

MONITORAMENTO TERAPÊUTICO DE VORICONAZOL NO MANEJO DE INFECÇÕES FÚNGICAS INVASIVAS¹

THERAPEUTIC DRUG MONITORING OF VORICONAZOLE IN THE MANAGEMENT OF INVASIVE FUNGAL INFECTIONS

Sabrina Marafiga Nichelle², Estevan S. Zimmermann³ e Natália Brucker⁴

RESUMO

Pacientes imunocomprometidos têm alto risco de desenvolver infecções fúngicas invasivas o que contribui para uma elevada morbimortalidade. Os fármacos antifúngicos triazólicos, como o voriconazol são indicados para o tratamento de doenças fúngicas invasivas. Contudo, esse fármaco apresenta uma farmacocinética não linear, o que torna difícil a previsão da sua eficácia. Assim, o monitoramento terapêutico de fármacos (MTF) tem sido sugerido como um mecanismo para otimizar a eficácia e a segurança do tratamento. Neste contexto, o objetivo desta revisão foi analisar as evidências da literatura sobre a importância clínica do monitoramento terapêutico do antifúngico voriconazol. Para isto, foram consultadas as bases de dados PubMed e ScienceDirect e a pesquisa foi realizada com a utilização dos seguintes termos e suas associações: “*therapeutic drug monitoring*” e “*voriconazole*”, utilizando como limite de busca artigos publicados nos últimos 10 anos. A diferença interpessoal mais impactante para a previsão das concentrações plasmáticas do fármaco é o polimorfismo da enzima CYP2C19, além de fatores inter e intraindividuais de pacientes geriátricos e pediátricos. Além disso, foi observado nos estudos que, em geral, mesmo utilizando uma dose padrão de VCZ, a concentração plasmática pode estar fora da faixa terapêutica recomendada, sendo o monitoramento do VCZ essencial para um tratamento terapêutico bem-sucedido, através da prevenção de toxicidade relacionada ao fármaco e a resistência aos antifúngicos.

Palavras-chave: efeitos adversos, farmacocinética, voriconazol.

ABSTRACT

*Immunocompromised patients have a high risk of developing invasive fungal infections that contribute to morbidity and mortality. Triazole antifungal such as voriconazole is indicated for the treatment of invasive fungal diseases. However, this drug has nonlinear pharmacokinetics, which makes it difficult to predict its efficacy. Thus, therapeutic drug monitoring (TDM) has been suggested as a mechanism to optimize treatment efficacy and safety. The aim of this review was to analyze the literature evidence on the clinical importance of therapeutic monitoring of the voriconazole antifungal. For this, the PubMed and ScienceDirect databases were consulted, and the search was performed using the following terms and their associations: “*therapeutic drug monitoring*” and “*voriconazole*,” using as search limit articles published in the last 10 years. The main interpersonal difference for predicting plasma drug concentrations is CYP2C19 enzyme polymorphism as well as inter- and intra-individual factors in geriatric and pediatric patients. Also, it has been observed in studies that in general, even using a standard dose of VCZ, plasma concentration could not be in the recommended therapeutic range. VCZ monitoring is essential for successful treatment by preventing toxicity and antifungal resistance.*

Keywords: *adverse effects, pharmacokinetics, voriconazole.*

¹ Artigo de revisão.

² Acadêmica do curso de Farmácia - Universidade Federal de Santa Maria. E-mail: smarafigan@gmail.com

³ Colaborador da Prati-Donaduzzi Indústria Farmacêutica, Departamento de Pesquisa Desenvolvimento e Inovação. E-mail: estevansz@hotmail.com

⁴ Docente do Departamento de Fisiologia e Farmacologia - Universidade Federal de Santa Maria. E-mail: natalia.brucker@ufsm.br

INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, a incidência de infecções fúngicas sistêmicas aumentou consideravelmente na prática clínica, sendo uma importante causa de morbidade e mortalidade em pacientes imunocomprometidos (MEERSSEMAN *et al.*, 2004; BELLMANN *et al.*, 2017). Pacientes criticamente doentes, principalmente, em tratamento com quimioterápicos, corticosteroides ou outros imunossupressores, em terapia de reposição renal, nutrição parenteral, doença pulmonar obstrutiva crônica, apresentam um maior risco de manifestações de candidíase e aspergilose invasiva (MEERSSEMAN *et al.*, 2004; ASHBEE *et al.*, 2014).

O número de medicamentos usados no tratamento das doenças fúngicas invasivas é limitado, sendo que o grupo de fármacos triazóis compreende a principal terapêutica (PETRIKKOS & SKIADA 2007). O voriconazol (VCZ) é um triazol com amplo espectro de atividade antifúngica, e é usado como fármaco de primeira escolha no tratamento de aspergilose invasiva. O mecanismo de ação deste fármaco consiste na inibição da enzima 14 α -desmetilase, esta enzima é necessária para a conversão de lanosterol em ergosterol (ASHBEE *et al.*, 2014; CABRAL-GALEANO *et al.*, 2015; PATTERSON *et al.*, 2016).

A maioria dos pacientes com doenças fúngicas invasivas possui outras comorbidades, resultando em maior vulnerabilidade a reações adversas a medicamentos. As comorbidades podem afetar os fatores relacionados a absorção, distribuição, metabolismo e eliminação dos antifúngicos, bem como de outros medicamentos importantes usados no tratamento. A farmacocinética nesses grupos especiais de pacientes pode, portanto, ser amplamente diferente daquela em indivíduos saudáveis ou em pacientes menos comprometidos (ASHBEE *et al.*, 2014). A resposta individual de cada paciente ao agente terapêutico desempenha papel muito importante no estabelecimento do regime de dose e alteração da prescrição médica (BELLMANN *et al.*, 2017; CABRAL-GALEANO *et al.*, 2015). Assim, o estabelecimento do regime terapêutico adequado de antifúngicos é desafiador, especialmente sob estas condições especiais, uma vez que os dados farmacocinéticos são escassos (BELLMANN *et al.*, 2017; PETRIKKOS & SKIADA 2007).

MATERIAIS E MÉTODOS

A metodologia consistiu em uma revisão narrativa da literatura embasada em artigos científicos com estudos sobre o tema que abordaram o monitoramento terapêutico do VCZ na prática clínica, em estudos retrospectivos e prospectivos, bem como as principais limitações encontradas. Os estudos foram selecionados pela leitura do título e resumo e posterior leitura na íntegra dos artigos, a partir da elegibilidade dos critérios de inclusão e exclusão. A seleção dos estudos foi realizada com o uso das seguintes bases de dados bibliográficos: PubMed e Science Direct. Foram selecionados estudos clássicos e recentes, relevantes para a discussão do tema abordado. Os termos utilizados foram “*therapeutic drug*

monitoring” e “voriconazole”. Os critérios de inclusão dos artigos foram: artigos com textos completos, com resumos disponíveis nas bases de dados nos idiomas português e inglês entre os anos de 2009 a 2019. Excluíram-se as dissertações, teses, monografias e trabalhos finais de curso.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Analisaram-se 15 artigos que contemplaram a questão norteadora e os critérios de elegibilidade. No que diz respeito à procedência dos estudos, identificaram-se estudos em seis países, dentre esses, cinco nos EUA, quatro na China, três na Austrália, e um na Coreia, Espanha e Holanda. Além disso, foram utilizados outros artigos para complementar a discussão. Na tabela 1 estão apresentados e caracterizados os artigos selecionados. Para a discussão dos dados dos estudos de VCZ, elencaram-se os aspectos de farmacocinética, efeitos adversos, monitoramento terapêutico e falhas e toxicidade no tratamento.

No presente estudo foram considerados os níveis plasmáticos terapêuticos recomendados para o VCZ (1,0-5,5 mg/L) nas coletas sanguíneas realizadas no momento de vale, isto é, coleta realizada antes da administração da próxima dose de fármaco após atingir o estado de equilíbrio farmacocinético (BELMANN *et al.*, 2017; WANG *et al.*, 2015; BOAST *et al.*, 2016; YI *et al.*, 2017; PERREAULT *et al.*, 2019). As concentrações de vale são amplamente utilizadas para o VCZ, sendo a coleta inicial normalmente entre 2-5 dias de tratamento com posterior monitoramento periódico. De forma geral, concentrações de vale >1mg/L em pacientes com infecções invasivas são necessárias para obter máxima eficácia terapêutica. Em contrapartida, concentrações de vale < 5,5mg/L diminuem consideravelmente a incidência de efeitos adversos relacionados ao VCZ (ASHBEE *et al.*, 2014).

Tabela 1 - Estudos nos quais foi investigado o monitoramento terapêutico do VCZ e os principais resultados encontrados.

Autores	População de pacientes que faziam uso do VCZ	Procedência dos estudos	Resultados monitoramento terapêutico	Desenho do estudo
NEELY <i>et al.</i> , (2010)	46 pacientes adultos e pediátricos	EUA	26 de 207 amostras analisadas estavam abaixo do limite de quantificação (0,2 mg/L)	Estudo clínico retrospectivo
KIM <i>et al.</i> , (2011)	25 pacientes adultos	Coreia	8 pacientes relataram efeitos adversos devido ao uso de altas doses (> 5,83 mg/L)	Estudo Observacional prospectivo
DOLTON <i>et al.</i> , (2012)	201 pacientes adultos	Austrália	Foi avaliado o MTF em 163 pacientes, 19 apresentaram concentrações abaixo e 6 acima da faixa terapêutica (1-5 mg/L)	Estudo clínico retrospectivo
DOLTON <i>et al.</i> , (2014)	240 pacientes adultos	Austrália	79 pacientes apresentaram concentrações < 2 mg/L	Estudo clínico retrospectivo
LIU & MOULD, (2014)	454 pacientes adultos	EUA	Foi avaliado o MTF em 142 pacientes, 61 obtiveram uma resposta bem-sucedida e 39 não responderam ao tratamento e foram a óbito por outras comorbidades	Estudo prospectivo
HE <i>et al.</i> , (2015)	158 pacientes adultos	China	40 pacientes apresentaram concentrações < 1mg/L e 27 concentrações > 4 mg/L	Estudo clínico retrospectivo

WANG <i>et al.</i> , (2015)	15 pacientes adultos	China	10 pacientes obtiveram uma resposta clínica completa ou parcial, os outros 5 ficaram fora da faixa terapêutica (1-5 mg/L)	Estudo observacional prospectivo
CABRAL-GALEANO <i>et al.</i> , (2015)	52 pacientes adultos	Espanha	10 pacientes apresentaram concentrações abaixo e 6 acima da faixa terapêutica (1-5 mg/L)	Estudo clínico retrospectivo
BOAST <i>et al.</i> , (2016)	55 pacientes pediátricos (idade média: 10,5 anos)	Austrália	Foi avaliado o MTF em 44 pacientes, 25 apresentaram concentrações abaixo e 12 acima da faixa terapêutica (1-5 mg/L)	Estudo clínico retrospectivo
CHEN <i>et al.</i> , (2016)	44 pacientes adultos	China	17 pacientes apresentaram concentrações <1,5 mg/L e 3 pacientes apresentaram concentrações > 4 mg/L	Estudo clínico retrospectivo
HUURNEMAN, <i>et al.</i> , (2016)	12 pacientes pediátricos (5 a 10 anos)	Holanda	10 das 12 crianças vieram a óbito. 3 devido a aspergilose invasiva, e o restante devido a outras comorbidades	Estudo clínico retrospectivo
YI <i>et al.</i> , (2017)	122 pacientes adultos	EUA	134 amostras estavam na faixa terapêutica; 65 amostras com concentrações < 1mg/L e 61 com concentrações > 5 mg/L	Estudo clínico retrospectivo
LIU <i>et al.</i> , (2017)	107 pacientes pediátricos (< 12 anos)	China	52 pacientes apresentaram concentrações < 1mg/L e 4 pacientes apresentaram concentrações > 5,5 mg/L	Estudo clínico retrospectivo
RICHARDS <i>et al.</i> , (2017)	140 pacientes adultos	EUA	Foi avaliado o MTF em 138 pacientes, 65 apresentaram concentrações abaixo e 16 acima da faixa terapêutica (2-5 mg/L)	Estudo prospectivo
PERREAULT <i>et al.</i> , (2019)	128 pacientes adultos	EUA	73 pacientes apresentaram concentrações < 1,5 mg/L e 6 > 3,5 mg/L	Estudo prospectivo

Em relação aos aspectos farmacocinéticos, o VCZ possui absorção completa, contudo sua eliminação segue uma farmacocinética não linear, ou seja, os parâmetros farmacocinéticos são dose-dependentes (ASHBEE *et al.*, 2014). Isso foi visto em todos os estudos avaliados. Tal fato pode estar provavelmente associado com a saturação do metabolismo hepático, que conseqüentemente prolonga o tempo de meia vida do fármaco no organismo, aumentando assim a área sob a curva (ASC). Além disso, a farmacocinética não linear também está associada a fatores como a idade, doença hepática concomitante, interação medicamentosa e capacidade de metabolizar o VCZ através da enzima CYP2C19 devido o polimorfismo no gene que codifica esta enzima (LAZARUS *et al.*, 2002).

O VCZ é extensivamente metabolizado pelo fígado através da CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4 o que representa uma importante variabilidade interindividual nos níveis plasmáticos de acordo com a atividade destas enzimas mesmo em indivíduos saudáveis (LAZARUS *et al.*, 2002; JOHNSTON, 2003; HE *et al.*, 2015). He e colaboradores (2015) em um estudo retrospectivo com 158 pacientes adultos que avaliou os efeitos dos polimorfismos da CYP3A4 e observou que pacientes com alelo rs4646437 apresentaram maiores concentrações plasmáticas de VCZ.

Em um estudo retrospectivo realizado na Austrália, Dolton e colaboradores (2012) observaram uma tendência de baixa biodisponibilidade nos pacientes metabolizadores rápidos do CYP2C19 sugerindo que a expressão do CYP2C19 na parede intestinal pode reduzir a exposição

ao VCZ. Adicionalmente, no estudo prospectivo observacional de Kim *et al.* (2011) os polimorfismos genéticos do CYP2C19 resultam em diferentes taxas de metabolismo do VCZ, isto é, concentrações de VCZ 4 e 2 vezes maiores foram encontradas em pacientes com polimorfismo. Além disso, foi observado que as distribuições dos genótipos do CYP2C19 variam em diferentes grupos raciais, e tais resultados também foram relatados no estudo de coorte de YI *et al.* (2017).

Liu e colaboradores (2017) em um estudo retrospectivo na China verificaram que os pacientes asiáticos têm uma proporção maior de metabolizadores lentos do CYP2C19 em comparação com caucasianos ou africanos, também relatado por um estudo prospectivo nos EUA. As frequências de polimorfismos no CYP2C19 foram estimadas em 2,2% em caucasianos, em comparação com 13,7% em pacientes de origem chinesa (LIU *et al.*, 2017; PERREAULT *Et al.*, 2019). Dolton e colaboradores (2014) demonstraram que as doses normalmente prescritas de VCZ resultam em baixos níveis terapêuticos em muitos pacientes sem Alelos LoF (*Lost of Function*) da CYP2C19, sugerindo a necessidade de doses mais elevadas, no entanto, em pacientes com atividade da CYP2C19 reduzida, foram observados altos níveis terapêuticos de VCZ. Essas descobertas sustentam o papel essencial do monitoramento terapêutico do VCZ.

Além do polimorfismo enzimático, outras condições clínicas, tais como, obesidade, gestação, extremos de idade, interações medicamentosas, doença hepática e renal, processo inflamatório e hábitos de vida também podem alterar a farmacocinética e devem ser considerados na individualização dos regimes de dose constantes na posologia e na bula do medicamento (WANG *et al.*, 2015; DOLTON *et al.*, 2014; ALLEGRA *et al.*, 2018; LAZARUS *et al.*, 2002). Além disso, a biodisponibilidade oral do VCZ em pacientes pediátricos é menor quando comparada aos adultos, com redução adicional quando coadministrados com alimentos (ALLEGRA *et al.*, 2018).

No estudo de He e colaboradores (2015) foi observado que a idade, peso corporal, função hepática, função renal e uso de medicações concomitantes ao VCZ (inibidoras ou indutoras do CYP2C19, CYP2C9 ou CYP3A4) influenciaram na concentração plasmática de VCZ. Adicionalmente, Kim *et al.* (2011) observou que a farmacocinética do VCZ pode ser afetada por alterações da terapia intravenosa para a oral, isto é, na transição da administração IV para via oral, as concentrações plasmáticas máximas após a administração oral foram inferiores às obtidas após a administração IV, variando entre 63% e 90%.

No estudo de Dolton e colaboradores (2012) a análise de regressão múltipla da concentração de VCZ identificou associações entre aumento do peso do paciente, administração oral de VCZ e coadministração de fenitoína ou rifampicina a concentrações significativamente reduzidas, bem como observaram associações entre o aumento da idade do paciente e coadministração de inibidores da bomba de prótons e concentrações aumentadas. Neste contexto, é importante destacar que durante o tratamento com VCZ, as interações medicamentosas devem ser investigadas e acompanhadas uma vez que o citocromo P450 (CYP3A4) tem um papel importante no metabolismo de diferentes fármacos.

Vanstraelen e colaboradores (2014) investigaram a influência da hipoalbuminemia na farmacocinética do VCZ. Embora apenas 50% do VCZ é ligado a proteínas plasmáticas, a hipoalbuminemia pode alterar os níveis de ligação do VCZ a albumina, provavelmente devido ao metabolismo hepático saturado. O aumento dos níveis da concentração plasmática livre de VCZ em pacientes com hipoalbuminemia grave pode provocar efeitos adversos, mesmo quando os níveis da concentração plasmática de VCZ total estejam dentro do intervalo de referência. Assim, é necessário o ajuste de doses em pacientes que apresentam hipoalbuminemia para evitar efeitos adversos associados ao VCZ.

Em geral, o VCZ é um antifúngico bem tolerado, no entanto, alguns efeitos adversos como hepatotoxicidade, fotosensibilidade, erupções cutâneas e distúrbios visuais foram relatados e relacionados a altas concentrações séricas e, como resultado, o monitoramento terapêutico de medicamentos é essencial (KIM *et al.*, 2011; DOLTON *et al.*, 2012; DOLTON *et al.*, 2014; NEELY *et al.*, 2016). Um estudo retrospectivo multicêntrico envolvendo sete hospitais na Austrália teve como objetivo investigar a relação entre as concentrações plasmáticas de VCZ, desfechos clínicos e efeitos adversos. Os efeitos adversos relacionados à neurotoxicidade (alucinações visuais e auditivas) ocorreram com mais frequência em concentrações de VCZ acima de 5 mg/L (32% pacientes) comparado com pacientes com concentrações menores que 5 mg/L (1,2% dos pacientes) (DOLTON *et al.*, 2012). Tais resultados confirmam os dados relatados no estudo de Kim *et al.*, (2011), no qual avaliaram a toxicidade ao VCZ em 25 pacientes em tratamento, e destes, 32% apresentaram eventos adversos graves, como hepatotoxicidade e neurotoxicidade.

Boast e colaboradores (2016) em um estudo com pacientes pediátricos relataram que das 55 crianças avaliadas, 25,5% apresentaram efeitos adversos clínicos. Reações cutâneas fotossensíveis foram as mais frequentes ocorrendo em 11 crianças e hepatotoxicidade em 7 pacientes. Recente estudo realizado por Perreault *et al.*, (2019) observou efeitos adversos apenas em 7,6% dos 128 pacientes, o que é menor que o relatado na literatura. Esta baixa taxa de eventos adversos pode ser o resultado do uso de uma dose inicial padronizada em vez de uma dosagem baseada em peso, acompanhamento do tratamento com MTF e o uso da Diretriz de modificação da dose do VCZ, isto é, foi padronizado que os níveis plasmáticos devem estar na faixa de 1-4 mg/L.

As concentrações plasmáticas baixas de VCZ estão associadas a uma falha no tratamento, enquanto concentrações elevadas são sugestivas de um aumento na probabilidade de efeitos adversos ou toxicidade (ANDES *et al.*, 2009). Assim, após a administração de uma dose fixa a uma população de pacientes, a resposta observada ao tratamento farmacológico pode ser extremamente variável (CABRALGALEANO *et al.*, 2015). A *British Society for Medical Mycology* (BSMM) reconhece que resultados clínicos de pacientes que fizeram uso de VCZ com monitoramento dos níveis de plasmáticos é significativamente superior ao grupo que não utilizou essa abordagem. Além disso, recomenda para pacientes adultos uma dose inicial para via intravenosa (IV) de 4-6 mg/Kg duas vezes ao dia. Nas administrações orais, a dose de manutenção é 9 mg/kg duas vezes ao dia, contudo é recomendada uma dose de ataque de 9 mg/Kg no primeiro dia, seguida de 8 mg/Kg no segundo dia, ambas duas

vezes ao dia. Não há diretrizes atuais para ajuste de dose do VCZ em pacientes pediátricos, bem como existem poucos estudos que descrevem o método de ajuste da dose nestes pacientes, sendo que em geral, o ajuste de dose fica a critério do corpo clínico, sendo normalmente ajustado de forma empírica ou com base no peso corporal (ASHBEE *et al.*, 2014).

O estudo de Chen e colaboradores (2016) avaliou diferentes doses (100, 200 e 300 mg duas vezes ao dia) de VCZ por via oral e IV para obtenção de concentrações terapêuticas mínimas. Os resultados mostraram que os regimes de dosagem ideais foram 300 mg administrados duas vezes ao dia por via oral ou 200 mg duas vezes ao dia IV para infecção por *Aspergillus* spp. O estudo também mostrou que 200 mg de VCZ IV ou via oral duas vezes por dia seria ideal para tratar infecção por *Candida* spp. (CHEN *et al.*, 2016). Richards e colaboradores (2017) observaram que foi necessário o ajuste de dose para baixo em 30% dos pacientes que utilizaram doses altas de VCZ (12mg/Kg/dia) a fim de manter os níveis plasmáticos na faixa terapêutica de 2-5 mg/L.

Cabral-Galeano *et al.* (2015) relatou que na primeira determinação do MTF, 16 dos 52 pacientes apresentaram níveis de VCZ fora da faixa terapêutica recomendada. Enquanto Boast *et al.* (2016) observou que dos 44 pacientes que participaram do estudo que tiveram MTF realizado no tempo correto, 52,3% atingiram pelo menos uma concentração terapêutica, 56,8% apresentaram ao menos uma concentração baixa e 27,3% ao menos uma concentração alta. No estudo de Yi *et al.* (2017) foi observado que 46% de todos os níveis de VCZ medidos estavam fora do intervalo terapêutico. Em Dolton *et al.* (2012) uma maior taxa de falha do tratamento foi observada em pacientes com infecção fúngica invasiva comprovada ou provável (20,9%), sendo que a concentração de VCZ foi menor nos casos de falha do tratamento comparado aos casos de sucesso do tratamento (0,9 vs 2,0 mg/L).

No estudo retrospectivo de He *et al.* (2015), dos 158 pacientes que foram incluídos, 40 apresentaram concentrações plasmáticas de VCZ baixas, 91 concentrações normais e 27 concentrações altas. Já no estudo de Chen *et al.* (2016) entre os 44 pacientes que receberam o VCZ para o tratamento de infecção fúngica invasiva comprovada, a eficácia foi observada em 75% dos pacientes. Neste sentido, todos esses dados apresentados corroboram com a importância clínica de realizar o monitoramento individual do VCZ, a fim de obter uma concentração plasmática adequada para o tratamento.

No estudo de retrospectivo de Boast e colaboradores (2016) foram revisados os registros médicos de 55 crianças imunocomprometidas que receberam tratamento com VCZ. Destes pacientes, apenas 52,3% das crianças avaliadas apresentavam ao menos um nível terapêutico alcançado, o que demonstrou a necessidade de ajuste de dose e falta de protocolos que possam ser utilizados como referência ao ajuste do tratamento pediátrico. Neste contexto, Liu e colaboradores (2017) observaram com os resultados de monitoramento terapêutico do VCZ em 107 crianças chinesas, que uma dose IV de 5-7 mg/kg aumenta significativamente a chance de atingir a concentração-alvo em comparação com uma dose de 3-5 mg/kg comumente administrada na prática pediátrica.

A concentração média e pico de concentração encontrados no estudo de Kim *et al.* (2011) foi de 2,93 mg/L e 4,76 mg/L respectivamente. Concentrações menores de 1 mg/L foram detectadas em 16% dos pacientes e menores de 6 mg/L em 20% dos pacientes. No estudo retrospectivo de Dolton *et al.* (2012) a concentração média de VCZ foi de 1,4 mg/L e a dose de manutenção do VCZ foi de 6,1 mg/kg ao dia. Entre os 170 pacientes que receberam VCZ para o tratamento de uma infecção fúngica suspeita ou confirmada, o resultado do tratamento foi avaliado em 163 pacientes, no qual 15,3% pacientes apresentaram falha na terapia e foi observado que a concentração plasmática de VCZ foi significativamente menor nestes pacientes (0,9 mg/L) comparados com os pacientes que apresentaram melhora clínica (2,1 mg/L).

Em um estudo retrospectivo em pacientes pediátricos nos EUA foi observado um benefício significativo na sobrevivência dos pacientes quando as concentrações mínimas de VCZ foram de 1 mg/L. Este estudo confirmou que a farmacocinética do VCZ em crianças é altamente variável, particularmente com as formulações entéricas e sugere, que as concentrações de VCZ sejam medidas e a dose ajustada para manter os níveis plasmáticos no momento de vale de pelo menos 1 mg/L (NEELY *et al.*, 2010).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados dos estudos da literatura indicam a necessidade de dosagem individualizada de VCZ para melhorar a eficácia do tratamento em pacientes com infecções fúngicas, devido principalmente, que a maioria desses pacientes são mais vulneráveis a reações adversas e possuem outras comorbidades que afetam a farmacocinética do VCZ. Além disso, foi observado nos estudos que, em geral, mesmo utilizando uma dose padrão de VCZ, a concentração plasmática pode estar fora da faixa terapêutica, sendo o monitoramento do VCZ essencial para um tratamento terapêutico bem-sucedido, através da prevenção de toxicidade relacionada ao fármaco e a resistência aos antifúngicos, além de reduzir o tempo de hospitalização, bem como os custos com o tratamento do paciente.

REFERÊNCIAS

ALLEGRA, S. *et al.* Therapeutic drug monitoring of voriconazole for treatment and prophylaxis of invasive fungal infection in children. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 84, n. 1, p. 197-203, 2018.

ANDES, D. *et al.* Antifungal therapeutic drug monitoring: established and emerging indications. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 53, n. 1, p. 24-34, 2009.

ASHBEE, H. *et al.* Therapeutic drug monitoring (TDM) of antifungal agents: guidelines from the British Society for Medical Mycology. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 69, n. 5, p. 1162-1176, 2014.

BELLMANN, R. & SMUSZKIEWICZ, P. Pharmacokinetics of antifungal drugs: practical implications for optimized treatment of patients. **Infection**, v. 45, n. 6, p. 737-779, 2017.

BOAST, A. *et al.* Voriconazole dosing and therapeutic drug monitoring in children: Experience from a paediatric tertiary care centre. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 71, n. 7, p. 2031-2036, 2016.

CABRAL-GALEANO, E. *et al.* Clinical usefulness of therapeutic drug monitoring of voriconazole in a university hospital. **Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica**, v. 33, n. 5, p. 298-302, 2015.

CHEN, L. *et al.* Optimization of voriconazole dosage regimen to improve the efficacy in patients with invasive fungal disease by pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis. **Fundamental and Clinical Pharmacology**, v. 30, n. 5, p. 459-465, 2016.

DOLTON, M.J. *et al.* Multicenter study of voriconazole pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 56, n. 9, p. 4793-4799, 2012.

DOLTON, M.J. *et al.* Understanding variability with voriconazole using a population pharmacokinetic approach: implications for optimal dosing. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 69, n. 6, p. 1633-1641, 2014.

HE, H. R. *et al.* Effects of CYP3A4 polymorphisms on the plasma concentration of voriconazole. **European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases**, v. 34, n. 4, p. 811-819, 2015.

JOHNSTON, A. The pharmacokinetics of voriconazole. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 56 (Suppl 1), 2003.

KIM, S. H. *et al.* Voriconazole-related severe adverse events: Clinical application of therapeutic drug monitoring in Korean patients. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 15, n. 11, p. e753-e758, 2011.

LAZARUS, H.M. *et al.* Safety and pharmacokinetics of oral voriconazole in patients at risk of fungal infection: a dose escalation study. **The Journal of Clinical Pharmacology**, v. 42, n. 4, p. 395-402, 2002.

LIU, L. *et al.* Dose optimisation of voriconazole with therapeutic drug monitoring in children: a single-centre experience in China. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 49, n. 4, p. 483-487, abr. 2017.

LIU, P.; MOULD, D. R. Population Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Analysis of Voriconazole and Anidulafungin in Adult Patients with Invasive Aspergillosis. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 58, n. 8, p. 4727-4736, 2014.

HUURNEMAN, L.J. *et al.* Pharmacodynamics of voriconazole in children: Further steps along the path to true individualized therapy. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 60, n. 4, p. 2336-2342, 2016.

MEERSSEMAN, W. *et al.* Invasive aspergillosis in critically ill patients without malignancy. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 170, n. 6, p. 621-625, 2004.

NEELY, M. *et al.* Voriconazole pharmacokinetics and pharmacodynamics in children. **Clinical Infectious Diseases**, v. 50, n. 1, p. 27-36, 2010.

PATTERSON, T.F. *et al.* Practice guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. **Clinical Infectious Diseases**, v. 63, n. 4, p. e1-e60, 2016.

PETRIKKOS, G., SKIADA, A. Recent advances in antifungal chemotherapy. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 30, n. 2, p. 108-117, 2007.

PERREAULT, S. *et al.* Evaluating a voriconazole dose modification guideline to optimize dosing in patients with hematologic malignancies. **Journal of Oncology Pharmacy Practice**, v. 25, n. 6, p. 1305-1311, 2019.

RICHARDS, P. G. *et al.* Therapeutic drug monitoring and use of an adjusted body weight strategy for high-dose voriconazole therapy. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 72, n. 4, p. 1178-1183, 2017.

VANSTRAELEN, K. *et al.* Impact of hypoalbuminemia on voriconazole pharmacokinetics in critically ill adult Patients. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 58, n. 11, p. 6782-6789, 2014.

WANG, T. *et al.* Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of oral voriconazole in patients with invasive fungal infections. **Pharmacotherapy**, v. 35, n. 9, p. 797-804, 2015.

YI, W. M. *et al.* Voriconazole and posaconazole therapeutic drug monitoring: A retrospective study. **Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials**, v. 16, n. 1, p. 1-14, 2017.