



Novas Opções em Terapia Antifúngica Empírica em Pacientes Neutropênicos

Ana Luiza Oliveira e Marcio Nucci

Serviço de Hematologia, Hospital Universitário Clementino Fraga Filho

Av. Brigadeiro Trompovsky s/n 21941-590 Rio de Janeiro – Brasil

Fone: +21-25622463 Fax: +21-25622460 E-mail: mnucci@hucff.ufrj.br

Sempre que os resultados de um estudo randomizado testando um novo medicamento são publicados em uma revista de impacto, nós, clínicos, nos apressamos em ler o artigo para verificar se, e o quanto, estes resultados irão mudar nossa conduta, sempre com o objetivo de oferecer o que há de melhor para os nossos pacientes. No afã da leitura deixamos de perceber que o estudo foi desenhado e conduzido com um objetivo diferente daquele que nutre o nosso principal interesse e curiosidade. Estes estudos, na sua maioria, servem basicamente para que se obtenha dados que permitam a aprovação daquele medicamento (ou de uma nova indicação de um medicamento) junto aos órgãos reguladores. Assim, não necessariamente (e, na verdade, muito ocasionalmente) aquele estudo irá responder à nossa principal pergunta: o que faço com esta informação na beira do leito? Qual é, depois deste estudo, a droga de escolha para aquela determinada situação?

Um exemplo típico desta distância de propósitos (aprovar uma nova droga ou indicação versus responder às perguntas práticas) é a terapia antifúngica



empírica em pacientes neutropênicos. A terapia antifúngica empírica é uma prática universalmente aceita no manejo de pacientes neutropênicos febris, e consiste no início de um antifúngico para pacientes que permanecem com neutropenia e febre, a despeito do uso de antibióticos de amplo espectro. O antifúngico é iniciado em pacientes com febre e neutropenia que persistem por um período de 4 a 6 dias após início de antibioticoterapia de amplo espectro. Tem por objetivo tratar alguma infecção fúngica invasiva (IFI) não diagnosticada, prevenir o desenvolvimento de uma IFI e, em última análise, reduzir a mortalidade associada a estas infecções.

O primeiro estudo a testar a terapia antifúngica empírica foi publicado por Pizzo e colaboradores, em 1982 [1]. Neste estudo, 50 pacientes com febre e neutropenia após 6 dias de antibióticos foram distribuídos em 3 grupos de forma randômica: no primeiro (16 pacientes), os antibióticos eram suspensos, e trocados após a obtenção de novas culturas; no segundo grupo (16 pacientes), os antibióticos eram mantidos, e no terceiro (18 pacientes), anfotericina B desoxicolato (d-AMB) era acrescentada. A mortalidade no primeiro grupo foi de 31%, e houve 56% de infecções bacterianas. A mortalidade no segundo grupo também foi de 31%, mas na maioria das vezes um fungo foi a causa do óbito. O terceiro grupo foi o que teve menor mortalidade (17%), mas a diferença não foi estatisticamente significativa. A taxa de IFI foi de 31% no grupo 2 e 5% no grupo 3, com risco relativo de 5,62 e intervalo de confiança de 0,73 a 43,2 ($p=0,06$). A despeito desta pequena diferença, com significância estatística marginal e intervalo de confiança muito amplo (refletindo o pequeno tamanho da amostra), a



terapia antifúngica empírica tornou-se rotineira. Eram épocas de pouco conhecimento sobre o manejo do paciente neutropenic febril, e pouco rigor nos métodos estatísticos.

Quase uma década depois, esta estratégia foi novamente testada. Foram avaliados 155 pacientes com neutropenia febril prolongada após 4 dias de antibióticos [2]. Estes pacientes foram divididos em dois grupos, o primeiro (n=77) manteve os antibióticos e o segundo (n=80) teve d-AMB associada ao antibiótico já em uso. Mais pacientes que receberam d-AMB ficaram afebris (69% versus 53%, $p=0,09$), e a mortalidade foi de zero no grupo que recebeu anfotericina B e de 5% no primeiro grupo ($p=0,055$). Assim, com 2 estudos com um número limitado de pacientes e uma diferença marginalmente significativa do ponto de vista estatístico, a terapia antifúngica empírica se consolidou ao longo da década de 90.

A introdução de novas preparações menos tóxicas de anfotericina B, nos anos 90, trouxe outras opções no tratamento de IFI. Paralelamente, o fluconazol era cada vez mais usado em profilaxia, e os pacientes eram tratados com protocolos cada vez mais intensos, ficando, conseqüentemente, cada vez mais imunodeprimidos. Estes fatores (e possivelmente outros) foram responsáveis por mudanças na epidemiologia das IFI em pacientes neutropênicos: uma diminuição na freqüência de infecções causadas por *Candida albicans* e um aumento nas infecções por espécies não-*albicans*, e um aumento na freqüência de infecções



causadas por fungos filamentosos, incluindo organismos de gêneros diferentes do *Aspergillus* [3-5].

Concomitante a estas mudanças, a comunidade científica e os órgãos governamentais reguladores (FDA, etc) tornaram-se mais exigentes em relação aos resultados de estudos clínicos. Assim, termos como não inferioridade, tamanho da amostra, erro alfa, erro beta e poder do estudo passaram a fazer parte das discussões, tanto quanto patógenos, agentes antifúngicos, diagnóstico e tratamento; épocas de valorização da metodologia e da estatística. No planejamento de novos estudos de terapia antifúngica empírica, o desfecho mudou de variáveis simples como a proporção de IFIs e mortalidade para um “desfecho composto”, constituído de 5 elementos: 1) cura de IFI presentes antes do início da terapia antifúngica empírica (período basal); 2) nenhuma IFI desde o início da terapia antifúngica empírica até 7 dias depois da sua suspensão (infecção de escape); 3) sobrevivência até 7 dias depois da suspensão da terapia antifúngica empírica; 4) não suspensão da terapia antifúngica empírica por toxicidade ou não eficácia; e 5) resolução de febre durante neutropenia. Assim, para que a terapia empírica fosse considerada como “sucesso” era necessário que todos os 5 elementos estivessem presentes. O racional para a criação deste desfecho composto foi que como a frequência geral de candidíase invasiva reduziu bastante com a introdução do fluconazol nos regimes de profilaxia, tornava-se quase impossível desenvolver um estudo que utilizasse a frequência de IFI como variável de interesse, porque o tamanho da amostra teria que ser



muito grande. Por exemplo, se assumirmos uma probabilidade de 5% de ocorrer uma infecção fúngica sem terapia empírica e uma redução para 2% com a terapia empírica, seriam necessários 1306 pacientes avaliáveis. Se considerarmos uns 10 a 15% de exclusões e perdas, teríamos um número aproximado de 1500 pacientes.

Embora o desfecho composto tenha facilitado a realização dos estudos subseqüentes, ele apresenta grandes problemas: primeiro, a distinção entre uma IFI do período basal e de escape é tênue, uma vez que tais diagnósticos são facilmente superponíveis; segundo, como febre persistente pode ter várias causas além de uma IFI, o sucesso da terapia empírica acaba por depender de outros fatores que não uma IFI.

Para entender melhor esta confusão, suponha que se desenvolvesse um estudo randomizado comparando d-AMB e acetaminofen a cada 6 horas na terapia antifúngica empírica. Certamente d-AMB “ganharia” do acetaminofen nos desfechos 1 e 2, e perderia nos desfechos 4 e 5. Como o risco de IFI varia muito de acordo com a doença de base, presença de mucosite e duração da neutropenia (pacientes submetidos a transplante alogênico ou com leucemia mielóide aguda têm maior risco, ao passo que pacientes com linfomas ou submetidos a transplante autólogo têm muito baixo risco para IFI), dependendo da população estudada, o desfecho 3 seria semelhante nos 2 grupos, e concluiríamos que acetaminofen a cada 6 horas não foi inferior a d-AMB na terapia antifúngica empírica de pacientes persistentemente neutropênicos. Passemos então aos 3



estudos randomizados publicados nos últimos anos, que utilizaram o desfecho composto.

O primeiro destes grandes estudos foi publicado em 1999 [6]. Um total de 344 pacientes recebeu d-AMB e 343 pacientes receberam anfotericina B em liposoma (L-AMB). O número total de pacientes (687) é mais de 4 vezes maior que os 155 pacientes do segundo estudo, e 13 vezes maior que o primeiro estudo. Não houve diferenças no desfecho composto (49% e 50%), mas pacientes que receberam L-AMB tiveram menos toxicidade aguda (17% versus 44%) e renal (19% versus 34%), assim como o acetaminofen de nosso estudo hipotético. Além disso, houve menos infecções fúngicas de escape em quem recebeu L-AMB (3,2% contra 7,8%), mas a mortalidade foi semelhante (7% e 10%, respectivamente). Uma crítica (e possível explicação para esta diferença) é que neste estudo duplo-cego, segundo o protocolo, os médicos eram autorizados a reduzir a dose do antifúngico se percebessem efeitos colaterais graves, e aumentar a dose se o paciente permanecesse febril e estivesse tolerando a droga. Assim, mais pacientes que receberam L-AMB subiram a dose (para 4,5 mg/kg/d) e mais pacientes recebendo d-AMB reduziram a dose (para 0,3 mg/kg/d), o que levou alguns “experts” a argumentar que esta dose baixa de d-AMB não seria suficiente para prevenir a ocorrência de IFI de escape. Mesmo assim, considerando a baixa toxicidade de L-AMB, não seria difícil concluirmos que, para nosso paciente, L-AMB deveria ser a droga de escolha, não fosse L-AMB muito mais custosa que d-AMB.



Mais recentemente, outro estudo comparou voriconazol com L-AMB [7]. A hipótese testada era que voriconazol não seria inferior (critério de não-inferioridade) a L-AMB se o intervalo de confiança para as diferenças nas proporções de sucesso fosse inferior a 10 pontos percentuais. Assim, para interpretar os resultados deste estudo, o clínico tem que saber o que é não-inferioridade e intervalo de confiança, e não simplesmente saber conduzir o seu paciente neutropênico febril. Um total de 415 pacientes recebeu voriconazol e 422 pacientes receberam L-AMB, 20% mais pacientes que no estudo anterior. Novamente as taxas de sucesso, segundo o desfecho composto, foi semelhante (26% no grupo voriconazol e 31% no grupo L-AMB, com valor de $p > 0,05$), mas o intervalo de confiança para a diferença nas proporções foi de -10,6 a 1,6, ou seja, 12,2 pontos percentuais (mais de 10 pontos percentuais). Portanto, a despeito de semelhante taxa de sucesso, o estudo não foi capaz de provar a não inferioridade do voriconazol, o que custou a não indicação formal desta droga na terapia antifúngica empírica. Estes resultados foram motivo de muita discussão do que é realmente relevante em terapia empírica de pacientes neutropênicos febris, especialmente porque a taxa de IFI de escape foi significativamente menor no grupo que recebeu voriconazol (2% contra 5%, $p = 0,01$). Para o clínico o que é mais importante, ou real do ponto de vista prático: prevenção de IFI ou o delta (diferença) do intervalo de confiança para as diferenças nas proporções do desfecho composto? Como então transportar estes resultados para a prática clínica?



Finalmente, no estudo mais recente, caspofungina (556 pacientes) foi comparada a L-AMB (539 pacientes), num total de 1095 pacientes (30% mais pacientes que no estudo anterior) [8]. Desta vez, caspofungina seria considerada não inferior a L-AMB se o intervalo de confiança a 95,2% entre as proporções de sucesso incluísse o valor zero e que o limite inferior não fosse menor que -10. Aqui vai uma explicação para aquele que não estiver familiar com estes termos: se o intervalo de confiança para a diferença nas proporções inclui o valor zero significa que esta diferença não é estatisticamente significativa ($p > 0,05$). As taxas de sucesso segundo o desfecho composto foram de 33,9% para a caspofungina e 33,7% para L-AMB, e o intervalo de confiança foi de -5,6 a 6. Como o intervalo incluiu o valor zero e seu limite inferior não foi menor que -10, o estudo satisfaz o critério de não inferioridade e caspofungina foi aprovada formalmente para a terapia empírica. Neste estudo, a proporção de IFI de escape foi semelhante nos dois grupos, mas dentre os pacientes com uma IFI presente no momento da randomização, a proporção de sucessos foi significativamente superior naqueles que receberam caspofungina (51,9% versus 25,9%, $p = 0,04$). Isso resultou em uma maior proporção de pacientes que estavam vivos 7 dias depois da interrupção do tratamento (92,6% no grupo que recebeu caspofungina e 89,2% nos que receberam L-AMB, $p = 0,05$). Finalmente, pacientes que receberam caspofungina tiveram menos efeitos colaterais, tanto eventos relacionados à infusão quanto nefrotoxicidade. Uma análise mais detalhada das IFI no período basal mostrou que ambos os grupos tinham 27 pacientes com IFI no momento da



randomização, sendo 12 casos de aspergilose invasiva em cada grupo. Destes, apenas 1 paciente respondeu ao tratamento no grupo L-AMB, comparado com 5 de 12 no grupo caspofungina, sendo esta a diferença observada no resultado global. Outra observação foi que excluindo estes casos, não houve diferenças nas taxas de sobrevida. Várias cartas seguiram à publicação do artigo original, com questionamentos sobre estes resultados e a real interpretação dos mesmos, já que o resultado de L-AMB no tratamento de aspergilose foi o pior já relatado. O principal problema neste aspecto é que como por protocolo os pacientes não eram acompanhados após a suspensão do tratamento, não se sabe a duração da neutropenia para aqueles que persistiam neutropênicos após o fim do tratamento. Como neutropenia persistente é um importante fator prognóstico, é possível que isso tenha influenciado os resultados.

Assim, depois de 3 grandes estudos, que envolveram mais de 2.600 pacientes, fica a pergunta: qual é a melhor opção na terapia antifúngica empírica de pacientes neutropênicos? Certamente, não há uma resposta simples para esta pergunta. Possivelmente não há “a droga de escolha”, mas opções úteis para diferentes situações. Por exemplo, em pacientes que estão recebendo profilaxia com fluconazol, a maior probabilidade de IFI é aspergilose, ou então candidíase invasiva causada por uma espécie fluconazol-resistente ou pouco susceptível, como *C. krusei* ou *C. glabrata*. Para esta situação, talvez caspofungina seja a melhor opção. Para pacientes com múltiplos tratamentos prévios, grave imunodepressão, a possibilidade de infecção por fungos filamentosos outros que



não *Aspergillus* deve ser fortemente considerada. Neste cenário, uma preparação lipídica de anfotericina B ou o voriconazol podem ser utilizados. Finalmente, em pacientes recebendo profilaxia com voriconazol, uma preparação lipídica de anfotericina B deve ser a droga de escolha, porque estes pacientes podem desenvolver infecção por zigomicetos.

Talvez mais importante que a questão da droga de escolha seja a consideração de que com o melhor conhecimento da história natural de pacientes com neutropenia febril e dos grupos de risco para IF, será que todo paciente persistentemente febril deve receber terapia antifúngica empírica? Parece que não. Assim sendo, uma nova abordagem da neutropenia febril passou a ser adotada pelos especialistas: o uso de tratamento preemptivo. Este consiste na utilização de drogas antifúngicas apenas em pacientes que apresentem neutropenia febril persistente associada a algum sinal indireto de IFI. Vários sinais indiretos têm sido empregados. O mais importante deles é a tomografia computadorizada de tórax, realizada de forma repetida durante o período de risco [9]. Durante neutropenia profunda, um marcador precoce de aspergilose invasiva (ou de infecção causada por outro fungo filamentoso) é a presença de lesão nodular circundada por halo de atenuação em vidro fosco – sinal do halo. Estes achados estão presentes na primeira semana da doença. Com a recuperação dos neutrófilos, os nódulos necrosam formando cavitações em formato de crescente de ar. Estes sinais tornam possível a instituição de terapia antifúngica precocemente e com alto valor preditivo positivo. A detecção do antígeno



galactomanana pode ser realizada precocemente no soro de pacientes neutropênicos. O teste pode ser positivo até 8 dias antes do surgimento de achados tomográficos no caso de aspergilose invasiva [9,10]. No entanto, os valores de sensibilidade e especificidade oscilam conforme a população avaliada. Recomenda-se seu uso em pacientes de alto risco para desenvolvimento de IFI, e uma limitação é que requer múltiplos exames. A 1-3 β -D-glucana é um componente da parede celular de diversos fungos e sua detecção no soro de pacientes de risco pode auxiliar no diagnóstico precoce da infecção [11]. Estudos preliminares mostram valor preditivo negativo de 100% e especificidade de 90%, chegando a 96% quando 2 ou mais exames seriados foram realizados. Sua positividade costuma ser de 100% em um único teste, precedendo, em média 10 dias o início dos sintomas.

A estratégia de terapia antifúngica preemptiva tem sido utilizada em diversos centros, particularmente na Europa, mas não existe uma análise mais detalhada de sua eficácia e segurança. Em estudo realizado por Garnica e colaboradores (dados não publicados), foi avaliado o uso de antifúngicos em 273 pacientes submetidos a transplante de células progenitoras hematopoiéticas. Num primeiro período (1994-1999), os pacientes com neutropenia febril persistente receberam terapia antifúngica empírica (n=90), enquanto no segundo período (2000-2003), os pacientes neutropênicos febris receberam drogas antifúngicas somente quando apresentavam algum sinal de infecção por fungo (preemptivo). Os autores observaram que não houve diferença na frequência de



febre persistente ($p=0,78$), mortalidade ($p=0,84$) e IFI de escape ($p=0,11$). Porém, houve uma redução estatisticamente significativa do uso de agentes antifúngicos ($p=0,0002$).



Conclusões

A abordagem de febre em pacientes neutropênicos tem mudado nos últimos anos. No que concerne o uso empírico de antifúngicos, novas opções terapêuticas surgiram: anfotericina B em lipídeos, voriconazol e caspofungina. A escolha de uma destas opções deve ser baseada em fatores epidemiológicos, tipo de tratamento da doença de base e em uma análise do risco de IFI de um paciente individualmente. Além disso, têm sido incorporados métodos diagnósticos precoces, que podem auxiliar na decisão de se iniciar ou não um antifúngico empírico. A terapia preemptiva, utilizando algumas destas ferramentas diagnósticas, é certamente um passo adiante que, entretanto, carece de validação prospectiva e sistemática.

Referências

1. Pizzo PA, Robichaud KJ, Gill FA, Witebsky FG. Empiric antibiotic and antifungal therapy for cancer patients with prolonged fever and granulocytopenia. *Am J Med* 1982;72:101-11.
2. Empiric antifungal therapy in febrile granulocytopenic patients. EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group. *Am J Med* 1989;86:668-72.



3. bi-Said D, Anaissie E, Uzun O, Raad I, Pinzcowski H, Vartivarian S. The epidemiology of hematogenous candidiasis caused by different *Candida* species. *Clin Infect Dis* 1997;24:1122-8.
4. Girmenia C, Martino P. Fluconazole and the changing epidemiology of candidemia. *Clin Infect Dis* 1998;27:232-4.
5. Stevens DA, Kan VL, Judson MA, et al. Practice guidelines for diseases caused by *Aspergillus*. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2000;30:696-709.
6. 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;340:764-71.
7. Walsh TJ, Pappas P, Winston DJ, et al. Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. *N Engl J Med* 2002;346:225-34.
8. Walsh TJ, Teppler H, Donowitz GR, et al. Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med* 2004;351:1391-402.
9. Caillot D, Couaillier JF, Bernard A, et al. Increasing volume and changing characteristics of invasive pulmonary aspergillosis on sequential thoracic



computed tomography scans in patients with neutropenia. *J Clin Oncol* 2001;19:253-9.

10. Mennink-Kersten MA, Donnelly JP, Verweij PE. Detection of circulating galactomannan for the diagnosis and management of invasive aspergillosis. *Lancet Infect Dis* 2004;4:349-57.
11. Odabasi Z, Mattiuzzi G, Estey E, et al. Beta-D-glucan as a diagnostic adjunct for invasive fungal infections: validation, cutoff development, and performance in patients with acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndrome. *Clin Infect Dis* 2004;39:199-205.