

O Journal Club do ICAP foi criado para informar as equipes e os parceiros do ICAP sobre a literatura científica mais recente, fornecendo um resumo sucinto e uma análise crítica de estudos importantes e discutindo as implicações da pesquisa no trabalho clínico.

## Artigo

Molloy SF, Kanyama C, Heyderman RS, et al. for the ACTA Trial Study Team. **Antifungal Combinations for Treatment of Cryptococcal Meningitis in Africa.** *N Engl J Med.* 2018; 378(11):1004-1017. <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1710922>

## Resumo do estudo

O “*Advancing Cryptococcal Meningitis Treatment for Africa*” (ACTA) foi um ensaio aberto, multicêntrico, randomizado e de não inferioridade que comparou a eficácia de um regime oral de duas semanas (fluconazol mais flucitosina) ou um regime de uma semana com anfotericina B ao regime padrão de duas semanas com anfotericina B, para tratamento de indução de meningite criptocócica em adultos HIV-positivos. Flucitosina e fluconazol também foram avaliados como drogas parceiras com anfotericina B.

## Cenário de Estudo

- Nove hospitais em quatro países africanos (Malawi, Zâmbia, Tanzânia e Camarões).

## Métodos

- Adultos HIV-positivos ( $\geq 18$  anos de idade) com um primeiro episódio de meningite criptocócica com resultado positivo de antígeno criptocócico, coloração de tinta da Índia, ou ambos no líquido cefalorraquidiano (LCR) foram incluídos.
- Os participantes foram excluídos se tivessem recebido mais de uma dose de anfotericina B ou fluconazol em mais de uma dose de tratamento (1.200 miligramas) ou mais de sete doses baixas (200 miligramas) nas duas semanas anteriores à triagem, ou se fossem gestantes ou lactantes, estivessem tomando medicamentos concomitantes que sejam contraindicados, ou se tiveram quaisquer reações adversas prévias aos medicamentos utilizados no estudo.
- Os critérios de exclusão tardia após a randomização foram uma alanina aminotransferase (ALT)  $> 5$  vezes o limite superior ao normal, uma contagem de leucócitos polimorfonucleares  $< 500$  por milímetro cúbico, uma contagem de plaquetas  $< 50.000$  por milímetro cúbico ou um nível de creatinina  $> 220$  micromoles por litro no dia após a randomização, apesar da reidratação intravenosa.
- Os participantes foram randomizados para uma de três esquemas de tratamento: 1) um regime oral de fluconazol (1.200 miligramas por dia) mais flucitosina (100 miligramas por quilo por dia) durante duas semanas; 2) um regime de anfotericina B de uma semana (1 miligrama por quilo por dia por via intravenosa) mais fluconazol (1.200 miligramas por dia) ou flucitosina (100 miligramas por quilo por dia) durante sete dias, seguido de fluconazol (1.200 miligramas por dia) nos dias oito a 14; ou 3) um regime de duas semanas com anfotericina B (1 miligrama por quilo por dia por via intravenosa) mais fluconazol (1.200 miligramas por dia) ou flucitosina (100 miligramas por quilo por dia) durante 14 dias.

- Os participantes que foram designados para o esquema de tratamento com anfotericina B foram ainda randomizados para receber uma das duas drogas parceiras, resultando em uma proporção de 2:1:1:1 dos participantes designados para receber uma das cinco combinações.
- Os participantes que receberam anfotericina B receberam um litro de solução salina normal por via intravenosa diariamente, além das necessidades habituais de líquidos, juntamente com a suplementação preventiva de potássio e magnésio. Exames laboratoriais foram realizados regularmente durante as duas primeiras semanas de tratamento. Participantes com alta pressão do LCR foram submetidos a punções lombares terapêuticas diárias até a pressão ser controlada.
- Punções lombares também foram realizadas no diagnóstico e nos dias sete e 14 para culturas fúngicas quantitativas.
- Após duas semanas, todos os grupos receberam 800 miligramas de fluconazol por dia até que o TARV fosse iniciada na semana quatro, depois 400 miligramas por dia até 10 semanas, e 200 miligramas por dia a partir de então.
- O ponto final primário para comparação das três estratégias de tratamento foi mortalidade por qualquer causa em duas semanas. Os pontos finais secundários incluíram mortalidade por qualquer causa nas semanas quatro e dez, a taxa de diminuição na contagem de fungos  $\log_{10}$  no LCR durante 14 dias, e eventos adversos de grau 3 e 4.
- O ponto final primário para a comparação entre as drogas parceiras para os regimes de anfotericina B foi a mortalidade por qualquer causa na semana 10. Os pontos finais secundários foram mortalidade por qualquer causa nas semanas dois e quatro, taxa de eliminação da infecção e eventos adversos.
- As análises foram realizadas com base na intenção de tratar, e a margem de não inferioridade foi pré-especificada em 10 pontos percentuais.

#### População de estudo e seguimento

- De janeiro de 2013 a novembro de 2016, um total de 721 participantes foi submetido a randomização, dos quais 678 foram incluídos na análise de intenção de tratar: 225 no grupo de tratamento oral, 224 no grupo de anfotericina B por uma semana (111 com fluconazol e 113 com flucitosina) e 229 no grupo com anfotericina B por duas semanas (114 com fluconazol e 115 com flucitosina).
- A maioria dos participantes era do sexo masculino (variando de 52,9% a 61,2% nos grupos de tratamento). A idade mediana variou de 36,0 a 38,5 anos, e a contagem de células CD4 mediana variou de 25 a 26,5 células por milímetro cúbico, sem diferenças por grupo de tratamento.
- No geral, 59% dos participantes estavam tomando, ou haviam tomado anteriormente, TARV.

#### Resultados Primários

- A mortalidade por todas as causas na semana dois foi semelhante nos grupos de regime oral, de anfotericina B por uma semana e anfotericina B por duas semanas (18,2%, 21,9% e 21,4%, respectivamente), e os regimes experimentais atenderam aos critérios de não inferioridade pré-especificados.

- Como droga parceira associada à anfotericina B, a flucitosina foi superior ao fluconazol, com taxas de mortalidade por todas as causas em 10 semanas de 31,1% e 45,0%, respectivamente (razão de risco [HR] 0,62, IC 95%, 0,45-0,84).

### Resultados Secundários

- No regime oral, grupos de regime de anfotericina B de uma semana e anfotericina B de duas semanas, a mortalidade em 10 semanas foi de 35,1%, 36,2% e 39,7%, respectivamente.
- O grupo de anfotericina B-flucitosina de uma semana teve a menor mortalidade em 10 semanas (24,2%, IC 95%, 16,2–32,1), que foi significativamente menor do que todas as outras combinações de tratamento.
- A taxa de eliminação da infecção no LCR foi semelhante nos grupos de anfotericina B de uma semana e duas semanas e mais rápida nos grupos de anfotericina B do que no grupo de regime oral. Flucitosina como droga parceira com anfotericina B foi associada a uma eliminação mais rápida do que o fluconazol ( $p < 0,001$ ).
- 57,3% dos participantes do grupo de regime oral, 57,1% no grupo de anfotericina B de uma semana e 67,5% no grupo de anfotericina B de duas semanas apresentaram algum tipo de evento adverso de grau 3 ou 4 ocorreu em.
- Os eventos adversos definidos em laboratório foram menos frequentes no grupo de regime oral do que nos grupos de anfotericina B de uma semana ou duas semanas.
  - Anemia de grau 4 (hemoglobina  $< 6,5$  gramas por decilitro) ocorreu em 0,9% dos participantes no grupo de regime oral, 4,9% no grupo de anfotericina B de uma semana e 8,8% no grupo de anfotericina B de duas semanas.
  - Um aumento de grau 3 ou 4 no nível de creatinina sérica (definido como  $> 218$  micromoles por litro) ocorreu em 4,9% dos participantes no grupo de regime oral, 6,2% no grupo de anfotericina B de uma semana e 8,8% no grupo de anfotericina B de duas semanas.
- Neutropenia grau 4 (contagem de leucócitos polimorfonucleares  $< 500$  por milímetro cúbico) foi registrada em 3,2% dos participantes que receberam duas semanas de flucitosina, em 0,9% daqueles que receberam uma semana de flucitosina e em 1,3% daqueles que receberam um regime sem flucitosina.

### **Análise crítica**

Este estudo demonstrou que tanto o regime oral com dose mais alta de fluconazol mais flucitosina quanto o regime de uma semana com anfotericina B não foram inferiores ao regime de duas semanas com anfotericina B para tratamento de indução de meningite criptocócica relacionada ao HIV em cenários de recursos limitados. Também foi constatado que a flucitosina é superior ao fluconazol como droga parceira associada à anfotericina B, e que uma semana de anfotericina B com flucitosina foi associada à menor mortalidade em 10 semanas.

Os seguintes pontos devem ser considerados ao interpretar os achados do estudo:

- Este foi um estudo aberto, portanto os participantes e profissionais não foram cegos para a alocação do grupo. No entanto, muitas das medidas, incluindo as medidas de resultado primário de mortalidade, foram de natureza objetiva.

- Os participantes receberam tratamento preventivo e monitoramento das toxicidades relacionadas à anfotericina B, mas, mesmo com essas medidas, os participantes que receberam regimes baseados em anfotericina B tiveram mais efeitos colaterais definidos em laboratório do que aqueles que receberam o regime oral. Isso sugere que o benefício relativo da mortalidade do regime oral pode ser maior em cenários em que a anfotericina B não pode ser administrada com segurança e monitorada de perto.
- A mortalidade em duas semanas foi escolhida como o ponto final primário, pois a morte nesse período tinha maior probabilidade de estar relacionada à meningite criptocócica. Contudo, a mortalidade continuou a aumentar após as primeiras duas semanas. Não está claro quanto da mortalidade após a semana 2 foi atribuível a complicações da meningite criptocócica ou a outras comorbidades da condição avançada do HIV.
- Os participantes deste estudo receberam um alto nível de cuidados, incluindo monitoramento laboratorial frequente, uso de sonda nasogástrica para administrar a medicação oral para aqueles incapazes de engolir, punções lombares terapêuticas para alta pressão do LCR e transfusões de sangue conforme necessário, o que pode limitar a generalização desses achados para cenários de recursos mais baixos, nos quais a mortalidade geral provavelmente será maior.
- Apesar de receber tratamento e um alto nível de cuidados, mais de um terço dos participantes dos três grupos havia morrido na semana 10, destacando a elevada taxa de mortalidade associada à meningite criptocócica e a necessidade de diagnóstico e tratamento oportunos.

## Implicações

O estudo ACTA avaliou a eficácia de duas estratégias alternativas de tratamento de indução para meningite criptocócica relacionada ao HIV em cenários de recursos limitados, e identificou que um regime oral combinado e um regime de uma semana com anfotericina B foram tão eficazes quanto o regime padrão de duas semanas baseado em anfotericina B. De todas as combinações avaliadas, uma semana de anfotericina B com flucitosina foi a mais eficaz, e agora é recomendada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como o regime de indução preferido.<sup>1</sup> As diretrizes recentes da OMS também recomendam o regime de indução oral (flucitosina mais fluconazol) como uma opção alternativa se a anfotericina B não puder ser administrada com segurança, ou duas semanas de anfotericina B com fluconazol se a flucitosina não estiver disponível. Embora este seja um passo importante para melhorar o acesso ao tratamento e o manejo da meningite criptocócica em cenários com recursos limitados, o acesso à flucitosina ainda é muito limitado em vários países. No futuro, governos e partes interessadas devem trabalhar para melhorar o acesso à flucitosina e atualizar suas diretrizes para o manejo da meningite criptocócica.

*Esta sinopse do artigo foi escrita por Cassia Wells. Compartilhe sua opinião sobre este artigo ou sugira um artigo para o Journal Club enviando um e-mail para [cav2208@columbia.edu](mailto:cav2208@columbia.edu).*

## Referências

- 1) Organização Mundial da Saúde. *Guidelines for the diagnosis, prevention, and management of cryptococcal disease in HIV-infected adults, adolescents and children*. Genebra, 2018. Disponível em: <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/cryptococcal-disease/en/>