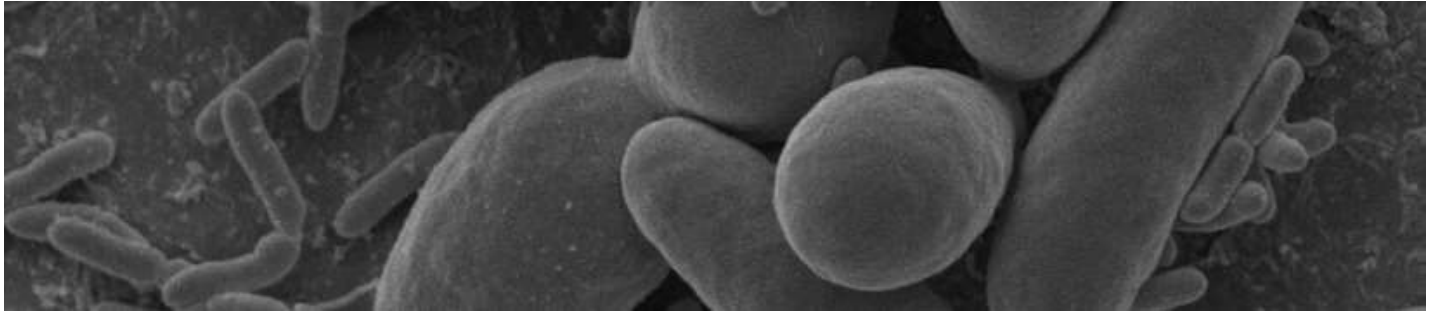




Artigo

Isavuconazol no tratamento da Aspergilose e da Mucormicose no Sistema de Saúde Privado Brasileiro

Por Marcos Santos et al

Autores:

Marcos Santos 1, Jaime Rocha 2, Emerson Gatti 3, Bruno Marques 4, Livia Maria Gonçalves Barbosa 4, Rodrigo Dodt 4

Instituições:

1 Sociedade Brasileira de Auditoria Médica, Presidente.

2 Médico clínico e infectologista. Professor de medicina da PUC-PR

3 Onco-Hematologista. Médico responsável Técnico pelo serviço verticalizado de Onco Hematologia da Unimed de Campinas

4 Knighth Therapeutics Brasil.

Resumo:

O texto analisa o uso do isavuconazol na terapêutica de infecções fúngicas invasivas no sistema privado de saúde do Brasil. Inicia destacando que essas infecções apresentam elevada mortalidade em pacientes imunocomprometidos e que a escolha do antifúngico deve considerar eficácia, segurança, interações medicamentosas, farmacocinética e a disponibilidade de formulações intravenosas e orais. O isavuconazol, um triazol de segunda geração, possui farmacocinética linear, alta biodisponibilidade oral e menor potencial de interações quando comparado a outros azólicos.

No estudo SECURE, fase III randomizado e duplo-cego, isavuconazol e voriconazol foram comparados no tratamento da aspergilose invasiva em 527 pacientes adultos. A mortalidade no 42º dia foi semelhante entre os grupos (19 % vs 20 %), demonstrando a mesma eficácia, mas o isavuconazol apresentou significativamente menos eventos adversos hepáticos, oftálmicos e cutâneos. Meta-análises posteriores confirmaram eficácia equivalente e melhor perfil de segurança.

Para mucormicose, o estudo VITAL foi aberto, de braço único, incluindo 37 pacientes e comparando resultados com dados históricos de anfotericina B lipossomal. A mortalidade ao dia 42 foi comparável (33 % vs 39 %), e o isavuconazol demonstrou segurança aceitável e facilidade de transição da via intravenosa para oral. Entretanto, o pequeno número de pacientes, a ausência de randomização e a utilização de controles históricos limitam a robustez das conclusões.

Estudos de mundo real indicam que o isavuconazol é causa menos hepatotoxicidade que outros triazóis, mas podem ocorrer infecções emergentes em pacientes com neutropenia prolongada. Avaliação farmacoeconômica brasileira mostrou que o isavuconazol é uma estratégia “dominante” frente ao voriconazol, gerando ganho de 0,10 QALY e economia média de R\$ 95 mil por paciente. Modelos de impacto orçamentário estimam economia acumulada de quase R\$ 200 milhões em cinco anos. Agências regulatórias europeias e canadenses o consideram custo-efetivo, mas no Brasil seu uso ambulatorial encontra barreiras de cobertura e reembolso. O texto conclui que o isavuconazol é um avanço terapêutico, combinando eficácia e segurança, mas que sua adoção ampla depende de mudanças regulatórias e educacionais.

Introdução:

Infecções fúngicas invasivas constituem importantes causas de morbidade e mortalidade em pacientes imunocomprometidos, especialmente aqueles submetidos à quimioterapia intensiva, transplantes de células-tronco hematopoiéticas ou tratamento com imunossupressores potentes. Dentre os agentes etiológicos mais comuns, destacam-se os fungos filamentosos, como *Aspergillus* spp., e as leveduras oportunistas, como *Candida* spp. Esses patógenos podem causar doenças sistêmicas rapidamente progressivas, cuja detecção e controle precoces são essenciais para a sobrevivência do paciente(1, 2).

Apesar dos avanços na profilaxia e no tratamento, a mortalidade associada às infecções fúngicas invasivas continua elevada, variando entre 30% e 80%, dependendo do tipo de infecção, do agente etiológico, da gravidade da imunossupressão e do tempo até o início do tratamento antifúngico adequado(3). O desafio clínico é agravado pela inespecificidade dos sintomas iniciais, pelas limitações dos métodos diagnósticos disponíveis e pelas dificuldades em individualizar terapias em um cenário de alta complexidade clínica.

A escolha do antifúngico ideal para o manejo dessas infecções deve ir além da eficácia *in vitro* ou da atividade espectral, abrangendo aspectos cruciais como o perfil de segurança, o potencial de interações medicamentosas, a farmacocinética e a disponibilidade de formulações que permitam transição da via endovenosa para oral. Esses fatores impactam diretamente a adesão ao tratamento, a duração da hospitalização e os custos associados ao cuidado em saúde(4).

Embora o cenário atual ainda imponha grandes desafios no tratamento das infecções fúngicas invasivas, algumas novas formulações antifúngicas, como o isavuconazol, têm sido avaliadas como opções viáveis.

O isavuconazol, um triazólico de segunda geração, demonstra algumas vantagens farmacológicas relevantes, incluindo farmacocinética linear, boa biodisponibilidade oral, menor potencial de toxicidade hepática e renal, além de um perfil de interações medicamentosas menos complexo. Essas características vêm motivando a sua inclusão gradual como alternativa no manejo de pacientes onco-hematológicos em situações de alta complexidade, embora sua experiência prática esteja em expansão e ainda requer avaliações contínuas para definição definitiva de seu papel terapêutico(5).

Estudos clínicos

Aspergilose

A aspergilose invasiva (AI) representa uma infecção fúngica potencialmente fatal, especialmente em pacientes imunocomprometidos, tais como portadores de doenças hematológicas ou submetidos a transplantes de células-tronco hematopoiéticas. Até recentemente, o voriconazol tem sido considerado o padrão-ouro para o tratamento inicial da AI, embora seu uso frequentemente esteja associado a eventos adversos (EA), especialmente hepáticos, oftálmicos e cutâneos. Nesse contexto, o estudo SECURE foi projetado para avaliar a eficácia e a segurança do isavuconazol em comparação direta com o voriconazol para o tratamento da aspergilose invasiva. Trata-se de um ensaio clínico randomizado, multicêntrico, duplo-cego, controlado por ativo, conduzido internacionalmente(5).

O principal objetivo do estudo foi demonstrar a não inferioridade do isavuconazol em comparação ao voriconazol quanto à mortalidade por todas as causas no 42º dia após o início do tratamento. Para assegurar robustez metodológica, a margem de não inferioridade foi definida em 10%. Ao todo, o estudo incluiu 527 pacientes adultos, randomizados na razão de 1:1 para receberem isavuconazol ou voriconazol. O esquema terapêutico para o isavuconazol consistiu em doses iniciais de ataque de 372 mg (equivalente a 200 mg de isavuconazol ativo) administradas três vezes ao dia por via intravenosa nos dois primeiros dias, seguidas por doses diárias subsequentes, podendo ser administrado intravenosa ou oralmente. Já o voriconazol foi administrado inicialmente com doses intravenosas de carga, seguidas por 4 mg/kg intravenoso duas vezes ao dia ou 200 mg por via oral duas vezes ao dia, conforme padrão terapêutico habitual.

A população estudada apresentou perfil clínico compatível com o esperado para AI grave. A média de idade dos pacientes foi de aproximadamente 51 anos, com predominância do sexo masculino (60%) e etnia caucasiana (aproximadamente 78%). Os fatores de risco predominantes incluíram doenças hematológicas malignas (em torno de 82-86%), neutropenia (aproximadamente 63-68%) e transplante alogênico prévio de células-tronco hematopoiéticas (aproximadamente 20%). Pacientes com insuficiência hepática grave ou insuficiência renal moderada a grave foram excluídos do estudo.

Em relação ao desfecho primário, a mortalidade por todas as causas aos 42 dias foi semelhante entre os dois grupos: 19% (48 dos 258 pacientes) no grupo tratado com isavuconazol versus 20% (52 dos 258 pacientes) no grupo tratado com voriconazol.

A diferença ajustada entre os grupos foi de -1,0% (intervalo de confiança de 95% entre -7,8% e 5,7%), atendendo assim ao critério pré-estabelecido para demonstrar a não inferioridade do isavuconazol em relação ao voriconazol. Já em relação ao perfil de segurança, ambos os grupos demonstraram altas taxas gerais de EAs, refletindo a gravidade do estado clínico da população estudada (isavuconazol: 96%; voriconazol: 98%). Contudo, diferenças relevantes foram observadas em EA específicos: o isavuconazol apresentou significativamente menos eventos hepatobiliares (9% contra 16%, $p = 0,016$), oftálmicos (15% contra 27%, $p = 0,002$) e cutâneos (33% contra 42%, $p = 0,037$) em comparação ao voriconazol. Adicionalmente, eventos adversos diretamente relacionados ao medicamento foram significativamente menores com o isavuconazol (42% versus 60%, $p < 0,001$) (Tabela 1). Esses achados têm relevância clínica direta, considerando a morbidade associada aos eventos adversos do voriconazol, frequentemente responsáveis por interrupções ou mudanças no regime terapêutico inicial.

Esses resultados foram corroborados posteriormente por meta-análises que incluíram o estudo SECURE e outros estudos complementares, envolvendo aproximadamente 890 pacientes no total. Essas análises confirmaram a equivalência entre os medicamentos em relação à eficácia (mortalidade e resposta clínica global), ao mesmo tempo em que reiteraram as vantagens de segurança do isavuconazol, particularmente com menor incidência global de EA e menor taxa de interrupções do tratamento por eventos adversos graves(6).

Adicionalmente, o isavuconazol dispõe de potenciais vantagens farmacocinéticas que incluem a ausência de necessidade rotineira de monitorização terapêutica, ao contrário do voriconazol, conhecido pela variabilidade significativa dos seus níveis séricos e pela necessidade frequente de ajustes individualizados na dose.

Em suma, os dados provenientes do estudo SECURE demonstram que o isavuconazol é uma alternativa terapêutica não inferior ao voriconazol para o tratamento inicial da aspergilose invasiva em adultos, com benefício em termos de perfil de segurança e tolerabilidade. Este perfil de segurança favorável pode potencialmente impactar positivamente o manejo clínico e hospitalar desses pacientes, reduzindo EA graves e aumentando a adesão ao tratamento, com implicações relevantes tanto para o desfecho clínico quanto para o controle geral dos custos assistenciais.

Mucormicose:

Já a mucormicose é uma infecção fúngica rara, invasiva e potencialmente letal, causada por fungos da ordem Mucorales. Frequentemente acomete pacientes imunossuprimidos, incluindo diabéticos descompensados, receptores de transplantes e usuários crônicos de corticosteroides. O tratamento tradicionalmente utilizado envolve a anfotericina B, especialmente em sua formulação lipossomal, que apresenta eficácia comprovada, porém associada a alta incidência de efeitos adversos, limitando seu uso prolongado.

O estudo VITAL foi projetado com o objetivo de avaliar a eficácia clínica e a segurança do isavuconazol (administração intravenosa e oral), um azólico de amplo espectro antifúngico, como opção terapêutica para mucormicose. Trata-se de um ensaio clínico fase III, aberto, de braço único (sem grupo controle prospectivo) realizado entre abril de 2008 e junho de 2013 em 34 centros internacionais. Como comparador retrospectivo, foram usados dados do registro internacional independente FungiScope(7).

A população incluída no estudo compreendeu 37 pacientes adultos (idade ≥ 18 anos), diagnosticados com mucormicose comprovada ou provável, segundo critérios estabelecidos pelo grupo EORTC/MSG (European Organization for Research and Treatment of Cancer/Mycoses Study Group). Os pacientes receberam tratamento inicial com doses de ataque do isavuconazol (372 mg da pró-droga isavuconazonium, equivalentes a 200 mg de isavuconazol ativo) administradas intravenosamente ou oralmente três vezes ao dia durante os dois primeiros dias, seguidas por doses diárias de manutenção (200 mg) até resolução clínica, progressão da doença ou período máximo de tratamento pré-definido (180 dias).

O tempo médio de tratamento entre os participantes foi de aproximadamente 84 dias, variando amplamente (2 a 882 dias). Em relação ao principal desfecho avaliado, que foi a resposta clínica ao dia 42 após início do tratamento, observou-se o seguinte padrão: 11% dos pacientes obtiveram resposta clínica parcial, 43% permaneceram clinicamente estáveis, 3% apresentaram progressão da doença, e 35% vieram a óbito. Em 8% dos casos, a avaliação da resposta clínica não pôde ser realizada.

Para avaliar a eficácia comparativa do isavuconazol, foram analisados retrospectivamente dados de 33 pacientes tratados com anfotericina B lipossomal extraídos do registro FungiScope (Tabela 2). A mortalidade no grupo tratado inicialmente com isavuconazol foi de 33%, enquanto no grupo histórico tratado com anfotericina B, foi de 39%. Essa diferença não foi estatisticamente significativa ($p = 0,595$), demonstrando eficácia comparável entre as duas opções terapêuticas.

Quanto ao perfil de segurança, EAs foram comuns, ocorrendo em 95% dos pacientes, dos quais 76% foram considerados graves. Apesar da alta incidência, o perfil de segurança do isavuconazol foi considerado aceitável dentro do contexto da mucormicose invasiva, uma condição frequentemente associada a quadros clínicos muito graves.

Em termos farmacocinéticos, o isavuconazol oferece vantagens importantes, especialmente em relação à biodisponibilidade oral semelhante à intravenosa, apresentando biodisponibilidade de 98%, permitindo facilmente transição entre formas de administração durante o tratamento. Além disso, apresenta menos interações medicamentosas relevantes e menor risco de toxicidade renal, características comuns em terapias antifúngicas convencionais.

Apesar de representar um avanço no entendimento do papel do isavuconazol no tratamento da mucormicose, o estudo VITAL apresenta limitações metodológicas importantes que reduzem a robustez de suas conclusões.

A principal crítica recai sobre o delineamento não comparativo, baseado em uma coorte aberta de braço único, sem randomização ou controle ativo contemporâneo. Isso torna o estudo particularmente vulnerável a vieses de seleção, dificultando a inferência causal entre o uso de isavuconazol e os desfechos observados.

Outro aspecto preocupante é a baixa potência estatística, decorrente do número reduzido de pacientes com mucormicose ($n = 37$), o que compromete análises de subgrupos e dificulta a generalização dos resultados. Além disso, os critérios diagnósticos incluíram pacientes com infecção “provável”, conforme critérios da EORTC/MSG, que embora padronizados, podem ser imprecisos em situações clínicas complexas como a mucormicose, resultando em possíveis casos mal classificados(8).

Embora os autores tenham tentado mitigar a ausência de grupo controle através de uma análise comparativa indireta com dados históricos do registro FungiScope, essa abordagem apresenta limitações inerentes. Os pacientes do FungiScope foram tratados com terapias convencionais, como anfotericina B lipossomal, mas diferiam em diversas características clínicas, como status imunológico, acometimento anatômico e tempo até o início do tratamento. Essas diferenças não controladas entre os grupos limitam fortemente a validade interna da comparação, especialmente sem ajustes multivariados adequados ou pareamento por escore de propensão(9).

À estas críticas, os autores responderam que a mucormicose é uma doença fúngica rara que acomete menos de 1 pessoa por milhão de habitantes por ano. Assumindo que o isavuconazol seja menos tóxico do que a anfotericina B, um ensaio clínico de não inferioridade poderia ser planejado para comparar ambos os antifúngicos como tratamento de primeira linha. Com uma taxa de mortalidade estimada em 39%, o tamanho amostral necessário para um ensaio randomizado seria de 374 pacientes por grupo de tratamento, considerando uma margem de não inferioridade de 10% e poder estatístico de 80%. O estudo DEFEAT Mucor permitiu até 14 dias de tratamento antifúngico prévio e dispensou o uso de terapia combinada ativa contra *Mucor* spp. Seis centros recrutaram 20 pacientes ao longo de 22 meses (0,15 paciente por centro por mês)(10). Para comparação, as taxas mensais de recrutamento foram de 0,14 e 0,08 pacientes por centro em ensaios recentes sobre aspergilose invasiva — uma doença mais frequente e de diagnóstico mais fácil(5, 11). Na mucormicose, o diagnóstico costuma ser tardio, e os pacientes tendem a receber tratamento empírico, o que limita ainda mais o recrutamento em um ensaio que avalie, de fato, o tratamento de primeira linha. Mesmo sob premissas muito otimistas, tais estudos durariam mais de 10 anos. Enquanto isso, os pacientes seguiriam à espera de terapias otimizadas para essa doença devastadora(12).

A aprovação regulatória subsequente do isavuconazol pela FDA e EMA para mucormicose pode ser uma evidência da robustez clínica das evidências geradas.

Estudos de mundo real:

O estudo de Ostrosky-Zeichner et al. avaliou prospectivamente o uso real de triazóis ativos contra fungos em 2.009 pacientes norte-americanos com infecções fúngicas invasivas, incluindo isavuconazol, voriconazol e posaconazol. Entre os 1.993 pacientes analisados, 510 utilizaram isavuconazol. O estudo identificou que 77,3% dos pacientes receberam monoterapia e 22,7% trocaram de triazol durante o tratamento. A necessidade de monitorização sérica foi significativamente menor com isavuconazol (11,8%) comparado a voriconazol (54%) e posaconazol (45%), destacando sua vantagem clínica operacional. Em relação à segurança, o isavuconazol apresentou perfil favorável, com menores taxas de elevações de enzimas hepáticas (3,9%) em comparação ao voriconazol (11,3%) e ao posaconazol (14,2%). As reações adversas levaram à interrupção do tratamento em cerca de 11,7% dos casos, com frequência menor para o isavuconazol. Os resultados sugerem eficácia clínica comparável entre os triazóis, com destaque para o isavuconazol devido ao melhor perfil de segurança hepática e menor necessidade de monitorização terapêutica. Esses achados fortalecem o papel do isavuconazol como uma opção prática, segura e efetiva no tratamento de infecções fúngicas invasivas em cenário clínico real(13).

O estudo de DiPippo et al. avaliou infecções fúngicas invasivas (IFI) emergentes em pacientes com leucemia tratados com isavuconazol. A pesquisa retrospectiva envolveu pacientes imunocomprometidos, particularmente portadores de leucemia mieloide aguda e síndrome mielodisplásica, que receberam profilaxia antifúngica com isavuconazol. Foram descritos casos de IFIs que ocorreram apesar do uso profilático adequado, denominadas infecções de escape (14). Os resultados indicaram que as IFIs emergentes ocorreram predominantemente em pacientes com neutropenia prolongada e grave imunossupressão. O estudo sugere que, apesar do amplo espectro do isavuconazol, existe risco de falha profilática em contextos específicos, como pacientes com leucemias agudas ou neutropenia profunda e persistente. Os autores recomendam vigilância clínica rigorosa e consideração de estratégias antifúngicas complementares, especialmente em populações de alto risco. Essas observações reforçam a necessidade de personalização das estratégias profiláticas antifúngicas e maior atenção a patógenos resistentes ou menos susceptíveis, para otimizar desfechos clínicos em pacientes altamente imunocomprometidos(15).

O estudo de Skull e colaboradores, retrospectivo e multicêntrico, avaliou o uso real de antifúngicos ativos contra mofo (fungos filamentosos que afetam majoritariamente pacientes imunocomprometidos, como *Aspergillus* spp. E *Mucorales*), incluindo isavuconazol, voriconazol, posaconazol e anfotericina B, em 124 pacientes hospitalizados adultos nos EUA entre 2013 e 2017. Destes, 43 foram tratados com antifúngicos profiláticos e 81 com finalidade terapêutica contra AI ou mucormicose. A duração mediana do tratamento inicial foi de 14 dias no grupo profilático e 19 dias no grupo terapêutico. O quadro clínico envolveu longas hospitalizações (medianas de 29 e 31 dias, respectivamente), com 14% dos pacientes profiláticos e 52% dos terapêuticos necessitando de internação em UTI. As taxas de sobrevida geral e intra-hospitalar foram de 88%/87% no grupo profilático e 66%/76% no grupo terapêutico. A prática clínica refletiu aderência às diretrizes, com raras trocas de agente antifúngico. O estudo destacou a elevada carga assistencial das IFIs — longos períodos hospitalares e uso expressivo de UTI — e confirmou que o isavuconazol passou a fazer parte do arsenal terapêutico desde sua aprovação, com padrões de uso alinhados à prática clínica real-world(16).

Dados farmacoeconômicos:

O artigo “Economic and budgetary impact evaluation of isavuconazole (Cresemba®) versus voriconazole (Vfend®) for the treatment of patients with possible invasive aspergillosis from the perspective of the Brazilian supplementary health system”, publicado na revista PLOS ONE em março de 2024, tem como objetivo avaliar a relação custo-utilidade e o impacto orçamentário do isavuconazol em comparação ao voriconazol no tratamento empírico de pacientes com suspeita de AI, sob a perspectiva da saúde suplementar brasileira.

A AI é uma infecção fúngica grave, especialmente prevalente em pacientes imunossuprimidos, como aqueles com leucemia mieloide aguda ou submetidos a transplantes hematopoiéticos, conforme vimos acima. O início precoce do tratamento antifúngico é fundamental, visto que a confirmação diagnóstica geralmente leva dias. Nesse cenário, o isavuconazol configura-se como uma alternativa ao voriconazol, apresentando algumas vantagens em termos de perfil de segurança, facilidade de uso e espectro de ação, incluindo também a mucormicose.

O estudo utilizou um modelo de árvore de decisão para simular o tratamento de pacientes com suspeita de AI incorporando a possibilidade de que uma parte dos casos seja, na verdade, mucormicose — infecção que não responde ao voriconazol e exige tratamento com anfotericina B lipossomal (L-anfB). O modelo incluiu custos diretos (medicamentos, hospitalizações, exames e tratamento de eventos adversos), dados clínicos dos estudos SECURE (para AI) e VITAL (para mucormicose), e estimativas de qualidade de vida com base em QALYs (Quality-Adjusted Life Years). Foram considerados horizontes temporais de 3, 5 e 10 anos, com taxa de desconto de 5% ao ano e um limiar de disposição a pagar de R\$ 40.688 por QALY, correspondente ao PIB per capita brasileiro de 2021.

Na análise base, o tratamento com isavuconazol resultou em ganho de 0,10 QALYs por paciente, com custo total médio de R\$ 482.442, contra R\$ 577.616 com voriconazol, o que representa uma economia de R\$ 95.174 por paciente tratado. Isso posiciona o isavuconazol como uma tecnologia “dominante”, ou seja, mais eficaz e menos onerosa que o comparador. Essa dominância foi confirmada mesmo em cenários alternativos com horizontes temporais distintos (3 e 10 anos), bem como em análises de sensibilidade univariadas e probabilísticas.

A análise de impacto orçamentário considerou a incorporação progressiva do isavuconazol ao longo de cinco anos, com penetração de mercado iniciando em 20% no primeiro ano e alcançando 50% no quinto. Estimou-se que, em 2022, havia cerca de 1.325 pacientes elegíveis para tratamento da IA no sistema de saúde suplementar. Ao final do 5º ano, a incorporação do isavuconazol resultaria em uma economia acumulada de aproximadamente R\$ 197 milhões. As variáveis com maior impacto no modelo foram o custo da anfotericina B lipossomal, o preço do voriconazol (oral e intravenoso), a penetração de mercado do isavuconazol e a proporção de pacientes na saúde suplementar.

Mesmo em cenários simulados com desconto de 60% no preço do voriconazol — para refletir a prática de mercado com genéricos — o isavuconazol permaneceu uma estratégia dominante. O modelo é considerado conservador, já que utilizou médias de custos e não incluiu despesas com diálise ou exames de imagem. Além disso, admitiu uso de L-anfB como segunda linha, embora na prática muitos serviços ainda usem anfotericina B desoxicolato, que tem maior toxicidade e menor eficácia.

É importante notar que o modelo econômico assume algumas premissas, que devem ser levadas em consideração no momento da interpretação do texto:

O uso da anfotericina B como substituto do voriconazol em casos de mucormicose

Custos médios conservadores, sem considerar efeitos adversos de forma robusta

Conclui-se, então, que, do ponto de vista da saúde suplementar brasileira, a incorporação do isavuconazol para o tratamento empírico da aspergilose invasiva é, provavelmente, uma estratégia clinicamente vantajosa e economicamente eficiente, gerando potenciais benefícios em saúde com redução de custos totais. Essa evidência apoia decisões de incorporação do medicamento em diretrizes clínicas e políticas de cobertura de planos de saúde(17).

Posicionamento de agências regulatórias de outros países com relação ao isavuconazol:

Suécia: é custo efetivo, proporcionando 0,3 QALYs a mais para cada paciente, em comparação ao voriconazol, a um custo incremental de 51.191 SEK

Espanha: é custo efetivo, resultando em 0,41 QALYs por paciente, em comparação ao voriconazol, a um custo incremental de 4.759,53 EUR

No Canadá, foi avaliado como custo efetivo entregando 0,146 QALYs a mais por paciente, em comparação ao voriconazol a um custo de 4.391 dólares canadenses

Propostas de valor e construção de agenda propositiva

O isavuconazol, pertencente à classe dos triazólico, vem sendo considerado uma alternativa promissora em função de seu perfil de segurança e das interações medicamentosas menos complexas. Sua indicação para o tratamento da aspergilose invasiva e mucormicose amplia as opções terapêuticas, sobretudo diante das limitações observadas com outros antifúngicos, como o voriconazol, que apresenta maior risco de efeitos adversos, incluindo toxicidade hepática e alterações do intervalo QT.

Propriedades Farmacológicas e Vantagens Clínicas

O isavuconazol apresenta alta biodisponibilidade oral (cerca de 98%), o que permite a alternância da forma endovenosa (EV) para a via oral (VO) sem perda significativa de eficácia(5). Essa característica facilita a desospitalização precoce, com reflexos positivos na redução do risco de infecções nosocomiais, na melhora da experiência do paciente e na diminuição dos custos hospitalares diretos.

Farmacocineticamente, trata-se de uma molécula com comportamento linear, o que dispensa o monitoramento terapêutico de níveis séricos, prática obrigatória com outras drogas triazólicas como o voriconazol. Essa facilidade contribui para a adesão ao tratamento e reduz a complexidade da gestão clínica, além de evitar erros de sub ou superdosagem(18).

Além disso, o isavuconazol apresenta um perfil de segurança mais favorável: menor toxicidade renal e hepática, ausência de prolongamento do intervalo QT, e menor risco de interações medicamentosas, inclusive com imunossupressores e terapias-alvo, frequentemente utilizados em pacientes oncológicos(7).

Essas vantagens tornam o isavuconazol particularmente útil em contextos clínicos complexos, como o manejo de pacientes com mucosite oral severa, onde a via oral pode ser temporariamente inviabilizada, mas cuja rápida transição para VO é desejável assim que possível.

Impacto Econômico e Organizacional

A redução do tempo de hospitalização promovida pela transição EV–VO representa uma vantagem estratégica em sistemas de saúde com alta demanda por leitos, além de contribuir para a redução de custos assistenciais. Essa economia ocorre especialmente em instituições com modelos de remuneração por diárias ou procedimentos, nas quais a permanência hospitalar representa custo direto para o sistema.

Contudo, em alguns modelos de remuneração por pacote, como nos casos de transplante de medula óssea (TMO), a introdução de um antifúngico com maior custo unitário — mesmo que este reduza o tempo de internação — pode não se refletir imediatamente em economia para o prestador, uma vez que o pagamento é fixo e independente do tempo de internação ou medicação utilizada(19).

Além disso, nas chamadas “redes abertas”, operadoras de saúde frequentemente incentivam o uso de medicamentos com maior margem de reembolso. Quando o isavuconazol não é incluído como opção preferencial nos protocolos assistenciais das instituições, o prestador pode optar por fármacos mais rentáveis economicamente, mesmo que com maior toxicidade e complexidade de manejo clínico.

Limitações do isavuconazol e considerações adicionais para uso racional:

Apesar dos avanços terapêuticos representados pelo isavuconazol, especialmente no tratamento da AI e da mucormicose, é fundamental reconhecer e discutir suas limitações clínicas, microbiológicas, econômicas e operacionais. Essa visão crítica é essencial para uma incorporação racional e baseada em evidências, respeitando os princípios da medicina centrada no paciente e da alocação eficiente de recursos em saúde.

1. Espectro Limitado e Falhas em Profilaxia

O isavuconazol é um antifúngico de amplo espectro, eficaz contra espécies de *Aspergillus* spp. e diversos *Mucorales*. No entanto, há relatos de infecções fúngicas invasivas de escape (“breakthrough”) — ou seja, que ocorrem mesmo durante o uso profilático adequado — em pacientes com leucemia mieloide aguda e neutropenia profunda. Estudo de DiPippo et al. evidenciou que fungos do gênero *Fusarium* e alguns *Mucorales* estão entre os patógenos mais frequentemente associados a essas falhas profiláticas, sugerindo que o espectro do isavuconazol pode ser insuficiente em contextos de imunossupressão extrema(15).

Portanto, a utilização de isavuconazol como profilaxia universal em pacientes de alto risco deve ser cuidadosamente avaliada, considerando o risco epidemiológico local, presença de resistência antifúngica e a susceptibilidade do patógeno esperado.

2. Resistência Antifúngica Emergente

A crescente resistência aos azóis entre espécies de *Aspergillus fumigatus*, especialmente nas regiões com uso agrícola extensivo de triazóis, representa um desafio crescente. Estudos de vigilância europeus relatam taxas de resistência superiores a 10% em algumas localidades, associadas a mutações no gene *cyp51A* (ex: TR34/L98H). Embora o isavuconazol mantenha atividade contra cepas sensíveis, sua eficácia contra cepas azol-resistentes é variável, podendo requerer concentrações *in vitro* mais elevadas(8).

Isso reforça a necessidade de métodos diagnósticos mais precisos e ágeis, incluindo culturas fúngicas, testes de susceptibilidade antifúngica e biologia molecular. A incorporação de técnicas como PCR para identificação de resistência pode orientar a escolha do antifúngico ideal, especialmente em pacientes com infecção refratária ou piora clínica.

3. Custo Elevado e Desigualdade de Acesso

Embora modelos farmacoeconômicos no Brasil demonstrem que o isavuconazol pode ser uma tecnologia “dominante” em certos cenários (i.e., mais eficaz e menos onerosa), seu custo unitário permanece significativamente mais alto que alternativas como o voriconazol genérico ou a anfotericina B desoxicolato.

Em ambientes com recursos limitados — como hospitais públicos, instituições filantrópicas ou regiões com baixa capilaridade de acesso à saúde especializada — a aquisição do isavuconazol pode ser financeiramente inviável. Estudos específicos sobre custo-efetividade em sistemas públicos de países de baixa e média renda são escassos, mas evidências indiretas sugerem que o uso rotineiro como terapia empírica deve ser cuidadosamente justificado, considerando o impacto orçamentário agregado.

Importante considerar que isavuconazol está incorporado pelo Sistema Único de Saúde conforme PORTARIA SCTIE/MS Nº 60, DE 26 DE JULHO DE 2022 para tratamento da fase de consolidação de pacientes diagnosticados com todas as formas de mucormicose e para aspergilose pulmonar invasiva ou sinusopatia invasiva ou cutânea ou disseminada ou sistema nervoso central em alternativa ao voriconazol, como descrito na NOTA TÉCNICA Nº 12/2024-CGTM/.DATHI/SVSA/MS.

A depender do modelo de financiamento local (pagamento por diárias, pacotes, capitação), o custo elevado do medicamento pode não ser compensado por economias indiretas (ex: menor tempo de hospitalização), especialmente quando tais desfechos não se traduzem em retorno financeiro direto ao prestador.

4. Ausência de Dados em Subgrupos Específicos

Ainda são escassos os dados robustos sobre a eficácia e segurança do isavuconazol em populações especiais, como:

Pacientes pediátricos(20);

Grávidas;

Pacientes com insuficiência hepática grave(21);

Cenários com coadministração obrigatória de múltiplos imunossupressores (ex: transplante de órgãos sólidos)(22, 23).

Essas lacunas devem ser reconhecidas em protocolos institucionais, evitando extrapolações sem respaldo clínico sólido.

Regulação e Barreiras de Acesso

A Resolução Normativa nº 465/2021 da ANS, por meio da DUT 54.2, prevê cobertura obrigatória para a profilaxia e tratamento de IFIs relacionadas ao uso de antineoplásicos, nos contextos hospitalares. Contudo, não há obrigatoriedade no ambiente ambulatorial, o que limita a continuidade do tratamento fora do hospital, mesmo em casos de transição EV–VO clinicamente indicada.

Além disso, relatos indicam negativas por parte de operadoras de saúde quanto ao reembolso do isavuconazol, especialmente nos casos em que o fármaco é solicitado fora de protocolos institucionais predefinidos. Essa postura tem restringido o acesso de pacientes a uma alternativa terapêutica mais segura, eficaz e alinhada com boas práticas clínicas.

Nesses contextos, recomenda-se que as instituições de saúde realizem consultas formais à ANS para esclarecimento sobre a cobertura, utilizando-se de pareceres técnicos e documentação clínica robusta para embasar solicitações e contestações. É igualmente importante garantir que os pedidos de reembolso sejam devidamente encaminhados pelas instâncias hospitalares competentes, evitando represamentos administrativos que comprometam o acesso ao tratamento.

A atuação proativa do corpo clínico é igualmente crucial. Cabe ao médico assistente compreender o marco legal da saúde suplementar, bem como os mecanismos de negociação institucional, a fim de garantir que a prescrição do isavuconazol não seja inviabilizada por barreiras burocráticas ou desinformação. Estratégias como a educação continuada dos profissionais e a divulgação de dados sobre falhas terapêuticas relacionadas ao uso de antifúngicos concorrentes têm mostrado eficácia na ampliação do uso racional do isavuconazol.

A análise dos benefícios clínicos e econômicos do isavuconazol indica que sua adoção mais ampla poderia contribuir significativamente para a melhoria dos resultados clínicos e para a racionalização de custos em sistemas de saúde complexos, como o brasileiro. Contudo, a efetivação desses benefícios depende da superação de entraves regulatórios e financeiros que ainda permeiam a saúde suplementar.

Apesar de haver clareza normativa quanto à cobertura obrigatória em determinados contextos, a implementação efetiva dessa diretriz é desigual e sujeita à interpretação individualizada por parte das operadoras. Ao mesmo tempo, há um componente cultural e institucional importante: a prescrição médica ainda é influenciada por hábitos e protocolos que nem sempre acompanham a evolução das evidências científicas.

Esse cenário demanda esforços integrados entre médicos, farmacêuticos, gestores hospitalares e operadoras de saúde para revisão de protocolos, incorporação de novas tecnologias e revisão crítica de modelos de financiamento. Além disso, políticas públicas mais claras e mecanismos de fiscalização e mediação regulatória poderiam mitigar abusos e uniformizar o acesso à terapêutica adequada.

Conclusões

O isavuconazol representa um avanço importante na terapêutica antifúngica para pacientes imunossuprimidos, combinando eficácia clínica, menor toxicidade e simplicidade de manejo. Apesar de seu potencial para reduzir custos indiretos e melhorar desfechos clínicos, sua incorporação plena na saúde suplementar brasileira ainda enfrenta desafios significativos.

A superação dessas barreiras exige articulação entre os diferentes atores do sistema de saúde, atualização constante dos protocolos assistenciais e maior transparência nos processos de reembolso e contratualização. Garantir o acesso ao isavuconazol, quando clinicamente indicado, deve ser entendido não como privilégio terapêutico, mas como parte integrante do direito à saúde com qualidade, segurança e equidade.

Tabela 01: Características comparativas dos medicamentos isavuconazol e voriconazol

Característica	Isavuconazol	Voriconazol
Dose (Tratamento inicial)	372 mg (equivalente a 200 mg ativo) IV 3x/dia por 2 dias; depois, 1x/dia (IV ou VO)	Dose inicial IV de carga, seguida de 4 mg/kg IV 2x/dia ou 200 mg VO 2x/dia
Eficácia (mortalidade até dia 42)	19%	20%
Diferença ajustada na mortalidade (IC 95%)	-1,0% (-7,8 a 5,7%)	Referência (0%)
Monitorização Terapêutica	Não requerida (farmacocinética previsível)	Requer monitorização frequente de níveis séricos (farmacocinética variável)
Eventos Adversos Globais (%)	96%	98%
Eventos Hepatobiliares (%)	9%	16% (p = 0,016)
Eventos Oftálmicos (%)	15%	27% (p = 0,002)
Eventos Cutâneos (%)	33%	42% (p = 0,037)
Eventos relacionados à droga (%)	42%	60% (p < 0,001)
Taxa de descontinuação por eventos adversos	Menor (~9%)	Maior (~16%)
Via de Administração	IV e VO (mesma dose diária após inicial)	IV e VO (ajuste frequente de dose dependendo dos níveis séricos)

Tabela 02: Estudos clínicos dos medicamentos isavuconazol e anfotericina B no tratamento da mucormicose

Característica	Isavuconazol (Estudo VITAL)	Anfotericina B (registro FungiScope)
Tipo de estudo	Ensaio clínico aberto, braço único (comparação retrospectiva)	Dados retrospectivos (registro internacional)
Número de pacientes	37 pacientes	33 pacientes
Esquema terapêutico inicial	Dose inicial: 372 mg IV/VO (200 mg ativos) 3x/dia por 2 dias; manutenção diária de 200 mg IV/VO	Anfotericina B lipossomal IV (dose padrão recomendada: 5 mg/kg/dia)
Tempo mediano de tratamento	84 dias (2-882 dias)	Não especificado (variável)
Resposta clínica (Dia 42)	Parcial: 11%, Estável: 43%, Progressão: 3%	Não especificado em detalhe
Mortalidade até dia 42	33% (7 de 21 pacientes tratamento inicial)	39%
Diferença em mortalidade	Referência	Diferença não significativa (p=0,595)
Eventos adversos totais	95%	Alta (sem especificação exata)
Eventos adversos graves	76%	Alta, especialmente nefrotoxicidade e hipocalemia
Necessidade de monitorização sérica	Não necessária	Recomendada (eletrólitos, função renal frequentes)
Vias de administração	Intravenosa e oral intercambiáveis	Intravenosa apenas
Biodisponibilidade oral	Excelente (~98%)	Não disponível
Interações medicamentosas	Menores, previsíveis	Moderadas, porém alta toxicidade associada

Referências:

1. Miranti E, Ho DY, Enriquez K, Subramanian AK, Medeiros BC, Epstein DJ. Epidemiology of invasive fungal diseases in adults with newly diagnosed acute myeloid leukemia. *Leukemia & Lymphoma*. 2022;63(9):2206-12.
2. Hoenigl M, Salmanton-García J, Walsh TJ, Nucci M, Neoh CF, Jenks JD, et al. Global guideline for the diagnosis and management of rare mould infections: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the International Society for Human and Animal Mycology and the American Society for Microbiology. *The Lancet Infectious Diseases*. 2021;21(8):e246-e57.
3. Fang W, Wu J, Cheng M, Zhu X, Du M, Chen C, et al. Diagnosis of invasive fungal infections: challenges and recent developments. *Journal of biomedical science*. 2023;30(1):42.
4. Patterson TF, Thompson III GR, Denning DW, Fishman JA, Hadley S, Herbrecht R, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical infectious diseases*. 2016;63(4):e1-e60.
5. Maertens JA, Raad, II, Marr KA, Patterson TF, Kontoyiannis DP, Cornely OA, et al. Isavuconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive mould disease caused by *Aspergillus* and other filamentous fungi (SECURE): a phase 3, randomised-controlled, non-inferiority trial. *Lancet (London, England)*. 2016;387(10020):760-9.
6. Weng J, Du X, Fang B, Li Y, Huang L, Ju Y. Efficacy and safety of isavuconazole versus voriconazole for the treatment of invasive fungal infections: a meta-analysis with trial sequential analysis. *BMC Infectious Diseases*. 2025;25(1):230.
7. Marty FM, Ostrosky-Zeichner L, Cornely OA, Mullane KM, Perfect JR, Thompson GR, et al. Isavuconazole treatment for mucormycosis: a single-arm open-label trial and case-control analysis. *The Lancet infectious diseases*. 2016;16(7):828-37.
8. Hoenigl M, Salmanton-García J, Walsh TJ, Nucci M, Neoh CF, Jenks JD, et al. Global guideline for the diagnosis and management of rare mould infections: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the International Society for Human and Animal Mycology and the American Society for Microbiology. *Lancet Infect Dis*. 2021;21(8):e246-e57.
9. Cornely OA, Alastruey-Izquierdo A, Arenz D, Chen SC, Dannaoui E, Hochhegger B, et al. Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *The Lancet infectious diseases*. 2019;19(12):e405-e21.
10. Spellberg B, Ibrahim AS, Chin-Hong PV, Kontoyiannis DP, Morris MI, Perfect JR, et al. The Deferasirox-AmBisome Therapy for Mucormycosis (DEFEAT Mucor) study: a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *J Antimicrob Chemother*. 2012;67(3):715-22.
11. Marr KA, Schlamm HT, Herbrecht R, Rottinghaus ST, Bow EJ, Cornely OA, et al. Combination antifungal therapy for invasive aspergillosis: a randomized trial. *Annals of internal medicine*. 2015;162(2):81-9.

12. Cornely OA, Maher RM, Marty FM, Lee M, Vehreschild JJ, Vehreschild MJ. The VITAL study: case control studies are hypothesis-generating—Authors' reply. *The Lancet Infectious Diseases*. 2016;16(8):886-7.
13. Ostrosky-Zeichner L, Nguyen MH, Bubalo J, Alexander BD, Miceli MH, Pappas PG, et al. Multicenter Registry of Patients Receiving Systemic Mold-Active Triazoles for the Management of Invasive Fungal Infections. *Infect Dis Ther*. 2022;11(4):1609-29.
14. Cornely OA, Hoenigl M, Lass-Flörl C, Chen SCA, Kontoyiannis DP, Morrissey CO, et al. Defining breakthrough invasive fungal infection—Position paper of the mycoses study group education and research consortium and the European Confederation of Medical Mycology. *Mycoses*. 2019;62(9):716-29.
15. DiPippo AJ, Rausch CR, Kontoyiannis DP. Tolerability of isavuconazole after posaconazole toxicity in leukaemia patients. *Mycoses*. 2019;62(1):81-6.
16. Stull K, Esterberg E, Ajmera M, Candrilli S, Kitt TM, Spalding JR, et al. Use of Antifungals and Outcomes Among Inpatients at Risk of Invasive Aspergillosis or Mucormycosis in the USA: A Retrospective Cohort Study. *Infect Dis Ther*. 2019;8(4):641-55.
17. Man A, Groeneweg GSS, Ross CJD, Carleton BC. The Role of Pharmacogenomics in Rare Diseases. *Drug Saf*. 2024;47(6):521-8.
18. Desai AV, Kovanda LL, Hope WW, Andes D, Mouton JW, Kowalski DL, et al. Exposure-response relationships for isavuconazole in patients with invasive aspergillosis and other filamentous fungi. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2017;61(12):10.1128/aac. 01034-17.
19. Lortholary O, Gangneux J-P, Sitbon K, Lebeau B, De Monbrison F, Le Strat Y, et al. Epidemiological trends in invasive aspergillosis in France: the SAIF network (2005–2007). *Clinical microbiology and infection*. 2011;17(12):1882-9.
20. Fernández Ledesma B, Mendoza-Palomar N, Melendo Pérez S, Fernández-Polo A, Renedo Miró B, Pau Parra A, et al. Isavuconazole use and TDM in real-world pediatric practice. *Antimicrob Agents Chemother*. 2023;67(12):e0082923.
21. Huang H, Xie H, Chaphekar N, Xu R, Venkataramanan R, Wu X. A physiologically based pharmacokinetic analysis to predict the pharmacokinetics of intravenous isavuconazole in patients with or without hepatic impairment. *Antimicrob Agents Chemother*. 2023;65(5).
22. Kozuch JM, Burt C, Afshar K, Aslam S, Yung G, Mariski M, et al. Difference in immunosuppressant dose requirement when transitioning to isavuconazole from other azoles in thoracic transplant recipients. *Transplant Infectious Disease*. 2024;26(1):e14209.
23. Silva JT, Husain S, Aguado JM. Isavuconazole for treating invasive mould disease in solid organ transplant recipients. *Transplant International*. 2023;36:11845.