formulações lipídicas da anfotericina B (principalmente a anfotericina B lipossomal) substituíram amplamente o desoxicolato de anfotericina B pela melhor tolerabilidade.⁵

Qualquer apresentação da anfotericina B pode estar associada à nefrotoxicidade, podendo ser observado declínio da taxa de filtração glomerular em até 80% dos pacientes em uso de anfotericina B desoxicolato. Formulações lipídicas de anfotericina B reduzem a sua ocorrência.³¹

Outros efeitos colaterais incluem reações relacionadas à infusão da anfotericina B, especialmente náuseas, vômitos e calafrios, são comuns durante ou após a administração endovenosa de anfotericina B desoxicolato. Febre induzida pela droga também pode ser observada, sendo as reações anafiláticas, raras.²⁷ A incidência desses efeitos colaterais é reduzida com o uso das formulações lipídicas.^{27,32}

ANIDULAFUNGINA

O tratamento para candidíase invasiva restringia-se ao uso de fármacos polienos associados aos triazóis. Entretanto, com o tempo, houve aumento de resistência das novas cepas aos azóis. Além disso, observou-se um grande poder de toxicidade dos fármacos polienos. Juntos, estes fatores, fizeram que houvesse a necessidade de incorporação de uma nova categoria de drogas antifúngicas, as equinocandinas.²⁵

A maior vantagem das equinocandinas em relação aos outros agentes antifúngicos é a atividade fungicida contra um amplo espectro de espécies de *Candida spp*, incluindo *Candida glabrata* e *Candida krusei* resistentes ao fluconazol, associada seu potencial baixo de toxicidade renal e hepática e interações medicamentosas quando comparadas aos outros antifúngicos.³³ Resistência à equinocandinas foi observada em apenas alguns casos isolados. No entanto, a resistência adquirida tem sido relatada, especialmente em cepas de *Candida glabrata*. *Candida parapsilosis* e *Candida guilliermondii* que apresentam perfis com maiores concentrações inibitórias mínimas para as equinocandinas.³⁴⁻³⁶

Atualmente, há três equinocandinas disponíveis comercialmente: a anidulafungina, a micafungina e a caspofungina.^{5,10,33,37} Entre elas, a anidulafungina é a que possui menor chance de apresentar interação com outras drogas.³³

A anidulafungina só teve seu uso aprovado em humanos em 2006, sendo, portanto, a mais recente droga no arsenal antimicótico.¹² Está disponível na apresentação como pó liofilizado de 100 mg para administração por via endovenosa.²⁸

Os efeitos adversos das equinocandinas são geralmente leves e incluem febre, tromboflebite, cefaleia e elevações leves das aminotransferases (7 a 14%) e da fosfatase alcalina (4 a 12%), porém essas alterações são menos comuns quando comparadas as formulações da anfotericina B, sendo alterações significativas das enzimas hepáticas raras.^{33,38,39} Raramente pode ocorrer sintomas relacionados a liberação de histamina associada a infusão, incluindo rash cutâneo, prurido, hipotensão arterial sistêmica, broncoespasmo e angioedema, especialmente em infusões superiores a 1,1 mg/minuto de anidulofungina.^{33,40} Febre ou dor no local de infusão ocorrem em menos de 1% dos pacientes em uso de anidulafungina.³³

Apesar de ter baixo poder de toxicidade, quando comparada com a anfotericina B, ainda resta a necessidade de aprofundar os estudos comparativos quanto à eficácia dessas duas drogas.²⁵

Neste sentido e entendendo a importância da terapêutica adequada, uma vez que a classe de drogas é limitada, como demonstrado acima, este trabalho se propõe a fazer uma análise comparativa da eficácia e segurança do uso de anidulafungina com anfotericina B (desoxicolato e formulações lipídicas).

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO PRIMÁRIO

Comparar a eficácia da Anidulafungina com Anfotericina B (desoxicolato ou formulações lipídicas) no tratamento de Candidemia e outras forma de Candidíase Invasiva.

2.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

Comparar os efeitos adversos do uso da Anidulafungina e Anfotericina B (desoxicolato ou formulações lipídicas) no tratamento de Candidemia e outras formas de Candidíase Invasiva;

Produzir um artigo e um parecer técnico científico comparando Anidulafungina e Anfoterina B (desoxicolato ou formulações lipídicas) no tratamento de Candidemia e outras formas de candidíase invasiva.

3 MÉTODOS

3.1 TIPO DE ESTUDO

Trata-se de um estudo de revisão de caráter exploratório.

3.2 PERGUNTA DA PESQUISA

A anidulafungina é eficaz e segura, quando comparada a anfotericina B (desoxicolato ou formulações lipídicas) para o tratamento de pessoas com candidíase invasiva?

3.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO DO ESTUDO

3.3.1 População de Interesse

Pessoas com diagnóstico de candidíase invasiva.

3.3.2 Tipo de intervenção

Uso de Anidulafungina no tratamento.

3.3.3 Grupo controle

Uso de Anfotericina B (desoxicolato ou formulações lipídicas) no tratamento.

3.3.4 Desfechos avaliados

- Sucesso de tratamento,
- Mortalidade,
- Eventos adversos.

3.3.5 Tipos de estudos incluídos

Estudos clínicos randomizados (estudos primários) e revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados (ECRs) bem delineados, sem falhas metodológicas importantes, considerando a hierarquia de qualidade de evidência que comparassem a eficácia ou segurança da anidulafungina em relação à anfotericina B desoxicolato ou formulações lipídicas de anfotericina B no tratamento da candidíase invasiva.

3.3.6 Tipos de estudos excluídos

Estudos observacionais e demais estudos que não atenderam ao escopo buscado de acordo com a estratégia PICO.

3.4 MÉTODOS PARA IDENTIFICAÇÃO DOS ESTUDOS

3.4.1 Base de dados eletrônica

Foram utilizadas as seguintes plataformas de busca: Medline (PUBMED), EMBASE, The Cochrane Library, Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Scopus e *Web of Science*. Visando ampliar as buscas, a literatura cinzenta também foi consultada, por meio das plataformas Google Scholar e Open Grey. Além disso, foram verificadas as referências dos artigos incluídos.

3.4.2 Estratégia de busca

Com base na pergunta PICO descrita acima, foi realizada uma busca em 31 de outubro de 2021, sem restrição de idioma. Foram utilizadas as seguintes plataformas de busca: Medline (PUBMED), EMBASE, The Cochrane Library, Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Scopus e *Web of Science*. Visando ampliar as buscas, a literatura cinzenta também foi consultada, por meio das plataformas Google Scholar e Open Grey. Além disso, foram verificadas as referências dos artigos incluídos.

Foi utilizada a Plataforma online Rayyan para Revisões Sistemáticas, como ferramenta para triagem e seleção dos estudos identificados pela busca, de modo que dois revisores pudessem fazer a triagem de maneira independente, contando com um terceiro revisor para dirimir as possíveis divergências.

O Quadro 1 detalha as estratégias de busca efetuadas em cada base de dados, bem como o número de publicações encontradas. Foi encontrado um estudo adicional na busca manual das referências dos artigos incluídos e na literatura cinzenta.

Quadro 2. Estratégia de busca nas plataformas consultadas

Plataformas de busca	Estratégia de busca	Publicações encontradas
MEDLINE (Pubmed)	"Candidiasis"[MeSH] OR (Candidiases) OR (Candida Infection) OR (Candida Infections) OR (Infection, Candida) OR (Moniliasis) OR (Moniliasis) OR "Candidiasis, Invasive"[MeSH] OR (Candidiases, Invasive) OR (Invasive Candidiases) OR (Invasive Candidiasis) AND "Anidulafungin"[MeSH] OR (1-((4R,5R)-4,5-Dihydroxy-N2-((4''-(pentyloxy)(1,1':4',1''-terphenyl)-4-yl)carbonyl)-L-ornithine)-echinocandin B) OR (LY 303366) OR (LY303366) OR (LY-303366) OR (Eraxis) AND "Amphotericin B"[MeSH] OR (Amphotericin) OR (Fungizone) OR (Amphotericin B Cholesterol Dispersion) OR (Amphotericin B Colloidal Dispersion) OR (Amphocil) OR (Amphotericin B, deoxycholate drug combination) OR (amphotericin B - deoxycholate) OR (D-AmB cpd) OR (HAM-B-DOC) OR (amphotericin B-deoxycholate) OR (amphotericin B deoxycholate)	24
EMBASE	('candidiasis'/exp OR 'candida albicans infection' OR 'candida glabrata infection' OR 'candida infection' OR 'candida invasion' OR 'candida krusei infection' OR 'candida parapsilosis infection' OR 'candida tropicalis infection' OR 'monilia infection' OR 'candidamycosis' OR 'candidiasis' OR 'candidosis' OR 'moniliasis') AND ('anidulafungin'/exp OR 'v echinocandin' OR 'anidulafungin' OR 'ecalta' OR 'eraxis' OR 'ly 303366' OR 'ly303366' OR 'ver 002' OR 'ver002') AND ('amphotericin b'/exp OR 'ambiosome' OR 'amfostat' OR 'amfotericin b' OR 'ampho moronal' OR 'ampho-moronal' OR 'amphocin' OR 'amphomoronal' OR 'amphotericin b' OR 'amphozone' OR 'b amphotericin' OR 'fungilin' OR 'sinunase') AND ('clinical trial'/exp OR 'clinical drug trial' OR 'clinical trial' OR 'major clinical trial' OR 'trial, clinical' OR 'meta analysis'/exp OR 'analysis, meta' OR 'meta analysis' OR 'meta-analysis' OR 'metaanalysis' OR 'randomized controlled trial'/exp OR 'controlled trial, randomized' OR 'randomised controlled study' OR 'randomised controlled trial' OR 'randomized controlled study' OR 'randomized controlled trial' OR 'trial, randomized controlled' OR 'comparative study'/exp OR 'comparative studies' OR 'comparative study' OR 'comparison')	320
The Cochrane Library	"Candidiasis" AND "Anidulafungin" AND "Amphotericin B"	0
LILACS	"Candidíase" or (Candidiasis) or (Candidiases) or (Candidose) or (Infecção Por Cândida) or (Monilíase) or (MH: C01.150.703.160) AND "Anidulafungina" or (Anidulafungin) or (Anidulafungina) or (Anidulafungine) or (Eraxis) or (LY 303366) or (LY-303366) or (LY303366) or (MH: D12.644.641.311.250) AND "Anfotericina B" or (Amphotericin B) or (Anfotericina B) or (Amphotéricine B) or (MH:D02.540.576.500.500)	5
Scopus	"Candidiasis" OR (Candidiases) OR (Candida Infection) OR (Candida Infections) OR (Infection, Candida) OR (Moniliasis) OR (Moniliasis) OR "Candidiasis, Invasive" OR (Candidiases, Invasive) OR (Invasive Candidiases) OR (Invasive Candidiasis) AND "Anidulafungin" OR (LY 303366) OR (LY303366) OR (LY-303366) OR (Eraxis) AND "Amphotericin B" OR (Amphotericin) OR (Fungizone) OR (Amphotericin B Cholesterol Dispersion) OR (Amphotericin B Colloidal Dispersion) OR (Amphocil) OR (Amphotericin B, deoxycholate drug	539

Plataformas de busca	Estratégia de busca	Publicações encontradas
	combination) OR (amphotericin B - deoxycholate) OR (D-AmB cpd) OR (HAmB-DOC) OR (amphotericin B-deoxycholate) OR (amphotericin B deoxycholate) AND "Comparative Study" OR (Comparative Studies) OR "Clinical Trial" OR (Intervention Study) OR "Randomized Controlled Trial" OR "Meta-Analysis"	
Web Science of	"Candidiasis" OR (Candidiasis) OR (Candida Infection) OR (Candida Infections) OR (Infection, Candida) OR (Moniliasis) OR (Moniliasis) OR "Candidiasis, Invasive" OR (Candidiasis, Invasive) OR (Invasive Candidiasis) OR (Invasive Candidiasis) AND "Anidulafungin" OR (1-((4R,5R)-4,5-Dihydroxy-N2-((4"-pentylloxy)(1,1':4',1"-terphenyl)-4-yl)carbonyl)-L-ornithine)-echinocandin B) OR (LY 303366) OR (LY303366) OR (LY-303366) OR (Eraxis) AND "Amphotericin B" OR (Amphotericin) OR (Fungizone) OR (Amphotericin B Cholesterol Dispersion) OR (Amphotericin B Colloidal Dispersion) OR (Amphocil) OR (Amphotericin B, deoxycholate drug combination) OR (amphotericin B - deoxycholate) OR (D-AmB cpd) OR (HAmB-DOC) OR (amphotericin B-deoxycholate) OR (amphotericin B deoxycholate) AND "Comparative Study" OR (Comparative Studies) OR "Clinical Trial" OR (Intervention Study) OR "Randomized Controlled Trial" OR "Meta-Analysis"	30
Total		918

3.5 SELEÇÃO E ANÁLISE DOS ESTUDOS

3.5.1 Seleção dos estudos e avaliação da qualidade metodológica

Foram encontrados 918 estudos nas bases de dados utilizadas, além de 1 estudo identificado em busca ativa de referências bibliográficas e literatura cinzenta. Foi utilizada a Plataforma online Rayyan para Revisões Sistemáticas, como ferramenta para triagem e seleção dos estudos identificados pela busca, de modo que dois revisores pudessem fazer a triagem de maneira independente, contando com um terceiro revisor para dirimir as possíveis divergências. Daquele total de 918 estudos, 310 eram duplicatas, restando 608 para triagem por título e resumo. Essa etapa excluiu 542 estudos, restando 66 estudos para análise dos textos completos. Nessa última etapa, foram excluídos, com justificativa, 64 estudos que não atendiam à pergunta PICO.

Foram incluídos, então, dois estudos para essa avaliação: Mills et al. (2009)³¹ e Wang et al. (2010)⁴¹. O estudo de Mills et al. (2009)³¹ é uma Revisão Sistemática com metanálise em rede (metanálise comparando múltiplas opções terapêuticas) com o objetivo primário de avaliar a eficácia do tratamento e o estudo de Wang et al. (2010)⁴¹ é uma Revisão Sistemática com metanálise com a finalidade de avaliar a tolerabilidade e efetividade.

Foi utilizada a ferramenta AMSTAR 2 (A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews 2)⁴² para avaliação da qualidade metodológica dos estudos de Mills et al. (2009)³¹ e Wang et al. (2010)⁴¹.

A análise dos desfechos primários e secundários de cada estudo primário foi realizada e sumarizada na tabela baseada nas Diretrizes Metodológicas: Sistema GRADE.⁴³

3.5.2 Processo de extração e análise estatística dos dados dos trabalhos incluídos

Esse trabalho incluiu dois estudos Mills et al. (2009)³¹ e Wang et al. (2010)⁴¹, que são revisões sistemáticas que comparam a anidulafungina e formulações de anfotericina B a partir de ensaios clínicos que incluíram essas drogas no tratamento de pessoas com candidíase invasiva. Porém, não foi encontrado nenhum ensaio clínico avaliando essas drogas diretamente.

Efeitos desejáveis da tecnologia

Sucesso no tratamento:

- Anidulafungina *versus* anfotericina B desoxicolato - Sem diferença significativa; OR: 1,96 (IC95%: 0,96-3,58)
- Anidulafungina *versus* anfotericina B lipossomal - Sem diferença significativa; OR: 1,44 (IC95%: 0,42-3,66).
- Eficácia absoluta (metanálise comparando múltiplas opções terapêuticas) – Favorável à anidulafungina; Anidulafungina – eficácia absoluta: 77,49% (chance de ser a melhor droga: 0,345), anfotericina B lipossomal - eficácia absoluta: 72,98% (chance de ser a melhor droga: 0,070), e anfotericina B desoxicolato - eficácia absoluta: 65,40% (chance de ser a melhor droga: 0,000).

Mills et al. (2009)³¹

Revisão sistemática com metanálise em rede (metanálise comparando múltiplas opções terapêuticas) a partir de ensaios clínicos que incluíram essas drogas no tratamento de pessoas com candidíase invasiva. Não foi observada diferença significativa entre as drogas em relação ao sucesso no tratamento: anidulafungina *versus* anfotericina B desoxicolato - OR: 1,96 (IC95%: 0,96-3,58) e anidulafungina *versus* anfotericina B lipossomal - OR: 1,44 (IC95%: 0,42-3,66). Porém, na metanálise comparando múltiplas opções terapêuticas, a anidulafungina foi a droga com maior eficácia absoluta e chance de ser a melhor droga (77,49% e 0,345, respectivamente). A anfotericina B Lipossomal apresentou eficácia absoluta de 72,98% (chance de ser a melhor droga: 0,070), e a anfotericina B desoxicolato eficácia absoluta de 65,40% (chance de ser a melhor droga: 0,000).

Tabela 1. Razão de Odds (OR) e intervalo de confiança 95% (IC95%) das taxas de respostas nas comparações de tratamentos mistos de estudos clínicos em pessoas com candidíase invasiva confirmada no estudo de Mills et al. (2009)³¹

Fármacos comparados	Odds Ratio	Intervalo de confiança 95%
Caspofungina <i>versus</i> Fluconazol	2,03	0,98-3,76
Anfotericina B deoxicolato <i>versus</i> Fluconazol	1,13	0,78-1,58
Anfotericina B lipossomal <i>versus</i> Fluconazol	1,85	0,65-4,19
Voriconazol <i>versus</i> Fluconazol	1,14	0,62-1,94
Micafungina <i>versus</i> Fluconazol	2,13	0,83-4,55
Anidulafungina <i>versus</i> Fluconazol	2,14	1,19-3,58
Itraconazol <i>versus</i> Fluconazol	1,97	0,32-6,69
Anfotericina B deoxicolato <i>versus</i> Caspofungina	0,60	0,32-1,02
Anfotericina B lipossomal <i>versus</i> Caspofungina	0,91	0,45-1,63
Voriconazol <i>versus</i> Caspofungina	0,61	0,27-1,18
Micafungina <i>versus</i> Caspofungina	1,04	0,59-1,70

Anidulafungina <i>versus</i> Caspofungina	1,18	0,45-2,56
Itraconazol <i>versus</i> Caspofungina	1,05	0,16-3,72
Anfotericina B lipossomal <i>versus</i> Anfotericina B deoxicolato	1,64	0,63-3,52
Voriconazol <i>versus</i> Anfotericina B deoxicolato	1,01	0,63-1,54
Micafungina <i>versus</i> Anfotericina B deoxicolato	1,88	0,80-3,79
Anidulafungina <i>versus</i> Anfotericina B deoxicolato	1,96	0,96-3,58
Itraconazol <i>versus</i> Anfotericina B deoxicolato	1,74	0,30-5,77
Voriconazol <i>versus</i> Anfotericina B lipossomal	0,75	0,25-1,74
Micafungina <i>versus</i> Anfotericina B lipossomal	1,18	0,81-1,68
Anidulafungina <i>versus</i> Anfotericina B lipossomal	1,44	0,42-3,66
Itraconazol <i>versus</i> Anfotericina B lipossomal	1,28	0,16-4,86
Micafungina <i>versus</i> Voriconazol	1,95	0,72-4,31
Anidulafungina <i>versus</i> Voriconazol	2,03	0,85-4,13
Itraconazol <i>versus</i> Voriconazol	1,81	0,28-6,22
Anidulafungina <i>versus</i> Micafungina	1,21	0,38-2,94
Itraconazol <i>versus</i> Micafungina	1,08	0,14-3,99
Itraconazol <i>versus</i> Anidulafungina	0,98	0,14-3,56

Fonte: Adaptada de Mills et al. (2009)³¹

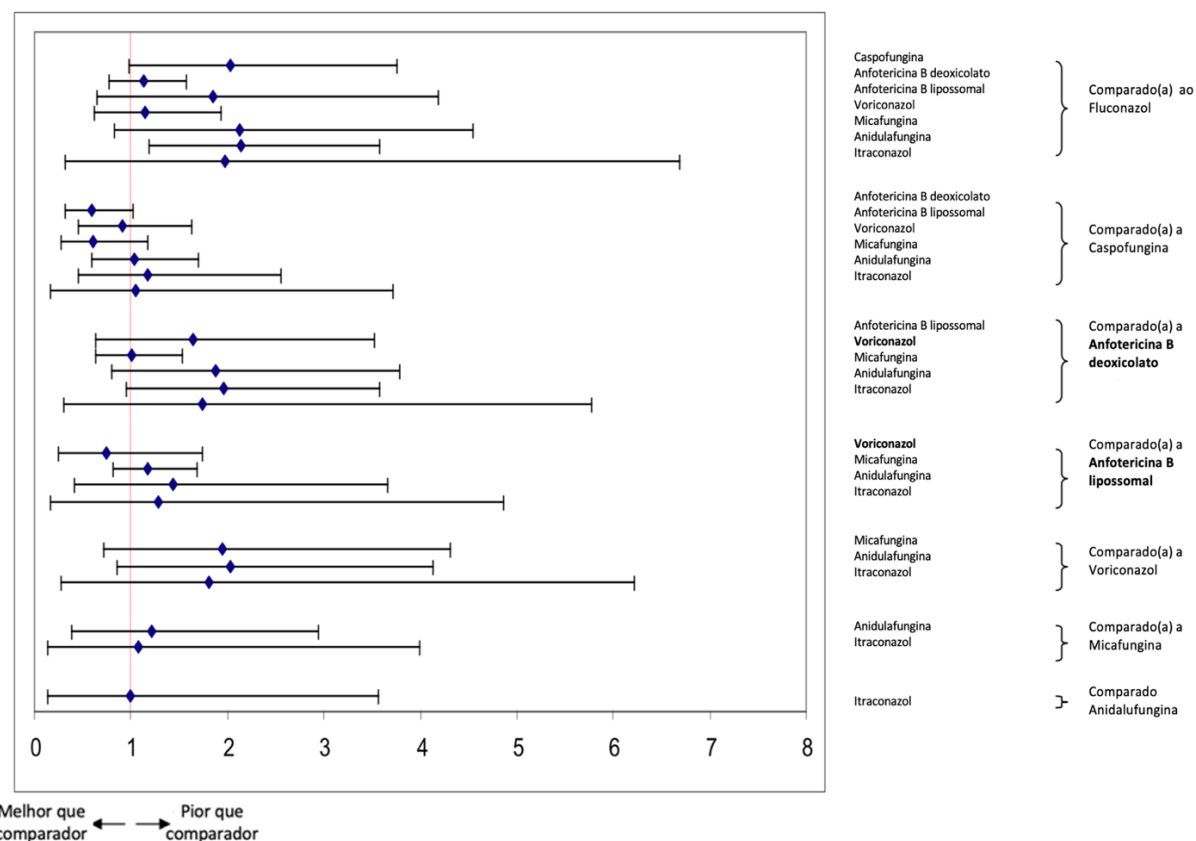


Figura 2. Taxas de resposta nas comparações de tratamentos mistos de estudos clínicos em pessoas com candidíase invasiva confirmada no estudo de Mills et al. (2009)³¹

Fonte: Adaptada de Mills et al. (2009)³¹

Mortalidade:

- Anidulafungina *versus* anfotericina B desoxicolato - Sem diferença significativa.
- Anidulafungina *versus* anfotericina B lipossomal - Sem diferença significativa.

Tabela 2. A eficácia absoluta do tratamento e a probabilidade de cada tratamento ser o melhor na análise de comparações de tratamentos mistos usando os dados de resposta dos estudos de infecção confirmada no estudo de Mills et al. (2009)³¹

Fármaco	Resposta%	Provavelmente Melhor
Fluconazol	63,00	0,000
Caspofungina	76,10	0,139
Anfotericina B deoxicolato	65,40	0,000
Anfotericina B lipossomal	72,98	0,070
Voriconazol	65,03	0,004
Micafungina	75,98	0,200
Anidulafungina	65,03	0,345
Itraconazol	75,98	0,241

Fonte: Adaptada de Mills et al. (2009)³¹

Mills et al. (2009)³¹

Revisão sistemática com metanálise em rede (metanálise comparando múltiplas opções terapêuticas) a partir de ensaios clínicos que incluíram essas drogas no tratamento de pessoas com candidíase invasiva. Não foi observada diferença significativa ao comparar anidulafungina versus anfotericina B desoxicolato e anidulafungina versus anfotericina B lipossomal. Os valores da Razão de Odds e intervalo de confiança não foram informados, porém foi disponibilizada a representação gráfica, Figura 2.

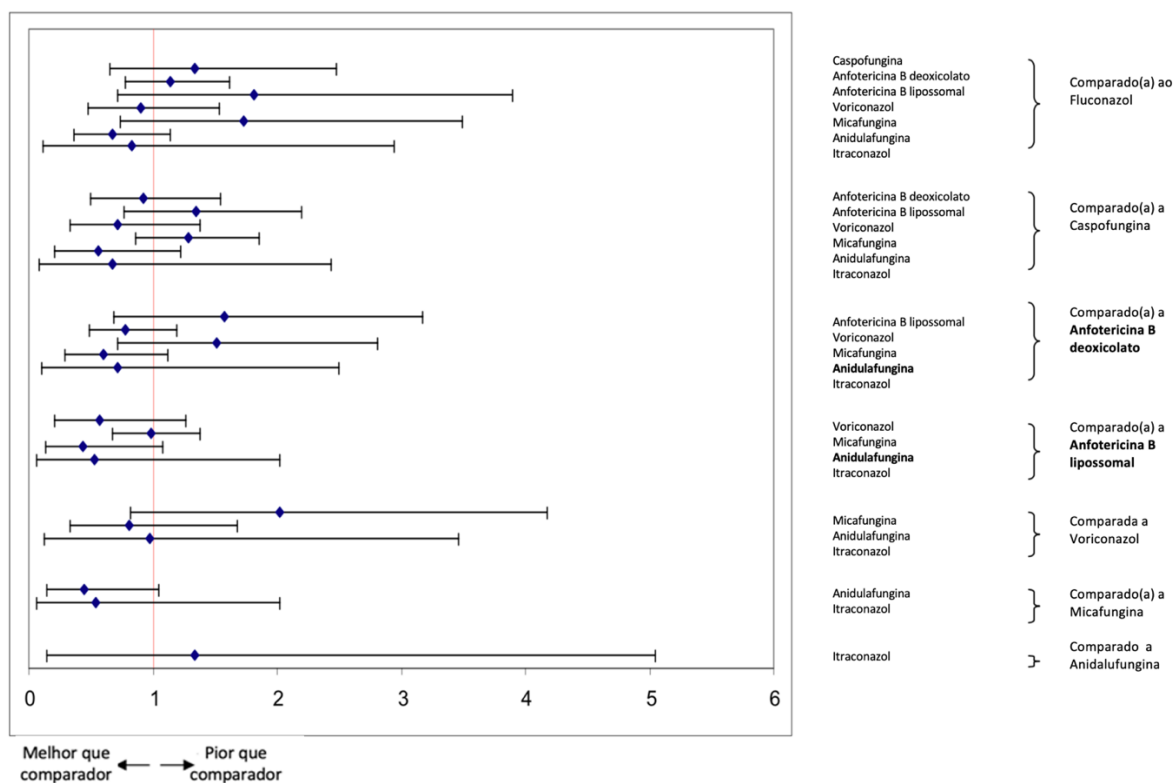


Figura 3. Mortalidade por todas as causas nas comparações de tratamentos mistos de estudos clínicos em pessoas com candidíase invasiva confirmada no estudo de Mills et al. (2009)³¹

Fonte: Adaptada de Mills et al. (2009)³¹

Efeitos indesejáveis da tecnologia

Eventos adversos

Descontinuação do tratamento por evento adverso:

- Anidulafungina *versus* formulações de anfotericina B – Sem diferença significativa; anidulafungina (OR: 8,4; IC95%: 3,6-13,1) e formulações de anfotericina B (OR: 13,4; IC95%: 8,9-17,8).

Elevação de enzimas hepáticas com necessidade de suspender a droga:

- Anidulafungina *versus* formulações de anfotericina B – Sem diferença significativa; anidulafungina (OR: 0,8; IC95%: 0,0-2,3) e formulações de anfotericina B (OR: 0,4; IC95%: 0,1-0,8).

Elevação de enzimas hepáticas sem necessidade de suspender a droga:

- Anidulafungina *versus* formulações de anfotericina B – Favorável à anidulafungina; anidulafungina (OR: 2,0; IC95%: 0,3-3,7) e formulações de anfotericina B (OR: 14,1; IC95%: 10,3-18,0).

Wang et al. (2010)⁴¹

Revisão sistemática com metanálise com objetivo de avaliar a tolerabilidade e hepatotoxicidade de agentes antifúngicos no tratamento de infecções fúngicas invasivas. Foram incluídos 39 ensaios clínicos randomizados com tratamento de 2.708 pacientes com candidíase invasiva e 866 pacientes com aspergilose invasiva. Foi observada menor incidência de elevação de enzimas hepáticas sem necessidade de suspender a droga com a anidulafungina (OR: 2,0; IC95%: 0,3-3,7) em comparação as formulações de anfotericina B (OR: 14,1; IC95%: 10,3-18,0). Porém, não foi observada diferença entre as drogas em relação a elevação de enzimas hepáticas com necessidade de suspender a droga (anidulafungina – OR: 0,8; IC95%: 0,0-2,3 / formulações de anfotericina B – OR: 0,4; IC95%: 0,1-0,8), assim como na descontinuação do tratamento por eventos adversos (anidulafungina – OR: 8,4; IC95%: 3,6-13,1 / formulações de anfotericina B – OR: 13,4; IC95%: 8,9-17,8).

Tabela 3. Descontinuação do tratamento por evento adverso e elevação de enzimas hepáticas com e sem necessidade de suspender a droga no estudo de Wang et al. (2010)⁴¹

Fármaco	Estudos incluídos (n)	Pacientes incluídos (n)	Porcentagem de pacientes com: (%)		
			Descontinuação de tratamento por efeito adverso	Elevação de enzimas hepáticas com necessidade de interrupção do tratamento	Elevação de enzimas hepáticas sem necessidade de interromper o tratamento

			Estimativa combinada	IC 95%	Estimativa combinada	IC 95%	Estimativa combinada	IC 95%
Formulações da Anfotericina B^a	41	4.775	13,4	8,9-17,8	0,4	0,1-0,8	14,1	10,3-18,0
Itraconazol	3	293	18,8	13,3-23,2	1,5	0,0-4,0	17,4	3,9-31,0
Fluconazol	10	697	2,2	0,0-4,6	0,7	0,0-1,4	9,3	4,0-14,5
Voriconazol	3	881	9,5	2,3-16,8	ND ^b	ND ^b	19,7	16,8-22,6
Anidulafungina	4	251	8,4	3,6-13,1	0,8	0,0-2,3	2,0	0,3-3,7
Caspofungina	5	1.075	3,8	2,7-5,00	0,2 ^c	0,1-0,4 ^c	7,0	4,1-9,9
Micafungina	3	666	3,6	2,2-5,0	2,7	0,7-4,6	3,0	1,0-5,1

Legenda: IC 95%: Intervalo de confiança 95%

^a Formulações incluídas: anfotericina B deoxicolata, anfotericina B dispersão coloidal, complexo lipídico de anfotericina B e anfotericina B lipossomal.

^b Não disponível

^c Ajustado pelo método de Wald

Fonte: Adaptada de Wang et al. (2010)⁴¹

3.6 AVALIAÇÃO RISCO DE VIÉS E QUALIDADE DA EVIDÊNCIA

As duas revisões sistemáticas incluídas nesta pesquisa foram avaliadas como sendo de baixa qualidade metodológica. A avaliação AMSTAR das duas revisões incluídas pode ser descrita da seguinte forma:

1. Componente PICO na pergunta de pesquisa e critérios de inclusão: ambas as revisões incluíram.
2. Apenas Wang (2010)⁴¹ apresentou um protocolo pré-estabelecido.

As duas revisões sistemáticas incluídas no presente estudo foram avaliadas como sendo de baixa qualidade metodológica. A avaliação AMSTAR das duas revisões incluídas pode ser descrita da seguinte forma:

1. Componente PICO na pergunta de pesquisa e critérios de inclusão: ambas as revisões incluíram.
2. Apenas Wang (2010)⁴¹ apresentou um protocolo pré-estabelecido.
3. Ambas as revisões explicaram sobre o desenho de estudo a ser incluído.
4. Wang (2010)⁴¹ realizou uma estratégia de busca abrangente; Mills et al. (2009)³¹ a realizou parcialmente.
5. Ambas as revisões realizaram a seleção e extração de dados dos estudos por pelo menos dois avaliadores independentes;
6. Somente Mills et al. (2009)³¹ apresentou uma lista dos estudos excluídos.
7. Mills et al. (2009)³¹ apresentou os estudos incluídos detalhadamente; Wang (2010)⁴¹ apresentou de forma parcial.
8. Mills et al. (2009)³¹ não utilizou uma forma satisfatória para avaliação do risco de viés e Wang (2010)⁴¹ o fez parcialmente.
9. Nenhuma das revisões abordou o financiamento dos estudos incluídos.
10. Ambas as revisões combinaram os resultados de forma apropriada, porém nenhuma delas avaliou o impacto do risco de viés no resultado da análise ou da síntese de evidência.

11. Nenhuma das revisões levou em consideração o risco de viés ao interpretar e discutir os resultados. Apenas Mills et al. (2009)³¹ abordou a heterogeneidade nos resultados. O viés de publicação não foi mencionado por nenhuma das revisões.
12. Apenas Mills et al. (2009)³¹ relatou a fonte de conflito de interesse.⁴²

Com o objetivo de avaliar a confiança na evidência analisada, foi aplicado o sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE).⁴² Para as comparações: “Efeito da Anidulafungina *versus* Anfotericina B desoxicolato” e “Efeito da Anidulafungina *versus* Anfotericina B lipossomal”, o grau de evidência foi moderado para o sucesso no tratamento, mortalidade por todas as causas, eficácia absoluta e chance de ser a melhor droga. Para a comparação: “Efeito da Anidulafungina *versus* Anfotericina B lipossomal e desoxicolato”, o grau de evidência foi moderado para efeito da anidulafungina e formulações de anfotericina B para os desfechos: descontinuação do tratamento por evento adverso, elevação das enzimas hepáticas com necessidade de suspender a droga, elevação de enzimas hepáticas sem necessidade de suspender a droga. A avaliação da evidência está descrita nos quadros abaixo para cada comparação.

Quadro 4. Avaliação da qualidade da evidência, a partir da ferramenta GRADE. Comparação: Anidulafungina comparada a Anfotericina B desoxicolato para candidíase invasiva.

Avaliação da Certeza							Nº de pacientes		Efeito		Grau de Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Anidulafungina	Anfotericina B desoxicolato	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
Sucesso no Tratamento												
1	Revisão sistemática	Grave ^a	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	Não relatado	Não relatado	OR (0.96 para 3.58)	1.96 para 2 menos por 1.000 (de menos para menos)	⊕⊕⊕○ Moderada	CRÍTICO
Mortalidade por todas as causas												
1	Revisão sistemática	Grave ^a	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	Não relatado	Não relatado	Sem diferença significativa (valores do OR e IC95% não informados no estudo)		⊕⊕⊕○ Moderada	CRÍTICO
Eficácia absoluta/ Chance de ser a melhor droga												
1	Revisão sistemática	Grave ^a	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	Não relatado	Não relatado	Anidulafungina: 77,49% (probabilidade de ser a melhor: 0,345) Anfotericina B desoxicolato - 65,40% (probabilidade de ser a melhor: 0,000)		⊕⊕⊕○ Moderada	CRÍTICO

Legenda: OR: Odds ratio; IC 95%: Intervalo de confiança 95%
^a Revisão sistemática classificada como "Baixa" segundo a ferramenta AMSTAR 2.

Quadro 5. Avaliação da qualidade da evidência, a partir da ferramenta GRADE. Comparação: Anidulafungina comparada a Anfotericina B lipossomal para Candidíase invasiva

Legenda: OR: Razão de Odds; IC95%: intervalo de confiança 95%

^a Revisão sistemática classificada como "Baixa" segundo a ferramenta AMSTAR 2.

Avaliação da certeza							Nº de pacientes		Efeito		Grau de certeza	Importância
Nº de estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Anidulafungina	Anfotericina B lipossomal	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Sucesso no Tratamento												
11	Ensaios clínicos randomizados	Grave ^a	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	Não relatado	Não relatado	OR 1.44 (0.42 para 3.66)	1 menos por 1.000 (de 4 menos para 0 menos)	⊕⊕⊕○ Moderada	CRÍTICO
Mortalidade por todas as causas												
11	Ensaios clínicos randomizados	Grave ^a	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	Não relatado	Não relatado	Anidulafungina versus anfotericina B desoxicolato – Sem diferença significativa (valores do OR e IC 95% não informados no estudo)		⊕⊕⊕○ Moderada	CRÍTICO
Eficácia absoluta / Chance de ser a melhor droga												
11	Ensaios clínicos randomizados	Grave ^a	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	Não relatado	Não relatado	Anidulafungina: 77,49% (probabilidade de ser a melhor: 0,345) Anfotericina B lipossomal: 72,98% (probabilidade de ser a melhor: 0,070)		⊕⊕⊕○ Moderada	CRÍTICO

Quadro 6. Avaliação da qualidade da evidência, a partir da ferramenta GRADE. Comparação: Anidulafungina comparada a Anfotericina B lipossomal / Anfotericina B deoxicolato para Candidíase invasiva

Grau de certeza							Nº de pacientes			Efeito		Grau de certeza	Importância
Nº de estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Anidulafungina	Anfotericina lipossomal Anfotericina deoxicolato	B / B	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
Descontinuação do tratamento por evento adverso - Anidulafungina													
11	Revisão sistemática	Grave ^a	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	251	-----		OOR 8.4 (3.6 a 13.1)	8 menos por 1.000 (de 13 menos para 4 menos)	⊕⊕⊕○ Moderada	CRÍTICO
Elevação de enzimas hepáticas com necessidade de suspender a droga - Anidulafungina													
	Revisão sistemática	Grave ^a	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	251	-----		OOR 0.8 (0.0 a 2.3)	1 menos por 1.000 (de 2 menos para --)	⊕⊕⊕○ Moderada	CRÍTICO
Elevação de enzimas hepáticas sem necessidade de suspender a droga - Anidulafungina													
21	Revisão sistemática	Grave ^a	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	251	-----		OR 2.0 (0.3 a 3.7)	2 menos por 1.000 (de 4 menos para 0 menos)	⊕⊕⊕○ Moderada	IMPORTANTE
Elevação de enzimas hepáticas sem necessidade de suspender a droga - Formulações de anfotericina B													
21	Revisão sistemática	Grave ^a	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	-----	4775		OR 14.1 (10.3 a 18.0)	0 menos por 1.000 (de 0 menos para 0 menos)	⊕⊕⊕○ Moderada	IMPORTANTE
Elevação de enzimas hepáticas com necessidade de suspender a droga - Formulações de anfotericina B													
21	Revisão sistemática	Grave ^a	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	-----	4775		OR 0.4 (0.1 a 0.8)	0 menos por 1.000 (de 0 menos para 0 menos)	⊕⊕⊕○ Moderada	CRÍTICO
Descontinuação do tratamento por evento adverso - Formulações de anfotericina B													
21	Revisão sistemática	Grave ^a	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	-----	4775		13.4 (8.9 a 17.8)	0 menos por 1.000 (de 0 menos para 0 menos)	⊕⊕⊕○ Moderada	CRÍTICO

Legenda: OR: Razão de Odds; IC 95%: intervalo de confiança 95%

^a Revisão sistemática classificada como "Baixa" segundo a ferramenta AMSTAR

4 BIBLIOGRAFIA

- 1 Barbosa RNF. Candidemia em unidade de terapia intensiva: estudo epidemiológico multicêntrico associado ao perfil fenotípico e genotípico dos fatores de virulência. Recife. Tese [Doutorado em Medicina Tropical] - Universidade Federal de Pernambuco; 2019.
- 2 Kauffman CA. Clinical manifestations and diagnosis of candidemia and invasive candidiasis in adults. 2018 [acessado em]. Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-candidemia-and-invasive-candidiasis-in-adults>
- 3 Bassetto CNG. Avaliação da incidência e fatores prognósticos de candidemias em um hospital de ensino. Botucatu. Dissertação [Mestrado em Doenças Tropicais] - Universidade Estadual Paulista; 2020.
- 4 Arendrup MC. Epidemiology of invasive candidiasis. *Curr Opin Crit Care* 2010;16(5):445-52.
- 5 Kullberg BJ, Arendrup MC. Invasive Candidiasis. *N Engl J Med*. 2015;373(15):1445-56.
- 6 Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM et al. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis*. 2004 Aug 1;39(3):309-17. Erratum in: *Clin Infect Dis*. 2004;39(7):1093. Erratum in: *Clin Infect Dis*. 2005;40(7):1077
- 7 de Oliveira CS, Colombo AL, Francisco EC et al. Clinical and epidemiological aspects of Candidemia in eight medical centers in the state of Parana, Brazil: Parana Candidemia Network. *Braz J Infect Dis*. 2021;25(1):101041.
- 8 Rosa CF. Candidemia em hospitais de alta complexidade no Brasil: revisão narrativa da literatura. Florianópolis. TCC [Graduação em Farmácia] - Universidade Federal de Santa Catarina; 2021.
- 9 Cardoso CM. Candidemia por *Candida Glabrata*: revisão de literatura. Porto Alegre. TCC [Especialista em Microbiologia Clínica] - Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2020.
- 10 Colombo AL, Guimarães T, Camargo LF et al. Brazilian guidelines for the management of candidiasis - a joint meeting report of three medical societies: Sociedade Brasileira de Infectologia, Sociedade Paulista de Infectologia and Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. *Braz J Infect Dis*. 2013;17(3):283-312.
- 11 Colombo AL, Nucci M, Park BJ et al. Epidemiology of candidemia in Brazil: a nationwide sentinel surveillance of candidemia in eleven medical centers. *J Clin Microbiol*. 2006;44(8):2816–23.

- 12 Godoy P, Tiraboschi IN, Severo LC et al. Species distribution and antifungal susceptibility profile of *Candida* spp. bloodstream isolates from Latin American hospitals. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2003;98(3):401–5.
- 13 Pfaller MA. Nosocomial candidiasis: emerging species, reservoirs and modes of transmission. *Clin Infect Dis*. 1996;22(Suppl 2):S89–94.
- 14 Colombo AL, Guimarães T, Silva LR et al. Prospective observational study of candidemia in São Paulo, Brazil: incidence rate, epidemiology, and predictors of mortality. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2007;28(5):570–6.
- 15 Costa SF, Marinho I, Araújo EA et al. Nosocomial fungaemia: a 2-year prospective study. *J Hosp Infect*. 2000;45(1):69–72.
- 16 Colombo AL, Nucci M, Salomão R et al. High rate of nonalbicans candidemia in Brazilian tertiary care hospitals. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 1999;34(4):281–6.
- 17 Goldani LZ, Mario PS. *Candida tropicalis* fungemia in a tertiary care hospital. *J Infect*. 2003;46(3):150–60.
- 18 Wingard JR. Importance of *Candida* species other than *C. albicans* as pathogens in oncology patients. *Clin Infect Dis*. 1995;20(1):115–25.
- 19 Moncada PA, Candelo KD, Sierra-Ruiz M, et al. Infección invasiva por *Candida* spp. En pacientes inmunocomprometidos: Descripción de curso clínico experiencia diagnóstica, manejo y seguimiento en centro de alta complejidad. 2020 [acessado em 25 de Maio de 2020] Disponível em http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0123-93922020000300143&lng=en
- 20 Kauffman CA. Epidemiology and pathogenesis of candidemia in adults. *UpToDate*. 2012;1–6.
- 21 Taieb F, Méchaï F, Lefort A, et al. Management of candidemia and invasive candidiasis. *La Rev Med interne*. 2011;32(3):173–180.
- 22 Kauffman CA. Overview of *Candida* infections. *UpToDate®*. 2016;1–7.
- 23 Vieira AJH, Santos JI dos. Mecanismos de resistência de *Candida albicans* aos antifúngicos anfotericina B, fluconazol e caspofungina. *BJCA*. 2017;49(3):235–9.
- 24 Gehring G, Carrilho C, Pelisson M, et al. Candidemia: Revisão Bibliográfica. *J Infect Control*. 2016;4(4):1–19
- 25 Hatwig C. Obtenção de Cepas Multirresistentes de *Candida Glabrata* através de Indução de Resistência à Anidulafungina em Células Planctônicas e de Biofilme. Porto Alegre. Dissertação [Mestrado em Ciências Farmacêuticas] - Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2017.
- 26 Brasil. Ministério da Saúde. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais 2020. Brasília: Ministério da Saúde, 2022 [acessado em março de 2022]. Disponível em https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/sctie/daf/20210367-rename-2022_final.pdf

- 27 Drew RH. Pharmacology of amphotericin B. Uptodate.com [Internet]. 2021. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-amphotericin-b?topicRef=2459&source=see_link.
- 28 Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consultas. Brasília: ANVISA [Internet]. 2021. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351533487201467/?substancia=789>.
- 29 Wong-Beringer A, Jacobs RA, Guglielmo BJ. Lipid formulations of amphotericin B: clinical efficacy and toxicities. *Clin Infect Dis*. 1998;27(3):603-18.
- 30 Slain D. Lipid-based amphotericin B for the treatment of fungal infections. *Pharmacotherapy*. 1999;19(3):306-23
- 31 Mills EJ, Perri D, Cooper C, Nachega JB, Wu P, Tleyjeh I, et al. Antifungal treatment for invasive *Candida* infections: a mixed treatment comparison meta-analysis. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, 2009 [acessado em dezembro de 2021]; 8 (23): 1-11. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2713200/pdf/1476-0711-8-23.pdf> doi:10.1186/1476-0711-8-23.
- 32 Walsh TJ, Finberg RW, Arndt C et al. Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. *N Engl J Med*. 1999;340(10):764-71.
- 33 Lewis R. Pharmacology of echinocandins. Uptodate.com [Internet]. 2021. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-echinocandins?search=candida&topicRef=2430&source=see_link
- 34 Brandt ME, Lockhart SR. Recent Taxonomic Developments with *Candida* and Other Opportunistic Yeasts. *Curr Fungal Infect Rep*. 2012;6(3):170-177.
- 35 Alexander BD, Johnson MD, Pfeiffer CD et al. Increasing echinocandin resistance in *Candida glabrata*: clinical failure correlates with presence of FKS mutations and elevated minimum inhibitory concentrations. *Clin Infect Dis*. 2013;56(12):1724-32. Erratum in: *Clin Infect Dis*. 2014;58(5):754.
- 36 Shields RK, Nguyen MH, Press EG et al. Rate of FKS Mutations among Consecutive *Candida* Isolates Causing Bloodstream Infection. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59(12):7465-70. Erratum in: *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60(3):1954.
- 37 Pappas PG, Lionakis MS, Arendrup MC et al. Invasive candidiasis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:18026. doi: 10.1038/nrdp.2018.26. PMID: 29749387.
- 38 Kaufmann C. Management of candidemia and invasive candidiasis in adults. Uptodate.com [Internet]. 2021. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/management-of-candidemia-and-invasive-candidiasis-in-adults?search=amphotericin%20b&topicRef=476&source=see_link

- 39 Bennett JE. Echinocandins for candidemia in adults without neutropenia. *N Engl J Med*. 2006 Sep 14;355(11):1154-9.
- 40 Denning DW. Echinocandin antifungal drugs. *Lancet*. 2003 Oct 4;362(9390):1142-51
- 41 Wang JL, Chang CH, Young-Xu Y, et al. Systematic review and meta-analysis of the tolerability and hepatotoxicity of antifungals in empirical and definitive therapy for invasive fungal infection. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54(6):2409-2419. doi:10.1128/AAC.01657-09.
- 42 Shea B J, Reeves B C, Wells G, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both *BMJ* 2017; 358: j4008. doi:10.1136/bmj.j4008.
- 43 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência e Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas : Sistema GRADE – Manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. In: Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência e Tecnologia e Insumos Estratégicos, editor. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. p. 72.

Produto 1- Artigo científico a ser encaminhado para publicação da revista ESCS-EDU

Anidulafungina versus anfotericina B no tratamento de candidemia e outras formas de candidíase invasiva: uma revisão de escopo

Resumo

INTRODUÇÃO: A Candidemia é considerada uma das principais causas de mortalidade em UTI, tendo um índice de óbito em torno de 40%. Além disso é responsável por elevar o custo das internações. Nesse sentido, é relevante a otimização dos recursos terapêuticos, visando um melhor prognóstico e redução de custos em saúde. **OBJETIVO:** Avaliar a eficácia e segurança da anidulafungina comparada a anfotericina B (desoxicolato e formulações lipídicas) no tratamento de candidemia e outras forma de candidíase invasiva **MÉTODOS:** Foi realizada uma revisão de escopo com busca de ensaios clínicos e revisões sistemáticas nas bases de dados Medline (PUBMED), EMBASE, The Cochrane Library, Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Scopus e Web of Science até 31 de outubro de 2021, sem restrição de linguagem ou data da publicação. Foi realizada ainda busca na literatura cinzenta por meio das plataformas Google Scholar e Open Grey. Além disso, foi realizada busca manual nas referências dos artigos incluídos. Foi utilizada a Plataforma online Rayyan® para Revisões Sistemáticas, como ferramenta para triagem e seleção dos estudos identificados pela busca. Os artigos considerados elegíveis foram incluídos na etapa de avaliação do risco de viés por meio da Ferramenta da Colaboração Cochrane para avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados (Risk of bias in randomized trials - RoB 2) no caso de ensaios clínicos ou pela ferramenta A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews 2 (AMSTAR 2) no caso de revisões sistemáticas. A avaliação da qualidade da evidência foi realizada por meio do emprego do instrumento GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation). **RESULTADOS:** Foram encontrados 918 estudos nas bases de dados utilizadas, dos quais, 310 eram duplicatas, restando 608 para triagem por título e resumo. Essa etapa excluiu 542 estudos, restando 66 estudos para análise dos textos completos. Nessa última etapa, foram excluídos 64 estudos que não atendiam à pergunta da pesquisa, sendo incluídos dois artigos científicos, que correspondem a duas revisões sistemáticas que comparam a anidulafungina e formulações de anfotericina B a partir de ensaios clínicos que incluíram essas drogas no tratamento de pessoas com candidíase invasiva. Foi observada que há evidência moderada favorável ao uso da tecnologia anidulafungina para a eficácia absoluta / chance de ser a melhor droga (anidulafungina - 77,49% / 0,345, anfotericina B lipossomal - 72,98% / 0,070 e anfotericina B desoxicolato: 65,40% / 0,000). Não houve diferença significativa em relação a mortalidade. Nos eventos adversos, houve menor incidência de elevação de enzimas hepáticas sem necessidade de suspender a droga no tratamento com anidulafungina comparado aos tratamentos com formulações da anfotericina B. Não houve diferença

em relação à elevação de enzimas hepáticas com necessidade de suspender a droga e descontinuação do tratamento por evento adverso. Ensaio clínico randomizado comparando outra droga da mesma classe com a anfotericina B mostrou que a micafungina foi tão eficaz e mais bem tolerada (menor incidência de disfunção renal e eventos adversos que levassem a descontinuação do tratamento) do que a anfotericina B lipossomal. Porém, salienta-se que não foram encontrados ensaios clínicos comparando diretamente a anidulafungina e formulações de anfotericina B em pessoas com candidíase invasiva. **CONCLUSÃO:** Há evidência moderada favorável ao uso da tecnologia anidulafungina para a eficácia absoluta / chance de ser a melhor droga. Não houve diferença significativa em relação a mortalidade. Nos eventos adversos, houve menor incidência de elevação de enzimas hepáticas sem necessidade de suspender a droga no tratamento com anidulafungina comparado aos tratamentos com formulações da anfotericina B. Esta pesquisa tem potencial de impacto nacional pela recomendação e inclusão da anidulafungina na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais do SUS para o tratamento da candidemia e outras formas de candidíase invasiva.

Abstract

INTRODUCTION: Candidemia is considered one of the main causes of mortality in ICUs, with a death rate of around 40%. In addition, it is responsible for raising the cost of hospitalizations. In this sense, the optimization of therapeutics is relevant, to have a better adjustment and cost reduction in health. **OBJECTIVE:** To evaluate the efficacy and safety of anidulafungin compared to amphotericin B (deoxycholate and lipid formulations) in the treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis. **METHODS:** A scoping review was performed, searching for clinical trials and systematic reviews in Medline (PUBMED), EMBASE, The Cochrane Library, Latin American and Caribbean Literature on Health Sciences (LILACS), Scopus and Web of Science until October 31, 2021, without restriction on language or publication date. A search was also carried out in the gray literature using the Google Scholar and Open Gray platforms. In addition, a manual search was performed in the references of the included articles. The Rayyan Online Platform for Systematic Reviews was used as a tool for screening and selecting the studies identified by the search. Articles considered eligible were included in the risk of bias assessment step using the Cochrane Collaboration Tool to assess the risk of bias in randomized clinical trials (RoB 2) in the case of clinical trials or by the tool The Measurement Tool to Assess Systematic Reviews 2 (AMSTAR 2) in the case of systematic reviews. The evaluation of the quality of the evidence was performed using the GRADE instrument (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation). **RESULTS:** 918 studies were found in the databases used, of which 310 were duplicates, leaving 608 for screening by title and abstract. This step excluded 542 studies, leaving 66 studies for full text analysis. In this last stage, 64 studies that did not answer the research question were excluded, and two scientific articles were included, which correspond to two systematic reviews that compare anidulafungin and amphotericin B formulations from clinical trials that included these drugs in the treatment of people with invasive candidiasis. It was observed that there is moderate evidence favorable to the use of anidulafungin technology for absolute efficacy / chance of being the best drug (anidulafungin - 77.49% / 0.345, liposomal amphotericin B - 72.98% / 0.070 and

amphotericin B deoxycholate: 65, 40% / 0.000). There was no significant difference in terms of mortality. In adverse events, there was a lower incidence of elevation of liver enzymes without the need to discontinue the drug in the treatment with anidulafungin compared to treatments with amphotericin B formulations. adverse event treatment. A randomized clinical trial comparing another drug of the same class with amphotericin B showed that micafungin was as effective and better tolerated (lower incidence of renal dysfunction and adverse events leading to discontinuation of treatment) than liposomal amphotericin B. However, it should be noted that no clinical trials were found directly comparing anidulafungin and amphotericin B formulations in people with invasive candidiasis. **CONCLUSION:** There is moderate evidence favorable to the use of anidulafungin technology for absolute efficacy/chance of being the best drug. There was no significant difference in terms of mortality. In adverse events, there was a lower incidence of elevation of liver enzymes without the need to suspend the drug in treatment with anidulafungin compared to treatments with amphotericin B formulations. SUS for the treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis.

Introdução

As infecções fúngicas invasivas são complicações frequentemente encontradas em pacientes gravemente enfermos internados em uma Unidade de Terapia Intensiva (UTI). Há diversos fatores de risco para o aparecimento dessas infecções, entre os quais, a antibioticoterapia de amplo espectro, o rompimento de barreiras naturais devido a cirurgias ou implante de dispositivos invasivos.¹

As fungemias são uma das principais causas de morbidade e mortalidade entre os pacientes gravemente enfermos, sendo observado índice de mortalidade por candidemia entre 42% e 63%. Além disso, há que se falar no aumento da carga econômica devido a permanência prolongada na UTI, custo dos medicamentos antifúngicos e uso geral dos recursos hospitalares.²

A infecção de corrente sanguínea por *Candida Spp.* (candidemia) é considerada a infecção fúngica invasiva mais comum em pacientes gravemente enfermos. Em subgrupos específicos, por exemplo, pacientes cirúrgicos abdominais, outras formas de infecções fúngicas invasivas também são frequentes, como a candidíase intra-abdominal sozinha ou combinada com a candidemia.³

No Brasil, a taxa de incidência de fungemia é de 2,5 casos para cada 1.000 internações em hospitais terciários, sendo verificado crescimento de casos nos últimos anos e, atualmente, é considerada uma das infecções mais frequentes relacionadas a assistência à saúde.⁴

Dentre os agentes antifúngicos mais utilizados estão as equinocandinas, de cuja classe de medicamentos faz parte a anidulafungina, tendo seu uso em humanos aprovado pelo FDA (Food and Drug Administration) em 2006.^{4, 5}

A maior vantagem das equinocandinas em relação aos outros agentes antifúngicos é a atividade fungicida contra um amplo espectro de espécies de *Candida spp.*, incluindo a *Candida glabrata* e a *Candida krusei* resistentes ao fluconazol. Ademais, apresentam baixo potencial de toxicidade renal e hepática e interações medicamentosas quando comparadas aos outros antifúngicos.⁵

Entre as equinocandinas, a anidulafungina é a que possui menor chance de apresentar interação com outras drogas.⁶ Ademais, apresenta farmacocinética com eliminação linear previsível e relativamente estável em uma ampla faixa de idade, peso, sexo e condições clínicas, não sendo metabolizada, mas sim eliminada por degradação espontânea lenta, resultando em meia-vida terminal de 40 a 50 horas.⁷ Pode ser utilizada em pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave, sem necessidade de ajuste de dose.^{5,6}

Os consensos de sociedades científicas de Infectologia têm recomendado a anidulafungina como droga de primeira linha para tratamento da candidíase invasiva, sendo opção terapêutica inicial em várias condições.⁷⁻¹⁴ Entretanto, apesar dessas recomendações, até o momento, a anidulafungina não está incluída no estoque estratégico do Ministério da Saúde do Brasil, conforme a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), publicada em 2022, assim como as outras drogas de sua classe, a micafungina e a caspofungina.¹⁵

Outra opção terapêutica, a anfotericina B, é um antifúngico da classe dos polienos de amplo espectro, incluindo a maioria das espécies da *Candida spp* e do *Aspergillus spp*, e fungos da ordem Mucorales.^{16, 17} O desenvolvimento de resistência secundária a anfotericina B é rara.⁹ Além disso, *Candida lusitanae*, *Aspergillus terreus*, *Scedosporium spp*, alguns *Fusarium spp* e os fungos dermatófitos que causam a cromoblastomicose geralmente são resistentes a esse agente antifúngico.⁷

16-19

Apesar da introdução de novos agentes antifúngicos, a anfotericina B continua sendo utilizada para o tratamento de muitas infecções fúngicas invasivas,¹⁵ estando disponível sob a forma de anfotericina B desoxicolato e de formulações lipídicas de anfotericina B (anfotericina B lipossomal e complexo lipídico de anfotericina B) para administração por via endovenosa.²⁰

A Anfotericina B desoxicolato, anfotericina B lipossomal e formulações lipídicas de anfotericina B estão incluídas na RENAME, publicada em 2022 sendo, atualmente, as drogas disponíveis para o tratamento de candidíase invasivas no Sistema Único de Saúde.¹⁵

Por estar relacionada ao aumento de morbimortalidade e aumento de custos em saúde é de considerável importância o desenvolvimento de agentes seguros e eficazes para o tratamento de infecções por *Candida*.³ Por outro lado, a limitação de agentes antifúngicos existentes (apenas 3 classes distintas: triazóis, polienos e equinocandinas) e o desenvolvimento de resistência microbiana a estes agentes faz com que haja uma grande preocupação com a terapêutica adequada e oportuna.^{3,5,8,9}

Sendo assim, esse estudo teve como objetivo analisar as evidências científicas disponíveis relacionadas a eficácia e a segurança do medicamento anidulafungina comparado a anfotericina B (desoxicolato ou formulação lipídica) para pessoas com candidemia e outras formas de candidíase invasiva, visando auxiliar na tomada de decisão quanto ao tratamento da candidíase invasiva no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS).

Metodologia

O presente estudo trata-se de um estudo de revisão de caráter exploratório que teve a seguinte pergunta como pergunta norteadora da pesquisa: A anidulafungina é eficaz e segura, quando comparada a anfotericina B (desoxicolato ou formulações lipídicas) para o tratamento de pessoas com candidíase invasiva?

Com base na pergunta acima e utilizando a estratégia PICO descrita no quadro abaixo, foi realizada uma busca em 31 de outubro de 2021, sem restrição de idioma nas seguintes plataformas de busca: Medline (PUBMED), EMBASE, The Cochrane Library, Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Scopus e *Web of Science*.

Quadro 1. Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo demandante.

População	Pessoas com diagnóstico de candidíase invasiva
Intervenção (tecnologia)	Anidulafungina
Comparador	Anfotericina B (desoxicolato ou complexo lipídico)
Desfechos (Outcomes)	Sucesso de tratamento, Mortalidade, Eventos adversos
Tipo de estudo	Revisão sistemática, Ensaio clínico randomizado

Visando ampliar as buscas, a literatura cinzenta também foi consultada, por meio das plataformas Google Scholar e Open Grey. Além disso, foram verificadas as referências dos artigos incluídos.

Foram incluídos na presente pesquisa: Estudos clínicos randomizados (estudos primários) e revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados (ECRs) bem delineados, sem falhas metodológicas importantes, considerando a hierarquia de qualidade de evidência que comparassem a eficácia ou segurança da anidulafungina em relação à anfotericina B desoxicolato ou formulações lipídicas de anfotericina B no tratamento da candidíase invasiva.

Foram excluídos estudos observacionais e demais estudos que não atenderam ao escopo buscado de acordo com a estratégia PICO.

Foi utilizada a Plataforma online Rayyan para Revisões Sistemáticas, como ferramenta para triagem e seleção dos estudos identificados pela busca, de modo que dois revisores pudessem fazer a triagem de maneira independente, contando com um terceiro revisor para dirimir as possíveis divergências.

O Quadro 2 detalha as estratégias de busca efetuadas em cada base de dados, bem como o número de publicações encontradas. Foi encontrado um estudo adicional na busca manual das referências dos artigos incluídos e na literatura cinzenta.

Quadro 2. Estratégia de busca nas plataformas consultadas

Plataformas de busca	Estratégia de busca	Publicações encontradas
MEDLINE (Pubmed)	"Candidiasis"[MeSH] OR (Candidiases) OR (Candida Infection) OR (Candida Infections) OR (Infection, Candida) OR (Moniliasis) OR (Moniliasis) OR "Candidiasis, Invasive"[MeSH] OR (Candidiases, Invasive) OR (Invasive Candidiases) OR (Invasive Candidiasis) AND "Anidulafungin"[MeSH] OR (1-((4R,5R)-4,5-Dihydroxy-N2-((4"-pentylloxy)(1,1':4',1"-terphenyl)-4-yl)carbonyl)-L-ornithine)-echinocandin B) OR (LY 303366) OR (LY303366) OR (LY-303366) OR (Eraxis) AND "Amphotericin B"[MeSH] OR (Amphotericin) OR (Fungizone) OR (Amphotericin B Cholesterol Dispersion) OR (Amphotericin B Colloidal Dispersion) OR (Amphocil) OR (Amphotericin B, deoxycholate drug combination) OR (amphotericin B - deoxycholate) OR (D-AmB cpd) OR (HAMB-DOC) OR (amphotericin B-deoxycholate) OR (amphotericin B deoxycholate)	24
EMBASE	('candidiasis'/exp OR 'candida albicans infection' OR 'candida glabrata infection' OR 'candida infection' OR 'candida invasion' OR 'candida krusei infection' OR 'candida parapsilosis infection' OR 'candida tropicalis infection' OR 'monilia infection' OR 'candidamycosis' OR 'candidiasis' OR 'candidosis' OR 'moniliasis') AND ('anidulafungin'/exp OR 'v echinocandin' OR 'anidulafungin' OR 'ecalta' OR 'eraxis' OR 'ly 303366' OR 'ly303366' OR 'ver 002' OR 'ver002') AND ('amphotericin b'/exp OR 'ambiosome' OR 'amfostat' OR 'amfotericin b' OR 'ampho moronal' OR 'ampho-moronal' OR 'amphocin' OR 'amphomoronal' OR 'amphotericin b' OR 'amphozone' OR 'b amphotericin' OR 'fungilin' OR 'sinunase') AND ('clinical trial'/exp OR 'clinical drug trial' OR 'clinical trial' OR 'major clinical trial' OR 'trial, clinical' OR 'meta analysis'/exp OR 'analysis, meta' OR 'meta analysis' OR 'meta-analysis' OR 'metaanalysis' OR 'randomized controlled trial'/exp OR 'controlled trial, randomized' OR 'randomised controlled study' OR 'randomised controlled trial' OR 'randomized controlled study' OR 'randomized controlled trial' OR 'trial, randomized controlled' OR 'comparative study'/exp OR 'comparative studies' OR 'comparative study' OR 'comparison')	320
The Cochrane Library	"Candidiasis" AND "Anidulafungin" AND "Amphotericin B"	0
LILACS	"Candidiase" or (Candidiasis) or (Candidiasis) or (Candidose) or (Infecção Por Cândida) or (Monilíase) or (MH: C01.150.703.160) AND "Anidulafungina" or (Anidulafungin) or (Anidulafungina) or (Anidulafungine) or (Eraxis) or (LY 303366) or (LY-303366) or (LY303366) or (MH: D12.644.641.311.250) AND "Anfotericina B" or (Amphotericin B) or (Anfotericina B) or (Amphotéricine B) or (MH:D02.540.576.500.500)	5
Scopus	"Candidiasis" OR (Candidiases) OR (Candida Infection) OR (Candida Infections) OR (Infection, Candida) OR (Moniliasis) OR (Moniliasis) OR "Candidiasis, Invasive" OR (Candidiases, Invasive) OR (Invasive Candidiases) OR (Invasive Candidiasis) AND "Anidulafungin" OR (LY 303366) OR (LY303366) OR (LY-303366) OR (Eraxis) AND "Amphotericin B" OR (Amphotericin) OR (Fungizone) OR (Amphotericin B Cholesterol Dispersion) OR (Amphotericin B Colloidal Dispersion) OR (Amphocil) OR (Amphotericin B, deoxycholate drug combination) OR (amphotericin B - deoxycholate) OR (D-AmB cpd) OR (HAMB-DOC) OR (amphotericin B-deoxycholate) OR (amphotericin B deoxycholate) AND "Comparative Study" OR (Comparative Studies) OR "Clinical Trial" OR (Intervention Study) OR "Randomized Controlled Trial" OR "Meta-Analysis"	539
Web of Science	"Candidiasis" OR (Candidiases) OR (Candida Infection) OR (Candida Infections) OR (Infection, Candida) OR (Moniliasis) OR (Moniliasis) OR "Candidiasis, Invasive" OR (Candidiases, Invasive) OR (Invasive Candidiases) OR (Invasive Candidiasis) AND "Anidulafungin" OR (1-((4R,5R)-4,5-Dihydroxy-N2-((4"-pentylloxy)(1,1':4',1"-terphenyl)-4-yl)carbonyl)-L-ornithine)-echinocandin B) OR (LY 303366) OR (LY303366) OR (LY-303366) OR (Eraxis) AND "Amphotericin B" OR (Amphotericin) OR (Fungizone) OR (Amphotericin B Cholesterol Dispersion) OR (Amphotericin B Colloidal Dispersion) OR (Amphocil) OR (Amphotericin B, deoxycholate drug combination) OR (amphotericin B - deoxycholate) OR (D-AmB cpd) OR (HAMB-DOC) OR (amphotericin B-deoxycholate) OR (amphotericin B deoxycholate) AND "Comparative Study" OR (Comparative Studies) OR "Clinical Trial" OR (Intervention Study) OR "Randomized Controlled Trial" OR "Meta-Analysis"	30
Total		918

Foram encontrados 918 estudos nas bases de dados utilizadas, dos quais, 310 eram duplicatas, restando 608 para triagem por título e resumo. Essa etapa excluiu 542 estudos, restando 66 estudos para análise dos textos completos. Nessa última etapa, foram excluídos 64 estudos que não atendiam à pergunta da pesquisa.

Ao final, foram incluídos dois estudos para essa avaliação: Mills et al. (2009)²¹ e Wang et al. (2010)²². Foi utilizada a ferramenta AMSTAR 2²³ para avaliação da qualidade metodológica desses estudos.

A análise dos desfechos primários e secundários de cada estudo primário foi realizada e sumarizada na tabela baseada nas Diretrizes Metodológicas: Sistema GRADE.²⁴

Resultados

Ao final da análise, restaram 2 artigos de metanálise: Mills et al. (2009)²¹ e Wang et al. (2010).²² Ambos são revisões sistemáticas que comparam a anidulafungina e formulações de anfotericina B a partir de ensaios clínicos que incluíram essas drogas no tratamento de pessoas com candidíase invasiva. Porém, não foi encontrado nenhum ensaio clínico avaliando diretamente o uso dessas drogas.

- Característica dos Estudos:

Foram incluídos dois estudos: Mills et al. (2009)²¹ e Wang et al. (2010)²². O estudo de Mills et al. (2009)²¹ é uma Revisão Sistemática com metanálise em rede (metanálise comparando múltiplas opções terapêuticas) com o objetivo primário de avaliar a eficácia do tratamento e o estudo de Wang et al. (2010)²² é uma Revisão Sistemática com metanálise com a finalidade de avaliar a tolerabilidade e efetividade. Abaixo, no quadro 3, são apresentados e caracterizados os estudos selecionados para a análise conduzida neste relatório.

Quadro 3. Caracterização dos estudos selecionados pela busca estruturada.

Estudo/Desenho do estudo	População/Duração do estudo	Intervenção e Comparador	Desfechos	Principais resultados
Mills et al. (2009) ²¹ Revisão sistemática com metanálise em rede (metanálise comparando múltiplas opções terapêuticas)	11 ensaios clínicos randomizados de agentes antifúngicos para tratamento de candidíase invasiva, predominantemente em adultos (18 anos de idade ou mais) e pacientes com neoplasia hematológica. Busca nas bases de dados: até maio de 2009.	Intervenção: • Anidulafungina Comparador: • Anfotericina desoxicolato B • Anfotericina lipossomal B	Sucesso no tratamento* Mortalidade por todas as causas* Eficácia absoluta / possibilidade de ser a melhor droga*	Sucesso no tratamento: • Anidulafungina versus anfotericina B desoxicolato - OR: 1,96 (IC95%: 0,96-3,58) • Anidulafungina versus anfotericina B lipossomal - OR: 1,44 (IC95%: 0,42-3,66) Mortalidade por todas as causas: • Anidulafungina versus anfotericina B desoxicolato - Sem diferença significativa (valores do OR e IC95% não informados no estudo)

				- Anidulafungina versus anfotericina B lipossomal - Sem diferença significativa (valores de OR e IC95% não informados no estudo) Eficácia absoluta / Chance de ser a melhor droga: - Anidulafungina - 77,49% (probabilidade de ser a melhor: 0,345) - Anfotericina B lipossomal - 72,98% (chance de ser a melhor: 0,070) - Anfotericina B Desoxicolato - 65,40% (chance de ser a melhor: 0,000)
Wang et al. (2010) ²² Revisão sistemática com metanálise	39 ensaios clínicos randomizados de agentes antifúngicos para tratamento de infecções fúngicas invasivas, incluindo 2.708 pacientes com candidíase invasiva e 866 pacientes com aspergilose invasiva. Busca nas bases de dados: até 31 de maio de 2009.	Intervenção: - Anidulafungina Comparador: - Anfotericina desoxicolato B - Anfotericina lipossomal B	Descontinuação do tratamento por evento adverso Hepatotoxicidade	Descontinuação do tratamento por evento adverso: - Anidulafungina - OR: 8,4 (IC95%: 3,6-13,1) - Formulações de anfotericina B - OR: 13,4 (IC95%: 8,9-17,8) Elevação de enzimas hepáticas com necessidade de suspender a droga: - Anidulafungina - OR: 0,8 (IC95%: 0,0-2,3) - Formulações de anfotericina B - OR: 0,4 (IC95%: 0,1-0,8) Elevação de enzimas hepáticas sem necessidade de suspender a droga: - Anidulafungina - OR: 2,0 (IC95%: 0,3-3,7) - Formulações de anfotericina B - OR: 14,1 (IC95%: 10,3-18,0)

Legenda: OR: Razão de Odds; IC95%: intervalo de confiança 95%.

* Desfechos com resultados reportados de comparações entre anidulafungina versus formulações de anfotericina B desoxicolato e anfotericina B lipossomal

- Avaliação da Qualidade Metodológica:

Foi utilizada a ferramenta AMSTAR 2 (A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews 2)²³ para avaliação da qualidade metodológica dos estudos de Mills et al. (2009)²¹ e Wang et al. (2010)²².

A análise dos desfechos primários e secundários de cada estudo primário foi realizada e sumarizada na tabela baseada nas Diretrizes Metodológicas: Sistema GRADE e demonstrada na seção de qualidade da evidência.²⁴

Síntese dos resultados

Essa pesquisa inclui dois estudos: Mills et al. (2009)²¹ e Wang et al. (2010)²², que são revisões sistemáticas que comparam a anidulafungina e formulações de anfotericina B a partir de ensaios clínicos que incluíram essas drogas no tratamento de pessoas com candidíase invasiva. Porém, não foi encontrado nenhum ensaio clínico avaliando essas drogas diretamente.

Efeitos desejáveis da tecnologia

Sucesso no tratamento:

- Anidulafungina *versus* anfotericina B desoxicolato - Sem diferença significativa; OR: 1,96 (IC95%: 0,96-3,58)
- Anidulafungina *versus* anfotericina B lipossomal - Sem diferença significativa; OR: 1,44 (IC95%: 0,42-3,66).
- Eficácia absoluta (metanálise comparando múltiplas opções terapêuticas) – Favorável à anidulafungina; Anidulafungina – eficácia absoluta: 77,49% (chance de ser a melhor droga: 0,345), anfotericina B lipossomal - eficácia absoluta: 72,98% (chance de ser a melhor droga: 0,070), e anfotericina B desoxicolato - eficácia absoluta: 65,40% (chance de ser a melhor droga: 0,000).

Mills et al. (2009)²¹

Revisão sistemática com metanálise em rede (metanálise comparando múltiplas opções terapêuticas) a partir de ensaios clínicos que incluíram essas drogas no tratamento de pessoas com candidíase invasiva. Não foi observada diferença significativa entre as drogas em relação ao sucesso no tratamento: anidulafungina *versus* anfotericina B desoxicolato - OR: 1,96 (IC95%: 0,96-3,58) e anidulafungina *versus* anfotericina B lipossomal - OR: 1,44 (IC95%: 0,42-3,66). Porém, na metanálise comparando múltiplas opções terapêuticas, a anidulafungina foi a droga com maior eficácia absoluta e chance de ser a melhor droga (77,49% e 0,345, respectivamente). A anfotericina B Lipossomal apresentou eficácia absoluta de 72,98% (chance de ser a melhor droga: 0,070), e a anfotericina B desoxicolato eficácia absoluta de 65,40% (chance de ser a melhor droga: 0,000).

Tabela 1. Razão de Odds (OR) e intervalo de confiança 95% (IC95%) das taxas de respostas nas comparações de tratamentos mistos de estudos clínicos em pessoas com candidíase invasiva confirmada no estudo de Mills et al. (2009)²¹

Fármacos comparados	Odds Ratio	Intervalo de confiança 95%
Caspofungina <i>versus</i> Fluconazol	2,03	0,98-3,76
Anfotericina B deoxicolato <i>versus</i> Fluconazol	1,13	0,78-1,58
Anfotericina B lipossomal <i>versus</i> Fluconazol	1,85	0,65-4,19
Voriconazol <i>versus</i> Fluconazol	1,14	0,62-1,94
Micafungina <i>versus</i> Fluconazol	2,13	0,83-4,55
Anidulafungina <i>versus</i> Fluconazol	2,14	1,19-3,58

Itraconazol <i>versus</i> Fluconazol	1,97	0,32-6,69
Anfotericina B deoxicolato <i>versus</i> Caspofungina	0,60	0,32-1,02
Anfotericina B lipossomal <i>versus</i> Caspofungina	0,91	0,45-1,63
Voriconazol <i>versus</i> Caspofungina	0,61	0,27-1,18
Micafungina <i>versus</i> Caspofungina	1,04	0,59-1,70
Anidulafungina <i>versus</i> Caspofungina	1,18	0,45-2,56
Itraconazol <i>versus</i> Caspofungina	1,05	0,16-3,72
Anfotericina B lipossomal <i>versus</i> Anfotericina B deoxicolato	1,64	0,63-3,52
Voriconazol <i>versus</i> Anfotericina B deoxicolato	1,01	0,63-1,54
Micafungina <i>versus</i> Anfotericina B deoxicolato	1,88	0,80-3,79
Anidulafungina <i>versus</i> Anfotericina B deoxicolato	1,96	0,96-3,58
Itraconazol <i>versus</i> Anfotericina B deoxicolato	1,74	0,30-5,77
Voriconazol <i>versus</i> Anfotericina B lipossomal	0,75	0,25-1,74
Micafungina <i>versus</i> Anfotericina B lipossomal	1,18	0,81-1,68
Anidulafungina <i>versus</i> Anfotericina B lipossomal	1,44	0,42-3,66
Itraconazol <i>versus</i> Anfotericina B lipossomal	1,28	0,16-4,86
Micafungina <i>versus</i> Voriconazol	1,95	0,72-4,31
Anidulafungina <i>versus</i> Voriconazol	2,03	0,85-4,13
Itraconazol <i>versus</i> Voriconazol	1,81	0,28-6,22
Anidulafungina <i>versus</i> Micafungina	1,21	0,38-2,94
Itraconazol <i>versus</i> Micafungina	1,08	0,14-3,99
Itraconazol <i>versus</i> Anidulafungina	0,98	0,14-3,56

Fonte: Adaptada de Mills et al. (2009)²¹

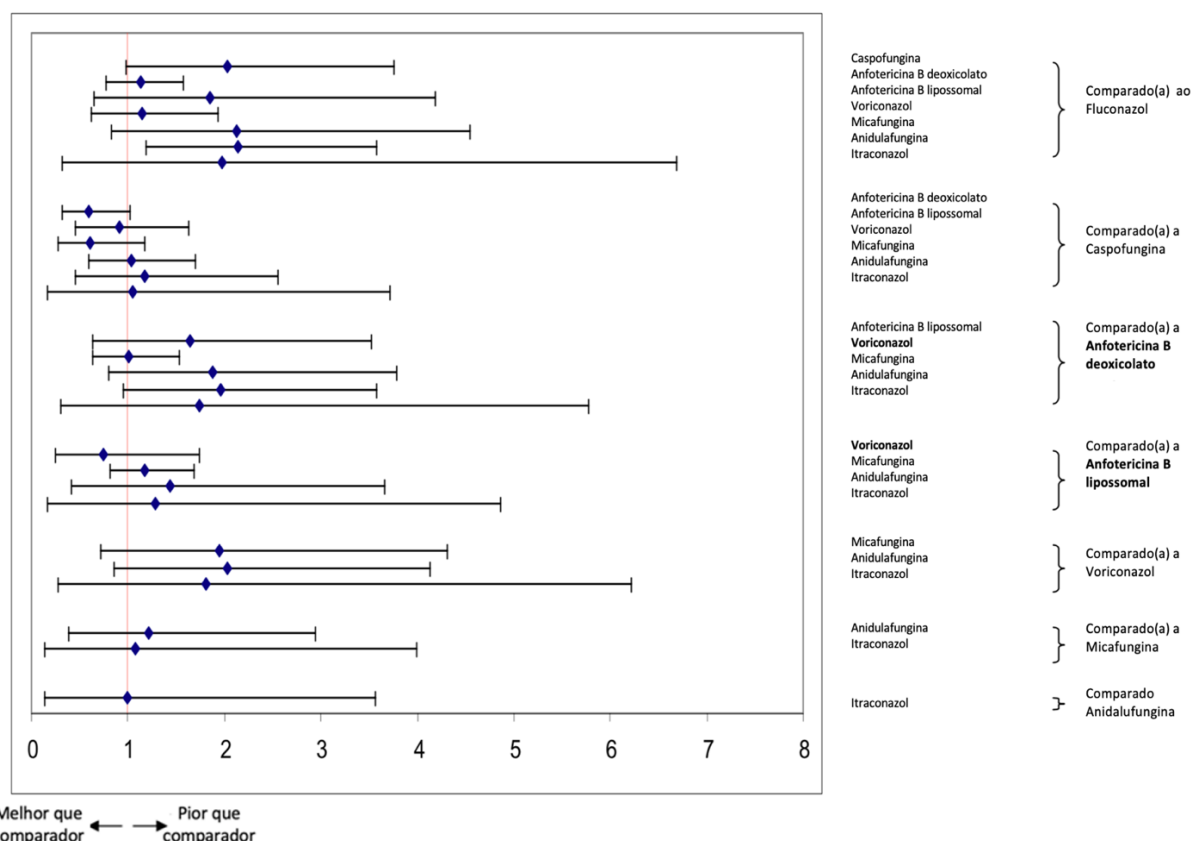


Figura 2. Taxas de resposta nas comparações de tratamentos mistos de estudos clínicos em pessoas com candidíase invasiva confirmada no estudo de Mills et al. (2009)²¹
 Fonte: Adaptada de Mills et al. (2009)²¹

Mortalidade:

- Anidulafungina *versus* anfotericina B desoxicolato - Sem diferença significativa.
- Anidulafungina *versus* anfotericina B lipossomal - Sem diferença significativa.

Tabela 2. A eficácia absoluta do tratamento e a probabilidade de cada tratamento ser o melhor na análise de comparações de tratamentos mistos usando os dados de resposta dos estudos de infecção confirmada no estudo de Mills et al. (2009)²¹

Fármaco	Resposta%	Provavelmente Melhor
Fluconazol	63,00	0,000
Caspofungina	76,10	0,139
Anfotericina B deoxicolato	65,40	0,000
Anfotericina B lipossomal	72,98	0,070
Voriconazol	65,03	0,004
Micafungina	75,98	0,200
Anidulafungina	65,03	0,345
Itraconazol	75,98	0,241

Fonte: Adaptada de Mills et al. (2009)²¹

Mills et al. (2009)²¹

Revisão sistemática com metanálise em rede (metanálise comparando múltiplas opções terapêuticas) a partir de ensaios clínicos que incluíram essas drogas no tratamento de pessoas com candidíase invasiva. Não foi observada diferença significativa ao comparar anidulafungina *versus* anfotericina B desoxicolato e anidulafungina *versus* anfotericina B lipossomal. Os valores da Razão de *Odds* e intervalo de confiança não foram informados, porém foi disponibilizada a representação gráfica, Figura 2.

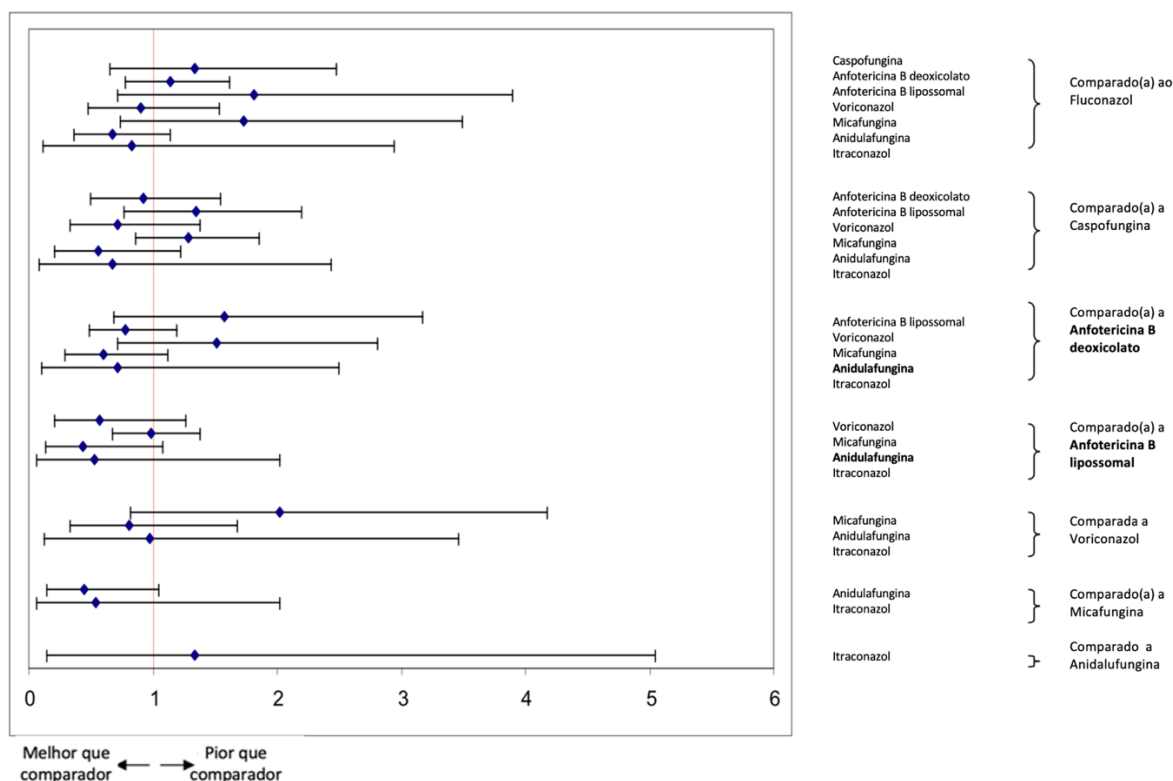


Figura 3. Mortalidade por todas as causas nas comparações de tratamentos mistos de estudos clínicos em pessoas com candidíase invasiva confirmada no estudo de Mills et al. (2009)²¹
 Fonte: Adaptada de Mills et al. (2009)²¹

Efeitos indesejáveis da tecnologia

Eventos adversos

Descontinuação do tratamento por evento adverso:

- Anidulafungina *versus* formulações de anfotericina B – Sem diferença significativa; anidulafungina (OR: 8,4; IC95%: 3,6-13,1) e formulações de anfotericina B (OR: 13,4; IC95%: 8,9-17,8).

Elevação de enzimas hepáticas com necessidade de suspender a droga:

- Anidulafungina *versus* formulações de anfotericina B – Sem diferença significativa; anidulafungina (OR: 0,8; IC95%: 0,0-2,3) e formulações de anfotericina B (OR: 0,4; IC95%: 0,1-0,8).

Elevação de enzimas hepáticas sem necessidade de suspender a droga:

- Anidulafungina *versus* formulações de anfotericina B – Favorável à anidulafungina; anidulafungina (OR: 2,0; IC95%: 0,3-3,7) e formulações de anfotericina B (OR: 14,1; IC95%: 10,3-18,0).

Wang et al. (2010)²²

Revisão sistemática com metanálise com objetivo de avaliar a tolerabilidade e hepatotoxicidade de agentes antifúngicos no tratamento de infecções fúngicas invasivas. Foram incluídos 39 ensaios clínicos randomizados com tratamento de 2.708 pacientes com candidíase invasiva e 866 pacientes com aspergilose invasiva. Foi observada menor incidência de elevação de enzimas hepáticas sem necessidade de suspender a droga com a anidulafungina (OR: 2,0; IC95%: 0,3-3,7) em comparação as formulações de anfotericina B (OR: 14,1; IC95%: 10,3-18,0). Porém, não foi observada diferença entre as drogas em relação a elevação de enzimas hepáticas com necessidade de suspender a droga (anidulafungina – OR: 0,8; IC95%: 0,0-2,3 / formulações de anfotericina B – OR: 0,4; IC95%: 0,1-0,8), assim como na descontinuação do tratamento por eventos adversos (anidulafungina – OR: 8,4; IC95%: 3,6-13,1 / formulações de anfotericina B – OR: 13,4; IC95%: 8,9-17,8).

Tabela 3. Descontinuação do tratamento por evento adverso e elevação de enzimas hepáticas com e sem necessidade de suspender a droga no estudo de Wang et al. (2010)²²

Fármaco	Estudos incluídos (n)	Pacientes incluídos (n)	Porcentagem de pacientes com: (%)					
			Descontinuação de tratamento por efeito adverso		Elevação de enzimas hepáticas com necessidade de interrupção do tratamento		Elevação de enzimas hepáticas sem necessidade de interromper o tratamento	
			Estimativa combinada	IC 95%	Estimativa combinada	IC 95%	Estimativa combinada	IC 95%
Formulações da Anfotericina B^a	41	4.775	13,4	8,9-17,8	0,4	0,1-0,8	14,1	10,3-18,0
Itraconazol	3	293	18,8	13,3-23,2	1,5	0,0-4,0	17,4	3,9-31,0
Fluconazol	10	697	2,2	0,0-4,6	0,7	0,0-1,4	9,3	4,0-14,5
Voriconazol	3	881	9,5	2,3-16,8	ND ^b	ND ^b	19,7	16,8-22,6
Anidulafungina	4	251	8,4	3,6-13,1	0,8	0,0-2,3	2,0	0,3-3,7
Caspofungina	5	1.075	3,8	2,7-5,00	0,2 ^c	0,1-0,4 ^c	7,0	4,1-9,9
Micafungina	3	666	3,6	2,2-5,0	2,7	0,7-4,6	3,0	1,0-5,1

Legenda: IC 95%: Intervalo de confiança 95%

^a Formulações incluídas: anfotericina B deoxicolata, anfotericina B dispersão coloidal, complexo lipídico de anfotericina B e anfotericina B lipossomal.

^b Não disponível

^c Ajustado pelo método de Wald

Fonte: Adaptada de Wang et al. (2010)²²

Avaliação do risco de viés e da qualidade da evidência

As duas revisões sistemáticas incluídas na presente pesquisa foram avaliadas como sendo de baixa qualidade metodológica. A avaliação AMSTAR das duas revisões incluídas pode ser descrita da seguinte forma:

1. Componente PICO na pergunta de pesquisa e critérios de inclusão: ambas as revisões incluíram.

2. Apenas Wang (2010)²² apresentou um protocolo pré-estabelecido.
3. Ambas as revisões explicaram sobre o desenho de estudo a ser incluído.
4. Wang (2010)²² realizou uma estratégia de busca abrangente; Mills et al. (2009)²¹ a realizou parcialmente.
5. Ambas as revisões realizaram a seleção e extração de dados dos estudos por pelo menos dois avaliadores independentes;
6. Somente Mills et al. (2009)²¹ apresentou uma lista dos estudos excluídos.
7. Mills et al. (2009)²¹ apresentou os estudos incluídos detalhadamente; Wang (2010)²² apresentou de forma parcial.
8. Mills et al. (2009)²¹ não utilizou uma forma satisfatória para avaliação do risco de viés e Wang (2010)²² o fez parcialmente.
9. Nenhuma das revisões abordou o financiamento dos estudos incluídos.
10. Ambas as revisões combinaram os resultados de forma apropriada, porém nenhuma delas avaliou o impacto do risco de viés no resultado da análise ou da síntese de evidência.
11. Nenhuma das revisões levou em consideração o risco de viés ao interpretar e discutir os resultados. Apenas Mills et al. (2009)²¹ abordou a heterogeneidade nos resultados. O viés de publicação não foi mencionado por nenhuma das revisões.
12. Apenas Mills et al. (2009)²¹ relatou a fonte de conflito de interesse.²³

Com o objetivo de avaliar a confiança na evidência analisada, foi aplicado o sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE).²⁴ Para as comparações: “Efeito da Anidulafungina *versus* Anfotericina B desoxicolato” e “Efeito da Anidulafungina *versus* Anfotericina B lipossomal”, o grau de evidência foi moderado para o sucesso no tratamento, mortalidade por todas as causas, eficácia absoluta e chance de ser a melhor droga. Para a comparação: “Efeito da Anidulafungina *versus* Anfotericina B lipossomal e desoxicolato”, o grau de evidência foi moderado para efeito da anidulafungina e formulações de anfotericina B para os desfechos: descontinuação do tratamento por evento adverso, elevação das enzimas hepáticas com necessidade de suspender a droga, elevação de enzimas hepáticas sem necessidade de suspender a droga. A avaliação da evidência está descrita nos quadros abaixo para cada comparação.

Quadro 4. Avaliação da qualidade da evidência, a partir da ferramenta GRADE. Comparação: Anidulafungina comparada a Anfotericina B desoxicolato para candidíase invasiva.

Avaliação da Certeza							Nº de pacientes		Efeito		Grau de Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Anidulafungina	Anfotericina B desoxicolato	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
Sucesso no Tratamento												
1	Revisão sistemática	Grave ^a	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	Não relatado	Não relatado	OR (0.96 para 3.58)	1.96 para 2 menos por 1.000 (de menos para menos)	⊕⊕⊕○ Moderada	CRÍTICO
Mortalidade por todas as causas												
1	Revisão sistemática	Grave ^a	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	Não relatado	Não relatado	Sem diferença significativa (valores do OR e IC95% não informados no estudo)		⊕⊕⊕○ Moderada	CRÍTICO
Eficácia absoluta/ Chance de ser a melhor droga												
1	Revisão sistemática	Grave ^a	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	Não relatado	Não relatado	Anidulafungina: 77,49% (probabilidade de ser a melhor: 0,345) Anfotericina B desoxicolato - 65,40% (probabilidade de ser a melhor: 0,000)		⊕⊕⊕○ Moderada	CRÍTICO

Legenda: OR: Odds ratio; IC 95%: Intervalo de confiança 95%
^a Revisão sistemática classificada como "Baixa" segundo a ferramenta AMSTAR 2.

Quadro 5. Avaliação da qualidade da evidência, a partir da ferramenta GRADE. Comparação: Anidulafungina comparada a Anfotericina B lipossomal para Candidíase invasiva

Legenda: OR: Razão de Odds; IC95%: intervalo de confiança 95%

^a Revisão sistemática classificada como "Baixa" segundo a ferramenta AMSTAR 2.

Avaliação da certeza							Nº de pacientes		Efeito		Grau de certeza	Importância
Nº de estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Anidulafungina	Anfotericina B lipossomal	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Sucesso no Tratamento												
11	Ensaios clínicos randomizados	Grave ^a	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	Não relatado	Não relatado	OR 1.44 (0.42 para 3.66)	1 menos por 1.000 (de 4 menos para 0 menos)	⊕⊕⊕○ Moderada	CRÍTICO
Mortalidade por todas as causas												
11	Ensaios clínicos randomizados	Grave ^a	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	Não relatado	Não relatado	Anidulafungina versus anfotericina B desoxicolato – Sem diferença significativa (valores do OR e IC 95% não informados no estudo)		⊕⊕⊕○ Moderada	CRÍTICO
Eficácia absoluta / Chance de ser a melhor droga												
11	Ensaios clínicos randomizados	Grave ^a	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	Não relatado	Não relatado	Anidulafungina: 77,49% (probabilidade de ser a melhor: 0,345) Anfotericina B lipossomal: 72,98% (probabilidade de ser a melhor: 0,070)		⊕⊕⊕○ Moderada	CRÍTICO

Quadro 6. Avaliação da qualidade da evidência, a partir da ferramenta GRADE. Comparação: Anidulafungina comparada a Anfotericina B lipossomal / Anfotericina B deoxicolato para Candidíase invasiva

Grau de certeza							Nº de pacientes			Efeito		Grau de certeza	Importância
Nº de estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Anidulafungina	Anfotericina lipossomal Anfotericina deoxicolato	B / B	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
Descontinuação do tratamento por evento adverso - Anidulafungina													
11	Revisão sistemática	Grave ^a	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	251	-----		OOR 8.4 (3.6 a 13.1)	8 menos por 1.000 (de 13 menos para 4 menos)	⊕⊕⊕○ Moderada	CRÍTICO
Elevação de enzimas hepáticas com necessidade de suspender a droga - Anidulafungina													
	Revisão sistemática	Grave ^a	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	251	-----		OOR 0.8 (0.0 a 2.3)	1 menos por 1.000 (de 2 menos para --)	⊕⊕⊕○ Moderada	CRÍTICO
Elevação de enzimas hepáticas sem necessidade de suspender a droga - Anidulafungina													
21	Revisão sistemática	Grave ^a	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	251	-----		OR 2.0 (0.3 a 3.7)	2 menos por 1.000 (de 4 menos para 0 menos)	⊕⊕⊕○ Moderada	IMPORTANTE
Elevação de enzimas hepáticas sem necessidade de suspender a droga - Formulações de anfotericina B													
21	Revisão sistemática	Grave ^a	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	-----	4775		OR 14.1 (10.3 a 18.0)	0 menos por 1.000 (de 0 menos para 0 menos)	⊕⊕⊕○ Moderada	IMPORTANTE
Elevação de enzimas hepáticas com necessidade de suspender a droga - Formulações de anfotericina B													
21	Revisão sistemática	Grave ^a	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	-----	4775		OR 0.4 (0.1 a 0.8)	0 menos por 1.000 (de 0 menos para 0 menos)	⊕⊕⊕○ Moderada	CRÍTICO
Descontinuação do tratamento por evento adverso - Formulações de anfotericina B													
21	Revisão sistemática	Grave ^a	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	-----	4775		13.4 (8.9 a 17.8)	0 menos por 1.000 (de 0 menos para 0 menos)	⊕⊕⊕○ Moderada	CRÍTICO

Legenda: OR: Razão de Odds; IC 95%: intervalo de confiança 95%

^a Revisão sistemática classificada como "Baixa" segundo a ferramenta AMSTAR

Discussão

Esse estudo buscou avaliar as melhores evidências disponíveis relacionadas a eficácia e a segurança do medicamento anidulafungina em comparação a anfotericina B (desoxicolato ou formulação lipídicas) para o tratamento da candidíase invasiva.

Dos 918 estudos encontrados inicialmente, após aplicação dos critérios de exclusão e análise detalhada dos artigos, restaram apenas 2 estudos para esta pesquisa.

Tanto o estudo de Mills.²¹, quanto o estudo de Wang²², fazem uma avaliação das drogas usadas para tratamento de Candidemia e outras formas de candidíase invasiva. Não foram encontrados estudos que fazem a comparação exclusiva da Anidulafungina com Anfotericina B (desoxicolato ou formulações lipídicas) no tratamento de Candidemia e outras formas de candidíase invasiva.

Através da análise feita nesta pesquisa, há evidência moderada favorável ao uso da tecnologia anidulafungina para a eficácia absoluta/chance de ser a melhor droga. Entretanto, não foi verificada diferença significativa em relação a mortalidade. Nos eventos adversos, houve menor incidência de elevação de enzimas hepáticas sem necessidade de suspender a droga no tratamento com anidulafungina comparado aos tratamentos com formulações da anfotericina B. Não houve diferença em relação à elevação de enzimas hepáticas com necessidade de suspender a droga e descontinuação do tratamento por evento adverso.

Ensaio clínico randomizado comparando outra droga da mesma classe com a anfotericina B mostrou que a micafungina foi tão eficaz e melhor tolerada (menor incidência de disfunção renal e eventos adversos que levassem a descontinuação do tratamento) do que a anfotericina B lipossomal.²⁵

Entende-se que há a necessidade de aprofundamento dos estudos comparativos entre essas drogas, devido a ausência atual de estudos que comparem diretamente as duas drogas em questão.

Conclusão

Há evidência moderada favorável ao uso da tecnologia anidulafungina para a eficácia absoluta / chance de ser a melhor droga. Não houve diferença significativa em relação a mortalidade. Nos eventos adversos, houve menor incidência de elevação de enzimas hepáticas sem necessidade de suspender a droga no tratamento com anidulafungina comparado aos tratamentos com formulações da anfotericina B.

Bibliografia

- 1 Cortegiani A, Russotto V, Maggiore A, et al. Antifungal agents for preventing fungal infections in non-neutropenic critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016; D4920. doi:10.1002/14651858.CD004920
- 2 Rosa CF. Candidemia em hospitais de alta complexidade no Brasil: revisão narrativa da literatura. Florianópolis. TCC [Graduação em Farmácia] - Universidade Federal de Santa Catarina; 2021.

- 3 Bassetto CNG. Avaliação da incidência e fatores prognósticos de candidemias em um hospital de ensino. Botucatu. Dissertação [Mestrado em Doenças Tropicais] - Universidade Estadual Paulista; 2020.
- 4 Menichetti F. Anidulafungin, a new echinocandin: effectiveness and tolerability. *Drugs*. 2009;69 Suppl 1:95-97. doi:10.2165/11315570-000000000-00000.
- 5 Hatwig C. Obtenção de Cepas Multirresistentes de Candida Glabrata através de Indução de Resistência à Anidulafungina em Células Planctônicas e de Biofilme. Porto Alegre. Dissertação [Mestrado em Ciências Farmacêuticas] - Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2017.
- 6 Lewis R. Pharmacology of echinocandins. Uptodate.com, 2021 [acessado em 11/2021]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-echinocandins?search=candida&topicRef=2430&source=see_link
- 7 Boucher HW, Groll AH, Chiu CC, et al. Newer systemic antifungal agents: pharmacokinetics, safety and efficacy. *Drugs*. 2004;64(18):1997-2020. doi:10.2165/00003495-200464180-00001.
- 8 Colombo AL, Guimarães T, Camargo LF, et al. Brazilian guidelines for the management of candidiasis - a joint meeting report of three medical societies: Sociedade Brasileira de Infectologia, Sociedade Paulista de Infectologia and Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. *Braz J Infect Dis*. 2013;17(3):283-312.
- 9 Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2016;62(4):e1-e50.
- 10 Martin-Loeches I, Antonelli M, Cuenca-Estrella M, et al. ESICM/ESCMID task force on practical management of invasive candidiasis in critically ill patients. *Intensive Care Med*. 2019;45(6):789-805. doi:10.1007/s00134-019-05599-w.
- 11 Chen SC, Sorrell TC, Chang CC, Paige EK, et al. Consensus guidelines for the treatment of yeast infections in the haematology, oncology and intensive care setting, 2014. *Intern Med J*. 2014;44(12b):1315-1332. doi:10.1111/imj.12597.
- 12 Morrissey CO, Gilroy NM, Macesic N, et al. Consensus guidelines for the use of empiric and diagnostic-driven antifungal treatment strategies in haematological malignancy, 2014. *Intern Med J*. 2014;44(12b):1298-1314. doi:10.1111/imj.12596.
- 13 Tissot F, Agrawal S, Pagano L, et al. ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients. *Haematologica*. 2017;102(3):433-444. doi:10.3324/haematol.2016.152900.
- 14 Miyazaki T, Kohno S. Current recommendations and importance of antifungal stewardship for the management of invasive candidiasis. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2015;13(9):1171-1183. doi:10.1586/14787210.2015.1058157.
- 15 Brasil. Ministério da Saúde. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais 2020. Brasília: Ministério da Saúde, 2022 [acessado em março de 2022]. Disponível em https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/sctie/daf/20210367-rename-2022_final.pdf
- 16 Drew RH. Pharmacology of amphotericin B. Uptodate.com, 2021 [acessado em Novembro de 2021]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-amphotericin-b?topicRef=2459&source=see_link

- 17 Dismukes WE. Antifungal therapy: lessons learned over the past 27 years. *Clin Infect Dis*. 2006;42(9):1289-1296. doi:10.1086/503043.
- 18 Kontoyiannis DP, Lewis RE. Antifungal drug resistance of pathogenic fungi. *Lancet*. 2002;359(9312):1135-1144. doi:10.1016/S0140-6736(02)08162-X.
- 19 Steinbach WJ, Benjamin DK Jr, Kontoyiannis DP, et al. Infections due to *Aspergillus terreus*: a multicenter retrospective analysis of 83 cases. *Clin Infect Dis*. 2004;39(2):192-198. doi:10.1086/421950.
- 20 Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consultas. Brasília: ANVISA, 2021 [acessado em dezembro de 2021]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351533487201467/?substancia=789>.
- 21 Mills EJ, Perri D, Cooper C, Nachega JB, Wu P, Tleyjeh I, et al. Antifungal treatment for invasive *Candida* infections: a mixed treatment comparison meta-analysis. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, 2009 [acessado em dezembro de 2021]; 8 (23): 1-11. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2713200/pdf/1476-0711-8-23.pdf> doi:10.1186/1476-0711-8-23.
- 22 Wang JL, Chang CH, Young-Xu Y, et al. Systematic review and meta-analysis of the tolerability and hepatotoxicity of antifungals in empirical and definitive therapy for invasive fungal infection. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54(6):2409-2419. doi:10.1128/AAC.01657-09.
- 23 Shea B J, Reeves B C, Wells G, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both *BMJ* 2017; 358: j4008. doi:10.1136/bmj.j4008.
- 24 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência e Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: Sistema GRADE – Manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. In: Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência e Tecnologia e Insumos Estratégicos, editor. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. p. 72.
- 25 Kuse ER, Chetchotisakd P, Cunha CA, et al. Micafungin versus liposomal amphotericin B for candidaemia and invasive candidosis: a phase III randomised double-blind trial. *Lancet*. 2007;369(9572):1519-1527. doi:10.1016/S0140-6736(07)60605-9.

Produto 2- Parecer Técnico Científico

**Anidulafungina versus anfotericina B (desoxicolato ou formulação lipídicas)
para pessoas com candidíase invasiva**

APRESENTAÇÃO

Esse documento se refere à avaliação da droga anidulafungina comparada a anfotericina B (desoxicolato ou formulação lipídicas) para pessoas com candidíase invasiva, demandada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde do Ministério da Saúde (SCTIE/MS), sendo então, esse parecer técnico-científico (PTC) elaborado pelo Laboratório de Saúde Baseada em Evidências da Escola Superior de Ciências da Saúde (LabSBE/ ESCS), no âmbito da Carta Acordo OPAS/FINATEC/SCON2021-00249. O objetivo foi avaliar a eficácia e segurança da anidulafungina *versus* anfotericina B (desoxicolato ou formulação lipídicas) para pessoas com candidíase invasiva na perspectiva do Sistema Único de Saúde.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse com a matéria.

RESUMO EXECUTIVO

Título/pergunta: Anidulafungina *versus* anfotericina B (desoxicolato ou formulação lipídicas) para pessoas com candidíase invasiva.

População-alvo: Pessoas com diagnóstico de candidíase invasiva.

Tecnologia: Anidulafungina.

Comparador: Anfotericina B (desoxicolato ou formulação lipídicas).

Processo de busca e análise de evidências científicas:

A busca de evidências foi realizada nas bases de dados científicas: *Medline (PUBMED)*, *EMBASE*, *The Cochrane Library*, *Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS)*, *Scopus* e *Web of Science*. Foram encontrados 918 registros e ao final do processo de seleção de estudos, foram escolhidos dois artigos científicos, sendo duas revisões sistemáticas que comparam a anidulafungina e formulações de anfotericina B a partir de ensaios clínicos que incluíram essas drogas no tratamento de pessoas com candidíase invasiva.

Resumo dos resultados dos estudos selecionados:

Há evidência moderada favorável ao uso da tecnologia anidulafungina para a eficácia absoluta / chance de ser a melhor droga (anidulafungina - 77,49% / 0,345, anfotericina B lipossomal - 72,98% / 0,070 e anfotericina B desoxicolato: 65,40% / 0,000). Não houve diferença significativa em relação a mortalidade. Nos eventos adversos, houve menor incidência de elevação de enzimas hepáticas sem necessidade de suspender a droga no tratamento com anidulafungina comparado aos tratamentos com formulações da anfotericina B. Não houve diferença em relação à elevação de enzimas hepáticas com necessidade de suspender a droga e descontinuação do tratamento por evento adverso. Ensaio clínico randomizado comparando outra droga da mesma classe com a anfotericina B mostrou que a micafungina foi tão eficaz e melhor tolerada (menor incidência de disfunção renal e eventos adversos que levassem a descontinuação do tratamento) do que a anfotericina B lipossomal. Porém, salienta-se que não foram encontrados ensaios clínicos comparando diretamente a anidulafungina e formulações de anfotericina B em pessoas com candidíase invasiva.

Qualidade da evidência (GRADE):

Sucesso no tratamento	() Alta	(X) Moderada	() Baixa	() Muito baixa
Mortalidade	() Alta	(X) Moderada	() Baixa	() Muito baixa
Eficácia Absoluta / Chance de ser a melhor droga	() Alta	(X) Moderada	() Baixa	() Muito baixa
Descontinuação do tratamento evento adverso	() Alta	(X) Moderada	() Baixa	() Muito baixa

Elevação de enzimas hepáticas sem suspensão da droga () Alta (X) Moderada
() Baixa () Muito baixa

Elevação de enzimas hepáticas com suspensão da droga () Alta (X) Moderada
() Baixa () Muito baixa

CONTEXTO

A candidíase invasiva é uma condição grave, que tem aumentado sua incidência a cada ano, especialmente pelo aumento do grupo de pessoas sob condições de risco, como pessoas com imunossupressão e internação prolongada em unidade de terapia intensiva.¹⁻⁴ No Brasil, a incidência estimada de candidemia é de 2,5 casos para cada 1.000 internações em hospitais terciários.^{5,6} Apesar dos avanços das terapias antifúngicas nas últimas décadas, a morbidade e mortalidade relacionadas à candidíase invasiva permanecem elevadas, especialmente quando o tratamento apropriado é retardado.^{1,7,8} Em um estudo realizado nos Estados Unidos, a candidemia esteve associada ao aumento de 14,5% na mortalidade, de aproximadamente 10 dias no tempo de internação e 39 mil dólares nas despesas hospitalares.⁷ Nesse aspecto, consensos de especialidades de sociedades científicas publicados têm sugerido o uso da anidulafungina como medicação antifúngica de primeira linha para o tratamento da candidíase invasiva, porém essa medicação está ausente da Relação Nacional de Medicamentos publicada em 2020 pelo Ministério da Saúde.^{5,8-15} Sendo assim, esse estudo teve como objetivo analisar as evidências científicas disponíveis relacionadas a eficácia e a segurança do medicamento anidulafungina comparado a anfotericina B (desoxicolato ou formulação lipídica) para pessoas com candidíase invasiva, visando auxiliar na tomada de decisão quanto ao tratamento da candidíase invasiva no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS).

Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

Candidíase se refere a infecções por espécies de fungos *Candida spp*, que podem variar desde infecções localizadas, como a candidíase orofaríngea, até formas disseminadas, que inclui infecções de corrente sanguínea e de outros tecidos, como o sistema nervoso central, o coração, os olhos e o fígado, entre outros.^{4,5,16} Atualmente, o gênero *Candida* engloba aproximadamente 200 espécies, sendo que ao menos trinta causam infecções em seres humanos.^{17,18}

A candidíase invasiva é definida como uma infecção sistêmica pela *Candida spp*, podendo ou não estar associada a sua detecção em hemocultura (candidemia).^{4,9,19,20} Dessa forma, inclui tanto a candidemia quanto infecções profundas, como abscesso intra-abdominais, peritonite e osteomielite, que podem ocorrer tanto por via hematogênica como por inoculação direta do agente infeccioso.⁴ Estima-se que a candidíase invasiva afete mais de 250.000 pessoas em todo o mundo anualmente, causando mais de 50.000 mortes anuais.^{2,4,21} Entre as apresentações da candidíase invasiva, a candidemia é a manifestação mais frequente, sendo frequentemente citada como a quarta infecção da corrente sanguínea mais comum em unidades de terapia intensiva.^{4,19,20} No Brasil, a incidência estimada de candidemia é de 2,5 casos para cada 1.000 internações em hospitais terciários.^{5,6} Em um estudo recente realizado no Paraná, publicado em 2021, a incidência de candidemia foi de 2,7 episódios para cada 1.000 pacientes/dia e 1,2 episódios para cada 1000 internações.²²

Aproximadamente 95% dos casos de candidíase invasiva são causados por cinco espécies: *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida tropicalis*, complexo *Candida parapsilosis* e *Candida krusei*.^{18,23-25} Dentre esses, a *Candida albicans* é mais comum. Entretanto, nas últimas décadas, têm-se observado um aumento das infecções por *Candida*-não-*albicans*, sendo essas responsáveis por aproximadamente metade dos casos de candidemia.^{1-4,22} Outras espécies com importância clínica são *Candida dubliniensis*, *Candida lusitanae*, *Candida kefyr*, *Candida guilliermondii*, *Candida rugosa* e a *Candida auris*. Essa última foi descrita em 2009, sendo associada a surtos em serviços de saúde e infecções graves com multirresistência aos antifúngicos.^{1-4,6,18,22}

A *Candida albicans* é componente da flora microbiota normal de aproximadamente 50% das pessoas como microrganismo comensal da cavidade orofaríngea, trato gastrointestinal e vulvovaginal, porém é capaz de causar infecção oportunista em pessoas com imunodeficiência e/ou quando há alteração da flora microbiana ou quebra da barreira das mucosas ou pele, como em procedimentos invasivos e queimaduras.^{6,18} No Brasil, o complexo *Candida parapsilosis* tem sido reportado como responsável por 15 a 51% das candidemias.^{5,6,22,26} Nos países do hemisfério norte, ocorre principalmente em recém-nascidos e crianças.²⁷ Porém, no Brasil, infecções por *Candida parapsilosis* têm sido descritas em todas faixas etárias.^{5,6,26} *Candida tropicalis* tem sido descrita como causa de infecção oportunista em pessoas com neutropenia e uso de antibióticos de amplo espectro com alteração da flora intestinal, segundo ou terceiro agente etiológico de candidemias em pessoas com leucemia.²⁸ Ao contrário do observado na Europa e Estados Unidos, é responsável por um número substancial de casos de candidemia em pessoas não neutropênicas no Brasil.^{5,6,26,29-32}

A identificação da espécie causadora da infecção é importante devido aos diferentes perfis de resistência aos agentes antifúngicos entre as espécies, assim como o conhecimento das espécies mais prevalentes em cada região e seus perfis de resistência para guiar com segurança a terapia antifúngica empírica.^{5,16,19} Ademais, cepas formadoras de biofilmes têm demonstrado pior prognóstico, sendo associadas a uma mortalidade maior.³³ Nesse aspecto, um estudo realizado no Rio Grande do Sul, em 2013, que avaliou a suscetibilidade da *Candida albicans* a três antifúngicos, observou que, da amostra de 153 isolados, todos eram sensíveis à anidulafungina com concentrações inibitórias e fungicidas mínimas abaixo de 1 µg /mL. Ademais, um isolado era resistente à anfotericina B e 1,5% dos isolados exibiram valores elevados de concentração fungicida mínima.³⁴ No estudo recente realizado no Paraná, publicado em 2021, *Candida albicans* foi responsável por 49% de todos os episódios de candidemia, sendo que todos os isolados de *Candida albicans*, *Candida parapsilosis* e *Candida tropicalis* foram classificados como suscetíveis a todos os antifúngicos testados. Os isolados de *Candida krusei*, intrinsecamente resistentes ao fluconazol, foram suscetíveis aos demais antifúngicos testados. Isolados de *Candida glabrata* foram sensíveis à anidulafungina e anfotericina B, mas apresentavam sensibilidade dose dependente ao fluconazol.²²

Existem três vias principais pelas quais a *Candida spp* pode atingir a corrente sanguínea: passando a barreira mucosa do trato gastrointestinal, através de um cateter intravascular e a partir de um foco localizado de infecção, como uma pielonefrite.³⁵ De qualquer forma, essa infecção, ocorre primariamente em pessoas com imunodeficiência, como portadores de neoplasias hematológicas, receptores de transplante (órgão sólidos e células hematopoiéticas) e em quimioterapia, ou que

requerem cuidados prolongados em Unidade de Terapia Intensiva (UTI). Pacientes críticos com internação em UTI frequentemente possuem diversos fatores de risco para candidíase invasiva, como uso de corticosteroides, de antibióticos de amplo espectro, de nutrição parenteral e de acessos venosos centrais.^{1,16,36,37} Procedimento cirúrgico recente, especialmente de cirurgias abdominais com deiscência de anastomose, é outro fator de risco importante.^{4,35,38}

A candidíase invasiva pode se manifestar por febre isolada até choque séptico. Achados clínicos que podem sugerir disseminação hematogênica incluem lesões oculares (lesão branca pouco delimitada e localizada no polo posterior, envolvendo a coróide e a retina), cutâneas (pústulas indolores em uma base eritematosa, nódulos que podem apresentar necrose central e máculas) e, com menor frequência, abscessos musculares.^{16,38,39} O diagnóstico inclui a detecção direta em hemocultura e/ou de tecido normalmente estéril. Porém, as hemoculturas podem ser negativas em pacientes com candidíase invasiva e o diagnóstico muitas vezes é baseado na suspeita clínica. Métodos não baseados em cultura, como a reação de polimerase em cadeia, têm sido usados para auxiliar no diagnóstico desses casos.^{4,39} As hemoculturas devem ser colhidas em todos os pacientes com suspeita de candidemia, não raramente há crescimento de *Candida spp* em culturas de pacientes nos quais se suspeitava inicialmente de infecção bacteriana. Na presença de lesões focais, como lesões cutâneas, biópsia deve ser realizada para coloração, cultura e avaliação histopatológica.³⁹

A incidência de candidíase invasiva tem aumentado, especialmente em pacientes hospitalizados, pelo incremento das pessoas em risco e de pacientes com permanência prolongada em unidades de terapia intensiva.^{1,16,21,24,25,35-37} Em países desenvolvidos, essa tem sido a principal infecção fúngica entre pacientes hospitalizados.⁴ Ademais, a mortalidade e a morbidade relacionadas à candidíase invasiva permanecem elevadas apesar dos avanços ocorridos nas últimas décadas.^{1,7} Em um estudo realizado nos Estados Unidos, a candidemia esteve associada ao aumento de 14,5% na mortalidade, de aproximadamente 10 dias no tempo de internação e 39 mil dólares nas despesas hospitalares.⁷ Ademais, candidemia nunca deve ser interpretada como contaminação, sendo que focos metastáticos da infecção devem ser prontamente investigados, como endoftalmite, endocardite e envolvimento osteoarticular.^{9,19}

Na detecção de candidemia, obrigatoriamente o tratamento com um agente antifúngico deve ser iniciado, pois esses desfechos são ainda piores quando ocorre atraso no diagnóstico e no início da terapia antifúngica apropriada.⁴⁰ Nesse aspecto, a otimização terapêutica inclui o diagnóstico precoce, instituição rápida da terapia antifúngica, decisão individualizada quanto a retirada do cateter venoso central (se presente) e manejo do sítio da infecção quando apropriado. Ademais, nunca se deve presumir que a remoção de um cateter isoladamente seja por si só uma terapia adequada para candidemia.³⁹ As hemoculturas devem ser coletadas diariamente ou em dias alternados após o início da terapia antifúngica e a remoção do cateter para estabelecer a depuração da candidemia. Se as hemoculturas permanecerem positivas por vários dias, deve-se procurar obrigatoriamente um foco metastático, como endocardite ou abscesso.¹⁹

Entre os agentes antifúngicos, três classes estão disponíveis para o tratamento de candidemias: polienos, triazóis e equinocandinas.^{4,5,20} Nesse aspecto, consensos de sociedades científicas foram publicados nos últimos anos, incorporando os

avanços das evidências relacionadas ao uso de novas terapias antifúngicas no tratamento da candidíase invasiva.^{5,8-14}

Tratamento recomendado

Anfotericina B desoxicolato, anfotericina B lipossomal e formulações lipídicas de anfotericina B estão incorporadas no estoque estratégico do Ministério da Saúde conforme a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais, publicada em 2020, sendo atualmente drogas disponíveis para o tratamento de candidíase invasivas no Sistema Único de Saúde.¹⁵

A anfotericina B é antifúngico da classe dos polienos de amplo espectro, incluindo a maioria das espécies da *Candida spp* e do *Aspergillus spp*, e fungos da ordem Mucorales.^{41,42} Possui atividade fungicida decorrente da interrupção da síntese da parede celular de fungos por sua capacidade de se ligar a esteróis, especialmente o ergosterol, levando a formação de poros na parede celular e extravasamento dos componentes celulares.^{5,41} O desenvolvimento de resistência secundária a anfotericina B é rara. Porém, estudos sugerem concentrações inibitórias mínimas necessárias para o tratamento de infecções por *Candida glabrata* e *Candida krusei* sejam mais elevadas, requerendo o uso de doses maiores.^{5,9} Ademais, *Candida lusitanae*, *Aspergillus terreus*, *Scedosporium spp*, alguns *Fusarium spp* e os fungos dermatófitos que causam a cromoblastomicose geralmente são resistentes a esse agente antifúngico.^{5,41-44}

Apesar da introdução de novos agentes antifúngicos, a anfotericina B continua sendo utilizada para o tratamento de muitas infecções fúngicas invasivas,⁴¹ estando disponível sob a forma de anfotericina B desoxicolato e de formulações lipídicas de anfotericina B (anfotericina B lipossomal e complexo lipídico de anfotericina B) para administração por via endovenosa.⁴⁵

No tratamento da candidíase invasiva, a dose da anfotericina B desoxicolato recomendada é 0,5 a 1,0 mg/kg por via endovenosa uma vez ao dia em infusão lenta por quatro a seis horas.^{5,9,19,41} Porém, seu uso clínico tem sido amplamente substituído pelas formulações lipídicas ou outros agentes antifúngicos que apresentam menor toxicidade, sendo que doses acima de 1,5 mg/Kg/dia não devem ser utilizadas. Ademais, doses acima de 1,0 mg/kg têm sido reservadas para o tratamento da mucormicose e de coccidioidomicoses resistentes aos azólicos.⁴¹ A principal via de eliminação da anfotericina B ainda não é conhecida, sendo que as excreções urinária e biliar representam menos de 5% da dose administrada. As concentrações séricas não são influenciadas pela função hepática ou renal ou por hemodiálise ou diálise peritoneal. Desse modo, não é necessário o ajuste da dose em pacientes com disfunção renal ou hepática. Entretanto, pode ser optada por uma posologia com doses em dias alternados ou a divisão da dose diária em duas administrações em pacientes com injúria renal.⁴¹

As formulações à base de lipídios de anfotericina B foram introduzidas na tentativa de reduzir as toxicidades associadas ao desoxicolato de anfotericina B, permitindo ainda o uso de doses maiores com menor ocorrência de efeitos colaterais,^{41,46,47} porém apresentam um custo maior.⁴¹ Com exceção da candidíase neonatal e do tratamento de infecções do trato urinário por *Candida spp*, as formulações lipídicas da anfotericina B (principalmente a anfotericina B lipossomal) substituíram amplamente o desoxicolato de anfotericina B pela melhor

tolerabilidade.⁴¹ Em uma revisão sistemática com metanálise, a eficácia do desoxicolato de anfotericina B e das formulações à base de lipídios foi semelhante.⁴⁸ As doses recomendadas das formulações lipídicas para candidíase invasiva são: (1) anfotericina B lipossomal: 3 a 5 mg/kg por via endovenosa uma vez ao dia e (2) complexo lipídico de anfotericina B: 5 mg/kg por via endovenosa uma vez ao dia.⁵ Doses superiores podem ser necessárias para isolados menos suscetíveis ou infecção do sistema nervoso central.^{5,41} Assim como para o desoxicolato de anfotericina B, não é necessário o ajuste da dosagem em pacientes com disfunção renal ou insuficiência hepática.⁴¹ Assim como recomendado para a anidulafungina, de um modo geral, a duração mínima do tratamento da candidíase invasiva com anfotericina B é de 2 semanas após a cultura de sangue se tornar negativa, devendo ser continuada até que todos os sinais e sintomas atribuídos à infecção fúngica tenham desaparecido e a neutropenia revertida acima de 500 células/ μ L e com tendência consistente de elevação).^{9,19}

Atualmente, devido ao seu perfil de segurança e a disponibilidade de agentes antifúngicos com menor toxicidade, o uso da anfotericina B no tratamento da candidíase invasiva tem sido reservado para situações específicas.^{5,8-14,19} Segundo a Diretriz da Sociedade Brasileira de Infectologia, Sociedade Paulista de Infectologia e Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, publicada em 2013, a anfotericina B lipossomal é classificada como droga de primeira escolha no tratamento da endocardite por *Candida spp* (grau BII), sendo as equinocandinas drogas de segunda linha (grau BII).⁵ Na mesma diretriz, anfotericina B desoxicolato ou anfotericina B lipossomal são as drogas de escolha para o tratamento da candidíase crônica disseminada (grau BII).⁵ Na Europa, o painel da força tarefa de especialistas para o tratamento da candidemia invasiva em pacientes críticos da ESICM/ESCMID, publicado em 2019, recomenda que a anfotericina B desoxicolato não deve ser usado no tratamento de primeira linha em pacientes criticamente enfermos com candidíase invasiva devido à nefrotoxicidade significativa, sendo essa uma situação classificada como uma recomendação forte com qualidade de evidência moderada por esse painel, e a anfotericina B lipossomal deve ser preferida a outras formulações lipídicas quando os tratamentos anteriores com equinocandinas e azólicos falharam.¹⁰

Qualquer apresentação da anfotericina B pode estar associada à nefrotoxicidade, podendo ser observado declínio da taxa de filtração glomerular em até 80% dos pacientes em uso de anfotericina B desoxicolato.⁴⁹ Formulações lipídicas de anfotericina B reduzem a sua ocorrência. Em uma revisão sistemática com metanálise, a incidência de lesão renal foi significativamente menor com a anfotericina B lipossomal quando comparada ao desoxicolato de anfotericina B.^{50,51} Podem ainda ser observadas hipocalemia, hipomagnesemia, hiperclorêmia, e anemia normocítica e normocrômica.⁴¹

Outros efeitos colaterais incluem reações relacionadas à infusão da anfotericina B, especialmente náuseas, vômitos e calafrios, são comuns durante ou após a administração endovenosa de anfotericina B desoxicolato. Febre induzida pela droga também pode ser observada, sendo as reações anafiláticas, raras.⁴¹ A incidência desses efeitos colaterais é reduzida com o uso das formulações lipídicas.^{41,51} Em um ensaio clínico que comparou anfotericina B lipossomal com o desoxicolato de anfotericina B como terapêutica antifúngica empírica em pacientes neutropênicos febris, não foi observada diferença no sucesso do tratamento. Porém, foram observadas mais infecções fúngicas de escape (“*breakthrough*”), episódios de febre relacionada à infusão e nefrotoxicidade com o uso da anfotericina B desoxicolato.⁵¹

Em uma revisão sistemática com metanálise, a incidência de nefropatia foi menor com o uso da anfotericina lipossomal quando comparada a anfotericina B desoxicolato.⁴⁸ Porém, é importante destacar que a anfotericina B lipossomal pode desencadear uma reação de hipersensibilidade do tipo 1, denominada de pseudoalergia relacionada à ativação do complemento, cujos sintomas incluem dor torácica, dispneia, hipóxia, dor abdominal, rubor e urticária, que se desenvolvem em cinco minutos após o início da infusão da droga e, geralmente, cessam após a interrupção da infusão e com a administração de difenidramina.^{41,52}

TECNOLOGIA AVALIADA

Descrição

A anidulafungina é um agente antifúngico da classe das equinocandinas que possui ação fungicida contra um amplo espectro de espécies da *Candida spp.*^{5,19} Está disponível na apresentação como pó liofilizado de 100 mg para administração por via endovenosa.⁵³ A dose recomendada é 200 mg por via endovenosa uma vez no primeiro dia, seguido de 100 mg por via endovenosa uma vez ao dia, nos dias subsequentes.^{5,9,19} De um modo geral, a duração mínima do tratamento é de 2 semanas após a cultura de sangue se tornar negativa, devendo ser continuada até que todos os sinais e sintomas atribuídos à candidíase invasiva tenham desaparecido e a neutropenia revertida (acima de 500 células/ μ L e com tendência consistente de elevação). Em pacientes com foco metastático, como endoftalmite e endocardite, a terapia deve ser continuada por tempo prolongado.^{9,19}

As equinocandinas têm sido amplamente utilizadas para tratamento da candidíase invasiva, atuando por inibição não competitiva da síntese da 1,3-beta-D-glucana, componente polissacarídeo essencial da parede celular do fungo. Por agir somente em um componente exclusivo da parede celular dos fungos, elas estão entre as drogas antifúngicas mais seguras e melhor toleradas.^{5,54} A maior vantagem das equinocandinas em relação aos outros agentes antifúngicos é a atividade fungicida contra um amplo espectro de espécies de *Candida spp.*, incluindo *Candida glabrata* e *Candida krusei* resistentes ao fluconazol, associada seu potencial baixo de toxicidade renal e hepática e interações medicamentosas quando comparadas aos outros antifúngicos.⁵⁴ Resistência à equinocandinas foi observada em apenas alguns casos isolados. No entanto, a resistência adquirida tem sido relatada, especialmente em cepas de *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis* e *Candida guilliermondii* que apresentam perfis com maiores concentrações inibitórias mínimas para as equinocandinas.^{17,55,56}

Atualmente, há três equinocandinas disponíveis comercialmente: a anidulafungina, a micafungina e a caspofungina.^{4,5,20,54} Entre elas, a anidulafungina é a que possui menor chance de apresentar interação com outras drogas.⁵⁴ Apresenta farmacocinética com eliminação linear previsível e relativamente estável em uma ampla faixa de idade, peso, sexo e condições clínicas, não sendo metabolizada, mas sim eliminada por degradação espontânea lenta, resultando em meia-vida terminal de 40 a 50 horas.⁵⁷ Pode ser utilizada em pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave, sem necessidade de ajuste de dose.^{5,54} Menos de um por cento do fármaco inalterado é excretado na urina. Da mesma forma, apresenta disponibilidade baixa no sistema nervoso central. Dessa forma, não atinge níveis terapêuticos adequados no sistema nervoso central e urinário. Como também não é dialisável, não é necessário ajuste da dose em pacientes com lesão renal. Porém, não é recomendada para o

tratamento de infecções do trato urinário e do sistema nervoso central por não atingir níveis terapêuticos adequados^{5,54}

Os consensos de sociedades científicas têm recomendado a anidulafungina como droga de primeira linha para tratamento da candidíase invasiva, sendo opção terapêutica inicial em várias condições.^{5,8-14} Segundo a Diretriz da Sociedade Brasileira de Infectologia, Sociedade Paulista de Infectologia e Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, publicada em 2013, a anidulafungina é classificada como droga de primeira linha com maior grau de evidência no tratamento de candidemia em pacientes sem neutropenia e com neutropenia, assim como a micafungina e caspofungina (grau IA), seguidas da anfotericina B lipossomal (grau IB) e complexo lipídico de anfotericina B (grau IIB).⁵ Nas diretrizes da *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) de 2016 para o manejo da candidíase, as equinocandinas também são os agentes antifúngicos preferidos para terapia inicial de candidemia e candidíase invasiva em pacientes sem neutropenia, sendo essa uma situação classificada como uma recomendação forte com alto grau de evidência por essa diretriz, e com neutropenia, classificada como uma recomendação forte com alto grau de evidência por essa diretriz.⁹ O painel da força tarefa de especialistas para o tratamento da candidemia invasiva em pacientes críticos da *European Society of Intensive Care Medicine* (ESICM) / *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* (ESCMID), publicado em 2019, recomenda que as equinocandinas são a primeira opção de tratamento em pacientes críticos agudos com candidíase invasiva e choque séptico/insuficiência de múltiplos órgãos (recomendação fraca com qualidade de evidência baixa), sendo que o fluconazol deve ser considerado como primeira opção para pacientes com menor gravidade da doença em locais com perfis de resistência baixa ao fluconazol (recomendação forte com qualidade de evidência baixa).¹⁰

As indicações para o uso das equinocandinas para o tratamento de candidíases invasivas nesses consensos se baseiam em ensaios clínicos randomizados que mostraram que as equinocandinas são tão eficazes e melhor toleradas do que a anfotericina B (desoxicolato ou formulações lipídicas) ou fluconazol.⁵⁸⁻⁶¹ Como exemplo, um ensaio clínico randomizado duplo-cego em pacientes que incluiu 531 pacientes com candidíase invasiva observou que a micafungina foi tão eficaz e melhor tolerada (menor incidência de disfunção renal e eventos adversos que levassem a descontinuação do tratamento) do que a anfotericina B lipossomal.⁵⁹ Ademais, fluconazol e outros triazólicos não devem ser usados como terapia inicial em pacientes com neutropenia, devido ao uso em larga escala dessas drogas na profilaxia de infecções fúngicas nesses pacientes.¹⁹

Os efeitos adversos das equinocandinas são geralmente leves e incluem febre, tromboflebite, cefaleia e elevações leves das aminotransferases (7 a 14%) e da fosfatase alcalina (4 a 12%), porém essas alterações são menos comuns quando comparadas as formulações da anfotericina B, sendo alterações significativas das enzimas hepáticas raras.^{19,54,62} Raramente pode ocorrer sintomas relacionados a liberação de histamina associada a infusão, incluindo *rash* cutâneo, prurido, hipotensão arterial sistêmica, broncoespasmo e angioedema, especialmente em infusões superiores a 1,1 mg/minuto de anidulofungina.^{54,63} Febre ou dor no local de infusão ocorrem em menos de 1% dos pacientes em uso de anidulafungina.⁵⁴

Até o momento, a anidulafungina não está incorporada ao estoque estratégico do Ministério da Saúde conforme a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais, publicada em 2020, assim como as outras drogas de sua classe: micafungina e caspofungina.¹⁵

ANÁLISE DA EVIDÊNCIA CIENTÍFICA

Pergunta de pesquisa

Quadro 1. Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo demandante.

População	Pessoas com diagnóstico de candidíase invasiva
Intervenção (tecnologia)	Anidulafungina
Comparador	Anfotericina B (desoxicolato ou complexo lipídico)
Desfechos (Outcomes)	Sucesso de tratamento, Mortalidade, Eventos adversos
Tipo de estudo	Revisão sistemática, Ensaio clínico randomizado

Pergunta: A anidulafungina é eficaz e segura, quando comparada a anfotericina B (desoxicolato ou formulações lipídicas) para o tratamento de pessoas com candidíase invasiva?

Busca de evidências

Com base na pergunta PICO estruturada na Tabela 1, foi realizada uma busca em 31 de outubro de 2021, sem restrição de idioma. Foram utilizadas as seguintes plataformas de busca: Medline (PUBMED), EMBASE, The Cochrane Library, Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Scopus e *Web of Science*. Visando ampliar as buscas, a literatura cinzenta também foi consultada, por meio das plataformas Google Scholar e Open Grey. Além disso, foram verificadas as referências dos artigos incluídos.

Foi utilizada a Plataforma online Rayyan para Revisões Sistemáticas, como ferramenta para triagem e seleção dos estudos identificados pela busca, de modo que dois revisores pudessem fazer a triagem de maneira independente, contando com um terceiro revisor para dirimir as possíveis divergências.

O Quadro 1 detalha as estratégias de busca efetuadas em cada base de dados, bem como o número de publicações encontradas. Foi encontrado um estudo adicional na busca manual das referências dos artigos incluídos e na literatura cinzenta.

Quadro 2. Estratégia de busca nas plataformas consultadas

Plataformas de busca	Estratégia de busca	Publicações encontradas
MEDLINE (Pubmed)	"Candidiasis"[MeSH] OR (Candidiasis) OR (Candida Infection) OR (Candida Infections) OR (Infection, Candida) OR (Moniliasis) OR (Moniliasis) OR "Candidiasis, Invasive"[MeSH] OR (Candidiasis, Invasive) OR (Invasive Candidiasis) OR (Invasive Candidiasis) AND "Anidulafungin"[MeSH] OR (1-((4R,5R)-4,5-Dihydroxy-N2-((4"-pentylloxy)(1,1':4',1"-terphenyl)-4-yl)carbonyl)-L-ornithine)-echinocand B) OR (LY 303366) OR (LY303366) OR (LY-303366) OR (Eraxis) AND "Amphotericin B"[MeSH] OR (Amphotericin) OR (Fungizone) OR (Amphotericin B Cholesterol Dispersion) OR (Amphotericin B Colloidal Dispersion) OR (Amphocil) OR (Amphotericin B,	24

Plataformas de busca	Estratégia de busca	Publicações encontradas
	deoxycholate drug combination) OR (amphotericin B - deoxycholate) OR (D-AmB cpd) OR (HAmB-DOC) OR (amphotericin B-deoxycholate) OR (amphotericin B deoxycholate)	
EMBASE	('candidiasis'/exp OR 'candida albicans infection' OR 'candida glabrata infection' OR 'candida infection' OR 'candida invasion' OR 'candida krusei infection' OR 'candida parapsilosis infection' OR 'candida tropicalis infection' OR 'monilia infection' OR 'candidamycosis' OR 'candidiasis' OR 'candidosis' OR 'moniliasis') AND ('anidulafungin'/exp OR 'v echinocandin' OR 'anidulafungin' OR 'ecalta' OR 'eraxis' OR 'ly 303366' OR 'ly303366' OR 'ver 002' OR 'ver002') AND ('amphotericin b'/exp OR 'ambiosome' OR 'amfostat' OR 'amfotericin b' OR 'ampho moronal' OR 'ampho-moronal' OR 'amphocin' OR 'amphomoronal' OR 'amphotericin b' OR 'amphozone' OR 'b amphotericin' OR 'fungilin' OR 'sinunase') AND ('clinical trial'/exp OR 'clinical drug trial' OR 'clinical trial' OR 'major clinical trial' OR 'trial, clinical' OR 'meta analysis'/exp OR 'analysis, meta' OR 'meta analysis' OR 'meta-analysis' OR 'metaanalysis' OR 'randomized controlled trial'/exp OR 'controlled trial, randomized' OR 'randomised controlled study' OR 'randomized controlled trial' OR 'randomized controlled study' OR 'randomized controlled trial' OR 'trial, randomized controlled' OR 'comparative study'/exp OR 'comparative studies' OR 'comparative study' OR 'comparison')	320
The Cochrane Library	"Candidiasis" AND "Anidulafungin" AND "Amphotericin B"	0
LILACS	"Candidíase" or (Candidiasis) or (Candidiasis) or (Candidose) or (Infecção Por Cândida) or (Monilíase) or (MH: C01.150.703.160) AND "Anidulafungina" or (Anidulafungin) or (Anidulafungina) or (Anidulafungine) or (Eraxis) or (LY 303366) or (LY-303366) or (LY303366) or (MH: D12.644.641.311.250) AND "Anfotericina B" or (Amphotericin B) or (Anfotericina B) or (Amphotéricine B) or (MH:D02.540.576.500.500)	5
Scopus	"Candidiasis" OR (Candidiasis) OR (Candida Infection) OR (Candida Infections) OR (Infection, Candida) OR (Moniliasis) OR (Moniliasis) OR "Candidiasis, Invasive" OR (Candidiasis, Invasive) OR (Invasive Candidiasis) OR (Invasive Candidiasis) AND "Anidulafungin" OR (LY 303366) OR (LY303366) OR (LY-303366) OR (Eraxis) AND "Amphotericin B" OR (Amphotericin) OR (Fungizone) OR (Amphotericin B Cholesterol Dispersion) OR (Amphotericin B Colloidal Dispersion) OR (Amphocil) OR (Amphotericin B, deoxycholate drug combination) OR (amphotericin B - deoxycholate) OR (D-AmB cpd) OR (HAmB-DOC) OR (amphotericin B-deoxycholate) OR (amphotericin B deoxycholate) AND "Comparative Study" OR (Comparative Studies) OR "Clinical Trial" OR (Intervention Study) OR "Randomized Controlled Trial" OR "Meta-Analysis"	539
Web Science of	"Candidiasis" OR (Candidiasis) OR (Candida Infection) OR (Candida Infections) OR (Infection, Candida) OR (Moniliasis) OR (Moniliasis) OR "Candidiasis, Invasive" OR (Candidiasis, Invasive) OR (Invasive Candidiasis) OR (Invasive Candidiasis) AND "Anidulafungin" OR (1-((4R,5R)-4,5-Dihydroxy-N2-((4"-((pentoxo)(1,1':4',1"-terphenyl)-4-yl)carbonyl)-L-ornithine)-echinocandin B) OR (LY 303366) OR (LY303366) OR (LY-303366) OR (Eraxis) AND "Amphotericin B" OR (Amphotericin) OR (Fungizone) OR (Amphotericin B Cholesterol Dispersion) OR (Amphotericin B Colloidal Dispersion) OR (Amphocil) OR (Amphotericin B, deoxycholate drug combination) OR (amphotericin B - deoxycholate) OR (D-AmB cpd) OR (HAmB-DOC) OR (amphotericin B-deoxycholate) OR (amphotericin B deoxycholate) AND "Comparative Study" OR (Comparative Studies) OR "Clinical Trial" OR (Intervention Study) OR "Randomized Controlled Trial" OR "Meta-Analysis"	30
Total		918

Seleção de estudos

- Critérios de inclusão: Estudos clínicos randomizados (estudos primários) e revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados (ECRs) bem delineados, sem falhas metodológicas importantes, considerando a hierarquia de qualidade de evidência que comparassem a eficácia ou segurança da anidulafungina em relação à anfotericina B desoxicolato ou formulações lipídicas de anfotericina B no tratamento da candidíase invasiva.

- Critérios de exclusão: Estudos observacionais e demais estudos que não atenderam ao escopo buscado de acordo com a estratégia PICO.

Foram encontrados 918 estudos nas bases de dados utilizadas, além de 1 estudo identificado em busca ativa de referências bibliográficas e literatura cinzenta. Foi utilizada a Plataforma online Rayyan para Revisões Sistemáticas, como ferramenta para triagem e seleção dos estudos identificados pela busca, de modo que dois revisores pudessem fazer a triagem de maneira independente, contando com um terceiro revisor para dirimir as possíveis divergências. Daquele total de 918 estudos, 310 eram duplicatas, restando 608 para triagem por título e resumo. Essa etapa excluiu 542 estudos, restando 66 estudos para análise dos textos completos. Nessa última etapa, foram excluídos, com justificativa, 64 estudos que não atendiam à pergunta PICO. Foram incluídos, então, dois estudos para essa avaliação.

A figura 1 apresenta o fluxograma completo de todas as etapas da seleção de estudos.

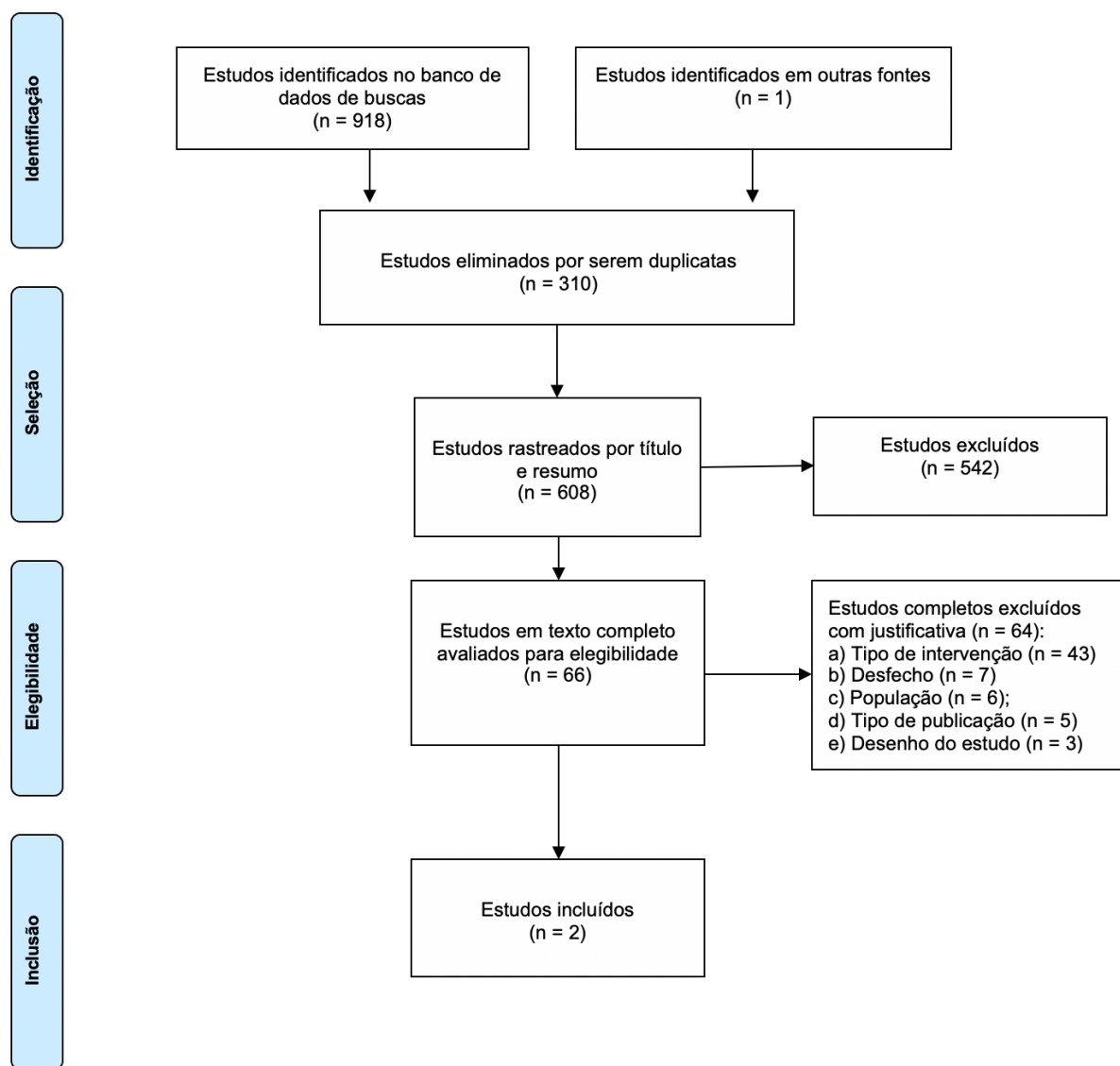


Figura 1: Fluxograma da seleção dos estudos.

Caracterização dos estudos selecionados

Foram incluídos dois estudos: Mills et al. (2009)⁴⁹ e Wang et al. (2010)⁶⁴. O estudo de Mills et al. (2009)⁴⁹ é uma Revisão Sistemática com metanálise em rede (metanálise comparando múltiplas opções terapêuticas) com o objetivo primário de avaliar a eficácia do tratamento e o estudo de Wang et al. (2010)⁶⁴ é uma Revisão Sistemática com metanálise com a finalidade de avaliar a tolerabilidade e efetividade. Abaixo, no quadro 3, são apresentados e caracterizados os estudos selecionados para a análise conduzida neste relatório.

Quadro 3. Caracterização dos estudos selecionados pela busca estruturada.

Estudo/Desenho do estudo	População/Duração do estudo	Intervenção e Comparador	Desfechos	Principais resultados
Mills et al. (2009) ⁴⁹ Revisão sistemática com metanálise em rede (metanálise comparando múltiplas opções terapêuticas)	11 ensaios clínicos randomizados de agentes antifúngicos para tratamento de candidíase invasiva, predominantemente em adultos (18 anos de idade ou mais) e pacientes com neoplasia hematológica. Busca nas bases de dados: até maio de 2009.	Intervenção: • Anidulafungina Comparador: • Anfotericina desoxicolato B • Anfotericina lipossomal B	Sucesso no tratamento* Mortalidade por todas as causas* Eficácia absoluta / possibilidade de ser a melhor droga*	Sucesso no tratamento: • Anidulafungina versus anfotericina B desoxicolato - OR: 1,96 (IC95%: 0,96-3,58) • Anidulafungina versus anfotericina B lipossomal - OR: 1,44 (IC95%: 0,42-3,66) Mortalidade por todas as causas: • Anidulafungina versus anfotericina B desoxicolato - Sem diferença significativa (valores do OR e IC95% não informados no estudo) • Anidulafungina versus anfotericina B lipossomal - Sem diferença significativa (valores de OR e IC95% não informados no estudo) Eficácia absoluta / Chance de ser a melhor droga: • Anidulafungina - 77,49% (probabilidade de ser a melhor: 0,345) • Anfotericina B lipossomal - 72,98% (chance de ser a melhor: 0,070) • Anfotericina B Desoxicolato - 65,40% (chance de ser a melhor: 0,000)

Wang et al. (2010) ⁶⁴ Revisão sistemática com metanálise	39 ensaios clínicos randomizados de agentes antifúngicos para tratamento de infecções fúngicas invasivas, incluindo 2.708 pacientes com candidíase invasiva e 866 pacientes com aspergilose invasiva. Busca nas bases de dados: até 31 de maio de 2009.	Intervenção: - Anidulafungina Comparador: - Anfotericina desoxicolato B - Anfotericina lipossomal B	Descontinuação do tratamento por evento adverso Hepatotoxicidade	Descontinuação do tratamento por evento adverso: - Anidulafungina - OR: 8,4 (IC95%: 3,6-13,1) - Formulações de anfotericina B - OR: 13,4 (IC95%: 8,9-17,8) Elevação de enzimas hepáticas com necessidade de suspender a droga: - Anidulafungina - OR: 0,8 (IC95%: 0,0-2,3) - Formulações de anfotericina B - OR: 0,4 (IC95%: 0,1-0,8) Elevação de enzimas hepáticas sem necessidade de suspender a droga: - Anidulafungina - OR: 2,0 (IC95%: 0,3-3,7) - Formulações de anfotericina B - OR: 14,1 (IC95%: 10,3-18,0)
--	--	--	---	---

Legenda: OR: Razão de Odds; IC95%: intervalo de confiança 95%.

* Desfechos com resultados reportados de comparações entre anidulafungina versus formulações de anfotericina B desoxicolato e anfotericina B lipossomal

Avaliação da qualidade metodológica

Foi utilizada a ferramenta AMSTAR 2 (A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews 2)⁶⁵ para avaliação da qualidade metodológica dos estudos de Mills et al. (2009)⁴⁹ e Wang et al. (2010)⁶⁴.

A análise dos desfechos primários e secundários de cada estudo primário foi realizada e sumarizada na tabela baseada nas Diretrizes Metodológicas: Sistema GRADE e demonstrada na seção de qualidade da evidência.⁶⁶

Síntese dos resultados

Esse PTC incluiu dois estudos Mills et al. (2009)⁴⁹ e Wang et al. (2010)⁶⁴, que são revisões sistemáticas que comparam a anidulafungina e formulações de anfotericina B a partir de ensaios clínicos que incluíram essas drogas no tratamento de pessoas com candidíase invasiva. Porém, não foi encontrado nenhum ensaio clínico avaliando essas drogas diretamente.

Efeitos desejáveis da tecnologia

Sucesso no tratamento:

- Anidulafungina *versus* anfotericina B desoxicolato - Sem diferença significativa; OR: 1,96 (IC95%: 0,96-3,58)
- Anidulafungina *versus* anfotericina B lipossomal - Sem diferença significativa; OR: 1,44 (IC95%: 0,42-3,66).

- Eficácia absoluta (metanálise comparando múltiplas opções terapêuticas) – Favorável à anidulafungina; Anidulafungina – eficácia absoluta: 77,49% (chance de ser a melhor droga: 0,345), anfotericina B lipossomal - eficácia absoluta: 72,98% (chance de ser a melhor droga: 0,070), e anfotericina B desoxicolato - eficácia absoluta: 65,40% (chance de ser a melhor droga: 0,000).

Mills et al. (2009)⁴⁹

Revisão sistemática com metanálise em rede (metanálise comparando múltiplas opções terapêuticas) a partir de ensaios clínicos que incluíram essas drogas no tratamento de pessoas com candidíase invasiva. Não foi observada diferença significativa entre as drogas em relação ao sucesso no tratamento: anidulafungina versus anfotericina B desoxicolato - OR: 1,96 (IC95%: 0,96-3,58) e anidulafungina versus anfotericina B lipossomal - OR: 1,44 (IC95%: 0,42-3,66). Porém, na metanálise comparando múltiplas opções terapêuticas, a anidulafungina foi a droga com maior eficácia absoluta e chance de ser a melhor droga (77,49% e 0,345, respectivamente). A anfotericina B Lipossomal apresentou eficácia absoluta de 72,98% (chance de ser a melhor droga: 0,070), e a anfotericina B desoxicolato eficácia absoluta de 65,40% (chance de ser a melhor droga: 0,000).

Tabela 1. Razão de Odds (OR) e intervalo de confiança 95% (IC95%) das taxas de respostas nas comparações de tratamentos mistos de estudos clínicos em pessoas com candidíase invasiva confirmada no estudo de Mills et al. (2009)⁴⁹

Fármacos comparados	Odds Ratio	Intervalo de confiança 95%
Caspofungina <i>versus</i> Fluconazol	2,03	0,98-3,76
Anfotericina B deoxicolato <i>versus</i> Fluconazol	1,13	0,78-1,58
Anfotericina B lipossomal <i>versus</i> Fluconazol	1,85	0,65-4,19
Voriconazol <i>versus</i> Fluconazol	1,14	0,62-1,94
Micafungina <i>versus</i> Fluconazol	2,13	0,83-4,55
Anidulafungina <i>versus</i> Fluconazol	2,14	1,19-3,58
Itraconazol <i>versus</i> Fluconazol	1,97	0,32-6,69
Anfotericina B deoxicolato <i>versus</i> Caspofungina	0,60	0,32-1,02
Anfotericina B lipossomal <i>versus</i> Caspofungina	0,91	0,45-1,63
Voriconazol <i>versus</i> Caspofungina	0,61	0,27-1,18
Micafungina <i>versus</i> Caspofungina	1,04	0,59-1,70
Anidulafungina <i>versus</i> Caspofungina	1,18	0,45-2,56
Itraconazol <i>versus</i> Caspofungina	1,05	0,16-3,72
Anfotericina B lipossomal <i>versus</i> Anfotericina B deoxicolato	1,64	0,63-3,52
Voriconazol <i>versus</i> Anfotericina B deoxicolato	1,01	0,63-1,54
Micafungina <i>versus</i> Anfotericina B deoxicolato	1,88	0,80-3,79
Anidulafungina <i>versus</i> Anfotericina B deoxicolato	1,96	0,96-3,58
Itraconazol <i>versus</i> Anfotericina B deoxicolato	1,74	0,30-5,77
Voriconazol <i>versus</i> Anfotericina B lipossomal	0,75	0,25-1,74
Micafungina <i>versus</i> Anfotericina B lipossomal	1,18	0,81-1,68
Anidulafungina <i>versus</i> Anfotericina B lipossomal	1,44	0,42-3,66
Itraconazol <i>versus</i> Anfotericina B lipossomal	1,28	0,16-4,86
Micafungina <i>versus</i> Voriconazol	1,95	0,72-4,31
Anidulafungina <i>versus</i> Voriconazol	2,03	0,85-4,13
Itraconazol <i>versus</i> Voriconazol	1,81	0,28-6,22
Anidulafungina <i>versus</i> Micafungina	1,21	0,38-2,94

Itraconazol <i>versus</i> Micafungina	1,08	0,14-3,99
Itraconazol <i>versus</i> Anidulafungina	0,98	0,14-3,56

Fonte: Adaptada de Mills et al. (2009)⁴⁹

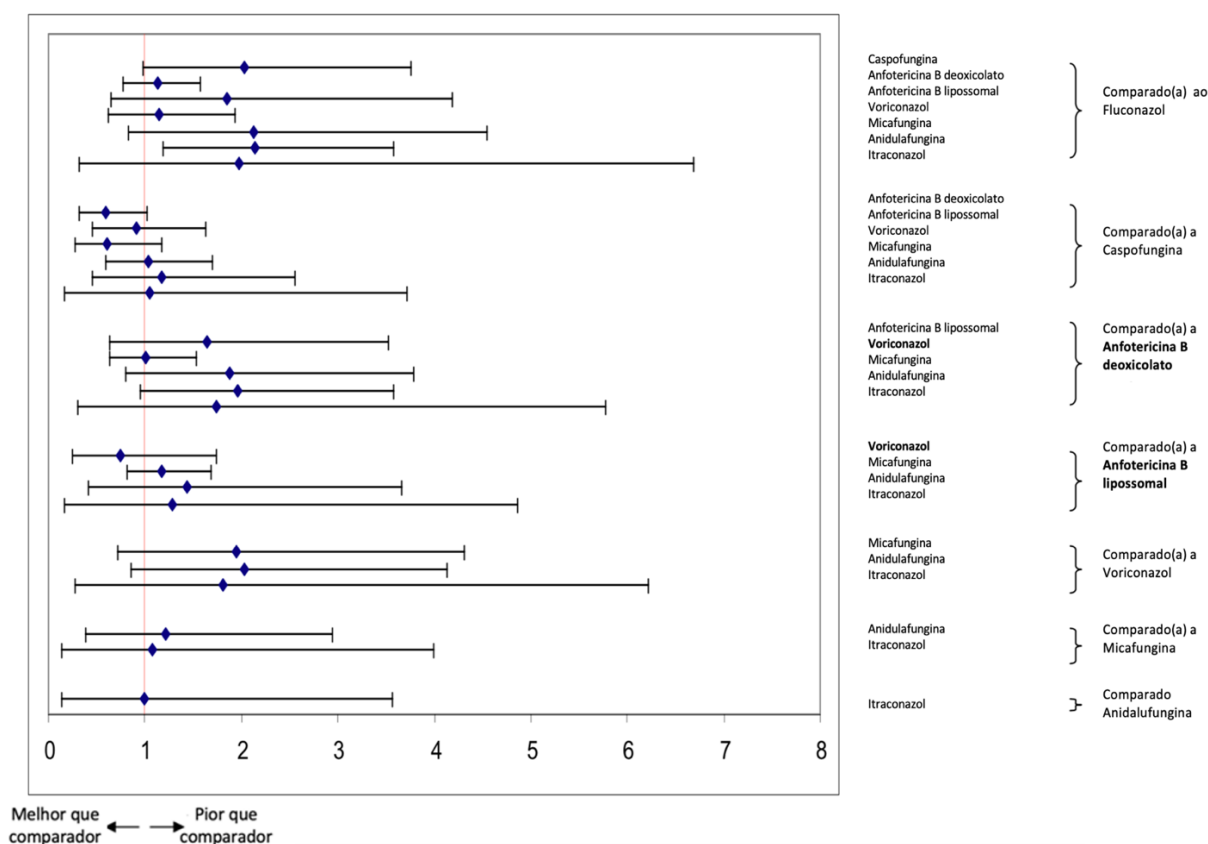


Figura 2. Taxas de resposta nas comparações de tratamentos mistos de estudos clínicos em pessoas com candidíase invasiva confirmada no estudo de Mills et al. (2009)⁴⁹
 Fonte: Adaptada de Mills et al. (2009)⁴⁹

Mortalidade:

- Anidulafungina *versus* anfotericina B desoxicolato - Sem diferença significativa.
- Anidulafungina *versus* anfotericina B lipossomal - Sem diferença significativa.

Tabela 2. A eficácia absoluta do tratamento e a probabilidade de cada tratamento ser o melhor na análise de comparações de tratamentos mistos usando os dados de resposta dos estudos de infecção confirmada no estudo de Mills et al. (2009)⁴⁹

Fármaco	Resposta%	Provavelmente Melhor
Fluconazol	63,00	0,000
Caspofungina	76,10	0,139
Anfotericina B deoxicolato	65,40	0,000
Anfotericina B lipossomal	72,98	0,070
Voriconazol	65,03	0,004
Micafungina	75,98	0,200
Anidulafungina	65,03	0,345
Itraconazol	75,98	0,241

Fonte: Adaptada de Mills et al. (2009)⁴⁹

Mills et al. (2009)⁴⁹

Revisão sistemática com metanálise em rede (metanálise comparando múltiplas opções terapêuticas) a partir de ensaios clínicos que incluíram essas drogas no tratamento de pessoas com candidíase invasiva. Não foi observada diferença significativa ao comparar anidulafungina versus anfotericina B desoxicolato e anidulafungina versus anfotericina B lipossomal. Os valores da Razão de Odds e intervalo de confiança não foram informados, porém foi disponibilizada a representação gráfica, Figura 2.

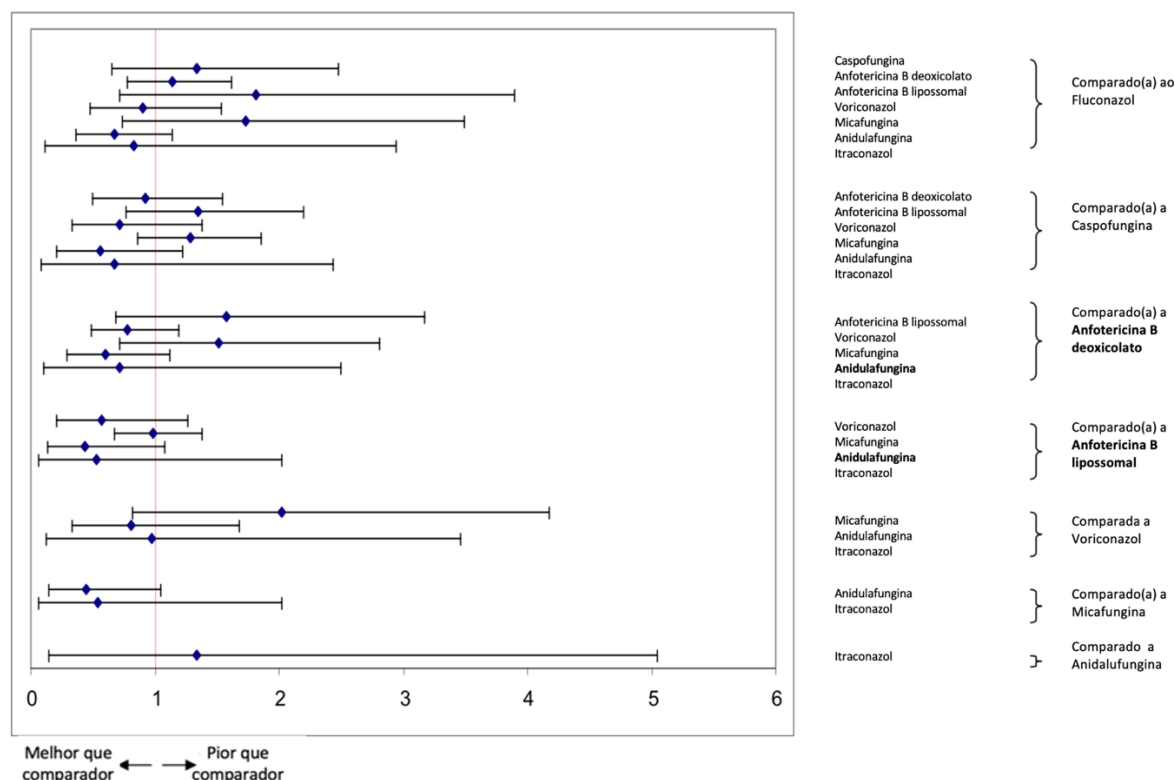


Figura 3. Mortalidade por todas as causas nas comparações de tratamentos mistos de estudos clínicos em pessoas com candidíase invasiva confirmada no estudo de Mills et al. (2009)⁴⁹

Fonte: Adaptada de Mills et al. (2009)⁴⁹

Efeitos indesejáveis da tecnologia

Eventos adversos

Descontinuação do tratamento por evento adverso:

- Anidulafungina *versus* formulações de anfotericina B – Sem diferença significativa; anidulafungina (OR: 8,4; IC95%: 3,6-13,1) e formulações de anfotericina B (OR: 13,4; IC95%: 8,9-17,8).

Elevação de enzimas hepáticas com necessidade de suspender a droga:

- Anidulafungina *versus* formulações de anfotericina B – Sem diferença significativa; anidulafungina (OR: 0,8; IC95%: 0,0-2,3) e formulações de anfotericina B (OR: 0,4; IC95%: 0,1-0,8).

Elevação de enzimas hepáticas sem necessidade de suspender a droga:

- Anidulafungina *versus* formulações de anfotericina B – Favorável à anidulafungina; anidulafungina (OR: 2,0; IC95%: 0,3-3,7) e formulações de anfotericina B (OR: 14,1; IC95%: 10,3-18,0).

Wang et al. (2010)⁶⁴

Revisão sistemática com metanálise com objetivo de avaliar a tolerabilidade e hepatotoxicidade de agentes antifúngicos no tratamento de infecções fúngicas invasivas. Foram incluídos 39 ensaios clínicos randomizados com tratamento de 2.708 pacientes com candidíase invasiva e 866 pacientes com aspergilose invasiva. Foi observada menor incidência de elevação de enzimas hepáticas sem necessidade de suspender a droga com a anidulafungina (OR: 2,0; IC95%: 0,3-3,7) em comparação as formulações de anfotericina B (OR: 14,1; IC95%: 10,3-18,0). Porém, não foi observada diferença entre as drogas em relação a elevação de enzimas hepáticas com necessidade de suspender a droga (anidulafungina – OR: 0,8; IC95%: 0,0-2,3 / formulações de anfotericina B – OR: 0,4; IC95%: 0,1-0,8), assim como na descontinuação do tratamento por eventos adversos (anidulafungina – OR: 8,4; IC95%: 3,6-13,1 / formulações de anfotericina B – OR: 13,4; IC95%: 8,9-17,8).

Tabela 3. Descontinuação do tratamento por evento adverso e elevação de enzimas hepáticas com e sem necessidade de suspender a droga no estudo de Wang et al. (2010)⁶⁴

Fármaco	Estudos incluídos (n)	Pacientes incluídos (n)	Porcentagem de pacientes com: (%)					
			Descontinuação de tratamento por efeito adverso		Elevação de enzimas hepáticas com necessidade de interrupção do tratamento		Elevação de enzimas hepáticas sem necessidade de interromper o tratamento	
			Estimativa combinada	IC 95%	Estimativa combinada	IC 95%	Estimativa combinada	IC 95%
Formulações da Anfotericina B^a	41	4.775	13,4	8,9-17,8	0,4	0,1-0,8	14,1	10,3-18,0
Itraconazol	3	293	18,8	13,3-23,2	1,5	0,0-4,0	17,4	3,9-31,0
Fluconazol	10	697	2,2	0,0-4,6	0,7	0,0-1,4	9,3	4,0-14,5
Voriconazol	3	881	9,5	2,3-16,8	ND ^b	ND ^b	19,7	16,8-22,6
Anidulafungina	4	251	8,4	3,6-13,1	0,8	0,0-2,3	2,0	0,3-3,7
Caspofungina	5	1.075	3,8	2,7-5,00	0,2 ^c	0,1-0,4 ^c	7,0	4,1-9,9
Micafungina	3	666	3,6	2,2-5,0	2,7	0,7-4,6	3,0	1,0-5,1

Legenda: IC 95%: Intervalo de confiança 95%

^a Formulações incluídas: anfotericina B deoxicolata, anfotericina B dispersão coloidal, complexo lipídico de anfotericina B e anfotericina B lipossomal.

^b Não disponível

^c Ajustado pelo método de Wald

Fonte: Adaptada de Wang et al. (2010)⁶⁴

Avaliação do risco de viés e da qualidade da evidência

As duas revisões sistemáticas incluídas no presente PTC foram avaliadas como sendo de baixa qualidade metodológica (ver Anexos A e B). A avaliação AMSTAR das duas revisões incluídas pode ser descrita da seguinte forma:

3. Componente PICO na pergunta de pesquisa e critérios de inclusão: ambas as revisões incluíram.

4. Apenas Wang (2010)⁶⁴ apresentou um protocolo pré-estabelecido.

As duas revisões sistemáticas incluídas no presente PTC foram avaliadas como sendo de baixa qualidade metodológica. A avaliação AMSTAR das duas revisões incluídas pode ser descrita da seguinte forma:

13. Componente PICO na pergunta de pesquisa e critérios de inclusão: ambas as revisões incluíram.

14. Apenas Wang (2010)⁶⁴ apresentou um protocolo pré-estabelecido.

15. Ambas as revisões explicaram sobre o desenho de estudo a ser incluído.

16. Wang (2010)⁶⁴ realizou uma estratégia de busca abrangente; Mills et al. (2009)⁴⁹ a realizou parcialmente.

17. Ambas as revisões realizaram a seleção e extração de dados dos estudos por pelo menos dois avaliadores independentes;

18. Somente Mills et al. (2009)⁴⁹ apresentou uma lista dos estudos excluídos.

19. Mills et al. (2009)⁴⁹ apresentou os estudos incluídos detalhadamente; Wang (2010)⁶⁴ apresentou de forma parcial.

20. Mills et al. (2009)⁴⁹ não utilizou uma forma satisfatória para avaliação do risco de viés e Wang (2010)⁶⁴ o fez parcialmente.

21. Nenhuma das revisões abordou o financiamento dos estudos incluídos.

22. Ambas as revisões combinaram os resultados de forma apropriada, porém nenhuma delas avaliou o impacto do risco de viés no resultado da análise ou da síntese de evidência.

23. Nenhuma das revisões levou em consideração o risco de viés ao interpretar e discutir os resultados. Apenas Mills et al. (2009)⁴⁹ abordou a heterogeneidade nos resultados. O viés de publicação não foi mencionado por nenhuma das revisões.

24. Apenas Mills et al. (2009)⁴⁹ relatou a fonte de conflito de interesse.⁶⁶

Com o objetivo de avaliar a confiança na evidência analisada, foi aplicado o sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE).⁶⁶ Para as comparações: “Efeito da Anidulafungina *versus* Anfotericina B desoxicolato” e “Efeito da Anidulafungina *versus* Anfotericina B lipossomal”, o grau de evidência foi moderado para o sucesso no tratamento, mortalidade por todas as causas, eficácia absoluta e chance de ser a melhor droga. Para a comparação: “Efeito da Anidulafungina *versus* Anfotericina B lipossomal e desoxicolato”, o grau de evidência foi moderado para efeito da anidulafungina e formulações de anfotericina B para os desfechos: descontinuação do tratamento por evento adverso, elevação das

enzimas hepáticas com necessidade de suspender a droga, elevação de enzimas hepáticas sem necessidade de suspender a droga. A avaliação da evidência está descrita nos quadros abaixo para cada comparação.

Quadro 4. Avaliação da qualidade da evidência, a partir da ferramenta GRADE. Comparação: Anidulafungina comparada a Anfotericina B desoxicolato para candidíase invasiva.

Avaliação da Certeza							Nº de pacientes		Efeito		Grau de Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Anidulafungina	Anfotericina B desoxicolato	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
Sucesso no Tratamento												
1	Revisão sistemática	Grave ^a	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	Não relatado	Não relatado	OR (0.96 para 3.58)	1.96 para 2 menos por 1.000 (de menos para menos)	⊕⊕⊕○ Moderada	CRÍTICO
Mortalidade por todas as causas												
1	Revisão sistemática	Grave ^a	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	Não relatado	Não relatado	Sem diferença significativa (valores do OR e IC95% não informados no estudo)		⊕⊕⊕○ Moderada	CRÍTICO
Eficácia absoluta/ Chance de ser a melhor droga												
1	Revisão sistemática	Grave ^a	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	Não relatado	Não relatado	Anidulafungina: 77,49% (probabilidade de ser a melhor: 0,345) Anfotericina B desoxicolato - 65,40% (probabilidade de ser a melhor: 0,000)		⊕⊕⊕○ Moderada	CRÍTICO

Legenda: OR: Odds ratio; IC 95%: Intervalo de confiança 95%
^a Revisão sistemática classificada como "Baixa" segundo a ferramenta AMSTAR 2.

Quadro 5. Avaliação da qualidade da evidência, a partir da ferramenta GRADE. Comparação: Anidulafungina comparada a Anfotericina B lipossomal para Candidíase invasiva

Legenda: OR: Razão de Odds; IC95%: intervalo de confiança 95%

^a Revisão sistemática classificada como "Baixa" segundo a ferramenta AMSTAR 2.

Avaliação da certeza							Nº de pacientes		Efeito		Grau de certeza	Importância
Nº de estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Anidulafungina	Anfotericina B lipossomal	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Sucesso no Tratamento												
11	Ensaios clínicos randomizados	Grave ^a	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	Não relatado	Não relatado	OR 1.44 (0.42 para 3.66)	1 menos por 1.000 (de 4 menos para 0 menos)	⊕⊕⊕○ Moderada	CRÍTICO
Mortalidade por todas as causas												
11	Ensaios clínicos randomizados	Grave ^a	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	Não relatado	Não relatado	Anidulafungina versus anfotericina B desoxicolato – Sem diferença significativa (valores do OR e IC 95% não informados no estudo)		⊕⊕⊕○ Moderada	CRÍTICO
Eficácia absoluta / Chance de ser a melhor droga												
11	Ensaios clínicos randomizados	Grave ^a	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	Não relatado	Não relatado	Anidulafungina: 77,49% (probabilidade de ser a melhor: 0,345) Anfotericina B lipossomal: 72,98% (probabilidade de ser a melhor: 0,070)		⊕⊕⊕○ Moderada	CRÍTICO

Quadro 6. Avaliação da qualidade da evidência, a partir da ferramenta GRADE. Comparação: Anidulafungina comparada a Anfotericina B lipossomal / Anfotericina B deoxicolato para Candidíase invasiva

Grau de certeza							Nº de pacientes			Efeito		Grau de certeza	Importância
Nº de estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Anidulafungina	Anfotericina lipossomal Anfotericina deoxicolato	B / B	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
Descontinuação do tratamento por evento adverso - Anidulafungina													
11	Revisão sistemática	Grave ^a	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	251	-----		OOR 8.4 (3.6 a 13.1)	8 menos por 1.000 (de 13 menos para 4 menos)	⊕⊕⊕○ Moderada	CRÍTICO
Elevação de enzimas hepáticas com necessidade de suspender a droga - Anidulafungina													
	Revisão sistemática	Grave ^a	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	251	-----		OOR 0.8 (0.0 a 2.3)	1 menos por 1.000 (de 2 menos para --)	⊕⊕⊕○ Moderada	CRÍTICO
Elevação de enzimas hepáticas sem necessidade de suspender a droga - Anidulafungina													
21	Revisão sistemática	Grave ^a	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	251	-----		OR 2.0 (0.3 a 3.7)	2 menos por 1.000 (de 4 menos para 0 menos)	⊕⊕⊕○ Moderada	IMPORTANTE
Elevação de enzimas hepáticas sem necessidade de suspender a droga - Formulações de anfotericina B													
21	Revisão sistemática	Grave ^a	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	-----	4775		OR 14.1 (10.3 a 18.0)	0 menos por 1.000 (de 0 menos para 0 menos)	⊕⊕⊕○ Moderada	IMPORTANTE
Elevação de enzimas hepáticas com necessidade de suspender a droga - Formulações de anfotericina B													
21	Revisão sistemática	Grave ^a	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	-----	4775		OR 0.4 (0.1 a 0.8)	0 menos por 1.000 (de 0 menos para 0 menos)	⊕⊕⊕○ Moderada	CRÍTICO
Descontinuação do tratamento por evento adverso - Formulações de anfotericina B													
21	Revisão sistemática	Grave ^a	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	-----	4775		13.4 (8.9 a 17.8)	0 menos por 1.000 (de 0 menos para 0 menos)	⊕⊕⊕○ Moderada	CRÍTICO

Legenda: OR: Razão de Odds; IC 95%: intervalo de confiança 95%

^a Revisão sistemática classificada como "Baixa" segundo a ferramenta AMSTAR 2.

CONCLUSÃO

Esse estudo buscou avaliar as melhores evidências disponíveis relacionadas a eficácia e a segurança do medicamento anidulafungina em comparação a anfotericina B (desoxicolato ou formulação lipídicas) para o tratamento da candidíase invasiva. Há evidência moderada favorável ao uso da tecnologia anidulafungina para a eficácia absoluta / chance de ser a melhor droga. Não houve diferença significativa em relação a mortalidade. Nos eventos adversos, houve menor incidência de elevação de enzimas hepáticas sem necessidade de suspender a droga no tratamento com anidulafungina comparado aos tratamentos com formulações da anfotericina B. Não houve diferença em relação à elevação de enzimas hepáticas com necessidade de suspender a droga e descontinuação do tratamento por evento adverso. Ensaio clínico randomizado comparando outra droga da mesma classe com a anfotericina B mostrou que a micafungina foi tão eficaz e melhor tolerada (menor incidência de disfunção renal e eventos adversos que levassem a descontinuação do tratamento) do que a anfotericina B lipossomal. Porém, salienta-se que não foram encontrados ensaios clínicos comparando diretamente a anidulafungina e formulações de anfotericina B em pessoas com candidíase invasiva.

De acordo com essa classificação, há uma evidência moderada de benefício no uso da tecnologia em saúde para os desfechos de interesse.

REFERÊNCIAS

1. León C, Alvarez-Lerma F, Ruiz-Santana S et al. Fungal colonization and/or infection in non-neutropenic critically ill patients: results of the EPCAN observational study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2009;28(3):233-42.
2. Arendrup MC. Epidemiology of invasive candidiasis. *Curr Opin Crit Care* 2010;16(5):445-52.
3. Guinea J, Zaragoza Ó, Escribano P et al. Molecular identification and antifungal susceptibility of yeast isolates causing fungemia collected in a population-based study in Spain in 2010 and 2011. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(3):1529-37.
4. Kullberg BJ, Arendrup MC. Invasive Candidiasis. *N Engl J Med*. 2015;373(15):1445-56.
5. Colombo AL, Guimarães T, Camargo LF et al. Brazilian guidelines for the management of candidiasis - a joint meeting report of three medical societies: Sociedade Brasileira de Infectologia, Sociedade Paulista de Infectologia and Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. *Braz J Infect Dis*. 2013;17(3):283-312.
6. Colombo AL, Nucci M, Park BJ et al. Epidemiology of candidemia in Brazil: a nationwide sentinel surveillance of candidemia in eleven medical centers. *J Clin Microbiol*. 2006;44(8):2816-23.
7. Zaoutis TE, Argon J, Chu J et al. The epidemiology and attributable outcomes of candidemia in adults and children hospitalized in the United States: a propensity analysis. *Clin Infect Dis*. 2005;41(9):1232-9.
8. Wille MP, Guimarães T, Furtado GH et al. Historical trends in the epidemiology of candidaemia: analysis of an 11-year period in a tertiary care hospital in Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2013;108(3):288-92.
9. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2016;62(4):e1-50.
10. Martin-Loeches I, Antonelli M, Cuenca-Estrella M et al. ESICM/ESCMID task force on practical management of invasive candidiasis in critically ill patients. *Intensive Care Med*. 2019;45(6):789-805.
11. Chen SC, Sorrell TC, Chang CC et al. Consensus guidelines for the treatment of yeast infections in the haematology, oncology and intensive care setting, 2014. *Intern Med J*. 2014;44(12b):1315-32.
12. Morrissey CO, Gilroy NM, Macesic N et al. Consensus guidelines for the use of empiric and diagnostic-driven antifungal treatment strategies in haematological malignancy, 2014. *Intern Med J*. 2014;44(12b):1298-314.
13. Tissot F, Agrawal S, Pagano L et al. ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients. *Haematologica*. 2017 Mar;102(3):433-44.
14. Miyazaki T, Kohno S. Current recommendations and importance of antifungal stewardship for the management of invasive candidiasis. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2015;13(9):1171-83.
15. Brasil. Ministério da Saúde. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais 2020. Brasília: Ministério da Saúde, 2019.
16. Kaufmann C. Overview of Candida infections. Uptodate.com [Internet]. 2021. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-candida-infections?search=amphotericin%20b&topicRef=2430&source=see_link

17. Brandt ME, Lockhart SR. Recent Taxonomic Developments with *Candida* and Other Opportunistic Yeasts. *Curr Fungal Infect Rep*. 2012;6(3):170-177.
18. Schell WA. Biology of *Candida* infection. Uptodate.com [Internet]. 2021. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/biology-of-candida-infections?search=candida&source=search_result&selectedTitle=10~150&usage_type=default&display_rank=10
19. Kaufmann C. Management of candidemia and invasive candidiasis in adults. Uptodate.com [Internet]. 2021. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/management-of-candidemia-and-invasive-candidiasis-in-adults?search=amphotericin%20b&topicRef=476&source=see_link
20. Pappas PG, Lionakis MS, Arendrup MC et al. Invasive candidiasis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:18026. doi: 10.1038/nrdp.2018.26. PMID: 29749387.
21. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM et al. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis*. 2004 Aug 1;39(3):309-17. Erratum in: *Clin Infect Dis*. 2004;39(7):1093. Erratum in: *Clin Infect Dis*. 2005;40(7):1077.
22. de Oliveira CS, Colombo AL, Francisco EC et al. Clinical and epidemiological aspects of Candidemia in eight medical centers in the state of Parana, Brazil: Parana Candidemia Network. *Braz J Infect Dis*. 2021;25(1):101041.
23. Pfaller MA, Diekema DJ, Turnidge JD et al. Twenty Years of the SENTRY Antifungal Surveillance Program: Results for *Candida* Species From 1997-2016. *Open Forum Infect Dis*. 2019;6(Suppl 1):S79-S94.
24. Arendrup MC, Fuursted K, Gahrn-Hansen B et al. Semi-national surveillance of fungaemia in Denmark 2004-2006: increasing incidence of fungaemia and numbers of isolates with reduced azole susceptibility. *Clin Microbiol Infect*. 2008;14(5):487-94.
25. Playford EG, Nimmo GR, Tilse M et al. Increasing incidence of candidaemia: long-term epidemiological trends, Queensland, Australia, 1999-2008. *J Hosp Infect*. 2010;76(1):46-51.
26. Godoy P, Tiraboschi IN, Severo LC et al. Species distribution and antifungal susceptibility profile of *Candida* spp. bloodstream isolates from Latin American hospitals. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2003;98(3):401-5.
27. Pfaller MA. Nosocomial candidiasis: emerging species, reservoirs and modes of transmission. *Clin Infect Dis*. 1996;22(Suppl 2):S89-94.
28. Wingard JR. Importance of *Candida* species other than *C. albicans* as pathogens in oncology patients. *Clin Infect Dis*. 1995;20(1):115-25.
29. Colombo AL, Guimarães T, Silva LR et al. Prospective observational study of candidemia in São Paulo, Brazil: incidence rate, epidemiology, and predictors of mortality. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2007;28(5):570-6.
30. Costa SF, Marinho I, Araújo EA et al. Nosocomial fungaemia: a 2-year prospective study. *J Hosp Infect*. 2000;45(1):69-72.
31. Colombo AL, Nucci M, Salomão R et al. High rate of nonalbicans candidemia in Brazilian tertiary care hospitals. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 1999;34(4):281-6.
32. Goldani LZ, Mario PS. *Candida tropicalis* fungemia in a tertiary care hospital. *J Infect*. 2003;46(3):150-60.
33. Treviño-Rangel RJ, Peña-López CD, Hernández- Rodríguez PA et al. Association between *Candida* biofilm- forming bloodstream isolates and the clinical evolution in patients with candidemia: An observational nine-year single center study in Mexico. *Rev Iberoam Micol*. 2018;35(1):11-16.

34. Mattei AS, Alves SH, Mario DA, Watte G et al. Sensibilidade de isolamentos de *Candida albicans* de hemocultivos a 3 fármacos: estudo retrospectivo em Rio Grande do Sul, Brasil, 1999 a 2009 [Susceptibility of *Candida albicans* blood isolates to 3 antifungal drugs: retrospective study in Rio Grande do Sul, Brazil, 1999-2009]. *Rev Iberoam Micol.* 2013;30(4):243-7.
35. Kaufmann C. Epidemiology and pathogenesis of candidemia in adults. Uptodate.com [Internet]. 2021. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-pathogenesis-of-candidemia-in-adults?search=candida&topicRef=2462&source=see_link
36. Chow JK, Golan Y, Ruthazer R et al. Risk factors for *albicans* and non-*albicans* candidemia in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 2008;36(7):1993-8.
37. Playford EG, Marriott D, Nguyen Q et al. Candidemia in nonneutropenic critically ill patients: risk factors for non-*albicans* *Candida* spp. *Crit Care Med.* 2008;36(7):2034-9.
38. Serracarbassa PD, Dotto P. Endoftalmite por *Candida albicans*. *Arq Bras Oftalmol.* 2003;66(5):701-7
39. Kaufmann C. Clinical manifestations and diagnosis of candidemia and invasive candidiasis in adults. Uptodate.com [Internet]. 2021. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-candidemia-and-invasive-candidiasis-in-adults?search=candida&topicRef=2416&source=see_link
40. Kollef M, Micek S, Hampton N et al. Septic shock attributed to *Candida* infection: importance of empiric therapy and source control. *Clin Infect Dis.* 2012;54(12):1739-46. doi: 10.1093/cid/cis305. Epub 2012 Mar 15. PMID: 22423135.
41. Drew RH. Pharmacology of amphotericin B. Uptodate.com [Internet]. 2021. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-amphotericin-b?topicRef=2459&source=see_link.
42. Dismukes WE. Antifungal therapy: lessons learned over the past 27 years. *Clin Infect Dis.* 2006;42(9):1289-96.
43. Kontoyiannis DP, Lewis RE. Antifungal drug resistance of pathogenic fungi. *Lancet.* 2002;359(9312):1135-44.
44. Steinbach WJ, Benjamin DK Jr, Kontoyiannis DP et al. Infections due to *Aspergillus terreus*: a multicenter retrospective analysis of 83 cases. *Clin Infect Dis.* 2004;39(2):192-8.
45. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consultas. Brasília: ANVISA [Internet]. 2021. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351533487201467/?substancia=789>.
46. Wong-Beringer A, Jacobs RA, Guglielmo BJ. Lipid formulations of amphotericin B: clinical efficacy and toxicities. *Clin Infect Dis.* 1998;27(3):603-18.
47. Slain D. Lipid-based amphotericin B for the treatment of fungal infections. *Pharmacotherapy.* 1999;19(3):306-23.
48. Steimbach LM, Tonin FS, Virtuoso S et al. Efficacy and safety of amphotericin B lipid-based formulations-A systematic review and meta-analysis. *Mycoses.* 2017;60(3):146-154.
49. Mills EJ, Perri D, Cooper C, Nachega JB et al. Antifungal treatment for invasive *Candida* infections: a mixed treatment comparison meta-analysis. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2009;8:23. Erratum in: *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2009;8.

50. Mistro S, Maciel Ide M, de Menezes RG et al. Does lipid emulsion reduce amphotericin B nephrotoxicity? A systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2012;54(12):1774-7.
51. Walsh TJ, Finberg RW, Arndt C et al. Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. *N Engl J Med*. 1999;340(10):764-71.
52. Roden MM, Nelson LD, Knudsen TA et al. Triad of acute infusion-related reactions associated with liposomal amphotericin B: analysis of clinical and epidemiological characteristics. *Clin Infect Dis*. 2003;36(10):1213-20.
53. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consultas. Brasília: ANVISA [Internet]. 2021. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/q/?substancia=23703>
54. Lewis R. Pharmacology of echinocandins. Uptodate.com [Internet]. 2021. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-echinocandins?search=candida&topicRef=2430&source=see_link
55. Alexander BD, Johnson MD, Pfeiffer CD et al. Increasing echinocandin resistance in *Candida glabrata*: clinical failure correlates with presence of FKS mutations and elevated minimum inhibitory concentrations. *Clin Infect Dis*. 2013;56(12):1724-32. Erratum in: *Clin Infect Dis*. 2014;58(5):754.
56. Shields RK, Nguyen MH, Press EG et al. Rate of FKS Mutations among Consecutive *Candida* Isolates Causing Bloodstream Infection. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59(12):7465-70. Erratum in: *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60(3):1954.
57. Boucher HW, Groll AH, Chiou CC et al. Newer systemic antifungal agents: pharmacokinetics, safety and efficacy. *Drugs*. 2004;64(18):1997-2020.
58. Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C et al. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med*. 2002;347(25):2020-9.
59. Kuse ER, Chetchotisakd P, da Cunha CA et al. Micafungin versus liposomal amphotericin B for candidaemia and invasive candidosis: a phase III randomised double-blind trial. *Lancet*. 2007;369(9572):1519-1527.
60. Reboli AC, Rotstein C, Pappas PG et al. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. *N Engl J Med*. 2007 Jun 14;356(24):2472-82.
61. Shorr AF, Wu C, Kothari S. Outcomes with micafungin in patients with candidaemia or invasive candidiasis due to *Candida glabrata* and *Candida krusei*. *J Antimicrob Chemother*. 2011 Feb;66(2):375-80.
62. Bennett JE. Echinocandins for candidemia in adults without neutropenia. *N Engl J Med*. 2006 Sep 14;355(11):1154-9.
63. Denning DW. Echinocandin antifungal drugs. *Lancet*. 2003 Oct 4;362(9390):1142-51.
64. Wang JL, Chang CH, Young-Xu Y et al. Systematic review and meta-analysis of the tolerability and hepatotoxicity of antifungals in empirical and definitive therapy for invasive fungal infection. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54(6):2409-19.
65. Shea BJ, Reeves BC, Wells G et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;358:j4008.
66. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência e Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas : Sistema GRADE – Manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada

de decisão em saúde. In: Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência e Tecnologia e Insumos Estratégicos, editor. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. p. 72.

5- CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo resultou em dois produtos: um artigo científico a ser encaminhado para publicação na revista ESCS-EDU e um parecer técnico científico encaminhado ao Ministério da Saúde. Em ambos, chegou-se à conclusão de que há evidência moderada de benefício no uso da anidulafungina para tratamento de pacientes com candidíase invasiva sendo recomendada a sua incorporação no estoque de medicamentos do SUS. O Ministério da Saúde, em 28/07/2022, acatou a recomendação do parecer técnico e publicou a portaria SCTIE nº 55 decidindo pela incorporação na anidulafungina no âmbito do SUS para tratamento de candidemia e outras formas de candidíase invasiva. Desta forma, pode-se concluir que esta pesquisa teve alto impacto nacional devido a inclusão do medicamento Anidulafungina na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais do SUS para o tratamento da Candidemia devido a evidência moderada dos seus benefícios.

6- ANEXOS

ANEXO A – AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE EVIDÊNCIA

Mills et al. (2009)⁶⁴

1. Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?		
For Yes:	Optional (recommended)	
☐ Population	☐ Timeframe for follow-up	☐ Yes
☐ Intervention		☐ No
☐ Comparator group		
☐ Outcome		
2. Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?		
For Partial Yes: The authors state that they had a written protocol or guide that included ALL the following:	For Yes: As for partial yes, plus the protocol should be registered and should also have specified:	
☐ review question(s)	☐ a meta-analysis/synthesis plan, if appropriate, <i>and</i>	☐ Yes
☐ a search strategy	☐ a plan for investigating causes of heterogeneity	☐ Partial Yes
☐ inclusion/exclusion criteria	☐ justification for any deviations from the protocol	☐ No
☐ a risk of bias assessment		
3. Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?		
For Yes, the review should satisfy ONE of the following:		
☐ <i>Explanation for including only RCTs</i>		☐ Yes
☐ OR <i>Explanation for including only NRSI</i>		☐ No
☐ OR <i>Explanation for including both RCTs and NRSI</i>		
4. Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?		
For Partial Yes (all the following):	For Yes, should also have (all the following):	
☐ searched at least 2 databases (relevant to research question)	☐ searched the reference lists / bibliographies of included studies	☐ Yes
☐ provided key word and/or search strategy	☐ searched trial/study registries	☐ Partial Yes
☐ justified publication restrictions (e.g. language)	☐ included/consulted content experts in the field	☐ No
	☐ where relevant, searched for grey literature	
	☐ conducted search within 24 months of completion of the review	
5. Did the review authors perform study selection in duplicate?		
For Yes, either ONE of the following:		
☐ at least two reviewers independently agreed on selection of eligible studies and achieved consensus on which studies to include		☐ Yes
☐ OR two reviewers selected a sample of eligible studies <u>and</u> achieved good agreement (at least 80 percent), with the remainder selected by one reviewer.		☐ No

6. Did the review authors perform data extraction in duplicate?		
For Yes, either ONE of the following: ☐ at least two reviewers achieved consensus on which data to extract from included studies ☐ OR two reviewers extracted data from a sample of eligible studies <u>and</u> achieved good agreement (at least 80 percent), with the remainder extracted by one reviewer.		
☐ Yes ☐ No		
7. Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?		
For Partial Yes: ☐ provided a list of all potentially relevant studies that were read in full-text form but excluded from the review	For Yes, must also have: ☐ Justified the exclusion from the review of each potentially relevant study	☐ Yes ☐ Partial Yes ☐ No
8. Did the review authors describe the included studies in adequate detail?		
For Partial Yes (ALL the following): ☐ described populations ☐ described interventions ☐ described comparators ☐ described outcomes ☐ described research designs	For Yes, should also have ALL the following: ☐ described population in detail ☐ described intervention in detail (including doses where relevant) ☐ described comparator in detail (including doses where relevant) ☐ described study's setting ☐ timeframe for follow-up	☐ Yes ☐ Partial Yes ☐ No
9. Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?		
RCTs		
For Partial Yes, must have assessed RoB from: ☐ unconcealed allocation, <i>and</i> ☐ lack of blinding of patients and assessors when assessing outcomes (unnecessary for objective outcomes such as all-cause mortality)	For Yes, must also have assessed RoB from: ☐ allocation sequence that was not truly random, <i>and</i> ☐ selection of the reported result from among multiple measurements or analyses of a specified outcome	☐ Yes ☐ Partial Yes ☐ No ☐ Includes only NRSI
NRSI		
For Partial Yes, must have assessed RoB: ☐ from confounding, <i>and</i> ☐ from selection bias	For Yes, must also have assessed RoB: ☐ methods used to ascertain exposures and outcomes, <i>and</i> ☐ selection of the reported result from among multiple measurements or analyses of a specified outcome	☐ Yes ☐ Partial Yes ☐ No ☐ Includes only RCTs
10. Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review?		
For Yes ☐ Must have reported on the sources of funding for individual studies included in the review. Note: Reporting that the reviewers looked for this information but it was not reported by study authors also qualifies		
☐ Yes ☐ No		

11. If meta-analysis was performed did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?	
RCTs For Yes: ☐ The authors justified combining the data in a meta-analysis ☐ AND they used an appropriate weighted technique to combine study results and adjusted for heterogeneity if present. ☐ AND investigated the causes of any heterogeneity	☐ Yes ☐ No ☐ No meta-analysis conducted
For NRSI For Yes: ☐ The authors justified combining the data in a meta-analysis ☐ AND they used an appropriate weighted technique to combine study results, adjusting for heterogeneity if present ☐ AND they statistically combined effect estimates from NRSI that were adjusted for confounding, rather than combining raw data, or justified combining raw data when adjusted effect estimates were not available ☐ AND they reported separate summary estimates for RCTs and NRSI separately when both were included in the review	☐ Yes ☐ No ☐ No meta-analysis conducted
12. If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?	
For Yes: ☐ included only low risk of bias RCTs ☐ OR, if the pooled estimate was based on RCTs and/or NRSI at variable RoB, the authors performed analyses to investigate possible impact of RoB on summary estimates of effect.	☐ Yes ☐ No ☐ No meta-analysis conducted
13. Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/ discussing the results of the review?	
For Yes: ☐ included only low risk of bias RCTs ☐ OR, if RCTs with moderate or high RoB, or NRSI were included the review provided a discussion of the likely impact of RoB on the results	☐ Yes ☐ No
14. Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?	
For Yes: ☐ There was no significant heterogeneity in the results ☐ OR if heterogeneity was present the authors performed an investigation of sources of any heterogeneity in the results and discussed the impact of this on the results of the review	☐ Yes ☐ No
15. If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?	
For Yes: ☐ performed graphical or statistical tests for publication bias and discussed the likelihood and magnitude of impact of publication bias	☐ Yes ☐ No ☐ No meta-analysis conducted

16. Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?	
For Yes:	
☐ The authors reported no competing interests OR	☐ Yes
☐ The authors described their funding sources and how they managed potential conflicts of interest	☐ No

ANEXO B – AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE EVIDÊNCIA

Wang et al. (2010)⁶⁵

1. Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?		
For Yes:	Optional (recommended)	
☐ Population	☐ Timeframe for follow-up	☒ Yes
☐ Intervention		☐ No
☐ Comparator group		
☐ Outcome		
2. Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?		
For Partial Yes: The authors state that they had a written protocol or guide that included ALL the following:	For Yes: As for partial yes, plus the protocol should be registered and should also have specified:	
☐ review question(s)	☐ a meta-analysis/synthesis plan, if appropriate, <i>and</i>	☐ Yes
☐ a search strategy	☐ a plan for investigating causes of heterogeneity	☐ Partial Yes
☐ inclusion/exclusion criteria	☐ justification for any deviations from the protocol	☐ No
☐ a risk of bias assessment		
3. Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?		
For Yes, the review should satisfy ONE of the following:		
☐ <i>Explanation for including only RCTs</i>		☐ Yes
☐ OR <i>Explanation for including only NRSI</i>		☐ No
☐ OR <i>Explanation for including both RCTs and NRSI</i>		
4. Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?		
For Partial Yes (all the following):	For Yes, should also have (all the following):	
☐ searched at least 2 databases (relevant to research question)	☐ searched the reference lists / bibliographies of included studies	☐ Yes
☐ provided key word and/or search strategy	☐ searched trial/study registries	☐ Partial Yes
☐ justified publication restrictions (e.g. language)	☐ included/consulted content experts in the field	☐ No
	☐ where relevant, searched for grey literature	
	☐ conducted search within 24 months of completion of the review	
5. Did the review authors perform study selection in duplicate?		
For Yes, either ONE of the following:		
☐ at least two reviewers independently agreed on selection of eligible studies and achieved consensus on which studies to include		☐ Yes
☐ OR two reviewers selected a sample of eligible studies <i>and</i> achieved good agreement (at least 80 percent), with the remainder selected by one reviewer.		☐ No

6. Did the review authors perform data extraction in duplicate?		
For Yes, either ONE of the following:		
☐ at least two reviewers achieved consensus on which data to extract from included studies	☐ Yes ☐ No	
☐ OR two reviewers extracted data from a sample of eligible studies <u>and</u> achieved good agreement (at least 80 percent), with the remainder extracted by one reviewer.		
7. Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?		
For Partial Yes:	For Yes, must also have:	
☐ provided a list of all potentially relevant studies that were read in full-text form but excluded from the review	☐ Justified the exclusion from the review of each potentially relevant study	☐ Yes ☐ Partial Yes ☐ No
8. Did the review authors describe the included studies in adequate detail?		
For Partial Yes (ALL the following):	For Yes, should also have ALL the following:	
☐ described populations	☐ described population in detail	☐ Yes ☐ Partial Yes ☐ No
☐ described interventions	☐ described intervention in detail (including doses where relevant)	
☐ described comparators	☐ described comparator in detail (including doses where relevant)	
☐ described outcomes	☐ described study's setting	
☐ described research designs	☐ timeframe for follow-up	
9. Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?		
RCTs		
For Partial Yes, must have assessed RoB from	For Yes, must also have assessed RoB from:	
☐ unconcealed allocation, <i>and</i>	☐ allocation sequence that was not truly random, <i>and</i>	☐ Yes ☐ Partial Yes ☐ No ☐ Includes only NRSI
☐ lack of blinding of patients and assessors when assessing outcomes (unnecessary for objective outcomes such as all-cause mortality)	☐ selection of the reported result from among multiple measurements or analyses of a specified outcome	
NRSI		
For Partial Yes, must have assessed RoB:	For Yes, must also have assessed RoB:	
☐ from confounding, <i>and</i>	☐ methods used to ascertain exposures and outcomes, <i>and</i>	☐ Yes ☐ Partial Yes ☐ No ☐ Includes only RCTs
☐ from selection bias	☐ selection of the reported result from among multiple measurements or analyses of a specified outcome	
10. Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review?		
For Yes		
☐ Must have reported on the sources of funding for individual studies included in the review. Note: Reporting that the reviewers looked for this information but it was not reported by study authors also qualifies	☐ Yes ☐ No	

11. If meta-analysis was performed did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?	
RCTs	
For Yes:	
☐ The authors justified combining the data in a meta-analysis	☐ Yes
☐ AND they used an appropriate weighted technique to combine study results and adjusted for heterogeneity if present.	☐ No
☐ AND investigated the causes of any heterogeneity	☐ No meta-analysis conducted
For NRSI	
For Yes:	
☐ The authors justified combining the data in a meta-analysis	☐ Yes
☐ AND they used an appropriate weighted technique to combine study results, adjusting for heterogeneity if present	☐ No
☐ AND they statistically combined effect estimates from NRSI that were adjusted for confounding, rather than combining raw data, or justified combining raw data when adjusted effect estimates were not available	☐ No meta-analysis conducted
☐ AND they reported separate summary estimates for RCTs and NRSI separately when both were included in the review	
12. If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?	
For Yes:	
☐ included only low risk of bias RCTs	☐ Yes
☐ OR, if the pooled estimate was based on RCTs and/or NRSI at variable RoB, the authors performed analyses to investigate possible impact of RoB on summary estimates of effect.	☐ No
	☐ No meta-analysis conducted
13. Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/ discussing the results of the review?	
For Yes:	
☐ included only low risk of bias RCTs	☐ Yes
☐ OR, if RCTs with moderate or high RoB, or NRSI were included the review provided a discussion of the likely impact of RoB on the results	☐ No
14. Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?	
For Yes:	
☐ There was no significant heterogeneity in the results	☐ Yes
☐ OR if heterogeneity was present the authors performed an investigation of sources of any heterogeneity in the results and discussed the impact of this on the results of the review	☐ No
15. If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?	
For Yes:	
☐ performed graphical or statistical tests for publication bias and discussed the likelihood and magnitude of impact of publication bias	☐ Yes
	☐ No

16. Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?	
For Yes:	
☐ The authors reported no competing interests OR	☐ Yes
☐ The authors described their funding sources and how they managed potential conflicts of interest	☐ No

ANEXO C- PORTARIA DO MINISTÉRIO DA SAÚDE

DIÁRIO OFICIAL DA UNIÃO - Seção 1

ISSN 1677-7042

Nº 142, quinta-feira, 28 de julho de 2022

SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE

PORTARIA SCTIE/MS Nº 55, DE 26 DE JULHO DE 2022

Decisão de incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, a anidulafungina para tratamento de pacientes com candidemia e outras formas de candidíase invasiva.

Ref.: 25000.0411338/2022-66, 0027870235.

A SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais, e nos termos dos arts. 20 e 23 do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, a anidulafungina para tratamento de pacientes com candidemia e outras formas de candidíase invasiva.

Art. 2º Conforme determina o art. 25 do Decreto nº 7.646/2011, as áreas técnicas terão o prazo máximo de 180 (cento e oitenta) dias para efetivar a oferta no SUS.

Art. 3º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - Conitec sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <http://conitec.gov.br/>.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

SANDRA DE CASTRO BARROS

PORTARIA SCTIE/MS Nº 59, DE 26 DE JULHO DE 2022

decisão de incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o voriconazol para tratamento de pacientes com aspergilose invasiva.

Ref.: 25000.0411444/2022-40, 0027875012.

A SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais, e nos termos dos arts. 20 e 23 do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o voriconazol para tratamento de pacientes com aspergilose invasiva.

Art. 2º Conforme determina o art. 25 do Decreto nº 7.646/2011, as áreas técnicas terão o prazo máximo de 180 (cento e oitenta) dias para efetivar a oferta no SUS.

Art. 3º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - Conitec sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <http://conitec.gov.br/>.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

SANDRA DE CASTRO BARROS

PORTARIA SCTIE/MS Nº 60, DE 26 DE JULHO DE 2022

Torna pública a decisão de incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o isavuconazol para tratamento da fase de consolidação de pacientes diagnosticados com todas as formas de mucormicose.

Ref.: 25000.181556/2021-51, 0027875083.

A SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais, e nos termos dos arts. 20 e 23 do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o isavuconazol para tratamento da fase de consolidação de pacientes diagnosticados com todas as formas de mucormicose.

Art. 2º Conforme determina o art. 25 do Decreto nº 7.646/2011, as áreas técnicas terão o prazo máximo de 180 (cento e oitenta) dias para efetivar a oferta no SUS.

Art. 3º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - CONITEC sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico <http://conitec.gov.br/>.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

SANDRA DE CASTRO BARROS

AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR DIRETORIA COLEGIADA

RETIFICAÇÃO

Na Decisão de 18 de julho de 2022, processo nº 33910.011336/2020-46, publicada no DOU nº 141, em 27 de julho de 2022, Seção 1, página 76, onde se lê: "60.000,00 (sessenta mil reais)" leia-se: "R\$ 35.640,00 (trinta e cinco mil seiscientos e quarentas reais)".

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA GERÊNCIA-GERAL DE RECURSOS

ARESTO Nº 1.515, DE 27 DE JULHO DE 2022

O Gerente-Geral de Recursos, da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, em Sessão de Julgamento Ordinária - SJO nº 20 realizada no dia 20 de julho de 2022, com fundamento no art. 64 da Lei nº 9.784, de 29 de janeiro de 1999, aliado ao disposto no art. 56, inciso I, do Regimento Interno aprovado pela Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 585, de 10 de dezembro de 2021, e em conformidade com o art. 22 da Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 266, de 8 de fevereiro de 2019, decidiu sobre os recursos a seguir especificados, conforme anexo.

MARCELO MARIO MATOS MOREIRA
GERENTE-GERAL

ANEXO

Recorrente: EMS S.A.

CNPJ: 57.507.378/0003-65

Número do Processo: 25351.038664/01-56

Expedientes: 2711023/22-2, 2711006/22-1, 2710960/22-2, 2711036/22-7 e 2710981/22-0

Decisão: A Gerência-Geral de Recursos decidiu, por unanimidade, CONHECER DOS RECURSOS E NEGAR-LHE PROVIMENTO, acompanhando a posição do relator descrita no Voto nº 109/2022 - CRES2/GGREC/GADIP/ANVISA.

Recorrente: LEGRAND PHARMA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA.

CNPJ: 05.044.984/0001-26

Número do Processo: 25351.661876/2010-15

Expediente: 2710969/22-0, 2710990/22-9, 2711021/22-0, 2711037/22-3 e 2711072/22-3

Decisão: A Gerência-Geral de Recursos decidiu, por unanimidade, CONHECER DOS RECURSOS E NEGAR-LHE PROVIMENTO, acompanhando a posição do relator descrita no Voto nº 121/2022 - CRES1/GGREC/GADIP/ANVISA.

Recorrente: BIOSINTESE - COMÉRCIO E IMPORTAÇÃO DE MATERIAL MÉDICO, HOSPITALAR E IMPLANTES LTDA. - EPP

CNPJ: 03.512.566/0002-71

Número do Processo: 25351.225188/2016-11

Expediente: 2988305/21-8

Decisão: A Gerência-Geral de Recursos decidiu, por unanimidade, CONHECER DO RECURSO E NEGAR-LHE PROVIMENTO, acompanhando a posição do relator descrita no Voto nº 424/2022 - CRES2/GGREC/GADIP/ANVISA.

Recorrente: T. DE J. GOMES SANTOS - ALIMENTOS

CNPJ: 38.820.074/0001-47

Número do Processo: 25351.732276/2021-34

Expediente: 3014622/21-4

Decisão: A Gerência-Geral de Recursos decidiu, por unanimidade, CONHECER DO RECURSO E NEGAR-LHE PROVIMENTO, acompanhando a posição do relator descrita no Voto nº 427/2022 - CRES2/GGREC/GADIP/ANVISA.

Recorrente: 3 S COMERCIAL LTDA.

CNPJ: 39.596.414/0001-60

Número do Processo: 25351.689414/2021-58

Expediente: 3012/21-8

Decisão: A Gerência-Geral de Recursos decidiu, por unanimidade, CONHECER DO RECURSO E NEGAR-LHE PROVIMENTO, acompanhando a posição do relator descrita no Voto nº 426/2022 - CRES2/GGREC/GADIP/ANVISA.

Recorrente: 3 S COMERCIAL LTDA.

CNPJ: 39.596.414/0001-60

Número do Processo: 25351.689439/2021-51

Expediente: 3012997/21-1

Decisão: A Gerência-Geral de Recursos decidiu, por unanimidade, CONHECER DO RECURSO E NEGAR-LHE PROVIMENTO, acompanhando a posição do relator descrita no Voto nº 425/2022 - CRES2/GGREC/GADIP/ANVISA.

Recorrente: SARA DIAS DA ROCHA GUIMARÃES

CNPJ: 07.142.012/0001-08

Número do Processo: 25351.934941/2020-41

Expediente: 3027902/21-1

Decisão: A Gerência-Geral de Recursos decidiu, por unanimidade, CONHECER DO RECURSO E NEGAR-LHE PROVIMENTO, acompanhando a posição do relator descrita no Voto nº 428/2022 - CRES2/GGREC/GADIP/ANVISA.

Recorrente: LUKAS DANIEL ARAÚJO

CNPJ: 31.857.611/0001-84

Número do Processo: 25351.764543/2021-32

Expediente: 3042817/21-3

Decisão: A Gerência-Geral de Recursos decidiu, por unanimidade, CONHECER DO RECURSO E NEGAR-LHE PROVIMENTO, acompanhando a posição do relator descrita no Voto nº 429/2022 - CRES2/GGREC/GADIP/ANVISA.

Recorrente: UNIMED CUIABÁ COOPERATIVA DE TRABALHO MÉDICO

CNPJ: 03.533.726/0001-88

Número do Processo: 25351.689269/2021-13

Expediente: 3063061/21-2

Decisão: A Gerência-Geral de Recursos decidiu, por unanimidade, CONHECER DO RECURSO E NEGAR-LHE PROVIMENTO, acompanhando a posição do relator descrita no Voto nº 430/2022 - CRES2/GGREC/GADIP/ANVISA.

Recorrente: PHM COMÉRCIO DE PRODUTOS DE HIGIENE EIRELI

CNPJ: 34.555.475/0001-66

Número do Processo: 25351.732292/2021-27

Expediente: 3077053/21-7

Decisão: A Gerência-Geral de Recursos decidiu, por unanimidade, CONHECER DO RECURSO E NEGAR-LHE PROVIMENTO, acompanhando a posição do relator descrita no Voto nº 431/2022 - CRES2/GGREC/GADIP/ANVISA.

Recorrente: LARISSA V S Z DOS PASSOS

CNPJ: 27.142.539/0001-31

Número do Processo: 25351.823858/2021-29

Expediente: 3107489/21-2

Decisão: A Gerência-Geral de Recursos decidiu, por unanimidade, CONHECER DO RECURSO E NEGAR-LHE PROVIMENTO, acompanhando a posição do relator descrita no Voto nº 432/2022 - CRES2/GGREC/GADIP/ANVISA.

Recorrente: JAM DISTRIBUIDORA DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA.

CNPJ: 38.860.751/0001-50

Número do Processo: 25351.786702/2021-50

Expediente: 3117949/21-6

Decisão: A Gerência-Geral de Recursos decidiu, por unanimidade, CONHECER DO RECURSO E NEGAR-LHE PROVIMENTO, acompanhando a posição do relator descrita no Voto nº 433/2022 - CRES2/GGREC/GADIP/ANVISA.

Recorrente: DESCARTEE INDÚSTRIA E COMÉRCIO DE ROUPAS DESCATÁVEIS

LTDA.

CNPJ: 07.318.036/0001-67

Número do Processo: 25351.866523/2021-03

Expediente: 3145777/21-1

Decisão: A Gerência-Geral de Recursos decidiu, por unanimidade, CONHECER DO RECURSO E NEGAR-LHE PROVIMENTO, acompanhando a posição do relator descrita no Voto nº 436/2022 - CRES2/GGREC/GADIP/ANVISA.

Recorrente: IDEAL DROGARIA E PERFUMARIA LTDA.

CNPJ: 40.071.025/0001-09

Número do Processo: 25351.829939/2021-32

Expediente: 3148664/21-9

Decisão: A Gerência-Geral de Recursos decidiu, por unanimidade, CONHECER DO RECURSO E NEGAR-LHE PROVIMENTO, acompanhando a posição do relator descrita no Voto nº 435/2022 - CRES2/GGREC/GADIP/ANVISA.

Recorrente: ORTOSPINE COMÉRCIO IMPORTAÇÃO E EXPORTAÇÃO DE

MATERIAL HOSPITALAR LTDA.

CNPJ: 08.832.121/0001-01

Número do Processo: 25351.514080/2017-83

Expediente: 3142039/20-1

Decisão: A Gerência-Geral de Recursos decidiu, por unanimidade, CONHECER DO RECURSO E NEGAR-LHE PROVIMENTO, acompanhando a posição do relator descrita no Voto nº 760/2022 - CRES2/GGREC/GADIP/ANVISA.

Recorrente: O.S.S. INDÚSTRIA E COMÉRCIO IMPORTAÇÃO E EXPORTAÇÃO

LTDA.-ME

CNPJ: 05.678.757/0001-52

Número do Processo: 25351.720435/2017-71

Expediente: 3589340/20-7

Decisão: A Gerência-Geral de Recursos decidiu, por unanimidade, EXTINGUIR o recurso por PERDA DE OBJETO, acompanhando a posição do relator descrita no Voto nº 761/2022 - CRES2/GGREC/GADIP/ANVISA.

Recorrente: O.S.S. INDÚSTRIA E COMÉRCIO IMPORTAÇÃO E EXPORTAÇÃO

LTDA.-ME

CNPJ: 05.678.757/0001-52

Número do Processo: 25351.720435/2017-71

Expediente: 3590571/20-9

Decisão: A Gerência-Geral de Recursos decidiu, por unanimidade, EXTINGUIR o recurso por PERDA DE OBJETO, acompanhando a posição do relator descrita no Voto nº 762/2022 - CRES2/GGREC/GADIP/ANVISA.

Recorrente: VR MEDICAL IMPORTADORA E DISTRIBUIDORA DE PRODUTOS

MÉDICOS LTDA.

CNPJ: 04.718.143/0001-94

Número dos Processos: 25351.200429/2016-70 e 25351.644286/2020-32



Este documento pode ser verificado no endereço eletrônico
<http://www.in.gov.br/autenticidade.html>, pelo código 05152022072800130

130

Documento assinado digitalmente conforme MP nº 2.200-2 de 24/08/2001,
que institui a Infraestrutura de Chaves Públicas Brasileira - ICP-Brasil.

