

ICAP Journal Club

O Journal Club do ICAP foi criado para informar a equipe e os colegas 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

Jarvis JN, Lawrence DS, Meya DB, et al. **Anfotericina B Lipossômica em Dose Única para Tratamento da Meningite criptocócica**. *N Engl J Med*. 2022;386(12):1109-1120.

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2111904>

Resumo do Estudo

O estudo Ambition foi um estudo aberto, de fase 3, randomizado, controlado e de não inferioridade, que comparou uma única dose elevada de anfotericina B lipossômica, administrada com flucitosina e fluconazol oral durante 2 semanas, com o regime de indução de primeira linha recomendado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) para tratamento da meningite criptocócica em pessoas que vivem com HIV (PVHIV).

Contexto do Estudo

- Oito hospitais no Botswana (1), Malawi (2), África do Sul (2), Uganda (2) e Zimbabwe (1)

Métodos

- Recrutou-se a participação de PVHIV (≥ 18 anos de idade) que tinham tido o seu primeiro episódio de meningite criptocócica, diagnosticada por um exame de tinta da China positivo ou um teste de antígeno criptocócico numa amostra de líquido cefalorraquidiano (LCR).
- Excluíram-se os participantes que tivessem tido mais de duas doses de anfotericina (qualquer dose) ou fluconazol (dose de ≥ 800 mg) antes da selecção, as mulheres que estivessem grávidas ou a amamentar, as pessoas que estivessem a tomar medicamentos concomitantes contraindicados ou que tivessem tido anteriormente quaisquer reacções adversas a um medicamento do estudo.
- Os critérios de exclusão tardios baseados em análises ao sangue na linha de base incluíam um teste de alanina aminotransferase > 5 vezes o limite superior da gama normal, uma contagem de leucócitos polimorfonucleares $< 500/\text{mm}^3$ ou uma contagem de plaquetas $< 50.000/\text{mm}^3$.
- Os participantes foram randomizados (1:1) para tratamento ou com o regime experimental ou com o regime recomendado pela OMS (grupo de controlo).
 - O regime experimental incluía uma única dose de anfotericina B lipossômica (10 mg/kg, em 1 litro de dextrose a 5%, administrada durante 2 horas) mais 14 dias de flucitosina (100 mg/kg/dia) e fluconazol (1200 mg/dia) por via oral.
 - O regime actualmente recomendado pela OMS incluía anfotericina B desoxicolato (1 mg/kg/dia em 1 litro de dextrose a 5%, administrada durante 4 horas) mais

flucitosina oral (100 mg/kg/dia) durante 7 dias e a seguir fluconazol oral (1200 mg/dia) nos dias 8 a 14.

- Todos os participantes foram tratados no hospital durante pelo menos 7 dias, tendo recebido 1 litro de solução salina normal por via intravenosa antes de qualquer dose de anfotericina, e ainda pelo menos 1 litro de líquido intravenoso adicional em cada um dos dias de tratamento com anfotericina. Os participantes receberam também suplementos de potássio e magnésio em cada dia de tratamento com anfotericina e em dois dias subsequentes.
- Monitorizaram-se regularmente as análises de sangue de laboratório durante as primeiras 2 semanas e também na 4.^a semana. Realizaram-se punções lombares na altura do diagnóstico e no 7.^o e 14.^o dias, para fazer culturas criptocóccicas quantitativas. Realizaram-se punções lombares terapêuticas diárias adicionais aos participantes que sofreram um aumento da pressão intracraniana, até se controlar a pressão a <20 cm de água.
- A seguir ao período de indução de 2 semanas, todos os participantes receberam 800 mg de fluconazol por dia durante 8 semanas e depois disso 200 mg por dia.
- Os participantes foram acompanhados em clínicas ambulatoriais durante 10 semanas, tendo sido contactados pelo telefone na 16.^a semana. Se algum participante faltasse a uma consulta clínica, o seu acompanhamento era efectuado pelas equipas do estudo, ou pessoalmente ou pelo telefone.
- O tratamento antirretroviral foi iniciado, reiniciado ou alterado entre a 4.^a e a 6.^a semanas, tendo sido seleccionado de acordo com as directrizes nacionais.
- O ponto final primário seria a morte por qualquer razão, até 10 semanas depois da randomização.
- Os pontos finais secundários incluíram a morte por qualquer razão ao fim de 2 semanas, 4 semanas e 16 semanas, a taxa de depuração fúngica do LCR por dia durante o tratamento de indução, eventos adversos de 3.^o ou 4.^o grau e alterações da linha de base em valores laboratoriais.
- A margem de não inferioridade especificada foi de 10% no limiar superior do intervalo de confiança (IC) unilateral de 95% e a análise primária foi efectuada na população de intenção de tratar, a qual incluía todos os participantes que tinham sido submetidos à randomização e não tinham exibido nenhum critério de exclusão tardio.
- As análises de sensibilidade incluíram: 1) uma análise por protocolo, excluindo os participantes que faltaram >1 dia a qualquer tratamento individual nas primeiras 2 semanas ou faltaram a >2 semanas de tratamento de consolidação do fluconazol entre a 2.^a e a 10.^a semana; e 2) uma análise ajustada às covariáveis previamente especificadas, a saber local do estudo, idade, género, pontuação de base da Escala de Coma de Glasgow, contagem de células CD4+, unidades de formação de colónias criptocóccicas (CFU)/ml de LCR, estado do tratamento antirretroviral, nível de hemoglobina e pressão de abertura do LCR.

População do Estudo e seu Seguimento

- De Janeiro de 2018 a Fevereiro de 2021, 844 participantes foram submetidos à randomização, tendo-se excluído 30 participantes, pelo que restaram 814 (407 em cada grupo) na população de intenção de tratar.

- Não se perdeu nenhum participante no seguimento e as características de base dos participantes eram semelhantes em ambos os grupos do estudo.
- Excluíram-se mais 30 participantes da população por protocolo.

Resultado Primário

- Na análise de intenção de tratar, a mortalidade ao fim de 10 semanas foi de 24,8% (IC 95%, 20,7 a 29,3) no grupo de anfotericina B lipossómica e 28,7% (CI 95%, 24,4 a 33,4) no grupo de controlo.
- A diferença absoluta na mortalidade ao fim de 10 semanas, entre o grupo de anfotericina B lipossómica e o grupo de controlo, foi de -3,9%, e o limiar superior do IC unilateral a 95% foi de 1,2%, o que estava dentro da margem de não inferioridade previamente especificada ($p < 0,001$ de não inferioridade).
- Os resultados das análises por protocolo das análises ajustadas previamente especificadas concordaram com as da análise do ponto final primário.
- Nas análises de superioridade previamente especificadas, comparando o grupo de anfotericina B lipossómica com o grupo de controlo, a diferença entre os grupos, em relação à mortalidade ao fim de 10 semanas, foi de -3,9% (IC 95%, -10,0 a 2,2) na análise não ajustada, e -5,7% (IC 95%, -11,4 a -0,04) na análise ajustada às covariáveis associadas à mortalidade criptocócica.

Resultados Secundários

- A mortalidade ao fim de 2, 4 e 16 semanas demonstrou ser consistente com os resultados do ponto final primário, inserindo-se na margem de não inferioridade.
- A taxa média de depuração fúngica do LCR no decorrer dos 14 dias foi de $-0,40 \log_{10}$ LCR/ml/dia no grupo de anfotericina B lipossómica e $-0,42 \log_{10}$ LCR/ml/dia no grupo de controlo, com uma diferença de $0,017 \log_{10}$ LCR/ml/dia (IC 95%, -0,001 a 0,036).
- Durante os primeiros 21 dias de tratamento ocorreram 382 eventos adversos de 3.º ou 4.º grau em 210 de 420 participantes (50,0%) no grupo de anfotericina B lipossómica e 579 eventos adversos de 3.º ou 4.º grau em 263 de 422 participantes (62,3%) no grupo de controlo ($p < 0,001$).
- Em comparação com o grupo de controlo, uma percentagem inferior de participantes do grupo de anfotericina B lipossómica sofreu eventos adversos potencialmente fatais (de 4.º grau) (21,7% vs. 30,1%; $p = 0,005$), teve anemias de 3.º ou 4.º grau (13,3% vs. 39,1%; $p < 0,001$), necessitou de transfusões de sangue (7,6% vs. 18,0%; $p < 0,001$); e teve tromboflebitas, necessitando de antibioticoterapia (1,9% vs. 6,6%; $p = 0,001$). O aumento médio dos níveis de creatinina sérica da linha de base até ao 7.º dia também foi mais baixo no grupo de anfotericina B lipossómica (um aumento de 20,2% vs. 49,7%; $p < 0,001$).

Análise Crítica

O estudo aberto, de fase 3, randomizado, controlado e de não inferioridade Ambition demonstrou que o tratamento de indução da meningite criptocócica associada ao HIV com uma única dose de 10 mg por quilograma de anfotericina B lipossómica, em combinação com

flucitosina e fluconazol oral, não foi inferior ao tratamento normal recomendado pela OMS, que incluiu 1 semana de anfotericina B deoxicolato administrada com flucitosina. O regime de anfotericina B lipossómica também demonstrou estar associado a um número consideravelmente menor de eventos adversos.

Ao interpretar as conclusões do estudo, devem considerar-se os seguintes pontos:

- Este estudo foi aberto, e o tratamento clínico de participantes gravemente doentes com doença avançada de HIV é complexo. Contudo, tanto o ponto final primário como os pontos finais principais de segurança foram medidos objectivamente, sendo que os investigadores aprovaram previamente uma abordagem consistente à gestão do HIV, a qual foi aplicada durante todo o estudo para evitar diferenças entre os grupos em termos das estratégias de gestão ou avaliações dos resultados.
- Embora a anfotericina B lipossómica não tivesse cumprido o critério de superioridade numa análise não ajustada da mortalidade em 10 semanas, demonstrou ter superioridade numa análise ajustada às covariáveis associadas à mortalidade criptocócica.
- Os participantes beneficiaram dos fluídos e electrólitos preventivos para redução do risco dos efeitos tóxicos relacionados com a anfotericina B, um programa intensivo de monitorização sanguínea e uma gestão activa dos eventos adversos. Isto pode limitar a generalização dos resultados de segurança deste estudo em contextos de recursos limitados, onde tais medidas não estejam disponíveis.
- Um benefício potencial adicional do regime de anfotericina B lipossómica é a possibilidade de reduzir a estadia hospitalar necessária para administrar um tratamento eficaz. O protocolo do estudo exigia que todos os participantes permanecessem hospitalizados durante um período de 7 dias de acompanhamento em regime de internamento. Contudo, ao escalarmos o protocolo para contextos do mundo real, é provável que certos doentes possam receber alta mais cedo.

Implicações

O estudo aberto, de fase 3, randomizado, controlado e de não inferioridade Ambition revelou que um regime de indução que inclui uma única dose elevada de anfotericina B lipossómica não foi inferior ao regime actualmente recomendado pela OMS para tratamento da meningite criptocócica associada ao HIV. O regime do estudo causou menos efeitos adversos relacionados com os medicamentos e é mais fácil de administrar do que o tratamento normal actual, o que o torna um tratamento promissor em contextos de recursos limitados. Contudo, será necessário aumentar o acesso à anfotericina B lipossómica e à flucitosina, de forma a possibilitar a tradução destes resultados para contextos programáticos.