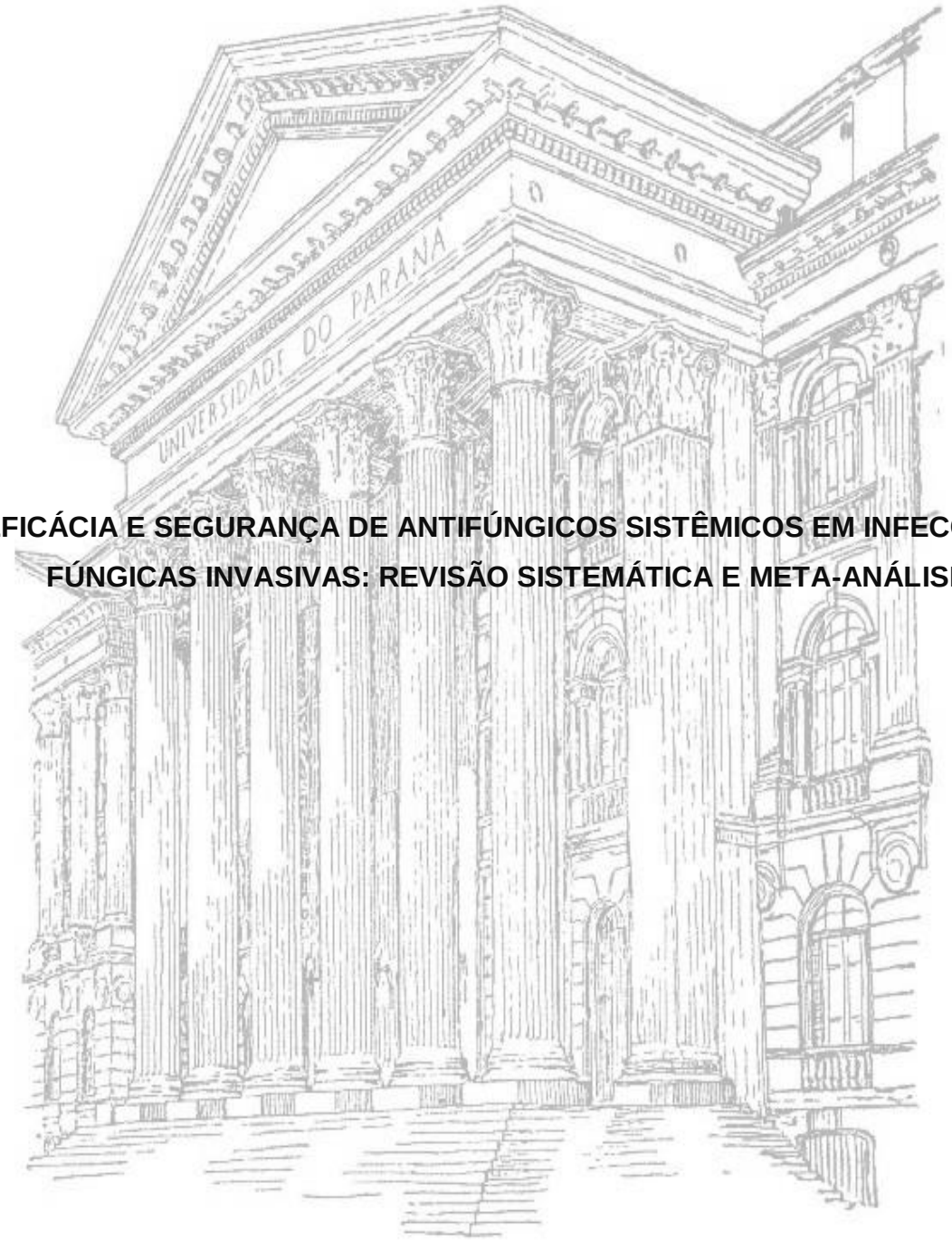
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

SUELEM TAVARES DA SILVA PENTEADO



EFICÁCIA E SEGURANÇA DE ANTIFÚNGICOS SISTÊMICOS EM INFECÇÕES FÚNGICAS INVASIVAS: REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE

CURITIBA

2014

SUELEM TAVARES DA SILVA PENTEADO

EFICÁCIA E SEGURANÇA DE ANTIFÚNGICOS SISTÊMICOS EM INFECÇÕES FÚNGICAS INVASIVAS: REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Setor de Ciências da Saúde, da Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientador: Dr. Roberto Pontarolo
Coorientadora: Dra. Astrid Wiens Souza

CURITIBA

2014

Penteado, Suelem Tavares da Silva
Eficácia e segurança de antifúngicos sistêmicos em infecções fúngicas invasivas: revisão sistemática e meta-análise / Suelem Tavares da Silva Penteado – Curitiba, 2014.
227 f. : il (algumas color.) ; 30 cm

Orientador: Professor Dr. Roberto Pontarolo
Coorientadora: Professora Dra. Astrid Wiens Souza
Dissertação (mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, 2014.

Inclui bibliografia

1. Infecção fúngica invasiva. 2. Antifúngicos. 3. Eficácia. 4. Segurança. 5. Meta-análise. I. Pontarolo, Roberto. II. Souza, Astrid Wiens. III. Universidade Federal do Paraná. IV. Título.

CDD 615.1901

TERMO DE APROVAÇÃO

SUELEM TAVARES DA SILVA PENTEADO

Título: **"EFICÁCIA E SEGURANÇA DE ANTIFÚNGICOS SISTÊMICOS EM INFECÇÕES FÚNGICAS INVASIVAS; REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE"**

Dissertação aprovada como requisito parcial para a obtenção de grau de Mestre, no Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, da Universidade Federal do Paraná, área de concentração: Insumos, Medicamentos e Correlatos.

Prof. Dr. Roberto Pontarolo
Orientador

Profª. Drª. Andréia Cristina Conegero Sanches
Universidade Estadual do Oeste do Paraná

Profª. Drª. Ana Carolina Melchiors
Universidade Federal do Espírito Santo

Curitiba, 20 de fevereiro de 2014.

À Deus por ter me oportunizado esta conquista.

Aos meus pais e ao meu irmão pelo amor, carinho e motivação.

Aos meus avós pela inspiração e confiança.

Ao meu namorado pela paciência, apoio e companheirismo.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por ter guiado os meus passos, pela sabedoria e discernimento.

Aos meus pais Ivete Tavares da Silva e Vanderlei Penteado pelo apoio, confiança, motivação e amor incondicional. Sem medirem esforços, terem me oportunizado uma educação de qualidade. São vocês os principais responsáveis por esta conquista.

Ao meu irmão Rafael Tavares da Silva Penteado pelo carinho, compreensão, companheirismo e motivação.

Aos meus avós Juvelina Maria Tavares da Silva, Maria Bombardelli Penteado, Augustinho Tavares da Silva e Lauro Penteado pela inspiração e confiança. Agradeço pelas incansáveis orações e por terem me ensinado que é preciso coragem para enfrentar as lutas da vida e alcançar a vitória.

Ao meu namorado Fernando Falkembach Sarmento dos Santos pelo companheirismo, amor e paciência, por ter estado ao meu lado sempre, em qualquer circunstância, confiando e apostando no meu potencial.

Ao meu orientador Prof. Dr. Roberto Pontarolo e coorientadora Prof. Dra. Astrid Wiens Souza pela oportunidade, orientação, aprendizado, respeito e confiança.

À Letícia Paula Leonart pela amizade e por colaborar significativamente em todas as etapas deste trabalho. Obrigada por ter aceitado o convite e ter sido muito mais que uma segunda revisora. Meu agradecimento e carinho eternos à você.

Às minhas amigas Thais Teles de Souza e Inajara Rotta que me auxiliaram nas dúvidas e elaboração deste trabalho e sempre estiveram dispostas a me

aconselhar. Obrigada pela paciência em me ensinar, pelo carinho em me acolher e pela verdadeira amizade que construímos. Meu profundo agradecimento e amor à vocês.

Aos queridos amigos do laboratório de Controle de Qualidade Brígida Dias Fernandes, Caroline Paola Uber, Cleverson Antônio Ferreira Martins, Mário Sérgio Piantavini, Rômulo Pereira Ribeiro e Prof. Angela Cristina Leal Badaró Trindade, pela amizade e divertida companhia em meu dia-a-dia de trabalho, especialmente à Flávia Lada Degaut Pontes, Helena Hiemischi Lobo Borba, Raquel de Oliveira Vilhena e Suzane Virtuoso por terem colaborado com as sugestões na redação deste trabalho. Meu profundo agradecimento a vocês.

Aos amigos parceiros do grupo de apoio Ana Carolina Gimenez, Giovanna Chipon Strapasson, Marciane Welter, Samanta Daliana Golin Pacheco, Michel Salamanca Coelho, Michelli Bertolazzo e Thiago Beltrami Dias Batista por terem proporcionado momentos de lazer, descontração, conversas e risadas.

Às minhas eternas amigas da graduação Andressa Comelli Ballem, Bruna Rotava, Claudia Emanuelli Ebertz, Érika Taguti, Isabela Angeli de Lima e Samara Fabianne Barbaro pelos momentos de diversão e cumplicidade, especialmente à Andressa Comelli Ballem pelos conselhos, pelas críticas e por ter sido companheira de quarto e de pós-graduação.

Aos meus eternos e presentes amigos de colégio, Ana Paula Dalmolin, Camila Reitz Lemos, Felipe Braganholo, Gabriela Cristine Lionço, Jefferson Artigas Guerra, Karine Andrade, Luana Caroline Piva e Rodrigo Augusto Barella por terem preservado nossa amizade e me apoiado em todas as minhas decisões, pela confiança e incentivo.

“Obrigada” pode significar muito, mas não expressa a imensa gratidão pelo apoio, confiança e motivação dedicados por vocês. Cada um de vocês passou em minha vida e deixou uma marca muito importante, acrescentando valores ao meu crescimento pessoal e profissional. O meu coração tem um cantinho especial para cada um de vocês. Muito obrigada!

“As pessoas mais felizes não têm as melhores coisas.
Elas sabem fazer o melhor das oportunidades
que aparecem em seus caminhos.
A felicidade aparece para aqueles que choram.
Para aqueles que se machucam.
Para aqueles que buscam e tentam sempre.
E para aqueles que reconhecem a importância
das pessoas que passam por suas vidas."

(Clarice Lispector)

RESUMO

Infecções fúngicas invasivas (IFIs) possuem índices elevados de morbidade e mortalidade, especialmente em pacientes imunocomprometidos. Nos últimos 30 anos houve um aumento destas infecções em seres humanos, acompanhado por um crescente número de antifúngicos. Em vista disso, o objetivo deste estudo foi realizar uma avaliação e comparação de evidências primárias e secundárias sobre eficácia e segurança de antifúngicos sistêmicos no manejo de IFIs. Para tal, foi realizada uma *overview* de ensaios clínicos randomizados (ECRs), na qual obteve-se 990 registros através da busca em base de dados e da busca manual. Dentre estes, 34 estudos foram incluídos por contemplarem os critérios de inclusão, obtendo uma média de 2355 pacientes avaliados. A qualidade destes estudos variou de baixa a alta. Além disso, foi realizada uma revisão sistemática e meta-análise de ECRs duplo-cegos que compararam os antifúngicos de interesse entre si ou com placebo. Foram encontrados 10891 registros através da busca em base de dados e da busca manual, dentre os quais 67 foram incluídos por contemplarem os critérios de inclusão, fornecendo um número de 16336 pacientes avaliados. Um maior número de homens foi encontrado (59,1%) e a idade média ponderada dos participantes foi de 42,4 ± 18,1 anos. Na profilaxia de IFI, houve superioridade de anfotericina B lipossomal e triazólicos de primeira geração frente ao placebo, não sendo detectada diferença para os desfechos de segurança. Nas terapias empírica e definida, as equinocandinas apresentaram-se mais seguras, porém sem diferença estatisticamente significativa para o desfecho de eficácia em relação aos poliênicos. Devido à ausência de comparações entre os fármacos analisados para a eficácia na terapia profilática, foi realizada uma MTC (*mixed treatment comparison*). Combinando dados referentes a comparações diretas e indiretas entre pares de tratamentos, foi encontrada diferença de eficácia estatisticamente significativa entre anfotericina B lipossomal e triazólicos de segunda geração frente ao placebo e ao cetoconazol. Conforme o ranqueamento de eficácia, a melhor e pior terapia são voriconazol e cetoconazol, respectivamente. Os resultados apresentados neste trabalho podem contribuir na elaboração de protocolos clínicos na medida em que aumentam a qualidade da evidência disponível na seleção da terapia mais eficaz e segura no manejo de IFIs. No entanto, sabe-se que existe uma diferença de custo entre as estratégias terapêuticas avaliadas, e que, geralmente, este custo é elevado para os antifúngicos mais novos e que, por conseguinte, são recomendados nas diretrizes existentes. Em vista disso, sugere-se a incorporação de análises farmacoeconômicas ao estudo, a fim de definir a melhor relação custo-efetividade.

Palavras-chave: Infecção fúngica invasiva. Antifúngicos. Eficácia. Segurança. Meta-análise.

ABSTRACT

Invasive fungal infections (IFIs) have high morbidity and mortality, especially among immunocompromised patients. In the last 30 years, there has been an increase of this type of infection in human beings, but the number of antifungal drugs has increased as well. For this reason, the aim of this study was to evaluate and compare primary and secondary evidences about efficacy and safety of systemic antifungals in the management of IFIs. It was realized an overview of systematic reviews of randomized clinical trials (RCTs). At the beginning, it was obtained 990 records through databases and manual searches. Among these, 34 articles were included because they beheld the inclusion criteria. An average, 2355 patients were evaluated. The quality of these studies ranged from low to high. Furthermore, it was performed a systematic review and a meta-analysis of double-blinded RCTs which compared antifungals *head to head* or against placebo. 10891 records were founded through data bases and manual searches. Among these, 67 articles were included because they beheld the inclusion criteria, resulting in the number of 16336 patients evaluated. A bigger number of men was founded (59.1%) and the weighted age of the participants was 42.4 ± 18.1 years. In the prophylaxis of IFIs, the liposomal amphotericin B and the first generation triazoles were superior to placebo, but no difference was found in the safety outcome. In the empiric and defined therapy, the echinocandins were safer, but without statistic difference for the outcome efficacy when compared with polyenics. Due to the absence of comparability between drugs in the prophylactic regimen, it was performed a mixed treatment comparison (MTC). Combining data from direct and indirect comparisons between treatment pairs, it was founded statistically significant superiority for liposomal amphotericin B and second generation triazoles against placebo and ketoconazole. According to the efficacy ranking, the best and the worst therapy are, respectively, voriconazole and ketoconazole. The results of this study may contribute to the development of clinical protocols, since they enhance the quality of the evidence in the choice of the most effective and secure antifungal. Otherwise, it is known that a difference in the cost between the evaluated therapies exists, and usually this cost is higher for the newer antifungals, and these newer antifungals tend to be recommended in the existing guidelines more often. For this reason, it is suggest an incorporation of an economic analysis to this study, so it will be possible to define the best cost-effectiveness.

Keywords: Invasive fungal infection. Antifungals. Efficacy. Safety. Meta-analysis.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - MANEJO DE INFECÇÕES FÚNGICAS INVASIVAS..... 38

FIGURA 2 - NÍVEIS HIERÁRQUICOS DAS EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS..... 43

FIGURA 3 - PROCESSO DE SELEÇÃO DAS REVISÕES SISTEMÁTICAS DE ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS AVALIANDO A EFICÁCIA E SEGURANÇA DE ANTIFÚNGICOS EM INFECÇÕES FÚNGICAS INVASIVAS..... 65

FIGURA 4 - PROCESSO DE SELEÇÃO DOS ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS DUPLO-CEGOS AVALIANDO A EFICÁCIA E SEGURANÇA DE ANTIFÚNGICOS EM INFECÇÕES FÚNGICAS INVASIVAS..... 80

FIGURA 5 - NETWORK DAS COMPARAÇÕES DIRETAS DE ANTIFÚNGICOS SISTÊMICOS NOS ESTUDOS INCLUÍDOS..... 84

FUGURA 6 - RANQUEAMENTO DOS ANTIFÚNGICOS SISTÊMICOS NO DESFECHO DE INCIDÊNCIA DE IFI..... 121

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1 - GRÁFICO DE PUBLICAÇÕES DOS ESTUDOS INCLUÍDOS..... 81

GRÁFICO 2 - NÚMERO DE ESTUDOS INCLUÍDOS RELATIVOS A CADA FÁRMACO E RELACIONADOS AO TIPO DE ABORDAGEM TERAPÊUTICA..... 83

GRÁFICO 3 - AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS NOS ESTUDOS INCLUÍDOS..... 86

GRÁFICO 4 - RESULTADOS DAS META-ANÁLISES DE TERAPIA DEFINIDA: SUCESSO NO TRATAMENTO..... 92

GRÁFICO 5 - RESULTADOS DAS META-ANÁLISES DE TERAPIA DEFINIDA: MORTALIDADE RELACIONADA À IFI..... 94

GRÁFICO 6 - RESULTADOS DAS META-ANÁLISES DE TERAPIA DEFINIDA: EVENTOS ADVERSOS..... 96

GRÁFICO 7 - RESULTADOS DAS META-ANÁLISES DE TERAPIA DEFINIDA: DESCONTINUAÇÃO POR EVENTOS ADVERSOS..... 97

GRÁFICO 8 - RESULTADOS DAS META-ANÁLISES DE TERAPIA EMPÍRICA: SUCESSO NA TERAPIA EMPÍRICA..... 100

GRÁFICO 9 - RESULTADOS DAS META-ANÁLISES DE TERAPIA EMPÍRICA: EVENTOS ADVERSOS..... 101

GRÁFICO 10 - RESULTADOS DAS META-ANÁLISES DE TERAPIA EMPÍRICA: DESCONTINUAÇÃO POR EVENTOS ADVERSOS.. 103

GRÁFICO 11 - RESULTADOS DAS META-ANÁLISES DE TERAPIA EMPÍRICA: DESCONTINUAÇÃO POR FALTA DE EFICÁCIA..... 104

GRÁFICO 12 - RESULTADOS DAS META-ANÁLISES DE PROFILAXIA: INCIDÊNCIA DE IFI PROVADA..... 110

GRÁFICO 13 - RESULTADOS DAS META-ANÁLISES DE PROFILAXIA: MORTALIDADE RELACIONADA À IFI..... 111

GRÁFICO 14 - RESULTADOS DAS META-ANÁLISES DE PROFILAXIA: EVENTOS ADVERSOS..... 113

GRÁFICO 15 - RESULTADOS DAS META-ANÁLISES DE PROFILAXIA: DESCONTINUAÇÃO POR EVENTOS ADVERSOS..... 114

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 - ESPECTRO DE AÇÃO DOS ANTIFÚNGICOS SISTÊMICOS..... 29

QUADRO 2 - ANTIFÚNGICOS SISTÊMICOS E APRESENTAÇÕES COMERCIAIS DISPONÍVEIS..... 31

QUADRO 3 - EFEITO GLOBAL DAS META-ANÁLISES DAS REVISÕES SISTEMÁTICAS INCLUÍDAS: ANTIFÚNGICO SISTÊMICO VERSUS PLACEBO..... 69

QUADRO 4 - EFEITO GLOBAL DAS META-ANÁLISES DAS REVISÕES SISTEMÁTICAS INCLUÍDAS: INCIDÊNCIA DE IFI PROVADA, PROVÁVEL OU SUSPEITA – COMPARAÇÕES “HEAD TO HEAD”..... 70

QUADRO 5 - EFEITO GLOBAL DAS META-ANÁLISES DAS REVISÕES SISTEMÁTICAS INCLUÍDAS: SUCESSO NO TRATAMENTO OU NA TERAPIA EMPÍRICA - COMPARAÇÕES “HEAD TO HEAD”..... 73

QUADRO 6 - EFEITO GLOBAL DAS META-ANÁLISES DAS REVISÕES SITEMÁTICAS INCLUÍDAS: MORTALIDADE RELACIONADA – COMPARAÇÕES “HEAD TO HEAD”..... 75

QUADRO 7 - EFEITO GLOBAL DAS META-ANÁLISES DAS REVISÕES SISTEMÁTICAS INCLUÍDAS: DESCONTINUAÇÃO POR EVENTOS ADVERSOS – COMPARAÇÕES “HEAD TO HEAD”... 78

QUADRO 8 - MIXED TREATMENT COMPARISON PARA O DESFECHO DE EFICÁCIA: INCIDENCIA DE IFI PROVADA..... 117

QUADRO 9 - RANKING PARA O DESFECHO DE EFICÁCIA: INCIDÊNCIA DE IFI PROVADA..... 120

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - CLASSES DE ANTIFÚNGICOS SISTÊMICOS E SEUS RESPECTIVOS FÁRMACOS..... 52

TABELA 2 - DESFECHOS DE EFICÁCIA, SEGURANÇA E TOLERABILIDADE SELECIONADOS..... 53

TABELA 3 - GRUPOS E SUBGRUPOS AVALIADOS NAS REVISÕES SISTEMÁTICAS DE ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS REFERENTES AO USO DE ANTIFÚNGICOS EM INFECÇÕES FÚNGICAS INVASIVAS..... 66

TABELA 4 - CARACTERÍSTICAS DAS REVISÕES SISTEMÁTICAS DE ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS REFERENTES AO USO DE ANTIFÚNGICOS EM INFECÇÕES FÚNGICAS INVASIVAS..... 67

TABELA 5 - CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA - TERAPIA DEFINIDA..... 88

TABELA 6 - PREVALÊNCIA DE CANDIDÍASE NOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA - TERAPIA DEFINIDA..... 90

TABELA 7 - CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA - TERAPIA EMPÍRICA..... 99

TABELA 8 - CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA - TERAPIA PROFILÁTICA..... 106

TABELA 9 - RESULTADOS DE COMPARAÇÕES DIRETAS, INDIRETAS E MISTAS SEGUNDO A ANÁLISE DE NODE-SPLITTING PARA O DESFECHO INCIDÊNCIA DE INFECÇÃO FÚNGICA INVASIVA PROVADA..... 118

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ABCD - Anfotericina B dispersão coloidal
ABLC - Complexo lipídico de anfotericina B
AMSTAR - *Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews*
ANFB - Deoxicolato de anfotericina B (convencional)
ANFB-L - Anfotericina B lipossomal
ANI - Anidulafungina
ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AST - Aspartato aminotransferase
ALT - Alanina aminotransferase
CAS - Caspofungina
CET - Cetoconazol
DNA - *Deoxyribonucleic acid*
ECIL - *European Conference on Infections in Leukemia*
ECR - Ensaio clínico randomizado
ELISA - *Enzyme Linked Immunoabsorbent Assay*
EORTC - *European Organization for Reasearh and Treatment of Cancer*
FDA - *Food and Drug Administration*
FLU - Fluconazol
HIV - *Human Immunodeficience Virus*
IC - Intervalo de Confiança
ICr - Intervalo de Credibilidade
IDSA - *The Infectious Diseases Society of America*
IFI - Infecção fúngica invasiva
IPA - *International Pharmaceutical Abstracts*
ITR - Itraconazol
IV - Inverso da Variância
MBE - Medicina baseada em evidências
MCF - Micafungina
MIC - Miconazol
MSG - *Mycoses Study Group*

MTC - *Mixed treatment comparison*
NIAID - *National Institute of Allergy and Infectious Diseases*
NNT - Número necessário para tratar
NR - Não relatado
OR - *Odds ratio*
PCB - Placebo
POS - Posaconazol
RENAME - Relação Nacional de Medicamentos Essenciais
RN - Recém-nascido
RR - *Relative risk*
SUS - Sistema Único de Saúde
UTI - Unidade de terapia intensiva
VOR - Voriconazol

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO..... 19

1. OBJETIVOS..... 21

1.1 Objetivo geral..... 21

1.2 Objetivos específicos..... 21

2. REVISÃO DE LITERATURA..... 22

2.1 INFECÇÕES FÚNGICAS INVASIVAS..... 22

2.1.1 Infecções fúngicas invasivas endêmicas..... 23

2.1.2 Infecções fúngicas invasivas oportunistas..... 24

2.2 DIAGNÓSTICO DAS INFECÇÕES FÚNGICAS INVASIVAS..... 26

2.3 TRATAMENTO DAS INFECÇÕES FÚNGICAS INVASIVAS..... 30

2.3.1 Poliênicos..... 32

2.3.2 Azólicos..... 33

2.3.3 Equinocandinas..... 35

2.3.4 Flucitosina..... 36

2.4 MANEJO DAS INFECÇÕES FÚNGICAS INVASIVAS..... 37

2.5 MEDICINA BASEADA EM EVIDÊNCIAS 40

2.5.1 Revisão sistemática 41

2.5.2 Meta-análises..... 45

2.5.3 Meta-análise de múltiplos tratamentos (*mixed treatment comparison*)..... 49

3. MATERIAL E MÉTODOS..... 51

3.1 “OVERVIEW” (REVISÃO SISTEMÁTICA DE REVISÕES SISTEMÁTICAS)..... 51

3.1.1 Critérios de inclusão..... 51

3.1.2 Critérios de exclusão..... 54

3.1.3 Localização dos estudos..... 55
3.1.4 Seleção dos estudos..... 55
3.1.5 Avaliação da qualidade metodológica..... 56
3.1.6 Extração dos dados..... 56
3.1.7 Síntese dos resultados..... 57
3.2 REVISÃO SISTEMÁTICA DE ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS..... 57
3.2.1 Critérios de inclusão..... 57
3.2.2 Critérios de exclusão..... 58
3.2.3 Localização dos estudos..... 58
3.2.4 Seleção dos estudos..... 59
3.2.5 Avaliação da qualidade dos estudos selecionados..... 59
3.2.5.1 Avaliação da qualidade metodológica por Jadad..... 59
3.2.5.2 Avaliação do risco de viés..... 60
3.2.6 Extração dos dados..... 61
3.2.7 Síntese dos resultados..... 62
3.3 ANÁLISES ESTATÍSTICAS (META-ANÁLISES) 62
4. RESULTADOS..... 65
4.1 “OVERVIEW” (REVISÃO SISTEMÁTICA DE REVISÕES SISTEMÁTICAS)..... 65
4.1.1 Processo de seleção dos estudos..... 65
4.1.2 Características dos estudos incluídos e síntese de resultados..... 66
4.2 REVISÃO SISTEMÁTICA..... 79
4.2.1 Processo de seleção dos estudos..... 79
4.2.2 Características dos estudos incluídos e síntese de resultados..... 81
4.2.3 Avaliação de qualidade dos estudos incluídos..... 85
4.2.3.1 Avaliação da qualidade metodológica por Jadad..... 85
4.2.3.2 Avaliação do risco de viés..... 85

4.3 META-ANÁLISES..... 87

4.3.1 Estudos referentes à terapia definida de infecções fúngicas invasivas..... 87

4.3.1.1 Sucesso no tratamento 91

4.3.1.2 Mortalidade relacionada à IFI..... 93

4.3.1.3 Eventos adversos..... 94

4.3.1.4 Descontinuação por eventos adversos..... 97

4.3.2 Estudos referentes à terapia empírica de infecções fúngicas invasivas..... 98

4.3.2.1 Sucesso na terapia empírica 100

4.3.2.2 Eventos adversos..... 101

4.3.2.3 Descontinuação por eventos adversos..... 103

4.3.2.4 Descontinuação por falta de eficácia..... 104

4.3.3 Estudos referentes à profilaxia de infecções fúngicas invasivas..... 105

4.3.3.1 Incidência de infecções fúngicas invasivas provada..... 109

4.3.3.2 Mortalidade relacionada à IFI..... 111

4.3.3.3 Eventos adversos..... 112

4.3.3.4 Descontinuação por eventos adversos..... 114

4.4 META-ANÁLISE DE MÚLTIPLOS TRATAMENTOS (*MIXED TREATMENT COMPARISON)* 115

4.4.1 Incidência de IFI provada..... 116

5. DISCUSSÃO..... 122

6. CONCLUSÃO..... 131

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... 133

1. INTRODUÇÃO

Nos últimos 30 anos, tem havido um aumento significativo na incidência e diversidade de infecções fúngicas em seres humanos (PRENTICE; KIBBLER; PRENTICE, 2000; LASS-FLORL *et al.*, 2009). Este índice é ainda maior e mais preocupante quando se trata de infecções fúngicas invasivas, cuja morbidade e mortalidade (30 a 40%) são extremamente significantes (GROLL *et al.*, 1996; KAO *et al.*, 1999; LIN; SCHRANZ; TEUTSCH, 2001; MARTIN *et al.*, 2003; FRIDKIN, 2005). A mortalidade é influenciada pelo tipo de fungo e local da doença, acometendo principalmente pacientes imunocomprometidos (LIN; SCHRANZ; TEUTSCH, 2001; DVORAK *et al.*, 2005). A epidemia do vírus da imunodeficiência humana, os avanços tecnológicos nas áreas de transplantes de órgãos, a incidência de neoplasias, bem como o advento de novos fármacos imunossupressores têm coletivamente contribuído com o aumento da incidência de infecções fúngicas invasivas (CHAYAKULKEEREE; GHANNOWN; PERFECT, 2010).

A infecção fúngica é adquirida geralmente pela inalação dos esporos, ocorrendo disseminação para outros órgãos onde se torna invasiva, podendo ser fatal caso não seja tratada. Por isso, nestes casos faz-se importante o diagnóstico precoce e o início do tratamento, resultando em um pequeno, mas significativo número de pacientes curados (RICHARDSON; WARNOCK, 1993). No entanto, por uma série de razões, o diagnóstico das infecções fúngicas invasivas muitas vezes é difícil e desafiante, tornando-se necessário iniciar uma terapia profilática, empírica ou pré-emptiva (KONTOYIANNIS, 2012). A lógica para estas abordagens é iniciar um tratamento antes que a infecção evolua, melhorando o prognóstico do paciente infectado (WALSH, 1990; VERFAILLIE *et al.*, 1991; ANAISSIE *et al.*, 1996; GOTZSCHE; JOHANSEN, 2002; MAERTENS *et al.*, 2011).

Atualmente, existem quatro classes de antifúngicos empregados no tratamento destas infecções. No entanto, apesar de haver à disposição um diversificado arsenal antifúngico (cujo aumento observado nos último 10 anos corresponde a 30%), há limitações na seleção da melhor escolha terapêutica, uma vez que estes agentes apresentam perfil farmacológico, custos e indicações de uso distintos, toxicidade e elevado índice de eventos adversos (JOHANSEN;

GOTZSCHE, 2000; ASHLEY *et al.*, 2006). Além disso, as recomendações existentes para o manejo das infecções fúngicas invasivas são frequentemente, conflitantes e controversas (HUGHES *et al.*, 2002; LINK *et al.*, 2003; PATTERSON, 2005; WALSH *et al.*, 2008; CORNELY *et al.*, 2009; PAPPAS *et al.*, 2009; FREIFELD *et al.*, 2011; MAERTENS *et al.*, 2011), gerando uma variabilidade na prática clínica (LEHRNBECHER *et al.*, 2009).

Juntamente a estes aspectos, evidencia-se a necessidade de entendimento pelos profissionais sanitários no que concerne à melhor conduta a ser adotada em cada condição clínica. Em vista disso, torna-se pertinente e útil a realização de revisão sistemática e meta-análise a fim de promover a compilação e comparação de evidências primárias e secundárias, contemplando todas as terapias antifúngicas disponíveis para o tratamento de infecções fúngicas invasivas e auxiliando na elaboração de protocolos, no manejo clínico e na seleção da mais eficaz, segura e tolerável opção terapêutica em infecção fúngica invasiva.

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo geral

Avaliar e comparar evidências de estudos primários e secundários existentes sobre a eficácia, segurança e tolerabilidade do uso de antifúngicos de absorção sistêmica em infecções fúngicas invasivas.

1.1.2 Objetivos específicos

- Realizar uma revisão sistemática das revisões sistemáticas publicadas de ensaios clínicos randomizados referentes aos antifúngicos sistêmicos em infecções fúngicas invasivas, a fim de comparar as evidências de estudos secundários já existentes sobre eficácia, segurança e tolerabilidade destes tratamentos.
- Realizar uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos, referentes aos antifúngicos sistêmicos no tratamento de infecções fúngicas invasivas para avaliar a eficácia, segurança e tolerabilidade destes fármacos.
- Realizar análises estatísticas (meta-análises), considerando comparações diretas entre os antifúngicos sistêmicos, para os desfechos eficácia, segurança e torelabilidade obtidos da revisão sistemática de estudos primários.
- Realizar uma análise combinada de comparações diretas e indiretas, a fim de identificar diferenças entre fármacos não comparados em ensaios clínicos e estabelecer um ranqueamento entre fármacos para desfechos de eficácia.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 INFECÇÕES FÚNGICAS INVASIVAS

Os fungos são organismos não fotossintetizantes que possuem paredes celulares relativamente rígidas. Eles podem ser saprófitas ou parasitas e crescem como filamentos ramificados (hifas), geralmente com 2-10 micrômetros de largura, que entrelaçam para formar uma malha (micélio). Os fungos do tipo filamentosos se reproduzem pela formação de vários tipos de esporos sexuais e assexuais que se desenvolvem a partir do micélio vegetativo, ou de um micélio aéreo que afeta a sua disseminação pelo ar. As leveduras são células ovais ou esféricas, que se reproduzem assexuadamente por germinação e também, em muitos casos, sexualmente, com a formação de esporos sexuais. Os fungos dimórficos produzem um micélio vegetativo da cultura artificial, mas são do tipo levedura em lesões infectadas (GREENWOOD, 2012).

Entre 50.000 e 250.000 espécies de fungos foram descritas até 1993 (RICHARDSON; WARNOCK, 1993). Dados mais atuais revelam que o número total de espécies fúngicas excede 1,2 milhões de espécies já catalogadas em um banco de dados central (HAWKSWORTH, 2003; ABDEL-RAHMAN *et al.*, 2005). Entretanto, apenas 100 espécies têm sido associadas como causadoras de doenças em humanos (ABELEHORN *et al.*, 1996).

As infecções fúngicas podem ser clinicamente classificadas em micoses superficiais, subcutâneas e invasivas, de acordo com o sítio inicial de infecção (RICHARDSON; WARNOCK, 1993).

As infecções fúngicas superficiais e subcutâneas afetam a pele, os tecidos queratinosos e as mucosas, sendo facilmente diagnosticadas e prontamente passíveis de tratamento. No entanto, embora raramente fatais, elas podem ter efeitos debilitantes sobre a qualidade de vida e, em algumas circunstâncias, podem se espalhar para outros indivíduos ou tornarem-se infecções invasivas. As infecções fúngicas invasivas podem ser causadas por qualquer organismo oportunista que infecta um hospedeiro em risco, estando associadas a altas taxas de morbidade e

mortalidade (GROLL *et al.*, 1996; KAO *et al.*, 1999; LIN; SCHRANZ; TEUTSCH, 2001; MARTIN *et al.*, 2003; FRIDKIN, 2005). O diagnóstico deste tipo de infecção é difícil, sendo que o agente causador é muitas vezes confirmado apenas na autópsia (EORTC, 1989; RICHARDSON; WARNOCK, 1993; GARBER, 2001).

Em termos epidemiológicos, alguns autores classificam as infecções fúngicas invasivas como endêmicas (ou verdadeiras) e oportunistas. (RICHARDSON; WARNOCK, 1993; ENOCH; LUDLAM; BROWN, 2006; KAUFFMAN, 2006; SHAO; HUANG; HSUEH, 2006; GABARDI *et al.*, 2007; FORTÚN *et al.*, 2012; SIFUENTES-OSORNIO; CORZO-LEON; PONCE-DE-LEON, 2012)

2.1.1 Infecções fúngicas invasivas endêmicas

As infecções invasivas endêmicas são causadas por fungos dimórficos, os quais podem estar presentes nos tecidos a 37°C ou se apresentar na forma de micélios no ambiente, em cultura ou a 25-30°C (RICHARDSON; WARNOCK, 1993). Estes fungos diferem em epidemiologia, sintomas e prognóstico e são representados pelas seguintes espécies: *Histoplasma capsulatum, Histoplasma duboisii, Blastomyces dermatitidis, Coccidioides immitis, Paracoccidioides brasiliensis, Penicillium marneffei e Sporothrix schenckii,* sendo as infecções fúngicas invasivas endêmicas mais comuns, coccidioidomicose, histoplasmose, paracoccidioidomicose e blastomicose, ocorrendo predominantemente em zonas de clima específico. A coccidioidomicose está presente em áreas semidesérticas, histoplasmose e paracoccidioidomicose em regiões tropicais e blastomicose pertence a climas temperados. As duas primeiras são amplamente distribuídas no continente americano e em algumas regiões tropicais do mundo, a terceira é limitada à América Central e América do Sul, e a última às Américas do Norte e Central e à África Oriental (MODY; WARREN, 1999; LUPI; TYRING; MCGINNIS, 2005; BONIFAZ, 2009).

Na maioria dos casos, estas infecções são assintomáticas ou acompanhadas do aparecimento de sintomas leves e de curta duração, podendo ocorrer ocasionalmente como infecção primária em pacientes que vivem ou visitam

áreas endêmicas. Além de suas bem reconhecidas manifestações em indivíduos normais, as infecções de fungos patogênicos verdadeiros surgiram como doenças significativas em indivíduos imunocomprometidos. Histoplasmose e coccidioidomicose, por exemplo, têm sido reconhecidas como duas das condições definidoras para a síndrome da imunodeficiência adquirida. Em pacientes debilitados ou imunocomprometidos, as lesões primárias nos pulmões são clinicamente difíceis de detectar, impossibilitando o tratamento precoce da infecção. Os pacientes com infecções fúngicas invasivas endêmicas, muitas vezes, não respondem ao tratamento antifúngico ou apresentam recidivas após o tratamento, resultando em morte (RICHARDSON; WARNOCK, 1993; MODY; WARREN, 1999; BONIFAZ; VAZQUEZ-GONZALEZ; PERUSQUIA-ORTIZ, 2011).

2.1.2 Infecções fúngicas invasivas oportunistas

As infecções fúngicas oportunistas são infecções que ocorrem em indivíduos debilitados ou imunocomprometidos como resultado de uma doença subjacente ou devido ao seu tratamento (RICHARDSON; WARNOCK, 1993). Ocorrem principalmente em transplantados de órgãos ou tecidos, incluindo células hematopoiéticas, pacientes com câncer, usuários de antibióticos de largo espectro, pacientes cirúrgicos, pacientes submetidos ao tratamento imunossupressor e portadores do vírus da imunodeficiência humana (HIV) (RICHARDSON, 2005; CHEN, G. L. *et al.*, 2012). Da mesma forma, o aumento do uso de antifúngicos para o tratamento e quimioprofilaxia, e o uso generalizado dos mesmos para o tratamento empírico também se tornou um fator de risco que predispõe o indivíduo à infecção fúngica invasiva (RICHARDSON, 2005; GIROIS *et al.*, 2006).

Muitos dos organismos envolvidos com essas infecções são sapróbios ubíquos, encontrados no solo, na decomposição da matéria orgânica e no ar (RICHARDSON; WARNOCK, 1993). Além disso, as infecções oportunistas são a quarta causa mais comum de infecções hematológicas nos Estados Unidos, e se classificam como a sétima causa na Europa (SIFUENTES-OSORNIO; CORZO-LEON; PONCE-DE-LEON, 2012).

O aumento de até cinco vezes (PATHAK; PIEN; CARVALHO, 1998) na incidência de infecções fúngicas invasivas durante os últimos 20 anos criou um grande desafio para os profissionais de saúde (RICHARDSON, 2005) à medida que estão associadas a altas taxas de morbidade e mortalidade (WANG, J. L. *et al.*, 2010; CHEN, Q. *et al.*, 2012), sendo que as infecções por espécies de *Candida* são responsáveis por 30-40% e *Aspergillus* por 60-85% da mortalidade em pacientes infectados (EGGIMANN; GARBINO; PITTET, 2003; RICHARDSON, 2005; NIVOIX *et al.*, 2008; WANG, J. L. *et al.*, 2010; CHEN, Q. *et al.*, 2012). Dados atuais revelam que *Candida* e *Aspergillus* são responsáveis por 80% a 90% de todas as infecções fúngicas invasivas (SIFUENTES-OSORNIO; CORZO-LEON; PONCE-DE-LEON, 2012), sendo que a incidência de candidíase é de 8-18% (WINGARD; LEATHER, 2004) e de aspergilose de 4-15% (MARR *et al.*, 2002).

Nas duas últimas décadas vem ocorrendo um aumento dramático em infecções fúngicas invasivas oportunistas em pacientes hemato-oncológicos, inclusive com alta taxa de mortalidade (cerca de 50-90%) (JANIK-MOSZANT *et al.*, 2012). Embora os novos programas intensivos de quimioterápicos introduzidos recentemente em tratamentos tenham levado a um maior número de recuperações, a neutropenia persistente favorece a propagação de infecções fúngicas graves (ETHIER *et al.*, 2012).

Neste contexto, apesar de o aumento do uso de monitorização invasiva e de tecnologias terapêuticas em unidades de terapia intensiva ter resultado em melhora da sobrevida dos indivíduos com doenças potencialmente fatais, também contribuiu para um aumento do número de pessoas em risco para infecções fúngicas (RICHARDSON, 2005) principalmente pelo uso de cateteres venosos centrais e administração de nutrição parenteral nestes pacientes (MORRISON; HAAKE; WEISDORF, 1993).

Em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico, a infecção fúngica invasiva é uma das principais complicações, em grande parte devido à terapia imunossupressora e distúrbios do sistema imunológico causado pela própria doença. Isto tem se tornando um crescente problema, uma vez que ocorre numa incidência de 0,64% a 1,04% nestes pacientes e a mortalidade pode ser superior a 50% (CHEN, G. L. *et al.*, 2012).

Devido ao seu início relativamente insidioso (em comparação com a infecção bacteriana) e às dificuldades de diagnóstico preciso, as infecções fúngicas invasivas representam um verdadeiro desafio para os clínicos na tomada de decisão adequada sobre o manejo do paciente (CHEN, Q. *et al.*, 2012).

2.2 DIAGNÓSTICO DAS INFECÇÕES FÚNGICAS INVASIVAS

Tal como acontece com outras infecções microbianas, o diagnóstico de infecções fúngicas dependerá de uma combinação de observação clínica e investigação laboratorial. No entanto, na maioria das infecções fúngicas invasivas, a apresentação clínica é inespecífica e tardia (RICHARDSON; WARNOCK, 1993; MILLS *et al.*, 2009).

Os exames laboratoriais podem ajudar a estabelecer ou confirmar o diagnóstico de uma infecção fúngica, na prestação de avaliações objetivas de resposta ao tratamento e no acompanhamento da resolução da infecção (RICHARDSON; WARNOCK, 1993).

As técnicas de cultura são técnicas de diagnóstico não muito sensíveis e podem ser contraindicadas (ANAISSIE *et al.*, 1996). O sucesso deste tipo de teste diagnóstico de infecção fúngica depende em grande parte da obtenção de amostras clínicas apropriadas para investigação, sendo considerado problemático devido ao risco de colonização e devido ao baixo valor preditivo de cultura da amostra respiratória (principalmente expectoração) (HORVATH; DUMMER, 1996; FORTÚN *et al.*, 2012). Além disso, há dificuldade na obtenção do material e na necessidade de expor o paciente a procedimentos invasivos adicionais (JANIK-MOSZANT *et al.*, 2012).

Tanto os métodos sorológicos como a pesquisa de antígenos fúngicos a partir do seu DNA podem ajudar a fazer o diagnóstico precoce e mais específico. Porém, a utilidade clínica dos testes sorológicos para a infecção fúngica ainda não foi estabelecida. A sensibilidade e a especificidade são frequentemente inadequadas, com teste falso positivo e reações cruzadas. Por exemplo, o teste sorológico para o antígeno do *Aspergillus* pelo método ELISA pode ser associado com uma taxa de falso positivo de quase 10% (PATTERSON *et al.*, 1995). A sensibilidade do teste

PCR pode depender da extensão de invasão de doença, tendo maior positividade nas doenças invasivas do que quando localizadas, por exemplo, nos pulmões (YAMAKAMI *et al.*, 1998).

A detecção de galactomanana, polissacarídeo da parede do *Aspergillus spp*., contribui como marcador para diagnóstico de aspergilose invasiva na ausência da cultura (STYNEN *et al.*, 1992; STYNEN *et al.*, 1995; ANAISSIE *et al.*, 1996; MAERTENS *et al.*, 2001; ASCIOGLU *et al.*, 2002). Esse teste apresenta boa sensibilidade para aspergilose invasiva em portadores de doença hematológica maligna. Os autores Pazos *et al.* (2003) e Sales *et al.* (2009), relataram sensibilidade de 73% e 66,7% e especificidade de 96% e 98% respectivamente (PAZOS; DEL PALACIO, 2003; SALES; CAVALCANTI, 2009). Além de facilitar o diagnóstico precoce, a antigenemia seriada com galactomanana pode ajudar na avaliação da resposta terapêutica. Portanto, a duração do tratamento pode ser determinada pela normalização da antigenemia, assim como a resolução do quadro clínico e radiológico (BARNES; MARR, 2006; SALES MDA, 2009). No entanto, esta técnica não está amplamente disponível (MAERTENS *et al.*, 2005). Adicionalmente, em pacientes imunocomprometidos pode não haver respostas de anticorpos detectáveis para patógenos específicos (PHILLIPS *et al.*, 1997).

Não existe teste diagnóstico rápido e preciso que permita confirmar com certeza a presença de doença fúngica invasiva. A menos que o clínico considere logo esta possibilidade, a doença pode progredir rapidamente. Além disso, é difícil o diagnóstico diferencial entre muitas infecções fúngicas e bacterianas (REX; LITEPOLO; ZOLOT, 2011).

Devido aos motivos expostos e ainda, somados ao fato de que é baixa a sensibilidade das técnicas microbiológicas de cultura e a baixa especificidade de ferramentas radiológicas (HOPE; DENNING, 2004), o diagnóstico definitivo de infecção fúngica invasiva é um desafio e raramente é estabelecido antes da morte ou antes dos fungos tornarem-se resistentes. Neste caso, a terapia pode não ser mais bem sucedida (ANAISSIE *et al.*, 1996; GROLL *et al.*, 1996). Em vista disso, geralmente o diagnóstico é feito por uma interpretação combinada dos fatores de risco, sintomas clínicos e resultados de imagem (JANIK-MOSZANT *et al.*, 2012).

A fim de evitar uma resistência fúngica, quando têm-se o diagnóstico, faz-se necessário também avaliar o espectro de ação dos antifúngicos sistêmicos (Quadro 1) para a escolha do fármaco adequado com ação sobre determinado patógeno.

	ANFB	FLU	ITR	VOR	POS	ISA	RAV	ALB	ANI	CAS	MIC	5-FC
Aspergillus spp.	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-
Aspergillus fumigatus	+	-	+	+	+		+	+	+	+	+	-
A flavus	+/-	-	+	+	+		+		+	+	+	-
A terreus	-	-	+	+	+		+		+	+	+	-
A niger	+	-	+/-	+	+				+	+	+	-
A nidulans	+	-	+/-	+	+				+	+	+	-
Candida spp.	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Candida albicans	+	+	+	+	+				+	+	+	+
C glabrata	+	+/-	+/-	+	+				+	+	+	+
C krusei	+	-	+/-	+	+				+	+	+	+/-
C tropicalis	+	+	+	+	+				+	+	+	+
C parapsilosis	+	+	+	+	+				+/-	+/-	+/-	+
C guilliermondii	+	+	+	+	-				-	-	-	+
C lusitaniae	-	+	+	+	+				+	+	+	+
Cryptococcus neoformans	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	+
Blastomycoses	+	+	+	+	+				+/-	+/-	+/-	-
Espécies de Coccidioides	+	+	+	+	+				+/-	+/-	+/-	-
Histoplasmosis	+	+	+	+	+		+		+/-	+/-	+/-	-
Coccidioidomycosis	+	+	+	+	+				+/-	+/-	+/-	-
Fusarium spp	+	-	-	+	+	+	-		-	-	-	-
Microsporum spp.							+					
Psudalescheeria							-					
Phaeohyphomycoses	-	+	+	+	+				+	+	-	-
Saccharomyces spp	+	+	+	+	+	+			+	+	+	+
Scedosporium apiospermum	+/-	-	+/-	+	+	+		+	-	-	-	-
Scedosporium prolificans	-	-	-	+/-	+/-			+	-	-	-	-
Sporothrix schenkii							-					
Trichophyton							+					
Trichosporon spp	+/-	+	+	+	-				-	-	+	+
Zygomycetes	+/-	-	-	-	+/-	+	+/-		-	-	-	-

QUADRO 1 – ESPECTRO DE AÇÃO DOS ANTIFÚNGICOS SISTÊMICOS
FONTE: Adaptado de (RICHARDSON; JONES, 2000; CATALÁN; MONTEJO, 2006; MARTINEZ, 2006)
Nota: (+) Indica que o agente antifúngico tem atividade contra o organismo especificado. (-) Indica que o agente antifúngico não tem atividade contra o organismo especificado. (+/-) Indica que o agente tem atividade variável contra o organismo especificado.
anfotericina B (ANFB); fluconazol (FLU); itraconazol (ITR); voriconazol (VOR); isavuconazol (ISA); ravuconazol (RAV); albaconazol (ALB); anidulafungina (ANI); caspofungina (CAS); micafungina (MCF); flurocitosina (5-FC).

2.3 TRATAMENTOS DAS INFECÇÕES FÚNGICAS INVASIVAS

Tendo atividade limitada a poucos agentes, as sulfonamidas abriram, por volta de 1940, a terapia dos doentes com infecções sistêmicas. Na década seguinte foi disponibilizada a anfotericina B, cujo espectro antifúngico e eficácia a colocaram na posição, ainda mantida, de droga de referência no controle de infecções viscerais e disseminadas. A 5-fluorocitosina (flucitosina), pouco útil em uso isolado, foi considerada como droga sinérgica da anfotericina B, principalmente contra criptococos (MARTINEZ, 2006).

O grupo de drogas azólicas teve o uso clínico iniciado em meados da década de 1970, causando grande impacto na terapia antifúngica, pelo seu largo espectro de ação e, a partir do cetoconazol, pela facilidade da administração oral. Aos imidazólicos juntaram-se, nos anos 1990, os triazólicos (fluconazol e itraconazol), com maior biodisponibilidade e atividade mais intensa. Em 2002 foi liberado para uso médico o voriconazol, um triazólico de segunda geração com espectro de ação mais amplo do que os azólicos anteriores. Nos últimos quinze anos também foram desenvolvidos formulações lipídicas de anfotericina B e as equinocandinas, das quais a caspofungina é a mais conhecida no Brasil (MARTINEZ, 2006).

Informações relevantes aos antifúngicos sistêmicos como apresentações comercialmente disponíveis, ano de aprovação pelo FDA e disponibilização ou não para uso no Brasil, encontram-se apresentadas no Quadro 2 a seguir.

Princípio ativo	Nome comercial	Apresentação comercial		Ano de aprovação pelo FDA	Indústria	Referência no Brasil
Cetoconazol	Nizoral®	Comprimido oral	200 mg	1982	Janssen	Sim
Fluconazol	Diflucan®	Suspensão oral	50 mg/5 ml 200 mg/5 ml	1993	Pfizer	Sim
	Diflucan®	Injetável	200 mg/100 ml (2 mg/ml)	1990	Pfizer	
	Diflucan®	Tablete	50 mg 100 mg 150 mg 200 mg	1990	Pfizer	
Itraconazol	Sporonox®	Cápsula	100 mg	1992	Janssen	Sim
	Sporonox®	Solução oral	10 mgml	1997	Janssen	
	Onmel®	Tablete	200 mg	2010	Merz Pharms	
Voriconazol	Vfend®	Suspensão oral	200 mg/5ml	2003	Pfizer	Sim
	Vfend®	Injetável	200 mg/frasco	2002	Pfizer	
	Vfend®	Tablete	50 mg 200 mg	2002	Pfizer	
Posaconazol	Noxafil®	Suspensão oral	40 mg/ml	2006	Schering	Não
	Noxafil®	Tablete de liberação prolongada	100 mg	2013	Merck Sharpe Dohme	
Anfotericina B	Amphotec®	Injetável – dispersão coloidal	50 mg/ frasco 100 mg/ frasco	1996	Alkopharma USA	Sim
	Abelcet®	Injetável – Complexo lipídico	5 mg/ml	1995	Sigma Tau	
	Ambisome®	Injetável - lipossomal	50 mg/frasco	1997	Astellas	
	Fungizone®	Injetável - convencional	50 mg/ frasco	1992	X Gen Pharms	
Caspofungina	Cancidas®	Injetável	50 mg/frasco 70 mg/frasco	2001	Merck	Sim
Micafungina	Mycamine®	Injetável	50 mg/frasco 100 mg/frasco	2005 2006	Astellas	Sim
Anidulafungina	Eraxis®	Injetável	50 mg/frasco 100 mg/frasco	2006	Vicuron	Sim

QUADRO 2 – ANTIFÚNGICOS SISTÊMICOS E APRESENTAÇÕES COMERCIAIS DISPONÍVEIS
FONTE: ANVISA (2013); FDA (2013).

2.3.1 Poliênicos

A anfotericina B tem sido utilizada como terapêutica para infecções fúngicas desde o seu lançamento em 1950 como antibiótico com ação fungistática. Sua atividade antifúngica depende principalmente de sua ligação a um grupo esterol, primariamente o ergoesterol presente na membrana dos fungos sensíveis. Em virtude de sua interação com esses esteróis, há formação de poros ou canais que aumentam a permeabilidade da membrana, permitindo o extravasamento de uma variedade de pequenas moléculas (STEINBACH, 2005).

Este fármaco tem sido associado com lesão renal aguda e nefrotoxicidade e é bem conhecida uma complicação potencial da terapia ocorrendo em até 30% dos pacientes (THOMPSON; CADENA; PATTERSON, 2009). Por este motivo, várias outras formulações têm sido desenvolvidas. As formulações lipídicas incluem: anfotericina B lipossomal (L-AMB; Ambisome®), complexo lipídico de anfotericina B (ABLC; Abelcet®) e anfotericina B dispersão coloidal (ABCD; Amphotec®, Amphocil®). No entanto, a limitação ainda existente no uso destas novas formulações deve-se principalmente ao alto custo. Apesar disso, este pode sofrer uma redução nos dias de internamento no hospital quando a toxicidade é evitada. Por isso estas formulações são mais custo-benéficas do que a formulação convencional (KLEINBERG, 2006).

Além da nefrotoxicidade, a anfotericina B está associada com reações adversas relacionadas à infusão, febre, calafrios, tremores, mialgias, broncoespasmo, náuseas, vômitos, taquicardia, taquipneia e hipertensão (MORA-DUARTE; BETTS; ROTSTEIN; AL., 2002). Estes eventos são menos prováveis de ocorrer quando uma formulação de lipídeos é utilizada. No entanto, ABCD tem sido associada com o desenvolvimento de dispneia e hipoxia, e L-AMB tem sido associada a dor nas costas durante a infusão (DODDS ASHLEY ES *et al.*, 2006).

2.3.2 Azólicos

Os antifúngicos azólicos são representados pelos derivados imidazólicos e triazólicos, que compartilham o mesmo espectro antifúngico e mecanismo de ação. Os triazóis sistêmicos são metabolizados mais lentamente e exercem menos efeito sobre a síntese de esteróis humanos que os imidazóis (GOODMAN; GILMAN, 2010).

No entanto, a principal diferença entre estas classes reside na presença de dois e três átomos de nitrogênio no anel azólico, respectivamente. São agentes fungistáticos, atuando seletivamente na inibição da síntese de ergosterol, um componente essencial da membrana celular fúngica, por meio da interação com a enzima lanosterol 14-α-demetilase, responsável pela conversão de lanosterol em ergosterol. Como resultado, acarretam uma deficiência de ergosterol e acúmulo de esteróis tóxicos na membrana celular fúngica, promovendo aumento da sua permeabilidade, consequentemente, inibindo o crescimento e replicação do fungo. Além disso, a potência antifúngica e o espectro de atividade destes agentes são variados devido à afinidade pela enzima 14-α-demetilase (ZHANG; CAMP; ELEWSKI, 2007; THOMPSON; CADENA; PATTERSON, 2009).

Os fármacos desta classe causam menos reações adversas que a anfotericina B, mas são menos potentes do que a mesma. Podem ter ação fungistática ou fungicida. O uso excessivo dos azóis levou ao aparecimento de resistência em espécies suscetíveis. Além disso, os azóis ainda apresentam a desvantagem da resistência cruzada (GOODMAN; GILMAN, 2010).

O fluconazol, principal representante desta classe, continua a ser um dos medicamentos triazóis mais frequentemente prescrito devido à sua excelente biodisponibilidade, tolerabilidade e baixa incidência de eventos adversos. Além disso, possui menor número de interações medicamentosas quando comparado a outros compostos triazólicos e também tem sido utilizado para a profilaxia em pacientes que estão em alto risco de infecções invasivas (THOMPSON; CADENA; PATTERSON, 2009).

O itraconazol é considerado tratamento de segunda linha da aspergilose invasiva (MANAVATHU, E.K.; CUTRIGHT, J.L.; CHANDRASEKAR, P.H. , 1998) e é o medicamento de escolha para indivíduos que têm infecção ligeira a moderada

causada por histoplasmose. As limitações do seu uso incluem a falta de uma formulação parenteral, absorção oral irregular em pacientes de alto risco, e interações medicamentosas frequentes (STEINBACH, 2005b; THOMPSON; CADENA; PATTERSON, 2009).

O voriconazol é um triazol de segunda geração de baixo peso molecular, com estrutura química semelhante ao fluconazol. É normalmente bem tolerado e os efeitos colaterais são semelhantes aos de outros triazóis, com poucas exceções. Tornou-se o fármaco de escolha para a maioria dos casos de aspergilose invasiva, pois se mostrou mais eficaz que a anfotericina B para estes casos (HERBRECHT *et al.*, 2002).

O posaconazol possui uma estrutura molecular semelhante ao itraconazol e possui amplo espectro de ação. É seguro e bem tolerado, mesmo quando utilizado por longa duração (TORRES *et al.*, 2005).

O isavuconazol tem um grande potencial para o tratamento de infecções fúngicas invasivas. Diferentemente do voriconazol, isavuconazol é administrado como um pró-fármaco que é solúvel em água e, portanto, não precisa da adição de ciclodextrina a formulações intravenosas, eliminando preocupações com nefrotoxicidade devido a este componente. Diferentemente do posaconazol, isavuconazol também está disponível na via intravenosa, uma vantagem importante no tratamento de infecções fúngicas graves. Até o momento, segurança não parece ter sido uma preocupação significativa, além disso, boa tolerabilidade e baixa incidência de eventos adversos foram observadas (PASQUALOTTO; DENNING, 2007; GUINEA; BOUZA, 2008; FALCI; PASQUALOTTO, 2013). No entanto, há necessidade de mais dados de eficácia clínica para endossar a sua indicação como uma terapia apropriada para estas condições graves. Apesar de os resultados preliminares promissores relacionados com mucormicose, criptococose e fusariose, não há dados publicados em outras condições clínicas, como a aspergilose ou outras infecções fúngicas invasivas. O papel adequado do isavuconazol ainda está para ser definido pelos próximos resultados dos ensaios clínicos (FALCI; PASQUALOTTO, 2013).

O ravuconazol possui estrutura similar ao isavuconazol e é altamente ativo in vitro contra *Candidas pp., Cryptococcus neoformans* e outras leveduras, incluindo isolados resistentes à fluconazol (PASQUALOTTO; DENNING, 2007; THOMPSON;

CADENA; PATTERSON, 2009), e também in vivo contra *Candida albicans* (ELIZONDO-ZERTUCHE, M. *et al*, 2013). Este medicamento não está aprovado para utilização pelo FDA, mas estudos em animais e humanos indicam que é fungicida e apresenta uma farmacocinética favorável (WATT *et al.*, 2013).

O albaconazol é um novo triazol com um amplo espectro de atividade antifúngica, boa farmacocinética e biodisponibilidade oral excelente (cerca de 80% em ratos e 100%, em cães) (PASQUALOTTO; DENNING, 2007; THOMPSON; CADENA; PATTERSON, 2009). Até o momento, não há ensaios clínicos em andamento para avaliar a eficácia e segurança deste fármaco em infecções fúngicas invasivas, embora recentemente, alguns estudos tenham sido finalizados comprovando a eficácia de albaconazol sob onicomicose (SIGURGEIRSSON *et al.*, 2013).

2.3.3 Equinocandinas

Os principais representantes desta classe são a caspofungina, micafungina, anidulafungina. Todas possuem o mesmo mecanismo de ação, porém diferem nas suas propriedades farmacológicas. A caspofungina (Cancidas®) foi lançada em 2001. Esta foi seguida por micafungina (Mycamine®) em 2005 e anidulafungina (Eraxis®) em 2006 (ASHLEY *et al.*, 2006).

As equinocandinas possuem atividade principalmente contra *Candida*, sendo sua atividade biológica contra a formação de β(1,3) D-glucano na parede celular. Devido a este mecanismo de ação, estes fármacos apresentam poucos efeitos adversos, pois as células de mamíferos não têm paredes celulares (ASHLEY *et al.*, 2006; GOODMAN; GILMAN, 2010).

Esta classe tem como desvantagem o alto custo. Apesar disso, apresenta menor número de interações medicamentosas, menos eventos adversos, e é muito ativa contra cepas resistentes a azóis (FORTÚN *et al.*, 2012).

O espectro de atividade é, por conseguinte, limitado aos agentes patogênicos que dependem de polímeros de glucano, os quais incluem muitas espécies de *Candida*, tornando esta classe de droga uma alternativa desejável para

os agentes de azol, que exibem apenas atividade estática contra leveduras (MANAVATHU, E.K.; CUTRIGHT, J.L.; CHANDRASEKAR, P.H., 1998; BARCHIESI *et al.*, 1999).

A caspofungina tem eficácia comprovada contra candidemia e outras infecções invasivas por *Candida* em adultos, incluindo algumas estirpes que são resistentes a anfotericina B e triazóis. Além disso, estudos têm demonstrado que a caspofungina é bem tolerada e eficaz em pacientes pediátricos com infecções por *Candida* com idade entre 6 meses a 17 anos. No entanto, o seu uso no tratamento de recém-nascidos ou bebês prematuros é limitado (MARTINEZ, 2006).

A micafungina é uma opção terapêutica de primeira linha para pacientes com candidemia e candidíase invasiva, apresenta adequada biodisponibilidade e possui espectro de ação para muitas espécies de *Candida spp*. Seu perfil de segurança é comparável ao fluconazol e tem sido utilizada em candidíase esofágica (SALAVERT-LLETÍ-2009).

A anidulafungina por sua vez, é um lipopeptídeo semi-sintético comercializado desde 2006 para o tratamento de candidíase esofágica e candidemia em pacientes acima de 18 anos, por via intravenosa (MARTINEZ, 2006).

2.3.4 Flucitosina

Lançada em 1970, a flucitosina é uma pirimidina fluorada que é desaminada pelos fungos sensíveis em 5-fluorouracila, um potente antimetabólito (ASHLEY *et al.*, 2006); como resultado final, a síntese de ácido desoxirribonucléico dos mesmos fica prejudicada. Embora as células dos mamíferos não convertam a flucitosina em fluorouracila, o que é crucial para ação seletiva do composto, alguns microorganismos da flora intestinal o fazem, causando certa toxicidade aos humanos. Tem espectro de ação restrito e atividade clinicamente útil somente contra *Cryptococcus neoformans*, *Candida spp*. e contra os agentes da cromoblastomicose. A resistência medicamentosa que surge durante a terapia é causa importante de fracasso terapêutico (GOODMAN; GILMAN, 2010), fator que tem contribuído no

impedimento da sua utilização de rotina para o tratamento de infecções invasivas (ASHLEY *et al.*, 2006).

Os efeitos colaterais da terapia com flucitosina incluem diarreia, erupção cutânea, elevação de transaminases hepáticas, e supressão da medula óssea (mais comum), sendo dor abdominal e diarreia, efeitos secundários. Além disso, este fármaco é teratogênico, por isso não deve ser administrado durante a gestação. (THOMPSON; CADENA; PATTERSON, 2009).

2.4 MANEJO DAS INFECÇÕES FÚNGICAS INVASIVAS

Em 2005 surgiram vários grupos, incluindo: Grupo Europeu de Transplante de Medula Óssea, Organização Europeia de Pesquisa e Tratamento do Câncer (EORTC) e os grupos criados pela Conferência Europeia sobre Infecções em Leucemia (ECIL) (MAERTENS *et al.*, 2011). O objetivo principal de todos os grupos é a elaboração de diretrizes ou recomendações para a gestão de infecções fúngicas invasivas em pacientes de risco, principalmente pacientes com câncer e transplantados de medula óssea (DE PAUW; HERBRECHT; MEUNIER, 2002; TRAUTINGER *et al.*, 2006; AAPRO *et al.*, 2011; MAERTENS *et al.*, 2011; HOENIGL *et al.*, 2012; ENGELHARD *et al.*, 2013).

Há também o grupo da Sociedade Americana de Doenças Infecciosas (IDSA) que publicou diversos *guidelines*, voltados principalmente ao tratamento de infecções fúngicas como candidíase (PAPPAS *et al.*, 2009), aspergilose (WALSH *et al.*, 2008), histoplasmose (WHEAT *et al.*, 2007) e criptococose (PERFECT *et al.*, 2010).

No Brasil, o grupo de Consenso Brasileiro de Infecções por *Candida*, criado por três sociedades médicas: Sociedade Brasileira de Infectologia, Sociedade Paulista de Infectologia e Sociedade Brasileira de Medicina Tropical publicou em 2012, o primeiro *guideline* brasileiro para o manejo de candidíase (COLOMBO *et al*., 2012).

Neste contexto, os métodos gerais utilizados para o manejo das infecções fúngicas invasivas e que são apresentados em diversos níveis de evidências nos

guidelines destes grupos europeu e americano, incluem terapia profilática, empírica, pré-emptiva e definida (RÜPING *et al.*, 2008; MIKOLAJEWSKA; SCHWARTZ; RUHNKE, 2012).

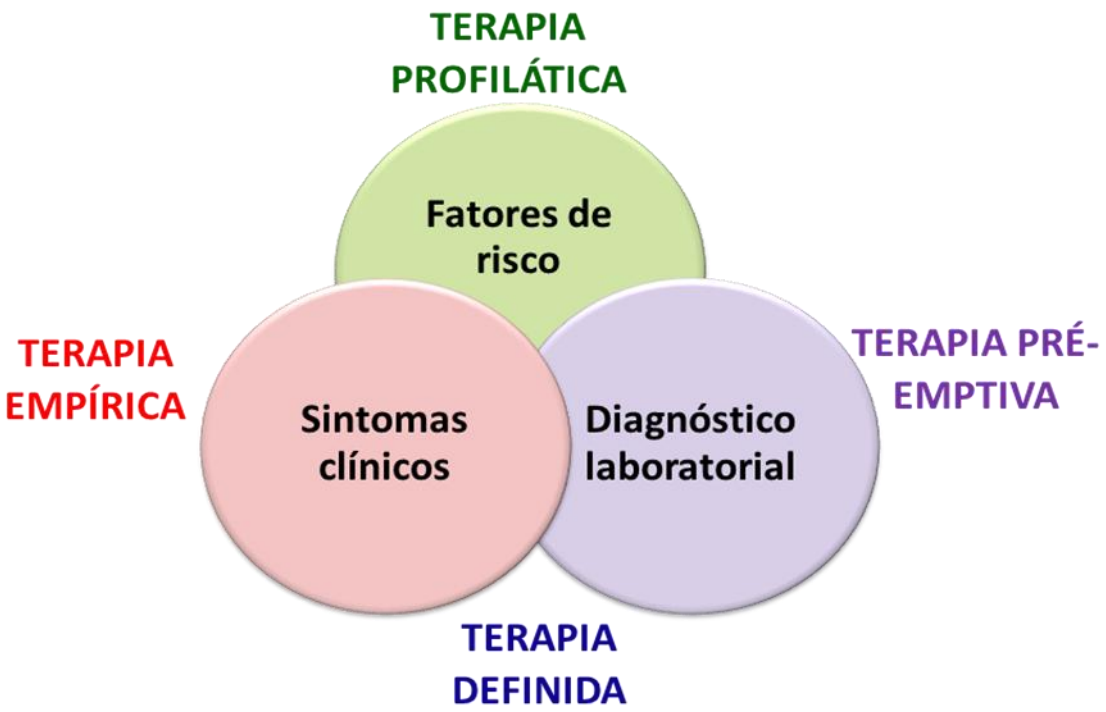


FIGURA 1 – MANEJO DE INFECÇÕES FÚNGICAS INVASIVAS
FONTE: O autor (2014)

O objetivo do uso de antifúngicos como terapia profilática é evitar o desenvolvimento de doença grave, antes de estar presente (PELZ, R.K. *et al.*, 2001). Esta estratégia implica na identificação dos indivíduos propensos a desenvolver infecções progressivas e utilização da droga apropriada para impedir o desenvolvimento da doença (HAY, 2003). Em contrapartida, a abordagem profilática também fornece um ambiente para o desenvolvimento de espécies de fungos resistentes aos antifúngicos (KONTOYIANNIS, 2012).

A terapia empírica refere-se à administração de antifúngicos em pacientes com sintomas sugestivos de infecções fúngicas, como febre persistente ou recorrente e neutropenia que não apresentem resposta 48 a 96 horas após a instituição de uma terapia antibacteriana. Além disso, os pacientes não apresentam evidência microbiológica ou radiológica de infecção fúngica (EORTC, 1989;

HUGHES *et al.*, 2002; HAY, 2003; KLASTERSKY, 2004; CORDONNIER *et al.*, 2009). Nesta situação, o clínico, baseado na epidemiologia local e sinais e sintomas clínicos, seleciona um regime de terapia antifúngica empírica cujo espectro inclua os patógenos mais prováveis de estarem causando a infecção (KONTOYIANNIS, 2012).

A terapia pré-emptiva é iniciada em pacientes com resultados laboratoriais acompanhados ou não de sinais clínicos ou radiográficos indicativos de IFI, mas antes da identificação de um pátogeno causador a partir de uma amostra estéril de tecido (KONTOYIANNIS, 2012). Esta é a estratégia mais atual e tem sido o manejo de infecção fúngica invasiva que tem recebido mais atenção (GOLDBERG *et al.*, 2008; TAN *et al.*, 2011). Esta abordagem permite um tratamento mais precoce do que a terapia definida e deve reduzir o número de pacientes sem IFI que recebe, desnecessariamente, terapia antifúngica empírica. No entanto, o tratamento pré-emptivo de IFI ainda não foi padronizado e mais pesquisas são necessárias para esclarecer melhor a escolha desta abordagem, bem como, comparar as estratégias de terapia pré-emptiva e empírica (KONTOYIANNIS, 2012).

As infecções fúngicas definidas ocorrem quando uma ou mais culturas são positivas para fungo ou levedura a partir do sangue ou de outro sítio estéril antes do tratamento antifúngico (BLYTH *et al.*, 2010). Em relação a estas, em 2002 um grupo de consenso (Grupo Cooperativo de Infecções Fúngicas Invasivas) da Organização Européia de Pesquisa e Tratamento do Câncer (EORTC), em conjunto com o Grupo de estudo em micoses (MSG) do Instituto Nacional de Alergia e Doenças Infecciosas (NIAID) publicou classificações e definições para infecções fúngicas invasivas a fim de padronizar os termos em uso em pesquisa e estudos epidemiológicos, auxiliando na elaboração de ensaios clínicos e promovendo a comunicação entre pesquisadores internacionais. Utilizando fatores relacionados ao hospedeiro, critérios microbiológicos e clínicos (Anexo 1), as definições foram atribuídas a 3 níveis de probabilidade para o diagnóstico de infecção invasiva por fungos: provada, provável e suspeita (ASCIOGLU *et al.*, 2002) (Anexo 2).

Uma série de artigos recentes revisou o uso de terapia profilática, empírica, pré-emptiva e terapia definida no manejo de pacientes com fatores de risco (RUPING; VEHRESCHILD; CORNELY, 2008; MICHALLET; ITO, 2009; LEVENTAKOS; LEWIS; KONTOYIANNIS, 2010; KONTOYIANNIS, 2011;

MIKOLAJEWSKA; SCHWARTZ; RUHNKE, 2012). Em conjunto com diretrizes de prática clínica (HUGHES *et al.*, 2002; LINK *et al.*, 2003; GALGIANI *et al.*, 2005; KAUFFMAN *et al.*, 2007; WHEAT *et al.*, 2007; CHAPMAN *et al.*, 2008; WALSH *et al.*, 2008; PAPPAS *et al.*, 2009; PERFECT *et al.*, 2010; FREIFELD *et al.*, 2011; MAERTENS *et al.*, 2011), estes artigos fornecem informações relativamente atualizadas sobre o uso dessas diferentes estratégias para gerir pacientes com, ou em risco de uma IFI. No entanto, devido a esta vasta quantidade de informações disponíveis e ainda, por vezes, à controvérsias encontradas nos mesmos, acaba por resultar em variabilidade na prática clínica (LEHRNBECHER *et al.*, 2009).

2.5 MEDICINA BASEADA EM EVIDÊNCIAS

Em 2010, foram publicadas diariamente 11 revisões sistemáticas e 75 ensaios clínicos (BASTIAN; GLASZIOU; CHALMERS, 2010). Devido a este aumento das informações disponíveis na área da saúde e à evidente dificuldade do profissional desse setor em manter-se atualizado, há uma necessidade de sínteses que facilitem o acesso às mesmas, possibilitando conclusões baseadas na combinação dos resultados oriundos de múltiplas fontes (RIERA; ABREU; CICONELLI, 2006; CORDEIRO *et al.*, 2007). Em vista disso, há quinze anos foi criada a demanda por revisão sistemática e síntese de evidência de intervenções em saúde (CALDWELL; WELTON; ADES, 2010).

O termo “evidência” tem sido muito usado na área da saúde, principalmente com o surgimento da medicina baseada em evidências (MBE). A utilização deste termo implica o uso e aplicação de pesquisas como base para a tomada de decisões sobre a assistência à saúde (GALVÃO; SAWADA; TREVIZAN, 2004). A conduta terapêutica baseada em evidências é aceita como o padrão ouro do cuidado à saúde (WATSON *et al.*, 2002), visando otimizar benefícios e minimizar riscos e custos, contribuindo para a melhoria da qualidade da assistência oferecida e alcançando um tratamento mais correto e ético (LOPES, 2000; WANNAMACHER; FUCHS, 2000).

A MBE reúne resultados/comprovações científicas existentes e disponíveis atualmente na literatura mundial, com boa validade interna e externa, para a aplicação de seus resultados na prática clínica (EL DIB, 2007). Desta forma,

promove a utilização racional da informação cientifica, reunindo a experiência clínica com a capacidade de analisar os dados científicos publicados (LOPES, 2000). Para tanto, esta prática não exclui a experiência e o conhecimento clínico individual, mas sim preconiza que esses devem estar associados às evidências objetivas (CORDEIRO *et al.*, 2007).

Alguns fatores corroboram a implantação desse novo modelo de prática clínica, como a presença de tratamentos heterogêneos destinados a uma mesma enfermidade, o crescente controle de custos, o interesse pela prestação de serviços de atenção à saúde de melhor qualidade, a própria exigência dos pacientes com relação ao cuidado que recebem e o fato de que a prática clínica sem estar associada a evidências externas pode se tornar desatualizada (WANNAMACHER; FUCHS, 2000).

Ao conduzir suas ações embasadas nas melhores evidências disponíveis, o profissional sanitário estará claramente minimizando as possibilidades de ocorrência de resultados indesejáveis, associado a um menor desperdício de recursos (ATALLAH; CASTRO, 1998).

2.5.1 Revisão sistemática

Em acompanhamento a esta tendência, um tipo de análise da literatura científica capaz de agregar estudos sobre um tema, com um alto nível de evidência científica e baixo risco de viés, passa a ser utilizado e difundido através de redes de colaboração. As revisões sistemáticas e meta-análises surgem em diferentes áreas da saúde entre as décadas de 70 e 80, culminando em 1993 com a inauguração da Colaboração Cochrane, criada para preparar, manter e disseminar revisões sistemáticas dos efeitos das intervenções em saúde (STARR *et al.*, 2009; BASTIAN; GLASZIOU; CHALMERS, 2010).

Neste contexto, as revisões sistemáticas são investigações científicas planejadas em que há uma sistematização para identificação, reunião de estudos originais e síntese dos resultados por meio de critérios reprodutíveis. Todo esse cuidado tem como objetivo a redução de vieses. A revisão sistemática é a

sumarização de todos os resultados dos estudos avaliados, publicados ou não, que tratam da resposta sobre aquela conduta terapêutica motivo da pesquisa (GUAUDARD, 2008). Revisões sistemáticas são ferramentas de investigação científica importantes no fornecimento de evidências para a tomada de decisões na prática clínica, contribuindo para uma forte interligação entre melhor evidência científica e ótimo cuidado com a saúde dos pacientes (COOK; MULROW; HAYNES, 1997).

A revisão sistemática visa identificar resultados de estudos que tratem de uma questão em particular, por meio de estratégia previamente definida, transparente e reprodutível, minimizando ao máximo a ocorrência de erros aleatórios e sistemáticos (BERWANGER *et al.*, 2007).

A proposta da sistematização é reduzir vieses presentes tanto na seleção dos artigos, os quais são classificados em vieses de publicação, idioma, citação e publicação múltipla, como aqueles detectados por meio da análise crítica de cada um deles (SERRA PRAT; ESPALLARGUES CARRERAS, 2000; SOUSA; RIBEIRO, 2009). Quando presentes, estes vieses levam a resultados incorretos, superestimando ou subestimando a medida do efeito avaliado (LITTELL; CORCORAN; PILLAI, 2008).

De modo particular, as revisões sistemáticas e meta-análisesse tornaram a melhor fonte de evidência na elaboração de estratégias de saúde pública, bem como na tomada de decisão clínica individual (RIERA; ABREU; CICONELLI, 2006; GUAUDARD, 2008).

De acordo com a Cochrane, as evidências científicas são classificadas em níveis hierárquicos sendo as de maior credibilidade aquelas oriundas de revisões sistemáticas e meta-análises (WANNMACHER, 2000; GREEN, 2005), seguidas respectivamente das evidências oriundas de no mínimo um ensaio clínico randomizado, evidências originadas de no mínimo um ensaio clínico não randomizado, evidências apresentadas por um estudo de coorte controlado, evidências estabelecidas por estudos descritivos, incluindo estudos de comparação, correlação e caso-controle e, por fim, evidências sugeridas por especialistas ou embasadas em experiências clínicas (COOK; MULROW; HAYNES, 1997; ECCLES; FREEMANTLE; MASON, 1998), conforme evidenciado na Figura 2.

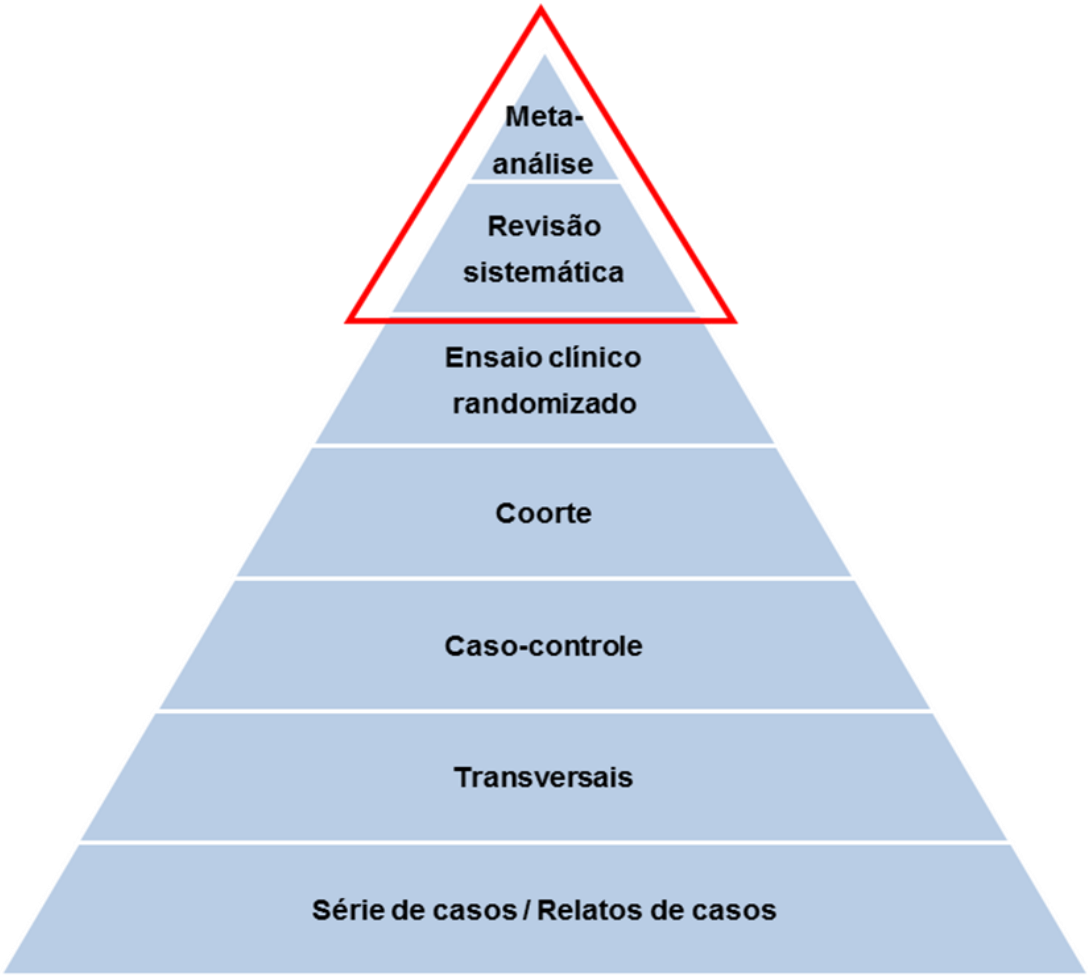


FIGURA 2 – NÍVEIS HIERÁRQUICOS DAS EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS
FONTE: Oxford Centre for Evidence-Based Medicine, 2009

Para a obtenção de uma revisão sistemática satisfatória, deve ser realizada a busca mais abrangente possível dos estudos, os quais serão incluídos após sua qualidade ser rigorosamente avaliada. Devem ser evitadas restrições de fontes de busca, idioma, autores ou tipo de publicação. Posteriormente deve ser analisada a possibilidade dos resultados dos estudos serem combinados estatisticamente, devendo, para tanto, apresentarem desfechos semelhantes (JUSTO; SOARES; CALIL, 2005).

Além de serem empregados para responder questões relativas a intervenções terapêuticas, testes diagnósticos, fatores prognósticos e epidemiológicos, a revisão sistemática pode ser útil para explicar resultados

controversos de estudos individuais que procuram responder a uma mesma questão, além de determinar terapêuticas que devem ser implantadas (COOK; MULROW; HAYNES, 1997; ATALLAH; CASTRO, 1998).

O desenvolvimento de uma revisão sistemática deve seguir um protocolo detalhado, cujas etapas são definidas a seguir (ATALLAH; CASTRO, 1998; GREEN, 2005; JUSTO; SOARES; CALIL, 2005):

1. Formulação da questão, em que deverão estar definidos o tipo de população, a condição de interesse ou problema, intervenções e desfechos a serem avaliados.
2. Formulação do projeto de pesquisa, o qual deverá ser rigorosamente seguido na realização das fases seguintes.
3. Busca e seleção crítica dos estudos a serem avaliados na íntegra. Os estudos deverão ser buscados em diferentes bases de dados eletrônicas, devendo ser realizadas também pesquisas manuais em revistas não indexadas e anais de congressos e verificação das referências bibliográficas dos estudos relevantes. Para cada base de dados, deverá ser detalhada a estratégia de busca utilizada.
4. Avaliação crítica dos estudos selecionados quanto a sua qualidade metodológica e probabilidade da existência de vieses em seus resultados, definindo-se os passíveis de serem incluídos na revisão sistemática. Estudos que não atendam aos critérios de validade interna deverão ser citados, explicando-se a razão da sua exclusão.
5. Extração dos dados, sendo coletadas todas as variáveis de interesse, como as características do método, dos participantes, das intervenções e desfechos.
6. Síntese descritiva e quantitativa (meta-análise), quando for possível a integração dos dados.
7. Apresentação e interpretação dos resultados da síntese. Deverá ser determinada a força da evidência encontrada, a aplicabilidade clínica dos achados, os limites entre benefícios e riscos da utilização da intervenção de interesse, e, adicionalmente, poderão ser incluídas análises econômicas das intervenções.

Na elaboração da pergunta científica deve-se considerar os itens fundamentais simbolizados pelo acrônimo PICOS (população, intervenção, controle, desfechos – *outcomes* e desenho do estudo – *study desing)*. A correta estruturação da pergunta norteará a revisão sistemática (DIB, 2007).

2.5.2 Meta-análises

Quando aplicamos um método estatístico à somatória dos resultados dos estudos primários, obtemos uma síntese quantitativa chamada meta-análise (RIERA; ABREU; CICONELLI, 2006). O prefixo “meta” tem origem no grego e significa "além", "transcendência", "reflexão crítica sobre". O termo *meta-analysis* está incluído entre os *Medical Subject Headings* (PubMed) ou Descritores em Ciência da Saúde (Biblioteca Virtual em Saúde) desde 1992. Geralmente o termo meta-análise é comumente usado para se referir às revisões sistemáticas que utilizam a meta-análise (CORDEIRO *et al.*, 2007).

Por meio da meta-análise, as evidências disponíveis sobre certo tema são sintetizadas, produzindo uma estimativa meta-analítica única e mais precisa da magnitude dos efeitos de uma intervenção terapêutica (SÁNCHEZ, 2002; JUSTO; SOARES; CALIL, 2005; BERWANGER *et al.*, 2007).

O principal argumento para realização de uma meta-análise é que este método possui uma validade externa superior à apresentada pelos estudos individuais, uma vez que engloba diferentes grupos populacionais. O desenvolvimento de uma meta-análise acarreta menos custos, tempo e menores problemas logísticos quando comparada à execução de ensaios clínicos randomizados (MULROW, 1994; SERRA PRAT; ESPALLARGUES CARRERAS, 2000).

Para que a meta-análise possa ser realizada, os dados dos estudos originais devem ser combináveis, sendo estes classificados como categóricos ou numéricos. Os dados categóricos, definidos como dicotômicos ou binários, poderão ser transformados em razão de chances (*odds ratio),* risco relativo, diferença de risco, número necessário para tratar (NNT) e taxa de incidência. Dentre estas medidas de

efeito do tratamento, *odds ratio* e *relative risk* são as mais empregadas, provendo uma estimativa da eficácia relativa de uma intervenção, enquanto a diferença de risco descreve o benefício absoluto obtido com a intervenção e o NNT informa o impacto clínico (LAU; IOANNIDIS; SCHMID, 1997; JUSTO; SOARES; CALIL, 2005; BERWANGER *et al.*, 2007).

O ato de combinar os estudos de forma estatística não garante a obtenção de resultado válido e confiável. Para tanto, é fundamental avaliar a heterogeneidade existente entre os estudos compilados, a qual pode ser de natureza metodológica e clínica, ocasionada por diferenças nos desenhos dos estudos, variações relacionadas à randomização e características clínicas dos pacientes incluídos, discrepâncias nas intervenções terapêuticas empregadas e desfechos avaliados; e de natureza estatística, originada por variância intra e entre-estudos. A variância intra-estudos pode provir do erro de amostragem aleatória na randomização dos participantes. A variância entre-estudos ocorre pelo fato de que cada estudo possui uma população diferente, além de condições e intervenções únicas (LAU; IOANNIDIS; SCHMID, 1997; JUSTO; SOARES; CALIL, 2005; BERWANGER *et al.*, 2007; SOUSA; RIBEIRO, 2009).

Os testes mais comumente empregados para quantificar a significância estatística da heterogeneidade devida à variância entre-estudos são o Q de Cochran e o seu derivado, a estatística I-quadrado (I^2), a qual representa a porcentagem de variação na estimativa do efeito que é devida à heterogeneidade além do acaso, mensurando o nível de heterogeneidade entre os resultados dos estudos. O valor de I^2 varia de 0 a 100%, sendo que um valor de 0% indica a ausência de heterogeneidade, a qual aumenta à medida que os valores de I^2 tornam-se crescentes. Valores menores ou iguais a 25% indicam baixa heterogeneidade, entre 26 a 50% indicam que há heterogeneidade moderada, e quando acima de 50%, considera-se que a heterogeneidade entre os estudos é substancial (HIGGINS *et al.*, 2003; JUSTO; SOARES; CALIL, 2005; BERWANGER *et al.*, 2007; LITTELL; CORCORAN; PILLAI, 2008; SOUSA; RIBEIRO, 2009).

Ao serem combinados, os resultados de cada estudo recebem pesos, os quais são dependentes do seu grau de precisão, determinada pela extensão do intervalo de confiança, sendo conferido às faixas de intervalo mais estreitas, maior peso. Cabe destacar que quanto maior o tamanho da amostra e a quantidade de

eventos, menor é o intervalo de confiança, e, portanto, maior será o peso atribuído. Para integração dos dados existe a possibilidade de usar o modelo de efeitos fixos ou o modelo de efeitos randômicos. No modelo de efeitos fixos, assume-se que não há variância entre os estudos além daquela atribuída ao acaso, sendo o peso assumido por cada estudo correspondente apenas ao inverso da sua variância intrínseca, a qual está relacionada ao tamanho da amostra incluída e número de eventos ocorridos. Este modelo, amplamente empregado no passado devido à facilidade em ser calculado, pode introduzir grandes vieses se os dados não forem homogêneos (LAU; IOANNIDIS; SCHMID, 1997; JUSTO; SOARES; CALIL, 2005; SOUSA; RIBEIRO, 2009).

O modelo de efeitos randômicos ou aleatórios, mais frequentemente recomendado, pressupõe que o efeito de interesse não é o mesmo em todos os estudos, sendo o peso atribuído a cada estudo correspondente ao inverso da sua variância somado ao valor atribuído à heterogeneidade entre os estudos (LAU; IOANNIDIS; SCHMID, 1997; JUSTO; SOARES; CALIL, 2005; SOUSA; RIBEIRO, 2009; RODRIGUES; ZIEGELMANN, 2010).

A fim de se determinar se os resultados obtidos foram robustos sob diferentes hipóteses, testando-se o impacto das decisões tomadas durante todo o processo da revisão sistemática, devem ser realizadas análises de sensibilidade. Por meio delas é avaliada a influência de cada estudo na estimativa global do efeito, além de determinar se os resultados obtidos poderiam ser afetados por mudanças nos critérios de inclusão e exclusão estabelecidos (SERRA PRAT; ESPALLARGUES CARRERAS, 2000; JUSTO; SOARES; CALIL, 2005; LITTELL; CORCORAN; PILLAI, 2008).

Uma das estratégias empregadas consiste em comparar os resultados obtidos utilizando-se o modelo de efeitos fixos e o modelo de efeitos randômicos, uma vez que reportam níveis de significância estatística diferentes. Outra estratégia bastante útil consiste na retirada hipotética de cada estudo da meta-análise para verificar a sua influência no resultado final. Quando resultados definidos como estatisticamente significativos tornam-se não significativos após a retirada hipotética de algum estudo, evidencia-se baixa robustez do método ou modelo estatístico empregado na análise, devendo ser novamente explorados (LAU; IOANNIDIS; SCHMID, 1997; JUSTO; SOARES; CALIL, 2005). As possíveis causas das

discrepâncias observadas entre os resultados dos estudos devem ser buscadas e interpretadas (SERRA PRAT; ESPALLARGUES CARRERAS, 2000).

O agrupamento dos estudos em subgrupos também é uma técnica permitida para a realização de análises de sensibilidade. Por meio deste método é detectada a heterogeneidade existente entre os resultados dos subgrupos avaliados ao invés da heterogeneidade existente entre cada um dos estudos, retratando a variabilidade nas estimativas de efeito obtidas nos diferentes subgrupos devida apenas a diferenças genuínas nestes subgrupos. Esta técnica pode apenas ser empregada quando os dados dos subgrupos são independentes, o que significa que um mesmo estudo não pode pertencer a mais de um subgrupo (HIGGINS, J. P. T.; GREEN, S., 2011).

Os resultados da meta-análise são comumente apresentados por meio de gráficos de floresta, em que cada estudo incluído é representado por um quadrado cuja área reflete o peso que lhe é atribuído. Os estudos são avaliados por meio de uma medida de efeito acompanhada de seu intervalo de confiança (95%), representado por linhas horizontais. A análise dos limites inferior e superior desse intervalo permite determinar o benefício mínimo e máximo obtidos com o emprego de uma intervenção comparado a outra. O valor de *odds ratio* ou *relative risk* reflete o efeito da relação apresentada entre as variáveis analisadas, sendo um valor igual a 1 indicativo de efeito nulo e sendo graficamente representado por uma linha vertical, determinada linha de nulidade (EGGER; SMITH; PHILLIPS, 1997; ATALLAH; CASTRO, 1998; JUSTO; SOARES; CALIL, 2005). Quando o intervalo de confiança toca ou cruza a linha vertical, indica que o resultado não é estatisticamente significativo ($p<0,05$), não sendo detectada diferença no efeito do tratamento entre os grupos intervenção e controle, podendo o acaso ter sido responsável pela diferença encontrada. O resultado final da meta-análise é indicado por um diamante e corresponde a uma média ponderada das estimativas do efeito de tratamento de cada estudo (ATALLAH; CASTRO, 1998; JUSTO; SOARES; CALIL, 2005).

2.5.3 Meta-análise de múltiplos tratamentos (*mixed treatment comparison*)

A revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados que compara diretamente duas ou mais intervenções é considerada a evidência de mais alta qualidade disponível para a tomada de decisões clínicas. Porém, em muitas situações, revisões sistemáticas estão ausentes, são limitadas ou inconclusivas, justificando a necessidade da realização de comparações mistas entre os tratamentos de interesse, também conhecidas como *mixed treatment comparison* (MTC) (DONEGAN *et al.*, 2010).

A meta-análise de múltiplos tratamentos representa uma extensão das meta-análises convencionais, consistindo em uma técnica estatística que permite a integração de comparações diretas e indiretas estabelecidas entre diferentes estratégias de tratamento. Além de ser útil quando evidências diretas entre duas estratégias terapêuticas estão ausentes, pode ser empregada até mesmo quando os resultados das comparações diretas são conclusivos, uma vez que ao serem combinados com os resultados das estimativas indiretas obtém-se uma estimativa mais precisa e refinada para as intervenções diretamente comparadas (LUMLEY, 2002; PSATY *et al.*, 2003; ELLIOTT; MEYER, 2007; JANSEN *et al.*, 2008; WELLS, 2009).

Dentre os modelos estatísticos passíveis de serem empregados para a realização de comparações indiretas pode-se citar o modelo de Bucher e o de Lumley. O primeiro modelo é adequado para o desenvolvimento de comparações simples, envolvendo apenas três tratamentos (A, B e C). Neste caso, havendo evidências diretas entre A e B e B e C, pode-se estimar a relação entre A e C, utilizando B como comparador comum. A principal suposição do modelo proposto por Bucher é que a eficácia relativa do tratamento é a mesma em todos os ensaios incluídos na comparação indireta (WELLS, 2009).

A técnica desenvolvida por Lumley, conhecida por *network* meta-análise, um modelo frequentista, permite comparar dois tratamentos de interesse por meio de mais de um comparador comum. Também é útil na determinação da concordância entre os resultados obtidos quando diferentes comparações são realizadas seguindo-se diferentes caminhos, os quais constituem elementos da rede. Caso a

comparação indireta entre dois tratamentos apresente o mesmo resultado, independentemente de qual comparador comum é utilizado, há uma grande probabilidade de a comparação indireta representar a verdadeira relação entre as intervenções. Porém, se houver discrepâncias nos resultados, há incoerência na rede, a qual deverá ser mensurada (WELLS, 2009). O modelo de *network* meta-análise é restrito a situações em que cada ensaio clínico tem apenas dois grupos sendo comparados, sendo o modelo de múltiplos tratamentos mais flexível (LU; ADES, 2004).

Além de permitir a análise simultânea de múltiplas comparações pareadas, a realização de MTC, segundo o modelo bayesiano, permite que seja feito um ranqueamento de todas as intervenções comparáveis, sendo calculada a probabilidade de cada intervenção ser a melhor em relação às demais, provendo informações muito úteis aos profissionais e gestores de saúde (LU; ADES, 2004; JANSEN *et al.*, 2008; SUTTON *et al.*, 2008; DIAS *et al.*, 2010).

A homogeneidade e a consistência das comparações efetuadas dentro da meta-análise de múltiplos tratamentos são fatores que devem ser avaliados. A homogeneidade se refere à similaridade existente entre as comparações diretas estabelecidas nos ensaios clínicos, a qual pode ser avaliada por meio da estatística do I^2. Já a consistência refere-se à similaridade existente entre as evidências diretas e indiretas obtidas por meio de diferentes fontes para uma mesma comparação. A avaliação destes fatores é primordial para assegurar que os resultados das comparações indiretas e mistas sejam e interpretados corretamente (LUMLEY, 2002; ELLIOTT; MEYER, 2007; COOPER *et al.*, 2009; DONEGAN *et al.*, 2010).

A inconsistência encontrada entre estimativas diretas e indiretas pode ser resultante de muitas causas, como presença de vieses nas comparações diretas, heterogeneidade clinicamente relevante entre ensaios clínicos comparados diretamente e ainda pode ser devido ao próprio acaso (SONG *et al.*, 2009).

Alguns métodos foram propostos para a análise da inconsistência entre evidências diretas e indiretas; dentre estes, o método de *node-splitting* é bastante empregado por poder ser aplicado a redes de qualquer tamanho e nível de complexidade. Por meio deste método, a consistência entre comparações diretas e indiretas é avaliada para cada nó definido na rede (DIAS *et al.*, 2010).

3. MATERIAL E MÉTODOS

O delineamento da pesquisa foi realizado baseando-se nas recomendações da Colaboração Cochrane (HIGGINS, J. P. T.; GREEN, S. , 2011) e da declaração PRISMA (MOHER *et al.*, 2009; URRUTIA; BONFILL, 2010) para revisões sistemáticas e meta-análises. Estas se encontram compiladas na versão 5.1 do Manual Cochrane para Revisões Sistemáticas de Intervenções (HIGGINS, J. P. T.; GREEN, S., 2011).

3.1 “OVERVIEW” (REVISÃO SISTEMÁTICA DE REVISÕES SISTEMÁTICAS)

Realizou-se uma revisão sistemática de revisões sistemáticas e meta-análises de ensaios clínicos randomizados que fizessem a avaliação da eficácia, segurança e tolerabilidade de antifúngicos sistêmicos em infecções fúngicas invasivas, com o intuito de sintetizar, avaliar, comparar e discutir evidências de estudos secundários existentes atualmente na literatura científica sobre o assunto. Todas as etapas da *overview* foram realizadas por dois revisores independentes (SP e LL) e ao final de cada etapa, uma reunião de consenso foi realizada a fim de comparar os dados.

3.1.1 Critérios de inclusão

Foram incluídas revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados publicadas até 30 de setembro de 2013, em qualquer idioma (exceto aqueles cujos caracteres não fossem romanos).

Além disso, os estudos incluídos deveriam abranger os critérios estabelecidos por meio do acrônimo PICOS (população, intervenção, controle e desfechos – *outcomes* e desenho do estudo- *study design*) descrito a seguir:

a) População estudada

Tem-se como população avaliada pacientes com infecção fúngica invasiva definida que receberam terapia antifúngica como tratamento. Além disso, foram considerados pacientes assintomáticos que receberam terapia antifúngica como profilaxia conforme protocolos de tratamento para infecções fúngicas invasivas, e também, pacientes com febre e neutropenia que receberam terapia antifúngica empírica como suspeita de infecção fúngica invasiva.

Foram considerados pacientes de qualquer idade, etnia e sexo.

b) Intervenção terapêutica

A intervenção terapêutica consistiu em qualquer antifúngico de absorção sistêmica, independentemente da sua forma farmacêutica, concentração, classe farmacológica, regime posológico utilizado e grupo de comparação. Os antifúngicos em associação não foram considerados. Na Tabela 1 são descritas as classes de antifúngicos avaliadas, e seus respectivos fármacos representantes.

TABELA 1 – CLASSES DE ANTIFÚNGICOS SISTÊMICOS E SEUS RESPECTIVOS FÁRMACOS

Azólicos	Albaconazol Cetoconazol Fluconazol Isavuconazol Itraconazol Miconazol Posaconazol Ravuconazol Voriconazol
Equinocandinas	Aminocandina Anidulafungina Caspofungina Micafungina
Poliênicos	Anfotericina B em qualquer formulação Nistatina
Antimetabólicos	Flucitosina

FONTE: O autor (2014)

c) Comparador (controle)

Foram considerados como controle o placebo (o qual correspondeu ao veículo empregado nas formulações, isento do princípio ativo) ou outro antifúngico de absorção sistêmica em estudos comparativos *head to head* (fármaco-fármaco).

d) Outcomes (desfechos)

TABELA 2 – DESFECHOS DE EFICÁCIA, SEGURANÇA E TOLERABILIDADE SELECIONADOS

<table>
<tr><th rowspan="2">TERAPIAS</th><th colspan="4">DESFECHOS</th></tr>
<tr><th colspan="2">EFICÁCIA</th><th>SEGURANÇA</th><th>TOLERABILIDADE</th></tr>
<tr><td>Terapia definida</td><td>Sucesso no tratamento</td><td rowspan="3">Mortalidade relacionada</td><td rowspan="3">Eventos adversos</td><td rowspan="2">Descontinuação por eventos adversos</td></tr>
<tr><td>Terapia empírica</td><td>Sucesso na terapia empírica</td></tr>
<tr><td>Terapia profilática</td><td>Incidência de IFI provada, provável ou suspeita</td><td>Descontinuação por falta de eficácia</td></tr>
</table>

FONTE: O autor (2014)

O sucesso no tratamento avalia a eficácia na terapia definida e é a resolução de todos os sinais e sintomas de infecção fúngica invasiva, cultura negativa e sobrevivência durante 7 dias após a conclusão da terapia. A eficácia na terapia empírica é o sucesso na terapia empírica, que é definido como ausência de sinais e sintomas clínicos de febre e neutropenia durante ou ao término do tratamento. Para a terapia profilática o desfecho de eficácia é mensurado pela incidência de infecções fúngicas invasivas.

A mortalidade relacionada à IFI avalia indiretamente a eficácia, por meio do número de pacientes que não obtiveram a cura através do tratamento e foram a óbito devido à infecção fúngica invasiva que possuíam. Todos estes desfechos de eficácia são dicotômicos.

Em relação à segurança, para todas as terapias avaliou-se o número e tipo de eventos adversos apresentados nos grupos intervenção e controle.

Por fim, o desfecho de tolerabilidade ao tratamento pode ser estimado pela taxa de abandono do estudo, devido à falta de eficácia ou à ocorrência de eventos adversos, comparando-se os grupos de intervenção e controle.

e) Study design (desenho do estudo)

Foram incluídas apenas revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados (ECRs).

3.1.2 Critérios de exclusão

Foram excluídas revisões sistemáticas que incluíssem estudos com foco em micologia, estudos de farmacocinética, estudos de diagnóstico, de interação medicamentosa e com pacientes em terapia antifúngica com outros tipos de infecção (infecção fúngica alérgica ou crônica, dermatomicoses, onicomicoses, mucosites, gengivites, vaginites, esofagites, pneumonia, encefalitozoonoses, piedra e tíneas).

Além disso, foram excluídos artigos que se tratavam de revisões narrativas, editoriais, estudos pré-clínicos ou de fase I ou II, ensaios clínicos não-randomizados, estudos antes - depois com grupo único, cross-over, estudos de coorte, casos-controle, estudos transversais, relatos de casos, resumos de congressos, entre outros que não atendam aos critérios de inclusão.

3.1.3 Localização dos estudos

A busca foi conduzida nas bases de dados Medline, Cochrane, Lilacs, Scielo, Embase, IPA (*International Pharmaceutical Abstracts*), Science Direct, Scopus e Web of Science (Isi Web of Knowledge). Adicionalmente, foi realizada a busca manual por meio da análise das referências dos artigos incluídos.

Os descritores foram adaptados para cada base de dados e combinados através de operadores booleanos (OR e AND). As estratégias de busca desenvolvidas para cada base de dados encontram-se no Apêndice 1.

Na busca de revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados, utilizou-se as estratégias sensível e abrangente. Para atingir este objetivo, não foram utilizados os filtros determinados pelas bases de dados e o operador booleano "NOT" não foi utilizado.

3.1.4 Seleção dos estudos

A seleção dos estudos é realizada primeiramente, através da análise de títulos, resumos e, posteriormente, pela leitura dos artigos na íntegra segundo os critérios de inclusão e exclusão estabelecidos.

Na fase de *screening* (titulo e resumo) a revisão deve ser *over inclusive*, isto é, na dúvida o estudo deve ser incluído e passar à fase de *eligibility*, para análise em *full text*.

A primeira avaliação dos estudos encontrados foi baseada em seus títulos e resumos. Posteriormente, foi realizada a leitura integral daqueles considerados potencialmente relevantes, a fim de serem analisados quanto ao seu possível enquadramento nos critérios de inclusão definidos, sendo então inseridos na base de dados da meta-análise.

Qualquer discrepância na seleção dos estudos entre os revisores foi resolvida por meio de consenso e, quando necessário, com a presença de mais um avaliador externo.

3.1.5 Avaliação da qualidade metodológica

A avaliação da qualidade metodológica das revisões sistemáticas foi realizada através do instrumento AMSTAR (SHEA *et al.*, 2007), que considera os seguintes itens: realização de um projeto; duplicata na realização da seleção dos estudos e extração dos dados; abrangência da pesquisa bibliográfica; análise do estado de publicação nos critérios de inclusão; fornecimento de uma lista de estudos incluídos e excluídos; fornecimento das características dos estudos incluídos; avaliação e documentação da qualidade científica dos estudos incluídos; uso da qualidade científica dos estudos incluídos na formulação das conclusões; adequabilidade dos métodos utilizados para combinar os achados dos estudos; avaliação da probabilidade de viés da publicação; e inclusão do conflito de interesse.

A pontuação total do AMSTAR foi obtida pela soma de um ponto para cada resposta “sim”, qualquer outra resposta não foi pontuada. A pontuação variou de 0 como a pior qualidade a 11 como a melhor qualidade, sendo considerada de baixa qualidade quando a pontuação obtida é inferior a 4, moderada quando está entre 5 e 7 e alta quando é superior a 8 (CHARLIER *et al.*).

3.1.6 Extração dos dados

Os dados foram extraídos em tabelas e formulários próprios pré-elaborados. Foram coletados os seguintes dados: características metodológicas (tipo de estudos incluídos, bases de dados consideradas, limite de mês/ano da data de publicação, idioma de publicação selecionados, estratégia de busca utilizada, métodos e modelos estatísticos, medida de efeito empregados na meta-análise e metodologia selecionada para avaliação da qualidade metodológica e risco de viés) e principais resultados obtidos em cada revisão sistemática (número de estudos incluídos, e de pacientes envolvidos, características de idade, sexo e número dos pacientes envolvidos, abordagem terapêutica empregada, antifúngicos avaliados, bem como, a

forma farmacêutica, concentração, posologia e tempo de tratamento, resultado do efeito global das meta-análises e suas heterogeneidades).

3.1.7 Síntese dos resultados

Os resultados qualitativos e quantitativos foram apresentados de forma descritiva e discutidos de maneira a identificar discrepâncias entre os estudos secundários existentes sobre a eficácia e segurança das alternativas terapêuticas disponíveis no manejo de infecções fúngicas invasivas.

3.2 REVISÃO SISTEMÁTICA DE ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS

Com o intuito de obter evidências de estudos primários que sejam pertinentes à comparação e avaliação da eficácia e segurança no emprego de antifúngicos nas infecções fúngicas invasivas, realizou-se uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados duplo-cegos. Todas as etapas desta revisão sistemática foram realizadas por dois revisores independentes (SP e LL) e ao final de cada etapa, uma reunião de consenso foi realizada a fim de comparar os dados.

3.2.1 Critérios de inclusão

Foram selecionados ensaios clínicos randomizados, duplo-cego, publicados nos idiomas que contém caracteres romanos e publicados até 31 de agosto de 2012.

Além disso, os estudos incluídos deveriam abranger os critérios estabelecidos por meio do acrônimo PICOS (população, intervenção, controle, desfechos – *outcomes* e desenho do estudo- *study design*) descritos anteriormente

no item 3.1.1, diferindo apenas em relação ao desenho do estudo, que neste caso foram ensaios clínicos randomizados (ECRs), controlados e duplo-cegos.

3.2.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos ensaios clínicos randomizados duplo-cegos com foco em micologia, estudos de farmacocinética, estudos de diagnóstico, de interação medicamentosa e com pacientes em terapia antifúngica com outros tipos de infecção (infecção fúngica alérgica ou crônica, dermatomicoses, onicomicoses, mucosites, gengivites, vaginites, esofagites, pneumonia, encefalitozoonoses, piedra e tíneas).

Além disso, foram excluídos artigos que se tratavam de revisões, editoriais, estudos pré-clínicos ou de fase I ou II, ensaios clínicos não-randomizados não-controlados ou sem cegamento, estudos antes - depois com grupo único, cross-over, estudos de coorte, casos-controle, estudos transversais, relatos de casos, resumos de congresso, entre outros que não atendam aos critérios de inclusão.

3.2.3 Localização dos estudos

A busca foi conduzida nas bases de dados Medline, Cochrane, Lilacs, Scielo, Embase, IPA (*International Pharmaceutical Abstracts*), Science Direct, Scopus e Web of Science (Isi Web of Knowledge). Adicionalmente, foi realizada a busca manual por meio da análise das referências dos artigos incluídos.

Os descritores foram adaptados para cada base de dados e combinados através de operadores booleanos (OR e AND). As estratégias de busca desenvolvidas para cada base de dados encontram-se no Apêndice 2.

Na busca de ensaios clínicos randomizados duplo-cegos, utilizou-se estratégias sensíveis e abrangentes. Para atingir este objetivo, não foram utilizados os filtros determinados pelas bases de dados e o operador booleano “NOT” não foi utilizado.

3.2.4 Seleção dos estudos

Procedeu-se da mesma maneira como descrito no item 3.1.4.

3.2.5 Avaliação da qualidade dos estudos selecionados

Os estudos selecionados foram avaliados por revisores independentes quanto à sua qualidade metodológica e existência de risco de viés em seus resultados.

No caso de alguma divergência nesta etapa, novamente os resultados discordantes foram resolvidos por consenso entre os revisores, e quando necessário, juntamente com mais um avaliador externo.

3.2.5.1 Avaliação da qualidade metodológica por Jadad

A qualidade atribuída a um ensaio clínico remete ao grau de confiança no qual o desenho, a condução, a análise e o relato do estudo limitam ao máximo a ocorrência de viés. Para promover a discussão e comparação da qualidade metodológica dos estudos incluídos, foram utilizadas duas metodologias de referência: a escala validada de Jadad (JADAD, 1996), e ainda, os critérios estabelecidos no Handbook de revisões sistemáticas de intervenções em saúde elaboradas pela Cochrane (HIGGINS, J. P. T.; GREEN, S., 2011).

a) Questionário de JADAD

Consistem em 5 perguntas, que devem ser respondidas para cada artigo selecionado para leitura na integra.

1) O estudo foi descrito como randomizado?

2) O método de randomização é adequado?

3) O estudo foi descrito como duplo-cego?

4) O método de mascaramento foi usado adequadamente?

5) Foram descritas as perdas e desistências?

Para as perguntas 1, 3 e 5, cada resposta “sim” equivale a um ponto e cada resposta “não” equivale a zero, sendo que nas perguntas 2 e 4 cada resposta “sim” soma-se um ponto e cada resposta “não” deve ser subtraído um ponto. Nos casos em que o estudo não apresentou respostas para as questões 2 e 4 ou que as respostas para a pergunta 1 e 3 foram “não” o valor atribuído foi 0, pois se o estudo não é randomizado ou não é duplo-cego, não há como subtrair um ponto para o método de randomização ou mascaramento, já que os mesmos não foram realizados. Neste presente estudo, foram considerados apenas ensaios clínicos randomizados e duplo-cegos. Portanto, todos os estudos receberam um ponto para as perguntas 1 e 3.

Artigos com valores abaixo de 3 pontos tem qualidade fraca, com valor 3 são classificados como qualidade moderada e maior que 3 pontos qualidade elevada (JADAD, 1996). Esta avaliação contribui no conhecimento da qualidade metodológica apresentada pelos estudos, não sendo considerado como um critério de exclusão dos mesmos.

3.2.5.2 Avaliação do risco de viés

Para avaliação da existência de risco de viés, que determina o quanto os resultados do estudo são confiáveis, foi adotada a ferramenta disponível pela Colaboração Cochrane que analisa o estudo em 6 domínios, sendo considerados os

seguintes vieses: viés de seleção, performance, detecção, atrito, publicação e outras fontes de vieses. Dentro do domínio viés de seleção, a geração da sequência de randomização e o sigilo desta alocação foram julgados. Para avaliação do nível de viés de performance e detecção, foi julgado o cegamento dos participantes do estudo, assim como dos profissionais envolvidos e dos avaliadores dos desfechos. Com relação ao viés de atrito, foi analisado se os desfechos foram avaliados na sua totalidade, sendo descritas as perdas e desistências; e no viés de publicação foi analisada a possibilidade dos dados reportados terem sido selecionados pelo autor (HIGGINS, J. P. T.; GREEN, S., 2011). Além disso, foram considerados como "outros vieses" a participação, financiamento ou inserção da indústria farmacêutica no ensaio clínico desenvolvido.

Estudos que apresentaram alto risco de viés em algum dos domínios analisados não foram excluídos das meta-análises, sendo feita tal avaliação apenas para fins de diagnóstico da qualidade das evidências geradas com a revisão sistemática.

3.2.6 Extração dos dados

Esse procedimento foi realizado por dois revisores, com auxílio de um formulário próprio onde os estudos selecionados e incluídos tiveram seus dados relativos à eficácia, segurança e tolerabilidade dos tratamentos em questão coletados e agrupados em tabelas pré-elaboradas, sendo coletadas todas as variáveis de interesse, como características da população do estudo (características de idade, sexo e número dos pacientes envolvidos), características da intervenção e controle (abordagem terapêutica empregada, antifúngicos avaliados, bem como, a forma farmacêutica, concentração, posologia e tempo de tratamento) e principais resultados dos desfechos de eficácia e segurança obtidos.

Durante a leitura na íntegra dos artigos, estes poderiam ser excluídos a qualquer momento, se observada a presença de fatores de exclusão que não foram verificados na leitura dos resumos. Desacordos entre os revisores para retirada ou inclusão de um estudo foram resolvidos por meio de discussão.

Foram considerados apenas os resultados expressos na forma numérica ou em porcentagem, sendo descartados aqueles apresentados na forma de gráficos, pois impedem uma extração ideal dos dados, promovendo a ocorrência de vieses.

3.2.7 Síntese dos resultados

Os resultados qualitativos foram apresentados de forma descritiva e os quantitativos sintetizados na forma de gráficos e figuras, sendo discutidos de maneira a avaliar as alternativas terapêuticas mais eficazes e seguras disponíveis no manejo de infecções fúngicas invasivas apresentadas pelos estudos primários.

3.3 ANÁLISES ESTATÍSTICAS (META-ANÁLISES)

Para a realização das meta-análises diretas, os dados previamente coletados pelos revisores foram transferidos para o software Review Manager 5® versão 5.2.0, com auxílio do tutorial “The Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions” (HIGGINS, J. P. T.; GREEN, S., 2011), disponibilizados gratuitamente pela Colaboração Cochrane.

Os resultados dicotômicos de eficácia, segurança e tolerabilidade obtidos foram analisados pelo *Relative Risk* (RR) e intervalo de confiança (95%). Além disso, o método estatístico empregado foi de Mantel-Haenszel quando os números de eventos fossem poucos ou raros; e inverso da variância quando fossem números de eventos consideravelmente mais comuns, ou mais elevados. Em relação ao modelo estatístico empregado, foi utilizado o de efeitos randômicos, por considerar a heterogeneidade normalmente intrínseca aos estudos.

A heterogeneidade dos estudos foi avaliada pelo I^2 que pode variar de 0 a 100%. Quando o valor de I^2 é menor ou igual a 25% considera-se que há uma baixa heterogeneidade. Para I^2 entre 25% e 50%, diz-se que há moderada heterogeneidade e para I^2 maior que 50%, a heterogeneidade entre os estudos é

considerada alta (HIGGINS *et al.*, 2003; BERWANGER *et al.*, 2007). Neste presente estudo, os resultados foram considerados heterogêneos quando I^2 fosse maior que 50%.

A fim de avaliar a robustez dos resultados obtidos, foram realizadas distintas análises de sensibilidade (LAU; IOANNIDIS; SCHMID, 1997; JUSTO; SOARES; CALIL, 2005; HIGGINS, J. P. T.; GREEN, S., 2011):

1. Os dados foram integrados utilizando-se outros métodos estatísticos, como modelo de efeitos fixos e método de Mantel-Haenszel ou Inverso da variância, observando-se a ocorrência de disparidade nos resultados encontrados;
2. Realização de meta-análise cumulativa, sendo os estudos adicionados de forma sequencial, avaliando-se seu impacto na medida de efeito combinado;
3. Realização do inverso da meta-análise cumulativa, retirando-se de forma hipotética cada estudo, a fim de verificar a sua influência no resultado final da meta-análise;
4. Agrupamento dos resultados em subgrupos conforme a abordagem terapêutica avaliada, forma farmacêutica e regime terapêutico adotado.

Quando a retirada hipotética de um único estudo acarretou em diminuição do valor de I^2 para abaixo de 50%, foi estabelecido que este foi o responsável pela alta heterogeneidade encontrada (LITTELL; CORCORAN; PILLAI, 2008).

Além disso, foram realizadas comparações indiretas entre os pares de tratamentos quando identificados comparadores em comum através de MTC. Para esta análise foi considerado apenas o desfecho de eficácia no uso profilático de antifúngicos, medida como incidência de IFI provada. Na presença de comparações diretas e indiretas, estas foram interpoladas gerando um resultado misto. Para a execução destas análises, foi empregado o software Addis, versão 1.16.5, o qual avaliou as estratégias terapêuticas por meio de um modelo de efeitos randômicos *bayesiano*. Segundo a metodologia *bayesiana*, o intervalo associado à medida de efeito encontrada (OR) deve ser interpretado de maneira distinta de intervalo de confiança (IC), sendo denominado intervalo de credibilidade (ICr). Um ICr de 95% significa que há uma probabilidade de 95% de que o valor de OR esteja dentro do intervalo encontrado. Já o IC de 95%, uma medida frequentista, indica que se o

mesmo experimento for repetido 100 vezes, em 95 delas será obtido um intervalo que contém o valor de OR (BERGER *et al*., 2009).

Também foi realizado um ranqueamento dos fármacos, sendo avaliada a probabilidade de cada um deles ocupar cada uma das posições, estabelecendo-se a melhor e a pior terapia.

A inconsistência entre as evidências geradas por comparações diretas e indiretas foi avaliada por meio do modelo de *node-splitting*, o qual avalia o nível de consistência existente entre os resultados de cada "*closed loop*". Uma vez detectada inconsistência em algum "*closed loop*", análises de sensibilidade foram realizadas a fim de localizar as possíveis fontes de discrepância (DIAS *et al.*, 2010).

4. RESULTADOS

4.1 “OVERVIEW” (REVISÃO SISTEMÁTICA DE REVISÕES SISTEMÁTICAS)

4.1.1 Processo de seleção dos estudos

Foram identificados inicialmente 990 registros nas bases de dados. A Figura 3 representa o processo de seleção dos estudos de acordo com os critérios de inclusão e exclusão. Não foram encontrados estudos adicionais por meio da busca manual. Foram incluídas 34 revisões sistemáticas de ECRs avaliando a eficácia e/ou segurança de antifúngicos em infecções fúngicas invasivas. As referências das revisões sistemáticas incluídas são apresentadas no Apêndice 3 e os motivos de exclusão dos registros por análise na íntegra, no Apêndice 4.

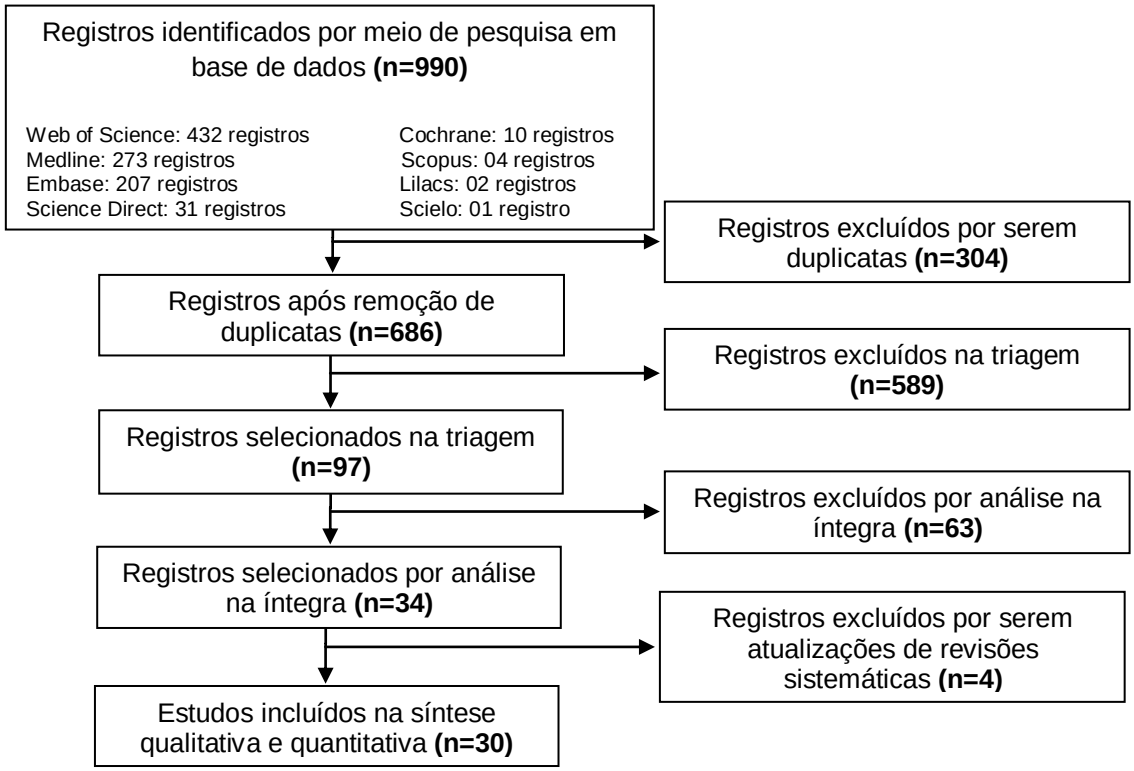


FIGURA 3 - PROCESSO DE SELEÇÃO DAS REVISÕES SISTEMÁTICAS DE ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS AVALIANDO A EFICÁCIA E SEGURANÇA DE ANTIFÚNGICOS EM INFECÇÕES FÚNGICAS INVASIVAS
FONTE: O autor (2014)

4.1.2 Características dos estudos incluídos e síntese de resultados

Foram incluídas 34 revisões sistemáticas, sendo que destas, 4 tratavam-se de atualizações. Portanto, foram 30 estudos incluídos e dentre as atualizações, foram selecionados os estudos mais recentes. A maioria das revisões sistemáticas existentes avaliava o uso profilático de antifúngicos em infecções fúngicas invasivas, sendo o tipo de população de risco mais avaliado o subgrupo de pacientes com doenças hematológicas, como exposto na Tabela 3 a seguir.

TABELA 3 - GRUPOS E SUBRUPOS AVALIADOS NAS REVISÕES SISTEMÁTICAS DE ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS REFERENTES AO USO DE ANTIFÚNGICOS EM INFECÇÕES FÚNGICAS INVASIVAS

GRUPO	SUBGRUPO	ESTUDOS
TERAPIA DEFINIDA	Qualquer infecção fúngica	Falagas *et al*., 2007
	Qualquer IFI	Barrett *et al*., 2003; Blyth *et al*., 2010; Gotzche *et al*., 2007/2011 (HIV e doenças hematológicas); Jorgensen *et al*., 2006 (Câncer)
	Candidíase	Chen-2012 *et al*.; Gafter-Gvili *et al*., 2008; Johansen *et al*., 2000; Johansen *et al*., 2000(2); Mills *et al*., 2009
PROFILAXIA	Pacientes com câncer	Ethier *et al*., 2012; Gotzche *et al*., 2002/2011; Johansen *et al*., 2000 (Candidíase); Johansen *et al*., 2000(2)(Candidíase); Robenshtok *et al*., 2007
	Pacientes com doenças hematológicas	Ethier *et al*., 2012; Freemantle *et al*., 2011 (Aspergilose); Glasmacher *et al*., 2003; Gotzche *et al*., 2002/2011; Gotzche *et al*., 2007/2011; Pechlivanoglou *et al*., 2013; Ping *et al*., 2013; Vardakas *et al*., 2005; Wang *et al*., 2010;
	Portadores do vírus HIV	Chang *et al*., 2005 (Criptococose); Gotzche *et al*., 2007/2011
	Pacientes neonatos	Blyth *et al*., 2012; Clerihew *et al*., 2008
	Pacientes internados em UTI	Ho *et al*., 2005 (Candidíase); Playford *et al*., 2006; Shorr *et al*., 2005; Vardakas *et al*., 2006
	Pacientes transplantados	Playford *et al*., 2006(2), Playford *et al*., 2006(3) (fígado); Chen *et al*., 2012 (Candidíase)
TERAPIA EMPÍRICA		Badia *et al*., 2004; Barrett *et al*., 2003; Blyth *et al*., 2010; Chen *et al*., 2012; Goldberg *et al*., 2008; Gotzche *et al*., 2002/2011; Johansen *et al*., 2000; Johansen, *et al*., 2000(2); Jorgensen *et al*., 2006; Freemantle *et al*., 2011

FONTE: O autor (2014)
NOTA: HIV – Human Immunodeficience Virus; UTI – Unidade de terapia intensiva

A média de estudos incluídos nas revisões sistemáticas foi de 11 ensaios clínicos randomizados, variando entre 2 e 32. Em média, cerca de 2355 indivíduos foram incluídos nas revisões sistemáticas, variando entre 536 e 7062. A revisão sistemática mais atual incluiu estudos publicados até o mês de abril de 2012; e sete revisões incluíram estudos publicados até julho/agosto de 2011. Todas as revisões sistemáticas incluídas foram seguidas de meta-análise, sendo que apenas 3 realizaram MTC (*mixed treatment comparison*), como exposto na Tabela 4 a seguir.

TABELA 4 - CARACTERÍSTICAS DAS REVISÕES SISTEMÁTICAS DE ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS AVALIANDO ANTIFÚNGICOS EM INFECÇÕES FÚNGICAS INVASIVAS

Estudo	**Número de estudos**	**Número de pacientes incluídos**	**Limite de ano de publicação**	**Meta-análise**
Badia *et al*., 2004	4	2083	Até 2002	Sim
Barrett *et al*., 2003	8	1933	Até ago/2001	Sim
Blyth *et al*., 2010	7	629	Até set/2008	Sim
Blyth *et al*., 2012	9	2029	Até jul/2011	Sim
Chang *et al*., 2005	5	1316	Até ago/2004	Sim
Chen *et al*.2012	7	2861	Até jul/2011	Sim
Clerihew *et al*., 2008	4	536	Até jul/2007	Sim
Ethier *et al*., 2012	20	5725	Até ago/2011	Sim
Falagas *et al*., 2007	6	1974	NR	Sim
Freemantle *et al*., 2011	10	4094	Até 2010	Sim*
Gafter-Gvili *et al*., 2008	15	3265	Até out/2007	Sim
Glasmacher *et al*., 2003	13	3597	Até jul/2003	Sim
Goldberg *et al*., 2008	30	6303	Até out/2007	Sim
Gotzche *et al*., 2002/2011	32	4287	Até jul/2011	Sim
Gotzche *et al*., 2007/2011	14	1440	Até jul/2011	Sim
Ho *et al*., 2005	7	776	Até abr/2005	Sim
Johansen *et al*., 2000/2011	12	1895	jan/1996 – jul/2011	Sim
Johansen *et al*., 2000/2011(2)	17	3798	Até jul/2011	Sim
Jorgensen *et al*., 2006	2	1105	Até nov/2007	Sim
Mills *et al*., 2009	11	965	Até mai/2009	Sim*
Pechlivanoglou *et al*., 2013	25	7062	Até abr/2003	Sim*
Ping *et al*., 2013	4	2267	2002 à abril de 2012	Sim
Playford *et al*., 2006	12	1539	Até set/2005	Sim
Playford *et al*., 2006(2)	14	1497	Até ago/2003	Sim
Playford *et al*., 2006(3)	10	1106	Até dez/2005	Sim
Robenshtok *et al*., 2007	12	1539	Até jan/2007	Sim
Shorr *et al*., 2005	4	626	Até dez/2004	Sim
Vardakas *et al*., 2005	5	1279	Até mar/2005	Sim
Vardakas *et al*., 2006	6	870	Até fev/2005	Sim
Wang *et al*., 2010	9	2254	Até jan/2009	Sim

FONTE: O autor (2014)
NOTA: **Mixed treatment comparison* (meta-análise de múltiplos tratamentos)

O desenho de estudo selecionado pelas revisões sistemáticas foi ECR, exceto Shorr *et al.* (2005) que limitou a busca para ECRs duplo-cegos.

Em geral, a qualidade das revisões sistemáticas variou de baixa a alta, com uma pontuação média de 6 (variando entre 3 e 9), de acordo com o instrumento de avaliação de qualidade AMSTAR, sendo que para este, 11 seria a pontuação máxima possível que um estudo poderia apresentar. No entanto, 5 revisões sistemáticas obtiveram pontuação abaixo ou igual a 4, demonstrando baixa qualidade (Apêndice 5).

Os resultados de 5 revisões sistemáticas não puderam ser utilizados, pois não traziam comparações ou desfechos pertinentes à realização deste trabalho: comparação de triazólicos de segunda geração versus os de primeira geração (PING *et al.*, 2013), comparação de azólicos versus placebo (VARDAKAS *et al.*, 2006), comparação de fluconazol versus placebo apenas com os desfechos de mortalidade geral (SHORR *et al.*, 2005), comparação de voriconazol versus anfotericina B convencional, lipossomal ou fluconazol (JORGENSEN; GOTZSCHE; JOHANSEN, 2006) e comparação de equinocandina versus anfotericina B lipossomal ou qualquer preparação lipídica de anfotericina B versus anfotericina B convencional (BLYTH *et al.*, 2010).

Seis revisões sistemáticas realizaram a comparação de antifúngico sistêmico versus placebo, 17 realizaram comparações *head to head* (fármaco-fármaco) e 11 realizaram ambas as comparações. No entanto, das revisões sistemáticas que tinham placebo como controle, apenas 6 tiveram seus resultados considerados. As demais consideravam como grupo controle: placebo, nenhum tratamento ou antifúngicos da classe dos poliênicos orais e fluconazol; sendo desconsiderados desta presente “overview” por constituirem uma fonte de viés. O efeito global das meta-análises apresentadas por estes nos principais desfechos são apresentados no Quadro 3 a seguir.

Classe	Antifúngico	Incidência de IFI provada ou provável	Incidência de IFI provada, provável ou suspeita	Descontinuação por eventos adversos	Mortalidade relacionada à IFI
AZÓLICOS	MIC	NR	NR	NR	NR
	CET	RR 1,08 (0,56-2,08)[1]	NR	NR	RR 6,43 (0,80-51,55)[1]
	FLU	RR 0,23 (0,11-0,46)*[2b] RR 0,36 (0,15-0,89)*[3a] RR 0,25 (0,07-0,87)*[4a]	RR 0,36 (0,22-0,61)*[5]	RR 0,75 (0,22-2,58)[6]	RR 0,38 (0.16-0.83)*[5]
	ITR	RR 0,12 (0,03-0,51)*[4]	RR 0,62 (0,27-1,44)[5]	RR 1,48 (0,59-3,70)[4a]	RR 0,44 (0.20-0.99)*[1] RR 0,13 (0.03-0.37)*[5]
	VOR	NR	RR 0,14 (0,05-0,34)*[5]	NR	NR
	POS	NR	RR 0,12 (0,04-0,35)*[5]	NR	RR 0,09 (0,01-0,34)*[5]
	ANFB	NR	NR	RR 5,67 (1,01-31,85)*[1b]	RR 0,26 (0,03-2,24)[1]
POLIÊNICOS	ANFB-L	RR 0,47 (0,19-1,14)[1]	RR 0,17 (0,05-0,49)*[5]	NR	RR 0,29 (0,10-0,87)*[1] RR 0,18 (0,03-0,70)*[5]
	ABLC	NR	NR	NR	NR
	ABCD	NR	NR	NR	NR
	NIS	RR 0,16 (0,11-0,23)*[3]	NR	NR	NR
EQUINOCANDINAS	CAS	RR 0,23 (0,05-1,14)[5]	NR	NR	NR
	MCF	RR 0,22 (0,06-0,73)*[5]	NR	NR	NR
	ANI	NR	NR	NR	NR

QUADRO 3 - EFEITO GLOBAL DAS META-ANÁLISES DAS REVISÕES SISTEMÁTICAS INCLUÍDAS: ANTIFÚNGICO SISTÊMICO VERSUS PLACEBO
FONTE: O autor (2014)
NOTA: Diferenças estatisticamente significativas com valores de RR >1,00 (incluindo o intervalo de confiança) favorece o antifúngico que está na LINHA (na horizontal). Diferenças estatisticamente significativas com valores de RR <1,00 (incluindo o intervalo de confiança) favorece o PLACEBO.
Os valores de efeito global sublinhados são relacionados à MTC nos estudos.
NR – não relatado; ANFB – anfotericina B; ANFB-L – anfotericina B lipossomal; ABLC – complexo lipídico de anfotericina B; ABCD – anfotericina B dispersão coloidal; CAS – caspofungina; CET – cetoconazol; FLU – fluconazol; ITR – itraconazol; MIC – miconazol; MCF – micafungina; NIS – nistatina; POS – posaconazol; VOR – voriconazol.
[1] (ROBENSHTOK *et al.*, 2007); [2](CLERIHEW; AUSTIN; MCGUIRE, 2008);[3](BLYTH *et al.*, 2012); [4](CHANG *et al.*, 2005); [5](PECHLIVANOGLOU *et al.*, 2013); [6](HO *et al.*, 2005)
* Diferença estatisticamente significativa
[a] – Heterogeneidade moderada a alta
[b] –Heterogeneidade não relatada no estudo

Dentre os antifúngicos avaliados nas meta-análises, apenas o cetoconazol e a anfotericina B lipossomal não apresentaram diferença significativa na incidência de IFI provada ou provável em relação ao placebo. Assim também, o itraconazol não apresentou diferença estatisticamente significativa quando comparado ao placebo na incidência de IFI provada, provável ou suspeita. Em relação ao desfecho de mortalidade relacionada à IFI, o cetoconazol e a anfotericina B foram semelhantes ao placebo. Além disso, houve maior índice de descontinuação por eventos adversos relacionados ao tratamento com anfotericina B em comparação ao placebo.

Em relação às comparações *head to head* (fármaco-fármaco), o fluconazol apresentou diferença estatisticamente significativa na incidência de IFI provada ou provável na comparação com anfotericina B e nistatina, desfavorecendo a profilaxia com estes, como pode ser observado no Quadro 4 a seguir.

De uma maneira geral, os triazólicos de primeira geração (fluconazol e itraconazol) apresentaram maior incidência de IFI provada, provável ou suspeita em relação aos triazólicos de segunda geração (voriconazol e posaconazol). Considerando que as revisões sistemáticas para este desfecho foram todas relacionadas ao mesmo subgrupo de doenças hematológicas, pode-se compará-las aos resultados obtidos nas meta-análises realizadas por Ping *et al.* (2013) que também avaliou o uso de azólicos como profilaxia em pacientes hematológicos, em que os triazólicos de segunda geração apresentaram diferença estatisticamente significativa em relação aos de primeira geração (OR 0,47 [0,32-0,69]) para o mesmo desfecho.

		POLIÊNICOS				
		ANFB	ANFB-L	ABLC	ABCD	NIS
AZÓLICOS	FLU	RR 0,93 (0,72-1,21) [#8] RR 1,46 (0,70-3,05) [9b] RR 0,88 (0,66-1,18)# [8] RR 0,49 (0,28-0,86)*# [1b]	RR 0,48 (0,12-1,50) [5]	NR	NR	RR 0,54 (0,19-1,56)# [3] RR 0,40 (0,17-0,93)*# [8]

QUADRO 4 - EFEITO GLOBAL DAS META-ANÁLISES DAS REVISÕES SISTEMÁTICAS INCLUÍDAS: INCIDÊNCIA DE IFI PROVADA, PROVÁVEL OU SUSPEITA – COMPARAÇÕES *HEAD TO HEAD* (COMPARAÇÃO FÁRMACO-FARMÁCO) **(CONTINUA)**

		POLIÊNICOS				
		ANFB	ANFB-L	ABLC	ABCD	NIS
AZÓLICOS	ITR	NR	RR 3,59 (0,94-15,82)[5]	NR	NR	NR
	POS	NR	RR 0,71 (0,17-3,66)[5]	NR	NR	NR
	VOR	NR	RR 1,27 (0,28-5,61)[5]	NR	NR	NR
EQUINOCANDINAS	MCF	NR	RR 0,80 (0,13-3,96)[5]	NR	NR	NR
	CAS	NR	RR 1,35 (0,2-10,01)[5] RR 1,05 (0,73-1,50)[10b]	NR	NR	NR
	ANI	NR	NR	NR	NR	NR
POLIÊNICOS	ANFB	NR	NR	NR	NR	NR
	ANFB-L	RR 0,63 (0,39-1,01)#[12]	NR	NR	NR	NR
	ABLC	RR 0,47 (0,18-1,22)#[12]	NR	NR	NR	NR
	ABCD	RR 1,21 (0,28-5,16)#[12a]	NR	NR	NR	NR

		AZÓLICOS			
		FLU	ITR	POS	VOR
AZÓLICOS	FLU	NR	NR	NR	NR
	ITR	RR 1,33 (1,02-1,73)*[13] RR 1,72 (0,67-4,26)[5] RR 1,38 (0,75-2,53)#[13a] OR 1,44 (0,96-2,17)#[14b]	NR	NR	RR 4,54 (1,39-7,37)*[5]

QUADRO 4 - EFEITO GLOBAL DAS META-ANÁLISES DAS REVISÕES SISTEMÁTICAS INCLUÍDAS: INCIDÊNCIA DE IFI PROVADA, PROVÁVEL OU SUSPEITA – COMPARAÇÕES *HEAD TO HEAD* (COMPARAÇÃO FÁRMACO-FÁRMACO) **(CONTINUAÇÃO)**

		AZÓLICOS			
		FLU	ITR	POS	VOR
AZÓLICOS	POS	RR 0,34 (0,14-0,83)*[5]	RR 0,20 (0,05-0,72)*[5]	NR	NR
	VOR	RR 0,38 (0,14-0,83)*[5]	NR	RR 0,89 (0,28-3,41)[5]	NR
EQUINOCANDINAS	MCF	RR 0,60 (0,19-1,75)[5] RR 0,56 (0,13-2,51)[5]	RR 2,89 (0,68-12,36)[5]	RR 1,89 (0,34-10,44)[5]	RR 1,59 (0,40-6,98)[5]
	CAS	RR 0,64 (0,14-2,92)[5]	RR 0,37 (0,06-2,18)[5]	RR 1,89 (0,34-10,44)[#5]	RR 1,70 (0,34-9,94)[5]
	ANI	NR	NR	NR	NR

		EQUINOCANDINAS		
		MCF	CAS	ANI
EQUINOCANDINAS	MCF	NR	RR 1,08 (0,16-7,16)[5]	NR
	CAS	NR	NR	NR
	ANI	NR	NR	NR

QUADRO 4 - EFEITO GLOBAL DAS META-ANÁLISES DAS REVISÕES SISTEMÁTICAS INCLUÍDAS: INCIDÊNCIA DE IFI PROVADA, PROVÁVEL OU SUSPEITA – COMPARAÇÕES *HEAD TO HEAD* (COMPARAÇÃO FÁRMACO-FÁRMACO) **(CONCLUSÃO)**

FONTE: O autor (2014)

NOTA: Diferenças estatisticamente significativas com valores de RR >1,00 (incluindo o intervalo de confiança) favorece o antifúngico que está na LINHA (na horizontal). Diferenças estatisticamente significativas com valores de RR <1,00 (incluindo o intervalo de confiança) favorece o antifúngico que está na COLUNA (na vertical). Os valores de efeito global sublinhados são relacionados à MTC nos estudos.

NR – não relatado; FLU – fluconazol; ITR – itraconazol; VOR – voriconazol; POS – posaconazol; ANI – anidulafungina; CAS – caspofungina; MCF – micafungina; ANFB – Anfotericina B; ANFB-L – anfotericina B lipossomal; ABLC – complexo lipídico de anfotericina B; ABCD – anfotericina B dispersão coloidal.

[1](ROBENSHTOK *et al.*, 2007); [3](BLYTH *et al.*, 2012); [5](PECHLIVANOGLOU *et al.*, 2013); [8](JOHANSEN; GOTZSCHE, 2002); [9](ETHIER *et al.*, 2012); [10](GOLDBERG *et al.*, 2008); [12](JOHANSEN; GOTZSCHE, 2000); [13](WANG, J. *et al.*, 2010);[14](VARDAKAS; MICHALOPOULOS; FALAGAS, 2005)

* Diferença estatisticamente significativa

Relatado como IFI provada ou provável

[a] – Heterogeneidade moderada a alta

[b] – Heterogeneidade não relatada no estudo

Em relação ao desfecho sucesso no tratamento para comparações *head to head* (fármaco-fármaco), não houve diferença estatisticamente significativa para nenhum dos antifúngicos, ou seja, todos demonstram semelhantemente o mesmo efeito para o sucesso no tratamento (Quadro 5).

		POLIÊNICOS				
		ANFB	ANFB-L	ABLC	ABCD	NIS
AZÓLICOS	FLU	OR 1,13 (0,78-1,58)[16b] RR 1,06 (0,80-1,41)[8#a]	OR 1,85 (0,65-4,19)[16b]	NR	NR	NR
	ITR	OR 1,74 (0,30-5,77)[16b] OR 1,42 (0,93-2,13)[17b] OR 0,90 (0,49-1,63)[16b]	OR 1,28 (0,16-4,86)[16b]	NR	NR	NR
	POS	NR	NR	NR	NR	NR
	VOR	OR 1,01 (0,63-1,50)[16b] OR 0,89 (0,58-1,33)[17b] RR 0,99 (0,77-1,30)[16b]	OR 0,75 (0,25-1,74)[16b]	NR	NR	NR
EQUINOCANDINAS	MCF	OR 1,88 (0,80-3,79)[16b]	OR 1,18 (0,81-1,68)[16b] OR 1,17 (0,82-1,68)[20b]	NR	NR	NR
	CAS	RR 0,60 (0,32-1,02)[16b] RR 1,14 (0,78-1,68)[17]	OR 0,91 (0,45-1,63)[16b]	NR	NR	NR
	ANI	OR 1,96 (0,56-3,58)[16b]	OR 1,44 (0,42-3,66)[16b]	NR	NR	NR

QUADRO 5 - EFEITO GLOBAL DAS META-ANÁLISES DAS REVISÕES SISTEMÁTICAS INCLUÍDAS: SUCESSO NO TRATAMENTO OU NA TERAPIA EMPÍRICA – COMPARAÇÕES *HEAD TO HEAD* (COMPARAÇÃO FÁRMACO-FÁRMACO) **(CONTINUA)**

		POLIÊNICOS				
		ANFB	ANFB-L	ABLC	ABCD	NIS
POLIÊNICOS	ANFB	NR	NR	NR	NR	NR
	ANFB-L	OR 1,64 (0,63-3,52)[16b] OR 0,84 (0,11-1,47)[17b] OR 1,17 (0,91-1,51)[19]# [b] OR 1,20 (0,95-1,51)[16b]	NR	NR	NR	NR
	ABLC	OR 0,82 (0,41-1,63)[17b]	NR	NR	NR	NR
	ABCD	OR 1,33 (0,74-2,36)[17b]	NR	NR	NR	NR
		AZÓLICOS				
		FLU	ITR	POS	VOR	
AZÓLICOS	FLU	NR	NR	NR	NR	
	ITR	OR 1,97 (0,32-6,69)[16b]	NR	NR	NR	
	POS	NR	NR	NR	NR	
	VOR	OR 1,14 (0,62-1,94)[16b]	OR 1,81 (0,28-6,22)[16b]	NR	NR	
EQUINOCANDINAS	MCF	OR 2,13 (0,83-4,55)[16b] OR 1,27 (0,99-1,64)[20b]	OR 1,08 (0,14-3,99)[16b]	NR	OR 1,95 (0,72-4,31)[16b]	
	CAS	OR 2,03 (0,98-3,76)[16b]	OR 1,05 (0,16-3,72)[16]	NR	OR 0,61 (0,27-1,18)[16b]	
	ANI	OR 2,14 (1,19-3,58)[16b]	OR 0,99 (0,14-3,56)[16b]	NR	OR 2,03 (0,85-4,13)[16b]	

QUADRO 5 - EFEITO GLOBAL DAS META-ANÁLISES DAS REVISÕES SISTEMÁTICAS INCLUÍDAS: SUCESSO NO TRATAMENTO – COMPARAÇÕES *HEAD TO HEAD* (FÁRMACO-FÁRMACO) **(CONTINUA)**

		EQUINOCANDINAS		
		MCF	CAS	ANI
EQUINOCANDINAS	MCF	NR	OR 1,04 (0,59-1,70)[16b]	NR
	CAS	NR	NR	NR
	ANI	OR 1,21 (0,38-2,94)[16b]	OR 1,18 (0,45-2,56)[16b]	NR

QUADRO 5 - EFEITO GLOBAL DAS META-ANÁLISES DAS REVISÕES SISTEMÁTICAS INCLUÍDAS: SUCESSO NO TRATAMENTO – COMPARAÇÕES *HEAD TO HEAD* (FÁRMACO-FÁRMACO) **(CONCLUSÃO)**

FONTE: O autor (2014)

NOTA: Diferenças estatisticamente significativas com valores de RR >1,00 (incluindo o intervalo de confiança) favorece o antifúngico que está na LINHA (na horizontal). Diferenças estatisticamente significativas com valores de RR <1,00 (incluindo o intervalo de confiança) favorece o antifúngico que está na COLUNA (na vertical). Os valores de efeito global sublinhados são relacionados à MTC nos estudos.

NR – não relatado; FLU – fluconazol; ITR – itraconazol; VOR – voriconazol; POS – posaconazol; ANI – anidulafungina; CAS – caspofungina; MCF – micafungina; ANFB – anfotericina B; ANFB-L – anfotericina B lipossomal; ABLC – complexo lipídico de anfotericina B; ABCD – anfotericina B dispersão coloidal.

[8](JOHANSEN; GOTZSCHE, 2002);[16](MILLS *et al.*, 2009);[17](FREEMANTLE; THARMANATHAN; HERBRECHT, 2011);[19](BARRETT *et al.*, 2003); [20](CHEN, Q. *et al.*, 2012)

* Diferença estatisticamente significativa

[a] – Heterogeneidade moderada a alta

[b] – Heterogeneidade não relatada no estudo

A anfotericina B convencional apresentou maior índice de mortalidade relacionada à infecção fúngica invasiva em comparação com anfotericina B lipossomal. Assim também foi para o itraconazol e fluconazol em comparação com o posaconazol, como pode ser evidenciado no Quadro 6 a seguir.

		POLIÊNICOS				
		ANFB	ANFB-L	ABLC	ABCD	NIS
AZÓLICOS	FLU	RR 0,91 (0,39-2,16) [9b] RR 0,95 (0,57-1,58) [8]	RR 0,47 (0,07-2,39)[14]	NR	NR	NR
	ITR	NR	NR	NR	NR	NR

QUADRO 6 - EFEITO GLOBAL DAS META-ANÁLISES DAS REVISÕES SISTEMÁTICAS INCLUÍDAS: MORTALIDADE RELACIONADA– COMPARAÇÕES *HEAD TO HEAD* (FÁRMACO-FÁRMACO) **(CONTINUA)**

		POLIÊNICOS				
		ANFB	ANFB-L	ABLC	ABCD	NIS
	POS	NR	RR 0,47 (0,05-4,37)[14]	NR	NR	NR
	VOR	NR	NR	NR	NR	NR
EQUINOCANDINAS	MCF		RR 1,37 (0,09-21,35)[14]	NR	NR	NR
	CAS	NR	RR 0,94 (0,05-15,28)[14]	NR	NR	NR
	ANI	NR	NR	NR	NR	NR
POLIÊNICOS	ANFB	NR	NR	NR	NR	NR
	ANFB-L	RR 0,44 (0,21-0,92)*[12]	NR	NR	NR	NR
	ABLC	RR 4,46 (0,22-88,61)[12]	NR	NR	NR	NR
	ABCD	NR	NR	NR	NR	NR

		AZÓLICOS			
		FLU	ITR	POS	VOR
AZÓLICOS	FLU	NR	NR	NR	NR
	ITR	RR 1,28 (0,80-2,07)[13] OR 1,30 (0,75-2,25)[14] RR 2,84 (0,71-14,37)[5]	NR	NR	NR
	POS	RR 0,25 (0,11-0,57)*[1b] RR 0,22 (0,05-0,74)[5]	RR 0,08 (0,04-0,47)*[5]	NR	NR
	VOR	NR	NR	NR	NR

QUADRO 6 - EFEITO GLOBAL DAS META-ANÁLISES DAS REVISÕES SISTEMÁTICAS INCLUÍDAS: MORTALIDADE RELACIONADA– COMPARAÇÕES *HEAD TO HEAD* (FÁRMACO-FÁRMACO) **(CONTINUAÇÃO)**

		AZÓLICOS			
		FLU	ITR	POS	VOR
EQUINOCANDINAS	MCF	RR 0,34 (0,04-2,10)[5]	RR 8,52 (0,80-127,7)[5]	RR 0,63 (0,06-7,9)[5]	NR
	CAS	RR 0,43 (0,05-3,66)[5]	RR 0,15 (0,01-1,84)[5]	RR 0,90 (0,19-22,25)[5]	NR
	ANI	NR	NR	NR	NR
		EQUINOCANDINAS			
		MCF	CAS		ANI
	MCF	NR	RR 1,26 (0,07-27,31)[5]		NR
	CAS	NR	NR		NR
	ANI	NR	NR		NR

QUADRO 6 - EFEITO GLOBAL DAS META-ANÁLISES DAS REVISÕES SISTEMÁTICAS INCLUÍDAS: MORTALIDADE RELACIONADA– COMPARAÇÕES *HEAD TO HEAD* (FÁRMACO-FÁRMACO) **(CONCLUSÃO)**

FONTE: O autor (2014)

NOTA: Diferenças estatisticamente significativas com valores de RR >1,00 (incluindo o intervalo de confiança) favorece o antifúngico que está na LINHA (na horizontal) e com valores de RR <1,00 (incluindo o intervalo de confiança) favorece o antifúngico que está na COLUNA (na vertical).

Os valores de efeito global sublinhados são relacionados à MTC nos estudos.

NR – não relatado; FLU – fluconazol; ITR – itraconazol; VOR – voriconazol; POS – posaconazol; ANI – anidulafungina; CAS – caspofungina; MCF – micafungina; ANFB – anfotericina B; ANFB-L – anfotericina B lipossomal; ABLC – complexo lipídico de anfotericina B; ABCD – anfotericina B dispersão coloidal.

[1](ROBENSHTOK *et al.*, 2007); [5](PECHLIVANOGLOU *et al.*, 2013); [8](JOHANSEN; GOTZSCHE, 2002) [9](ETHIER *et al.*, 2012); [12](JOHANSEN; GOTZSCHE, 2000); [13](WANG, J. *et al.*, 2010); [14](VARDAKAS; MICHALOPOULOS; FALAGAS, 2005)

* Diferença estatisticamente significativa

[a] – Heterogeneidade moderada a alta

[b] – Heterogeneidade não relatada no estudo

A descontinuação por eventos adversos foi maior para formulações de anfotericina B. Como pode ser observado no Quadro 7 a seguir, a diferença foi estatisticamente significativa para comparações entre fluconazol e anfotericina B convencional e para caspofungina comparada tanto à anfotericina B convencional quanto à anfotericina B lipossomal. Em relação aos azólicos comparados entre si, a descontinuação por eventos adversos em itraconazol foi maior que fluconazol, apresentando diferença estatisticamente significativa para todas as meta-análises que fizeram esta comparação.

		POLIÊNICOS				
		ANFB	ANFB-L	ABLC	ABCD	NIS
AZÓLICOS	FLU	RR 0,45 (0,13-1,56) [20] RR 5,98 (1,20-29,86)* [9b] RR 6,67 (2,60-16,7)* [1b] RR 0,33 (0,14-0,78)* [8a]	NR	NR	NR	NR
	ITR	NR	NR	NR	NR	NR
	POS	NR	NR	NR	NR	NR
	VOR	NR	NR	NR	NR	NR
EQUINOCANDINAS	MCF	NR	RR 0,45 (0,26-0,80)* [20]	NR	NR	NR
	CAS	OR 0,25 (0,07-0,85)* [21]	RR 0,60 (0,37-0,95)* [11]	NR	NR	NR
	ANI	NR	NR	NR	NR	NR
		AZÓLICOS				
		FLU	ITR	POS	VOR	
AZÓLICOS	FLU	NR	RR 0,45 (0,27-0,75)* [13a] OR 0,27 (0,18-0,41)* [14b] RR 2,50 (1,89-3,33)* [1b]	NR	NR	
	ITR	NR	NR	NR	NR	
	POS	NR	NR	NR	NR	
	VOR	NR	NR	NR	NR	

QUADRO 7 - EFEITO GLOBAL DAS META-ANÁLISES DAS REVISÕES SISTEMÁTICAS INCLUÍDAS: DESCONTINUAÇÃO POR EVENTOS ADVERSOS – COMPARAÇÕES *HEAD TO HEAD* (FÁRMACO-FÁRMACO)

FONTE: O autor (2014)

NOTA: Diferenças estatisticamente significativas com valores de RR >1,00 (incluindo o intervalo de confiança) favorece o antifúngico que está na LINHA (na horizontal). Diferenças estatisticamente significativas com valores de RR <1,00 (incluindo o intervalo de confiança) favorece o antifúngico que

está na COLUNA (na vertical). Os valores de efeito global sublinhados são relacionados à MTC nos estudos.
NR – não relatado; FLU – fluconazol; ITR – itraconazol; VOR – voriconazol; POS – posaconazol; ANI – anidulafungina; CAS – caspofungina; MCF – micafungina; ANFB – anfotericina B; ANFB-L – anfotericina B lipossomal; ABLC – complexo lipídico de anfotericina B; ABCD – anfotericina B dispersão coloidal.
[1](ROBENSHTOK *et al.*, 2007); [8](JOHANSEN; GOTZSCHE, 2002); [9](ETHIER *et al.*, 2012); [11](GOLDBERG *et al.*, 2008);[13](WANG, J. *et al.*, 2010); [14](VARDAKAS; MICHALOPOULOS; FALAGAS, 2005); [20](GAFTER-GVILI *et al.*, 2008); [21](FALAGAS *et al.*, 2007)
* Diferença estatisticamente significativa
[a] – Heterogeneidade moderada a alta
[b] – Heterogeneidade não relatada no estudo

Através das revisões sistemáticas e meta-análises publicadas até o momento, pode-se evidenciar que em relação aos desfechos de eficácia, não há diferença estatisticamente significativa entre os antifúngicos para o desfecho sucesso no tratamento e que para o de incidência de IFI provada, provável ou suspeita nos estudos de profilaxia, o fluconazol apresenta-se superior à anfotericina B. Além disso, a incidência nos triazólicos de primeira geração é maior em comparação aos de segunda geração.

Pode-se observar ainda que o número ou tipos de eventos adversos não são avaliados pelos estudos para desfechos de segurança. Em contrapartida, os estudos avaliam descontinuação por eventos adversos, sendo que para este desfecho, formulações com anfotericina B apresentaram-se menos seguras, com diferença estatisticamente significativa.

4.2 REVISÃO SISTEMÁTICA

4.2.1 Processo de seleção dos estudos

Empregando-se as estratégias de busca definidas para cada uma das nove bases de dados, com dois revisores independentes (SP e LL) realizando a busca pelos estudos, foram identificados inicialmente 10891 registros nas bases de dados, dentre os quais 4697 eram duplicatas. Não foram encontrados estudos através da busca manual. A triagem por título e resumo foi realizada com 6194 estudos, dos

quais 314 foram selecionados para leitura na íntegra. Após esta etapa, 67 ensaios clínicos controlados, randomizados e duplo-cegos foram elegíveis para compor a revisão sistemática, ou seja, contribuíram para a síntese qualitativa. Entretanto, destes, 49 foram passíveis de serem comparados para gerar as meta-análises, contribuindo, portanto, com a síntese quantitativa.

As referências dos estudos incluídas nesta revisão sistemática são apresentadas no Apêndice 6 e os motivos de exclusão dos registros por análise na íntegra no Apêndice 7. A Figura 4 representa o processo de seleção dos estudos de acordo com os critérios de inclusão e exclusão.

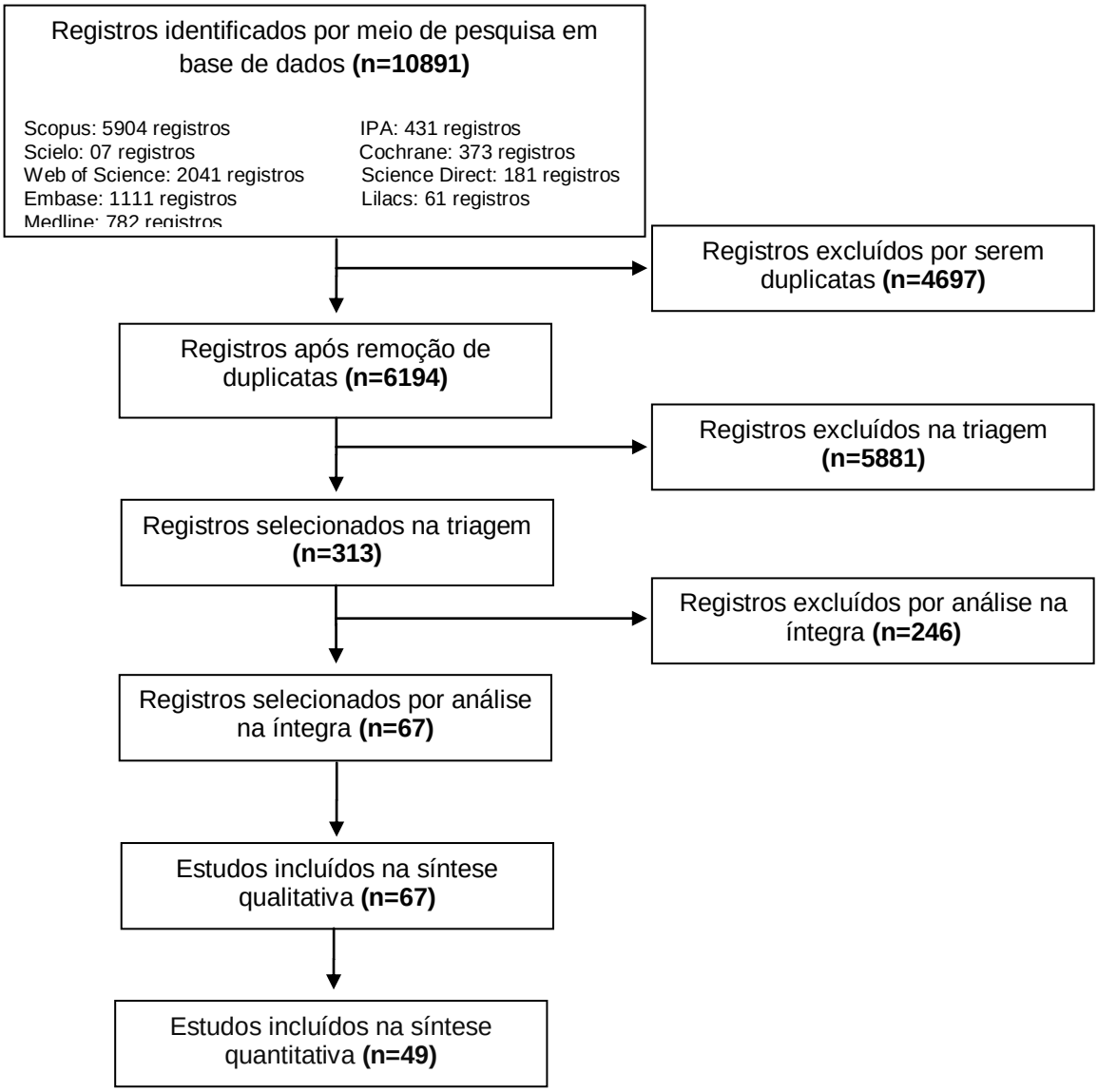


FIGURA 4 - PROCESSO DE SELEÇÃO DOS ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS DUPLO-CEGOS AVALIANDO A EFICÁCIA E SEGURANÇA DE ANTIFÚNGICOS EM INFECÇÕES FÚNGICAS INVASIVAS
FONTE: O autor (2014)

4.2.2 Características dos estudos incluídos e síntese de resultados

Em 1978 foi publicado o primeiro ensaio clínico randomizado duplo-cego, comparando um antifúngico sistêmico com placebo no tratamento de infecções fúngicas invasivas (BRINCKER, 1978). Neste estudo, o fármaco avaliado foi o miconazol, pertencente à classe pioneira dos azólicos. Somente após 20 anos, em 1998 foi publicado o primeiro estudo comparando dois fármacos. Neste caso, duas formulações de anfotericina B (convencional e dispersão coloidal), da classe dos poliênicos, no tratamento empírico de febre e neutropenia (WHITE *et al.*, 1998).

A partir da década de 1990, tornou-se frequente a publicação de estudos com placebo e/ou *head to head* (fármaco-fármaco) relacionados ao tratamento de infecções fúngicas invasivas com antifúngicos sistêmicos, sendo o ápice de publicação observado no ano de 1999. Os estudos mais atuais foram publicados no primeiro semestre de 2012 (KOHNO *et al.*, 2012; LATIF; SULTAN; MOHAMED, 2012; MOHAMED; ISMAIL, 2012). Tais resultados podem ser evidenciados no Gráfico 1 a seguir.

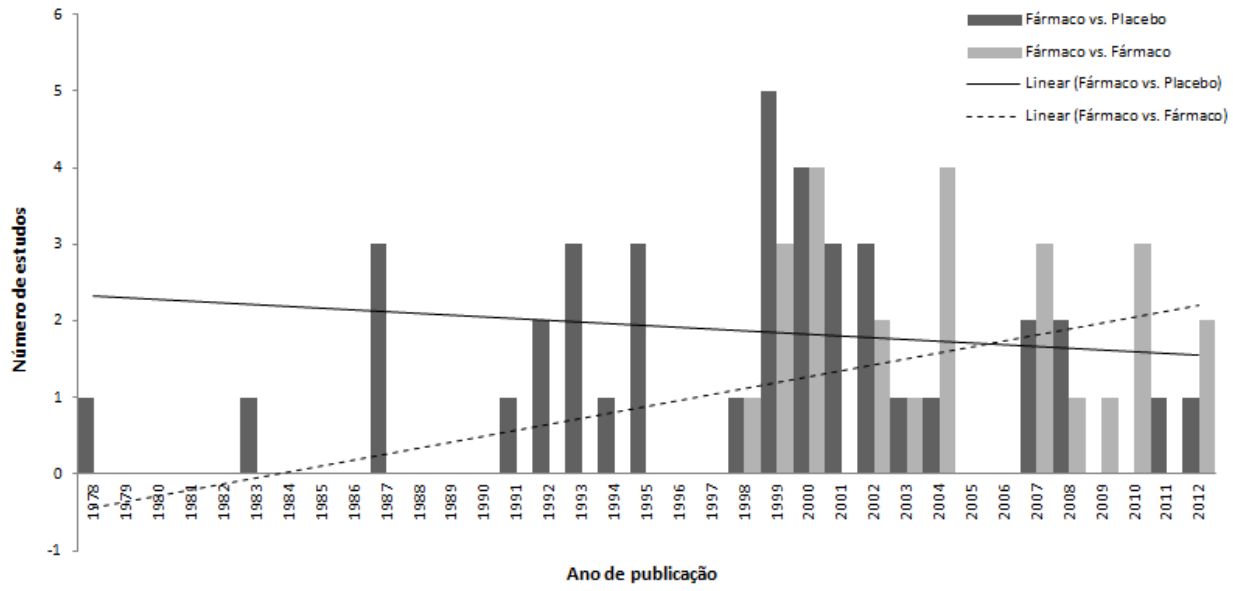


GRÁFICO 1 - GRÁFICO DE PUBLICAÇÕES DOS ESTUDOS INCLUÍDOS
FONTE: O autor (2014)

Observa-se que, com o passar dos anos, o número de ensaios clínicos publicados comparando antifúngicos com placebo decresceu, à medida que aumentou a quantidade de estudos que compararam diferentes fármacos entre si. Essa tendência pode ser justificada pela evidência consistente apresentada em diversos estudos da superioridade dos antifúngicos frente a placebo, também pela quantidade de novos fármacos e novas formulações oriundos do avanço em pesquisas voltadas à tecnologia e síntese de fármacos.

Adicionalmente, dada a existência de antifúngicos sistêmicos comprovadamente eficazes, estudos controlados por placebo são considerados anti-éticos segundo normas que regem a pesquisa biomédica em alguns países. No Brasil, por exemplo, o Ministério da Saúde por meio da Resolução nº 196 de 1996 (BRASIL, 1996) e sua atualização em 2012 por meio da Resolução nº466 (BRASIL, 2012), baseadas nas declarações de Helsinque sobre bioética em pesquisa (WMA, 1964), regulamenta que o uso de placebo deve ser considerado eticamente inaceitável havendo terapêutica disponível, ou seja, mesmo o grupo controle em ensaios clínicos deve receber tratamento de eficácia comprovada, se houver o mesmo.

Após avaliação na íntegra, foram incluídos 67 estudos comparando fármacos antifúngicos de interesse entre si ou com placebo, sendo 49 incluídos nas análises de eficácia e 26 nas análises de segurança e tolerabilidade.

O número de estudos incluídos nos subgrupos de terapia definida, empírica e profilática foram 13, 7 e 47, respectivamente.

A quantidade de estudos encontrados para cada fármaco avaliado em cada subgrupo é representada no Gráfico 2, a seguir.

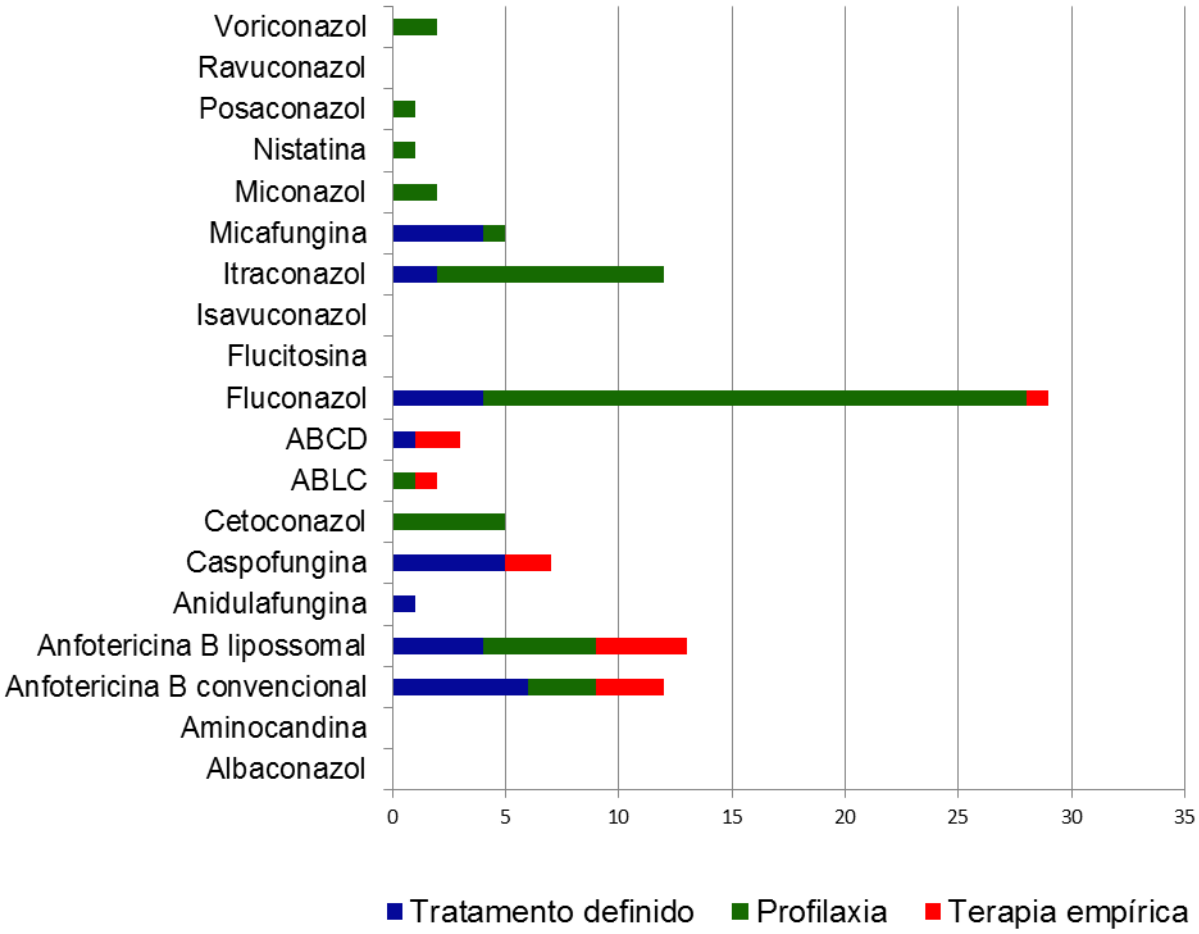


GRÁFICO 2 - NÚMERO DE ESTUDOS INCLUÍDOS RELATIVOS A CADA FÁRMACO E RELACIONADOS AO TIPO DE ABORDAGEM TERAPÊUTICA
FONTE: O autor (2014)
NOTA: ABCD – anfotericina B dispersão coloidal; ABLC – complexo lipídico de anfotericina B

Por meio do Gráfico 2, pode-se evidenciar que até o presente momento, não há estudos publicados comparando o isavuconazol (triazólico de terceira geração), pois o mesmo encontra-se em estudo de fase III. Da mesma forma, não há estudos publicados até o momento que envolvam ravuconazol, albaconazol e aminocandina. Estudos de fase I/II envolvendo o ravuconazol foram finalizados, mas ainda não foram publicados. O albaconazol encontra-se em fase II e a aminocandina em fase pré clínica/fase I.

Foi construída uma rede determinada *network* (Figura 5), para visualização das comparações diretas existentes entre os diferentes fármacos entre si e com placebo, sendo representadas todas as relações encontradas na atual revisão

sistemática. A espessura do tracejado que une dois elementos é proporcional ao número de comparações existentes entre eles, assim como o tamanho do círculo é proporcional ao número total de pacientes incluído em cada comparação. As cores das linhas azul, vermelho e verde representam as comparações de antifúngicos na terapia definida, empírica e profilática, respectivamente.

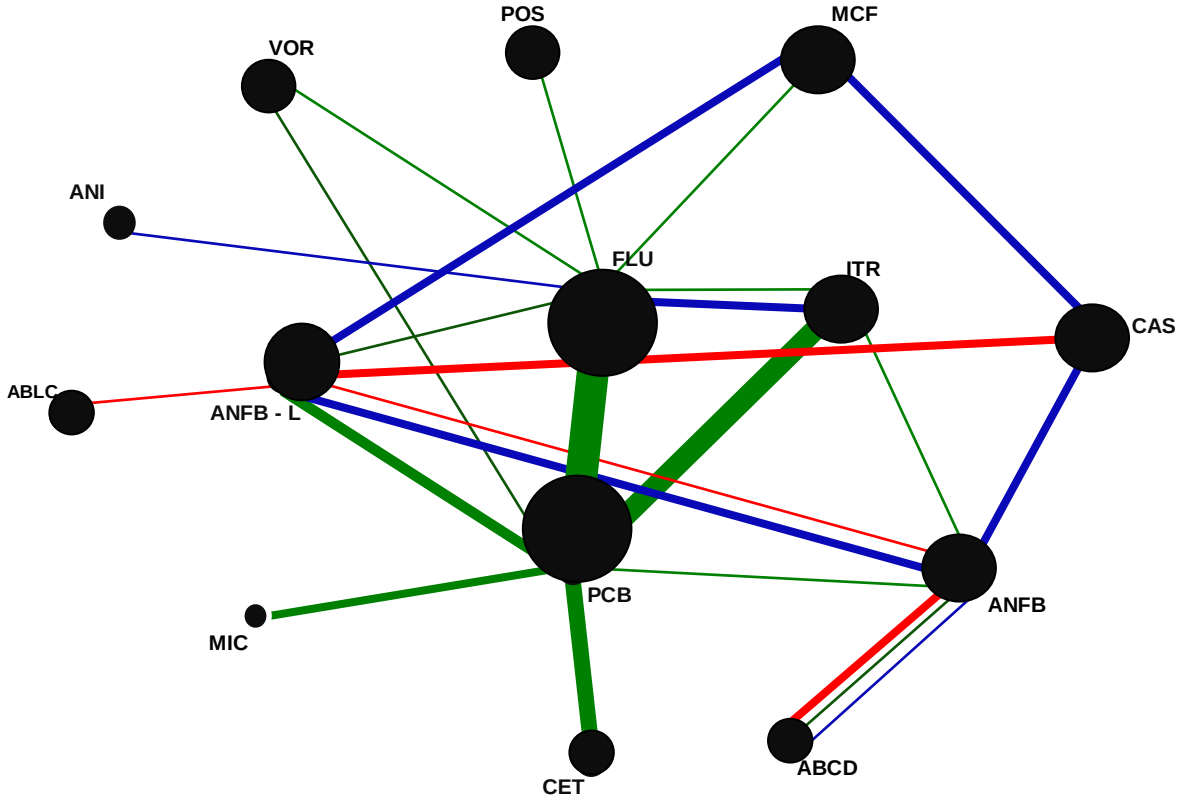


FIGURA 5- NETWORK DAS COMPARAÇÕES DIRETAS DE ANTIFÚNGICOS SISTÊMICOS NOS ESTUDOS INCLUÍDOS
FONTE: O autor (2014)
NOTA: **PCB** – placebo; **ABCD** – anfotericina B dispersão coloidal; **ABLC** – complexo lipídico de anfotericina B; **ANF-B** – deoxicolato de anfotericina B (convencional); **ANFB-L** – anfotericina B lipossomal; **ANI** – anidulafungina; **CAS** – caspofungina; **CET** – cetoconazol; **FLU** – fluconazol; **ITR** – itraconazol; **MCF** – micafungina; **MIC** – miconazol; **POS** – posaconazol; **VOR**–voriconazol

Cabe destacar que para os fármacos cetoconazol e miconazol somente foram encontrados estudos comparando-os a placebo, e ainda, que o maior número de estudos concentra-se na comparação de fluconazol versus placebo.

Os estudos forneceram para os desfechos de eficácia e segurança, um número de 16.336 pacientes, sendo, portanto, uma amostra relevante para um estudo clínico dos nossos desfechos de interesse. Em relação ao componente demográfico, um maior número de homens foi encontrado (59,1%) e a idade média ponderada dos participantes foi de 42,4 ± 18,1 anos.

4.2.3 Avaliação de qualidade dos estudos incluídos

4.2.3.1 Avaliação da qualidade metodológica por Jadad

A média dos valores de Jadad dos estudos incluídos nesta revisão sistemática foi de 4,1. Apenas dois estudos apresentaram valor igual a 2, o que significa que, a partir da avaliação de qualidade realizada pelo instrumento de Jadad, a maioria dos estudos incluídos na revisão sistemática é considerada de alta qualidade.

Partiu-se do pressuposto que se tratando de ensaios clínicos randomizados duplo-cegos, todos os estudos pontuariam no mínimo 2 pontos referentes aos quesitos de “o estudo foi descrito como randomizado?” e “o estudo foi duplo-cego?”. Apesar disso, a maioria dos estudos não descreveu ou descreveu de maneira incorreta o processo de randomização, bem como, a manutenção do cegamento e por isso, não pontuaram nestes quesitos. A descrição das pontuações dos estudos para cada domínio da ferramenta estão apresentadas no Apêndice 8.

4.2.3.2 Avaliação do risco de viés

Com base nas recomendações da Colaboração Cochrane e através da ferramenta disponível pela mesma, foi possível elaborar um gráfico de risco de viés dos estudos incluídos. A avaliação do risco de viés é realizada para cada estudo e

estima-se a possibilidade de existência de risco de viés baixo, moderado ou alto em seus resultados (Gráfico 3).

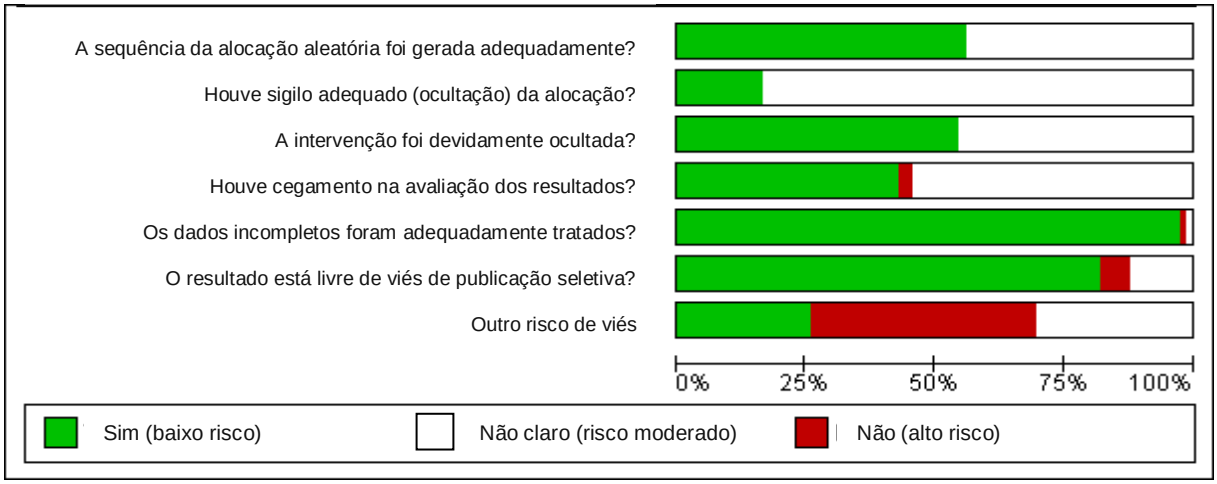


GRÁFICO 3 - AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS NOS ESTUDOS INCLUÍDOS
FONTE: O autor (2014)

Através dos resultados da avaliação do risco de viés dos estudos incluídos na presente revisão sistemática, pode-se observar que o viés de seleção foi o domínio que promoveu maior ocorrência de risco de viés moderado. Neste domínio, foram avaliadas a geração da sequência de randomização e o sigilo da alocação até o final do estudo. Este resultado é justificado pelo fato de que a maioria dos estudos incluídos não explicou o processo de randomização ou a manutenção do sigilo da alocação, citando apenas que os pacientes foram randomizados, sendo congruente com o resultado apresentado na avaliação da qualidade metodológica pela ferramenta de Jadad. Apesar destes estudos não justificarem o método pelo qual os pacientes foram randomizados, na maioria dos casos, as características basais dos pacientes alocados em cada grupo foram homogêneas, sugerindo que a atribuição de risco de viés moderado para este domínio não afetou a confiança dos resultados encontrados.

Além disso, atenta-se para o domínio referente a “outros riscos de viés”, no qual aproximadamente 50% dos estudos apresentaram alto risco. Para este domínio, considerou-se que a participação ou financiamento dos estudos pelas indústrias farmacêuticas pode corresponder a um possível introdutor de viés sobre os resultados. No entanto, isto é difícil de ser avaliado, uma vez que a maioria dos

estudos não deixa claro em qual etapa da condução do estudo, a indústria participou; ou se apenas financiou o mesmo. Apesar destas considerações, evidenciou-se que para os demais domínios, a maioria dos estudos apresentou baixo risco de viés. A descrição das pontuações dos estudos para cada domínio da ferramenta estão apresentadas no Apêndice 9.

4.3 META-ANÁLISES

4.3.1 Estudos referentes à terapia definida de infecções fúngicas invasivas

Foram incluídos 13 estudos referentes a infecções fúngicas invasivas definidas, dos quais 8 tratavam de candidíase, 1 de aspergilose, 1 de candidíase e aspergilose, 1 de criptococose, 1 de coccidioidomicose e 1 de histoplasmose. Destes, 2 estudos foram realizados com crianças, 1 com neonatos e os demais com pacientes adultos e/ou idosos.

Dos 13 estudos foram extraídos dados de 8 comparações diferentes de antifúngicos e de um universo de 2905 pacientes recrutados. Com relação às características basais destes pacientes, a média ponderada de idade foi de 56,2 ± 8,9 anos, sendo 61,2% do sexo masculino.

As características dos estudos referentes a infecções fúngicas invasivas definidas, como o país, número amostral correspondente à somatória do grupo controle e do grupo intervenção, infecção fúngica invasiva avaliada, idade média dos pacientes e porcentagem de sexo masculino estão evidenciados na Tabela 5 a seguir.

TABELA 5 – CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA – TERAPIA DEFINIDA

Estudo	País	IFI avaliada	N total	Intervenção	Controle	Tempo de tratamento	Via de administração	Idade média	Sexo masculino (%)
Kohno *et al.* (2012)	Japão	Candidíase e Aspergilose	121	CAS	MCF	14 a 56 dias	Intravenosa	69,1 ± 10,1[b]	79,4
Kuse *et al.* (2007)	Multicêntrico	Candidíase	531	MCF	ANFB-L	14 a 28 dias	Intravenosa	55,3 (16-97)[a]	61,5
Mohamed *et al.* (2012)	Árabia Saudita	Candidíase	32	CAS	ANFB	14 dias	Intravenosa	0,6 ± 1,2 [b]	56,2
Mondal *et al.* (2004)	Índia	Candidíase	43	ITR	FLU	14 a 21 dias	Oral	0,8 (0,1-10)[a]	81,4
Mora-Duarte *et al.*(2002)	Multicêntrico	Candidíase	224	CAS	ANFB	10 dias	Intravenosa	55,5 (17-84)[a]	55,8
Pappas *et al.* (2007)	Multicêntrico	Candidíase	578	CAS	MCF	10 dias	Intravenosa	55,9 ± 16,6[b]	58,1
Queiroz-Telles *et al.* (2008)	Multicêntrico	Candidíase	106	MCF	ANFB-L	14 a 28 dias	Itravenosa	(0-16)	NR
Reboli *et al.*(2007)	Multicêntrico	Candidíase	245	ANI	FLU	10 dias	Intravenosa	58,1 ± 1,2[b]	51,0
Sobel *et al.*(2000)	Multicêntrico	Candidíase	316	FLU	PCB	14 dias	Oral	70,2 ± 1,2 [b]	38,0
Bowden *et al.* (2002)	Multicêntrico	Aspergilose	174	ABCD	ANFB	14 a 42 dias	Intravenosa	46,0 (0-81)[a]	50,0
Hamill *et al.* (2010)	Multicêntrico (EUA/Canadá)	Criptococose	267	ANFB-L	ANFB	11 a 21 dias	Intravenosa	39,1(10-68)[d]	89,2
Galgiani *et al.* (2000)	EUA	Coccidioidomicose	191	ITR	FLU	240 a 360 dias	Oral	38 [e]	72,5
Johnson *et al.* (2002)	Multicêntrico	Histoplasmose	77	ANFB-L	ANFB	7 dias	Intravenosa	33 (16-68)[a]	88,0

FONTE: O autor (2014)

NOTA: NR – não relatado; ABCD – anfotericina B dispersão coloidal; ANFB – deoxicolato de anfotericina B; ANFB-L – anfotericina B lipossomal; ANI – anidulafungina; CAS – caspofungina; FLU – fluconazol; ITR – itraconazol; MCF – micafungina; PCB – placebo.

[a] Dados apresentados como mediana e faixa etária (range) / [b] Dados apresentados como média e desvio padrão (SD) / [c]Dado apresentado como faixa etária (range) / [d] Dado apresentado como média e faixa etária (range)/ [e] Dado apresentado como mediana

Nota-se que a maioria dos estudos avaliando o mesmo antifúngico apresentaram diferenças entre si com relação ao regime terapêutico aplicado nos ensaios clínicos, podendo variar a dose utilizada e o tempo de tratamento na fase controlada.

Pode-se evidenciar que não há estudos publicados comparando os seguintes fármacos: nistatina, complexo lipídico de anfotericina B, miconazol, cetoconazol, posaconazol e voriconazol para o tratamento de IFI. Adicionalmente, cabe destacar que apenas uma comparação de fármaco com placebo foi encontrada (fluconazol versus placebo). Nota-se também, a ausência de várias comparações *head to head* (fármaco-fármaco), tendo sido encontradas apenas 7 dentre as 90 possíveis.

Em relação às infecções fúngicas invasivas causadas por *Candida spp.*, a Tabela 6 a seguir demonstra a prevalência das espécies envolvidas em candidíase relatadas nos 9 estudos correspondentes.

Observa-se que a *Candida albicans* representa cerca de 47% das espécies mais prevalentes em candidíase. Em contrapartida, dentre as espécies “não-albicans”, *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis* e *Candida glabrata* são responsáveis por aproximadamente 19%, 15% e 13% das espécies causadoras de candidíase, respectivamente.

TABELA 6- PREVALÊNCIA DE CANDIDÍASE NOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA - TERAPIA DEFINIDA

	Candida albicans	*Candida glabrata*	*Candida gullermondii*	*Candida kefyr*	*Candida krusei*	*Candida lipolytica*	*Candida lusitaniae*	*Candida parapsilosis*	*Candida pelicullosa*	*Candida rugosa*	*Candida tropicalis*	TOTAL (n)
Colombo *et al.*(2003)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Kohno *et al.*(2012)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Kuse *et al.*(2007)	170	38	-	-	13	-	-	67	-	-	95	383
Mohamed *et al.*(2012)	24	-	-	-	-	-	-	5	-	-	3	32
Mondal *et al.*(2004)	21	-	2	1	3	-	3	-	28	-	23	81
Mora-Duarte *et al.*(2002)	106	29	5	-	6	1	1	44	-	1	39	232
Pappas *et al.*(2007)	277	62	-	-	20	-	-	92	-	-	96	547
Queiroz-Telles *et al.*(2008)	31	2	2	-	2	-	2	30	-	-	25	94
Reboli *et al.*(2007)	50	29	-	-	-	-	-	29	-	-	26	134
Sobel *et al.*(2000)	156	65	-	-	6	-	-	5	-	-	33	265
TOTAL (n)	835	225	9	1	50	1	6	272	28	1	340	1768
Prevalência (%)	47,3	12,7	0,5	0,06	2,8	0,06	0,4	15,4	1,6	0,06	19,3	100

FONTE: O autor (2014)

A partir dos 13 estudos referentes a infecções fúngicas invasivas definidas que foram incluídos, apenas 8 foram incluídos nas análises de eficácia e 4 nas análises de segurança e tolerabilidade, pois tratavam-se de estudos que possuíam o mesmo grupo controle e intervenção e os mesmos desfechos, passíveis de serem comparados.

Na maioria dos estudos incluídos nas meta-análises, a infecção fúngica invasiva tratava-se de candidíase, com exceção de um que tratava de coccidioidomicose (GALGIANI *et al.*, 2000). Os demais estudos incluídos na revisão sistemática não somaram pelo menos dois ECRs comparáveis, sendo inviável a realização de meta-análises diretas.

Foram realizadas análises de sensibilidade para todas as meta-análises elaboradas referentes à terapia definida, sendo primeiramente substituídos os modelos e métodos estatísticos empregados, como modelo de efeitos fixos e método de Mantel-Haeszel e Inverso da variância, análise cumulativa e retirada hipotética dos estudos, que evidenciaram robustez dos resultados obtidos.

4.3.1.1 Sucesso no tratamento

Para avaliação do desfecho de sucesso no tratamento, foram agrupados 2 estudos que compararam a caspofungina frente à anfotericina B (MORA-DUARTE; BETTS; ROTSTEIN; COLOMBO*; et al.*, 2002; MOHAMED; ISMAIL, 2012), 2 que realizaram a comparação de micafungina e caspofungina (PAPPAS *et al.*, 2007; KOHNO *et al.*, 2012), 2 que compararam micafungina versus anfotericina B lipossomal (KUSE *et al.*, 2007; QUEIROZ-TELLES *et al.*, 2008), e ainda, 2 estudos que compararam itraconazol com fluconazol (GALGIANI *et al.*, 2000; MONDAL *et al.*, 2004).

Não houve diferença de eficácia entre os fármacos avaliados nestas comparações, uma vez que a diferença encontrada não foi estatisticamente significativa entre os mesmos, o que pode ser evidenciado no Gráfico 4.

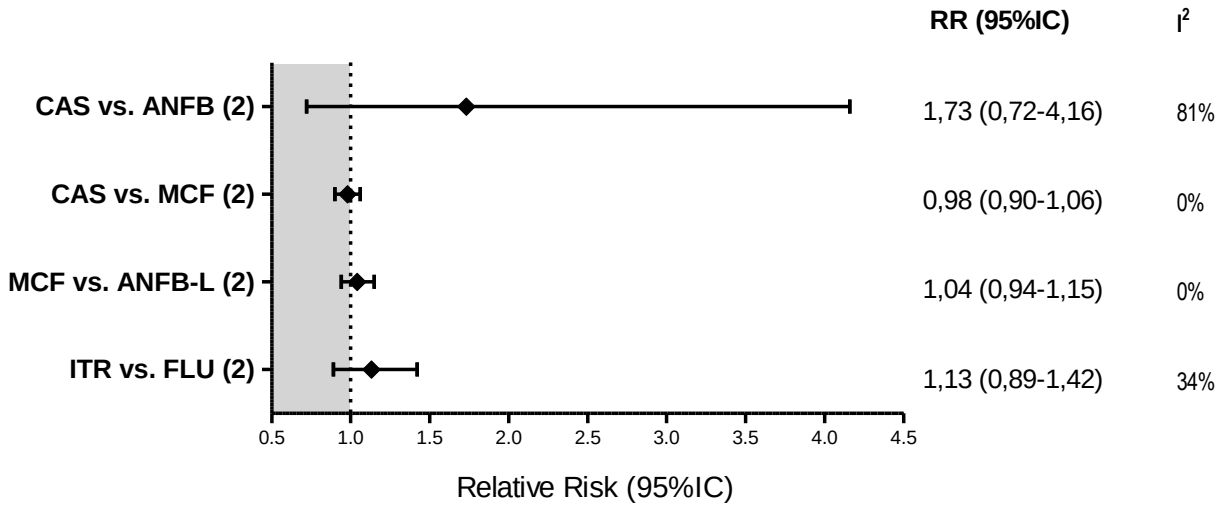


GRÁFICO 4 – RESULTADOS DAS META-ANÁLISES DE TERAPIA DEFINIDA: SUCESSO NO TRATAMENTO
FONTE: O autor (2014)
NOTA: O quadrado representa a medida de efeito obtida em cada comparação (*relative risk*), sendo a linha horizontal indicativa do intervalo de confiança de 95% encontrado. O fato desta linha horizontal cruzar a linha tracejada ou de nulidade, indica que não há diferença estatisticamente significativa entre os grupos avaliados. Entre parênteses é indicado o número de estudos encontrados para cada comparação avaliada. A área sombreada no gráfico representa o grupo controle, que é o segundo fármaco citado em cada comparação. À direita do gráfico são descritos os valores de RR associado ao seu IC de 95% e o valor de I^2, relativos a cada comparação.

Os estudos inseridos na meta-análise de caspofungina versus anfotericina B, apresentaram uma alta heterogeneidade (I^2 =81%). Não foi possível avaliar o impacto da retirada hipotética de cada estudo sobre o resultado global da meta-análise, já que a mesma foi formada apenas por dois estudos. No entanto, supõe-se que a heterogeneidade encontrada entre os estudos deve-se ao tipo de população avaliada, pois Mora-Duarte (2002) avalia adultos com candidíase, enquanto que Mohamed (2012) neonatos com candidíase invasiva. Além disso, o tempo de tratamento também variou entre estes estudos.

Uma MTC (MILLS *et al.*, 2009) realizada em 2009 comparou a eficácia e a segurança de antifúngicos no tratamento de candidíase e evidenciou também que não havia diferença estatisticamente significativa para o desfecho sucesso no tratamento entre caspofungina e anfotericina B (RR 0,60 [0,32-1,02]), entre caspofungina e micafungina (OR 1,04 [0,59-1,70]), entre micafungina e anfotericina B lipossomal (OR 1,18 [0,81-1,68]) e entre itraconazol e fluconazol (OR 1,97 [0,32-

6,69]). No entanto, não foi possível estabelecer uma confiabilidade deste resultados, uma vez que o estudo não relatou se houve inconsistência nas análises realizadas.

Outra MTC (FREEMANTLE; THARMANATHAN; HERBRECHT, 2011), também não observou diferença estatisicamente significativa entre caspofungina e anfotericina B no desfecho de sucesso no tratamento (OR 1,14 [0,78-1,68]), não sendo observada inconsistência sendo portanto, um resultado confiável.

Também não foi observada diferença estatisicamente significativa entre micafungina e anfotericina B lipossomal (OR 1,17 [0,82-1,68]) em uma meta-análise direta de ECR realizada em 2012 (CHEN, Q. *et al.*, 2012).

4.3.1.2 Mortalidade relacionada à IFI

Para avaliação deste desfecho, foram agrupados os mesmos ensaios clínicos que fazem a comparação de caspofungina frente à anfotericina B (MORA-DUARTE; BETTS; ROTSTEIN; COLOMBO*; et al.*, 2002; MOHAMED; ISMAIL, 2012) e que compararam micafungina versus anfotericina B lipossomal (KUSE *et al.*, 2007; QUEIROZ-TELLES *et al.*, 2008). Para os estudos que avaliaram caspofungina versus micafungina e itraconazol versus fluconazol não foi possível realizar meta-análise, pois estes não analisaram este desfecho.

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os fármacos em ambas as comparações na ocorrência de morte devido a infecção fúngica invasiva causal, o que pode ser evidenciado no Gráfico 5.

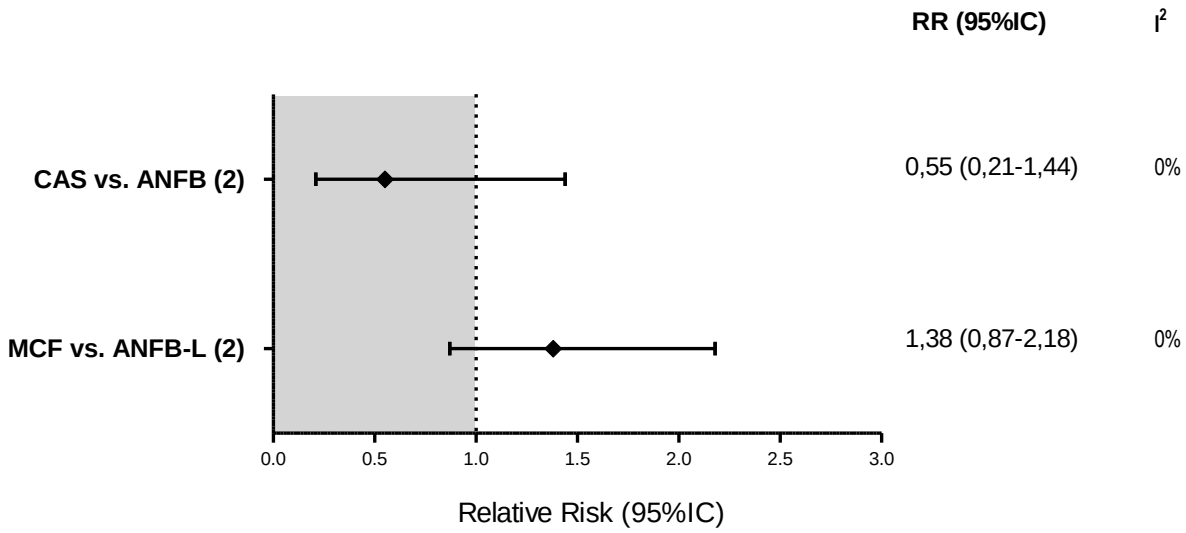


GRÁFICO 5 – RESULTADOS DAS META-ANÁLISES DE TERAPIA DEFINIDA: MORTALIDADE RELACIONADA À IFI
FONTE: O autor (2014)
NOTA: O quadrado representa a medida de efeito obtida em cada comparação (*relative risk*), sendo a linha horizontal indicativa do intervalo de confiança de 95% encontrado. O fato desta linha horizontal cruzar a linha tracejada ou de nulidade, indica que não há diferença estatisticamente significativa entre os grupos avaliados. Entre parênteses é indicado o número de estudos encontrados para cada comparação avaliada. A área sombreada no gráfico representa o grupo controle, que é o segundo fármaco citado em cada comparação. À direita do gráfico são descritos os valores de RR associado ao seu IC de 95% e o valor de I^2, relativos a cada comparação.

Não existem evidências a partir de meta-análises diretas ou indiretas na comparação de anfotericina B versus caspofungina para o desfecho de mortalidade relacionada à IFI. Em relação à comparação de micafungina versus anfotericina B lipossomal, uma MTC realizada em 2013 (PECHLIVANOGLOU *et al.*, 2013) relatou que a diferença para o desfecho de mortalidade relacionada também não foi estatisticamente significativa (RR 1,37 [0,09-21,35]), como observado em nosso estudo. Pode-se afirmar este resultado, uma vez que não houve inconsistência na comparação.

4.3.1.3 Eventos adversos

Em relação aos eventos adversos, 2 estudos compararam caspofungina versus anfotericina B (MORA-DUARTE; BETTS; ROTSTEIN; COLOMBO*; et al.*,

2002; MOHAMED; ISMAIL, 2012) e 2 compararam a anfotericina B lipossomal versus micafungina (KUSE *et al.*, 2007; QUEIROZ-TELLES *et al.*, 2008).

Na comparação de anfotericina B lipossomal versus micafungina, realizou-se meta-análises dos seguintes eventos adversos: febre, vômito, reação à infusão e aumento de creatinina. Para a comparação de caspofungina versus anfotericina B, além destes eventos adversos, também foram avaliados: flebite, rash cutâneo, nefrotoxicidade, taquicardia, taquipnéia, aumento de AST/ALT, aumento de bilirrubina, aumento de fosfatase alcalina, diminuição de hemoglobina, diminuição de potássio e hipocalemia.

Houve diferença estatisticamente significativa entre caspofungina e anfotericina B, favorecendo o tratamento com caspofungina, pois esta mostrou-se mais segura em comparação à anfotericina B (Gráfico 6). Além disso, a ocorrência de febre, nefrotoxicidade, taquicardia, reação à infusão, aumento de AST/ALT, aumento de creatinina, aumento de fosfatase alcalina, diminuição de hemoglobina, diminuição de potássio e hipocalemia foram maiores no grupo tratado com anfotericina B.

Além disso, a diferença entre anfotericina B lipossomal e caspofungina também foi estatisticamente significativa no efeito global, sendo a micafungina mais segura neste caso. Evidencia-se que houve maior ocorrência de febre e reação à infusão nos pacientes tratados com anfotericina B lipossomal.

As meta-análises realizadas por subgrupo de evento adverso para cada uma das comparações estão apresentadas no Apêndice 10.

Não foi possível avaliar a segurança de caspofungina versus micafungina, uma vez que o estudo de Pappas *et al.* (2007) não relatou os eventos ocorridos para cada grupo. Também não foi possível realizar meta-análise para segurança na comparação de itraconazol versus fluconazol, pois o estudo de Mondal *et al*. (2004) relata os valores de parâmetros bioquímicos para os dois grupos, mas não diz quantos tiveram algum evento adverso.

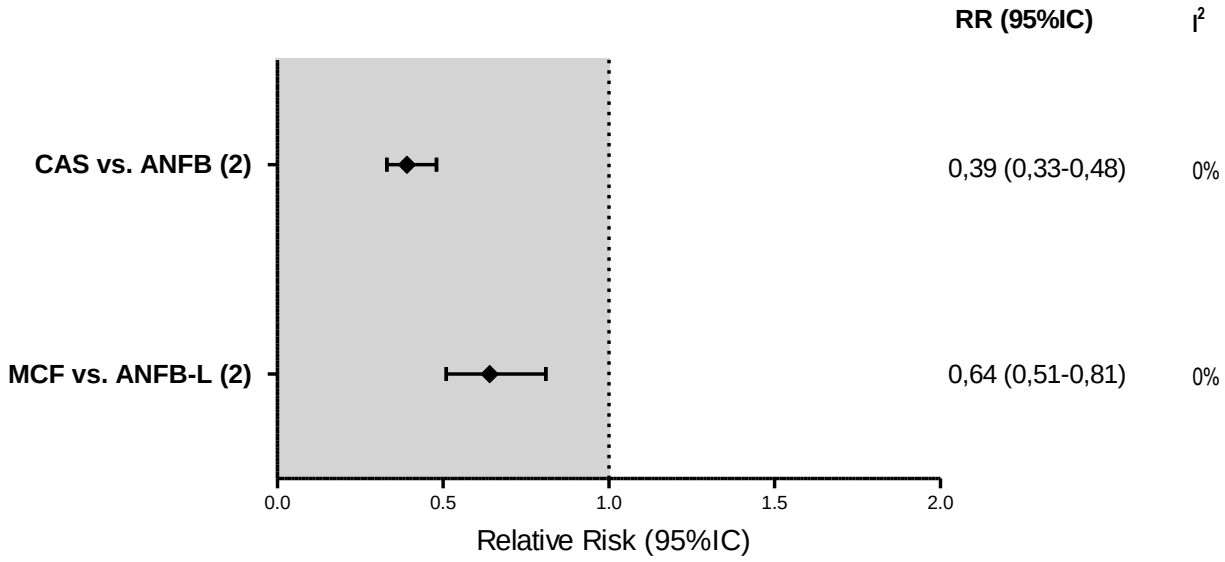


GRÁFICO 6 - RESULTADOS DAS META-ANÁLISES DE TERAPIA DEFINIDA: EVENTOS ADVERSOS
FONTE: O autor (2014)
NOTA: O quadrado representa a medida de efeito obtida em cada comparação (*relative risk*), sendo a linha horizontal indicativa do intervalo de confiança de 95% encontrado. O fato desta linha horizontal cruzar a linha tracejada ou de nulidade, indica que não há diferença estatisticamente significativa entre os grupos avaliados. Entre parênteses é indicado o número de estudos encontrados para cada comparação avaliada. A área sombreada no gráfico representa o grupo controle, que é o segundo fármaco citado em cada comparação. À direita do gráfico são descritos os valores de RR associado ao seu IC de 95% e o valor de I^2, relativos a cada comparação.

Alguns dos eventos adversos mais evidentes no grupo tratado com anfotericina B também foram relatados em outro estudo (FALAGAS *et al.*, 2007): nefrotoxicidade, febre e hipocalemia foram significativamente mais comum entre os pacientes tratados com anfotericina B em comparação com pacientes tratados com caspofungina (OR 0,26 [0,08-0,79]).

Uma meta-análise realizada recentemente (CHEN, Q. *et al.*, 2012) relatou que não houve diferença na ocorrência de eventos adversos entre a micafungina e o grupo controle (OR 0,94; [0,79–1,11]). No entanto, é importante observar que este estudo possui alguns vieses relevantes, tais como: foi considerado como grupo controle vários agentes antifúngicos (fluconazol, anfotericina B lipossomal e caspofungina) e reportou apenas o número total de eventos adversos, sem separá-los por subgrupo.

4.3.1.4 Descontinuação por eventos adversos

Nenhum estudo reportou ocorrência de descontinuação devido à falta de eficácia. Em contrapartida, 2 estudos apresentados anteriormente nas análises de eficácia e segurança comparando caspofungina e anfotericina B (MORA-DUARTE; BETTS; ROTSTEIN; COLOMBO*; et al.*, 2002; MOHAMED; ISMAIL, 2012) e 2 comparando a anfotericina B lipossomal versus micafungina (KUSE *et al.*, 2007; QUEIROZ-TELLES *et al.*, 2008) evidenciaram interrupções do tratamento devido à ocorrência de eventos adversos, destacando-se: reação à infusão, hipocalemia e nefrotoxicidade.

A diferença deste desfecho para ambas as comparações foi estatisticamente significativa, favorecendo o tratamento tanto para a caspofungina quanto para a micafungina. O Gráfico 7 indica essas interrupções do tratamento.

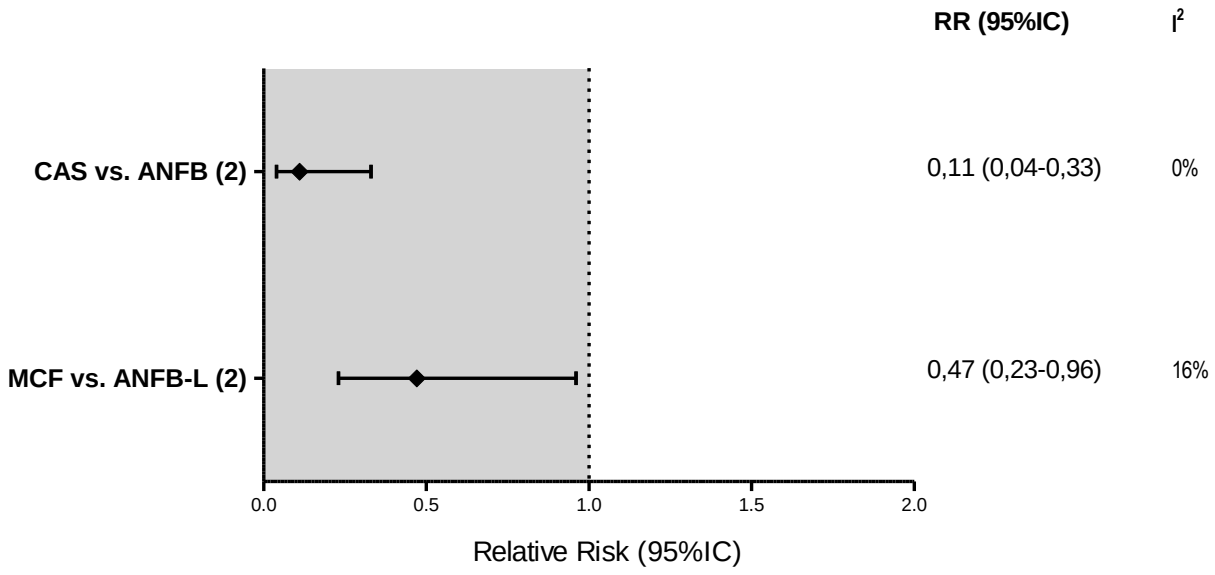


GRÁFICO 7 – RESULTADOS DAS META-ANÁLISES DE TERAPIA DEFINIDA: DESCONTINUAÇÃO POR EVENTOS ADVERSOS
FONTE: O autor (2014)
NOTA: O quadrado representa a medida de efeito obtida em cada comparação (*relative risk*), sendo a linha horizontal indicativa do intervalo de confiança de 95% encontrado. O fato desta linha horizontal cruzar a linha tracejada ou de nulidade, indica que não há diferença estatisticamente significativa entre os grupos avaliados. Entre parênteses é indicado o número de estudos encontrados para cada comparação avaliada. A área sombreada no gráfico representa o grupo controle, que é o segundo fármaco citado em cada comparação. À direita do gráfico são descritos os valores de RR associado ao seu IC de 95% e o valor de I^2, relativos a cada comparação.

Resultado similar ao obtido para o desfecho de tolerabilidade por eventos adversos foi observado em uma meta-análise realizada em 2007 (FALAGAS *et al.*, 2007), a qual comparou caspofungina com outros antifúngicos como tratamento de infecções fúngicas. Na comparação com anfotericina B, apesar do efeito global ter sido medido como OR (*odds ratio*), o resultado obtido foi similar à presente meta-análise: o tratamento foi favorável à caspofungina (OR 0,25 [0,07-0,85]).

Em outra meta-análise realizada em 2008, a descontinuação por eventos adversos também foi maior para o grupo tratado com anfotericina B lipossomal, com diferença estatisticamente significativa, favorecendo o tratamento com micafungina (RR 0,45 [0,26-0,80]) (GAFTER-GVILI *et al.*, 2008).

4.3.2 Estudos referentes à terapia empírica de antifúngicos em infecções fúngicas invasivas

Foram extraídos dados de um universo de 2601 pacientes recrutados. Com relação às características basais destes pacientes, a média ponderada de idade foi de 42,4 ± 18,3 anos, sendo 57,8% do sexo masculino.

Foram incluídos 7 estudos referentes ao uso empírico de antifúngicos em infecções fúngicas invasivas. Destes, apenas 4 foram incluídos nas análises de eficácia, segurança e tolerabilidade, pois tratavam-se de estudos que possuíam o mesmo grupo controle e intervenção e os mesmos desfechos, passíveis de serem comparados.

Através das análises de sensibilidade realizadas para todas as meta-análises referentes à terapia empírica, evidenciou-se robustez dos resultados obtidos.

As características dos estudos referentes ao uso empírico de antifúngicos em infecções fúngicas invasivas, como o país, número amostral correspondente à somatória do grupo controle e do grupo intervenção, infecção fúngica invasiva avaliada, idade média dos pacientes e porcentagem de sexo masculino estão evidenciados na Tabela 7 a seguir.

TABELA 7 – CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA - TERAPIA EMPÍRICA

Estudo	País	N total	Intervenção*	Controle*	Tempo de tratamento (dias)	Via de administração	Idade média	Sexo masculino (%)
Maertens *et al.* (2010)	Multicêntrico	81	CAS	ANFB-L	11,5 (1-55) [d]	Intravenosa	2-17	NR
Sandler *et al.* (2000)	NR	49	ABCD	ANFB	NR	Intravenosa	6,9 ± 4,2 [b]	59,2
Schuster *et al*. (2008)	Multicêntrico	249	FLU	PCB	12 (1-23) [a]	Oral	52,0 ± 19,0 [b]	77,0
Walsh *et al* .(1999)	Multicêntrico	687	ANFB-L	ANFB	10,4 ± 8,9 [b]	Intravenosa	41,5 (2-80) [d]	54,5
Walsh *et al.* (2004)	Multicêntrico	1095	CAS	ANFB-L	12,8 (11-90) [d]	Intravenosa	50,0 (17-83) [a]	55,7
White *et al.*(1998)	Multicêntrico	196	ABCD	ANFB	8,3 [f]	Intravenosa	1-80 [c]	61,7
Wingard *et al.*(2000)	Multicêntrico	244	ANFB-L	ABLC	8,1 ± 6,5 [b]	Intravenosa	42 ± 20,5 [b]	53,3

FONTE: O autor (2014)

NOTA: NR – não relatado; ABCD – anfotericina B dispersão coloidal; ABLC – complexo lipídico de anfotericina B; ANFB – deoxicolato de anfotericina B (convencional); ANFB-L – anfotericina B lipossomal; CAS - caspofungina; FLU – fluconazol.

[a] Dados apresentados como mediana e faixa etária (range) / [b] Dados apresentados como média e desvio padrão (SD) / [c]Dado apresentado como faixa etária (range) / [d] Dado apresentado como média e faixa etária (range)/ [e] Dado apresentado como mediana/ [f] média / [g] mediana e desvio padrão

4.3.2.1 Sucesso na terapia empírica

Foi possível realizar meta-análises do desfecho de sucesso na terapia empírica a partir de 2 estudos na comparação de anfotericina B dispersão coloidal versus anfotericina B lipossomal (WHITE *et al.*, 1998; SANDLER *et al.*, 2000) e 2 na comparação de caspofungina versus anfotericina B lipossomal (WALSH *et al.*, 2004; MAERTENS *et al.*, 2010), não sendo estatisticamente significativa a diferença entre intervenção e controle avaliados pelos mesmos (Gráfico 8).

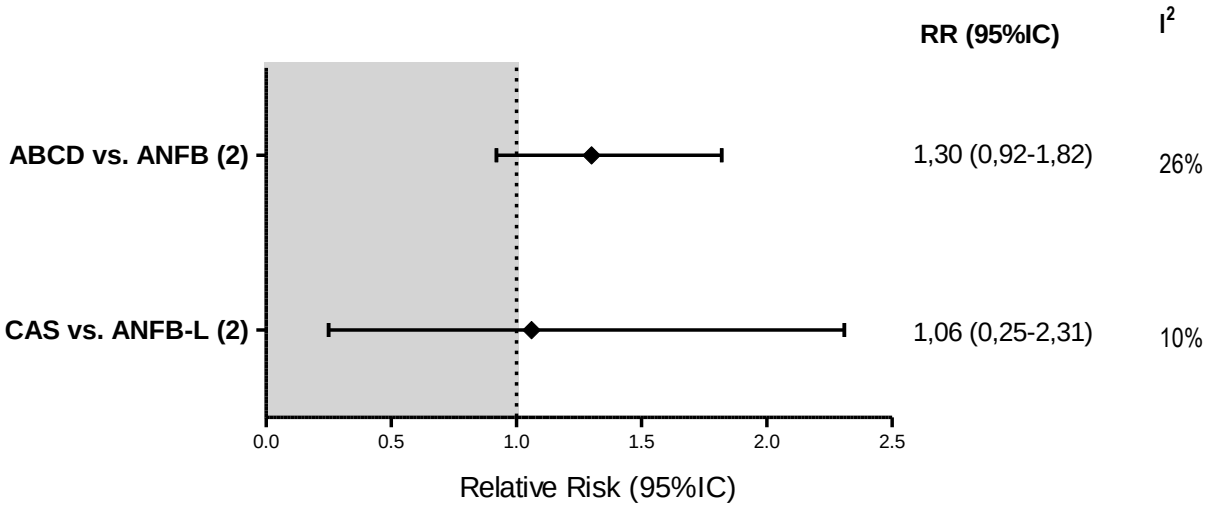


GRÁFICO 8 – RESULTADOS DAS META-ANÁLISES DE TERAPIA EMPÍRICA: SUCESSO NA TERAPIA EMPÍRICA
FONTE: O autor (2014)
NOTA: O quadrado representa a medida de efeito obtida em cada comparação (*relative risk*), sendo a linha horizontal indicativa do intervalo de confiança de 95% encontrado. O fato desta linha horizontal cruzar a linha tracejada ou de nulidade, indica que não há diferença estatisticamente significativa entre os grupos avaliados. Entre parênteses é indicado o número de estudos encontrados para cada comparação avaliada. A área sombreada no gráfico representa o grupo controle, que é o segundo fármaco citado em cada comparação. À direita do gráfico são descritos os valores de RR associado ao seu IC de 95% e o valor de I^2, relativos a cada comparação.

Duas revisões sistemáticas também concluíram que não houve diferença estatisticamente significativa para o desfecho de sucesso na terapia empírica na comparação entre anfotericina B dispersão coloidal versus anfotericina B (OR 1,21 [0,98 – 1,49]) (JOHANSEN; GOTZSCHE, 2000; BARRETT *et al.*, 2003) e entre caspofungina versus anfotericina B lipossomal (RR 1,05 [0,73-1,50]) (GOLDBERG *et al.*, 2008).

4.3.2.2 Eventos adversos

Apesar da anfotericina B dispersão coloidal (ABCD) ter causado mais “calafrios” e “hipóxia”, e ainda, menos “nefrotoxicidade” o efeito global da meta-análise não foi estatisiticamente significativa na comparação com anfotericina B (Gráfico 9).

Na comparação de caspofungina e anfotericina B lipossomal, a diferença é estatisticamente significativa no efeito global de ocorrência de eventos adversos, favorecendo o tratamento com a caspofungina, especialmente na incidência de “calafrios”, “nefrotoxicidade” e “vômito”, que é maior nos pacientes tratados com anfotericina B lipossomal (Apêndice 10).

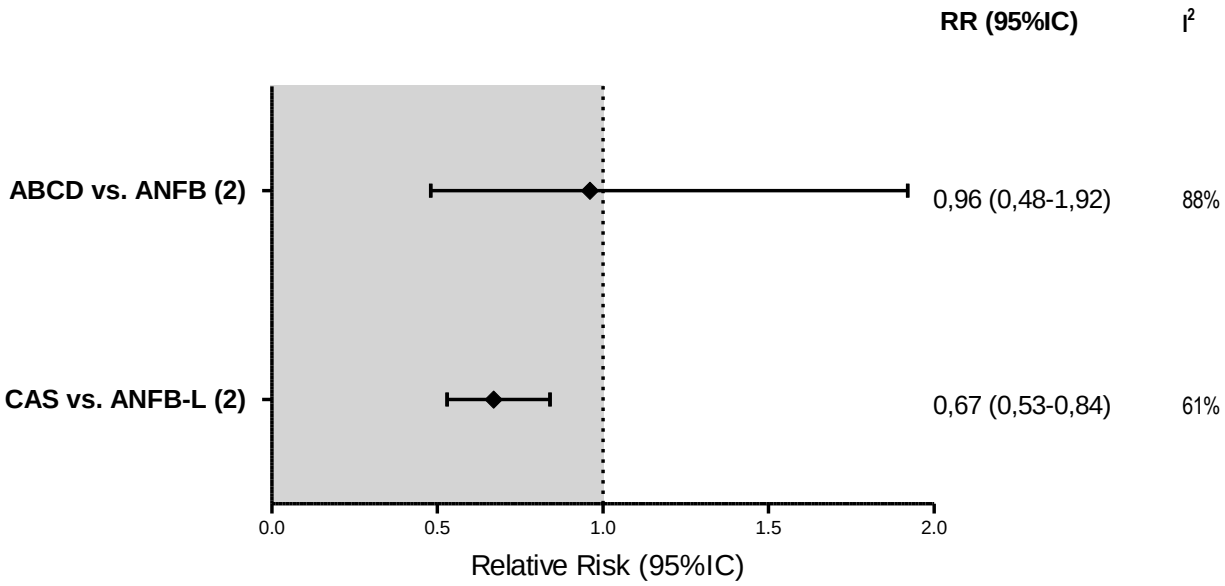


GRÁFICO 9 – RESULTADOS DAS META-ANÁLISES DE TERAPIA EMPÍRICA: EVENTOS ADVERSOS
FONTE: O autor (2014)
NOTA: O quadrado representa a medida de efeito obtida em cada comparação (*relative risk*), sendo a linha horizontal indicativa do intervalo de confiança de 95% encontrado. O fato desta linha horizontal cruzar a linha tracejada ou de nulidade, indica que não há diferença estatisticamente significativa entre os grupos avaliados. Entre parênteses é indicado o número de estudos encontrados para cada comparação avaliada. A área sombreada no gráfico representa o grupo controle, que é o segundo fármaco citado em cada comparação. À direita do gráfico são descritos os valores de RR associado ao seu IC de 95% e o valor de I^2, relativos a cada comparação.

A elevada heterogeneidade apresentada no efeito global da comparação de anfotericina B dispersão coloidal versus anfotericina B (I^2=88%) e caspofungina versus anfotericina B lipossomal (I^2=61%) é justificada por terem sido agrupados diferentes eventos adversos que são apresentados por alguns antifúngicos e outros eventos apresentados por outros.

Na comapração de caspofungina versus anfotericina B lipossomal, com a retirada hipotética do estudo de Walsh *et al.* (2004) do evento adverso de nefrotoxicidade, a heterogeneidade torna-se moderada (I^2=39%). Este efeito observado pode ser justificado pelo fato de que no estudo de Walsh *et al.* (2004), a incidência de nefrotoxicidade no grupo tratado com caspofungina foi 6 vezes maior do que no grupo que recebeu anfotericina B lipossomal, enquanto que no estudo de Maertens *et al.* (2010), a mesma incidência foi 1,6 vezes maior no mesmo grupo de intervenção, ou seja, a incidência de nefrotoxicidade entre caspofungina e anfotericina B lipossomal é semelhante neste estudo (Apêndice 10). Considerando que os pacientes incluídos no estudo de Maertens *et al.* (2010) eram crianças e que Walsh *et al.* (2004) considerou apenas adultos, este resultado levanta a possibilidade de que a nefrotoxicidade induzida pela anfotericina B lipossomal pode não ser clinicamente aparente em crianças em comparação com os adultos que recebem o mesmo fármaco

Johansen *et al.* (2000) considerou ECRs em sua revisão sistemática e avaliou a nefrotoxicidade entre ABCD e anfotericina B convencional. O resultado encontrado pelo estudo demonstra maior ocorrência de nefrotoxicidade no grupo tratado com anfotericina B convencional, com diferença estatisticamente significativa (RR 0,35 [0,23-0,53]).

A revisão sistemática e meta-análise de Goldberg *et al.* (2008) avaliou o número total de eventos adversos entre caspofungina e anfotericina B lipossomal e semelhantemente ao nosso estudo, constatou menor ocorrência destes no grupo tratado com caspofungina (RR 0,79 [0,72–0,87]).

4.3.2.3 Descontinuação por eventos adversos

Não foi possível a elaboração de meta-análise direta para este desfecho na comparação de ABCD versus anfotericina B, pois apenas Sandler *et al.* (2000) apresentou descontinuação por eventos adversos.

Na comparação de caspofungina versus anfotericina B lipossomal, a caspofungina mostrou-se mais tolerável, ou seja, o número de pacientes que descontinuaram por ocorrência de algum evento adverso no grupo tratado com anfotericina B lipossomal foi maior em comparação à caspofungina, como observado no Gráfico 10, a seguir.

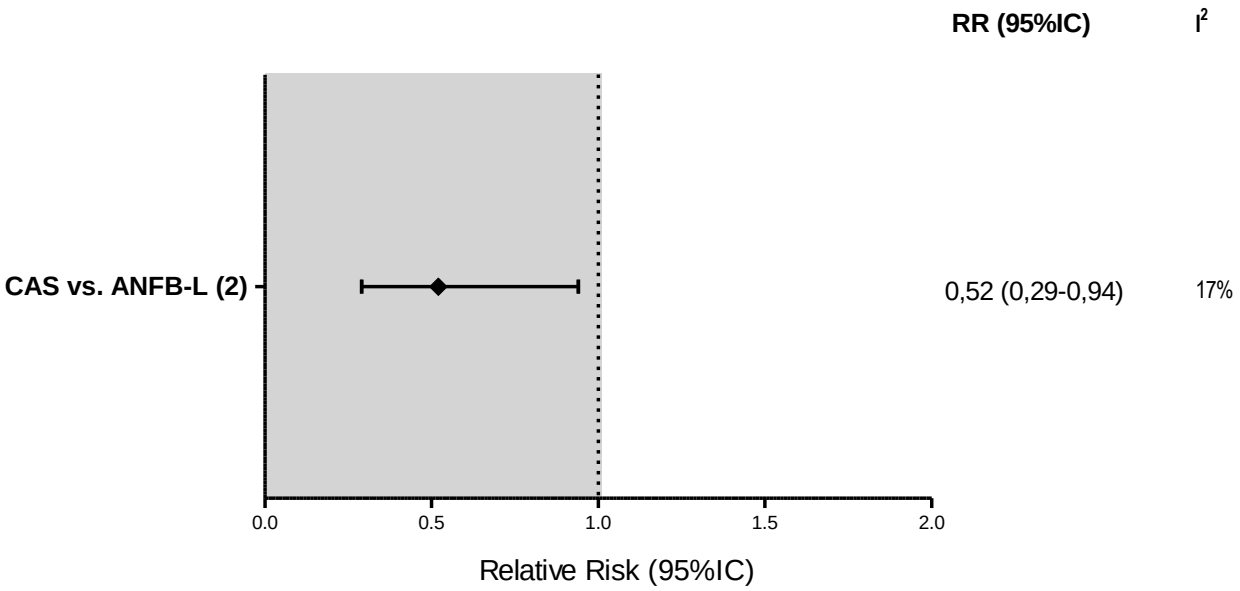


GRÁFICO 10 – RESULTADOS DAS META-ANÁLISES DE TERAPIA EMPÍRICA: DESCONTINUAÇÃO POR EVENTOS ADVERSOS
FONTE: O autor (2014)
NOTA: O quadrado representa a medida de efeito obtida em cada comparação (*relative risk*), sendo a linha horizontal indicativa do intervalo de confiança de 95% encontrado. O fato desta linha horizontal cruzar a linha tracejada ou de nulidade, indica que não há diferença estatisticamente significativa entre os grupos avaliados. Entre parênteses é indicado o número de estudos encontrados para cada comparação avaliada. A área sombreada no gráfico representa o grupo controle, que é o segundo fármaco citado em cada comparação. À direita do gráfico são descritos os valores de RR associado ao seu IC de 95% e o valor de I^2, relativos a cada comparação.

Resultado semelhante foi observado no estudo de Goldberg *et al.* (2008), que detectou menor ocorrência de descontinuação por evento adverso com o uso de caspofungina em comparação à anfotericina B lipossomal (RR 0,60 [0,37–0,95]).

4.3.2.4 Descontinuação por falta de eficácia

Em contrapartida, para o desfecho de descontinuação por falta de eficácia, não foi observada diferença estatisticamente significativa entre anfotericina B lipossomal e caspofungina, ou seja, o número de indivíduos que descontinuaram por não ter observado evidente eficácia entre os fármacos avaliados foi semelhante (Gráfico 11).

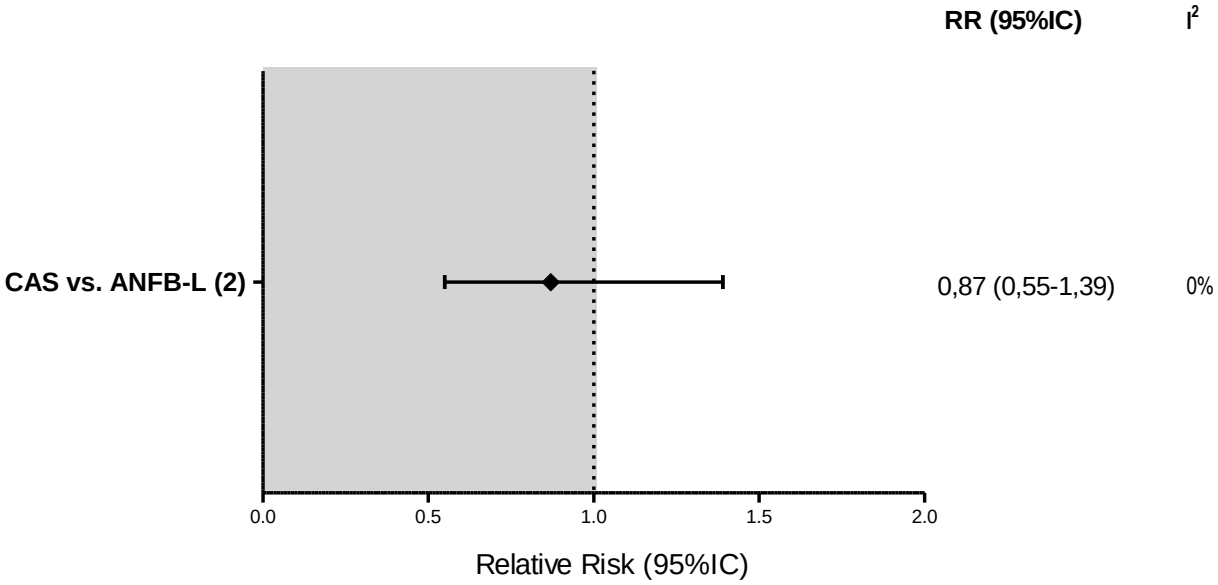


GRÁFICO 11 – RESULTADOS DAS META-ANÁLISES DE TERAPIA EMPÍRICA: DESCONTINUAÇÃO POR FALTA DE EFICÁCIA
FONTE: O autor (2014)
NOTA: O quadrado representa a medida de efeito obtida em cada comparação (*relative risk*), sendo a linha horizontal indicativa do intervalo de confiança de 95% encontrado. O fato desta linha horizontal cruzar a linha tracejada ou de nulidade, indica que não há diferença estatisticamente significativa entre os grupos avaliados. Entre parênteses é indicado o número de estudos encontrados para cada comparação avaliada. A área sombreada no gráfico representa o grupo controle, que é o segundo fármaco citado em cada comparação. À direita do gráfico são descritos os valores de RR associado ao seu IC de 95% e o valor de I^2, relativos a cada comparação.

Nenhuma revisão sistemática e meta-análise existente até o momento, realizou análise de descontinuação por falta de eficácia.

4.3.3 Estudos referentes à profilaxia de infecções fúngicas invasivas

Foram incluídos 47 estudos referentes à profilaxia de infecções fúngicas invasivas, dos quais, 26 tratavam de pacientes com doenças hematológicas, 6 de pacientes portadores do vírus HIV, 5 de pacientes pós-transplante, 4 de neonatos, 3 de pacientes internados em UTI e 3 de pacientes com perfuração abdominal.

Dos 47 estudos foram extraídos dados de 14 comparações e de um universo de 10830 pacientes recrutados. Com relação às características basais destes pacientes, a média ponderada de idade foi de 38,7 ± 22,2 anos, sendo 58,8% do sexo masculino.

As características dos estudos referentes à profilaxia de infecções fúngicas invasivas, como o país, número amostral correspondente à somatória do grupo controle e do grupo intervenção, infecção fúngica invasiva avaliada, idade média dos pacientes e porcentagem de sexo masculino estão evidenciados na Tabela 8, a seguir.

TABELA 8 – CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA – TERAPIA PROFILÁTICA **(CONTINUA)**

PROFILAXIA DE PACIENTES COM DOENÇAS HEMATOLÓGICAS								
Estudo	**País**	**N total**	**Intervenção**	**Controle**	**Tempo de tratamento (dias)**	**Via de administração**	**Idade média (anos)**	**Sexo masculino (%)**
Benhamou *et al.*(1991)	França	125	CET	PCB	30,2 (5,9) [b]	Oral	7 ± 5 [b]	57,5
Brincker *et al.*(1978)	Dinamarca	30	MIC	PCB	NR	Oral	NR	53,3
Brincker *et al.*(1983)	NR	38	CET	PCB	NR	Oral	58,5 [e]	39,5
Goodman *et al.*(1992)	Multicêntrico	356	FLU	PCB	NR	Oral	NR	51,6
Hansen *et al.*(1985)	EUA	56	CET	PCB	30,9 [f]	Oral	NR	NR
Harousseau *et al.* (2000)	Multicêntrico	557	ITR	ANFB	18,5 (1-56)[a]	Oral	48,7 (15-82)[a]	56,4
Huijgens *et al.* (1999)	Holanda	202	ITR	FLU	NR	Oral	NR	59,4
Kelsey *et al.* (1999)	Multicêntrico	161	ANFB-L	PCB	NR	Oral	39,9 (12,2) [b]	62,7
Laverdiere *et al.* (2000)	Canadá	266	FLU	PCB	NR	Intravenosa	46,3 (17-80) [a]	50,2
Menichetti *et al.* (1999)	Multicêntrico	405	ITR	PCB	NR	Oral	17-79[c]	55,8
Nucci *et al.* (2000)	Brasil	210	ITR	PCB	NR	Intravenosa	27,8 (5-67) [a]	51,4
Palmblad *et al.* (1992)	Multicêntrico	107	CET	PCB	NR	Oral	50,5 (15-74) [d]	NR
Rijnders *et al.* (2008)	Holanda	271	ANFB-L	PCB	NR	Inalatória	49,5 (18-74) [a]	58,3
Riley *et al.*(1994)	EUA	35	ANFB	PCB	1,3 (0-12)[a]	Intravenosa	38 (10-52) [a]	36,9
Rotstein *et al.*(1998)	Canadá	274	FLU	PCB	19,5 [e]	Oral	46,4 (17-80) [a]	54,6
Schaffner *et al.*(1995)	Suíça	151	FLU	PCB	23,4 [f]	Intravenosa ou Oral	39,5 ±13 [b]	NR
Slavin *et al.*(1995)	Austrália	300	FLU	PCB	NR	Oral	36,4 (13-65) [d]	58,3
Tollemar *et al.*(1993)	Suécia	76	ANFB-L	PCB	19,5 ± 1,5 [b]	Intravenosa	31,4 (1-53) [a]	57,9
Ullmann *et al.*(2007)	Multicêntrico	600	POS	FLU	78,5 (1-138)[a]	Oral	41,3 (13-72) [a]	65,0
Van-Burik *et al.*(2004)	Multicêntrico	882	MCF	FLU	18,9 (1-51) [a]	Intravenosa	42,5 (0,6-73) [d]	59,8
Vehreschild *et al.*(2007)	Multicêntrico	25	VOR	PCB	13,1 ± 3,8 [b]	Oral	53,6 (18,6) [b]	68
Vreugdenhil *et al.*(1993)	Holanda	92	ITR	PCB	NR	Oral	49,5 ±12,5 [g]	65,3
Wingard *et al*(1987)	EUA	180	MIC	PCB	10,3 ± 6,4 [b]	Intravenosa	39,2 (6-75) [a]	NR
Wingard *et al.*(2010)	NR	600	VOR	FLU	NR	Oral	43 (9-65,7) [a]	55,1
Winston *et al.* (1993)	Multicêntrico	256	FLU	PCB	16,4 (1-72) [a]	Intravenosa ou Oral	43,5 (17-82) [d]	59,0
Young *et al.* (1999)	Multicêntrico	164	FLU	NIS	52,9 (10,6) [b]	Oral	43,2 ± 17 [b]	50,1

TABELA 8 – CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA – TERAPIA PROFILÁTICA **(CONTINUAÇÃO)**

PROFILAXIA DE NEONATOS								
Estudo	**País**	**N total**	**Intervenção**	**Controle**	**Tempo de tratamento (dias)**	**Via de administração**	**Idade média (anos)**	**Sexo masculino (%)**
Kaufman *et al.(*2001)	EUA	100	FLU	PCB	5,2 ± 1,4 [b] sem	Intravenosa	25,6 ± 2,0 [b]	50,0
Latif- *et al.(*2012)	Egito	80	FLU	PCB	NR	Intravenosa	NR	61,3
Manzoni *et al.(*2007)	Itália	322	FLU	PCB	53,7± 25 [b]	Intravenosa ou Oral	29,1 ± 2,4 [b]	50,9
Parikh *et al.(*2007)	Índia	120	FLU	PCB	NR	Intravenosa	32,1 ± 3,2 [b]	51,5
PROFILAXIA DE PACIENTES INTERNADOS EM UTI								
Estudo	**País**	**N total**	**Intervenção**	**Controle**	**Tempo de tratamento (dias)**	**Via de administração**	**Idade média (anos)**	**Sexo masculino (%)**
Ables *et al.(*2000)	Multicêntrico	119	FLU	PCB	27,0 ± 23,2 [b]	IV/VO/VE	44,0 ± 22,0 [b]	68,9
Slotman *et al.* (1987)	EUA	57	CET	PCB	NR	TGI	61,8 [e]	NR
Pelz *et al.(*2001)	EUA	260	FLU	PCB	NR	NR	64,5 (18-92) [a]	50,0
PROFILAXIA DE PACIENTES PORTADORES DO VÍRUS HIV								
Estudo	**País**	**N total**	**Intervenção**	**Controle**	**Tempo de tratamento (dias)**	**Via de administração**	**Idade média (anos)**	**Sexo masculino (%)**
Chariyalertsak *et al.(*2002)	Tailândia	129	ITR	PCB	NR	Oral	33,3 (22-58) [d]	38,0
Chetchotisakd *et al.(*2004)	Tailândia	90	FLU	PCB	NR	Oral	32,6 (20-53) [d]	65,6
McKinsey *et al.(*1999)	EUA	295	ITR	PCB	NR	Oral	36,5 [e]	96,0
Parkes-Ratanshi *et al.(*2011)	Uganda	1519	FLU	PCB	NR	Oral	35,9 [f]	52,5
Smith *et al.(*2001)	Austrália	374	ITR	PCB	417 ± 19 [b]	Oral	37,7 ± 8,5 [b]	93,6
Supparatpinyo *et al.(*1998)	Tailândia	71	ITR	PCB	NR	Oral	29,6 (19-49) [d]	85,9
PROFILAXIA DE PACIENTES COM PERFURAÇÃO INTESTINAL								
Estudo	**País**	**N total**	**Intervenção**	**Controle**	**Tempo de tratamento (dias)**	**Via de administração**	**Idade média (anos)**	**Sexo masculino (%)**
Garbino *et al* (2002)	Suíça	204	FLU	PCB	8,5	Intravenosa	54,4 ± 18,6 [b]	54,4
Sandven *et al* (2002)	Multicêntrico	109	FLU	PCB	NR	Intravenosa	63,9 (13-87) [a]	85,9
Eggiman *et al* (1999)	Suíça	43	FLU	PCB	17 [e]	Intravenosa	NR	68,6

TABELA 8 – CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA – TERAPIA PROFILÁTICA **(CONCLUSÃO)**

PROFILAXIA DE PACIENTES TRANSPLANTADOS									
Estudo	**País**	**Órgão transplantado**	**N total**	**Intervenção**	**Controle**	**Tempo de tratamento (dias)**	**Via de administração**	**Idade média (anos)**	**Sexo masculino (%)**
Drew *et al.* (2004)	EUA	Coração e/ou pulmão	100	ABLC	ANFB	37.0 (1-58) [d]	Inalatória	51.1 ± 13.3 [b]	56.0
Hadley *et al.* (2009)	Multicêntrico	Fígado	68	ANFB-L	FLU	NR	Intravenosa e Oral	49.9 ± 9.1 [b]	63.0
Sharpe *et al.* (2003)	Canadá	Fígado	62	ITR	PCB	13.0 ± 9.4 [b]	Oral	46 [f]	59.0
Tollemar *et al.* (1995)	Suécia e Finlândia	Fígado	77	ANFB-L	PCB	NR	Itravenosa	41.0 (1-67) [d]	50.6
Winston *et al.* (1999)	EUA	Fígado	212	FLU	PCB	NR	Intravenosa seguida de Oral	51(15-75) [d]	55.0

FONTE: O autor (2014)

NOTA: NR – não relatado; ABLC – complexo lipídico de anfotericina B; ANFB – deoxicolato de anfotericina B (convencional); ANFB-L – anfotericina B lipossomal; CET – cetoconazol; FLU – fluconazol; ITR – itraconazol; MCF – micafungina; MIC – miconazol; NIS – nistatina; PCB – placebo; POS – posaconazol; VOR–voriconazol

[a] Dados apresentados como mediana e faixa etária (range) / [b] Dados apresentados como média e desvio padrão (SD) / [c]Dado apresentado como faixa etária (range) / [d] Dado apresentado como média e faixa etária (range)/ [e] Dado apresentado como mediana

Um total de 37 estudos foram incluídos nas análises de eficácia, 17 nas meta-análises de segurança e 18 nas análises de tolerabilidade, pois tratavam-se de estudos que possuíam o mesmo grupo controle e intervenção e os mesmos desfechos, passíveis de serem comparados.

Análises de sensibilidade foram realizadas e confirmaram a robustez dos resultados obtidos em todas as meta-análises referentes à terapia profilática.

4.3.3.1 Incidência de infecções fúngicas invasivas provada

Para avaliação deste desfecho de eficácia na terapia profilática, foram agrupados 18 estudos que fazem a comparação do fluconazol frente ao placebo (GOODMAN *et al.*, 1992; WINSTON *et al.*, 1993; SCHAFFNER; SCHAFFNER, 1995; SLAVIN *et al.*, 1995; EGGIMANN *et al.*, 1999; ROTSTEIN *et al.*, 1999; WINSTON; PAKRASI; BUSUTTIL, 1999; ABLES *et al.*, 2000; LAVERDIERE *et al.*, 2000; KAUFMAN *et al.*, 2001; PELZ, R. K. *et al.*, 2001; GARBINO *et al.*, 2002; SANDVEN *et al.*, 2002; CHETCHOTISAKD *et al.*, 2004; MANZONI *et al.*, 2007; PARIKH *et al.*, 2007; PARKES-RATANSHI *et al.*, 2011; LATIF; SULTAN; MOHAMED, 2012), 8 estudos que fazem a comparação de itraconazol frente ao placebo (VREUGDENHIL *et al.*, 1993; SUPPARATPINYO *et al.*, 1998; MCKINSEY *et al.*, 1999; MENICHETTI *et al.*, 1999; NUCCI *et al.*, 2000; SMITH *et al.*, 2001; CHARIYALERTSAK *et al.*, 2002; SHARPE *et al.*, 2003), 4 estudos que fazem a comparação da anfotericina B lipossomal frente ao placebo (TOLLEMAR *et al.*, 1993; TOLLEMAR *et al.*, 1995; KELSEY *et al.*, 1999; RIJNDERS *et al.*, 2008), 5 estudos que fazem a comparação de cetoconazol frente ao placebo (BRINCKER, 1983; HANSEN *et al.*, 1987; SLOTMAN; BURCHARD, 1987; BENHAMOU *et al.*, 1991; PALMBLAD *et al.*, 1992) e 2 estudos que fazem a comparação de miconazol frente ao placebo (BRINCKER, 1978; WINGARD *et al.*, 1987).

Os antifúngicos fluconazol, itraconazol e anfotericina B apresentaram-se superiores em relação ao placebo, sendo a diferença de eficácia encontrada estatisticamente significativa no resultado global da meta-análise. Em contrapartida,

não houve diferença estatisticamente significativa na comparação de cetoconazol e de miconazol frente ao placebo. Estes resultados podem ser observados no Gráfico 12.

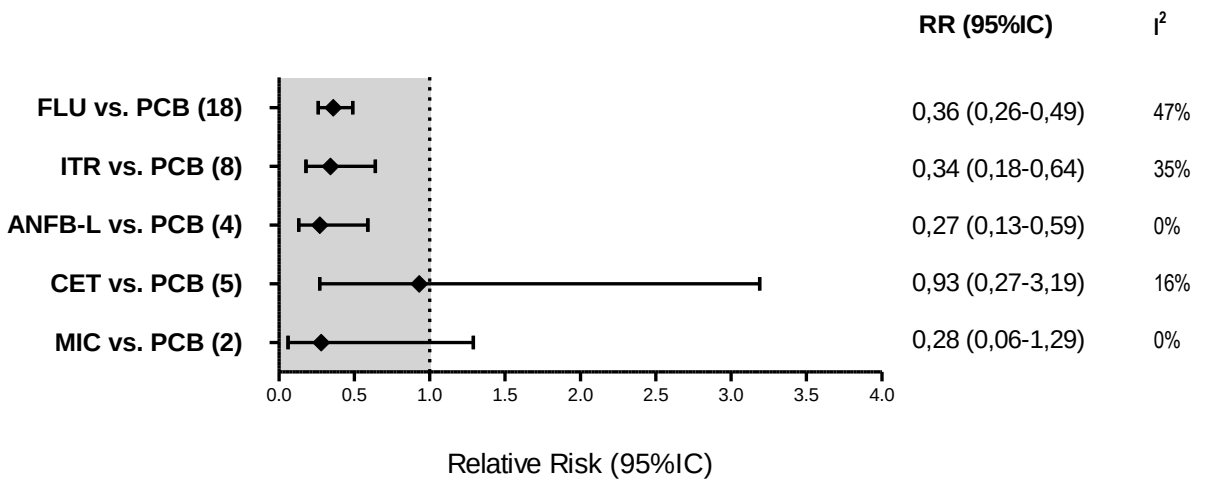


GRÁFICO 12 – RESULTADOS DAS META-ANÁLISES DE PROFILAXIA: INCIDÊNCIA DE IFI PROVADA
FONTE: O autor (2014)
NOTA: O quadrado representa a medida de efeito obtida em cada comparação (*relative risk*), sendo a linha horizontal indicativa do intervalo de confiança de 95% encontrado. O fato desta linha horizontal cruzar a linha tracejada ou de nulidade, indica que não há diferença estatisticamente significativa entre os grupos avaliados. Entre parênteses é indicado o número de estudos encontrados para cada comparação avaliada. A área sombreada no gráfico representa o grupo controle, que é o segundo fármaco citado em cada comparação. À direita do gráfico são descritos os valores de RR associado ao seu IC de 95% e o valor de I^2, relativos a cada comparação.

Resultados semelhantes foram observados em meta-análises diretas, cuja diferença foi estatisticamente significativa entre fluconazol versus placebo (RR 0,23 [0.11-0.46]) (CLERIHEW; AUSTIN; MCGUIRE, 2008); (RR 0,36 [0,15-0,89]) (BLYTH *et al.*, 2012); (RR 0,25 [0,07-0,87]) (CHANG *et al.*, 2005) e entre itraconazol versus placebo (RR 0,12 [0,03-0,51]) (CHANG *et al.*, 2005) para o desfecho de incidência de IFI provada.

Na comparação de anfotericina B lipossomal frente ao placebo, em uma meta-análise realizada em 2007 (ROBENSHTOK *et al.*, 2007), observou-se um resultado divergente ao apresentado em nosso estudo, pois a diferença não foi estatisticamente significativa entre anfotericina B lipossomal e placebo (RR 0,47 [0,19-1,14]). Este mesmo estudo também observou que não houve diferença

estatiscamente significativa na incidência de IFI provada entre os grupos tratados com cetoconazol e placebo (RR 1,08 [0,56-2,08]).

4.3.3.2 Mortalidade relacionada à IFI

Para avaliação deste desfecho de eficácia foram agrupados 4 estudos que compararam fluconazol versus placebo (GOODMAN *et al.*, 1992; SCHAFFNER; SCHAFFNER, 1995; SLAVIN *et al.*, 1995; ROTSTEIN *et al.*, 1999) 3 que compararam itraconazol versus placebo (VREUGDENHIL *et al.*, 1993; MENICHETTI *et al.*, 1999; NUCCI *et al.*, 2000) 3 que compararam anfotericina B lipossomal versus placebo (TOLLEMAR *et al.*, 1993; KELSEY *et al.*, 1999; RIJNDERS *et al.*, 2008) e 2 que compararam cetoconazol versus placebo (BRINCKER, 1983; PALMBLAD *et al.*, 1992).

Foi observada diferença estatisticamente significativa para o desecho de mortalidade relacionada à IFI apenas na meta-análise da comparação entre fluconazol e placebo, favorecendo a profilaxia com fluconazol. Para as demais comparações, o mesmo não foi observado (Gráfico 13).

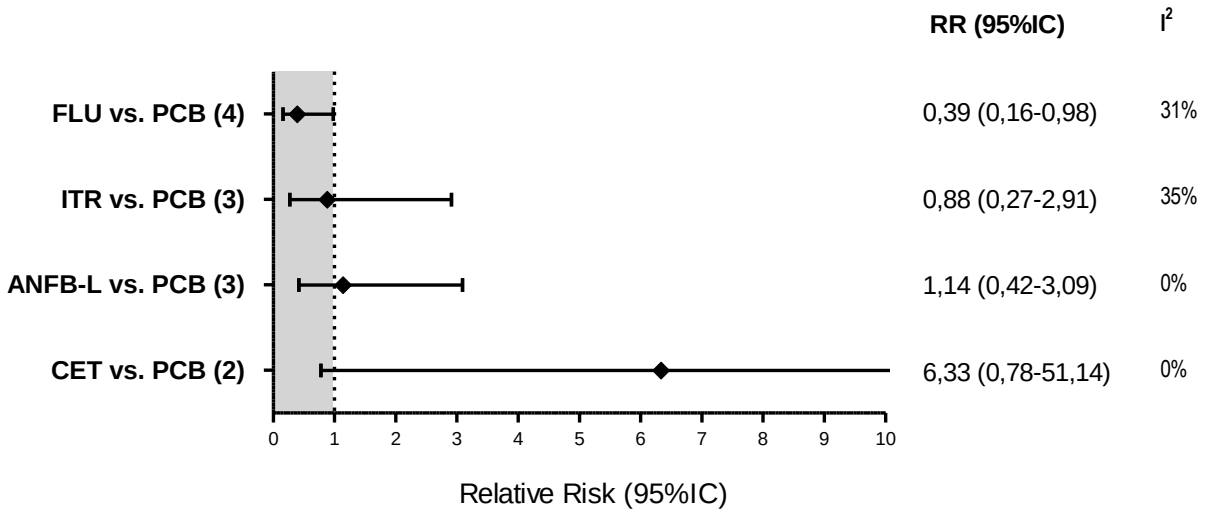


GRÁFICO 13– RESULTADOS DAS META-ANÁLISES DE PROFILAXIA: MORTALIDADE RELACIONADA À IFI
FONTE: O autor (2014)
NOTA: O quadrado representa a medida de efeito obtida em cada comparação (*relative risk*), sendo a linha horizontal indicativa do intervalo de confiança de 95% encontrado. O fato desta linha horizontal

cruzar a linha tracejada ou de nulidade, indica que não há diferença estatisticamente significativa entre os grupos avaliados. Entre parênteses é indicado o número de estudos encontrados para cada comparação avaliada. A área sombreada no gráfico representa o grupo controle, que é o segundo fármaco citado em cada comparação. À direita do gráfico são descritos os valores de RR associado ao seu IC de 95% e o valor de I^2, relativos a cada comparação. Note que os intervalos de confiança obtidos com o agrupamento dos estudos comparando cetoconazol com placebo ultrapassaram a escala do gráfico.

O resultado obtido em uma meta-análise através de MTC (PECHLIVANOGLOU *et al.*, 2013) corrobora este resultado, pois a diferença entre fluconazol e placebo foi estatisticamente significativa (RR 0,38 [0,16-0,83]) para o mesmo desfecho, apresentando maior mortalidade em pacientes utilizando placebo.

Além disso, outras três meta-análises realizadas não apresentaram diferença estatisticamente significativa entre itraconazol e placebo no desfecho de mortalidade relacionada (RR 1,08 [0,32–3,93]) (ROBENSHTOK *et al.*, 2007), (RR 1.00 [0.40 to 2.49]) (ROBENSHTOK *et al.*, 2007; PECHLIVANOGLOU *et al.*, 2013), e entre cetoconazol e placebo (RR 6,43 [0,80-51,55]) (ROBENSHTOK *et al.*, 2007).

Os resultados de duas meta-análises (ROBENSHTOK *et al.*, 2007; PECHLIVANOGLOU *et al.*, 2013) foram estatisticamente diferentes na comparação de anfotericina B lipossomal e placebo, com RR 0,29 (0,10-0,87) e RR 0,18 (0,03-0,70), respectivamente, evidenciando maior número de morte relacionada à IFI no grupo tratado com anfotericina B lipossomal. Estes estudos incluíram na meta-análise um ensaio clínico randomizado não-controlado e “open-label” (PENACK *et al.*, 2006) e, apesar da ausência de heterogeneidade, este estudo pode ter influenciado no resultado, uma vez que foi o único que apresentou diferença significativa na mortalidade relacionada entre a anfotericina B e placebo entre os estudos incluídos na meta-análise (RR 0,19 [0,04 to 0,86]).

4.3.3.3 Eventos adversos

A fim de avaliar a segurança, foram incluídos na meta-análises 8 estudos que compararam fluconazol versus placebo (GOODMAN *et al.*, 1992; WINSTON *et al.*, 1993; SLAVIN *et al.*, 1995; EGGIMANN *et al.*, 1999; ROTSTEIN *et al.*, 1999; WINSTON, D. J.; PAKRASI, A.; BUSUTTIL, R., 1999; GARBINO *et al.*, 2002;

PARKES-RATANSHI *et al.*, 2011), 7 que compararam itraconazol versus placebo (VREUGDENHIL *et al.*, 1993; SUPPARATPINYO *et al.*, 1998; MCKINSEY *et al.*, 1999; MENICHETTI *et al.*, 1999; NUCCI *et al.*, 2000; SMITH *et al.*, 2001; CHARIYALERTSAK *et al.*, 2002) e 2 que compararam anfotericina B lipossomal versus placebo (TOLLEMAR *et al.*, 1993; KELSEY *et al.*, 1999).

Não há até o momento, estudos que avaliem eventos adversos na comparação de cetoconazol ou miconazol frente ao placebo.

Dentre os eventos adversos avalidos incluiu-se: anemia, febre, náusea, vômito, nefrotoxicidade, diarreia, dor abdominal, dor de cabeça/tontura, rash cutâneo, aumento de creatinina e aumento de enzimas hepáticas (Apêndice 10).

Através do resultado do efeito global da meta-análise, observou-se que não há diferença estatisticamente significativa entre fluconazol, itraconazol ou anfotericina B lipossomal frente ao placebo nos eventos adversos (Gráfico 14).

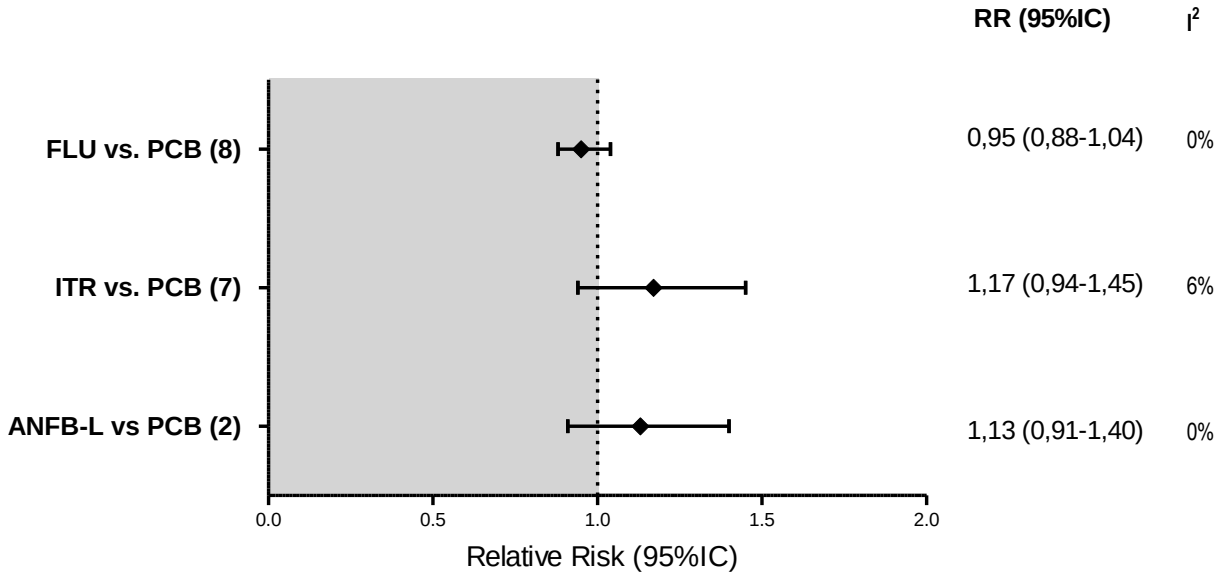


GRÁFICO 14 – RESULTADOS DAS META-ANÁLISES DE PROFILAXIA: EVENTOS ADVERSOS
FONTE: O autor (2014)
NOTA: O quadrado representa a medida de efeito obtida em cada comparação (*relative risk*), sendo a linha horizontal indicativa do intervalo de confiança de 95% encontrado. O fato desta linha horizontal cruzar a linha tracejada ou de nulidade, indica que não há diferença estatisticamente significativa entre os grupos avaliados. Entre parênteses é indicado o número de estudos encontrados para cada comparação avaliada. A área sombreada no gráfico representa o grupo controle, que é o segundo fármaco citado em cada comparação. À direita do gráfico são descritos os valores de RR associado ao seu IC de 95% e o valor de I^2, relativos a cada comparação.

4.3.3.4 Descontinuação por eventos adversos

Em relação às interrupções do tratamento devido à ocorrência de eventos adversos, 5 estudos comparando fluconazol versus placebo (GOODMAN *et al.*, 1992; WINSTON *et al.*, 1993; ABLES *et al.*, 2000; GARBINO *et al.*, 2002; PARKES-RATANSHI *et al.*, 2011), 6 comparando itraconazol versus placebo (VREUGDENHIL *et al.*, 1993; MCKINSEY *et al.*, 1999; MENICHETTI *et al.*, 1999; NUCCI *et al.*, 2000; SMITH *et al.*, 2001; CHARIYALERTSAK *et al.*, 2002), 3 comparando anfotericina B lipossomal versus placebo (TOLLEMAR *et al.*, 1993; TOLLEMAR *et al.*, 1995; KELSEY *et al.*, 1999) e 4 comparando cetoconazol versus placebo (BRINCKER, 1983; HANSEN *et al.*, 1987; BENHAMOU *et al.*, 1991; PALMBLAD *et al.*, 1992), avaliaram este desfecho.

A diferença entre fluconazol, itraconazol, anfotericina B ou cetoconazol em relação ao placebo não foi estatisticamente significativa para o desfecho de descontinuação por eventos adversos (Gráfico 15). Além disso, observou-se que descontinuaram o tratamento por ocorrência de evento adverso, um total de 212 pacientes que receberam antifúngicos e 183 pacientes que receberam placebo (Apêndice 10).

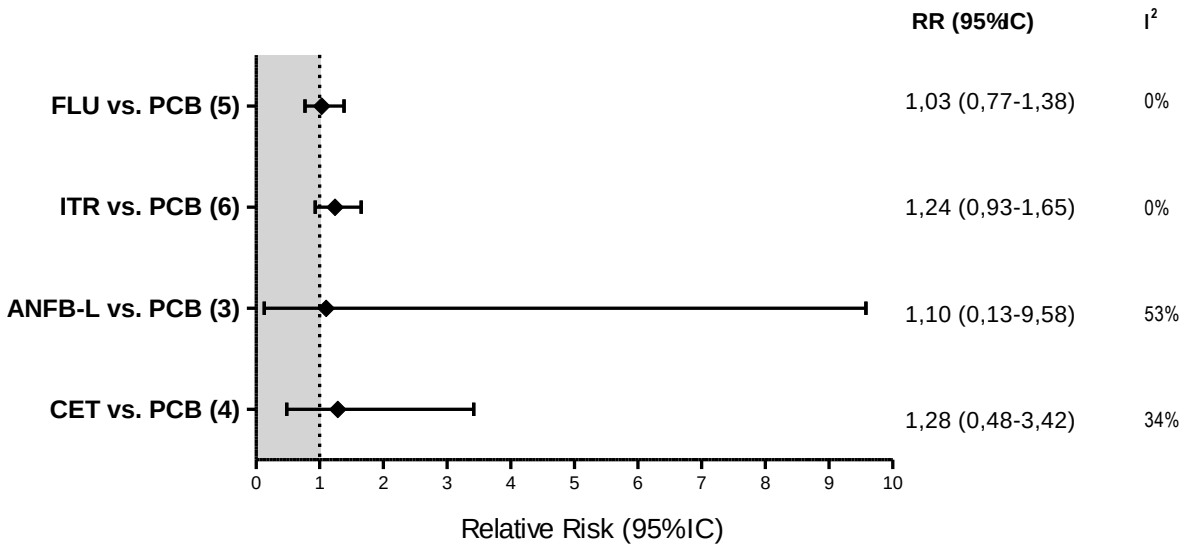


GRÁFICO 15 - RESULTADOS DAS META-ANÁLISES DE PROFILAXIA: DESCONTINUAÇÃO POR EVENTOS ADVERSOS
FONTE: O autor (2014)
NOTA: O quadrado representa a medida de efeito obtida em cada comparação (*relative risk*), sendo a linha horizontal indicativa do intervalo de confiança de 95% encontrado. O fato desta linha horizontal

cruzar a linha tracejada ou de nulidade, indica que não há diferença estatisticamente significativa entre os grupos avaliados. Entre parênteses é indicado o número de estudos encontrados para cada comparação avaliada. A área sombreada no gráfico representa o grupo controle, que é o segundo fármaco citado em cada comparação. À direita do gráfico são descritos os valores de RR associado ao seu IC de 95% e o valor de I^2, relativos a cada comparação.

A heterogeneidade entre os estudos que compararam anfotericina B lipossomal frente ao placebo apresentou-se alta. Com a retirada hipotética de Tollemar *et al.* (1993), o valor de I^2 reduziu de 53% a 0%. A hipótese gerada para esta heterogeneidade consiste no tempo de tratamento, já que para o estudo de Tollemar *et al*. (1993), os pacientes com doenças hematológicas receberam anfotericina B por uma média de 21 dias, enquanto no estudo de Tollemar *et al*. (1995) os pacientes receberam a terapia no dia do transplante e por 5 dias consecutivos. A descontinuação por eventos adversos por anfotericina B foi maior no estudo de Tollemar *et al*. (1993) justamente pelo tempo em que os pacientes receberam o medicamento, já que com um tempo prolongado de terapia é possível observar um número maior de eventos adversos e maior resistência pelos pacientes em recebê-lo. O estudo de Kelsey *et al.* (1999) não relatou o tempo de tratamento.

A descontinuação por eventos adversos também foi semelhante entre fluconazol e placebo (RR 0,75 [0,22-2,58]) e entre itraconazol e placebo (1,48 [0,59-3,70]) em outras meta-análises que avaliaram este desfecho (CHANG *et al.*, 2005; HO *et al.*, 2005), uma vez que não foi observada diferença estatisticamente significativa entre os grupos avaliados.

4.4 META-ANÁLISE DE MÚLTIPLOS TRATAMENTOS (*MIXED TREATMENT COMPARISON*)

As meta-análises de múltiplos tratamentos (MTC) foram realizadas com a finalidade de estabelecer comparações entre os antifúngicos sistêmicos. Essas comparações são oriundas de método estatístico, utilizando-se um comparador comum da rede formada e fornece estimativas do efeito de cada intervenção uns em

relação aos outros, quer terem sido ou não diretamente comparados nos ensaios clínicos (DIAS *et al.*, 2010).

Neste sentido, justifica-se a realização de MTC, pelo fato de que há poucos estudos *head to head* (fármaco-fármaco) na avaliação da eficácia de antifúngicos como terapia profilática (RILEY *et al.*, 1994; HUIJGENS *et al.*, 1999; KELSEY *et al.*, 1999; YOUNG *et al.*, 1999; HAROUSSEAU *et al.*, 2000; DREW *et al.*, 2004; VAN BURIK *et al.*, 2004; ULLMANN *et al.*, 2007; VEHRESCHILD *et al.*, 2007; HADLEY *et al.*, 2009; WINGARD *et al.*, 2010), o que impossibilitou a realização de outras meta-análises diretas referente à terapia empírica no presente trabalho, sendo apresentada apenas meta-análises cujo grupo controle é o placebo. Além disso, muitos antifúngicos não puderam ser avaliados pela meta-análise direta convencional, pelo fato de que apenas um estudo incluído na revisão sistemática fez determinada comparação. Desta forma, apenas fluconazol, itraconazol, anfotericina B lipossomal, miconazol e cetoconazol puderam ser comparados ao placebo por meio de meta-análise direta.

Destarte, serão evidenciadas a seguir, comparações diretas, indiretas e mistas de antifúngicos avaliados em ECRs duplo-cegos na terapia profilática, cujo desfecho de eficácia é um desfecho negativo: incidência de IFI provada. Além disso, será apresentado também um ranqueamento para estabelecer qual a melhor e a pior terapia.

4.4.1. Incidência de IFI provada

O Quadro a seguir (Quadro 8), demonstra o efeito global para cada comparação entre antifúngicos apresentados em *odds ratio* (OR) e Intervalos de Credibilidade (ICr). Os resultados de eficácia obtidos para as 36 comparações possíveis para o desfecho de incidência de IFI provada também estão expressas.

Observa-se que foi encontrada diferença estatisticamente significativa para o desfecho de incidência de IFI provada, favorecendo o tratamento com os antifúngicos: anfotericina B lipossomal, fluconazol, posaconazol e voriconazol quando comparados ao placebo ou cetoconazol.

ANFB	0,50 (0,08, 3,33)	5,20 (0,54, 50,07)	0,63 (0,08, 4,66)	0,69 (0,22, 2,14)	0,50 (0,04, 5,70)	2,10 (0,44, 10,01)	0,35 (0,04, 3,44)	0,26 (0,02, 2,89)
1,99 (0,30, 13,11)	**ANFB-L**	**10,32* (1,36, 78,30)**	1,25 (0,25, 6,16)	2,01 (0,52, 7,79)	0,99 (0,12, 8,32)	**4,18* (1,38, 12,61)**	0,70 (0,10, 4,81)	0,52 (0,07, 4,12)
0,19 (0,02, 1,85)	**0,10* (0,01, 0,74)**	**CET**	**0,12* (0,02, 0,95)**	0,20 (0,03, 1,26)	0,10 (0,01, 1,20)	0,40 (0,08, 2,14)	**0,07* (0,01, 0,68)**	**0,05* (0,00, 0,57)**
1,59 (0,21, 11,79)	0,80 (0,16, 3,95)	**8,26* (1,05, 65,13)**	**FLU**	1,61 (0,49, 5,35)	0,79 (0,18, 3,43)	**3,78* (2,23, 6,39)**	0,56 (0,19, 1,67)	0,42 (0,10, 1,68)
1,45 (0,47, 4,52)	0,50 (0,13, 1,92)	5,12 (0,80, 32,99)	0,62 (0,19, 2,06)	**ITR**	0,49 (0,08, 3,10)	2,07 (0,96, 4,49)	0,35 (0,07, 1,73)	0,26 (0,04, 1,59)
2,00 (0,18, 22,84)	1,01 (0,12, 8,45)	10,40 (0,84, 129,38)	1,26 (0,29, 5,44)	2,03 (0,32, 12,77)	**MCF**	4,21 (0,67, 26,60)	0,70 (0,11, 4,34)	0,53 (0,07, 4,02)
0,48 (0,10, 2,26)	**0,24* (0,08, 0,72)**	2,47 (0,47, 13,08)	**0,26* (0,16, 0,45)**	0,48 (0,22, 1,04)	0,24 (0,04, 1,50)	**PCB**	**0,17* (0,03, 0,82)**	**0,08* (0,01, 0,81)**
2,84 (0,29, 27,79)	1,43 (0,21, 9,86)	**14,78* (1,47, 148,58)**	1,79 (0,60, 5,32)	2,88 (0,58, 14,40)	1,42 (0,23, 8,77)	**5,98* (1,21, 29,45)**	**POS**	0,75 (0,13, 4,42)
3,79 (0,35, 41,53)	1,91 (0,24, 15,04)	**19,71* (1,74, 222,66)**	2,38 (0,60, 9,53)	3,85 (0,63, 23,52)	1,90 (0,25, 14,43)	**12,27* (1,24, 121,48)**	1,33 (0,23, 7,86)	**VOR**

QUADRO 8 – META-ANÁLISE DE MÚLTIPLOS TRATAMENTOS PARA O DESFECHO DE EFICÁCIA: INCIDÊNCIA DE IFI PROVADA
FONTE: O autor (2014)
NOTA: Os fármacos são reportados em ordem alfabética. Os valores apresentados correspondem ao *odds ratio* associado ao seu intervalo de credibilidade (ICr). Um valor de OR menor que 1 favorece a o fármaco que está na COLUNA (na vertical). Um valor de OR maior que 1 favorece o fármaco que está na LINHA (na horizontal).
* Diferença estatisticamente significativa entre os fármacos avaliados
ANFB - anfotericina B convencional; ANFB-L - anfotericina B lipossomal; CET - cetoconazol; FLU - fluconazol; ITR - itraconazol; MCF - micafungina; PCB - placebo; POS - posaconazol; VOR - voriconazol.
Não são apresentados valores para anfotericina B dispersão coloidal (ABCD), anidulafungina (ANI) e caspofungina (CAS) pois não foram encontrados estudos com o desfecho de incidência de IFI provada em estudos de profilaxia, não sendo possível realizar comparações indiretas com estes fármacos.

A análise da consistência refere-se à similaridade existente entre as evidências diretas e indiretas obtidas por meio de diferentes fontes para uma mesma comparação. A avaliação destes fatores é primordial para assegurar que os resultados das comparações indiretas e mistas são válidos e foram interpretados corretamente (LUMLEY, 2002; ELLIOTT; MEYER, 2007; COOPER *et al.*, 2009; DONEGAN *et al.*, 2010). A técnica de *node splitting* é uma forma de avaliar a sensibilidade e foi utilizada para verificar a consistência dos resultados fornecidos pelo tratamento estatístico dos dados nas meta-análises diretas e indiretas (DIAS *et al.*, 2010). Esta técnica fornece um efeito global misto que é a comparação entre os resultados de comparações diretas e indiretas, apresentando o grau de concordância entre os resultados da MTC. Se os valores de p apresentarem-se menores que 0,05 entre as comparações, significa que há inconsistência. A tabela a seguir apresenta os resultados das comparações diretas, indiretas, mista (relação entre as meta-análises diretas e indiretas) e o valor de p pela técnica de *node splitting* (Tabela 9).

TABELA 9 - RESULTADOS DE COMPARAÇÕES DIRETAS, INDIRETAS E MISTAS SEGUNDO A ANÁLISE DE NODE-SPLITTING PARA O DESFECHO INCIDÊNCIA DE INFECÇÃO FÚNGICA INVASIVA PROVADA

Comparação	Direta	Indireta	Mista	p
Anfotericina B convencional vs itraconazol	-0,60 (-1,91, 0,74)	0,49 (-1,60, 3,00)	-0,33 (-1,36, 0,78)	0.36
Anfotericina B convencional vs placebo	1,21 (-0,76, 3,40)	0,14 (-1,34, 1,69)	0,46 (-0,63, 1,71)	0.40
Anfotericina B lipossomal vs fluconazol	0.02 (-2.09, 2.21)	0.60 (-0.73, 2.08)	0.39 (-0.73, 1.58)	0.65
Anfotericina B lipossomal vs placebo	1.91 (0.68, 3.39)	1.33 (-0.89, 3.52)	1.72 (0.67, 2.89)	0.64
Fluconazol vs itraconazol	0,02 (-1,83, 1,74)	0,69 (-0,30, 1,64)	-0,54 (-0,34, 1,29)	0.49
Fluconazol vs placebo	1,33 (0,77, 1,91)	1,26 (-0,43, 3,05)	1,32 (0,81, 1,83)	0.95
Fluconazol vs voriconazol	-0,66 (-2,33, 0,80)	-21,33 (-38,36, -4,35)	-0,81 (-2,33, 0,38)	0.00*****
Itraconazol vs placebo	0,56 (-0,25, 1,42)	1,52 (0,10, 2,98)	0,79 (0,14, 1,55)	0.95
Placebo vs voriconazol	-17,49 (-53,60, -2,64)	-1,90 (-3,36, -0,30)	-2,13 (-3,70, -0,88)	0.03*****

FONTE: O autor (2014)

NOTA: Os valores representados correspondem ao logaritmo do *odds ratio* (por isso o valor muitas vezes pode ser negativo) associado ao seu intervalo de credibilidade (ICr) encontrado para cada comparação.

***** Um valor de p <0,05 indica significância estatística.

O valor da meta-análise direta é evidentemente diferente do valor da meta-análise indireta, uma vez que esta aborda tratamentos que nunca foram comparados uns com os outros *head to head* (fármaco-fármaco) (A ou B), mas sim a um comparador comum (A+C; B+C). Desta forma, uma comparação de tratamento indireto (entre A+B) pode utilizar os efeitos relativos dos dois tratamentos contra o comparador comum, não sendo, portanto, o efeito absoluto de um tratamento com o outro (JANSEN *et al.*, 2011).

Com base na tabela 8 apresentada, foi encontrada incoerência nos resultados obtidos por meio da comparação direta com aqueles obtidos indiretamente para as comparações efetuadas entre fluconazol e voriconazol (p=0,00) e placebo e voriconazol (p=0,03), segundo o desfecho incidência de IFI provada, tornando-se questionável sua validade.

A inconsistência encontrada entre estimativas diretas e indiretas pode ser resultante de muitas causas, como presença de vieses nas comparações diretas, heterogeneidade clinicamente relevante entre ensaios clínicos comparados diretamente e, ainda, pode ser devido ao próprio acaso (SONG *et al.*, 2009). As características clínicas e metodológicas dos ECRs envolvendo voriconazol (VEHRESCHILD *et al.*, 2007; WINGARD *et al.*, 2010) foram revistas e o único motivo pelo qual pode-se sugerir uma inconsistência é pelo tamanho amostral, visto que na comparação com placebo (VEHRESCHILD *et al.*, 2007), apenas 15 pacientes foram avaliados no grupo intervenção e 10 no grupo placebo. No entanto, o mesmo não acontece no estudo que compara voriconazol com fluconazol (WINGARD *et al.*, 2010). Embora saibamos que comparações indiretas são necessárias apenas quando comparações diretas não estão disponíveis, é importante ter em mente que a evidência indireta contribui para o total do corpo de evidências. Os resultados da evidência indireta combinados com a evidência direta podem reforçar a avaliação entre os tratamentos avaliados diretamente.

Através da técnica de MTC, também é possível realizar uma estimativa probabilística de ranqueamento entre os antifúngicos analisados para o desfecho de incidência de IFI provada, que é apresentado no Quadro 9 a seguir.

	Rank 1	Rank 2	Rank 3	Rank 4	Rank 5	Rank 6	Rank 7	Rank 8	Rank 9
CET	**0,85**	0,09	0,03	0,02	0,01	0	0	0	0
PCB	0,1	**0,68**	0,2	0,01	0	0	0	0	0
ANFB	0,04	0,19	**0,41**	0,2	0,08	0,04	0,03	0,01	0
ITR	0	0,01	0,21	**0,51**	0,17	0,06	0,21	0,01	0
FLU	0	0	0,02	0,06	**0,28**	0,4	0,03	0,03	0
ANFB-L	0	0,01	0,05	0,09	0,21	**0,2**	0,2	0,16	0,09
MCF	0,01	0,02	0,06	0,08	0,17	0,15	**0,21**	0,18	0,13
POS	0	0	0,02	0,02	0,05	0,09	0,2	**0,38**	0,25
VOR	0	0	0,01	0,01	0,03	0,06	0,13	0,23	**0,52**

QUADRO 9 - RANKING: INCIDÊNCIA DE IFI PROVADA
FONTE: O autor (2014)
NOTA: ANFB - anfotericina B convencional; ANFB-L - anfotericina B lipossomal; CET - cetoconazol; FLU - fluconazol; ITR - itraconazol; MCF - micafungina; PCB - placebo; POS - posaconazol; VOR - voriconazol.
Os valores são dados em probabilidades de cada tratamento ocupar a posição de 1 a 9, Inicia-se a avaliação de probabilidade do primeiro lugar até o último, sendo que o uma vez estabelecido a colocação para um tratamento, o mesmo não pode se repetir para as demais colocações. Neste caso, como trata-se de um desfecho negativo, o primeiro lugar tem maior probabilidade de causar IFI provada, sendo, portanto, o MENOS eficaz, de acordo com o desfecho avaliado. O último lugar é aquele que tem maior probabildiade de causar MENOS IFI provada, sendo, portanto, MAIS EFICAZ, de acordo com o desfecho avaliado. Ou seja o ranking 1 é a pior terapia profilática e 9 a melhor terapia profilática.

Por meio da análise combinada de comparações diretas e indiretas, obteve-se um ranqueamento dos fármacos, exibindo-se a probabilidade de cada um de ser a melhor e a pior terapia. O voriconazol e o posaconazol foram os fármacos que apresentaram maior probabilidade de ser o melhor tratamento, uma vez que ocuparam a posição 9 e 8 do ranking, respectivamente. Por outro lado, o cetoconazol (85%) e o placebo (68%) foram os que tiveram maior probabilidade de incidência de IFI provada sendo, portanto, considerados os piores tratamentos.

A MTC de Pechlivanoglou *et al.* (2013), citada anteriormente, também promoveu um ranqueamento para definir a melhor e a pior terapia. O posaconazol (35%) e voriconazol (25%) foram consideradas as melhores terapias, enquanto itraconazol (0%), fluconazol (0%) e placebo (0%) foram consideradas as piores. As diferenças observadas com os nossos resultados provavelmente se devem ao fato de Pechlivanoglou *et al.* (2013) ter excluído ECRs que avaliassem cetoconazol ou anfotericina B, por considerar que estes antifúngicos não são recomendados ou considerados pelos *guidelines* para profilaxia de IFI.

Nos gráficos a seguir (Figura 6), é apresentada a probabilidade de ranqueamento de cada fármaco para o desfecho de eficácia de incidência de IFI provada, de uma maneira mais elucidativa.

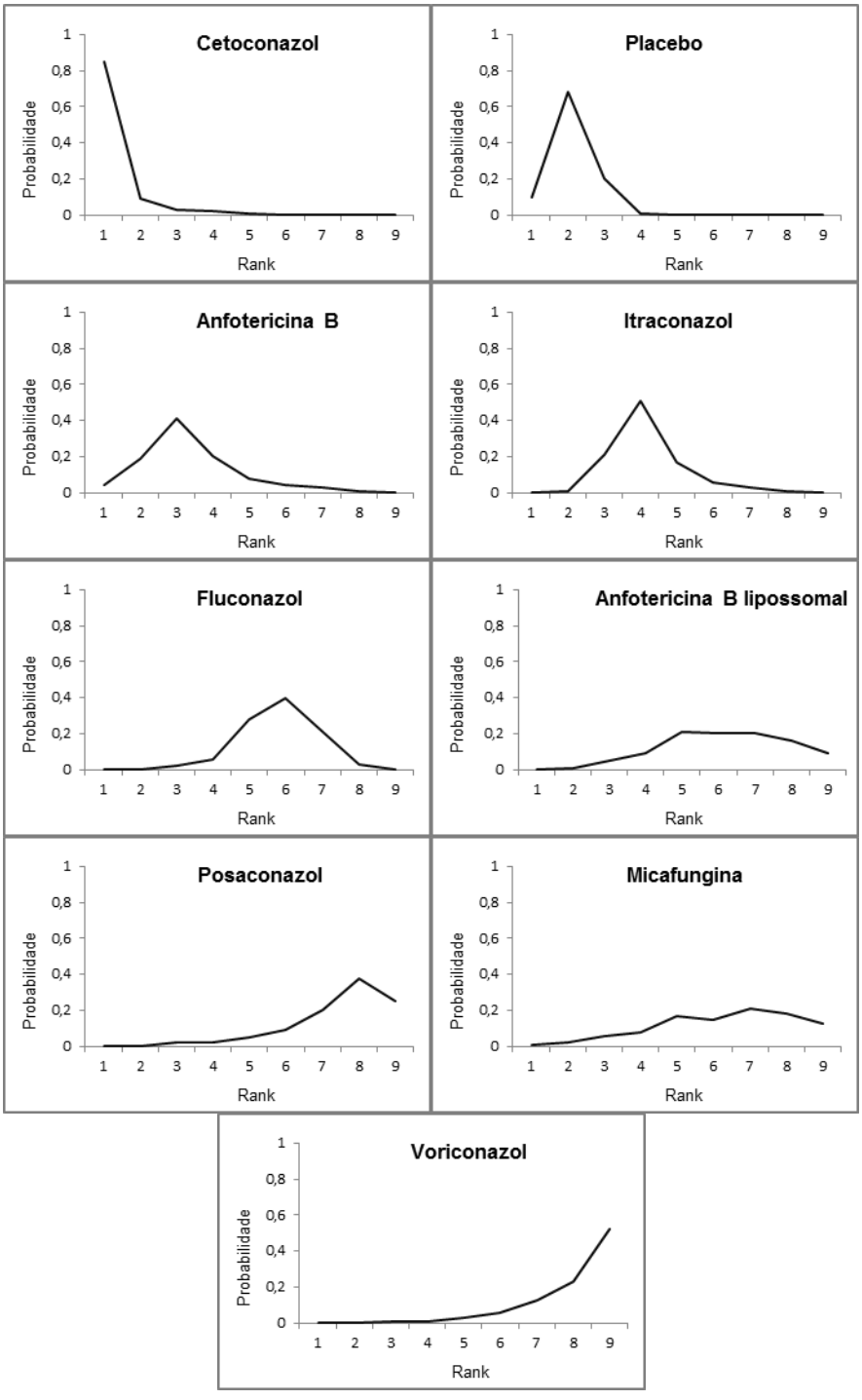


FIGURA 6 - RANQUEAMENTO DOS ANTIFÚNGICOS SISTÊMICOS NO DESFECHO DE INCIDÊNCIA DE IFI PROVADA
FONTE: O autor (2014)

5. DISCUSSÃO

A primeira revisão sistemática e meta-análise relacionada ao uso de antifúngicos em infecções fúngicas invasivas foi publicada em 2003 (BARRETT *et al.*, 2003) e a mais atual incluiu estudos publicados até o mês de abril de 2012 (PING *et al.*, 2013). Foram incluídas 34 revisões sistemáticas na “overview” e o número de ECR avaliados por estas variou entre 2 a 32 e o número de participantes entre 536 e 7.062. A qualidade variou de moderada a alta e a maioria destes estudos avaliou a profilaxia de IFI em doenças hematológicas.

A revisão sistemática e meta-análise inéditas de ECR´s duplo-cegos desenvolvidas e apresentadas neste trabalho possuem vantagens importantes que diferenciam a mesma das outras publicadas até o momento, destacando-se o fato de o desenho de estudo selecionado ter sido restrito a ensaios clínicos randomizados e duplo-cegos, o que aumenta a qualidade da evidência. Além disso, 9 bases de dados foram selecionadas para a busca dos estudos, não sendo utilizados filtros de busca, o operador booleano “NOT” não foi inserido na estratégia de busca e foram incluídos todos os idiomas contendo caracteres romanos.

Tadavia, apesar da criteriosidade metodológica deste estudo, este tornou-se abrangente por incluir todas as infecções fúngicas invasivas em qualquer abordagem terapêutica e considerar todos os antifúngicos sistêmicos, em qualquer dose, posologia ou forma farmacêutica. Desta forma, a revisão sistemática promoveu a compilação de 67 estudos em um universo de 16.336 pacientes, números bem superiores em comparação às demais já realizadas entre antifúngicos sistêmicos. As meta-análises avaliadas por subgrupo possibilitaram relativa homogeneidade entre os estudos e maior utilidade ou aplicabilidade clínica, uma vez que são diferentes condições de saúde e não devem ser avaliadas de forma agrupada.

Em relação à terapia definida de infecções fúngicas invasivas, 13 artigos foram incluídos após a avaliação na íntegra, sendo selecionados 8 para comporem as meta-análises. No total, 2905 pacientes participaram dos estudos sendo predominantemente, adultos do sexo masculino. A maioria dos estudos visou

comparar a eficácia e segurança de equinocandinas frente aos poliênicos para o tratamento de candidíase.

Neste contexto, a diretriz sobre o manejo de antifúngicos em leucemia e transplantados de medula óssea, atualizada em 2011 pela Organização Europeia para pesquisa e tratamento do câncer (MAERTENS *et al.*, 2011), recomenda que durante a quimioterapia de indução para leucemia aguda o agente de escolha seja o posaconazol. Já para destinatários de transplante de medula óssea alogênico durante a fase neutropênica, recomenda-se voriconazol e fluconazol. Para pacientes transplantados de medula óssea que adquiriram a doença “enxerto versus hospedeiro”, posaconazol e voriconazol são os agentes mais fortemente recomendados para a profilaxia primária. Estas recomendações baseadas em nível de evidência A1 (fortes evidências para a eficácia e benefício clínicos substancial em pelo menos um ensaio clínico) são congruentes com os resultados observados nas meta-análises realizadas por Pechlivanoglou *et al.* (2013), porém discordantes com Ping *et al.* (2013) que não observou esta eficácia com o voriconazol. No entanto, deve-se considerar que este estudo avaliou infecções fúngicas invasivas comprovadas ou prováveis, não incluindo as suspeitas como avaliado por Pechlivanoglou *et al.* (2013).

Um *guideline* de prática clínica para o manejo de candidíase foi lançado em 2004 (PAPPAS *et al.*, 2004) pela Sociedade Americana de Doenças Infecciosas (IDSA), o qual foi atualizado em 2009 (PAPPAS *et al.*, 2009). Esta atualização foi importante, pois houve várias alterações significativas no manejo de candidíase neste intervalo de tempo. A maioria destas mudanças se relacionam com o uso adequado de equinocandinas e o ampliado espectro dos azóis na gestão da candidemia e outras formas de candidíase invasiva.

As principais recomendações deste *guideline* são: caspofungina, fluconazol (para pacientes que não tenham sido previamente expostos a azóis), anfotericina B ou terapia combinada de fluconazol e anfotericina B para o tratamento inicial de formas comuns de candidíase infecciosa (candidemia), todos com o nível de evidência e recomendação B-III (evidência moderada de opiniões de autoridades respeitadas, baseadas em experiência clínica, estudos descritivos ou relatórios de comitês de especialistas).

Levando-se em consideração que as meta-análises sobre o tratamento de infecções fúngicas invasivas definidas foram compostas de ensaios clínicos que avaliaram especificamente eficácia e segurança de antifúngicos para candidíase, é cabível compará-los às evidências e recomendações inseridas no *guideline* IDSA para candidíase (PAPPAS *et al.*, 2009).

A caspofungina e a micafungina apresentaram-se mais seguras nos desfechos de número de eventos adversos e descontinuação pela ocorrência destes, quando comparadas com anfotericina B e anfotericina B lipossomal, respectivamente. Em contrapartida, nos desfechos de eficácia sucesso no tratamento e mortalidade relacionada à IFI, não foi observada superioridade destas equinocandinas em relação aos poliênicos avaliados (anfotericina B e anfotericina B lipossomal). Este resultado também foi observado quando comparadas as equinocandinas entre si, ou seja, houve similaridade de sucesso no tratamento entre caspofungina e micafungina.

Através das meta-análises apresentadas, tanto a anfotericina B como sua formulação lipídica são menos seguras em comparação às equinocandinas. Tendo em vista a eficácia similar entre estes fármacos, a segurança é um fator importante a ser considerado na prática clínica, principalmente em relação aos pacientes hospitalizados que muitas vezes, apresentam anormalidades nos padrões bioquímicos renais e/ou hepáticos. Desta forma, eles necessitam de uma monitorização efetiva a fim de evitar a ocorrência de um evento adverso e, consequentemente, uma piora do quadro clínico.

Em relação ao fluconazol, que também é recomendado, não foi possível neste trabalho definir a eficácia e a segurança deste fármaco, uma vez que foi comparado apenas a outro azólico (itraconazol), em que a diferença não foi estatisticamente significativa no desfecho de sucesso no tratamento. Além disso, nesta meta-análise foi incluído apenas um estudo referente ao tratamento de candidíase (MONDAL *et al.*, 2004) e outro ao tratamento de coccidioidomicose (GALGIANI *et al.*, 2000).

Em uma análise econômica que avaliou caspofungina versus anfotericina B em pacientes com candidemia e comprometimento da função renal (WINGARD *et al.*, 2005), o uso de caspofungina ao invés de anfotericina B resultou em custos

substancialmente mais baixos no tratamento, levando a uma economia média de $758,60 por paciente, na perspectiva de um hospital dos Estados Unidos.

Outra análise econômica no tratamento de candidíase invasiva foi realizada comparando micafungina com anfotericina B lipossomal na perspectiva de um hospital alemão (CORNELY *et al.*, 2008). A micafungina apresentou em média, menores custos (43.243 euros) associados ao tratamento em relação à anfotericina B lipossomal (49.216 euros) por paciente. O estudo concluiu que através destes resultados econômicos, associado ao fato de que micafungina é mais eficaz, a terapia com este medicamento é mais custo-efetiva.

Em suma, as diretrizes para o tratamento de candidíase inseridas no *guideline* atualizado em 2009 da IDSA (Infectious diseases society of America) devem ser reavaliadas, em vista de que há evidências de estudos secundários e de análises econômicas mais conclusivas e com maior nível de recomendação, especialmente meta-análises que comprovam a segurança de equinocandinas frente aos poliênicos e que devem ser consideradas com o objetivo de aumentar a confiabilidade destes protocolos, favorecendo a prática clínica através da mais eficaz, segura e, se possível, mais rentável opção terapêutica.

No que se refere a outras infecções fúngicas invasivas, sabe-se que alguns *guidelines* internacionais estão disponíveis para o tratamento de aspergilose (WALSH *et al.*, 2008), criptococose (PERFECT *et al.*, 2010), histoplasmose (WHEAT *et al.*, 2007), blastomicose (CHAPMAN *et al.*, 2008), entre outros. Apesar disso, estes se baseiam em sua maioria, em recomendações do nível BIII, como observado para a candidíase. Para aumentar a qualidade destas recomendações é necessária a realização de mais ensaios clínicos randomizados para fornecer informações a fim de obter meta-análises que possam subsidiar resultados mais concisos para o tratamento destas infecções fúngicas invasivas.

No que diz respeito à terapia empírica, 2601 pacientes de um total de 7 estudos selecionados foram incluídos na nossa revisão sistemática, sendo em sua maioria adultos do sexo masculino. No entanto foi possível elaborar meta-análises a partir de 4 destes estudos incluídos que avaliaram formulações convencionais e lipídicas de poliênicos comparadas entre si ou à caspofungina.

Neste contexto, desde o primeiro *guideline* da Sociedade Americana de Doenças Infecciosas (IDSA) sobre o uso de agentes antimicrobianos em pacientes

com neutropenia e febre, elaborado em 1990 (HUGHES *et al.*, 1990), cuja atualização mais recente é de 2010 (FREIFELD *et al.*, 2011), a anfotericina B é apresentada como a droga de escolha quando não há melhora dos sintomas de febre e neutropenia após a indução de terapia antibiótica. Alguns estudos sugerem que até um terço dos doentes com neutropenia febril que não respondem após uma semana de antibioticoterapia, podem ter infecções fúngicas invasivas (PIZZO *et al.*, 1982; EORTC, 1989).

Apesar desta indicação, o *guideline* baseia-se em estudos primários para afirmar que a anfotericina B apresenta eficácia semelhante e maior toxicidade quando comparada a formulações lipídicas de anfotericina B (WALSH *et al.*, 1999; WINGARD *et al.*, 2000; FLEMING *et al.*, 2001) ou a fluconazol e itraconazol (BOOGAERTS *et al.*, 2001). No entanto, deve-se optar por fluconazol apenas quando tratar-se de instituições que evidenciaram fungos filamentosos (ex.: *Aspergillus*) resistentes a drogas. Adicionalmente, há o fato de que a anfotericina B fornece um espectro mais amplo de atividade do que o fluconazol (VISCOLI *et al.*, 1996; WINSTON *et al.*, 2000).

No *guideline* da IDSA, atualizado em 2002, menciona-se a caspofungina (que naquele ano havia sido aprovada pelo FDA) sem, no entanto, evidências suficientes para recomendá-la. Em 2010, um grupo de pesquisadores atualizou e expandiu este mesmo *guideline* (FREIFELD *et al.*, 2011) e afirmou novamente as alternativas à anfotericina B que são menos tóxicas (formulações lipídicas de anfotericina B, itraconazol, voriconazol e caspofungina). No entanto, relata que nenhumas destas alternativas têm provado vantagem relacionada à eficácia. Além disso, a maioria dos médicos considera o voriconazol como uma alternativa confiável, apesar da ausência de evidências. Com base nestas recomendações, pode-se concluir que ainda não se sabe certamente se há alternativas mais eficazes à anfotericina B para a terapia empírica e que mais ensaios clínicos devem ser conduzidos a fim de fornecer evidências para responder a esta questão.

Com base nos resultados referentes à terapia empírica de infecções fúngicas invasivas obtidos das meta-análises apresentadas, observou-se que as mesmas corroboram as recomendações destes *guidelines*, uma vez que a anfotericina B apresentou-se com semelhante eficácia frente à sua formulação lipídica (anfotericina B dispersão coloidal) e menos segura que a mesma, pois

apresentou maiores índices de eventos adversos, principalmente calafrios, vômito e nefrotoxicidade.

Na comparação de caspofungina com anfotericina B lipossomal também não houve diferença em relação à eficácia e o perfil de segurança de caspofungina foi melhor, já que apresentou diferença significativa na ocorrência e na descontinuação por eventos adversos.

Em relação à recomendação do uso de azólicos (fluconazol, itraconazol ou voriconazol) para terapia empírica, não foi possível avaliar a eficácia e segurança dos mesmos neste presente trabalho, uma vez que apenas 1 ensaio clínico randomizado e duplo-cego que compara fluconazol versus placebo foi incluído na revisão sistemática sobre terapia empírica de IFI (SCHUSTER *et al.*, 2008), não sendo viável a realização de meta-análise

Como as recomendações baseadas na eficácia de antifúngicos são inconclusivas nos *guidelines*, outros fatores devem ser levados em consideração na escolha do fármaco, como o custo e a qualidade de vida dos pacientes, por exemplo.

Vários estudos avaliaram o custo do tratamento de pacientes com neutropenia e febre inexplicada (CAGNONI *et al.*, 2000; CAGNONI, 2002; BRUYNESTEYN *et al.*, 2007; CHEN *et al.*, 2007; COLLINS; ELLIS; KAUL, 2008; KASKEL *et al.*, 2008; STAM *et al.*, 2008; AL-BADRIYEH *et al.*, 2009; NAIK *et al.*, 2011; AL-BADRIYEH *et al.*, 2012), e a maioria está relacionada a análises comparando equinocandinas com azólicos ou equinocandinas com formulações de anfotericina.

Considerando as alternativas com menor toxicidade citadas nos *guidelines*, a anfotericina B lipossomal (AL-BADRIYEH *et al.*, 2009) e também a caspofungina (AL-BADRIYEH *et al.*, 2012) foram associadas à maior probabilidade de redução de custos que o voriconazol. Além disso, a caspofungina mostrou-se mais custo-benéfica (BRUYNESTEYN *et al.*, 2007; KASKEL *et al.*, 2008; AL-BADRIYEH *et al.*, 2009) e mais custo-efetiva (NAIK *et al.*, 2011) quando comparada à anfotericina B lipossomal. Portanto, a caspofungina pode ser uma opção de terapia empírica segura e custo-benéfica a ser recomendada nos *guidelines*, apesar da necessidade do desenvolvimento de mais ensaios clínicos a fim de responder às questões ainda indefinidas em relação à sua eficácia.

A maioria dos estudos incluídos na presente revisão sistemática e meta-análise refere-se à terapia profilática (47 estudos), perfazendo um total de 10830 pacientes recrutados que eram em sua maioria, adultos do sexo masculino. Os azólicos versus placebo foram às comparações mais comuns nos 37 estudos que compuseram as meta-análises. Observou-se que o fluconazol, itraconazol e anfotericina B lipossomal foram mais eficazes e mais seguros que o placebo na prevenção de infecção fúngica invasiva em pacientes imunocomprometidos.

Em relação ao cetoconazol e miconazol, não houve diferença estatisticamente significativa destes com o placebo nos desfechos de eficácia incidência de IFI provada e mortalidade relacionada à IFI demonstrando não serem mais eficazes que o placebo neste tipo de terapia. Para avaliar a segurança, foi possível realizar a meta-análise apenas da descontinuação por eventos adversos para o cetoconazol, sendo que este não apresentou diferença estatisticamente significativa em relação ao placebo na ocorrência deste desfecho.

Neste contexto, há uma preocupação referente ao uso de terapia profilática pelo desenvolvimento de resistência principalmente por espécies de *Candida* e seleção de espécies não-albicans, apesar de que nenhum dos ensaios clínicos randomizados incluídos na presente revisão sistemática relatou dados sobre esta questão. Embora se saiba que a utilização de qualquer agente antimicrobiano aumenta potencialmente a possibilidade de desenvolvimento de microorganismos resistentes, a literatura médica não inclui muitos relatos sobre tais conseqüências (ELLIS *et al.*, 1994; KANDA *et al.*, 2000; LAVERDIERE *et al.*, 2000).

A Sociedade Americana de Doença Infecciosa no *guideline* para o uso de antimicrobianos em pacientes neutropênicos com câncer, publicada em 2002 (HUGHES *et al.*, 2002), não recomendava o uso de antifúngicos de rotina como profilaxia para todos os pacientes com neutropenia. No entanto, em uma atualização deste *guideline* em 2011 (FREIFELD *et al.*, 2011), para receptores de transplante de medula óssea, têm-se recomendado o uso de fluconazol numa dose de 400mg por dia, por via oral ou intravenosa para evitar IFI durante a neutropenia.

Neste contexto, na terceira reunião da “Conferência Europeia sobre Infecções em Leucemia” (MAERTENS *et al.*, 2011), realizada em 2009, novas diretrizes foram recomendadas, tais como a divisão dos pacientes hematológicos de alto risco em três grupos para selecionar o agente mais apropriado para a profilaxia

antifúngica primária: 1) durante a quimioterapia de indução para leucemia aguda, o agente de escolha é o posaconazol. 2) para destinatários de medula óssea alogênica durante a fase de neutropenia, recomenda-se voriconazol e fluconazol. 3) pacientes transplantados de medula óssea alogênicos com doença exerto-versus-hospedeiro, posaconazol e voriconazol são os mais fortemente recomendados para a profilaxia primária. Através destas orientações, verificam-se as controvérsias entre grupos de pesquisadores, tanto na definição dos pacientes que devem receber profilaxia antifúngica, bem como na escolha destes antifúngicos.

Infelizmente, apesar de profilaxia ter sido o subrupo com maior número de estudos incluídos, as meta-análises diretas obtidas são insuficientes no fornecimento de evidências, pois foi possível avaliar apenas os antifúngicos fluconazol, itraconazol, anfotericina B lipossomal, miconazol e cetoconazol comparados ao placebo. Além disso, triazólicos de segunda geração (voriconazol e posaconazol), já incluídos nos *guidelines,* não foram avaliados nas meta-análises diretas por não terem sido comparados em mais de um ensaio clínico randomizado duplo-cego. Tendo em vista estas considerações, foram necessárias outras comparações através de meta-análises indiretas ou MTC a fim de obter evidências de eficácia e segurança de antifúngicos que não puderam ser avaliados pelas meta-análises diretas ou de comparações *head to head* (fármaco-fármaco). Desta forma, é possível promover a dicussão acerca das recomendações inseridas nos *guidelines* atuais.

Foi observado em outros estudos que algumas meta-análises diretas também foram insuficientes para promover uma resposta confiável frente às terapias antifúngicas e por isso, estes estudos elaboraram MTC. O primeiro, publicado em 2009 (MILLS *et al.*, 2009), refere-se ao tratamento de candidíase. Em 2011, Freemantle, *et al.* publicou uma MTC avaliando a eficácia de terapia empírica (FREEMANTLE; THARMANATHAN; HERBRECHT, 2011).

Uma MTC publicada em 2013 (PECHLIVANOGLOU *et al.*, 2013), avaliou a eficácia de terapia antifúngica para profilaxia em pacientes neutropênicos com doenças hematológicas e buscou definir a melhor opção terapêutica entre 9 disponíveis para este caso. O desfecho de eficácia avaliado foi de incidência de IFI provada ou provável. Todos os agentes antifúngicos avaliados neste estudo, com exceção de caspofungina e itraconazol (na forma farmacêutica de comprimidos), apresentaram um efeito profilático significativo contra placebo/sem profilaxia. Além

disso, o posaconazol foi significativamente mais eficaz do que o fluconazol e itraconazol na profilaxia de pacientes com doenças hematológicas.

A MTC elaborada em nossa pesquisa permitiu inferir, dentre os antifúngicos sistêmicos, aqueles que apresentaram melhor perfil de eficácia na terapia profilática. Detectou-se que anfotericina B lipossomal, fluconazol, posaconazol e voriconazol foram superiores em relação ao placebo e também frente à cetoconazol.

Na análise de ranqueamento, cetoconazol (85%) e placebo (68%) foram as piores terapias para profilaxia. Em contrapartida, os triazólicos de segunda geração, foram mais eficazes na prevenção de IFI em pacientes imunocomprometidos, com 38% de probabilidade para o posaconazol e 52% para o voriconazol. Estes resultados foram congruentes com as meta-análises diretas, indiretas e com as recomendações existentes para profilaxia, respondendo a questões de eficácia na terapia profilática que não haviam sido solucionadas através das meta-análises diretas.

Houve algumas diferenças entre estes resultados e os apresentados em outras MTC já publicadas, o que provavelmente, seja decorrente da definição do desfecho. A restrição para infecção fúngica provada, tal qual realizada neste trabalho, fornece a maior especificidade possível dos resultados, pois a inclusão de infecções fúngicas invasivas prováveis teria resultado em conclusões menos confiáveis, uma vez que acaba por superestimar o efeito preventivo do antifúngico comparado ao placebo.

Apesar da eficácia do posaconazol como profilaxia evidenciada nestes estudos e a aprovação deste fármaco pelo FDA (FDA, 2013), até o momento o mesmo não foi aprovado para uso no Brasil, uma vez que não encontra-se incluído na Lista de Medicamentos de Referência (ANVISA, 2013). Adicionalmente, apenas o fluconazol e o itraconazol são listados como antifúngicos sistêmicos incluídos na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013), cuja lista contém os medicamentos padronizados para uso no Sistema Único de Saúde (SUS).

É evidente que a metodologia de MTC não é substituta de um ensaio clínico randomizado bem desenvolvido, embora seja sem dúvidas, o melhor que podemos fazer com os dados disponíveis através da quantificação, ao invés de avaliarmos apenas um estudo isolado para definir a eficácia e/ou segurança de um fármaco.

6. CONCLUSÃO

Ensaios clínicos randomizados duplo-cegos avaliando o emprego de antifúngicos sistêmicos no manejo de infecções fúngicas invasivas vêm sendo publicados há três décadas. Há uma evidente e justificável tendência à diminuição de estudos publicados empregando placebo como comparador e ao mesmo tempo, uma necessidade de realização de mais ensaios clínicos de qualidade que avaliem a eficácia e a segurança de antifúngicos lançados na última década, especialmente voriconazol e posaconazol que têm demonstrado eficácia significativa frente aos triazólicos de primeira geração e têm sido recomendados em diretrizes clínicas atuais.

Apesar de não ter influenciado de forma significativa na heterogeneidade apresentada nas meta-análises, os estudos incluídos são muito heterogênos entre si, uma vez que avaliaram formas farmacêuticas, doses, posologia e tempo de tratamento muito divergentes. Sugere-se a padronização destes parâmetros para a realização de outros ensaios clínicos randomizados, pois desta forma será possível obter conclusões referentes principalmente à dose que interfere na eficácia e segurança de determinado fármaco.

Em uma visão geral das meta-análises diretas, as equinocandinas apresentaram-se mais seguras e de similar eficácia em relação aos poliênicos como terapia definida de IFI e terapia empírica e os triazólicos demonstraram ser mais eficazes e de similar segurança frente ao placebo na prevenção de IFI em pacientes imunocomprometidos. No entanto, foi necessária a realização de uma MTC de estudos referentes à terapia profilática para promover a comparação em rede de antifúngicos sistêmicos e obter respostas mais conclusivas em relação aos fármacos que não puderam ser avaliados por meta-análise direta.

Devido à escassez de grupos brasileiros voltados à pesquisa em infecções fúngicas invasivas e na elaboração de diretrizes no manejo destas infecções, as práticas clínicas adotadas no Brasil são baseadas principalmente nos *guidelines* elaborados pelos grupos EORTC e IDSA. Fato que reforça ainda mais a importância deste estudo, uma vez que pode contribuir na elaboração de procolos clínicos em nível nacional.

Através da “overview”, revisão sistemática, meta-análise e MTC, este estudo promoveu a sumarização, avaliação e compilação de evidências secundárias e primárias existentes referentes à eficácia e à segurança de antifúngicos sistêmicos no manejo de infecções fúngicas invasivas. Além disso, subsidiou informações úteis que podem ser utilizadas na tomada de decisão clínica, ou na composição de diretrizes e protocolos clínicos com maior nível de evidência.

Sugere-se a incorporação de análises farmacoeconômicas ao estudo, uma vez que a partir de evidências sobre a eficácia e a segurança de antifúngicos sistêmicos, torna-se pertinente avaliar o custo, a fim de definir a melhor relação custo-efetividade a ser considerado na seleção do fármaco.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AAPRO, M. S. *et al.* 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. **European Journal of Cancer**, v. 47, n. 1, p.8-32, 2011.

ABDEL-RAHMAN, S. M. *et al.* Pharmacokinetics of terbinafine in young children treated for tinea capitis. **Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 24, n. 10, p.886-891, 2005.

ABELEHORN, M. *et al.* A randomized study comparing fluconazole with amphotericin B/5-flucytosine for the treatment of systemic Candida infections in intensive care patients. **Infection**, v. 24, n. 6, p.426-432, 1996.

ABLES, A. Z. *et al.* Fluconazole prophylaxis of severe candida infection in trauma and postsurgical patients: A prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. **Infectious Diseases in Clinical Practice**, v. 9, n. 4, p.169-175, 2000.

AL-BADRIYEH, D. *et al.* Cost-effectiveness evaluation of voriconazole versus liposomal amphotericin B as empirical therapy for febrile neutropenia in Australia. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 63, n. 1, p.197-208, 2009.

_____. Pharmacoeconomic analysis of voriconazole vs. caspofungin in the empirical antifungal therapy of febrile neutropenia in Australia. **Mycoses**, v. 55, n. 3, p.244-256, 2012.

ANAISSIE, E. J. *et al.* Management of invasive candidal infections: Results of a prospective, randomized, multicenter study of fluconazole versus amphotericin B and review of the literature. **Clinical Infectious Diseases**, v. 23, n. 5, p.964-972, 1996.

ANVISA. **Lista de Medicamentos de Referência**. Disponível em:< <http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/2c937f0041bd09b69645d79d63c1a945/Lista+A+F%C3%A1rmacos+Isolados+05-11-2013.pdf?MOD=AJPERES> Acesso em: 20 jun 2013.

ASCIOGLU, S. *et al.* Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus. **Clinical Infectious Diseases**, v. 34, n. 1, p.7-14, 2002.

ASHLEY, E. S. D. *et al.* Pharmacology of Systemic Antifungal Agents. **Clinical Infectious Diseases**, v. 43, n. 1, p.28-39, 2006.

ATALLAH, A. N.; CASTRO, A. A. Revisão Sistemática da Literatura e Metanálise. In:_____. **Medicina Baseada em Evidências: fundamentos para a pesquisa clínica.** . São Paulo: Lemos - Editorial, p.40-47ed. 1998.

BARCHIESI, F. *et al.* In vitro activity of the new echinocandin antifungal, MK-0991, against common and uncommon clinical isolates of Candida species. **European Journal Clinical Microbiology and Infectious Diseases**, v. 18, p.302-304, 1999.

BARNES, P. D.; MARR, K. A. Aspergillosis: spectrum of disease, diagnosis, and treatment. **Infectious Disease Clinicals of North Ameerica**, v. 20, n. 3, p.545-61, vi, 2006.

BARRETT, J. P. *et al.* A systematic review of the antifungal effectiveness and tolerability of amphotericin B formulations. **Clinical Therapeutics**, v. 25, n. 5, p.1295-1320, 2003.

BASTIAN, H.; GLASZIOU, P.; CHALMERS, I. Seventy-five trials and eleven systematic reviews a day: how will we ever keep up? **PLoS Medicine**, v. 7, n. 9, p.e1000326, 2010.

BENHAMOU, E. *et al.* Does Ketoconazole Prevent Fungal Infection in Children Treated with High-Dose Chemotherapy and Bone-Marrow Transplantation - Results of a Randomized Placebo-Controlled Trial. **Bone Marrow Transplantation**, v. 7, n. 2, p.127-131, 1991.

BERGER, M.L.; BINGEFORS, K.; HEDBLOM, E.C.; PASHOS, C.L.; TORRANCE, G.W. **Custo em Saúde, Qualidade e Desfechos: o livro de termos da ISPOR**. São Paulo: Associação Brasileira de Farmacoeconomia e Pesquisa de Desfechos – ISPOR Brasil, 2009.

BERWANGER, O. *et al.* Como avaliar criticamente revisões sistemáticas e metanálises? **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 19, n. 4, p.475-480, 2007.

BLYTH, C. C. *et al.* Chemoprophylaxis of neonatal fungal infections in very low birthweight infants: Efficacy and safety of fluconazole and nystatin. **Journal of Paediatrics and Child Health**, v. 48, n. 9, p.846-851, 2012.

BLYTH, C. C. *et al.* Antifungal therapy in infants and children with proven, probable or suspected invasive fungal infections. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 2, p.CD006343, 2010.

BONIFAZ, A. **Micología médica básica**. 3.ed. México: McGraw-Hill, 2009.

BONIFAZ, A.; VAZQUEZ-GONZALEZ, D.; PERUSQUIA-ORTIZ, A. M. Endemic systemic mycoses: coccidioidomycosis, histoplasmosis, paracoccidioidomycosis and blastomycosis. **Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft**, v. 9, n. 9, p.705-714; quiz 715, 2011.

BOOGAERTS, M. *et al.* Intravenous and oral itraconazole versus intravenous amphotericin B deoxycholate as empirical antifungal therapy for persistent fever in neutropenic patients with cancer who are receiving broad-spectrum antibacterial therapy - A randomized, controlled trial. **Annals of Internal Medicine**, v. 135, n. 6, p.412-422, 2001.

BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE. Conselho Nacional da Saúde. Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012. Disponível em: <http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2012/Reso466.pdf> Acesso em: 17 nov 2013.

BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE. Conselho Nacional da Saúde. Resolução nº 196, de 10 de outubro de 1996. Disponível em: < <http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/1996/reso196.doc> Acesso em: 17 nov 2013.

BRINCKER, H. Prophylactic treatment with miconazole in patients highly predisposed to fungal infection. A placebo-controlled double-blind study. **Acta Medica Scandinavica**, v. 204, n. 1-2, p.123-128, 1978.

BRINCKER, H. Prevention of mycosis in granulocytopenic patients with prophylactic ketoconazole treatment. **Mykosen**, v. 26, n. 5, p.242-247, 1983.

BRUYNESTEYN, K. *et al.* A cost-effectiveness analysis of caspofungin vs. liposomal amphotericin B for treatment of suspected fungal infections in the UK. **European journal of haematology**, v. 78, n. 6, p.532-539, 2007.

CAGNONI, P. J. Liposomal amphotericin B versus conventional amphotericin B in the empirical treatment of persistently febrile neutropenic patients. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 49, p.81-86, 2002.

CAGNONI, P. J. *et al.* Pharmacoeconomic analysis of liposomal amphotericin B versus conventional amphotericin B in the empirical treatment of persistently febrile neutropenic patients. **Journal of Clinical Oncology**, v. 18, n. 12, p.2476-2483, 2000.

CALDWELL, D. M.; WELTON, N. J.; ADES, A. E. Mixed treatment comparison analysis provides internally coherent treatment effect estimates based on overviews of reviews and can reveal inconsistency. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 63, n. 8, p.875-882, 2010.

CATALÁN, M.; MONTEJO, J. C. Antifúngicos sistémicos. Farmacodinamia y farmacocinética. **Revista Iberoamericana de Micologia**, v. 23, p.39-49, 2006.

CHANG, L. W. *et al.* Antifungal interventions for the primary prevention of cryptococcal disease in adults with HIV. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 3, p.CD004773, 2005.

CHAPMAN, S. W. *et al.* Clinical practice guidelines for the management of blastomycosis: 2008 update by the Infectious Diseases Society of America. **Clinical Infectious Diseases**, v. 46, n. 12, p.1801-12, 2008.

CHARIYALERTSAK, S. *et al.* A controlled trial of itraconazole as primary prophylaxis for systemic fungal infections in patients with advanced human immunodeficiency virus infection in Thailand. **Clinical Infectious Diseases**, v. 34, n. 2, p.277-284, 2002.

CHARLIER, C. *et al.* Cryptococcal neuroradiological lesions correlate with severity during cryptococcal meningoencephalitis in HIV-positive patients in the HAART era. **PLoS One**, v. 3, n. 4, 2008.

CHAYAKULKEEREE, M.; GHANNOUM, M. A.; PERFECT, J. R. Zygomycosis: the re-emerging fungl infection. **European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases**, v. 25, n. 4, p. 215-229, 2006.

CHEN, G. L. *et al.* Invasive fungal infection in Chinese patients with systemic lupus erythematosus. **Clinical Rheumatology**, v. 31, n. 7, p.1087-1091, 2012.

CHEN, H. *et al.* High- versus low-dose fluconazole therapy for empiric treatment of suspected invasive candidiasis among high-risk patients in the intensive care unit: a cost-effectiveness analysis. **Current medical research and opinion**, v. 23, n. 5, p.1057-1065, 2007.

CHEN, Q. *et al.* Efficacy and safety of micafungin for invasive candida infections: a meta-analysis of randomized controlled trials. **Chinese Medical Journal**, v. 125, n. 2, p.345-351, 2012.

CHETCHOTISAKD, P. *et al.* A multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of primary cryptococcal meningitis prophylaxis in HIV-infected patients with severe immune deficiency. **HIV Medicine**, v. 5, n. 3, p.140-143, 2004.

CLERIHEW, L.; AUSTIN, N.; MCGUIRE, W. Systemic antifungal prophylaxis for very low birthweight infants: a systematic review. **Archives of Disease Childhood Fetal and Neonatal Edition**, v. 93, n. 3, p.F198-200, 2008.

COLLINS, C. D.; ELLIS, J. J.; KAUL, D. R. Comparative cost-effectiveness of posaconazole versus fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with prolonged neutropenia. **American Journal of Health-System Pharmacy**, v. 65, n. 23, p.2237-2243, 2008.

COLOMBO, A. L. *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, Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases.** v. 16, n. 1, p. S1-S34, 2012.

COOK, D. J.; MULROW, C. D.; HAYNES, R. B. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. **Annals of Internal Medicine**, v. 126, n. 5, p.376-380, 1997.

COOPER, N. J. *et al.* Addressing between-study heterogeneity and inconsistency in mixed treatment comparisons: Application to stroke prevention treatments in individuals with non-rheumatic atrial fibrillation. **Statistics in Medicine**, v. 28, n. 14, p.1861-81, 2009.

CORDEIRO, A. M. *et al.* Revisão Sistemática: Uma revisão narrativa. **Comunicação Científica**, v. 34, n. 6, p.428-431, 2007.

CORDONNIER, C. *et al.* Empirical versus preemptive antifungal therapy for high-risk, febrile, neutropenic patients: a randomized, controlled trial. **Clinical Infectious Diseases**, v. 48, n. 8, p.1042-51, 2009.

CORNELY, O. A. *et al.* Primary prophylaxis of invasive fungal infections in patients with hematologic malignancies. Recommendations of the Infectious Diseases Working Party of the German Society for Haematology and Oncology. **Haematologica**, v. 94, n. 1, p.113-22, 2009.

CORNELY, O. A. *et al.* Economic analysis of micafungin versus liposomal amphotericin B for treatment of candidaemia and invasive candidiasis in Germany. **Current medical research and opinion**, v. 24, n. 6, p.1743-1753, 2008.

DE PAUW, B. E.; HERBRECHT, R.; MEUNIER, F. Achievements and goals of the EORTC Invasive Fungal Infections Group. **European Journal of Cancer**, v. 38, p.S88-S93, 2002.

DIAS, S. *et al.* Checking consistency in mixed treatment comparison meta-analysis. **Statistics in Medicine**, v. 29, n. 7-8, p.932-44, 2010.

DODDS ASHLEY ES, L. R. *et al.* Pharmacology of systemic antifungal agents. **Clinical Infectious Disease**, v. 43, n. 1, p.28-39, 2006.

DONEGAN, S. *et al.* Indirect comparisons: a review of reporting and methodological quality. **PLoS One**, v. 5, n. 11, p.e11054, 2010.

DREW, R. H. *et al.* Comparative safety of amphotericin B lipid complex and amphotericin B deoxycholate as aerosolized antifungal prophylaxis in lung-transplant recipients. **Transplantation**, v. 77, n. 2, p.232-237, 2004.

DVORAK, C. C. *et al.* Risks and outcomes of invasive fungal infections in pediatric patients undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation. **Bone Marrow Transplantation**, v. 36, n. 7, p.621-9, 2005.

ECCLES, M.; FREEMANTLE, N.; MASON, J. North of England evidence based guideline development project: guideline on the use of aspirin as secondary prophylaxis for vascular disease in primary care. North of England Aspirin Guideline Development Group. **British Medical Journal**, v. 316, n. 7140, p.1303-9, 1998.

EGGER, M.; SMITH, G. D.; PHILLIPS, A. N. Meta-analysis: principles and procedures. **British Medical Journal**, v. 315, n. 7121, p.1533-1537, 1997.

EGGIMANN, P. *et al.* Fluconazole prophylaxis prevents intra-abdominal candidiasis in high-risk surgical patients. **Critical Care Medicine**, v. 27, n. 6, p.1066-1072, 1999.

EGGIMANN, P.; GARBINO, J.; PITTET, D. Epidemiology of Candida species infections in critically ill non-immunosuppressed patients. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 3, p.685-712, 2003.

EL DIB, R. P. Como praticar a Medicina baseada em evidências. **Jornal Vascular Brasileiro**, v. 6, n. 1, p.1-4, 2007.

ELIZONDO-ZERTUCHE, M. *et al.* Efficacy of ravuconazole in a murine model of vaginitis by Candida albicans, ravuconazole in a vaginal murine model. **Revista Iberoamericana de Micología**, 2013.

ELLIOTT, W. J.; MEYER, P. M. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. **Lancet**, v. 369, n. 9557, p.201-7, 2007.

ELLIS, M. E. *et al.* Controlled study of fluconazole in the prevention of fungal infections in neutropenic patients with haematological malignancies and bone marrow transplant recipients. **European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases**, v. 13, n. 1, p.3-11, 1994.

ENGELHARD, D. *et al.* European guidelines for prevention and management of influenza in hematopoietic stem cell transplantation and leukemia patients: summary of ECIL-4 (2011), on behalf of ECIL, a joint venture of EBMT, EORTC, ICHS, and ELN. **Transplant Infectious Disease**, v. 15, n. 3, p.219-32, 2013.

ENOCH, D. A.; LUDLAM, H. A.; BROWN, N. M. Invasive fungal infections: a review of epidemiology and management options. **Journal of Medical Microbiology**, v. 55, n. Pt 7, p.809-18, 2006.

EORTC. Empiric antifungal therapy in febrile granulocytopenic patients. EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group. **The Americal Journal of Medicine**, v. 86, n. 6 Pt 1, p.668-72, 1989.

ETHIER, M. C. *et al.* Mould-active compared with fluconazole prophylaxis to prevent invasive fungal diseases in cancer patients receiving chemotherapy or haematopoietic stem-cell transplantation: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. **British Journal of Cancer**, v. 106, n. 10, p.1626-37, 2012.

FALAGAS, M. E. *et al.* Caspofungin for the treatment of fungal infections: a systematic review of randomized controlled trials. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 29, n. 2, p.136-143, 2007.

FALCI, D. R.; PASQUALOTTO, A. C. Profile of isavuconazole and its potential in the treatment of severe invasive fungal infections. **Infection and Drug Resistence**, v. 6, p.163-174, 2013.

FDA. Food and Drug Administration. Drug Approvals and databases. United States Department of Health and Human Services. Disponível em: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm.> Acesso em: 15 dez 2013.

FLEMING, R. V. *et al.* Comparison of amphotericin B lipid complex (ABLC) vs. AmBisome in the treatment of suspected or documented fungal infections in patients with leukemia. **Leukemia and Lymphoma**, v. 40, n. 5-6, p.511-520, 2001.

FORTÚN, J. *et al.* Fungal infection in solid organ recipients. **Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica**, v. 30 n. 2, p.49-56, 2012.

FREEMANTLE, N.; THARMANATHAN, P.; HERBRECHT, R. Systematic review and mixed treatment comparison of randomized evidence for empirical, pre-emptive and directed treatment strategies for invasive mould disease. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 66, p.i25-i35, 2011.

FREIFELD, A. G. *et al.* Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. **Clinical Infectious Diseases**, v. 52, n. 4, p.427-31, 2011.

FRIDKIN, S. K. The changing face of fungal infections in health care settings. **Clinical Infectious Diseases**, v. 41, n. 10, p.1455-60, 2005.

GABARDI, S. *et al.* Invasive fungal infections and antifungal therapies in solid organ transplant recipients. **Transplant International**, v. 20, n. 12, p.993-1015, 2007.

GAFTER-GVILI, A. *et al.* Treatment of invasive candidal infections: systematic review and meta-analysis. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 83, n. 9, p.1011-21, 2008.

GALGIANI, J. N. *et al.* Coccidioidomycosis. **Clinical Infectious Diseases**, v. 41, n. 9, p.1217-23, 2005.

GALGIANI, J. N. *et al.* Comparison of oral fluconazole and itraconazole for progressive, nonmeningeal coccidioidomycosis - A randomized, double-blind trial. **Annals of Internal Medicine**, v. 133, n. 9, p.676-686, 2000.

GALVÃO, C. M.; SAWADA, N. O.; TREVIZAN, M. A. Revisão Sistemática: Recurso que proporciona a incorporação das evidências na prática de Enfermagem. **Revista Latino-americana de Enfermagem**, v. 12, n. 3, p.549-556, 2004.

GARBER, G. An overview of fungal infections. **Drugs**, v. 61, n. 1, p.1-12, 2001.

GARBINO, J. *et al.* Prevention of severe Candida infections in nonneutropenic, high-risk, critically ill patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients treated by selective digestive decontamination. **Intensive Care Medicine**, v. 28, n. 12, p.1708-1717, 2002.

GIROIS, S. B. *et al.* Adverse effects of antifungal therapies in invasive fungal infections: review and meta-analysis. **European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases**, v. 25, n. 2, p.138-149, 2006.

GOLDBERG, E. *et al.* Empirical antifungal therapy for patients with neutropenia and persistent fever: Systematic review and meta-analysis. **European Journal of Cancer**, v. 44, n. 15, p.2192-2203, 2008.

GOODMAN, J. L. *et al.* A Controlled Trial of Fluconazole to Prevent Fungal-Infections in Patients Undergoing Bone-Marrow Transplantation. **New England Journal of Medicine**, v. 326, n. 13, p.845-851, 1992.

GOODMAN, L. S.; GILMAN, A. **Manual de Farmacologia e Terapêutica**. 11. ed. Rio de Janeiro: Editora Artmed, 2010.

GOTZSCHE, P. C.; JOHANSEN, H. K. Nystatin prophylaxis and treatment in severely immunodepressed patients. **Cochrane Database and Systematic Reviews**, n. 4, p.CD002033, 2002.

GREEN, S. Systematic reviews and meta-analysis. **Singapore Medical Journal**, v. 46, n. 6, p.270-273, 2005.

GREENWOOD, D. S., R. C. B.; BARER, M.R.; IRVING, W. L. **A Guide to Microbial Infections: Pathogenesis, Immunity, Laboratory Diagnosis and Control**. 18 ed., Ed. Medical Microbiology, 2012.

GROLL, A. H. *et al.* Trends in the postmortem epidemiology of invasive fungal infections at a university hospital. **The Journal of Infection**, v. 33, n. 1, p.23-32, 1996.

GUAUDARD, A. M. Y. S. Medicina Baseada em Evidência, uma reflexão. **Com. Ciências Saúde**, v. 19, n. 4, p.297-398, 2008.

GUINEA, J.; BOUZA, E. Isavuconazole: a new and promising antifungal triazole for the treatment of invasive fungal infections. **Future Microbiology**, v. 3, n. 6, p.603-15, 2008.

HADLEY, S. *et al.* Outcomes of antifungal prophylaxis in high-risk liver transplant recipients. **Transplant Infectious Disease**, v. 11, n. 1, p.40-48, 2009.

HANSEN, R. M. *et al.* Ketoconazole in the Prevention of Candidiasis in Patients with Cancer - a Prospective, Randomized, Controlled, Double-Blind-Study. **Archives of Internal Medicine**, v. 147, n. 4, p.710-712, 1987.

HAROUSSEAU, J. L. *et al.* Itraconazole oral solution for primary prophylaxis of fungal infections in patients with hematological malignancy and profound neutropenia: a randomized, double-blind, double-placebo, multicenter trial comparing itraconazole and amphotericin B. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 44, n. 7, p.1887-1893, 2000.

HAWKSWORTH, D. L. The lichenicolous fungi of Great Britain and Ireland: an overview and annotated checklist. **The Lichenologist**, v. 35, n. 3, p.191-232, 2003.

HAY, R. J. Antifungal drugs used for systemic mycoses. **Dermatololgy Clinical**, v. 21, n. 3, p.577-587, 2003.

HERBRECHT, R. *et al.* Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. **The New England Journal of Medicine**, v. 347, n. 6, p.408-415, 2002.

HIGGINS, J. P. T.; GREEN, S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. **The Cochrane Collaboration**, 2011.

HIGGINS, J. P. T. *et al.* Measuring inconsistency in meta-analyses. **British Medical Journal**, v. 327, n. 7414, p.557-560, 2003.

HO, K. M. *et al.* The use of prophylactic fluconazole in immunocompetent high-risk surgical patients: a meta-analysis. **Critical Care**, v. 9, n. 6, p.R710-7, 2005.

HOENIGL, M. *et al.* European Organization for the Research and Treatment of Cancer/Mycoses Study Group (EORTC/MSG) host factors and invasive fungal infections in patients with haematological malignancies. **The Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 67, n. 8, p.2029-33, 2012.

HOPE, W. W.; DENNING, D. W. Invasive aspergillosis: current and future challenges in diagnosis and therapy. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 10, n. 1, p.2-4, 2004.

HORVATH, J. A.; DUMMER, S. The use of respiratory-tract cultures in the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis. **The American Journal of Medicine**, v. 100, n. 2, p.171-8, 1996.

HUGHES, W. T. *et al.* 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. **Clinical Infectious Diseases**, v. 34, n. 6, p.730-51, 2002.

HUGHES, W. T. *et al.* From the Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. **Journal of Infectious Diseases**, v. 161, n. 3, p.381-96, 1990.

HUIJGENS, P. C. *et al.* Fluconazole versus itraconazole for the prevention of fungal infections in haemato-oncology. **Journal of clinical pathology**, v. 52, n. 5, p.376-380, 1999.

JADAD, A. R. E. A. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? . **Controlled Clinical Trials**, v. 17, n. 1, p.1-12, 1996.

JANIK-MOSZANT, A. *et al.* Invasive fungal infection of the central nervous system in a patient with acute myeloid leukaemia. **Polish Journal of Radiology**, v. 77, n. 1, p.54-57, 2012.

JANSEN, J. P. *et al.* Bayesian meta-analysis of multiple treatment comparisons: an introduction to mixed treatment comparisons. **Value Health**, v. 11, n. 5, p.956-64, 2008.

JANSEN, J. P. *et al.* Interpreting Indirect Treatment Comparisons and Network Meta-Analysis for Health-Care Decision Making: Report of the ISPOR Task Force on Indirect Treatment Comparisons Good Research Practices: Part 1. **Value in Health**, v. 14, p.417-428, 2011.

JOHANSEN, H. K.; GOTZSCHE, P. C. Amphotericin B lipid soluble formulations vs amphotericin B in cancer patients with neutropenia. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 3, p.CD000969, 2000.

JOHANSEN, H. K.; GOTZSCHE, P. C. Amphotericin B versus fluconazole for controlling fungal infections in neutropenic cancer patients. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 2, p.CD000239, 2002.

JORGENSEN, K. J.; GOTZSCHE, P. C.; JOHANSEN, H. K. Voriconazole versus amphotericin B in cancer patients with neutropenia. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 1, p.CD004707, 2006.ficha caFIHC

JUSTO, L. P.; SOARES, B. G. D. O.; CALIL, H. M. Revisão Sistemática, Metanálise e Medicina Baseada em Evidências: considerações conceituais. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, v. 54, n. 3, p.242-247, 2005.

KANDA, Y. *et al.* Prophylactic action of oral fluconazole against fungal infection in neutropenic patients - A meta-analysis of 16 randomized, controlled trials. **Cancer**, v. 89, n. 7, p.1611-1625, 2000.

KAO, A. S. *et al.* The epidemiology of candidemia in two United States cities: results of a population-based active surveillance. **Clinical Infectious Diseases**, v. 29, n. 5, p.1164-70, 1999.

KASKEL, P. *et al.* Economic evaluation of caspofungin vs liposomal amphotericin B for empirical therapy of suspected systemic fungal infection in the German hospital setting. **Annals of hematology**, v. 87, n. 4, p.311-319, 2008.

KAUFFMAN, C. A. Endemic mycoses: blastomycosis, histoplasmosis, and sporotrichosis. **Infectious Disease Clinics of North America**, v. 20, n. 3, p.645-62, vii, 2006.

KAUFFMAN, C. A. *et al.* Clinical practice guidelines for the management of sporotrichosis: 2007 update by the Infectious Diseases Society of America. **Clinical Infectious Diseases**, v. 45, n. 10, p.1255-65, 2007.

KAUFMAN, D. *et al.* Fluconazole prophylaxis against fungal colonization and infection in preterm infants. **New England Journal of Medicine**, v. 345, n. 23, p.1660-1666, 2001.

KELSEY, S. M. *et al.* Liposomal amphotericin (AmBisome) in the prophylaxis of fungal infections in neutropenic patients: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. **Bone Marrow Transplantation**, v. 23, n. 2, p.163-168, 1999.

KLASTERSKY, J. Management of fever in neutropenic patients with different risks of complications. **Clinical Infectious Diseases**, v. 39, n. 1, p.S32-7, 2004.

KLEINBERG, M. What is the current and future status of conventional amphotericin B? **International Journal Antimicrobial Agents**, v. 27, n. 1, p.6-12, 2006.

KOHNO, S. *et al.* A double-blind comparative study of the safety and efficacy of caspofungin versus micafungin in the treatment of candidiasis and aspergillosis. **European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases**, p.1-11, 2012.

KONTOYIANNIS, D. P. Antifungal prophylaxis in hematopoietic stem cell transplant recipients: the unfinished tale of imperfect success. **Bone Marrow Transplant**, v. 46, n. 2, p.165-73, 2011.

KONTOYIANNIS, D. P. Invasive mycoses: strategies for effective management. **American Journal of Medicine**, v. 125, n. 1, p.S25-38, 2012.

KUSE, E. R. *et al.* Micafungin versus liposomal amphotericin B for candidaemia and invasive candidosis: a phase III randomised double-blind trial. **Lancet**, n. 9572, p.1519-27, 2007. Disponível em:<http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/949/CN-00579949/frame.html>. Acesso em: 15 out 2012.

LASS-FLORL, C. *et al.* Detection of Aspergillus in lung and other tissue samples using the MycAssay Aspergillus real-time PCR kit. **Canadian Journal of Microbiology**, v. 57, n. 9, p.765-768, 2009.

LATIF, D. A.; SULTAN, M. H.; MOHAMED, H. E. Efficacy of Prophylactic Fluconazole in Reducing Candidemia in High Risk NICU and PICU Patients. **Life Science Journal-Acta Zhengzhou University Overseas Edition**, v. 9, n. 1, p.817-824, 2012.

LAU, J.; IOANNIDIS, J. P. A.; SCHMID, C. H. Quantitative Syntesis in Systematic Reviews. **Annals of Internal Medicine**, v. 127, n. 9, p.820-826, 1997.

LAVERDIERE, M. *et al.* Impact of fluconazole prophylaxis on fungal colonization and infection rates in neutropenic patients. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 46, n. 6, p.1001-1008, 2000.

LEHRNBECHER, T. *et al.* International variations in infection supportive care practices for paediatric patients with acute myeloid leukaemia. **British Journal of Haematology**, v. 147, n. 1, p.125-8, 2009.

LEVENTAKOS, K.; LEWIS, R. E.; KONTOYIANNIS, D. P. Fungal infections in leukemia patients: how do we prevent and treat them?. **Clinical Infectious Diseases**, v. 50, n. 3, p.405-15, 2010.

LIN, S. J.; SCHRANZ, J.; TEUTSCH, S. M. Aspergillosis case-fatality rate: systematic review of the literature. **Clinical Infectious Diseases**, v. 32, n. 3, p.358-66, 2001.

LINK, H. *et al.* Antimicrobial therapy of unexplained fever in neutropenic patients--guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO), Study Group Interventional Therapy of Unexplained Fever, Arbeitsgemeinschaft Supportivmassnahmen in der Onkologie (ASO) of the Deutsche Krebsgesellschaft (DKG-German Cancer Society). **Annals of Hematology**, v. 82, n.2, p.S105-17, 2003.

LITTELL, J. H.; CORCORAN, J.; PILLAI, V. **Systematic Reviews and Meta-Analysis**. 1ª ed. New York: Oxford University Press, 2008.

LOPES, A. A. Medicina Baseada em Evidências: a arte de aplicar o conhecimento científico na prática clínica. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 46, n. 3, p.285-288, 2000.

LU, G.; ADES, A. E. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. **Statistics in Medicine**, v. 23, n. 20, p.3105-24, 2004.

LUMLEY, T. Network meta-analysis for indirect treatment comparisons. **Statistics in Medicine**, v. 21, n. 16, p.2313-24, 2002.

LUPI, O.; TYRING, S. K.; MCGINNIS, M. R. Tropical dermatology: fungal tropical diseases. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 53, n. 6, p.931-51, quiz 952-4, 2005.

MAERTENS, J. *et al.* European guidelines for antifungal management in leukemia and hematopoietic stem cell transplant recipients: summary of the ECIL 3--2009 update. **Bone Marrow Transplant**, v. 46, n. 5, p.709-18, 2011.

MAERTENS, J. *et al.* Galactomannan and computed tomography-based preemptive antifungal therapy in neutropenic patients at high risk for invasive fungal infection: a prospective feasibility study. **Clinical Infectious Diseases**, v. 41, n. 9, p.1242-50, 2005.

MAERTENS, J. *et al.* Screening for circulating galactomannan as a noninvasive diagnostic tool for invasive aspergillosis in prolonged neutropenic patients and stem cell transplantation recipients: a prospective validation. **Blood**, v. 97, n. 6, p.1604-10, 2001.

MAERTENS, J. A. *et al.* A Randomized, Double-Blind, Multicenter Study of Caspofungin Versus Liposomal Amphotericin B for Empiric Antifungal Therapy in Pediatric Patients With Persistent Fever and Neutropenia. **Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 29, n. 5, p.415-420, 2010.

MANAVATHU, E. K.; CUTRIGHT, J. L.; CHANDRASEKAR, P. H. Organism-dependent fungicidal activities of azoles. **Antimicrobial Agents Chemotheraphy**, v. 42, p.318-321, 1998.

MANZONI, P. *et al.* A multicenter, randomized trial of prophylactic fluconazole in preterm neonates. **New England Journal of Medicine**, v. 356, n. 24, p.2483-2495, 2007.

MARR, K. A. *et al.* Invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplant recipients: changes in epidemiology and risk factors. **Blood**, v. 100, n. 13, p.4358-66, 2002.

MARTIN, G. S. *et al.* The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. **The New England Journal of Medicine**, v. 348, n. 16, p.1546-54, 2003.

MARTINEZ, R. Atualização no uso de agentes antifúngicos. **Jornal Brasileiro de Pneumonologia**, v. 32, n. 5, p.449-460, 2006.

MCKINSEY, D. S. *et al.* Itraconazole prophylaxis for fungal infections in patients with advanced human immunodeficiency virus infection: Randomized, placebo-controlled, double-blind study. **Clinical Infectious Diseases**, v. 28, n. 5, p.1049-1056, 1999.

MENICHETTI, F. *et al.* Itraconazole oral solution as prophylaxis for fungal infections in neutropenic patients with hematologic malignancies: A randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter trial. **Clinical Infectious Diseases**, v. 28, n. 2, p.250-255, 1999.

MICHALLET, M.; ITO, J. I. Approaches to the management of invasive fungal infections in hematologic malignancy and hematopoietic cell transplantation. **Journal of Clinical Oncology**, v. 27, n. 20, p.3398-409, 2009.

MIKOLAJEWSKA, A.; SCHWARTZ, S.; RUHNKE, M. Antifungal treatment strategies in patients with haematological diseases or cancer: from prophylaxis to empirical, pre-emptive and targeted therapy. **Mycoses**, v. 55, n. 1, p.2-16, 2012.

MILLS, E. J. *et al.* Antifungal treatment for invasive Candida infections: a mixed treatment comparison meta-analysis. **Ann Clin Microbiol Antimicrob**, v. 8, n., p.23, 2009.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: RENAME**. Brasília – DF, 2013.

MODY, C. H.; WARREN, P. W. Host defence to pulmonary mycosis. **The Canadian Journal of Infectious Diseases**, v. 10, n. 2, p.147-55, 1999.

MOHAMED, W. A. W.; ISMAIL, M. A Randomized, Double-Blind, Prospective Study of Caspofungin vs. Amphotericin B for the Treatment of Invasive Candidiasis in Newborn Infants. **Journal of Tropical Pediatrics**, v. 58, n. 1, p.25-30, 2012.

MOHER, D. *et al.* THE PRISMA GROUP. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement., 2009.

MONDAL, R. K. *et al.* Randomized comparison between fluconazole and itraconazole for the treatment of candidemia in a pediatric intensive care unit: a preliminary study. **Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies**, v., n. 6, p.561-5, 2004. Disponível em:<http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/860/CN-00510860/frame.html>. Acesso em: 16 out 2012.

MORA-DUARTE, J. *et al.* Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. **New England Journal of Medicine**, v. 347, n. 25, p.2020-2029, 2002.

MORRISON, V. A.; HAAKE, R. J.; WEISDORF, D. J. The spectrum of non-Candida fungal infections following bone marrow transplantation. **Medicine (Baltimore)**, v. 72, n. 2, p.78-89, 1993.

MULROW, C. D. Rationale for systematic reviews. **British Medical Journal**, v. 309, n. 6954, p.597-599, 1994.

NAIK, S. *et al.* Economic evaluation of caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia in Sweden. **Scandinavian Journal of Infectious Diseases**, v. 43, n. 6-7, p.504-514, 2011.

NIVOIX, Y. *et al.* Factors associated with overall and attributable mortality in invasive aspergillosis. **Clinical Infectious Diseases**, v. 47, n. 9, p.1176-84, 2008.

NUCCI, M. *et al.* A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of itraconazole capsules as antifungal prophylaxis for neutropenic patients. **Clinical Infectious Diseases**, v. 30, n. 2, p.300-305, 2000.

PALMBLAD, J. *et al.* Oral Ketoconazole Prophylaxis for Candida-Infections during Induction Therapy for Acute-Leukemia in Adults - More Bacteremias. **Journal of Internal Medicine**, v. 231, n. 4, p.363-370, 1992.

PAPPAS, P. G. *et al.* Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. **Clinical Infectious Diseases**, v. 48, n. 5, p.503-35, 2009.

PAPPAS, P. G. *et al.* Guidelines for treatment of candidiasis. **Clinical Infectious Diseases**, v. 38, n. 2, p.161-89, 2004.

PAPPAS, P. G. *et al.* Micafungin versus caspofungin for treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis. **Clinical Infectious Diseases**, v. 45, n. 7, p.883-893, 2007.

PARIKH, T. B. *et al.* Fluconazole prophylaxis against fungal colonization and invasive fungal infection in very low birth weight infants. **Indian pediatrics**, v. 44, n. 11, p.830-837, 2007.

PARKES-RATANSHI, R. *et al.* Primary prophylaxis of cryptococcal disease with fluconazole in HIV-positive Ugandan adults: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. **Lancet Infectious Diseases**, v. 11, n. 12, p.933-941, 2011.

PASQUALOTTO, A. C.; DENNING, D. W. New and emerging treatments for fungal infections. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 61, p.I19-I30, 2007.

PATHAK, A.; PIEN, F. D.; CARVALHO, L. Amphotericin B use in a community hospital, with special emphasis on side effects. **Clinical Infectious Diseases**, v. 26, n. 2, p.334-338, 1998.

PATTERSON, T. F. Advances and challenges in management of invasive mycoses. **Lancet**, v. 366, n. 9490, p.1013-25, 2005.

PATTERSON, T. F. *et al.* Aspergillus antigen detection in the diagnosis of invasive aspergillosis. **Journal of Infectious Diseases**, v. 171, n. 6, p.1553-8, 1995.

PAZOS, C.; DEL PALACIO, A. Early diagnosis of invasive aspergillosis in neutropenic patients with bi-weekly serial screening of circulating galactomannan by Platelia Aspergillus. **Revista Iberoamericana de Micologia**, v. 20, n. 3, p.99-102, 2003.

PECHLIVANOGLOU, P. *et al.* Mixed treatment comparison of prophylaxis against invasive fungal infections in neutropenic patients receiving therapy for haematological malignancies: a systematic review. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, 2013.

PELZ, R. K. *et al.* Doubleblind placebo-controlled trial of fluconazole to prevent candidal infections in critically ill surgical patients. **Annals of Surgery**, v. 233, p.542-548, 2001.

PENACK, O. *et al.* Low-dose liposomal amphotericin B in the prevention of invasive fungal infections in patients with prolonged neutropenia: results from a randomized, single-center trial. **Annals of Oncology**, v. 17, n. 8, p.1306-12, 2006.

PERFECT, J. R. *et al.* Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the infectious diseases society of america. **Clinical Infectious Diseases**, v. 50, n. 3, p.291-322, 2010.

PHILLIPS, P. *et al.* Multicenter randomized trial of fluconazole versus amphotericin B for treatment of candidemia in non-neutropenic patients. Canadian Candidemia Study Group. **European Journal of Clinical and Microbiology Infectious Diseases**, v. 16, n. 5, p.337-45, 1997.

PING, B. *et al.* Second- versus first-generation azoles for antifungal prophylaxis in hematology patients: a systematic review and meta-analysis. **Annals of Hematology**, v. 92, n. 6, p.831-9, 2013.

PIZZO, P. A. *et al.* Empiric antibiotic and antifungal therapy for cancer patients with prolonged fever and granulocytopenia. **American Journal of Medicine**, v. 72, n. 1, p.101-111, 1982.

PRENTICE, H. G.; KIBBLER, C. C.; PRENTICE, A. G. Towards a targeted, risk-based, antifungal strategy in neutropenic patients. **British Journal of Haematology**, v. 110, n. 2, p.273-284, 2000.

PSATY, B. M. *et al.* Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: a network meta-analysis. **JAMA**, v. 289, n. 19, p.2534-44, 2003.

QUEIROZ-TELLES, F. *et al.* Micafungin versus liposomal amphotericin B for pediatric patients with invasive candidiasis: substudy of a randomized double-blind trial. **The Pediatric infectious disease journal**, n. 9, p.820-6, 2008. Disponível em:<http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/265/CN-00650265/frame.html>. Acesso em: 20 out 2012.

REX, M. D.; LITEPOLO, R.; ZOLOT, J. S. **O desafio das infecções fúngicas no Século XXI**. Disponível em:<HTTP://www.ccih.med.br/fungos21-6.html> Acesso em: 25 jun 2012.

RICHARDSON, M. D. Changing patterns and trends in systemic fungal infections. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 56 n. 1, p.5-11, 2005.

RICHARDSON, M. D.; JONES, B. L. **Guidelines Therapeutic in Systemic Fungal Infections**. 3ª edição, 2000.

RICHARDSON, M. D.; WARNOCK, D. W. **Fungal Infection: Diagnosis and Management.** ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1993.

RIERA, R.; ABREU, M. M. D. A.; CICONELLI, R. M. Revisões Sistemáticas e Metanálises na Reumatologia. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 46, n. 1, p.8-11, 2006.

RIJNDERS, B. J. *et al.* Aerosolized liposomal amphotericin B for the prevention of invasive pulmonary aspergillosis during prolonged neutropenia: A randomized, placebo-controlled trial. **Clinical Infectious Diseases**, v. 46, n. 9, p.1401-1408, 2008.

RILEY, D. K. *et al.* The Prophylactic Use of Low-Dose Amphotericin-B in Bone-Marrow Transplant Patients. **American Journal of Medicine**, v. 97, n. 6, p.509-514, 1994.

ROBENSHTOK, E. *et al.* Antifungal prophylaxis in cancer patients after chemotherapy or hematopoietic stem-cell transplantation: Systematic review and meta-analysis. **Journal of Clinical Oncology**, v. 25, n. 34, p.5471-5489, 2007.

RODRIGUES, C. L.; ZIEGELMANN, P. K. Metanálise: Um guia prático. **HCPA**, v. 30, n. 4, p.435-446, 2010.

ROTSTEIN, C. *et al.* Randomized placebo-controlled trial of fluconazole prophylaxis for neutropenic cancer patients: Benefit based on purpose and intensity of cytotoxic therapy. **Clinical Infectious Diseases**, v. 28, n. 2, p.331-340, 1999.

RUPING, M.; VEHRESCHILD, J. J.; CORNELY, O. A. Antifungal treatment strategies in high risk patients. **Mycoses**, v. 51, p.46-51, 2008.

RÜPING, M. J. *et al.* Anidulafungin: Advantage for the newcomer? **Expert Review of Clinical Pharmacology**, v. 1, n. 2, p.207-216, 2008.

SALAVERTI-LLETI, M.; ZARAGOZA-CRESPO, R. Papel futuro de la micafungina en el tratamiento de las micosis invasoras por hongos filamentosos. **Revista Iberoamericana de Micología**, v. 26, n. 1, p.81-89, 2009.

SALES MDA, P. Aspergillosis: from diagnosis to treatment. **Jornal Brasileiro de Pneumologya**, v. 35, n. 12, p.1238-44, 2009.

SÁNCHEZ, L. A. Farmacoeconomía aplicada: evaluación y uso de datos farmacoeconómicos de la literatura. **Revista Española de Economía de la Salud**, v. 1, n. 1, p.41-50, 2002.

SANDLER, E. S. *et al.* Use of amphotericin B colloidal dispersion in children. **Journal of Pediatric Hematology Oncology**, v. 22, n. 3, p.242-246, 2000.

SANDVEN, P. *et al.* Significance of Candida recovered from intraoperative specimens in patients with intra-abdominal perforations. **Critical Care Medicine**, v. 30, n. 3, p.541-547, 2002.

SCHAFFNER, A.; SCHAFFNER, M. Effect of prophylactic fluconazole on the frequency of fungal infections, amphotericin B use, and health care costs in patients undergoing intensive chemotherapy for hematologic neoplasias. **Journal of Infectious Diseases**, v. 172, n. 4, p.1035-1041, 1995.

SCHUSTER, M. G. *et al.* Empirical fluconazole versus placebo for intensive care unit patients - A randomized trial. **Annals of Internal Medicine**, v. 149, n. 2, p.83-90, 2008.

SERRA PRAT, M.; ESPALLARGUES CARRERAS, M. Metaanálisis de ensayos clínicos. **Pharmaceutical Care España**, v. 2, p.83-92, 2000.

SHAO, P. L.; HUANG, L. M.; HSUEH, P. R. Invasive fungal infection--laboratory diagnosis and antifungal treatment. **Journal of Microbiology, Immunology and Infection**, v. 39, n. 3, p.178-88, 2006.

SHARPE, M. D. *et al.* Efficacy and safety of itraconazole prophylaxis for fungal infections after orthotopic liver transplantation: A prospective, randomized, double-blind study. **Transplantation**, v. 76, n. 6, p.977-983, 2003.

SHEA, B. J. *et al.* Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. **BMC Medical Research Methodology**, v. 7, 2007.

SHORR, A. F. *et al.* Fluconazole prophylaxis in critically ill surgical patients: a meta-analysis. **Critical Care Medicine**, v. 33, n. 9, p.1928-35; quiz 1936, 2005.

SIFUENTES-OSORNIO, J.; CORZO-LEON, D. E.; PONCE-DE-LEON, L. A. Epidemiology of Invasive Fungal Infections in Latin America. **Current Fungal Infection Reports**, v. 6, n. 1, p.23-34, 2012.

SIGURGEIRSSON, B. *et al.* A phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group, dose-ranging study to investigate the efficacy and safety of 4 dose regimens of oral albaconazole in patients with distal subungual onychomycosis. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 69, n. 3, p.416-25, 2013.

SLAVIN, M. A. *et al.* Efficacy and Safety of Fluconazole Prophylaxis for Fungal-Infections after Marrow Transplantation - a Prospective, Randomized, Double-Blind-Study. **Journal of Infectious Diseases**, v. 171, n. 6, p.1545-1552, 1995.

SLOTMAN, G. J.; BURCHARD, K. W. Ketoconazole prevents Candida sepsis in critically ill surgical patients. **Archives of Surgery**, v. 122, n. 2, p.147-151, 1987.

SMITH, D. E. *et al.* A randomized, doubled-blind, placebo-controlled study of itraconazole capsules for the prevention of deep fungal infections in immunodeficient patients with HIV infection. **HIV Medicine**, n. 2, p.78-83, 2001. Disponível em:<http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/313/CN-00425313/frame.html>. Acesso em: 31 out 2012

SONG, F. *et al.* Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. **BMJ**, v. 338, p.b1147, 2009.

SOUSA, M. R.; RIBEIRO, A. L. Systematic review and meta-analysis of diagnostic and prognostic studies: a tutorial. **Arquivo Brasileiro de Cardiologia**, v. 92, n. 3, p.229-238, 2009.

STAM, W. B. *et al.* Economic evaluation of caspofungin versus liposomal amphotericin B for empiric antifungal treatment in patients with neutropenic fever in Italy. **Value in Health**, v. 11, n. 5, p.830-841, 2008.

STARR, M. *et al.* The origins, evolution, and future of The Cochrane Database of Systematic Reviews. **International Journal of Technology Assessment in Health Care**, v. 25, n. 1, p.182-95, 2009.

STEINBACH, W. J. Antifungal agents in children. **Pediatric Clinics of North America**, v. 52, n. 3, p.895-915, 2005a.

STEINBACH, W. J. Combination antifungal therapy for invasive aspergillosis: Utilizing new targeting strategies. **Current Drug Targets - Infectious Disorders**, v. 5, n. 3, p.203-210, 2005b.

STYNEN, D. *et al.* A new sensitive sandwich enzyme-linked immunosorbent assay to detect galactofuran in patients with invasive aspergillosis. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 33, n. 2, p.497-500, 1995.

STYNEN, D. *et al.* Rat monoclonal antibodies against Aspergillus galactomannan. **Infection and Immunity**, v. 60, n. 6, p.2237-45, 1992.

SUPPARATPINYO, K. *et al.* A controlled trial of itraconazole to prevent relapse of Penicillium marneffei infection in patients infected with the human immunodeficiency virus. **New England Journal of Medicine**, v. 339, n. 24, p.1739-1743, 1998.

SUTTON, A. *et al.* Use of indirect and mixed treatment comparisons for technology assessment. **Pharmacoeconomics**, v. 26, n. 9, p.753-67, 2008.

TAN, B. H. *et al.* Galactomannan-guided preemptive vs. empirical antifungals in the persistently febrile neutropenic patient: a prospective randomized study. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 15, n. 5, p.e350-6, 2011.

THOMPSON, G. R.; CADENA, J.; PATTERSON, T. F. Overview of antifungal agents. **Clinics in Chest Medicine**, v. 30, n. 2, p.203-215, 2009.

TOLLEMAR, J. *et al.* Prophylaxis with Liposomal Amphotericin-B (Ambisome) Prevents Fungal-Infections in Liver-Transplant Recipients - Long-Term Results of a Randomized, Placebo-Controlled Trial. **Transplantation Proceedings**, v. 27, n. 1, p.1195-1198, 1995.

TOLLEMAR, J. *et al.* Randomized double-blind study of liposomal amphotericin B (Ambisome) prophylaxis of invasive fungal infections in bone marrow transplant recipients. **Bone Marrow Transplantation**, n. 6, p.577-82, 1993. Disponível em:<http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/960/CN-00099960/frame.html>. Acesso em: 14 out 2012.

TORRES, H. A. *et al.* Posaconazole: a broad-spectrum triazole antifungal. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 5, n. 12, p.775-785, 2005.

TRAUTINGER, F. *et al.* EORTC consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sezary syndrome. **European Journal of Cancer**, v. 42, n. 8, p.1014-30, 2006.

ULLMANN, A. J. *et al.* Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease. **New England Journal of Medicine**, v. 356, n. 4, p.335-347, 2007.

URRUTIA, G.; BONFILL, X. PRISMA declaration: A proposal to improve the publication of systematic reviews and meta-analyses. **Medicina Clinica (Barcelona)**, v. 135, n. 11, p.507-511, 2010.

VAN BURIK, J. A. H. *et al.* Micafungin versus fluconazole for prophylaxis against invasive fungal infections during neutropenia in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. **Clinical Infectious Diseases**, v. 39, n. 10, p.1407-1416, 2004.

VARDAKAS, K. Z.; MICHALOPOULOS, A.; FALAGAS, M. E. Fluconazole versus itraconazole for antifungal prophylaxis in neutropenic patients with haematological malignancies: A meta-analysis of randomised-controlled trials. **British Journal of Haematology**, v. 131, n. 1, p.22-28, 2005.

VARDAKAS, K. Z. *et al.* Antifungal prophylaxis with azoles in high-risk, surgical intensive care unit patients: A meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. **Critical Care Medicine**, v. 34, n. 4, p.1216-1224, 2006.

VEHRESCHILD, J. J. *et al.* A double-blind trial on prophylactic voriconazole (VRC) or placebo during induction chemotherapy for acute myelogenous leukaemia (AML). **Journal of Infection**, v. 55, n. 5, p.445-449, 2007.

VERFAILLIE, C. *et al.* Candida infections in bone marrow transplant recipients. **Bone Marrow Transplant**, v. 8, n. 3, p.177-84, 1991.

VISCOLI, C. *et al.* Fluconazole versus amphotericin B as empirical antifungal therapy of unexplained fever in granulocytopenic cancer patients: a pragmatic, multicentre, prospective and randomised clinical trial. **European Journal of Cancer**, v. 32A, n. 5, p.814-20, 1996.

VREUGDENHIL, G. *et al.* Efficacy of Itraconazole in the Prevention of Fungal-Infections among Neutropenic Patients with Hematologic Malignancies and Intensive Chemotherapy - a Double-Blind, Placebo-Controlled Study. **Leukemia & Lymphoma**, v. 11, n. 5-6, p.353-358, 1993.

WALSH, T. J. Role of surveillance cultures in prevention and treatment of fungal infections. **Journal of the National Cancer Institute Monograph**, n. 9, p.43-5, 1990.

WALSH, T. J. *et al.* Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. **Clinical Infectious Diseases**, v. 46, n. 3, p.327-60, 2008.

WALSH, T. J. *et al.* Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. **New England Journal of Medicine**, v. 340, n. 10, p.764-771, 1999.

WALSH, T. J. *et al.* Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. **New England Journal of Medicine**, v. 351, n. 14, p.1391-1402, 2004.

WANG, J. *et al.* Prophylaxis with itraconazole is more effective than prophylaxis with fluconazole in neutropenic patients with hematological malignancies: A meta-analysis of randomized-controlled trials. **Medical Oncology**, v. 27, n. 4, p.1082-1088, 2010.

WANG, J. L. *et al.* Systematic review and meta-analysis of the tolerability and hepatotoxicity of antifungals in empirical and definitive therapy for invasive fungal infection. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 54, n. 6, p.2409-2419, 2010.

WANNAMACHER, L.; FUCHS, F. D. Conduta terapêutica embasada em evidências. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 46, n. 3, p.237-241, 2000.

WATSON, M. C. *et al.* Educational strategies to promote evidence-based community pharmacy practice: a cluster randomized controlled trial (RCT). **Family Practice**, v. 19, n. 5, p.529-536, 2002.

WATT, K. *et al.* Triazole use in the nursery: fluconazole, voriconazole, posaconazole, and ravuconazole. **Current Drug Metabolism**, v. 14, n. 2, p.193-202, 2013.

WELLS, G. A. S., S.A.; CHEN, L.; KHAN, M.; COYLE, D. Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis. **Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health**, 2009.

WHEAT, L. J. *et al.* Clinical practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis: 2007 update by the Infectious Diseases Society of America. **Clinical Infectious Diseases**, v. 45, n. 7, p.807-25, 2007.

WHITE, M. H. *et al.* Randomized, double-blind clinical trial of amphotericin B colloidal dispersion vs. amphotericin B in the empirical treatment of fever and neutropenia. **Clinical Infectious Diseases**, v. 27, n. 2, p.296-302, 1998.

WINGARD, J. R. *et al.* Randomized, double-blind trial of fluconazole versus voriconazole for prevention of invasive fungal infection after allogeneic hematopoietic cell transplantation. **Blood**, v. 116, n. 24, p.5111-5118, 2010.

WINGARD, J. R.; LEATHER, H. A new era of antifungal therapy. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**, v. 10, n. 2, p.73-90, 2004.

WINGARD, J. R. *et al.* Prevention of fungal sepsis in patients with prolonged neutropenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of intravenous

miconazole. **The American Journal of Medicine**, n. 6, p.1103-10, 1987. Disponível em:<http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/159/CN-00056159/frame.html>. Acesso em: 10 out 2012.

WINGARD, J. R. *et al.* A randomized, double-blind comparative trial evaluating the safety of liposomal amphotericin B versus amphotericin B lipid complex in the empirical treatment of febrile neutropenia. **Clinical Infectious Diseases**, v. 31, n. 5, p.1155-1163, 2000.

WINGARD, J. R. *et al.* Caspofungin versus amphotericin B for candidemia: A pharmacoeconomic analysis. **Clinical Therapeutics**, v. 27, n. 6, p.960-969, 2005.

WINSTON, D. J. *et al.* A multicenter, randomized trial of fluconazole versus amphotericin B for empiric antifungal therapy of febrile neutropenic patients with cancer. **American Journal of Medicine**, v. 108, n. 4, p.282-289, 2000.

WINSTON, D. J. *et al.* Fluconazole Prophylaxis of Fungal-Infections in Patients with Acute-Leukemia - Results of a Randomized Placebo-Controlled, Double-Blind, Multicenter Trial. **Annals of Internal Medicine**, v. 118, n. 7, p.495-503, 1993.

WINSTON, D. J.; PAKRASI, A.; BUSUTTIL, R. W. Prophylactic fluconazole in liver transplant recipients: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Annals of Internal Medicine**, v. 131, n. 10, p.729-737, 1999.

WMA. World Medical Association. Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. Disponível em: <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html.pdf?print-media-type&footer-right=[page]/[toPage]> Acesso em: 17 nov 2013.

YAMAKAMI, Y. *et al.* Evaluation of PCR for detection of DNA specific for Aspergillus species in sera of patients with various forms of pulmonary aspergillosis. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 36, n. 12, p.3619-23, 1998.

YOUNG, G. A. *et al.* A double-blind comparison of fluconazole and nystatin in the prevention of candidiasis in patients with leukaemia. Antifungal Prophylaxis Study Group. **European Journal of Cancer**, v. 35, n. 8, p.1208-13, 1999.

ZHANG, A. Y.; CAMP, W. L.; ELEWSKI, B. E. Advances in topical and systemic antifungals. **Dermatology Clinical**, v. 25, n. 2, p.165-183, 2007.

APÊNDICES

APÊNDICE 1 – ESTRATÉGIAS DE BUSCA UTILIZADAS EM CADA BASE DE DADOS PARA A REALIZAÇÃO DA OVERVIEW DE ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS SOBRE EFICÁCIA E SEGURANÇA DE ANTIFÚNGICOS SISTÊMICOS EM INFECÇÕES FÚNGICAS INVASIVAS

MEDLINE (via PUBMED)

#1 ((systematic review [tiab] OR meta-analysis [pt] OR meta-analysis [tiab] OR metaanalysis [tiab] OR metanalysis [tiab] OR metanalisis [tiab] OR meta-analise [tiab] OR metanalise [tiab] OR systematic literature review [tiab] OR (systematic review [tiab] AND review [pt]) OR consensus development conference [pt] OR practice guideline [pt] OR cochrane database syst rev [ta] OR acp journal club [ta] OR health technol assess [ta] OR evid rep technol assess summ [ta]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine [mh] OR best practice* [ti] OR evidence synthesis [tiab])AND(review [pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms [mh] OR therapeutics [mh] OR evaluation studies[pt] OR validation studies[pt] OR guideline [pt]))OR ((systematic [tw] OR systematically [tw] OR critical [tiab] OR (study selection [tw]) OR (predetermined [tw] OR inclusion [tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri* [tw] OR main outcome measures [tw] OR standard of care [tw] OR standards of care [tw]) AND (survey [tiab] OR surveys [tiab] OR overview* [tw] OR review [tiab] OR reviews [tiab] OR search* [tw] OR handsearch [tw] OR analysis [tiab] OR critique [tiab] OR appraisal [tw] OR (reduction [tw]AND (risk [mh] OR risk [tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature [tiab] OR articles [tiab] OR publications [tiab] OR publication [tiab] OR bibliography [tiab] OR bibliographies [tiab] OR published [tiab] OR unpublished [tw] OR citation [tw] OR citations [tw] OR database [tiab] OR internet [tiab] OR textbooks [tiab] OR references [tw] OR scales [tw] OR papers [tw] OR datasets [tw] OR trials [tiab] OR meta-analy* [tw] OR (clinical [tiab] AND studies [tiab]) OR treatment outcome [mh] OR treatment outcome [tw])) NOT (letter [pt] OR newspaper article [pt] OR comment [pt])

#2 ("fungal infection*"[Title/Abstract] OR mycose* [Title/Abstract] OR mycosi* [Title/Abstract] OR aspergillosis[Title/Abstract] OR blastomycosis[Title/Abstract] OR candidiasis[Title/Abstract] OR candidosis[Title/Abstract] OR coccidioidomycosis[Title/Abstract] OR cryptococcosis[Title/Abstract] OR histoplasmosis[Title/Abstract] OR mucormycosis[Title/Abstract] OR zygomycosis[Title/Abstract] OR paracoccidioidomycosis[Title/Abstract] OR "penicillium marneffei"[Title/Abstract] OR sporotrichosis[Title/Abstract] OR hyalohyphomycosis[Title/Abstract] OR fusariosis[Title/Abstract] OR fusarium[Title/Abstract] OR scedosporium[Title/Abstract] OR

monosporium[Title/Abstract] OR phaeohyphomycosis[Title/Abstract] OR alternaria[Title/Abstract] OR bipolaris[Title/Abstract] OR curvularia[Title/Abstract] OR exserohilum[Title/Abstract] OR cladophialophora[Title/Abstract] OR xylohypha[Title/Abstract] OR trichosporonosis[Title/Abstract] OR malassezia[Title/Abstract] OR pityrosporum[Title/Abstract] OR pneumocystis[Title/Abstract] OR pneumocystosis[Title/Abstract] OR pseudallescherias[Title/Abstract] OR allescherias[Title/Abstract] OR petriellidium[Title/Abstract])

#3 (antifungal[Title/Abstract] OR "antifungal agent*" OR amphotericin*[Title/Abstract] OR albaconazol*[Title/Abstract] OR UR9825[Title/Abstract] OR UR 9825[Title/Abstract] OR UR-9825[Title/Abstract] OR ketoconazol*[Title/Abstract] OR R41400[Title/Abstract] OR R 41400[Title/Abstract] OR R-41400[Title/Abstract] OR fluconazol*[Title/Abstract] OR UK49858[Title/Abstract] OR UK 49858[Title/Abstract] OR UK-49858[Title/Abstract] OR isavuconazol*[Title/Abstract] OR BAL8557[Title/Abstract] OR BAL 8557[Title/Abstract] OR BAL-8557[Title/Abstract] OR itraconazol*[Title/Abstract] OR R51211[Title/Abstract] OR R 51211[Title/Abstract] OR R-51211[Title/Abstract] OR posaconazol*[Title/Abstract] OR SCH56592[Title/Abstract] OR SCH 56592[Title/Abstract] OR SCH-56592[Title/Abstract] OR ravuconazol*[Title/Abstract] OR BMS207147[Title/Abstract] OR BMS 207147[Title/Abstract] OR BMS-207147[Title/Abstract] OR ER30346[Title/Abstract] OR ER 30346[Title/Abstract] OR ER-30346[Title/Abstract] OR voriconazol*[Title/Abstract] OR UK109496[Title/Abstract] OR UK 109496[Title/Abstract] OR UK-109496[Title/Abstract] OR aminocandin*[Title/Abstract] OR HMR3270[Title/Abstract] OR HMR 3270[Title/Abstract] OR HMR-3270[Title/Abstract] OR IP960[Title/Abstract] OR IP-960[Title/Abstract] OR IP 960[Title/Abstract] OR anidulafungin*[Title/Abstract] OR LY303366[Title/Abstract] OR LY 303366[Title/Abstract] OR LY-303366[Title/Abstract] OR caspofungin*[Title/Abstract] OR MK0991[Title/Abstract] OR MK 0991[Title/Abstract] OR MK-0991[Title/Abstract] OR L743872[Title/Abstract] OR L 743872[Title/Abstract] OR L-743872[Title/Abstract] OR micafungin*[Title/Abstract] OR FK463[Title/Abstract] OR FK 463[Title/Abstract] OR FK-463[Title/Abstract] OR flucytosin*[Title/Abstract] OR nystatin*[Title/Abstract]))

#1 AND #2 AND #3

COCHRANE (via COCHRANE)

((“systematic review” OR meta-analysis OR metanalysis OR metanalisis OR meta-analise OR metanalise OR “systematic literature review” OR “evidence based” OR “evidence synthesis”) AND (“fungal infection$” OR mycos$ OR aspergillosis OR blastomycosis OR candidiasis OR candidosis OR coccidioidomycosis OR cryptococcosis OR histoplasmosis OR mucormycosis OR zygomycosis OR paracoccidioidomycosis OR penicillium marneffei OR sporotrichosis OR hyalohyphomycosis OR fusariosis OR fusarium OR scedosporium OR monosporium OR phaeohyphomycosis OR alternaria OR bipolaris OR curvularia OR exserohilum OR cladophialophora OR xylohypha OR trichosporonosis OR malassezia OR pityrosporum OR pneumocystis OR pneumocystosis OR pseudallescherias OR allescherias OR petriellidium) AND (antifungal$ OR antifungal agent$ OR amphotericin$ OR albaconazol$ OR UR9825 OR UR 9825 OR UR-9825 OR ketoconazol$ OR R41400 OR R 41400 OR R-41400 OR fluconazol$ OR UK49858 OR UK 49858 OR UK-49858 OR isavuconazol$ OR BAL8557 OR BAL 8557 OR BAL-8557 OR itraconazol$ OR R51211 OR R 51211 OR R-51211 OR posaconazol$ OR SCH56592 OR SCH 56592 OR SCH-56592 OR ravuconazol$ OR BMS207147 OR BMS 207147 OR BMS-207147 OR ER30346 OR ER 30346 OR ER-30346 OR voriconazol$ OR UK109496 OR UK 109496 OR UK-109496 OR aminocandin$ OR HMR 3270 OR HMR 3270 OR HMR-3270 OR IP960 OR IP-960 OR IP 960 OR anidulafungin$ OR LY303366 OR LY 303366 OR LY-303366 OR caspofungin$ OR MK0991 OR MK 0991 OR MK-0991 OR L743872 OR L 743872 OR L-743872 OR micafungin$ OR FK463 OR FK 463 OR FK-463 OR flucytosin$ OR nystatin$))

IPA (via OVID)

(('systematic review'.ti,ab. OR 'meta analysis'.ti,ab. OR metanalysis.ti,ab. OR metanalisis.ti,ab. OR 'meta analise'.ti,ab. OR metanalise.ti,ab. OR 'systematic literature review'.ti,ab. OR 'evidence based'.ti,ab. OR 'evidence synthesis'.ti,ab.) AND ('fungal infection'.ti,ab. OR 'fungal infections'.ti,ab. OR mycose*.ti,ab. OR mycosi*.ti,ab. OR aspergillosis.ti,ab. OR blastomycosis.ti,ab. OR candidiasis.ti,ab. OR candidosis.ti,ab. OR coccidioidomycosis.ti,ab. OR cryptococcosis.ti,ab. OR

histoplasmosis.ti,ab. OR mucormycosis.ti,ab. OR zygomycosis.ti,ab. OR paracoccidioidomycosis.ti,ab. OR 'penicillium marneffei'.ti,ab. OR sporotrichosis.ti,ab. OR hyalohyphomycosis.ti,ab. OR fusariosis.ti,ab. OR fusarium.ti,ab. OR scedosporium.ti,ab. OR monosporium.ti,ab. OR phaeohyphomycosis.ti,ab. OR alternaria.ti,ab. OR bipolaris.ti,ab. OR curvularia.ti,ab. OR exserohilum.ti,ab. OR cladophialophora.ti,ab. OR xylohypha.ti,ab. OR trichosporonosis.ti,ab. OR malassezia.ti,ab. OR pityrosporum.ti,ab. OR pneumocystis.ti,ab. OR pneumocystosis.ti,ab. OR pseudallescherias.ti,ab. OR allescherias.ti,ab. OR petriellidium.ti,ab.) AND (antifungal*.ti,ab. OR amphotericin*.ti,ab. OR albaconazol*.ti,ab. OR ur9825.ti,ab. OR ketoconazol*.ti,ab. OR r41400.ti,ab. OR fluconazol*.ti,ab. OR uk49858.ti,ab. OR isavuconazol*.ti,ab. OR bal8557.ti,ab. OR itraconazol*.ti,ab. OR r51211.ti,ab. OR posaconazol*.ti,ab. OR sch56592.ti,ab. OR ravuconazol*.ti,ab. OR bms207147.ti,ab. OR er30346.ti,ab. OR voriconazol*.ti,ab. OR uk109496.ti,ab. OR aminocandin*.ti,ab. OR hmr3270.ti,ab. OR ip960.ti,ab. OR anidulafungin*.ti,ab. OR ly303366.ti,ab. OR caspofungin*.ti,ab. OR mk0991.ti,ab. OR l743872.ti,ab. OR micafungin*.ti,ab. OR fk463.ti,ab. OR flucytosin*.ti,ab. OR nystatin*.ti,ab.))

EMBASE (via OVID)

(('systematic review':ab,ti OR 'meta analysis':ab,ti OR metanalysis:ab,ti OR metanalisis:ab,ti OR 'meta analise':ab,ti OR metanalise:ab,ti OR 'systematic literature review':ab,ti OR 'evidence based':ab,ti OR 'evidence synthesis':ab,ti) AND ('fungal infection':ab,ti OR 'fungal infections':ab,ti OR mycose*:ab,ti OR mycosi*:ab,ti OR aspergillosis:ab,ti OR blastomycosis:ab,ti OR candidiasis:ab,ti OR candidosis:ab,ti OR coccidioidomycosis:ab,ti OR cryptococcosis:ab,ti OR histoplasmosis:ab,ti OR mucormycosis:ab,ti OR zygomycosis:ab,ti OR paracoccidioidomycosis:ab,ti OR 'penicillium marneffei':ab,ti OR sporotrichosis:ab,ti OR hyalohyphomycosis:ab,ti OR fusariosis:ab,ti OR fusarium:ab,ti OR scedosporium:ab,ti OR monosporium:ab,ti OR phaeohyphomycosis:ab,ti OR alternaria:ab,ti OR bipolaris:ab,ti OR curvularia:ab,ti OR exserohilum:ab,ti OR cladophialophora:ab,ti OR xylohypha:ab,ti OR trichosporonosis:ab,ti OR malassezia:ab,ti OR pityrosporum:ab,ti OR pneumocystis:ab,ti OR pneumocystosis:ab,ti OR pseudallescherias:ab,ti OR

allescherias:ab,ti OR petriellidium:ab,ti) AND (antifungal*:ab,ti OR amphotericin*:ab,ti OR albaconazol*:ab,ti OR ur9825:ab,ti OR ketoconazol*:ab,ti OR r41400:ab,ti OR fluconazol*:ab,ti OR uk49858:ab,ti OR isavuconazol*:ab,ti OR bal8557:ab,ti OR itraconazol*:ab,ti OR r51211:ab,ti OR posaconazol*:ab,ti OR sch56592:ab,ti OR ravuconazol*:ab,ti OR bms207147:ab,ti OR er30346:ab,ti OR voriconazol*:ab,ti OR uk109496:ab,ti OR aminocandin*:ab,ti OR hmr3270:ab,ti OR ip960:ab,ti OR anidulafungin*:ab,ti OR ly303366:ab,ti OR caspofungin*:ab,ti OR mk0991:ab,ti OR l743872:ab,ti OR micafungin*:ab,ti OR fk463:ab,ti OR flucytosin*:ab,ti OR nystatin*:ab,ti))

SCIENCE DIRECT

TITLE-ABS-KEY((“systematic review” OR “meta-analysis” OR metanalysis OR metanalisis OR “meta-analise” OR metanalise OR “systematic literature review” OR “evidence based” OR “evidence synthesis”) AND (“fungal infection” OR “fungal infections” OR mycose OR mycoses OR mycosis OR aspergillosis OR blastomycosis OR candidiasis OR candidosis OR coccidioidomycosis OR cryptococcosis OR histoplasmosis OR mucormycosis OR zygomycosis OR paracoccidioidomycosis OR penicillium marneffei OR sporotrichosis OR hyalohyphomycosis OR fusariosis OR fusarium OR scedosporium OR monosporium OR phaeohyphomycosis OR alternaria OR bipolaris OR curvularia OR exserohilum OR cladophialophora OR xylohypha OR trichosporonosis OR malassezia OR pityrosporum OR pneumocystis OR pneumocystosis OR petriellidium)

SCOPUS

TITLE-ABS-KEY((systematic review OR meta-analysis OR metanalysis OR metanalisis OR meta-analise OR metanalise OR systematic literature review OR evidence based OR evidence synthesis) AND (“fungal infection” OR “fungal infections” OR mycose OR mycoses OR mycosis OR aspergillosis OR blastomycosis OR candidiasis OR candidosis OR coccidioidomycosis OR cryptococcosis OR histoplasmosis OR mucormycosis OR zygomycosis OR paracoccidioidomycosis OR “penicillium marneffei” OR sporotrichosis OR hyalohyphomycosis OR fusariosis OR

fusarium OR scedosporium OR monosporium OR phaeohyphomycosis OR alternaria OR bipolaris OR curvularia OR exserohilum OR cladophialophora OR xylohypha OR trichosporonosis OR malassezia OR pityrosporum OR pneumocystis OR pneumocystosis OR petriellidium) AND (antifungal OR “antifungal agent” OR “antifungal agents” OR amphotericin OR amphotericine OR albaconazol OR albaconazole OR UR9825 OR “UR 9825” OR UR-9825 OR ketoconazol OR ketoconazole OR R41400 OR “R 41400” OR R-41400 OR fluconazol OR fluconazole OR UK49858 OR “UK 49858” OR UK-49858 OR isavuconazol OR isavuconazole OR BAL8557 OR “BAL 8557” OR BAL-8557 OR itraconazol OR itraconazole OR R51211 OR “R 51211” OR R-51211 OR posaconazol OR posaconazole OR SCH56592 OR “SCH 56592” OR SCH-56592 OR ravuconazol OR ravuconazole OR BMS207147 OR “BMS 207147” OR BMS-207147 OR ER30346 OR “ER 30346” OR ER-30346 OR voriconazol OR voriconazole OR UK109496 OR “UK 109496” OR UK-109496 OR aminocandin OR aminocandine OR HMR3270 OR “HMR 3270” OR HMR-3270 OR IP960 OR IP-960 OR “IP 960” OR anidulafungin OR anidulafungine OR LY303366 OR “LY 303366” OR LY-303366 OR caspofungin OR caspofungine OR MK0991 OR “MK 0991” OR MK-0991 OR L743872 OR “L 743872” OR L-743872 OR micafungin OR micafungine OR FK463 OR “FK 463” OR FK-463 OR flucytosin OR flucytosine OR nystatin))

LILACS (via BVS)

((systematic review OR meta-analysis OR metanalysis OR metanalisis OR meta-analise OR metanalise OR systematic literature review OR evidence based OR evidence synthesis) AND (“fungal infection” OR “fungal infections” OR mycose OR mycoses OR mycosis OR aspergillosis OR blastomycosis OR candidiasis OR candidosis OR coccidioidomycosis OR cryptococcosis OR histoplasmosis OR mucormycosis OR zygomycosis OR paracoccidioidomycosis OR “penicillium marneffei” OR sporotrichosis OR hyalohyphomycosis OR fusariosis OR fusarium OR scedosporium OR monosporium OR phaeohyphomycosis OR alternaria OR bipolaris OR curvularia OR exserohilum OR cladophialophora OR xylohypha OR trichosporonosis OR malassezia OR pityrosporum OR pneumocystis OR pneumocystosis OR petriellidium) AND (antifungal OR “antifungal agent” OR

“antifungal agents” OR amphotericin OR amphotericine OR albaconazol OR albaconazole OR UR9825 OR “UR 9825” OR UR-9825 OR ketoconazol OR ketoconazole OR R41400 OR “R 41400” OR R-41400 OR fluconazol OR fluconazole OR UK49858 OR “UK 49858” OR UK-49858 OR isavuconazol OR isavuconazole OR BAL8557 OR “BAL 8557” OR BAL-8557 OR itraconazol OR itraconazole OR R51211 OR “R 51211” OR R-51211 OR posaconazol OR posaconazole OR SCH56592 OR “SCH 56592” OR SCH-56592 OR ravuconazol OR ravuconazole OR BMS207147 OR “BMS 207147” OR BMS-207147 OR ER30346 OR “ER 30346” OR ER-30346 OR voriconazol OR voriconazole OR UK109496 OR “UK 109496” OR UK-109496 OR aminocandin OR aminocandine OR HMR3270 OR “HMR 3270” OR HMR-3270 OR IP960 OR IP-960 OR “IP 960” OR anidulafungin OR anidulafungine OR LY303366 OR “LY 303366” OR LY-303366 OR caspofungin OR caspofungine OR MK0991 OR “MK 0991” OR MK-0991 OR L743872 OR “L 743872” OR L-743872 OR micafungin OR micafungine OR FK463 OR “FK 463” OR FK-463 OR flucytosin OR flucytosine OR nystatin))

SCIELO (via BVS)

((systematic review OR meta-analysis OR metanalysis OR metanalisis OR meta-analise OR metanalise OR systematic literature review OR evidence based OR evidence synthesis) AND (“fungal infection” OR “fungal infections” OR mycose OR mycoses OR mycosis OR aspergillosis OR blastomycosis OR candidiasis OR candidosis OR coccidioidomycosis OR cryptococcosis OR histoplasmosis OR mucormycosis OR zygomycosis OR paracoccidioidomycosis OR “penicillium marneffei” OR sporotrichosis OR hyalohyphomycosis OR fusariosis OR fusarium OR scedosporium OR monosporium OR phaeohyphomycosis OR alternaria OR bipolaris OR curvularia OR exserohilum OR cladophialophora OR xylohypha OR trichosporonosis OR malassezia OR pityrosporum OR pneumocystis OR pneumocystosis OR petriellidium) AND (antifungal OR “antifungal agent” OR “antifungal agents” OR amphotericin OR amphotericine OR albaconazol OR albaconazole OR UR9825 OR “UR 9825” OR UR-9825 OR ketoconazol OR ketoconazole OR R41400 OR “R 41400” OR R-41400 OR fluconazol OR fluconazole OR UK49858 OR “UK 49858” OR UK-49858 OR isavuconazol OR isavuconazole OR

BAL8557 OR “BAL 8557” OR BAL-8557 OR itraconazol OR itraconazole OR R51211 OR “R 51211” OR R-51211 OR posaconazol OR posaconazole OR SCH56592 OR “SCH 56592” OR SCH-56592 OR ravuconazol OR ravuconazole OR BMS207147 OR “BMS 207147” OR BMS-207147 OR ER30346 OR “ER 30346” OR ER-30346 OR voriconazol OR voriconazole OR UK109496 OR “UK 109496” OR UK-109496 OR aminocandin OR aminocandine OR HMR3270 OR “HMR 3270” OR HMR-3270 OR IP960 OR IP-960 OR “IP 960” OR anidulafungin OR anidulafungine OR LY303366 OR “LY 303366” OR LY-303366 OR caspofungin OR caspofungine OR MK0991 OR “MK 0991” OR MK-0991 OR L743872 OR “L 743872” OR L-743872 OR micafungin OR micafungine OR FK463 OR “FK 463” OR FK-463 OR flucytosin OR flucytosine OR nystatin))

WEB OF SCIENCE

TS=((systematic review OR meta-analysis OR metanalysis OR metanalisis OR meta-analise OR metanalise OR systematic literature review OR evidence based OR evidence synthesis) AND (“fungal infection” OR “fungal infections” OR mycose OR mycoses OR mycosis OR aspergillosis OR blastomycosis OR candidiasis OR candidosis OR coccidioidomycosis OR cryptococcosis OR histoplasmosis OR mucormycosis OR zygomycosis OR paracoccidioidomycosis OR “penicillium marneffei” OR sporotrichosis OR hyalohyphomycosis OR fusariosis OR fusarium OR scedosporium OR monosporium OR phaeohyphomycosis OR alternaria OR bipolaris OR curvularia OR exserohilum OR cladophialophora OR xylohypha OR trichosporonosis OR malassezia OR pityrosporum OR pneumocystis OR pneumocystosis OR petriellidium) AND (antifungal OR “antifungal agent” OR “antifungal agents” OR amphotericin OR amphotericine OR albaconazol OR albaconazole OR UR9825 OR “UR 9825” OR UR-9825 OR ketoconazol OR ketoconazole OR R41400 OR “R 41400” OR R-41400 OR fluconazol OR fluconazole OR UK49858 OR “UK 49858” OR UK-49858 OR isavuconazol OR isavuconazole OR BAL8557 OR “BAL 8557” OR BAL-8557 OR itraconazol OR itraconazole OR R51211 OR “R 51211” OR R-51211 OR posaconazol OR posaconazole OR SCH56592 OR “SCH 56592” OR SCH-56592 OR ravuconazol OR ravuconazole OR BMS207147 OR “BMS 207147” OR BMS-207147 OR ER30346 OR “ER 30346” OR ER-30346

OR voriconazol OR voriconazole OR UK109496 OR “UK 109496” OR UK-109496 OR aminocandin OR aminocandine OR HMR3270 OR “HMR 3270” OR HMR-3270 OR IP960 OR IP-960 OR “IP 960” OR anidulafungin OR anidulafungine OR LY303366 OR “LY 303366” OR LY-303366 OR caspofungin OR caspofungine OR MK0991 OR “MK 0991” OR MK-0991 OR L743872 OR “L 743872” OR L-743872 OR micafungin OR micafungine OR FK463 OR “FK 463” OR FK-463 OR flucytosin OR flucytosine OR nystatin))

APÊNDICE 2 – ESTRATÉGIAS DE BUSCA UTILIZADAS EM CADA BASE DE DADOS PARA A REALIZAÇÃO DA REVISÃO SISTEMÁTICA DE ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS SOBRE EFICÁCIA E SEGURANÇA DE ANTIFÚNGICOS SISTÊMICOS EM INFECÇÕES FÚNGICAS INVASIVAS

MEDLINE (via PUBMED)

#1 ((clinical AND trial)[Title/Abstract] OR clinical trial[Title/Abstract] OR random*[Title/Abstract] OR random allocation[Title/Abstract])

#2 ("fungal infection*"[Title/Abstract] OR aspergillosis[Title/Abstract] OR blastomycosis[Title/Abstract] OR candidiasis[Title/Abstract] OR andidosis[Title/Abstract] OR coccidioidomycosis[Title/Abstract] OR cryptococcosis[Title/Abstract] OR histoplasmosis[Title/Abstract] OR mucormycosis[Title/Abstract] OR zygomycosis[Title/Abstract] OR paracoccidioidomycosis[Title/Abstract] OR "penicillium marneffei"[Title/Abstract] OR sporotrichosis[Title/Abstract] OR hyalohyphomycosis[Title/Abstract] OR fusariosis[Title/Abstract] OR fusarium[Title/Abstract] OR scedosporium[Title/Abstract] OR monosporium[Title/Abstract] OR phaeohyphomycosis[Title/Abstract] OR alternaria[Title/Abstract] OR bipolaris[Title/Abstract] OR curvularia[Title/Abstract] OR exserohilum[Title/Abstract] OR cladophialophora[Title/Abstract] OR xylohypha[Title/Abstract] OR trichosporonosis[Title/Abstract] OR malassezia[Title/Abstract] OR pityrosporum[Title/Abstract] OR pneumocystis[Title/Abstract] OR pneumocystosis[Title/Abstract] OR pseudallescherias[Title/Abstract] OR allescherias[Title/Abstract] OR petriellidium[Title/Abstract])

#3 (antifungal[Title/Abstract] OR "antifungal agent*" OR amphotericin*[Title/Abstract] OR albaconazol*[Title/Abstract] OR UR9825[Title/Abstract] OR UR 9825[Title/Abstract] OR UR-9825[Title/Abstract] OR ketoconazol*[Title/Abstract] OR R41400[Title/Abstract] OR R 41400[Title/Abstract] OR R-41400[Title/Abstract] OR fluconazol*[Title/Abstract] OR UK49858[Title/Abstract] OR UK 49858[Title/Abstract] OR UK-49858[Title/Abstract] OR isavuconazol*[Title/Abstract] OR BAL8557[Title/Abstract] OR BAL 8557[Title/Abstract] OR BAL-8557[Title/Abstract] OR itraconazol*[Title/Abstract] OR R51211[Title/Abstract] OR R 51211[Title/Abstract] OR R-51211[Title/Abstract] OR posaconazol*[Title/Abstract] OR SCH56592[Title/Abstract] OR SCH 56592[Title/Abstract] OR SCH-56592[Title/Abstract] OR ravuconazol*[Title/Abstract] OR BMS207147[Title/Abstract] OR BMS 207147[Title/Abstract] OR BMS-207147[Title/Abstract] OR ER30346[Title/Abstract] OR ER 30346[Title/Abstract] OR ER-30346[Title/Abstract]

OR voriconazol*[Title/Abstract] OR UK109496[Title/Abstract] OR UK 109496[Title/Abstract] OR UK-109496[Title/Abstract] OR aminocandin*[Title/Abstract] OR HMR3270[Title/Abstract] OR HMR 3270[Title/Abstract] OR HMR-3270[Title/Abstract] OR IP960[Title/Abstract] OR IP-960[Title/Abstract] OR IP 960[Title/Abstract] OR anidulafungin*[Title/Abstract] OR LY303366[Title/Abstract] OR LY 303366[Title/Abstract] OR LY-303366[Title/Abstract] OR caspofungin*[Title/Abstract] OR MK0991[Title/Abstract] OR MK 0991[Title/Abstract] OR MK-0991[Title/Abstract] OR L743872[Title/Abstract] OR L 743872[Title/Abstract] OR L-743872[Title/Abstract] OR micafungin*[Title/Abstract] OR FK463[Title/Abstract] OR FK 463[Title/Abstract] OR FK-463[Title/Abstract] OR flucytosin*[Title/Abstract] OR nystatin*[Title/Abstract]))

#1 AND #2 AND #3

IPA (via OVID)

(((clinical AND trial) OR clinical trial OR random* OR random allocation) AND (fungal* infection* OR aspergillosis OR blastomycosis OR candidiasis OR candidosis OR coccidioidomycosis OR cryptococcosis OR histoplasmosis OR mucormycosis OR zygomycosis OR paracoccidioidomycosis OR penicillium marneffei OR sporotrichosis OR hyalohyphomycosis OR fusariosis OR fusarium OR scedosporium OR monosporium OR phaeohyphomycosis OR alternaria OR bipolaris OR curvularia OR exserohilum OR cladophialophora OR xylohypha OR trichosporonosis OR malassezia OR pityrosporum OR pneumocystis OR pneumocystosis OR pseudallescherias OR allescherias OR petriellidium) AND (antifungal* OR antifungal agent* OR amphotericin* OR albaconazol* OR UR9825 OR UR 9825 OR UR-9825 OR ketoconazol* OR R41400 OR R 41400 OR R-41400 OR fluconazol* OR UK49858 OR UK 49858 OR UK-49858 OR isavuconazol* OR BAL8557 OR BAL 8557 OR BAL-8557 OR itraconazol* OR R51211 OR R 51211 OR R-51211 OR posaconazol* OR SCH56592 OR SCH 56592 OR SCH-56592 OR ravuconazol* OR BMS207147 OR BMS 207147 OR BMS-207147 OR ER30346 OR ER 30346 OR ER-30346 OR voriconazol* OR UK109496 OR UK 109496 OR UK-109496 OR aminocandin* OR HMR3270 OR HMR 3270 OR HMR-3270 OR IP960 OR IP-960 OR

IP 960 OR anidulafungin* OR LY303366 OR LY 303366 OR LY-303366 OR caspofungin* OR MK0991 OR MK 0991 OR MK-0991 OR L743872 OR L 743872 OR L-743872 OR micafungin* OR FK463 OR FK 463 OR FK-463 flucytosin* OR nystatin*))

EMBASE (via OVID)

clinical:ab AND trial:ab OR random*:ab OR (random:ab AND allocation:ab) AND (fungal*:ab AND infection*:ab OR aspergillosis:ab OR blastomycosis:ab OR candidiasis:ab OR candidosis:ab OR coccidioidomycosis:ab OR cryptococcosis:ab OR histoplasmosis:ab OR mucormycosis:ab OR zygomycosis:ab OR paracoccidioidomycosis:ab OR (penicillium:ab AND marneffei:ab) OR sporotrichosis:ab OR hyalohyphomycosis:ab OR fusariosis:ab OR fusarium:ab OR scedosporium:ab OR monosporium:ab OR phaeohyphomycosis:ab OR alternaria:ab OR bipolaris:ab OR curvularia:ab OR exserohilum:ab OR cladophialophora:ab OR xylohypha:ab OR trichosporonosis:ab OR malassezia:ab OR pityrosporum:ab OR pneumocystis:ab OR pneumocystosis:ab OR pseudallescherias:ab OR allescherias:ab OR petriellidium:ab) AND (antifungal*:ab OR amphotericin*:ab OR albaconazol*:ab OR ur9825:ab OR ketoconazol*:ab OR r41400:ab OR fluconazol*:ab OR uk49858:ab OR isavuconazol*:ab OR bal8557:ab OR itraconazol*:ab OR r51211:ab OR posaconazol*:ab OR sch56592:ab OR ravuconazol*:ab OR bms207147:ab OR er30346:ab OR voriconazol*:ab OR uk109496:ab OR aminocandin*:ab OR hmr3270:ab OR ip960:ab OR anidulafungin*:ab OR ly303366:ab OR caspofungin*:ab OR mk0991:ab OR l743872:ab OR micafungin*:ab OR fk463:ab OR flucytosin*:ab OR nystatin*:ab)

COCHRANE (via COCHRANE)

((clinical AND trial) OR clinical trial OR random$ OR random allocation) AND (fungal infection$ OR aspergillosis OR blastomycosis OR candidiasis OR candidosis OR coccidioidomycosis OR cryptococcosis OR histoplasmosis OR mucormycosis OR zygomycosis OR paracoccidioidomycosis OR penicillium marneffei OR sporotrichosis OR hyalohyphomycosis OR fusariosis OR fusarium OR scedosporium OR

monosporium OR phaeohyphomycosis OR alternaria OR bipolaris OR curvularia OR exserohilum OR cladophialophora OR xylohypha OR trichosporonosis OR malassezia OR pityrosporum OR pneumocystis OR pneumocystosis OR pseudallescherias OR allescherias OR petriellidium) AND (antifungal$ OR antifungal agent$ OR amphotericin$ OR albaconazol$ OR UR9825 OR UR 9825 OR UR-9825 OR ketoconazol$ OR R41400 OR R 41400 OR R-41400 OR fluconazol$ OR UK49858 OR UK 49858 OR UK-49858 OR isavuconazol$ OR BAL8557 OR BAL 8557 OR BAL-8557 OR itraconazol$ OR R51211 OR R 51211 OR R-51211 OR posaconazol$ OR SCH56592 OR SCH 56592 OR SCH-56592 OR ravuconazol$ OR BMS207147 OR BMS 207147 OR BMS-207147 OR ER30346 OR ER 30346 OR ER-30346 OR voriconazol$ OR UK109496 OR UK 109496 OR UK-109496 OR aminocandin$ OR HMR 3270 OR HMR 3270 OR HMR-3270 OR IP960 OR IP-960 OR IP 960 OR anidulafungin$ OR LY303366 OR LY 303366 OR LY-303366 OR caspofungin$ OR MK0991 OR MK 0991 OR MK-0991 OR L743872 OR L 743872 OR L-743872 OR micafungin$ OR FK463 OR FK 463 OR FK-463 OR flucytosin$ OR nystatin$)

SCIENCE DIRECT

(clinical trial) AND (fungal infection OR fungal infections OR aspergillosis OR blastomycosis OR candidiasis OR candidosis OR coccidioidomycosis OR cryptococcosis OR histoplasmosis OR mucormycosis OR zygomycosis OR paracoccidioidomycosis OR penicillium marneffei OR sporotrichosis OR hyalohyphomycosis OR fusariosis OR fusarium OR scedosporium OR monosporium OR phaeohyphomycosis OR alternaria OR bipolaris OR curvularia OR exserohilum OR cladophialophora OR xylohypha OR trichosporonosis OR malassezia OR pityrosporum OR pneumocystis OR pneumocystosis OR petriellidium)

SCOPUS

TITLE-ABS-KEY(((clinical AND trial) OR “clinical trial” OR randomized OR random OR “random allocation”) AND (“fungal infection” OR “fungal infections” OR aspergillosis OR blastomycosis OR candidiasis OR candidosis OR

coccidioidomycosis OR cryptococcosis OR histoplasmosis OR mucormycosis OR zygomycosis OR paracoccidioidomycosis OR “penicillium marneffei” OR sporotrichosis OR hyalohyphomycosis OR fusariosis OR fusarium OR scedosporium OR monosporium OR phaeohyphomycosis OR alternaria OR bipolaris OR curvularia OR exserohilum OR cladophialophora OR xylohypha OR trichosporonosis OR malassezia OR pityrosporum OR pneumocystis OR pneumocystosis OR petriellidium) AND (antifungal OR “antifungal agent” OR “antifungal agents” OR amphotericin OR amphotericine OR albaconazol OR albaconazole OR UR9825 OR “UR 9825” OR UR-9825 OR ketoconazol OR ketoconazole OR R41400 OR “R 41400” OR R-41400 OR fluconazol OR fluconazole OR UK49858 OR “UK 49858” OR UK-49858 OR isavuconazol OR isavuconazole OR BAL8557 OR “BAL 8557” OR BAL-8557 OR itraconazol OR itraconazole OR R51211 OR “R 51211” OR R-51211 OR posaconazol OR posaconazole OR SCH56592 OR “SCH 56592” OR SCH-56592 OR ravuconazol OR ravuconazole OR BMS207147 OR “BMS 207147” OR BMS-207147 OR ER30346 OR “ER 30346” OR ER-30346 OR voriconazol OR voriconazole OR UK109496 OR “UK 109496” OR UK-109496 OR aminocandin OR aminocandine OR HMR3270 OR “HMR 3270” OR HMR-3270 OR IP960 OR IP-960 OR “IP 960” OR anidulafungin OR anidulafungine OR LY303366 OR “LY 303366” OR LY-303366 OR caspofungin OR caspofungine OR MK0991 OR “MK 0991” OR MK-0991 OR L743872 OR “L 743872” OR L-743872 OR micafungin OR micafungine OR FK463 OR “FK 463” OR FK-463 OR flucytosin OR flucytosine OR nystatin))

LILACS

(clinical trial OR randomized OR random OR random allocation) AND (antifungal OR antifungal agent OR antifungal agents OR amphotericin OR amphotericine OR albaconazol OR albaconazole OR UR9825 OR UR 9825 OR UR-9825 OR ketoconazol OR ketoconazole OR R41400 OR R 41400 OR R-41400 OR fluconazol OR fluconazole OR UK49858 OR UK 49858 OR UK-49858 OR isavuconazol OR isavuconazole OR BAL8557 OR BAL 8557 OR BAL-8557 OR itraconazol OR itraconazole OR R51211 OR R 51211 OR R-51211 OR posaconazol OR posaconazole OR SCH 56592 OR SCH56592 OR SCH-56592 OR ravuconazol OR ravuconazole OR BMS207147 OR BMS 207147 OR BMS-207147 OR ER30346 OR

ER 30346 OR ER-30346 OR voriconazol OR voriconazole OR UK109496 OR UK 109496 OR UK-109496 OR aminocandin OR aminocandine OR HMR3270 OR HMR 3270 OR HMR-3270 OR IP960 OR IP-960 OR IP 960 OR anidulafungin OR anidulafungine OR LY 303366 OR LY303366 OR LY-303366 OR caspofungin OR caspofungine OR MK0991 OR MK 0991 OR MK-0991 OR L743872 OR L 743872 OR L-743872 OR micafungin OR micafungine OR FK 463 OR FK463 OR FK-463 OR flucytosin OR flucytosine OR nystatin)

SCIELO

(clinical trial OR randomized OR random OR random allocation) AND (antifungal OR antifungal agent OR antifungal agents OR amphotericin OR amphotericine OR albaconazol OR albaconazole OR UR9825 OR UR 9825 OR UR-9825 OR ketoconazol OR ketoconazole OR R41400 OR R 41400 OR R-41400 OR fluconazol OR fluconazole OR UK49858 OR UK 49858 OR UK-49858 OR isavuconazol OR isavuconazole OR BAL8557 OR BAL 8557 OR BAL-8557 OR itraconazol OR itraconazole OR R51211 OR R 51211 OR R-51211 OR posaconazol OR posaconazole OR SCH 56592 OR SCH56592 OR SCH-56592 OR ravuconazol OR ravuconazole OR BMS207147 OR BMS 207147 OR BMS-207147 OR ER30346 OR ER 30346 OR ER-30346 OR voriconazol OR voriconazole OR UK109496 OR UK 109496 OR UK-109496 OR aminocandin OR aminocandine OR HMR3270 OR HMR 3270 OR HMR-3270 OR IP960 OR IP-960 OR IP 960 OR anidulafungin OR anidulafungine OR LY 303366 OR LY303366 OR LY-303366 OR caspofungin OR caspofungine OR MK0991 OR MK 0991 OR MK-0991 OR L743872 OR L 743872 OR L-743872 OR micafungin OR micafungine OR FK463 OR FK 463 OR FK-463 OR flucytosin OR flucytosine OR nystatin)

WEB OF SCIENCE

TS=(((clinical AND trial) OR clinical trial OR random* OR random allocation) AND (fungal* infection* OR aspergillosis OR blastomycosis OR candidiasis OR candidosis OR coccidioidomycosis OR cryptococcosis OR histoplasmosis OR mucormycosis OR zygomycosis OR paracoccidioidomycosis OR penicillium marneffei OR sporotrichosis

OR hyalohyphomycosis OR fusariosis OR fusarium OR scedosporium OR monosporium OR phaeohyphomycosis OR alternaria OR bipolaris OR curvularia OR exserohilum OR cladophialophora OR xylohypha OR trichosporonosis OR malassezia OR pityrosporum OR pneumocystis OR pneumocystosis OR pseudallescherias OR allescherias OR petriellidium) AND (antifungal* OR antifungal agent* OR amphotericin* OR albaconazol* OR UR9825 OR UR 9825 OR UR-9825 OR ketoconazol* OR R41400 OR R 41400 OR R-41400 OR fluconazol* OR UK49858 OR UK 49858 OR UK-49858 OR isavuconazol* OR BAL8557 OR BAL 8557 OR BAL-8557 OR itraconazol* OR R51211 OR R 51211 OR R-51211 OR posaconazol* OR SCH56592 OR SCH 56592 OR SCH-56592 OR ravuconazol* OR BMS207147 OR BMS 207147 OR BMS-207147 OR ER30346 OR ER 30346 OR ER-30346 OR voriconazol* OR UK109496 OR UK 109496 OR UK-109496 OR aminocandin* OR HMR3270 OR HMR 3270 OR HMR-3270 OR IP960 OR IP-960 OR IP 960 OR anidulafungin* OR LY303366 OR LY 303366 OR LY-303366 OR caspofungin* OR MK0991 OR MK 0991 OR MK-0991 OR L743872 OR L 743872 OR L-743872 OR micafungin* OR FK463 OR FK 463 OR FK-463 flucytosin* OR nystatin*))

APÊNDICE 3 – REFERÊNCIAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA OVERVIEW DE ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS SOBRE EFICÁCIA E SEGURANÇA DE ANTIFÚNGICOS SISTÊMICOS EM INFECÇÕES FÚNGICAS INVASIVAS

BADIA, X. *et al.* Meta-analysis on safety and efficacy of liposomal amphotericin B in the empirical treatment of febrile neutropenia. **Medicina Clinica**, v. 122, n. 16, p.610-616, 2004.

BARRETT, J. P. *et al.* A systematic review of the antifungal effectiveness and tolerability of amphotericin B formulations. **Clinical Therapeutics**, v. 25, n. 5, p.1295-1320, 2003.

BLYTH, C. C. *et al.* Chemoprophylaxis of neonatal fungal infections in very low birthweight infants: Efficacy and safety of fluconazole and nystatin. **Journal of Paediatrics and Child Health**, v. 48, n. 9, p.846-851, 2012.

BLYTH, C. C. *et al.* Antifungal therapy in infants and children with proven, probable or suspected invasive fungal infections. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 2, p.CD006343, 2010.

CHANG, L. W. *et al.* Antifungal interventions for the primary prevention of cryptococcal disease in adults with HIV. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 3, p.CD004773, 2005.

CHEN, Q. *et al.* Efficacy and safety of micafungin for invasive candida infections: a meta-analysis of randomized controlled trials. **Chinese Medical Journal (English Edition)**, v. 125, n. 2, p.345-51, 2012.

CLERIHEW, L.; AUSTIN, N.; MCGUIRE, W. Prophylactic systemic antifungal agents to prevent mortality and morbidity in very low birth weight infants. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 4, 2007.

CLERIHEW, L.; AUSTIN, N.; MCGUIRE, W. Systemic antifungal prophylaxis for very low birthweight infants: a systematic review. **Archives of Disease in Childhood Fetal and Neonatal Edition**, v. 93, n. 3, p.F198-200, 2008.

CLERIHEW, L.; MCGUIRE, W.; CLERIHEW-2012, A. Systemic antifungal drugs for invasive fungal infection in preterm infants. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 1, p.CD003953, 2004.

ETHIER, M. C. *et al.* Mould-active compared with fluconazole prophylaxis to prevent invasive fungal diseases in cancer patients receiving chemotherapy or haematopoietic stem-cell transplantation: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. **British Journal of Cancer**, v. 106, n. 10, p.1626-37, 2012.

FALAGAS, M. E. *et al.* Caspofungin for the treatment of fungal infections: a systematic review of randomized controlled trials. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 29, n. 2, p.136-143, 2007.

FREEMANTLE, N.; THARMANATHAN, P.; HERBRECHT, R. Systematic review and mixed treatment comparison of randomized evidence for empirical, pre-emptive and directed treatment strategies for invasive mould disease. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 66, p.i25-i35, 2011.

GAFTER-GVILI, A. *et al.* Treatment of invasive candidal infections: systematic review and meta-analysis. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 83, n. 9, p.1011-21, 2008.

GLASMACHER, A. *et al.* Itraconazole prevents invasive fungal infections in neutropenic patients treated for hematologic malignancies: evidence from a meta-analysis of 3,597 patients. **Journal of Clinical Oncology**, v. 21, n. 24, p.4615-26, 2003.

GOLDBERG, E. *et al.* Empirical antifungal therapy for patients with neutropenia and persistent fever: Systematic review and meta-analysis. **European Journal of Cancer**, v. 44, n. 15, p.2192-2203, 2008.

GOTZSCHE, P. C.; JOHANSEN, H. K. Nystatin prophylaxis and treatment in severely immunodepressed patients. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 4, p.CD002033, 2002.

GOTZSCHE, P. C.; JOHANSEN, H. K. Routine versus selective antifungal administration for control of fungal infections in patients with cancer. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 2, p.CD000026, 2002.

HO, K. M. *et al.* The use of prophylactic fluconazole in immunocompetent high-risk surgical patients: a meta-analysis. **Critical Care**, v. 9, n. 6, p.R710-7, 2005.

JOHANSEN, H. K.; GOTZSCHE, P. C. Amphotericin B lipid soluble formulations vs amphotericin B in cancer patients with neutropenia. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 3, p.CD000969, 2000.

JOHANSEN, H. K.; GOTZSCHE, P. C. Amphotericin B versus fluconazole for controlling fungal infections in neutropenic cancer patients. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 2, p.CD000239, 2002.

JORGENSEN, K. J.; GOTZSCHE, P. C.; JOHANSEN, H. K. Voriconazole versus amphotericin B in cancer patients with neutropenia. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 1, p.CD004707, 2006.

MCGUIRE, W. *et al.* Prophylactic intravenous antifungal agents to prevent mortality and morbidity in very low birth weight infants. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 1, p.CD003850, 2004.

MILLS, E. J. *et al.* Antifungal treatment for invasive Candida infections: a mixed treatment comparison meta-analysis. **Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials**, v. 8, p.23, 2009.

PECHLIVANOGLOU, P. *et al.* Mixed treatment comparison of prophylaxis against invasive fungal infections in neutropenic patients receiving therapy for haematological malignancies: a systematic review. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, 2013.

PING, B. *et al.* Second- versus first-generation azoles for antifungal prophylaxis in hematology patients: a systematic review and meta-analysis. **Annals of Hematology**, v. 92, n. 6, p.831-9, 2013.

PLAYFORD, E. G. *et al.* Antifungal agents for preventing fungal infections in non-neutropenic critically ill and surgical patients: Systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 57, n. 4, p.628-638, 2006.

PLAYFORD, E. G. *et al*. Systematic review and meta-analysis of antifungal agents for preventing fungal infections in liver transplant recipients. **European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases**, v. 25, n. 9, p.549-561, 2006.

PLAYFORD ELLIOTT, G. *et al.* Antifungal agents for preventing fungal infections in solid organ transplant recipients. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 3, 2004.

ROBENSHTOK, E. *et al.* Antifungal prophylaxis in cancer patients after chemotherapy or hematopoietic stem-cell transplantation: Systematic review and meta-analysis. **Journal of Clinical Oncology**, v. 25, n. 34, p.5471-5489, 2007.

SHORR, A. F. *et al.* Fluconazole prophylaxis in critically ill surgical patients: a meta-analysis. **Critical Care Medicine**, v. 33, n. 9, p.1928-35; quiz 1936, 2005.

VARDAKAS, K. Z.; MICHALOPOULOS, A.; FALAGAS, M. E. Fluconazole versus itraconazole for antifungal prophylaxis in neutropenic patients with haematological malignancies: A meta-analysis of randomised-controlled trials. **British Journal of Haematology**, v. 131, n. 1, p.22-28, 2005.

VARDAKAS, K. Z. *et al.* Antifungal prophylaxis with azoles in high-risk, surgical intensive care unit patients: A meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. **Critical Care Medicine**, v. 34, n. 4, p.1216-1224, 2006.

WANG, J. *et al.* Prophylaxis with itraconazole is more effective than prophylaxis with fluconazole in neutropenic patients with hematological malignancies: A meta-analysis of randomized-controlled trials. **Medical Oncology**, v. 27, n. 4, p.1082-1088, 2010.

WARK, P.; WILSON, A. W.; GIBSON, P. G. Azoles for allergic bronchopulmonary aspergillosis. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 3, p.CD001108, 2000.

APÊNDICE 4 – MOTIVOS DE EXCLUSÃO DOS ESTUDOS EXCLUÍDOS NA OVERVIEW DE ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS SOBRE EFICÁCIA E SEGURANÇA DE ANTIFÚNGICOS SISTÊMICOS EM INFECÇÕES FÚNGICAS INVASIVAS

Motivos de exclusão	Estudo (primeiro autor-ano)
Artigos de revisão	Caudle-2012; Cornely-2003; Davis-2008; Glasmacher-2005; Howard-2008; Jennings-1993; Maertens-2007; Marino-2010; Mody-1999; Mohammad-2006; Pacetti-2003; Pasqualotto-2010; Paul-2011; Pozo-Laderas-2009; Salavert-Lletí-2009; Saliba-2008; VandenBussche-2010
Inclui estudos observacionais na revisão sistemática	Blyth-2007; Girois-2005; Safdar-2010; Xu-2013; Yan-2013; Dotis-2007; Garbati-2012; Egunsola-2013; Kontoyiannis-2001; Lin-2001; McGuire,2010; Ta-2009; Tuon-2008
Avalia infecção fúngica não-invasiva	Wark-2004; Wark-2004(2); Lalla-2010; Agarwal-2013
Inclui como controle: placebo, nenhum tratamento, poliênicos não absorvíveis ou outros antifúngicos	Bow-2002; Kanji-2013; Yuan-2012
Realiza uma análise dos dados de ensaios clínicos	Andes-2012; Martinez-Sesmero, 2005; Kett-2011
Avalia medicamentos que não são antifúngicos sistêmicos	Silvestri-2005; Menezes-2006
Faz uma análise estimada de risco, não faz meta-análise	Wang-2010; Ziakas-2010
Compara diferentes vias de administração de antifúngicos	Austin-2013; Austin-2013 (2)
Faz uma comparação de terapia profilática com qualquer outra abordagem terapêutica	Cruciani-2005; Cruciani-2006

Não traz desfechos de interesse	Lu-2013; Muskett-2011
Comenta resultados de outra revisão sistemática publicada	Prentice-2006
Trata-se de estudo com animais	Ho-2008
Inclui ensaio clínico randomizado não-controlado	Kanda-2000
Estudo publicado na língua chinesa	Li-2012
Inclui estudos de fase I	Moton-2009
Avalia apenas um (01) estudo	Clerihew-2012
Estudo retrospectivo	Falagas-2010
Resumo publicado em evento científico	Gotzsche-1997
Estudo farmacocinético	Hamada-2012
Realiza comparação entre classes de antifu´ngicos	Kale-Pradham-2010
Faz uma comparação de meta-análises indiretas ajustadas com MTC (mixed treatment comparison)	O´Regan-2009
Compara intervenção cirúrgica com tratamento convencional	Steinbach-2005
Trata-se de um estudo de correlação entre mortalidade geral e mortalidade relacionada à IFI	Due-2006

APÊNDICE 5 – AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA DAS REVISÕES SISTEMÁTICAS INCLUÍDAS NA OVERVIEW DE ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS SOBRE EFICÁCIA E SEGURANÇA DE ANTIFÚNGICOS SISTÊMICOS EM INFECÇÕES FÚNGICAS INVASIVAS

1ºAUTOR-ANO	1. Um projeto foi realizado "a priori" PICOS / Critério de inclusão	2. A seleção dos estudos e extração dos dados foi realizada em duplicata?	3. Foi realizada uma pesquisa bibliográfica abrangente?	4. O estado da publicação (ex: litetura não indexada) foi usada como um critério de inclusão?	5. Uma lista de estudos (incluídos e excluídos) foi fornecida?	6. As características dos estudos incluídos foram fornecidas?	7. A qualidade científica dos estudos incluídos foi avaliada e documentada?	8. A qualidade científica dos estudos incluídos foi usada apropriamente na formulação das conclusões?	9. Os métodos utilizados para combinar os achados dos estudos foram apropriados?	10. A probabilidade de viés da publicação foi avaliada?	11. O conflito de interesse foi incluído?	SCORE TOTAL
Badia-2004	SIM	SIM	SIM	SIM	NÃO	UNCLEAR	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	5
Barrett-2003	SIM	UNCLEAR	SIM	SIM	SIM	UNCLEAR	SIM	SIM	NÃO	UNCLEAR	SIM	7
Blyth-2010	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	NÃO	SIM	NÃO	SIM	9
Blyth-2012	SIM	UNCLEAR	NÃO	UNCLEAR	NÃO	UNCLEAR	SIM	NÃO	SIM	UNCLEAR	SIM	4
Chang-2005	SIM	SIM	SIM	UNCLEAR	SIM	UNCLEAR	SIM	NÃO	SIM	UNCLEAR	SIM	7
Chen-2012	SIM	UNCLEAR	SIM	UNCLEAR	NÃO	UNCLEAR	SIM	NÃO	SIM	UNCLEAR	NÃO	4
Clerihew-2008	SIM	UNCLEAR	SIM	UNCLEAR	UNCLEAR	UNCLEAR	UNCLEAR	NÃO	SIM	NÃO	SIM	4
Ethier-2012	SIM	SIM	SIM	UNCLEAR	SIM	UNCLEAR	SIM	NÃO	SIM	UNCLEAR	NÃO	6
Falagas-2007	SIM	SIM	NÃO	UNCLEAR	SIM	UNCLEAR	SIM	NÃO	SIM	UNCLEAR	NÃO	5
Freemantle-2011	SIM	NÃO	SIM	NÃO	UNCLEAR	UNCLEAR	UNCLEAR	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	3
Gafter-Gvili, 2008	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	NÃO	UNCLEAR	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	6
Glasmacher-2003(2)	SIM	UNCLEAR	NÃO	UNCLEAR	UNCLEAR	UNCLEAR	SIM	NÃO	SIM	UNCLEAR	SIM	4
Goldberg, 2008	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	UNCLEAR	UNCLEAR	NÃO	SIM	NÃO	SIM	7
Gotzche-2011	SIM	UNCLEAR	SIM	SIM	SIM	UNCLEAR	SIM	NÃO	SIM	NÃO	SIM	7
Gotzsche-2011(2)	SIM	UNCLEAR	SIM	SIM	SIM	UNCLEAR	SIM	SIM	NÃO	NÃO	SIM	7
Ho-2005	UNCLEAR	SIM	SIM	UNCLEAR	SIM	SIM	UNCLEAR	UNCLEAR	SIM	SIM	SIM	7
Johansen, 2000	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	UNCLEAR	SIM	NÃO	SIM	NÃO	SIM	8

Johansen, 2000 (2)	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	UNCLEAR	SIM	NÃO	SIM	NÃO	SIM	8
Jørgensen-2006	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	UNCLEAR	UNCLEAR	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	6
Mills-2009	SIM	SIM	SIM	UNCLEAR	NÃO	UNCLEAR	SIM	NÃO	UNCLEAR	NÃO	SIM	5
Pechlivanoglou-2013	SIM	SIM	SIM	UNCLEAR	NÃO	UNCLEAR	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	5
Ping-2013	SIM	SIM	SIM	UNCLEAR	NÃO	UNCLEAR	SIM	UNCLEAR	SIM	NÃO	SIM	6
Playford-2006	SIM	SIM	SIM	SIM	NÃO	UNCLEAR	UNCLEAR	SIM	SIM	SIM	SIM	8
Playford-2006 (4)	SIM	SIM	NÃO	SIM	NÃO	UNCLEAR	SIM	SIM	SIM	NÃO	SIM	7
Playford-2006(3)	SIM	UNCLEAR	SIM	SIM	NÃO	UNCLEAR	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	8
Robenshtok-2007	SIM	SIM	SIM	SIM	NÃO	UNCLEAR	SIM	UNCLEAR	SIM	SIM	SIM	8
Shorr-2005	UNCLEAR	SIM	SIM	UNCLEAR	NÃO	UNCLEAR	SIM	NÃO	SIM	SIM	SIM	6
Vardakas-2005	SIM	SIM	SIM	UNCLEAR	SIM	UNCLEAR	SIM	NÃO	SIM	UNCLEAR	SIM	7
Vardakas-2006	SIM	SIM	SIM	UNCLEAR	SIM	UNCLEAR	NÃO	NÃO	SIM	UNCLEAR	SIM	6
Wang-2010	UNCLEAR	UNCLEAR	SIM	NÃO	SIM	UNCLEAR	SIM	NÃO	SIM	SIM	SIM	6
SCORE MÉDIO												6

APÊNDICE 6 – REFERÊNCIAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA DE ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS DUPLO-CEGOS SOBRE EFICÁCIA E SEGURANÇA DE ANTIFÚNGICOS SISTÊMICOS EM INFECÇÕES FÚNGICAS INVASIVAS

ABLES, A. Z. *et al.* Fluconazole prophylaxis of severe candida infection in trauma and postsurgical patients: A prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. **Infectious Diseases in Clinical Practice**, v. 9, n. 4, p.169-175, 2000.

BENHAMOU, E. *et al.* Does Ketoconazole Prevent Fungal Infection in Children Treated with High-Dose Chemotherapy and Bone-Marrow Transplantation - Results of a Randomized Placebo-Controlled Trial. **Bone Marrow Transplantation**, v. 7, n. 2, p.127-131, 1991.

BOWDEN, R. *et al.* A double-blind, randomized, controlled trial of amphotericin B colloidal dispersion versus amphotericin B for treatment of invasive aspergillosis in immunocompromised patients. **Clinical Infectious Diseases**, v. 35, n. 4, p.359-366, 2002.

BRINCKER, H. Prophylactic treatment with miconazole in patients highly predisposed to fungal infection. A placebo-controlled double-blind study. **Acta Medica Scandinavica**, v. 204, n. 1-2, p.123-128, 1978.

BRINCKER, H. Prevention of mycosis in granulocytopenic patients with prophylactic ketoconazole treatment. **Mykosen**, v. 26, n. 5, p.242-247, 1983.

CHARIYALERTSAK, S. *et al.* A controlled trial of itraconazole as primary prophylaxis for systemic fungal infections in patients with advanced human immunodeficiency virus infection in Thailand. **Clinical Infectious Diseases**, v. 34, n. 2, p.277-284, 2002.

CHETCHOTISAKD, P. *et al.* A multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of primary cryptococcal meningitis prophylaxis in HIV-infected patients with severe immune deficiency. **HIV Medicine**, v. 5, n. 3, p.140-143, 2004.

COLOMBO, A. L. *et al.* Global distribution and outcomes for Candida species causing invasive candidiasis: Results from an international randomized double-blind study of caspofungin versus amphotericin B for the treatment of invasive candidiasis. **European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases**, v. 22, n. 8, p.470-474, 2003.

DREW, R. H. *et al.* Comparative safety of amphotericin B lipid complex and amphotericin B deoxycholate as aerosolized antifungal prophylaxis in lung-transplant recipients. **Transplantation**, v. 77, n. 2, p.232-237, 2004.

EGGIMANN, P. *et al.* Fluconazole prophylaxis prevents intra-abdominal candidiasis in high-risk surgical patients. **Critical Care Medicine**, v. 27, n. 6, p.1066-1072, 1999.

GALGIANI, J. N. *et al.* Comparison of oral fluconazole and itraconazole for progressive, nonmeningeal coccidioidomycosis - A randomized, double-blind trial. **Annals of Internal Medicine**, v. 133, n. 9, p.676-686, 2000.

GARBINO, J. *et al.* Prevention of severe Candida infections in nonneutropenic, high-risk, critically ill patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in

patients treated by selective digestive decontamination. **Intensive Care Medicine**, v. 28, n. 12, p.1708-1717, 2002.

GOODMAN, J. L. *et al.* A Controlled Trial of Fluconazole to Prevent Fungal-Infections in Patients Undergoing Bone-Marrow Transplantation. **New England Journal of Medicine**, v. 326, n. 13, p.845-851, 1992.

HADLEY, S. *et al.* Outcomes of antifungal prophylaxis in high-risk liver transplant recipients. **Transplant Infectious Disease**, v. 11, n. 1, p.40-48, 2009.

HAMILL, R. J. *et al.* Comparison of 2 Doses of Liposomal Amphotericin B and Conventional Amphotericin B Deoxycholate for Treatment of AIDS-Associated Acute Cryptococcal Meningitis: A Randomized, Double-Blind Clinical Trial of Efficacy and Safety. **Clinical Infectious Diseases**, v. 51, n. 2, p.225-232, 2010.

HANSEN, R. M. *et al.* Ketoconazole in the Prevention of Candidiasis in Patients with Cancer - a Prospective, Randomized, Controlled, Double-Blind-Study. **Archives of Internal Medicine**, v. 147, n. 4, p.710-712, 1987.

HAROUSSEAU, J. L. *et al.* Itraconazole oral solution for primary prophylaxis of fungal infections in patients with hematological malignancy and profound neutropenia: a randomized, double-blind, double-placebo, multicenter trial comparing itraconazole and amphotericin B. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 44, n. 7, p.1887-1893, 2000.

HUIJGENS, P. C. *et al.* Fluconazole versus itraconazole for the prevention of fungal infections in haemato-oncology. **Journal of clinical pathology**, v. 52, n. 5, p.376-380, 1999.

JOHNSON, P. C. *et al.* Safety and efficacy of liposomal amphotericin B compared with conventional amphotericin B for induction therapy of histoplasmosis in patients with AIDS. **Annals of Internal Medicine**, v. 137, n. 2, p.105-109, 2002.

KAUFMAN, D. *et al.* Fluconazole prophylaxis against fungal colonization and infection in preterm infants. **New England Journal of Medicine**, v. 345, n. 23, p.1660-1666, 2001.

KELSEY, S. M. *et al.* Liposomal amphotericin (AmBisome) in the prophylaxis of fungal infections in neutropenic patients: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. **Bone Marrow Transplantation**, v. 23, n. 2, p.163-168, 1999.

KOHNO, S. *et al.* A double-blind comparative study of the safety and efficacy of caspofungin versus micafungin in the treatment of candidiasis and aspergillosis. **European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases**, p.1-11, 2012.

KUSE, E. R. *et al.* Micafungin versus liposomal amphotericin B for candidaemia and invasive candidosis: a phase III randomised double-blind trial. **Lancet**, n. 9572, p.1519-27, 2007. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/949/CN-00579949/frame.html>. Acesso em: 31 out 2012.

LATIF, D. A.; SULTAN, M. H.; MOHAMED, H. E. Efficacy of Prophylactic Fluconazole in Reducing Candidemia in High Risk NICU and PICU Patients. **Life Science Journal-Acta Zhengzhou University Overseas Edition**, v. 9, n. 1, p.817-824, 2012.

LAVERDIERE, M. *et al.* Impact of fluconazole prophylaxis on fungal colonization and infection rates in neutropenic patients. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 46, n. 6, p.1001-1008, 2000.

MAERTENS, J. A. *et al.* A Randomized, Double-Blind, Multicenter Study of Caspofungin Versus Liposomal Amphotericin B for Empiric Antifungal Therapy in Pediatric Patients With Persistent Fever and Neutropenia. **Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 29, n. 5, p.415-420, 2010.

MANZONI, P. *et al.* A multicenter, randomized trial of prophylactic fluconazole in preterm neonates. **New England Journal of Medicine**, v. 356, n. 24, p.2483-2495, 2007.

MCKINSEY, D. S. *et al.* Itraconazole prophylaxis for fungal infections in patients with advanced human immunodeficiency virus infection: Randomized, placebo-controlled, double-blind study. **Clinical Infectious Diseases**, v. 28, n. 5, p.1049-1056, 1999.

MENICHETTI, F. *et al.* Itraconazole oral solution as prophylaxis for fungal infections in neutropenic patients with hematologic malignancies: A randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter trial. **Clinical Infectious Diseases**, v. 28, n. 2, p.250-255, 1999.

MOHAMED, W. A. W.; ISMAIL, M. A Randomized, Double-Blind, Prospective Study of Caspofungin vs. Amphotericin B for the Treatment of Invasive Candidiasis in Newborn Infants. **Journal of Tropical Pediatrics**, v. 58, n. 1, p.25-30, 2012.

MONDAL, R. K. *et al.* Randomized comparison between fluconazole and itraconazole for the treatment of candidemia in a pediatric intensive care unit: a preliminary study. **Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies**, n. 6, p.561-5, 2004. Disponível em:<http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/860/CN-00510860/frame.html>. Acesso em: 31 out 2012

MORA-DUARTE, J. *et al.* Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. **New England Journal of Medicine**, v. 347, n. 25, p.2020-2029, 2002.

NUCCI, M. *et al.* A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of itraconazole capsules as antifungal prophylaxis for neutropenic patients. **Clinical Infectious Diseases**, v. 30, n. 2, p.300-305, 2000.

PALMBLAD, J. *et al.* Oral Ketoconazole Prophylaxis for Candida-Infections during Induction Therapy for Acute-Leukemia in Adults - More Bacteremias. **Journal of Internal Medicine**, v. 231, n. 4, p.363-370, 1992.

PAPPAS, P. G. *et al.* Micafungin versus caspofungin for treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis. **Clinical Infectious Diseases**, v. 45, n. 7, p.883-893, 2007.

PARIKH, T. B. *et al.* Fluconazole prophylaxis against fungal colonization and invasive fungal infection in very low birth weight infants. **Indian pediatrics**, v. 44, n. 11, p.830-837, 2007.

PARKES-RATANSHI, R. *et al.* Primary prophylaxis of cryptococcal disease with fluconazole in HIV-positive Ugandan adults: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. **Lancet Infectious Diseases**, v. 11, n. 12, p.933-941, 2011.

PELZ, R. K. *et al.* Double-blind placebo-controlled trial of fluconazole to prevent candidal infections in critically ill surgical patients. **Annals of surgery**, v. 233, n. 4, p.542-548, 2001.

QUEIROZ-TELLES, F. *et al.* Micafungin versus liposomal amphotericin B for pediatric patients with invasive candidiasis: substudy of a randomized double-blind trial. **The Pediatric infectious disease journal**, n. 9, p.820-6, 2008. Disponível em:<http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/265/CN-00650265/frame.html>. Acesso em: 31 out 2012.

REBOLI, A. C. *et al.* Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. **New England Journal of Medicine**, v. 356, n. 24, p.2472-2482, 2007.

RIJNDERS, B. J. *et al.* Aerosolized liposomal amphotericin B for the prevention of invasive pulmonary aspergillosis during prolonged neutropenia: A randomized, placebo-controlled trial. **Clinical Infectious Diseases**, v. 46, n. 9, p.1401-1408, 2008.

RILEY, D. K. *et al.* The Prophylactic Use of Low-Dose Amphotericin-B in Bone-Marrow Transplant Patients. **American Journal of Medicine**, v. 97, n. 6, p.509-514, 1994.

ROTSTEIN, C. *et al.* Randomized placebo-controlled trial of fluconazole prophylaxis for neutropenic cancer patients: Benefit based on purpose and intensity of cytotoxic therapy. **Clinical Infectious Diseases**, v. 28, n. 2, p.331-340, 1999.

SANDLER, E. S. *et al.* Use of amphotericin B colloidal dispersion in children. **Journal of Pediatric Hematology Oncology**, v. 22, n. 3, p.242-246, 2000.

SANDVEN, P. *et al.* Significance of Candida recovered from intraoperative specimens in patients with intra-abdominal perforations. **Critical Care Medicine**, v. 30, n. 3, p.541-547, 2002.

SCHAFFNER, A.; SCHAFFNER, M. Effect of prophylactic fluconazole on the frequency of fungal infections, amphotericin B use, and health care costs in patients undergoing intensive chemotherapy for hematologic neoplasias. **Journal of Infectious Diseases**, v. 172, n. 4, p.1035-1041, 1995.

SCHUSTER, M. G. *et al.* Empirical fluconazole versus placebo for intensive care unit patients - A randomized trial. **Annals of Internal Medicine**, v. 149, n. 2, p.83-90, 2008.

SHARPE, M. D. *et al.* Efficacy and safety of itraconazole prophylaxis for fungal infections after orthotopic liver transplantation: A prospective, randomized, double-blind study. **Transplantation**, v. 76, n. 6, p.977-983, 2003.

SLAVIN, M. A. *et al.* Efficacy and Safety of Fluconazole Prophylaxis for Fungal-Infections after Marrow Transplantation - a Prospective, Randomized, Double-Blind-Study. **Journal of Infectious Diseases**, v. 171, n. 6, p.1545-1552, 1995.

SLOTMAN, G. J.; BURCHARD, K. W. Ketoconazole prevents Candida sepsis in critically ill surgical patients. **Archives of Surgery**, v. 122, n. 2, p.147-151, 1987.

SMITH, D. E. *et al.* A randomized, doubled-blind, placebo-controlled study of itraconazole capsules for the prevention of deep fungal infections in immunodeficient patients with HIV infection. **HIV Medicine**, n. 2, p.78-83, 2001. Disponível em:<http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/313/CN-00425313/frame.html>. Acesso em: 31 out 2012

SUPPARATPINYO, K. *et al.* A controlled trial of itraconazole to prevent relapse of Penicillium marneffei infection in patients infected with the human immunodeficiency virus. **New England Journal of Medicine**, v. 339, n. 24, p.1739-1743, 1998.

TOLLEMAR, J. *et al.* Prophylaxis with Liposomal Amphotericin-B (Ambisome) Prevents Fungal-Infections in Liver-Transplant Recipients - Long-Term Results of a Randomized, Placebo-Controlled Trial. **Transplantation Proceedings**, v. 27, n. 1, p.1195-1198, 1995.

TOLLEMAR, J. *et al.* Randomized double-blind study of liposomal amphotericin B (Ambisome) prophylaxis of invasive fungal infections in bone marrow transplant recipients. **Bone Marrow Transplantation**, n. 6, p.577-82, 1993. Disponível em:<http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/960/CN-00099960/frame.html>. Acesso em: 31 out 2012.

ULLMANN, A. J. *et al.* Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease. **New England Journal of Medicine**, v. 356, n. 4, p.335-347, 2007.

VAN BURIK, J. A. H. *et al.* Micafungin versus fluconazole for prophylaxis against invasive fungal infections during neutropenia in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. **Clinical Infectious Diseases**, v. 39, n. 10, p.1407-1416, 2004.

VEHRESCHILD, J. J. *et al.* A double-blind trial on prophylactic voriconazole (VRC) or placebo during induction chemotherapy for acute myelogenous leukaemia (AML). **Journal of Infection**, v. 55, n. 5, p.445-449, 2007.

VREUGDENHIL, G. *et al.* Efficacy of Itraconazole in the Prevention of Fungal-Infections among Neutropenic Patients with Hematologic Malignancies and Intensive

Chemotherapy - a Double-Blind, Placebo-Controlled Study. **Leukemia & Lymphoma**, v. 11, n. 5-6, p.353-358, 1993.

WALSH, T. J. *et al.* Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. **New England Journal of Medicine**, v. 340, n. 10, p.764-771, 1999.

WALSH, T. J. *et al.* Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. **New England Journal of Medicine**, v. 351, n. 14, p.1391-1402, 2004.

WHITE, M. H. *et al.* Randomized, double-blind clinical trial of amphotericin B colloidal dispersion vs. amphotericin B in the empirical treatment of fever and neutropenia. **Clinical Infectious Diseases**, v. 27, n. 2, p.296-302, 1998.

WINGARD, J. R. *et al.* Randomized, double-blind trial of fluconazole versus voriconazole for prevention of invasive fungal infection after allogeneic hematopoietic cell transplantation. **Blood**, v. 116, n. 24, p.5111-5118, 2010.

WINGARD, J. R. *et al.* Prevention of fungal sepsis in patients with prolonged neutropenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of intravenous miconazole. **The American Journal of Medicine**, n. 6, p.1103-10, 1987. Disponível em:<http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/159/CN-00056159/frame.html>. Acesso em: 3 out 2012.

WINGARD, J. R. *et al.* A randomized, double-blind comparative trial evaluating the safety of liposomal amphotericin B versus amphotericin B lipid complex in the empirical treatment of febrile neutropenia. **Clinical Infectious Diseases**, v. 31, n. 5, p.1155-1163, 2000.

WINSTON, D. J. *et al.* Fluconazole Prophylaxis of Fungal-Infections in Patients with Acute-Leukemia - Results of a Randomized Placebo-Controlled, Double-Blind, Multicenter Trial. **Annals of Internal Medicine**, v. 118, n. 7, p.495-503, 1993.

WINSTON, D. J.; PAKRASI, A.; BUSUTTIL, R. W. Prophylactic fluconazole in liver transplant recipients: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Annals of Internal Medicine**, v. 131, n. 10, p.729-737, 1999.

YOUNG, G. A. *et al.* A double-blind comparison of fluconazole and nystatin in the prevention of candidiasis in patients with leukaemia. Antifungal Prophylaxis Study Group. **Eur J Cancer**, v. 35, n. 8, p.1208-13, 1999.

APÊNDICE 7 – MOTIVOS DE EXCLUSÃO DOS ESTUDOS EXCLUÍDOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA DE ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS DUPLO-CEGOS SOBRE EFICÁCIA E SEGURANÇA DE ANTIFÚNGICOS SISTÊMICOS EM INFECÇÕES FÚNGICAS INVASIVAS

Motivos de exclusão	Estudo (primeiro autor-ano)
Ensaio clínico randomizado "open-label" (sem mascaramento)	Aikawa-2009; Anaissie-1996; Arrieta-2010; Barquist-1999; Boogaerts-2001; Boogaerts-2001 (2); Caillot-2007; Catanzaro-1990; Catanzaro-2007; Chaftari-2012; Derong-1998; Glasmacher-2006; Groll-1997; Herbrecht-2002; Hernandez-2000; Hiramatsu-2008; Huang-2012(2); Jadhav-2012; Joly-1996; Koh-2002; Kohno-2010; Laties-2010; Malik-1998; Mandhaniya-2011; Marks-2011; Marr-2004(3); Matiuzzi-2006; Matiuzzi-2011; Mootsikapun-2003; Morgenstern-1999; Nucci-1999; Oren-2006; Philips-1997; Queiroz-Telles-2007; Rex-1994; Shah-2005; Subira-2004; Winston-2000; Winston-2003; Wolf-2000; Ninane-1994; Driessen-1996; Pappas-1995; Pascual-1995; Philpott-Howard-1993; Schuler-1997; Van Delden-1995; Van 't Wout-1988; Wheat-1993; Yang-2011; Muijsers-2002; Gao-2011; Hecht-1997; Huang-2012; Agarwal-2012; Akiyama-1993; Bodhe-2002; Pitisuttithum-2005
Estudo não declara se é duplo-cego ou open-label	Annaloro-1995; Anekthananon-2011; Aydemir-2011; Biancofiore-2002; Bodey-1994; Caselli, 2012; Cornely-2007(3); Donnelly-1984; Fainsten-1987; He-2003; Ito-2007; Leenders-1997; Lumbreras-1996; Menichetti-1994; Meunier-Carpentier-1983; Perella-2012; Powderly-1995; Saag-1992; Small-2011; Sorkin-1996; Van´t Wout-1991; Violaris-2010; Winston-2002; Brammer-1990; Leon-1990; Tamura-2009; Turhan-1987; Vogler-1987; Shikanai-Yassuda-2002; Savino-1994; Shepp-1985; Jones-1984; Rozenberg-Arska-1991; Sobh-1995; Walsh-1991; Leenders-1998; Linder-2003
Ensaio clínico randomizado simples cego	Biancofiore-2001
Trata-se de um ensaio clínico randomizado não-controlado	Goto-2010; Groetzner-2008; Ozturk-2006; Penack-2006; Runhke-2012; Schwartz-1999; Stevens-2007; Supparatpinyo-2007; Yamaguchi-2011; Merhav-1997; Michalett-2011
Trata-se de um ensaio clínico não-randomizado	Denning-1994; Restrepo-2010
O grupo controle não recebe tratamento ou placebo	Blennow-2010; Behre-1995; Singh-2001; Yamaç-1995; Havlicek-2008; Orlandi-1986
Trata-se de um estudo observacional	Dupont-2009; Kaskel-2006; Kibbler-2010
Trata-se de uma análise post-hoc	Park-2006; Ribaud-2006; Takatsuka-1999; Kruger-1995; Kruger-1997; Nivoix-2006; Panda-2008
Trata-se de uma análise farmacoeconômica	Cagnoni-2002

Trata-se de um estudo de Fase II	Cattaneo-2011; Cornely-2011; Cornely-2011(2); Groll-2010; Lazarus-2002; Pappas-2009; Schoffski-1998; Spellberg-2012; Hullard-Pulstinger-2011; Shang-2012; Sharkey-1996; Viscoli-1996; Walsh-2002; Delalla-1999;
Avaliação farmacocinética	Manosuthi-2010; Marr-2004 (2)
Resumos publicados em eventos científicos	Winston-2006; Ojeda-Uribe-2011
Faz uma análise de dados já publicados em ensaios clínicos randomizados	Cornely-2011; Magill-2004; Muñoz-2008; Patterson-2005; Prentice-1997; Reboli-2011; Shorr-2011; Loss-Florl-2007; Colombo-2003; Groll-2007; Bourhis-2004
Faz comparação com controle histórico	Mattiuzzi-2004; Mouy-1994; Sanchez-Ortega-2011; Hashino-2008
Avalia infecção fúngica não-invasiva	Sobel-2000; Hughes-1983; Fanhavard-1995; Shale-1987; Leu-1995; Chandasekara-1994; Tortorano-1995; Aaron-2012; Kicklighter-2001; El-Dahshan-2004; Epstein-2004; Hoppe-1995; Lass-Florl-2003; Denning-2009; Bansal-2011; Weschta-2006; Stevens-2000; Wark-2003
Avalia medicamentos que não são antifúngicos sistêmicos	Dillon-1986; Meunier-1989; Yamada-1993; Maschmeyer-1994; Zwaveling-2002; Schiel-2006; Jarvis-2012; Pachl-2006; Smith-1988
Avalia diferentes doses de um mesmo antifúngico	Cornely-2007(2); Ellis-1998; Galgiani; 1988; Havlir-1998; Jadhav-2007; MacMillan-2002; Pappas-1997; Ullmann-2007; Nivoix-2006; Ellis-2007; Dismukes-1985; Betts-2009; Cornely-2007; Maertens-2006; Tansuphaswadikul-2006
Avalia diferentes velocidades de infusão de um mesmo antifúngico	Ellis-1992; Eriksson-2001
Avalia diferentes frequências de administração de um mesmo antifúngico	Zhao-2001
Avalia diferentes tempos de tratamento	Stamm-1987; Timmers-2000; Yoshida-2012; Dismukes-1987; Kaufman-2005
Realiza a comparação de um antifúngico com associação de antifúngicos	Abele-Horn-1996; Brouwer-2004; Egger-1995; Hann-1982; Kujath-1993; Kullberg-2005; Lashof-2011; Mattiuzzi-2003; Rex-2003; VerweiJ-1994; Marr-2012; Larsen-1990; Kern-1998; Marr-2004; Isnard-2008; Delalla-1995
Estudo na língua russa	Mitrokhin-2003; Mitrokhin-2011; Maĭchuk-Iu-1994
Estudo na língua chinesa	Min-2012; Wang-2003; Wang-2007; Zhang-1997
Estudo na língua japonesa	Fukuda-1994; Sawada-2009
Faz comparação de terapia empírica com pré-emptiva	Cordonnier-2009

Faz comparação de terapia profilática com empirica	Kim-2011; Wong-2011; Hebart-2009
Faz comparação de terapia profilática, empírica e definida	Kolve-2009
Não traz os desfechos de interesse	Finke-1990
Avalia diferentes métodos de diagnóstico laboratorial	Hummel-2010
Faz avaliação imunológica	Wheat-2002
Avalia perfil de resistência de sensibilidade de espécies fúngicas	Ribaoud-2006; Vasquez-2001
Os pacientes recebem as duas terapias em tempos diferentes	Gallin-2003
Avalia a monitorização da terapia para redução de eventos adversos	Park-2012

APÊNDICE 8 – AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA DE ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS DUPLO-CEGOS SOBRE EFICÁCIA E SEGURANÇA DE ANTIFÚNGICOS SISTÊMICOS EM INFECÇÕES FÚNGICAS INVASIVAS

1º AUTOR/ANO	1. O estudo foi descrito como randomizado?	2. O estudo foi duplo-cego?	3. Foram descritas as perdas e as exclusões?	4. A randomização foi descrita e é adequada?	5. O cegamento é descrito e é adequado?	SCORE TOTAL
Bowden-2002	1	1	1	0	0	3
Ables-2000	1	1	1	0	0	3
Chariyalertsak-2002	1	1	1	1	1	5
Chetchotisakd-2004	1	1	1	0	0	3
Drew-2004	1	1	1	1	1	5
Eggimann-1999	1	1	1	1	1	5
Galgiani-2000	1	1	1	0	1	4
Garbino-2002	1	1	1	0	0	3
Goodman-1992	1	1	1	0	1	4
Hadley-2009	1	1	1	0	0	3
Hamill-2010	1	1	1	1	1	5
Harousseau-2000	1	1	1	1	1	5
Huijgens-1999	1	1	1	0	1	4
Johnson-2002	1	1	1	1	0	4
Kaufman-2001	1	1	1	1	0	4
Kelsey-1999	1	1	1	0	1	4
Kohno-2012	1	1	1	1	0	4
Kuse-2007	1	1	1	1	1	5
Latif-2012	1	1	1	1	1	5
Laverdiere-2000	1	1	1	0	1	4
Maertens-2010	1	1	1	1	1	5
Manzoni-2007	1	1	1	1	0	4
McKinsey-1999	1	1	1	0	1	4
Menichetti-1999	1	1	1	1	1	5
Mohamed-2012	1	1	1	1	1	5
Mondal-2004	1	1	1	1	1	5
Mora-Duarte-2002	1	1	1	1	1	5
Nucci-2000	1	1	1	0	1	4
Palmblad-1992	1	1	1	0	0	3
Pappas-2007	1	1	1	0	0	3
Parikh-2007	1	1	1	1	1	5
Parkes-Ratanshi-2011	1	1	1	1	1	5
Pelz-2001	1	1	1	1	1	5
Queiroz-Telles-2008	1	1	1	0	1	4

Reboli-2007	1	1	1	1	0	4
Riley-1994	1	1	1	0	1	4
Rjnders-2008	1	1	1	1	1	5
Rotstein-1999	1	1	1	1	1	5
Sandler-2000	1	1	0	0	0	2
Sandven-2002	1	1	1	1	0	4
Schuster-2008	1	1	1	1	1	5
Sharpe-2003	1	1	1	0	0	3
Smith-2001	1	1	1	1	1	5
Sobel-2000	1	1	0	0	0	2
Supparatpinyo-1998	1	1	1	1	1	5
Ullmann-2007	1	1	1	0	1	4
Van-Burik-2004	1	1	1	1	1	5
Vehreschild-2007	1	1	1	1	0	4
Walsh-1999	1	1	1	1	1	5
Walsh-2004	1	1	1	1	1	5
White-1998	1	1	1	1	1	5
Wingard-1987	1	1	1	0	0	3
Wingard-2000	1	1	1	0	1	4
Wingard-2010	1	1	1	1	1	5
Benhamou-1991	1	1	1	1	1	5
Hansen-1985	1	1	1	0	0	3
Slavin-1995	1	1	1	0	1	4
Slotman-1987	1	1	1	0	1	4
Tollemar-1993	1	1	1	0	0	3
Tollemar-1995	1	1	1	0	0	3
Vreugdenhil-1993	1	1	1	0	0	3
Winston-1993	1	1	1	0	1	4
Brincker-1978	1	1	1	0	1	4
Brincker-1983	1	1	1	0	0	3
Schaffner-1995	1	1	1	1	1	5
Winston-1999	1	1	1	1	0	4
SCORE MÉDIO						4

APÊNDICE 9 – AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA DE ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS DUPLO-CEGOS SOBRE EFICÁCIA E SEGURANÇA DE ANTIFÚNGICOS SISTÊMICOS EM INFECÇÕES FÚNGICAS INVASIVAS

1º AUTOR-ANO	1. A sequência da alocação aleatória foi gerada adequadamente?	2. Houve sigilo adequado (ocultação) da alocação?	3. A intervenção foi devidamente ocultada?	4. O conhecimento da alocação foi adequadamente evitado?	5. Os dados incompletos foram adequadamente tratados?	6. O resultado está livre de viés de publicação seletiva?	7. O estudo está aparentemente livre de problemas que possam levar a alto risco de viés?	RISK OF BIAS ASSESSMENT
Ables-2000	UNCLEAR	UNCLEAR	UNCLEAR	UNCLEAR	SIM	NÃO	UNCLEAR	HIGH-RISK
Benhamou-1991	SIM	UNCLEAR	SIM	UNCLEAR	SIM	SIM	SIM	UNCLEAR RISK
Bowden-2002	UNCLEAR	UNCLEAR	UNCLEAR	SIM	SIM	SIM	SIM	UNCLEAR RISK
Brincker-1978	UNCLEAR	UNCLEAR	UNCLEAR	UNCLEAR	SIM	SIM	SIM	UNCLEAR RISK
Brincker-1983	UNCLEAR	UNCLEAR	UNCLEAR	UNCLEAR	SIM	SIM	SIM	UNCLEAR RISK
Chariyalertsak-2002	SIM	SIM	SIM	UNCLEAR	SIM	UNCLEAR	NÃO	HIGH-RISK
Chetchotisakd-2004	UNCLEAR	UNCLEAR	UNCLEAR	UNCLEAR	SIM	SIM	SIM	UNCLEAR RISK
Drew-2004	SIM	SIM	SIM	NÃO	SIM	SIM	UNCLEAR	UNCLEAR RISK
Eggimann-1999	SIM	SIM	UNCLEAR	SIM	SIM	SIM	SIM	UNCLEAR RISK
Galgiani-2000	UNCLEAR	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	UNCLEAR	UNCLEAR RISK
Garbino-2002	SIM	UNCLEAR	UNCLEAR	SIM	SIM	SIM	UNCLEAR	UNCLEAR RISK
Goodman-1992	SIM	UNCLEAR	UNCLEAR	SIM	SIM	SIM	NÃO	HIGH-RISK
Hadley-2009	UNCLEAR	UNCLEAR	UNCLEAR	UNCLEAR	SIM	SIM	NÃO	HIGH-RISK
Hamill-2010	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	NÃO	HIGH-RISK
Hansen-1985	UNCLEAR	UNCLEAR	UNCLEAR	UNCLEAR	SIM	SIM	NÃO	HIGH-RISK
Harousseau-2000	SIM	UNCLEAR	SIM	SIM	SIM	SIM	NÃO	HIGH-RISK
Huijgens-1999	UNCLEAR	UNCLEAR	SIM	UNCLEAR	SIM	SIM	NÃO	HIGH-RISK
Johnson-2002	SIM	SIM	UNCLEAR	SIM	SIM	UNCLEAR	SIM	UNCLEAR RISK

Kaufman-2001	SIM	UNCLEAR	UNCLEAR	UNCLEAR	SIM	SIM	NÃO	HIGH-RISK
Kelsey-1999	UNCLEAR	SIM	SIM	UNCLEAR	SIM	SIM	SIM	UNCLEAR RISK
Kohno-2012	SIM	UNCLEAR	UNCLEAR	SIM	SIM	SIM	NÃO	HIGH-RISK
Kuse-2007	SIM	UNCLEAR	SIM	SIM	SIM	SIM	NÃO	HIGH-RISK
Latif-2012	SIM	UNCLEAR	SIM	UNCLEAR	SIM	SIM	SIM	UNCLEAR RISK
Laverdiere-2000	UNCLEAR	UNCLEAR	SIM	UNCLEAR	SIM	SIM	UNCLEAR	UNCLEAR RISK
Maertens-2010	SIM	UNCLEAR	SIM	SIM	SIM	SIM	NÃO	HIGH-RISK
Manzoni-2007	SIM	UNCLEAR	UNCLEAR	UNCLEAR	SIM	SIM	UNCLEAR	UNCLEAR RISK
McKinsey-1999	UNCLEAR	UNCLEAR	SIM	UNCLEAR	SIM	SIM	NÃO	HIGH-RISK
Menichetti-1999	SIM	UNCLEAR	SIM	SIM	SIM	SIM	NÃO	HIGH-RISK
Mohamed-2012	SIM	UNCLEAR	SIM	SIM	SIM	NÃO	UNCLEAR	HIGH-RISK
Mondal-2004	SIM	SIM	UNCLEAR	SIM	SIM	SIM	UNCLEAR	UNCLEAR RISK
Mora-Duarte-2002	SIM	UNCLEAR	SIM	SIM	SIM	SIM	NÃO	HIGH-RISK
Nucci-2000	UNCLEAR	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	UNCLEAR RISK
Palmblad-1992	UNCLEAR	UNCLEAR	UNCLEAR	UNCLEAR	SIM	SIM	NÃO	HIGH-RISK
Pappas-2007	UNCLEAR	UNCLEAR	UNCLEAR	UNCLEAR	SIM	SIM	NÃO	HIGH-RISK
Parikh-2007	SIM	UNCLEAR	SIM	UNCLEAR	SIM	SIM	SIM	UNCLEAR RISK
Parkes-Ratanshi-2011	SIM	UNCLEAR	SIM	SIM	SIM	SIM	NÃO	HIGH-RISK
Pelz-2001	SIM	UNCLEAR	SIM	SIM	SIM	SIM	UNCLEAR	UNCLEAR RISK
Queiroz-Telles-2008	UNCLEAR	UNCLEAR	SIM	SIM	SIM	SIM	UNCLEAR	UNCLEAR RISK
Reboli-2007	SIM	UNCLEAR	UNCLEAR	UNCLEAR	SIM	SIM	NÃO	HIGH-RISK
Riley-1994	UNCLEAR	UNCLEAR	SIM	UNCLEAR	SIM	SIM	SIM	UNCLEAR RISK
Rjnders-2008	SIM	SIM	UNCLEAR	SIM	SIM	SIM	UNCLEAR	UNCLEAR RISK
Rotstein-1999	SIM	UNCLEAR	SIM	SIM	SIM	SIM	NÃO	HIGH-RISK
Sandler-2000	UNCLEAR	UNCLEAR	UNCLEAR	UNCLEAR	SIM	SIM	SIM	UNCLEAR RISK
Sandven-2002	SIM	UNCLEAR	UNCLEAR	UNCLEAR	NÃO	SIM	UNCLEAR	HIGH-RISK
Schaffner-1995	SIM	UNCLEAR	SIM	SIM	SIM	NÃO	UNCLEAR	HIGH-RISK
Schuster-2008	SIM	UNCLEAR	SIM	NÃO	SIM	SIM	NÃO	HIGH-RISK

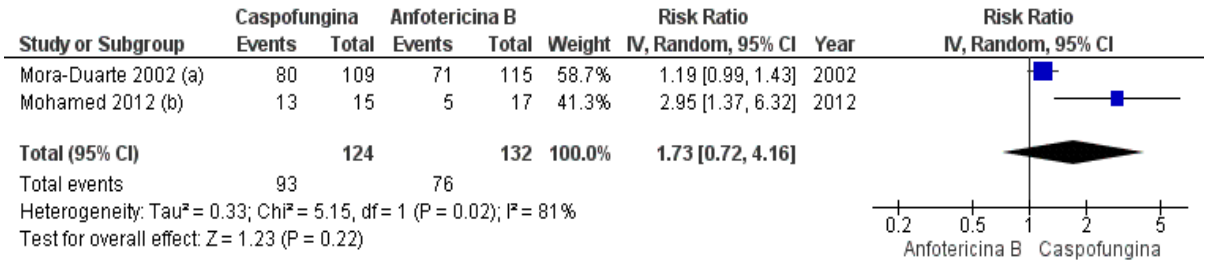
Sharpe-2003	UNCLEAR	UNCLEAR	UNCLEAR	UNCLEAR	SIM	NÃO	UNCLEAR	HIGH-RISK
Slavin-1995	UNCLEAR	UNCLEAR	SIM	UNCLEAR	UNCLEAR	SIM	NÃO	HIGH-RISK
Slotman-1987	UNCLEAR	UNCLEAR	SIM	UNCLEAR	SIM	SIM	UNCLEAR	UNCLEAR RISK
Smith-2001	SIM	UNCLEAR	SIM	UNCLEAR	SIM	SIM	NÃO	HIGH-RISK
Sobel-2000	UNCLEAR	UNCLEAR	UNCLEAR	UNCLEAR	UNCLEAR	SIM	UNCLEAR	UNCLEAR RISK
Supparatpinyo-1998	SIM	UNCLEAR	UNCLEAR	UNCLEAR	SIM	SIM	NÃO	HIGH-RISK
Tollemar-1993	UNCLEAR	UNCLEAR	UNCLEAR	UNCLEAR	SIM	SIM	UNCLEAR	UNCLEAR RISK
Tollemar-1995	UNCLEAR	UNCLEAR	UNCLEAR	UNCLEAR	SIM	SIM	SIM	UNCLEAR RISK
Ullmann-2007	UNCLEAR	UNCLEAR	SIM	SIM	SIM	SIM	NÃO	HIGH-RISK
Van-Burik-2004	SIM	UNCLEAR	SIM	UNCLEAR	SIM	UNCLEAR	NÃO	HIGH-RISK
Vehreschild-2007	SIM	UNCLEAR	UNCLEAR	UNCLEAR	SIM	SIM	UNCLEAR	UNCLEAR RISK
Vreugdenhil-1993	UNCLEAR	UNCLEAR	UNCLEAR	UNCLEAR	SIM	UNCLEAR	NÃO	HIGH-RISK
Walsh-1999	SIM	UNCLEAR	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	UNCLEAR RISK
Walsh-2004	SIM	UNCLEAR	SIM	SIM	SIM	SIM	UNCLEAR	UNCLEAR RISK
White-1998	UNCLEAR	UNCLEAR	UNCLEAR	SIM	SIM	SIM	NÃO	HIGH-RISK
Wingard-1987	UNCLEAR	UNCLEAR	UNCLEAR	SIM	SIM	SIM	UNCLEAR	UNCLEAR RISK
Wingard-2000	UNCLEAR	UNCLEAR	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	UNCLEAR RISK
Wingard-2010	SIM	UNCLEAR	SIM	SIM	SIM	SIM	NÃO	HIGH-RISK
Winston-1993	UNCLEAR	UNCLEAR	SIM	UNCLEAR	SIM	SIM	NÃO	HIGH-RISK
Winston-1999	SIM	UNCLEAR	UNCLEAR	UNCLEAR	SIM	SIM	NÃO	HIGH-RISK

APÊNDICE 10 – RESULTADOS DAS META-ANÁLISES DE COMPARAÇÕES DIRETAS DOS ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS DUPLO-CEGOS SOBRE EFICÁCIA E SEGURANÇA DE ANTIFÚNGICOS SISTÊMICOS EM INFECÇÕES FÚNGICAS INVASIVAS

1. TERAPIA DEFINIDA

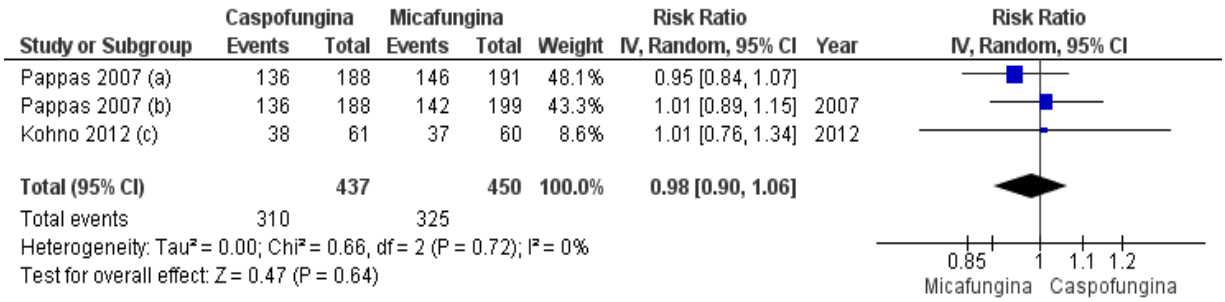
1.1 Sucesso no tratamento

1.1.1 Caspofungina versus anfotericina B



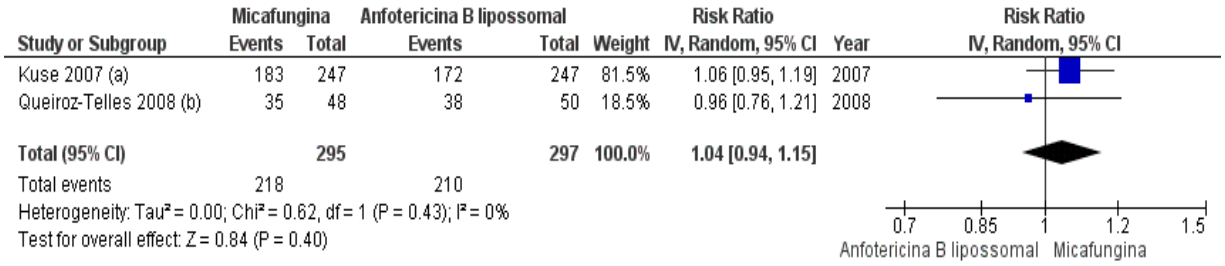
(a) CAS: Dose de ataque de 70 mg, dose diária de 50 mg, via intravenosa, durante 10 dias; ANFB: Dose diária de 0,6 mg/kg a 1,0 mg/kg, via intravenosa, durante 10 dias.
(b) CAS: Dose diária de 2 mg/kg, via intravenosa, por no mínimo 14 dias; ANFB: Dose diária de 1 mg/kg, via intravenosa, por no mínimo 14 dias.

1.1.2 Caspofungina versus micafungina



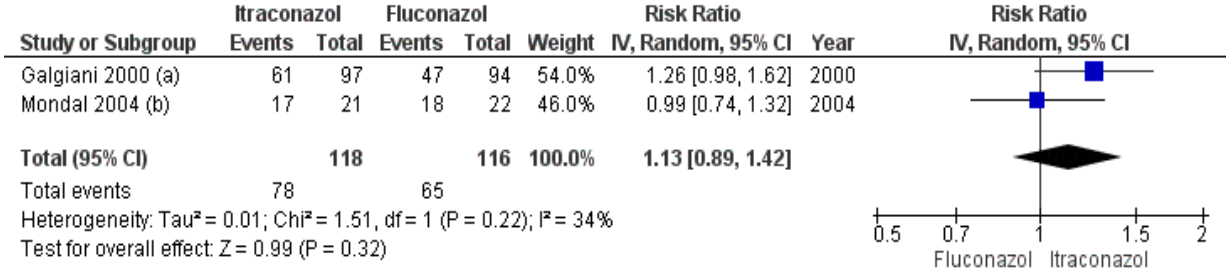
(a) MCF: Dose diária de 100 mg, via intravenosa, durante 10 dias; CAS:Dose de ataque de 70 mg, dose diária de 50 mg, via intravenosa, durante 10 dias.
(b) MCF: Dose diária de 150 mg, via intravenosa, durante 10 dias; CAS:Dose de ataque de 70 mg, dose diária de 50 mg, via intravenosa, durante 10 dias.
(c) MCF: Dose diária de 150 mg, via intravenosa, variando de 14 a 84 dias; CAS:Dose diária de 70 mg, via intravenosa, variando de 14 a 84 dias.

1.1.3 Micafungina versus anfotericina B lipossomal



(a) MCF: Dose diária de 100 mg a 200 mg (>40 kg), dose diária de 2 mg/kg (<40 kg), sendo possível aumentar a dose para 200 mg caso persistência dos sintomas, via intravenosa, variando de 2 a 8 semanas; ANFB-L: Dose diária de 3 mg/kg a 5 mg/kg, via intravenosa, variando de 2 a 8 semanas.
(b) MCF: Dose diária de 100 mg a 200 mg (>40kg), dose diária de 2 mg/kg a 4 mg/kg(<40 kg), sendo possível aumentar a dose para 200 mg caso persistência dos sintomas, via intravenosa, variando de 2 a 8 semanas; ANFB-L: Dose diária de 3 mg/kg a 5 mg/kg, via intravenosa, variando de 2 a 8 semanas.

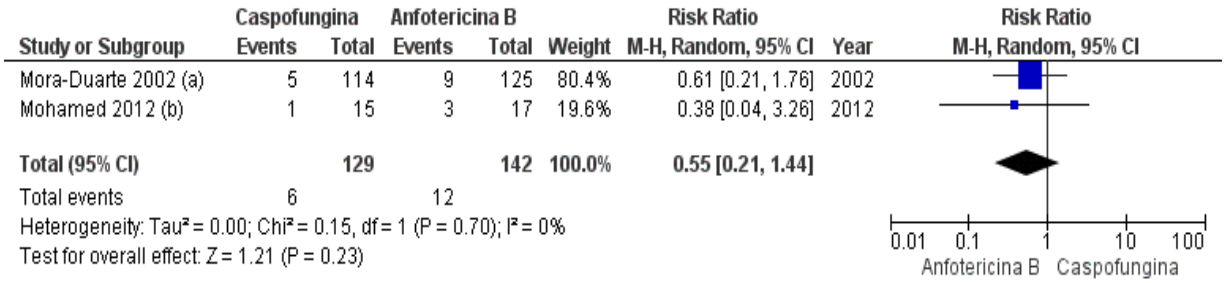
1.1.4 Itraconazol versus Fluconazol



(a) ITR: Dose diária de 400 mg, via oral, no período de 8 a 12 meses; FLU: Dose diária de 400 mg, via oral, no período de 8 a 12 meses.
(b) ITR: Dose diária de 10 mg/kg, via oral, no período de 2 semanas até uma semana depois da negativação da cultura; FLU: Dose diária de 10 mg/kg, via oral, no período de 2 semanas até uma semana depois da negativação da cultura.

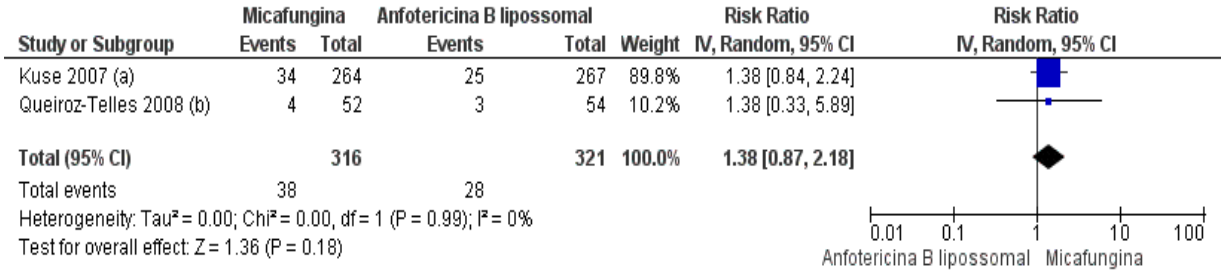
1.2 Mortalidade relacionada à IFI

1.2.1 Caspofungina versus anfotericina B



(a) CAS: Dose de ataque de 70 mg, dose diária de 50 mg, via intravenosa, durante 10 dias; ANFB: Dose diária de 0,6 mg/kg a 1,0 mg/kg, via intravenosa, durante 10 dias.
(b) CAS: Dose diária de 2 mg/kg, via intravenosa, por no mínimo 14 dias; ANFB: Dose diária de 1 mg/kg, via intravenosa, por no mínimo 14 dias.

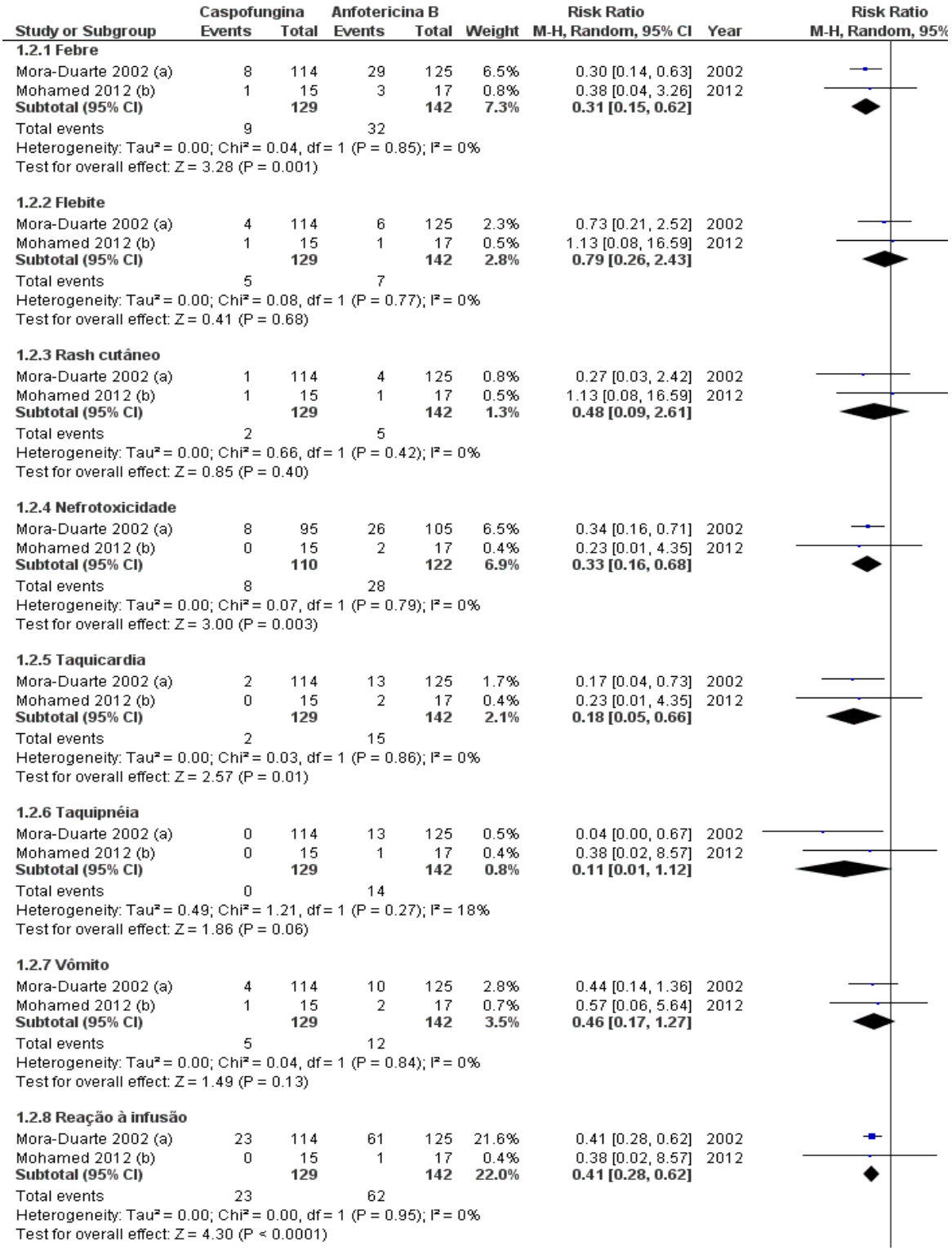
1.2.2 Micafungina versus Anfotericina B lipossomal

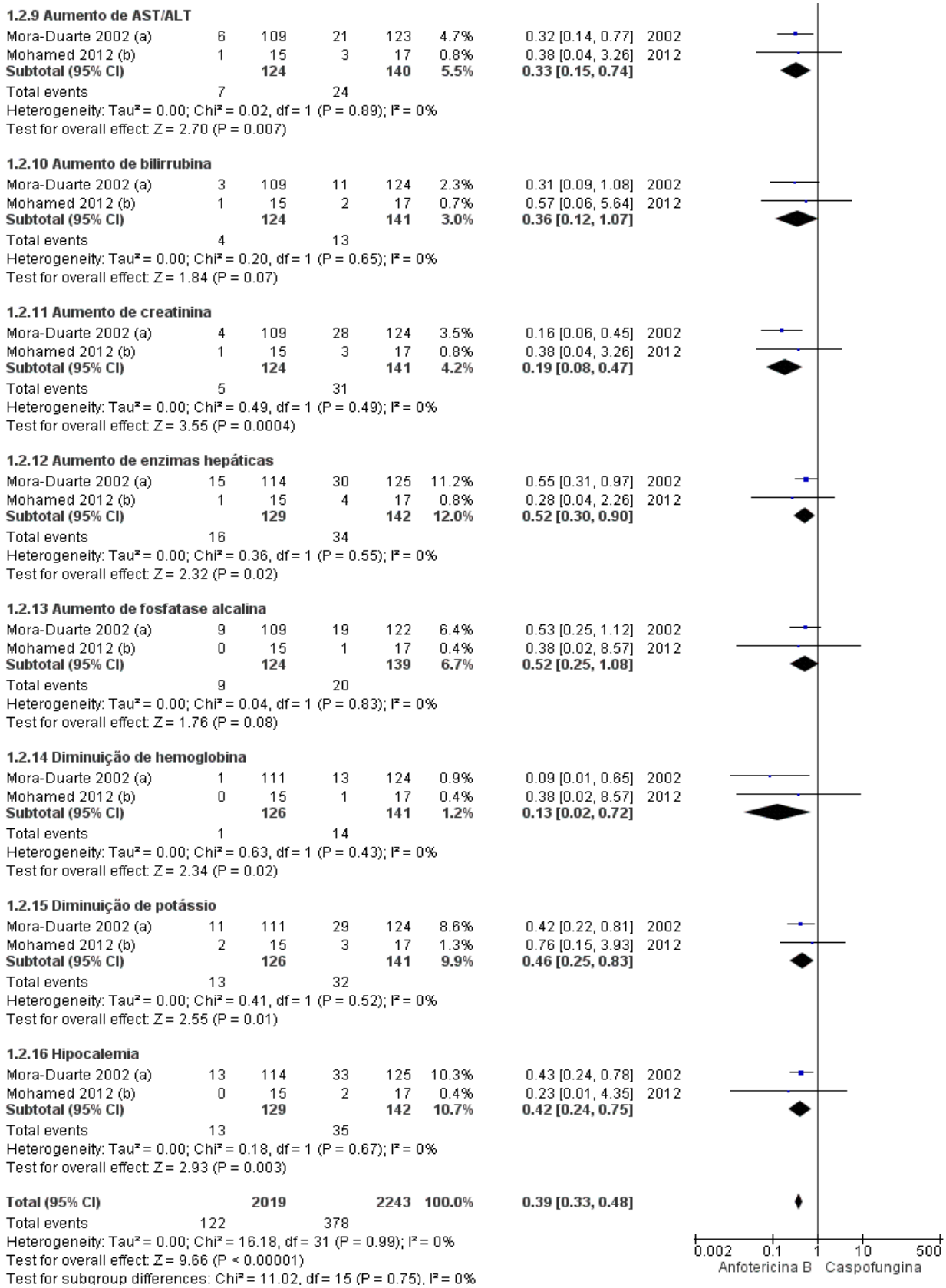


(a) MCF: Dose diária de 100 mg a 200 mg (>40 kg), dose diária de 2 mg/kg (<40 kg), sendo possível aumentar a dose para 200mg caso persistência dos sintomas, via intravenosa, variando de 2 a 8 semanas; ANFB-L: Dose diária de 3 mg/kg a 5 mg/kg, via intravenosa, variando de 2 a 8 semanas.
(b) MCF: Dose diária de 100 mg a 200 mg (>40 kg), dose diária de 2 mg/kg a 4 mg/kg (<40 kg), sendo possível aumentar a dose para 200mg caso persistência dos sintomas, via intravenosa, variando de 2 a 8 semanas; ANFB-L: Dose diária de 3mg/kg a 5mg/kg, via intravenosa, variando de 2 a 8 semanas.

1.3 Eventos adversos

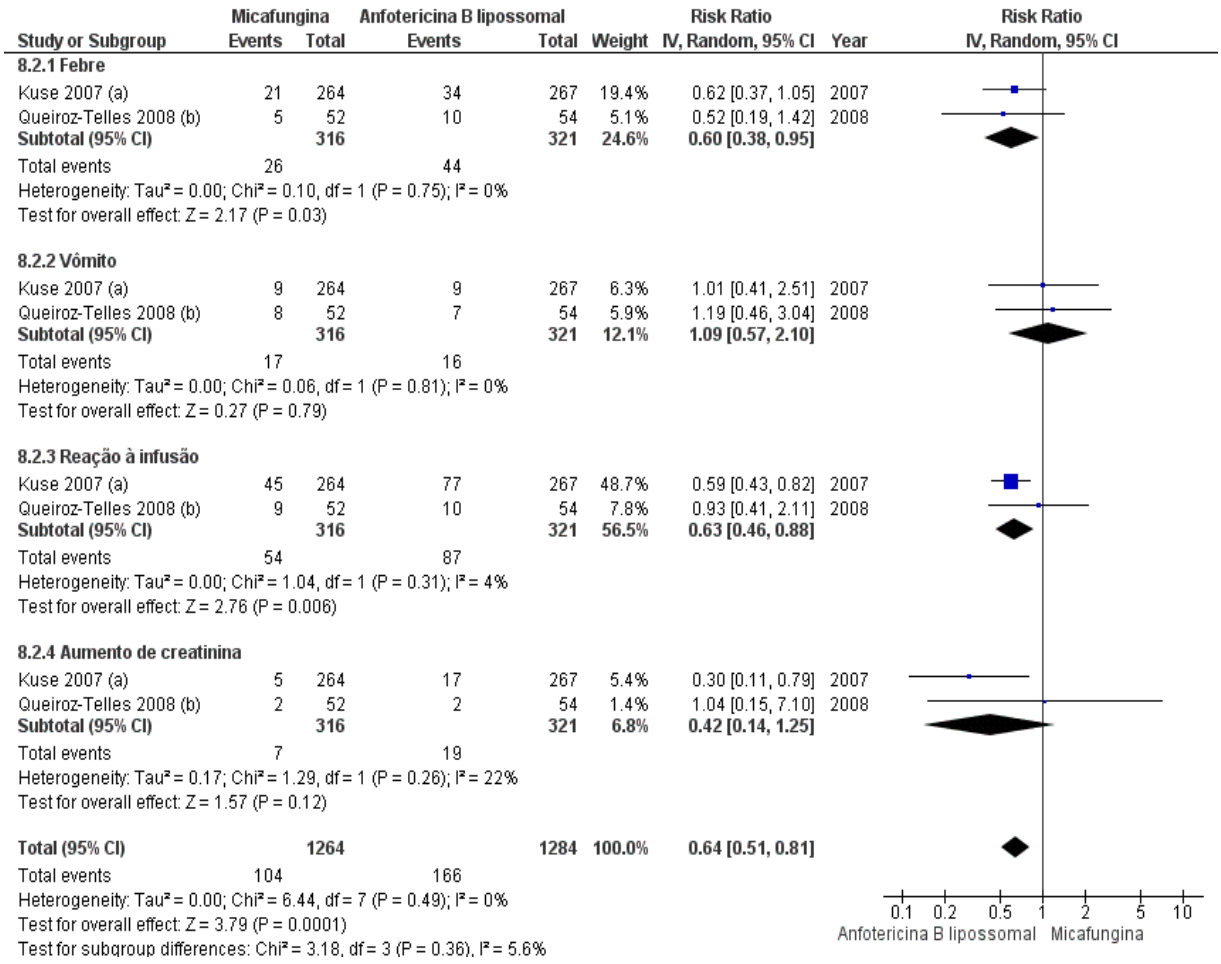
1.3.1 Caspofungina versus anfotericina B





(a) CAS: Dose de ataque de 70 mg, dose diária de 50 mg, via intravenosa, durante 10 dias; ANFB-L: Dose diária de 0,6 mg/kg a 1,0 mg/kg, via intravenosa, durante 10 dias.
(b) CAS: Dose diária de 2 mg/kg, via intravenosa, por no mínimo 14 dias; ANFB-L: Dose diária de 1 mg/kg, via intravenosa, por no mínimo 14 dias.

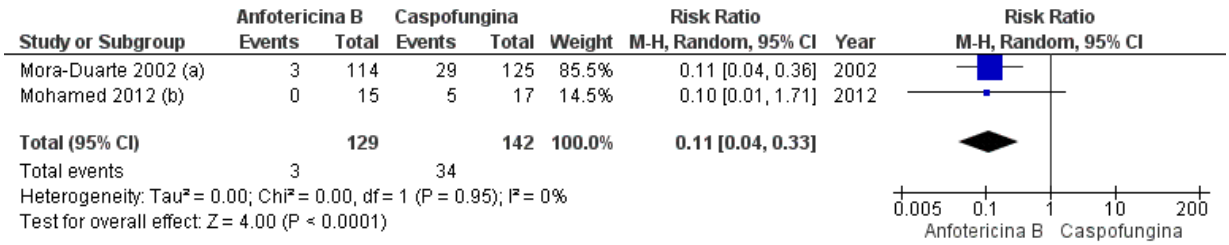
1.3.2 Micafungina versus anfotericina B lipossomal



(a) MCF: Dose diária de 100 mg a 200 mg (>40 kg), dose diária de 2 mg/kg (<40 kg), sendo possível aumentar a dose para 200mg caso persistência dos sintomas, via intravenosa, variando de 2 a 8 semanas; ANFB-L: Dose diária de 3 mg/kg a 5 mg/kg, via intravenosa, variando de 2 a 8 semanas.
(b) MCF: Dose diária de 100 mg a 200 mg (>40kg), dose diária de 2 mg/kg a 4 mg/kg (<40 kg), sendo possível aumentar a dose para 200mg caso persistência dos sintomas, via intravenosa, variando de 2 a 8 semanas; ANFB-L: Dose diária de 3 mg/kg a 5 mg/kg, via intravenosa, variando de 2 a 8 semanas.

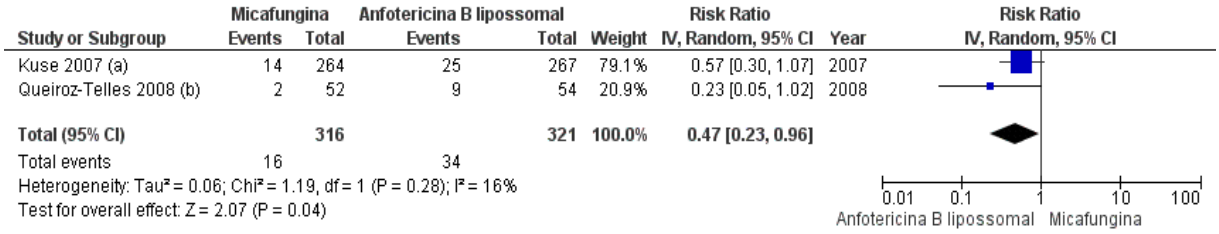
1.4 Descontinuação por eventos adversos

1.4.1 Caspofungina versus anfotericina B



(a) CAS: Dose de ataque de 70 mg, dose diária de 50 mg, via intravenosa, durante 10 dias; ANFB-L: Dose diária de 0,6 mg/kg a 1,0 mg/kg, via intravenosa, durante 10 dias.
(b) CAS: Dose diária de 2 mg/kg, via intravenosa, por no mínimo 14 dias; ANFB-L: Dose diária de 1 mg/kg, via intravenosa, por no mínimo 14 dias.

1.4.2 Micafungina versus anfotericina B lipossomal

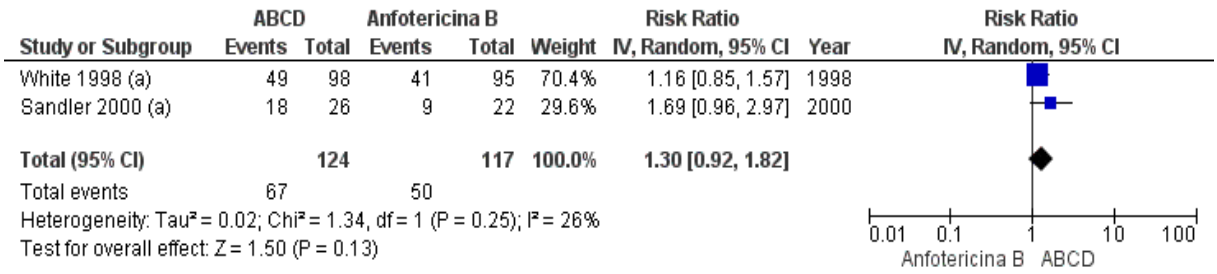


(a) MCF: Dose diária de 100 mg a 200 mg (>40 kg), dose diária de 2 mg/kg (<40 kg), sendo possível aumentar a dose para 200 mg caso persistência dos sintomas, via intravenosa, variando de 2 a 8 semanas; ANFB-L: Dose diária de 3 mg/kg a 5 mg/kg, via intravenosa, variando de 2 a 8 semanas.
(b) MCF: Dose diária de 100 mg a 200 mg (>40 kg), dose diária de 2 mg/kg a 4 mg/kg (<40 kg), sendo possível aumentar a dose para 200mg caso persistência dos sintomas, via intravenosa, variando de 2 a 8 semanas; ANFB-L: Dose diária de 3 mg/kg a 5 mg/kg, via intravenosa, variando de 2 a 8 semanas.

2 TERAPIA EMPÍRICA

2.1 Sucesso na terapia empírica

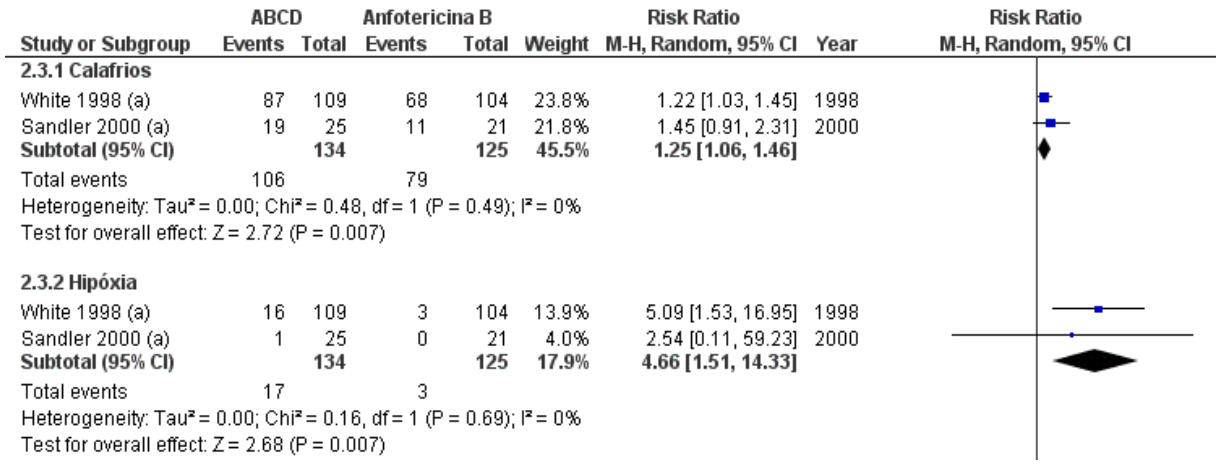
2.1.1 Anfotericina B dispersão coloidal versus anfotericina B

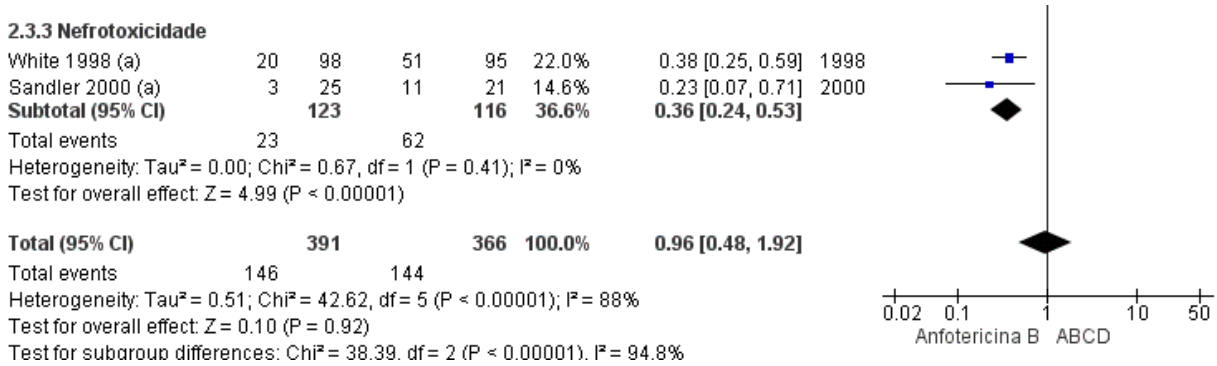


(a) ABCD:Dose diária de 4 mg/kg, via intravenosa, por 2 dias após a resolução da neutropenia e no máximo 14 dias; ANFB: Dose diária de 0,8 mg/kg, via intravenosa, por 2 dias após a resolução da neutropenia e no máximo 14 dias.

2.2 Eventos adversos

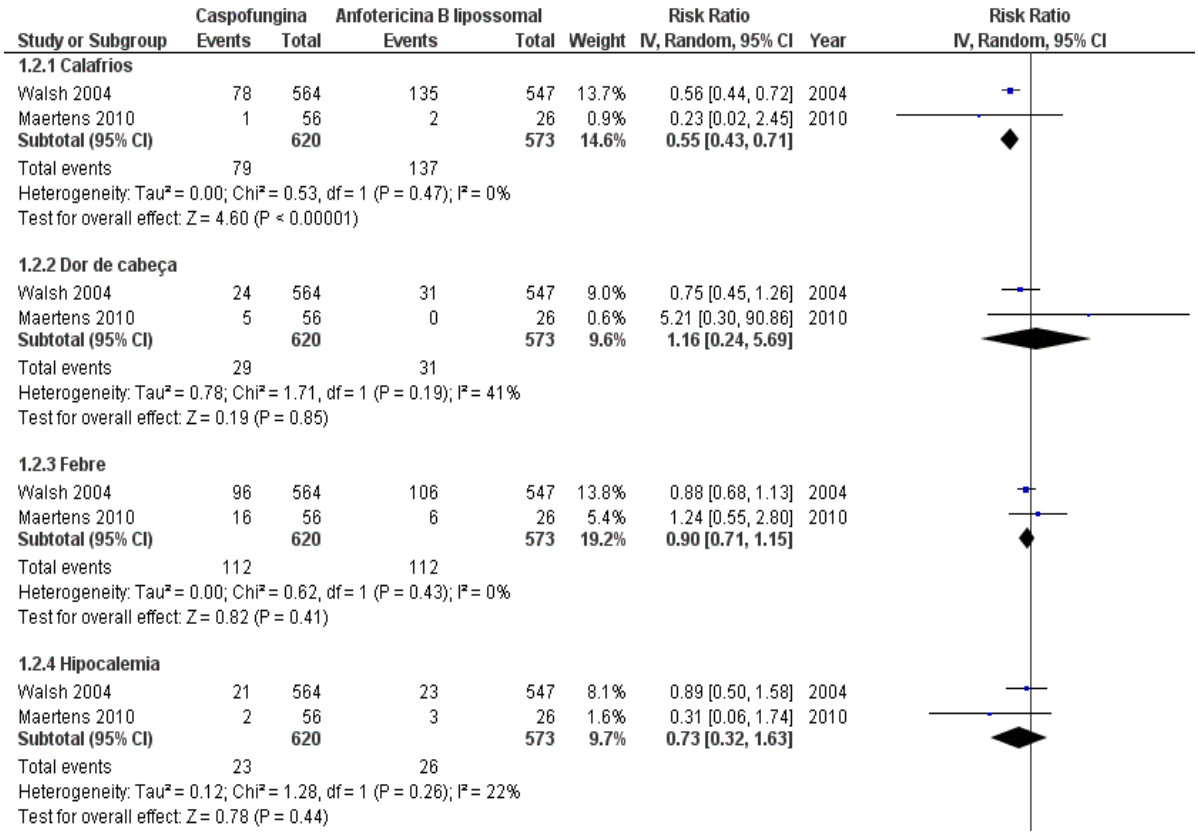
2.2.1 Anfotericina B dispersão coloidal versus anfotericina B

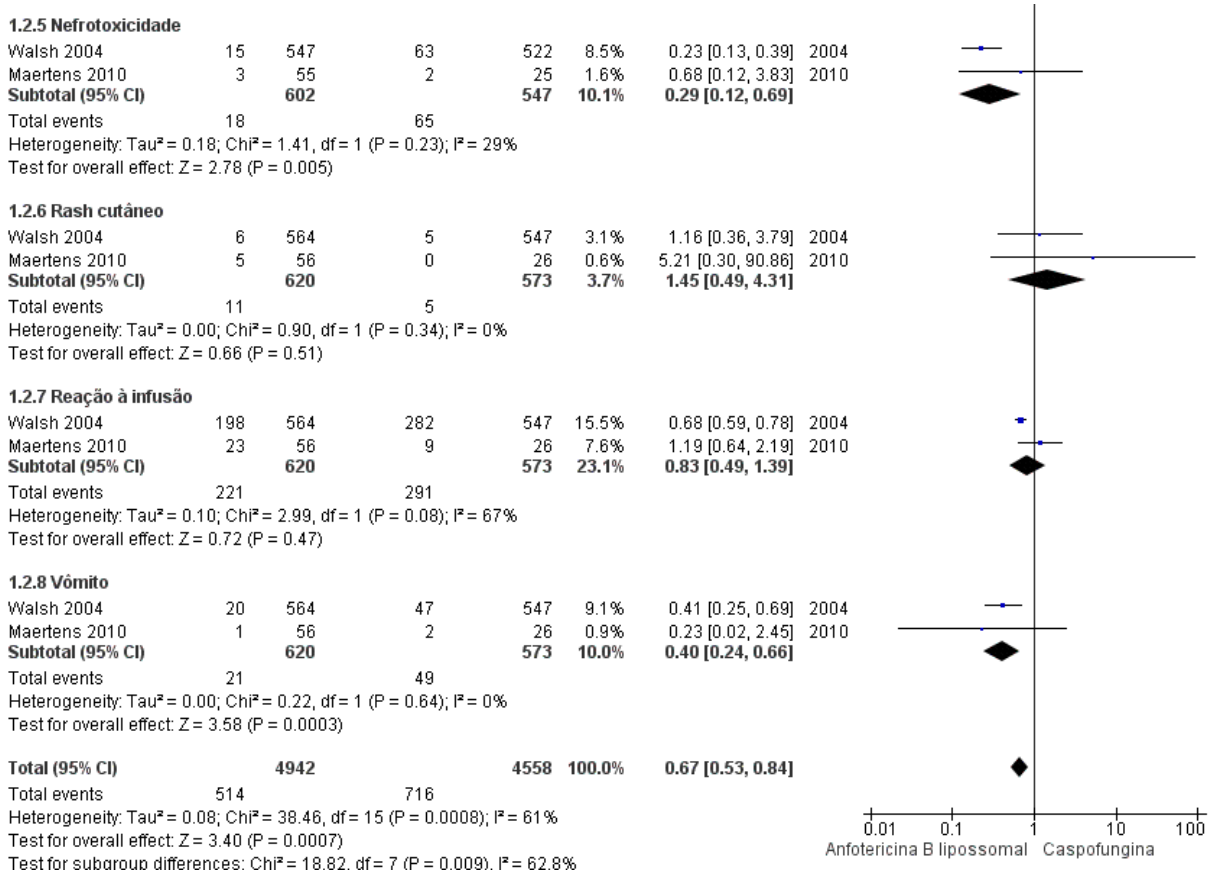




(a) ABCD:Dose diária de 4 mg/kg, via intravenosa, por 2 dias após a resolução da neutropenia e no máximo 14 dias; ANFB: Dose diária de 0,8 mg/kg, via intravenosa, por 2 dias após a resolução da neutropenia e no máximo 14 dias.

2.2.2 Caspofungina versus anfotericina B lipossomal

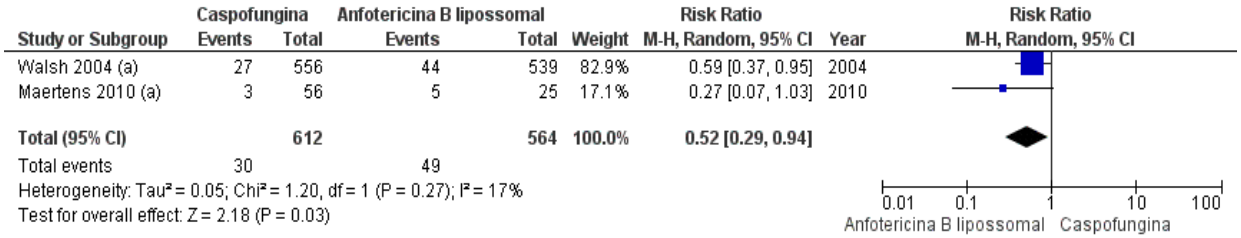




(a) CAS: Dose de ataque de 70 mg, dose diária de 50 mg (podendo aumentar para 70 mg em caso de piora do quadro), via intravenosa, por três dias após resolução da neutropenia; ANFB-L: Dose diária de 3 mg/kg (podendo aumentar para 5 mg/kg em caso de piora do quadro), via intravenosa, por três dias após resolução da neutropenia.

2.3 Descontinuação por eventos adversos

2.3.1 Caspofungina versus anfotericina B lipossomal



(a) CAS: Dose de ataque de 70 mg, dose diária de 50 mg (podendo aumentar para 70 mg em caso de piora do quadro), via intravenosa, por três dias após resolução da neutropenia; ANFB-L: Dose diária de 3 mg/kg (podendo aumentar para 5 mg/kg em caso de piora do quadro), via intravenosa, por três dias após resolução da neutropenia.

2.4 Descontinuação por falta de eficácia

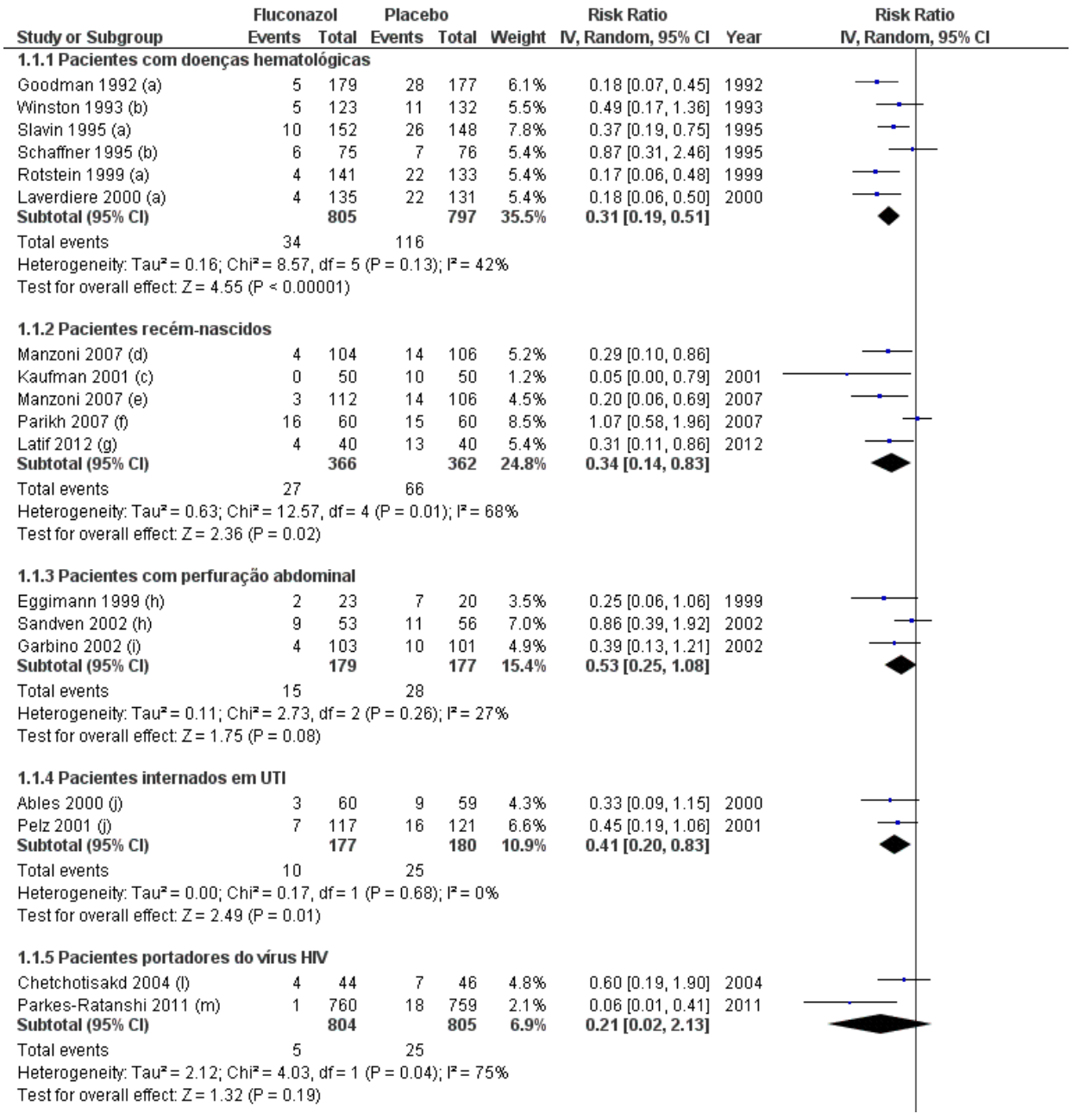
2.4.1 Caspofungina versus anfotericina B lipossomal

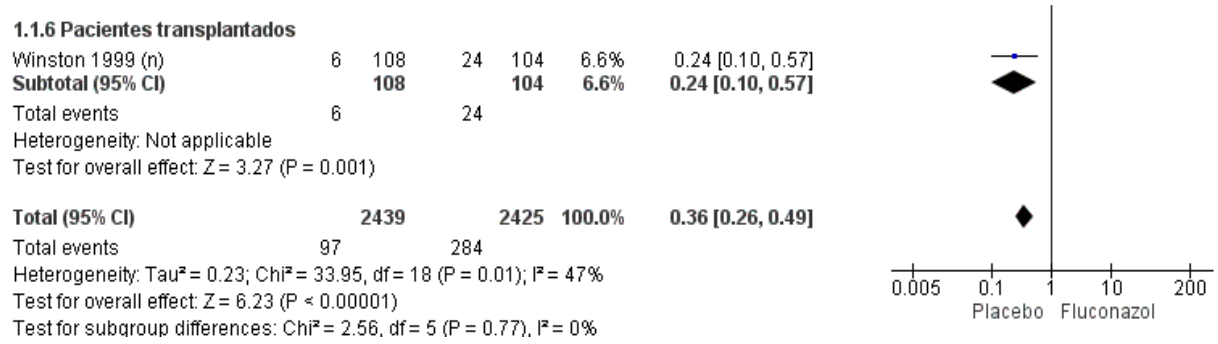
(a) CAS: Dose de ataque de 70 mg, dose diária de 50 mg (podendo aumentar para 70 mg em caso de piora do quadro), via intravenosa, por três dias após resolução da neutropenia; ANFB-L: Dose diária de 3 mg/kg (podendo aumentar para 5 mg/kg em caso de piora do quadro), via intravenosa, por três dias após resolução da neutropenia.

3 TERAPIA PROFILÁTICA

3.1 Incidência de IFI provada

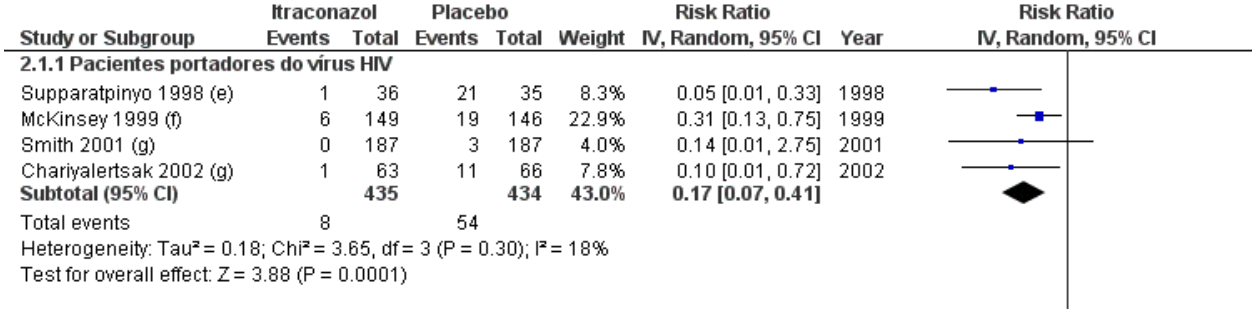
3.1.1 Fluconazol versus placebo

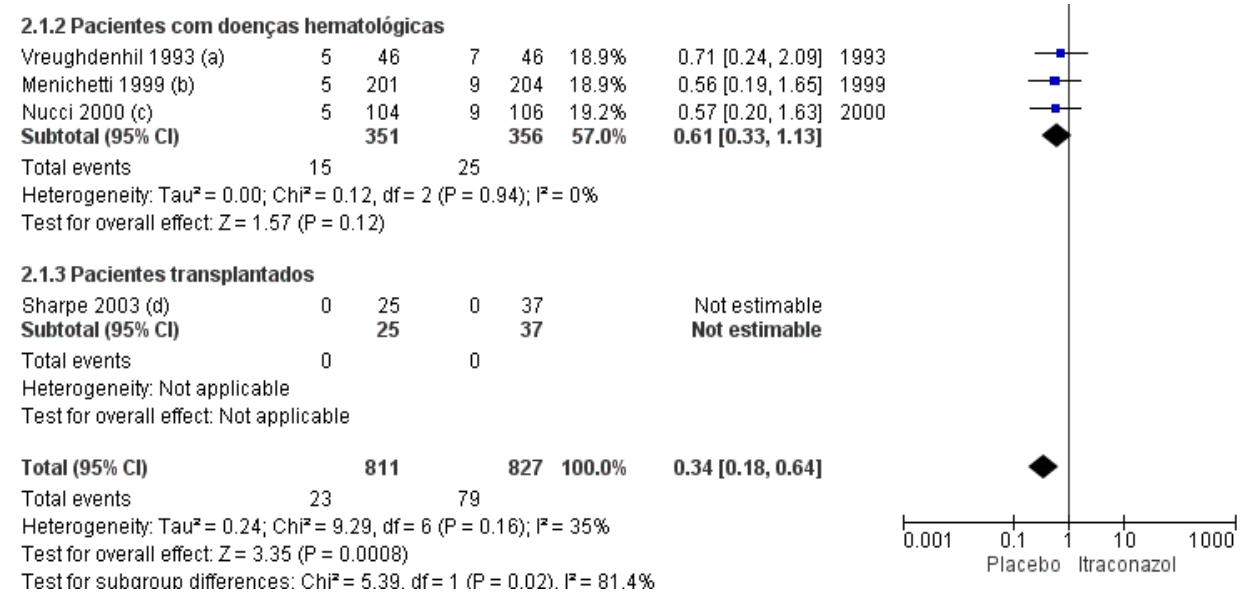




(a) Dose diária de 400 mg, via oral até a resolução da neutropenia ou surgimento de IFI.
(b) Dose diária de 400 mg, via oral ou intravenosa até a resolução da neutropenia ou surgimento de IFI.
(c) Dose diária de 3 mg/kg, via intravenosa a cada 3 dias durante as duas primeiras semanas, a cada 2 dias durante a terceira e a quarta semanas e diariamente durante a quinta e a sexta semana.
(d) Dose diária de 3 mg/kg, via oral ou via intravenosa a cada 3 dias durante as duas primeiras semanas, e após, a cada 2 dias por 4 semanas (peso do RN: 1000 a 1500 mg) ou 6 semanas (peso do RN: abaixo de 1000 mg).
(e) Dose diária de 6mg/kg, via oral ou via intravenosa a cada 3 dias durante as duas primeiras semanas, e após, a cada 2 dias por 4 semanas (peso do RN: 1000 a 1500 mg) ou 6 semanas (peso do RN: abaixo de 1000 mg).
(f) Dose diária de 6mg/kg, via intravenosa a cada 3 dias durante a primeira semana, e diariamente até a quarta semana.
(g) Dose diária de 6 mg/kg, via intravenosa a cada 3 dias durante as duas primeiras semanas, a cada dois dias até a quarta semana. Os pacientes com >3 meses receberam a dose duplicada diariamente durante as quatro semanas.
(h) Dose diária de 400 mg, via intravenosaaté a resolução da condição cirúrgica.
(i) Dose diária de 100 mg, via intravenosa até a resolução da condição cirúrgica.
(j) Dose de ataque de 800 mg, e após, dose diária de 400 mg, via oral , via intravenosa ou via enteral durante o tempo de hospitalização.
(k) Dose de ataque de 800 mg, e após, dose diária de 400 mg, via oral, até alta da UTI.
(l) Dose semanal de 400 mg continuamente por via oral.
(m) Dose de 200mg, 3 vezes por semana, via oral, até a contagem de linfócitos CD4 >200 células/µL.
(n) Dose de ataque de 400 mg, e após, dose diária de 100 mg, via oral ou intravenosa por 10 semanas após o transplante.

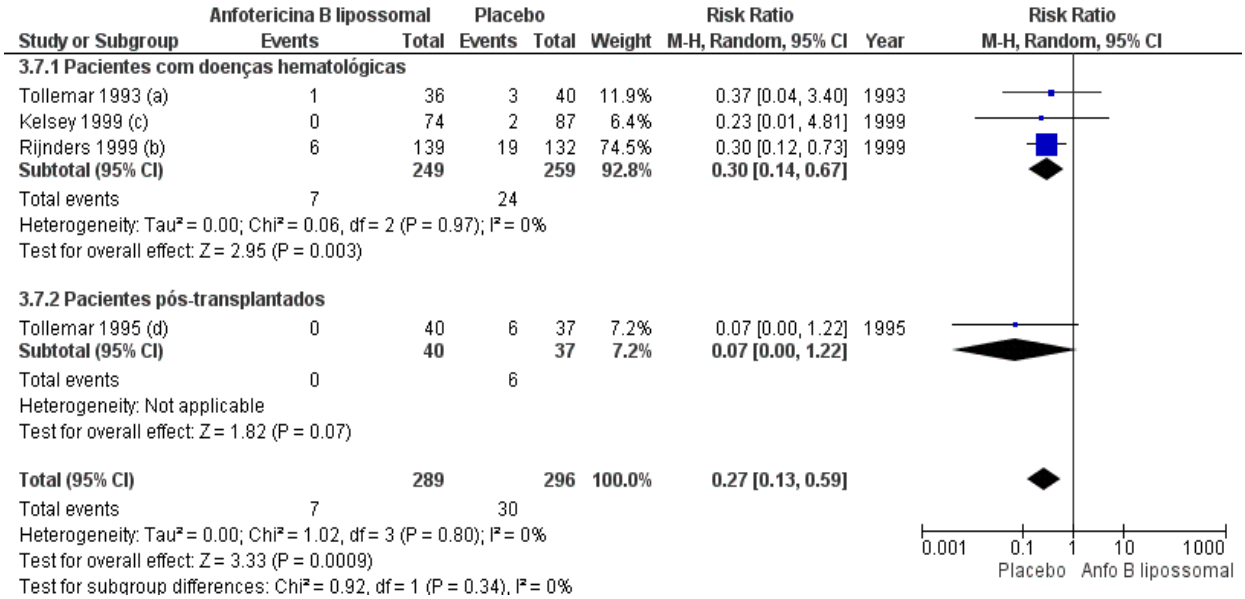
3.1.2 Itraconazol versus placebo





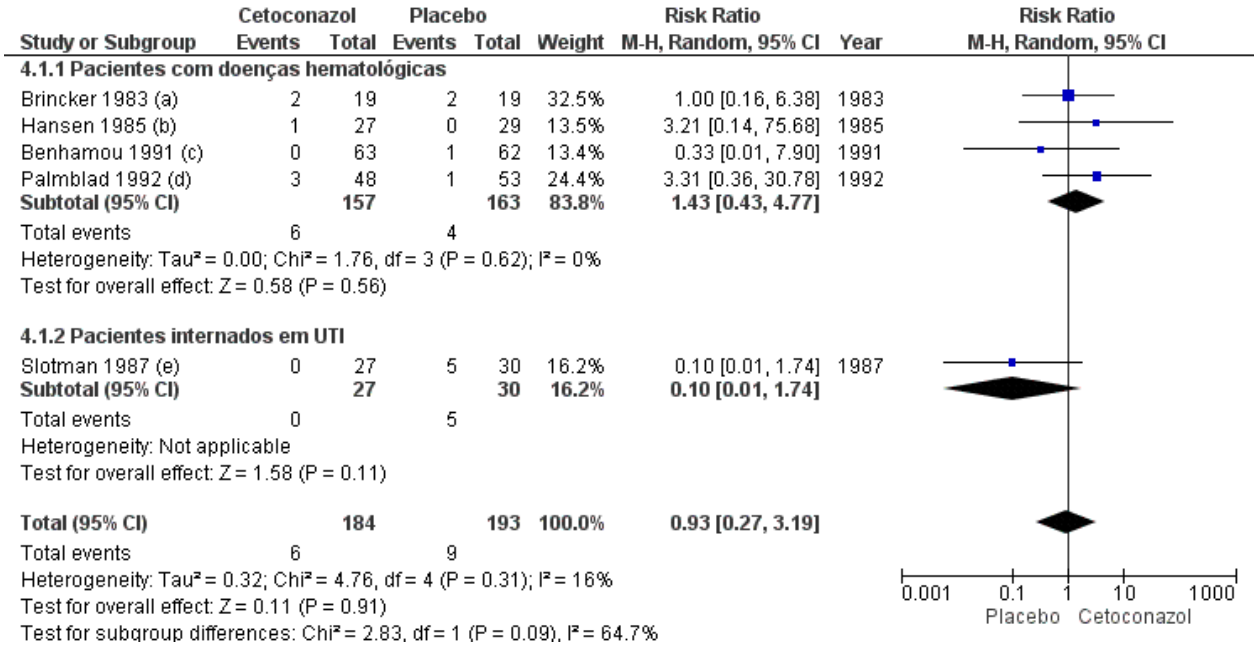
(a) Dose diária de 400 mg, via oral, até a resolução da neutropenia por no máximo 6 meses.
(b) Dose diária de 5 mg/kg, via intravenosa, até a resolução da neutropenia, por no máximo 2 meses.
(c) Dose diária de 200 mg, via oral, até a resolução da neutropenia.
(d) Dose diária de 5 mg/kg, via oral, por no máximo 2 meses ou durante o tempo de hospitalização.
(e) Dose diária de 200 mg, via oral, até a resolução da neutropenia ou por no máximo 11 meses.
(f) Dose diária de 200 mg por via oral.
(g) Dose diária de 200 mg, via oral, por no máximo 26 meses.

3.1.3 Anfotericina B lipossomal versus placebo



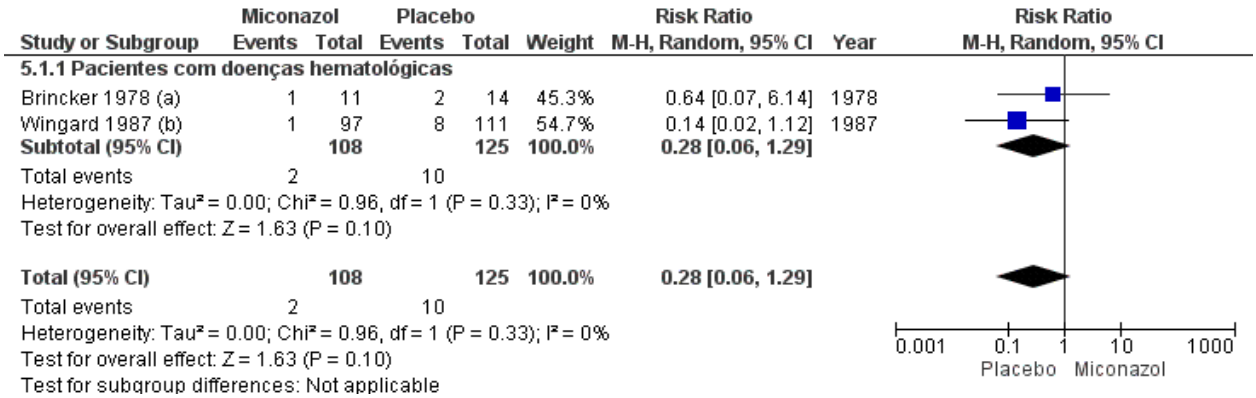
(a) Dose de 1 mg/kg/dia, via intravenosa, por no máximo 3 meses.
(b) Dose de 12,5 mg, dois dias consecutivos por semana, via inalatória, até resolução da neutropenia ou por no máximo 12 inalações.
(c) Dose de 2 mg/kg, três vezes por semana, via intravenosa até resolução da neutropenia.
(d) Dose de 1 mg/kg/dia, via intravenosa, por um período de 5 dias.

3.1.4 Cetoconazol versus placebo



(a) Dose diária de 400 mg, via oral, por no máximo 4 semanas.
(b) Dose diária de 400 mg, via oral, até recuperação da neutropenia.
(c) Dose diária de 200-600 mg (a depender do peso do paciente), via oral, até recuperação da neutropenia.
(d) Dose diária de 200 mg, via oral, até recuperação da neutropenia ou até uma semana após alta hospitalar.
(e) Dose diária de 200 mg, via gastrointestinal, por 21 dias ou até alta da UTI.

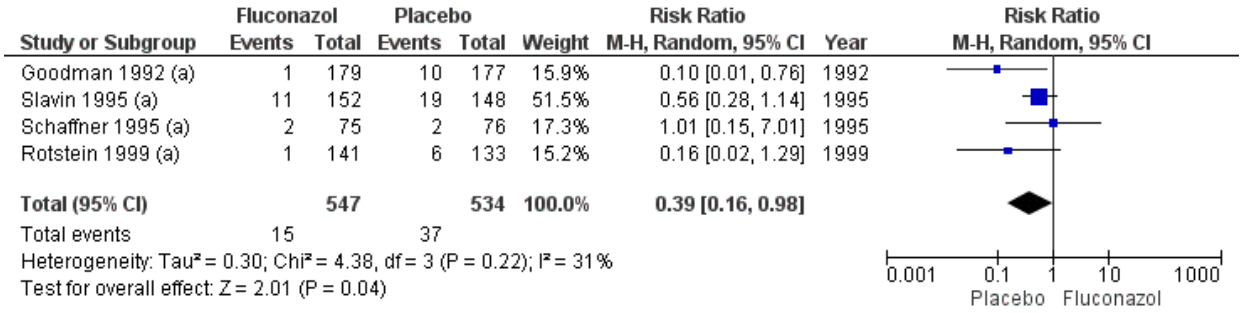
3.1.5 Miconazol versus placebo



(a) Dose diária de 2000 mg, via oral, por no máximo 25 dias.
(b) Dose diária de 5 mg/kg, até resolução da neutropenia.

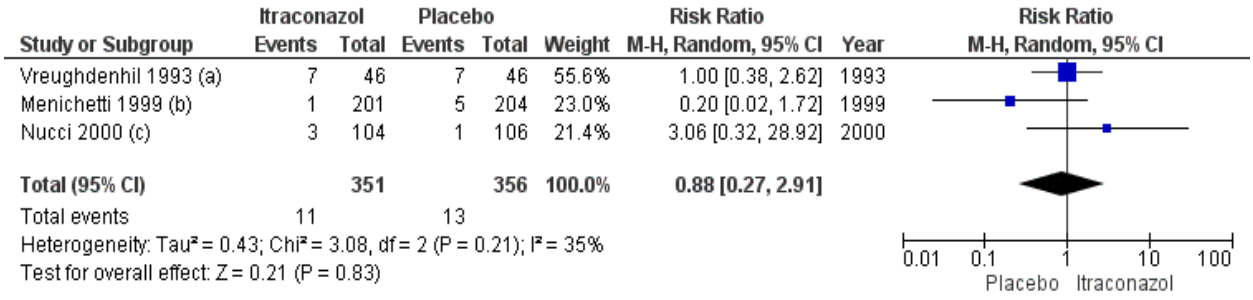
3.2 Mortalidade relacionada à IFI

3.2.1 Fluconazol versus placebo



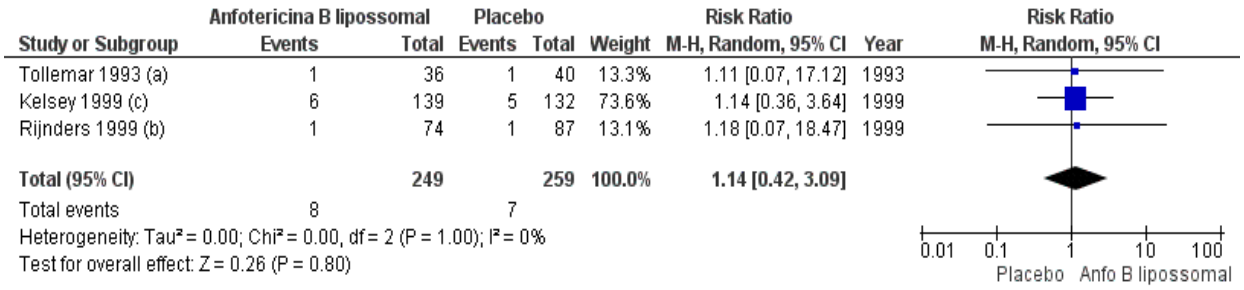
(a) Dose diária de 400 mg, via oral até a resolução da neutropenia ou surgimento de IFI.

3.2.2 Itraconazol versus placebo



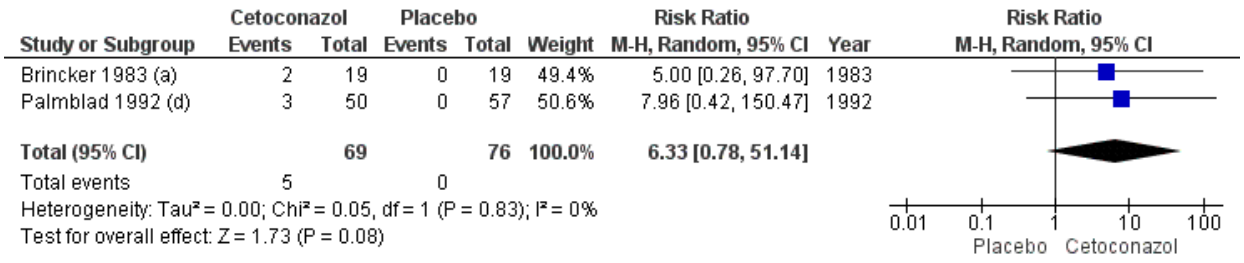
(a) Dose diária de 400 mg, via oral, até a resolução da neutropenia por no máximo 6 meses.
(b) Dose diária de 5 mg/kg, via intravenosa, até a resolução da neutropenia, por no máximo 2 meses.
(c) Dose diária de 200 mg, via oral, até a resolução da neutropenia.

3.2.3 Anfotericina B lipossomal versus placebo



(a) Dose de 1 mg/kg/dia, via intravenosa, por no máximo 3 meses.
(b) Dose de 12,5 mg, dois dias consecutivos por semana, via inalatória, até resolução da neutropenia ou por no máximo 12 inalações.
(c) Dose de 2 mg/kg, três vezes por semana, via intravenosa até resolução da neutropenia.

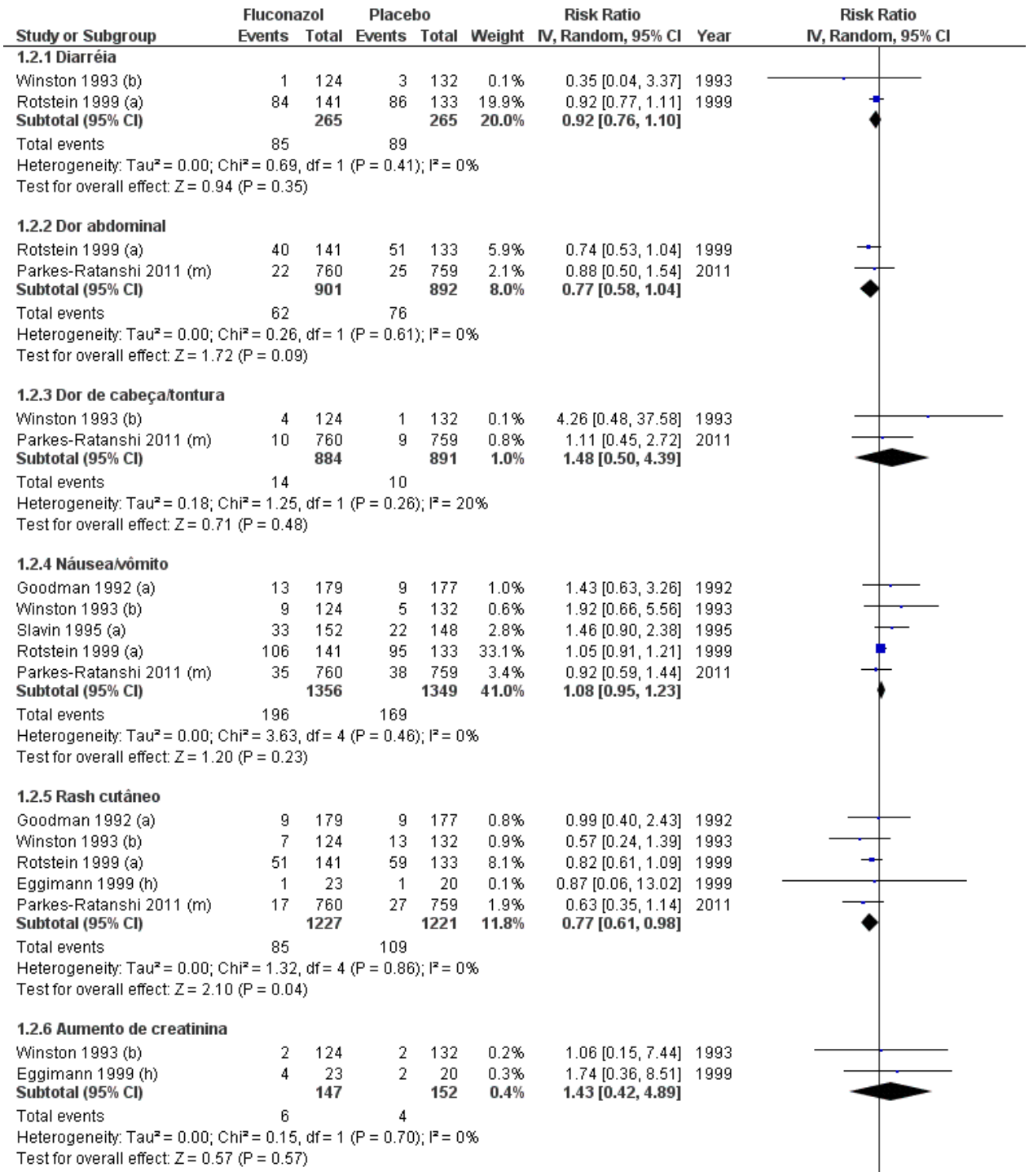
3.2.4 Cetoconazol versus placebo

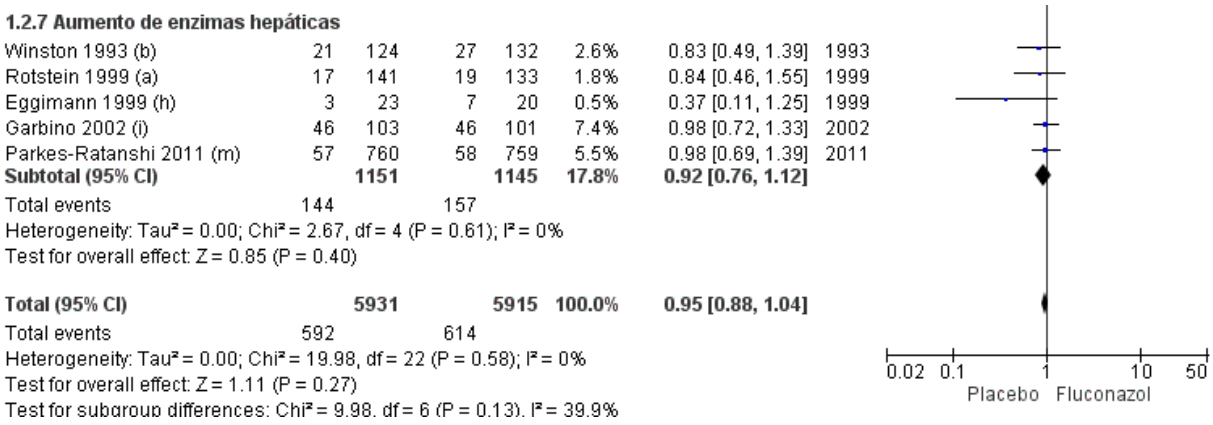


(a) Dose diária de 400 mg, via oral, por no máximo 4 semanas.
(d) Dose diária de 200 mg, via oral, até recuperação da neutropenia ou até uma semana após alta hospitalar.

3.3 Eventos adversos

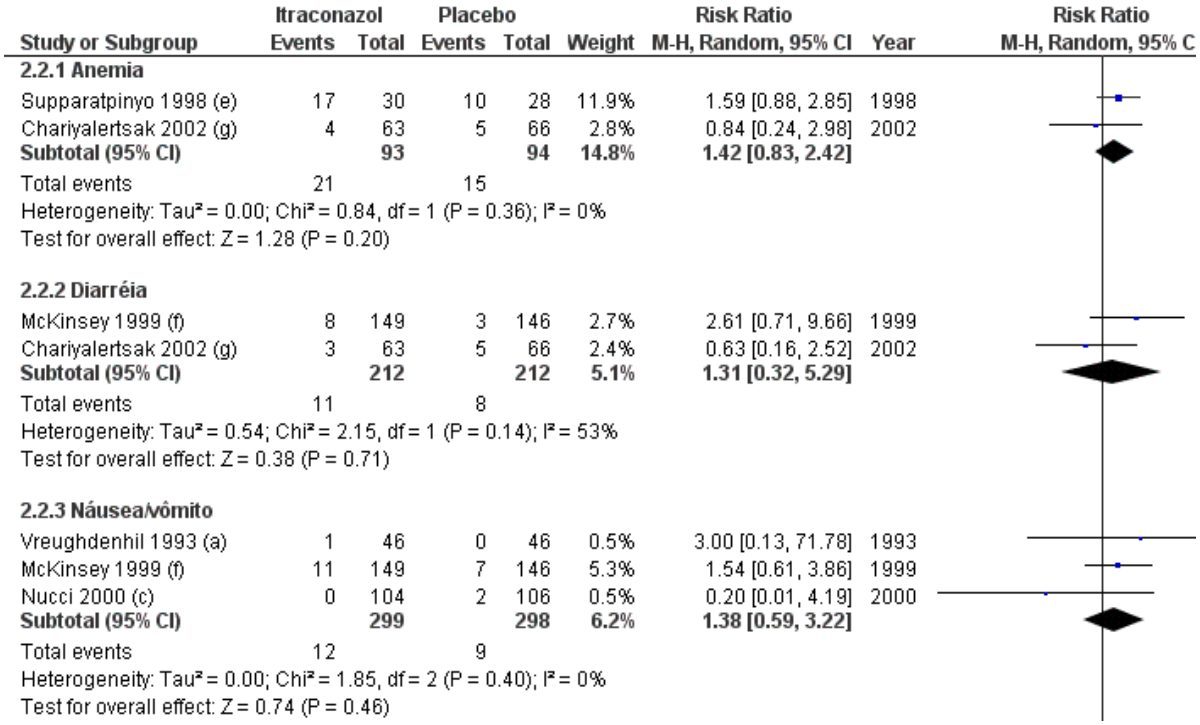
3.3.1 Fluconazol versus placebo

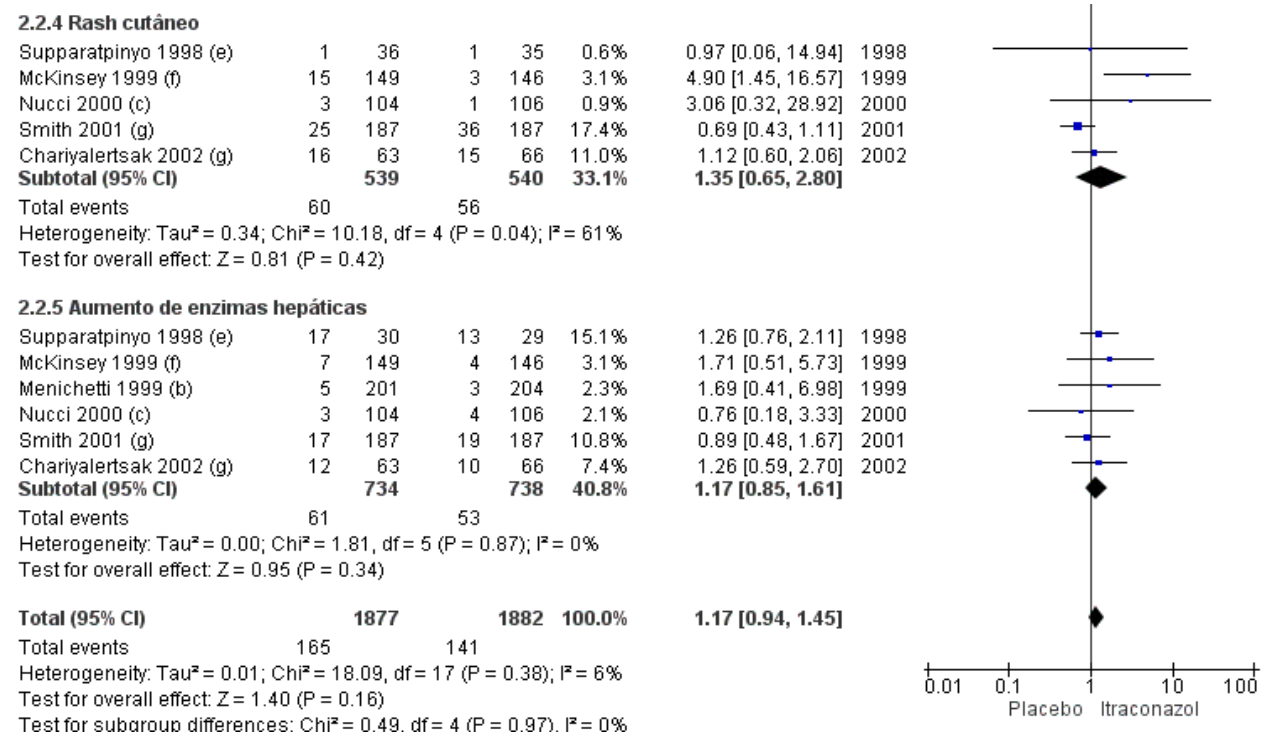




(a) Dose diária de 400 mg, via oral até a resolução da neutropenia ou surgimento de IFI.
(b) Dose diária de 400 mg, via oral ou intravenosa até a resolução da neutropenia ou surgimento de IFI.
(c) Dose diária de 400 mg, via intravenosa até a resolução da condição cirúrgica.
(d) Dose diária de 100 mg, via intravenosa até a resolução da condição cirúrgica.
(e) Dose de 200 mg, 3 vezes por semana, via oral, até a contagem de linfócitos CD4 >200 células/µL.

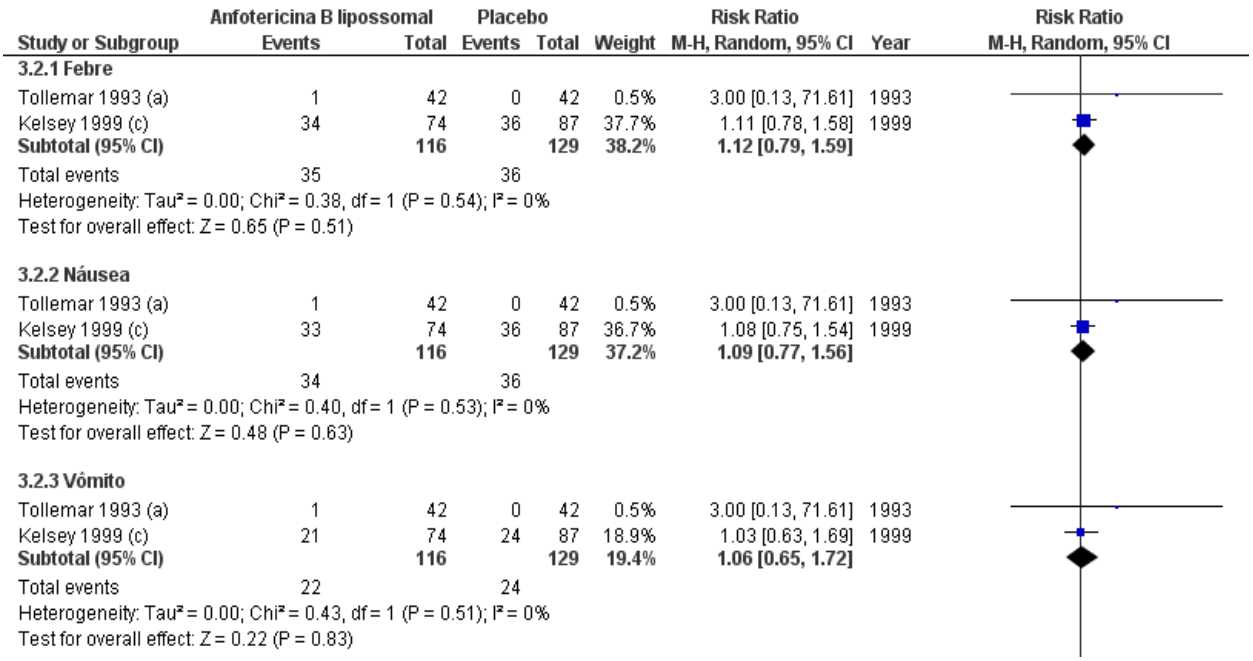
3.3.2 Itraconazol versus placebo

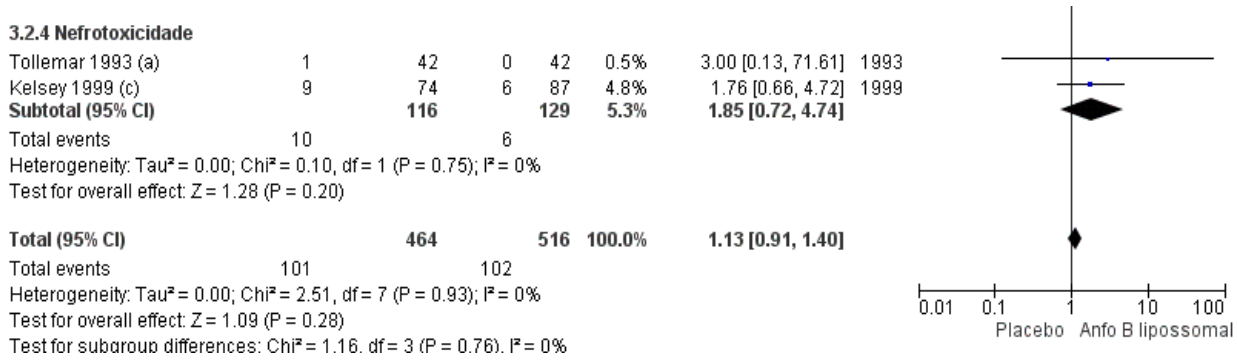




(a) Dose diária de 400 mg, via oral, até a resolução da neutropenia por no máximo 6 meses.
(b) Dose diária de 5 mg/kg, via intravenosa, até a resolução da neutropenia, por no máximo 2 meses.
(c) Dose diária de 200 mg, via oral, até a resolução da neutropenia.
(e) Dose diária de 200 mg, via oral, até a resolução da neutropenia ou por no máximo 11 meses.
(f) Dose diária de 200 mg por via oral.
(g) Dose diária de 200 mg, via oral, por no máximo 26 meses.

3.3.3 Anfotericina B lipossomal versus placebo

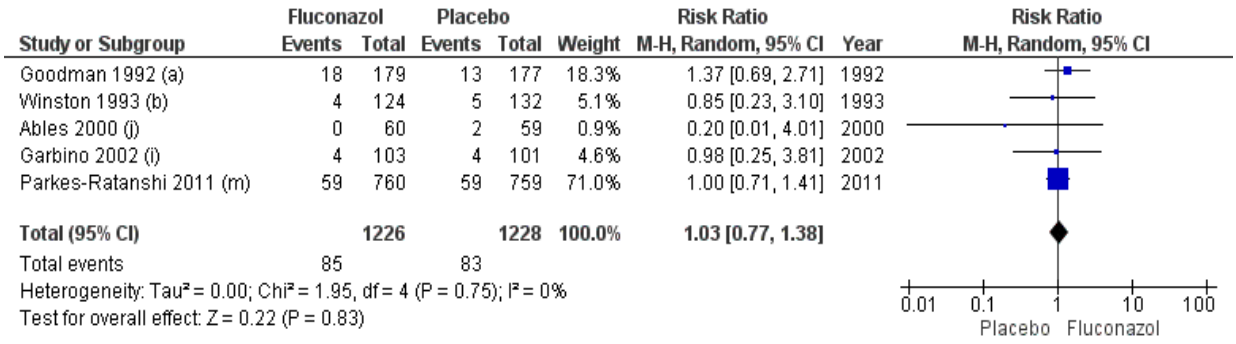




(a) Dose de 1 mg/kg/dia, via intravenosa, por no máximo 3 meses.
(c) Dose de 2 mg/kg, três vezes por semana, via intravenosa até resolução da neutropenia.

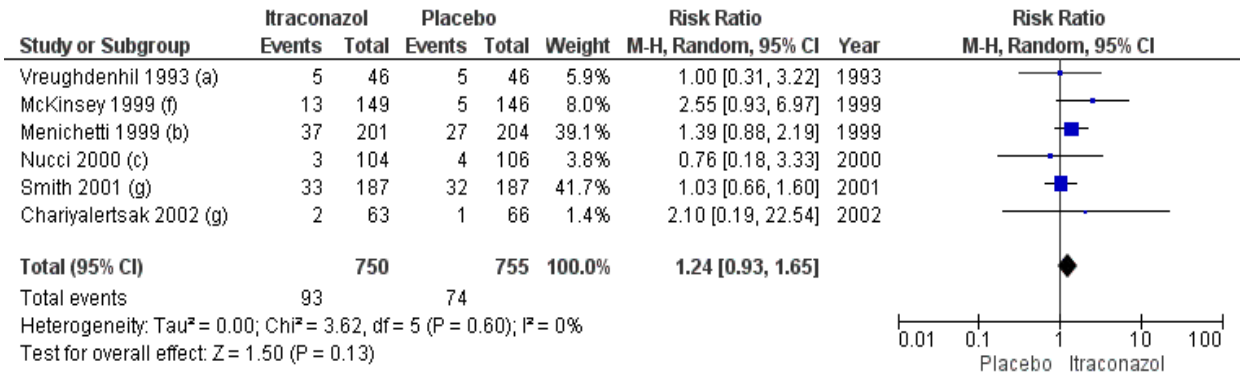
3.4 Descontinuação por eventos adversos

3.4.1 Fluconazol versus placebo



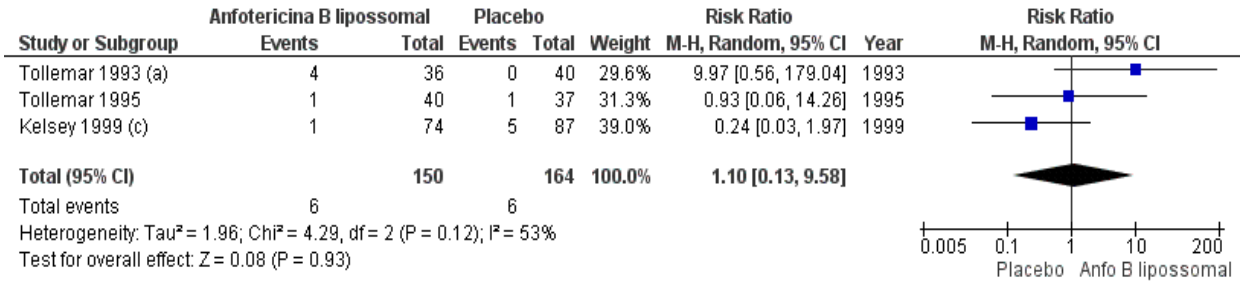
(a) Dose diária de 400 mg, via oral até a resolução da neutropenia ou surgimento de IFI.
(b) Dose diária de 400 mg, via oral ou intravenosa até a resolução da neutropenia ou surgimento de IFI.
(i) Dose diária de 400 mg, via intravenosaaté a resolução da condição cirúrgica.
(j) Dose diária de 100 mg, via intravenosa até a resolução da condição cirúrgica.
(m) Dose semanal de 400 mg continuamente por via oral.

3.4.2 Itraconazol versus placebo



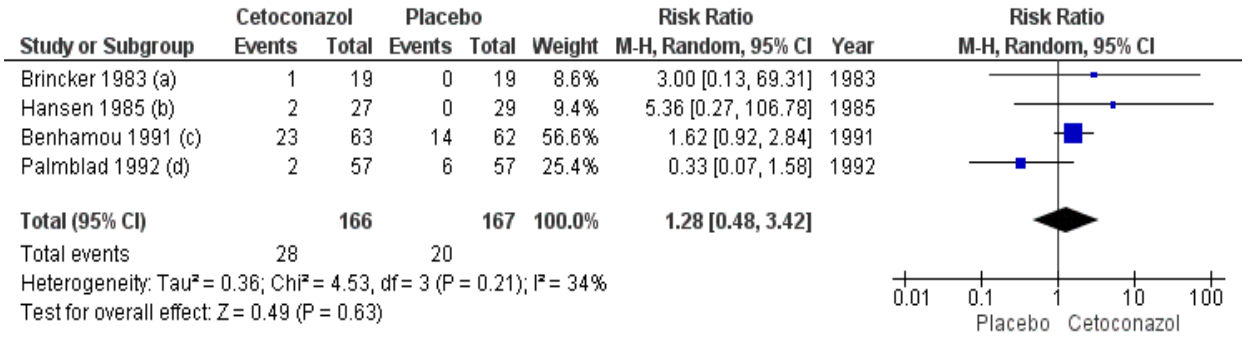
(a) Dose diária de 400 mg, via oral, até a resolução da neutropenia por no máximo 6 meses.
(b) Dose diária de 5 mg/kg, via intravenosa, até a resolução da neutropenia, por no máximo 2 meses.
(c) Dose diária de 200 mg, via oral, até a resolução da neutropenia.
(f) Dose diária de 200 mg por via oral; (g) Dose diária de 200 mg, via oral, por no máximo 26 meses.

3.4.3 Anfotericina B lipossomal versus placebo



(a) Dose de 1 mg/kg/dia, via intravenosa, por no máximo 3 meses.
(c) Dose de 2 mg/kg, três vezes por semana, via intravenosa até resolução da neutropenia.
(d) Dose de 1 mg/kg/dia, via intravenosa, por um período de 5 dias.

3.4.4 Cetoconazol versus placebo



(a) Dose diária de 400 mg, via oral, por no máximo 4 semanas.
(b) Dose diária de 400 mg, via oral, até recuperação da neutropenia.
(c) Dose diária de 200-600 mg (a depender do peso do paciente), via oral, até recuperação da neutropenia.
(d) Dose diária de 200 mg, via oral, até recuperação da neutropenia ou até uma semana após alta hospitalar.

ANEXOS

ANEXO 1

NÍVEIS DE PROBABILIDADE PARA DIAGNÓSTICO DE INFECÇÃO FÚNGICA INVASIVA

Infecção fúngica invasiva provada	
Infecções fúngicas profundas	
- Fungos filamentosos	• Exame histopatológico ou citopatológico evidenciando hifas a partir de punção aspirativa por agulha ou biópsia com evidência de dano tecidual associado (ou microscopicamente ou inequivocamente por imagem) • Resultado de cultura positiva para uma amostra obtida por procedimento estéril e local clinicamente ou radiologicamente anormal consistentes com infecção, excluindo a urina e as membranas mucosas
- Leveduras	• Exame histopatológico ou citopatológico mostrando células de levedura (espécies de *Candida* podem também mostrar pseudo-hifas ou hifas verdadeiras) a partir de amostras de punção aspirativa por agulha ou biópsia excluindo membranas mucosas • Resultado de cultura positiva para uma amostra obtida por procedimento estéril e local clinicamente ou radiologicamente anormal consistentes com infecção, excluindo urina, seios, e membranas mucosas • Microscopia positiva (tinta Nanquim) ou positividade de antígeno para as espécies de *Cryptococcus*
Fungemia	
- Fungos filamentosos	• Hemocultura positiva para fungo, excluindo as espécies de *Aspergillus* e *Penicillium spp*, acompanhada de sinais e sintomas clínicos relacionados com o organismo em causa •
- Leveduras	• Hemocultura positiva para espécies de *Candida* e outras leveduras, acompanhada de sinais e sintomas clínicos relacionados com o organismo em causa
Infecção fúngica endêmica	
- Sistêmica ou instalada nos pulmões	• Deve ser comprovado pela cultura do local afetado, em hospedeiro com sintomas atribuídos à infecção fúngica • Se os resultados de cultura são negativos, a demonstração de formas morfológicas de fungos dimórficos por histologia ou microscopia direta • (Blastomyces, Coccidioides e espécies Paracoccidioides) . *Histoplasma capsulatum* pode assemelhar-se à *Candida glabrata.*
- Disseminada	• Pode ser estabelecido pelo resultado positivo de hemocultura ou resultado positivo na detecção do antígeno por meio de radio-imuno ensaio em amostra de urina ou soro.
Infecção fúngica invasiva provável	
• Pelo menos um critério (Quadro Y a seguir) entre fatores relacionados ao hospedeiro, e um critério microbiológico • E um critério clínico maior (ou 2 critérios menores) consistentes com a infecção	
Infecção fúngica invasiva suspeita	
• Pelo menos um critério entre fatores relacionados ao hospedeiro, e um critério microbiológico • OU um critério clínico maior (ou 2 critérios menores) consistentes com a infecção	

ANEXO 2

CRITÉRIOS PARA DIAGNÓSTICO DE INFECÇÃO FÚNGICA INVASIVA

Tipo de critério	**Critério**
Critérios relacionados ao hospedeiro	• Neutropenia (<500 neutrófilos/mm^3 por >10 dias) • Febre persistente por >96 h mesmo após uso de antibiótico de amplo espectro em pacientes de alto risco • Temperatura corporal >38ºC ou <36ºC em qualquer uma das seguintes condições de predisposição: neutropenia (>10 dias) prolongada, uso recente (até 30 dias antes) de imunossupressores, infecção fúngica provada ou provável durante episódio anterior de neutropenia ou coexistência de AIDS sintomática. • Sinais e sintomas indicativos de doença enxerto-versus-hospedeiro, particularmente grave ou doença crônica. • Uso prolongado de corticosteróides nas 13 semanas anteriores
Critérios microbiológicos	• Resultado positivo de cultura para fungos filamentosos, *Cryptococcus neoformans* ou um patógeno fúngico de amostras de escarro ou de lavado broncoalveolar • Resultado positivo de cultura ou resultados de citologia/microscopia direta para fungos filamentosos, espécies de *Cryptococcus* de amostras de escarro ou de líquido cefalorraquidiano • Resultado positivo para antígeno de *Aspergillus* em amostras de lavado broncoalveolar ou fluido cerebroespinhal ou duas amostras de sangue. • Resultado positivo para antígeno de criptococose em amostra de sangue • Resultados positivos da citologia ou exame microscópico direto de elementos fúngicos em amostra de fluido corporal estéril (ex: espécies de *Cryptococcus* em amostra de líquido ceflorraquidiano) • Resultado positivo para o antígeno de Histoplasma capsulatum no sangue, urina ou amostras de líquido cefalorraquidiano • Dois resultados positivos da cultura de amostras de urina para leveduras em ausência de cateter urinário • *Candida* na urina na ausência de cateter urinário • Resultado positivo de hemocultura para espécies de *Candida*
Critérios clínicos	
Infecção do trato urinário baixo	
- Maior	• Qualquer um dos seguintes novos infiltrados na tomografia computadorizada: sinal do halo, sinal do ar de meia-lua, ou na cavidade dentro da área de consolidação
- Menor	• Os sintomas de infecção do trato respiratório inferior (tosse, dor torácica, hemoptise, dispnéia); constatação física de atrito pleural; qualquer novo infiltrado não cumprindo principal critério; derrame pleural
Infecção sinonasal	
-Maior	• Evidências radiológicas sugestivas de infecção invasiva nos seios (ou seja, a erosão das paredes do seio ou extensão da infecção para estruturas vizinhas, extensa destruição da base do crânio)
-Menor	• Sintomas do trato respiratório superior (por exemplo, descarga nasal, congestão); ulceração nariz ou escara de mucosa nasal ou epistaxe, edema periorbital, ternura maxilar; lesões necróticas preto ou perfuração do palato
Infecção do SNC	
- Maior	• Evidência radiológica sugerindo infecção do SNC (por exemplo, mastoidite ou outros focos parameníngea, empiema extradural, intraparenquimatosa cerebral ou lesão de massa da medula espinhal)
- Menor	• Sintomas neurológicos focais e sinais (incluindo convulsões focais, hemiparesia, e paralisia de nervos cranianos); alterações mentais; resultados de irritação meníngea; anormalidades bioquímicas e na contagem de células na amostra de fluido cefalorraquidiano (desde que o LCR seja negativo para outros patógenos por cultura ou microscopia e negativo para células malignas)
Infecção fúngica disseminada	• Lesões cutâneas papulares ou nodulares, sem qualquer outra explicação; achados intra-oculares sugestivos de coriorretinite por fungos hematogênicos
Candidíase crônica disseminada	• Pequenos, periféricos, abcessos (lesões de olho-de-boi) no fígado e/ou baço demonstrado por tomografia, ressonância magnética, ultra-som ou, bem como, elevados níveis de fosfatase alcalina sérica
Candidemia	• Os critérios clínicos não são necessários para diagnosticar candidemia provável; não existe uma definição para candidemia possível.