



NOVAS FORMAS COMERCIAIS DE ANFOTERICINA B

NEW COMMERCIAL FORMULATIONS OF AMPHOTERICIN B

Cristiana Lima DORA¹

Liliete Canes SOUZA²

RESUMO

A anfotericina B permanece como o padrão ouro para o tratamento de infecções fúngicas invasivas. Para melhorar a eficácia terapêutica desse fármaco e reduzir sua toxicidade aguda e crônica, diversas formulações lipídicas de anfotericina B foram desenvolvidas, entre elas: anfotericina B lipossômica (AmBisome®), complexo lipídico de anfotericina B (ABLC, Abelcet®) e dispersão coloidal de anfotericina B (ABCD, Amphocil®). Essas novas formulações são efetivas em várias infecções fúngicas sistêmicas, incluindo candidíase, aspergilose invasiva, mucormicose, criptococose, fusariose, sendo também eficientes no tratamento de leishmaniose. As três formulações apresentam baixa toxicidade renal, sendo mais seguras que a anfotericina B convencional. Raros são os trabalhos que comparam as formulações lipídicas. Estudos de triagem clínica em ampla escala podem esclarecer a eficácia relativa em várias formas de infecções fúngicas. A presente revisão analisa os dados disponíveis na literatura, faz uma comparação entre as três formulações lipídicas e discute a questão custo e benefício do tratamento para o paciente.

Termos de Indexação: anfotericina B, infecções, micoses.

ABSTRACT

Amphotericin B remains the gold standard for treatment of invasive fungal infections. To improve this drug's efficacy and reduce its acute and chronic

¹ Departamento de Ciências Farmacêuticas, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Catarina. Florianópolis, SC, Brasil.

² Departamento de Análises Clínicas, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Catarina. Campus Universitário, Trindade, 88040-900, Florianópolis, SC, Brasil. Correspondência para/Correspondence to: L.C.SOUZA. E-mail: <liliete@ccs.ufsc.br>.

toxicities, several lipid formulations of the drug have been developed: liposomal amphotericin B (AmBisome®), amphotericin B lipid complex (ABLC, Abelcet®) and amphotericin B colloidal dispersion (ABCD, Amphocil®). These new formulations are effective in various systemic fungal infections including candidiasis, invasive aspergilosis, mucormycosis, cryptococcosis, fusariosis and are also effective in treating leishmaniasis. The three formulations present little renal toxicity and are safer than conventional amphotericin B in this respect. Few data are available comparing these lipid formulations. Large-scale clinical trials may clarify their relative efficacy against various forms of fungal infections. The present bibliographical review analyzes the available data, compares the three lipid formulations to each other, and discusses the treatment's cost and benefit to the patients.

Indexing terms: amphotericin B, infections, mycoses.

INTRODUÇÃO

A anfotericina B é um membro da família dos antibióticos poliênicos de amplo espectro, ativo contra fungos, protozoários e algas, mas não possui efeitos contra bactérias, riquézias e vírus¹. A administração intravenosa desse fármaco é o tratamento de escolha em casos de infecções fúngicas sistêmicas, principalmente quando essas micoses ocorrem em pacientes imunossuprimidos (câncer, transplantes, AIDS) ou envolvem o sistema nervoso central².

A interação desse fármaco com esteróides de membrana promove a formação de poros que

vão alterar a permeabilidade celular e permitir o extravasamento de diversas moléculas intracelulares, como íons e metabólitos, levando à morte celular (Figura 1). A especificidade relativa por fungos foi relacionada à maior afinidade do fármaco pelo ergosterol (esterol da parede celular dos fungos) do que pelo colesterol, que é o principal esterol encontrado na membrana plasmática de células animais².

No entanto, a anfotericina B é um dos fármacos mais tóxicos da terapia antimicrobiana, pois provoca lesões nas células animais semelhantes às causadas nos microorganismos referidos, sendo bastante raro não surgirem efeitos adversos com o seu emprego³.

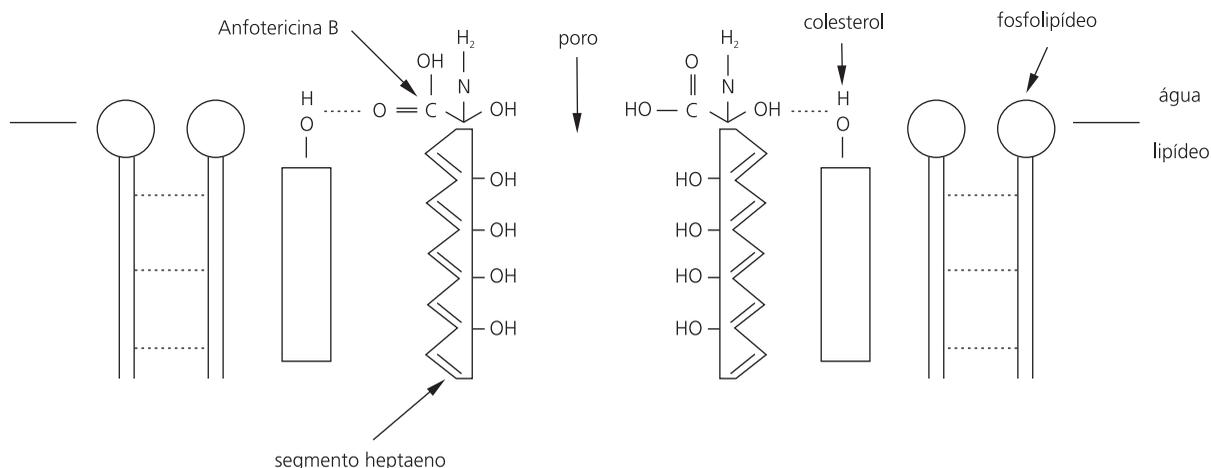


Figura 1. Esquema representativo da formação do poro conseqüente da interação de Anfotericina B com esterol de membrana.

O tratamento com anfotericina B quase sempre resulta em algum grau de disfunção renal que, dependendo da intensidade do comprometimento, pode ser irreversível. Febres e calafrios⁴ ocorrem em quase todos os pacientes, com a temperatura muitas vezes superando os 40°C. A hipocalcemia é outro efeito adverso freqüente e, com o uso prolongado, pelo menos 75% dos pacientes desenvolvem anemia normocrômica normocítica, muitas vezes acompanhada de trombocitopenia, que resulta primariamente da supressão direta da eritropoiese e da formação de plaquetas, causada por toxicidade direta sobre a medula óssea ou redução da capacidade de resposta a eritropoietina, certamente relacionada à falha renal induzida pelo fármaco^{5,6}.

Devido à insolubilidade aquosa da anfotericina B em meio neutro, o que torna difícil a infusão intravenosa, esse fármaco tem sido administrado na forma de dispersão coloidal com desoxicolato de sódio (ABDOC, designado comercialmente como Fungizon®), mas a toxicidade do complexo incentivou tentativas para o desenvolvimento de novas formulações⁷.

Com o intuito de reduzir os efeitos indesejáveis na terapêutica, uma das estratégias propostas para conseguir uma liberação seletiva baseia-se no emprego de vetores de fármacos. Essa técnica tem por objetivo liberar preferencialmente a substância ativa ao nível do órgão ou célula-alvo, permitindo, assim, acentuar os efeitos farmacológicos benéficos e diminuir os efeitos adversos⁸.

A propriedade anfipática da anfotericina B permite a incorporação desse fármaco a lipossomas e formulações lipídicas². No entanto, esses vetores devem cumprir alguns requisitos, como tamanho e forma adequados à via de administração a que se destinam, biocompatibilidade e biodegradabilidade, capacidade adequada de associação com a substância ativa, facilidade de produção em grande escala e condições de esterilidade e estabilidade durante o armazenamento⁹.

Um dos maiores êxitos da utilização clínica dos vetores consiste, sobretudo, no aumento do

índice terapêutico de fármacos cuja utilidade estava limitada devido à sua toxicidade, como no caso da anfotericina B¹⁰.

Três preparações comerciais novas da anfotericina vetorizadas em lipídios foram introduzidas recentemente no mercado: Ambisome® (AB-Lipossoma), Abelcet® (ABLC) e Amphocil® (ABCD). Ainda não foi realizado um estudo comparando diretamente essas formulações, porém estudos em animais e humanos indicaram que as toxicidades tanto renais quanto hematológicas são significativamente reduzidas pelo uso desses novos medicamentos em relação a ABDOC¹¹.

Dessa forma, o presente artigo tem por objetivo realizar uma revisão acerca dessas formulações lipídicas com intuito de esclarecer as vantagens e desvantagens de cada medicamento aos profissionais da área da saúde, para que eles possam fazer a escolha adequada no caso de necessitarem empregar uma das formulações lipídicas de anfotericina B.

A revisão da literatura foi realizada nos bancos de dados Medline, PubMed, Lilacs e Portal da Capes, com o objetivo de fornecer informações relevantes e sintetizadas ao estudo. A procura bibliográfica foi conduzida de forma a selecionar artigos direcionados à redução da toxicidade de anfotericina B em suas diversas formulações, através de estudos em seres humanos, especialmente aqueles referentes a casos clínicos randomizados que comparam ABDOC com as formulações lipídicas ou que comparam as mesmas entre si. Artigos com ensaios *in vitro* ou em modelos experimentais animais foram utilizados quando apresentaram informações complementares.

Ambisome® (AB-Lipossoma)

A formulação de AB-Lipossoma consiste em lipossomas unilamelares (SUV) (Figura 2), com diâmetro que varia entre 50 e 100nm, compostos de fosfatidilcolina hidrogenada de soja (HSPC), colesterol, diestearoilfosfatidilglicerol (DSPG) e

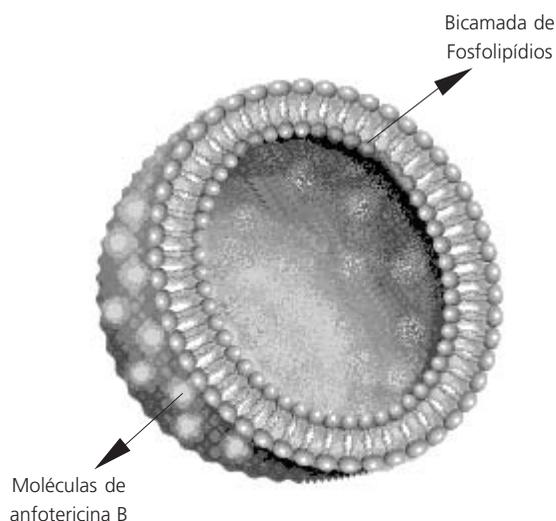


Figura 2. Desenho representativo da estrutura de AB-Lipossoma.

anfotericina B em uma proporção molar de 2:1:0,8:0,4. A concentração de anfotericina B é de 10mol% e o produto final consiste em um pó liofilizado para reconstituição³.

A anfotericina B lipossômica possui um comportamento farmacocinético diferente da anfotericina B convencional (ABDOC) e das demais formulações lipídicas (ABL, ABCD). A partir do momento que o fármaco se encontra agregado às vesículas lipossômicas, ele perde suas características farmacocinéticas e passa a se comportar de acordo com as propriedades do referido complexo lipossômico¹².

A associação estável do fármaco com os lipossomas pode ser confirmada *in vitro* através da incubação de lipossomas com plasma humano, onde foi observado que menos de 5% do medicamento se dissociava dos lipossomas durante um período de incubação de 72 horas. Na incubação com células vermelhas do sangue, observou-se que menos de 1% do fármaco foi liberado dos lipossomas causando lise nas células, o que demonstra a baixa afinidade do AB-Lipossoma pelo colesterol das células dos mamíferos. Em contraste, ABDOC promoveu mais de 90% de lise após duas horas de incubação⁷.

A força da associação fármaco-lipossoma, a estabilidade das vesículas e a falta de afinidade das

mesmas pelo colesterol das células dos mamíferos permitem que a anfotericina B permaneça na circulação por um maior período de tempo, atingindo concentrações plasmáticas mais elevadas do que a anfotericina B convencional⁷.

Experimentos realizados em ratos, coelhos e cachorros demonstraram que uma única dose de AB-Lipossoma resulta em pico plasmático ($C_{máx}$) e área abaixo da curva (AUC) de anfotericina B maiores que com a terapia convencional¹³⁻¹⁵. Em humanos foi observado que o pico plasmático desse fármaco foi maior do que o obtido com ABDOC, o volume de distribuição aparente foi menor e a eliminação renal e fecal foi bastante reduzida¹⁶. Nesse sentido, foi sugerido que o tamanho reduzido das vesículas de AB-Lipossoma possibilitaria que uma grande porção da dose injetada pudesse, inicialmente, escapar à retirada pelo sistema retículo-endotelial (SRE), permitindo que o composto permanecesse na circulação por períodos maiores de tempo. No entanto, a absorção ocorre posteriormente, e à medida que a concentração plasmática de anfotericina B diminui, seus níveis no fígado e no baço aumentam significativamente. Paralelamente, as concentrações de anfotericina B determinadas em amostras de tecidos após autópsia foram maiores no fígado e no baço, e menos de 1% da dose foi recuperada em outros órgãos como pulmão, rim e coração⁷.

Foram realizados dois grandes estudos clínicos randomizados comparando AB-Lipossoma com ABDOC e outro comparando AB-Lipossoma com ABL para terapia empírica. Devido à falta de sensibilidade dos métodos de diagnóstico que estabelecem infecções fúngicas, a terapia empírica tem sido proposta para pacientes com neutropenia febril persistente que não respondem ao tratamento com antibióticos. Nesse tipo de tratamento, o fármaco é administrado em caso de suspeita de infecção fúngica¹⁷.

O primeiro estudo de terapia experimental utilizando AB-Lipossoma (1 e 3mg/kg por dia) comparado com ABDOC (1mg/kg por dia) foi realizado em 338 pacientes¹⁸ e demonstrou

aumento na eficácia e na segurança quando AB-Lipossoma foi administrado, com redução significativa no número de efeitos adversos relacionados à infusão do fármaco.

No estudo de Walsh et al.¹⁹, 343 pacientes foram tratados com AB-Lipossoma (3mg/kg/dia) e 344 com ABDOC (0,6mg/kg/dia). Os resultados demonstraram uma eficácia equivalente, mas uma redução significativa do desenvolvimento de disfunção renal com o uso de AB-Lipossoma quando comparado com ABDOC, sendo que cerca de 50% dos pacientes tratados com ABDOC desenvolveram nefrotoxicidade pelo vigésimo dia de tratamento, enquanto a incidência foi praticamente zero no tratamento com AB-Lipossoma. Isso pode ser atribuído ao fato de que os lipossomas intactos são muito grandes para atravessar a membrana glomerular, dessa forma apenas a anfotericina B que se dissociou de AB-Lipossoma poderia ser captada através dos túbulos renais. A eliminação de anfotericina B *in vivo* 14 vezes menor na terapia com AB-Lipossoma do que com ABDOC sustentaria tal conclusão⁷.

O uso de AB-Lipossoma também possibilitou diminuição de efeitos colaterais, tais como: febre, calafrios, dispnéia, hipotensão e taquicardia, bem como baixa ocorrência de hipocalcemia e de aumento da creatinina sérica^{17,18}. Nesse caso, a necessidade de uso de pré-medicação com clorfeniramina, analgésico e corticoesteróide foi reduzida, sendo esse último contra-indicado devido ao fato de esses fármacos inibirem a fagocitose e, conseqüentemente, reduzirem a resposta à infecção fúngica. A diminuição na frequência de efeitos colaterais agudos pode estar relacionada ao fato de a infusão de AB-Lipossoma ser realizada em um período curto de tempo (uma hora) enquanto infusões de ABDOC são praticadas em períodos que variam entre quatro e seis horas²⁰.

No estudo comparando AB-Lipossoma (3 e 5mg/kg/dia) com ABLC (5mg/kg/dia), realizado com 244 pacientes em terapia empírica, foi relatada semelhança quanto à eficácia e à proteção renal, entretanto as reações febris e calafrios encontraram-se significativamente aumentadas com o uso de ABLC²¹.

Para o tratamento de infecções fúngicas diagnosticadas, foi realizado um estudo randomizado comparando AB-Lipossoma (5mg/kg/dia) e ABDOC (1mg/kg/dia) em pacientes neutropênicos com aspergilose pulmonar. Os resultados do estudo mostraram que uma melhor resposta foi observada nos pacientes tratados com AB-Lipossoma²².

Apesar de todas as vantagens ligadas à administração de AB-Lipossoma, também foram relatados casos de reações anafiláticas ocasionadas pela administração desse medicamento. O primeiro relato foi de dois casos de reação anafilática em pacientes com candidíase sistêmica, e a reação foi relacionada aos componentes lipossômicos, pois após reverter o quadro de anafilaxia, o tratamento antifúngico com ABDOC foi retomado e não houve mais desenvolvimento de reações anafiláticas²³. Também foram relatados os casos de uma criança de dois anos²⁴ e o de um paciente com aspergilose semi-invasiva²⁵ que estavam sendo tratados com AB-Lipossoma e não eram alérgicos à anfotericina B, confirmando a hipótese de a reação ter ocorrido em função dos componentes lipídicos da formulação.

As reações anafiláticas a componentes das formulações lipossômicas têm sido descritas tanto em crianças quanto em adultos e, a fim de evitar esse problema, que pode ser fatal, o tratamento com AB-Lipossoma deve ser realizado com supervisão médica e em hospitais com recursos disponíveis em caso de ocorrência de um evento adverso sério. Além disso, uma dose teste desse medicamento deve ser administrada a fim de verificar a possibilidade de alergia do paciente²⁴.

Em termos de resposta ao tratamento com AB-Lipossoma, estudos demonstraram que esse medicamento apresenta atividade contra candidíase sistêmica, aspergilose, criptococose, além de exercer ação contra a leishmaniose. Esses estudos também demonstraram elevadas taxas de cura e erradicação da infecção fúngica sistêmica com o uso de AB-Lipossoma superiores às taxas observadas com ABDOC²⁰.

Esse medicamento foi aprovado nos EUA em 1997 e é indicado para tratamento de infecções

fúngicas disseminadas, leishmaniose visceral e para a terapia experimental em pacientes com neutropenia febril¹⁶.

Abelcet® (ABLC)

O complexo de lipídios de anfotericina B é composto por estruturas em forma de fita (*ribbon like*) (Figura 3). No ABLC os lipídios dimiristoil fosfatidilcolina (DMPC) e dimiristoil fosfatidilglicerol (DMPG) foram complexados com anfotericina B na proporção de 7:3:10, sendo 33mol% concentração de anfotericina B⁷.

O tamanho relativamente grande das estruturas que compõem o ABLC predispõe sua rápida absorção pelo SRE. Em vista disso, as maiores concentrações de anfotericina B foram encontradas no fígado, baço e pulmões. Em comparação com o ABDOC, níveis muito menores de anfotericina B foram observados no sangue e as concentrações nos rins também foram reduzidas. Os autores sugerem que o fígado possa atuar como um reservatório de anfotericina B, de onde ela é lentamente liberada para a circulação, baseando-se no fato de que o ABLC é captado por macrófagos que armazenam e promovem a degradação do medicamento, permitindo uma liberação lenta e progressiva de anfotericina B²⁶.

A concentração do fármaco no sangue após a administração de ABLC mostrou-se mais baixa do que após a injeção de ABDOC, demonstrando sua rápida distribuição a partir do sangue para os tecidos e para o SRE. O uso de ABLC resultou em níveis plasmáticos de anfotericina B mais baixos ($C_{\text{máx}}$ e AUC) quando comparado com o uso de ABDOC em voluntários saudáveis do sexo masculino²⁷ e HIV positivos⁷.

Walsh et al.²⁸ realizaram um estudo no qual não foram relatadas diferenças entre ABLC e ABDOC em relação à eficácia, mas foi demonstrada uma significativa redução na nefrotoxicidade e também maior incidência de hipóxia com a utilização de ABLC.

Em relação aos efeitos colaterais agudos associados à infusão (febre, calafrios etc.), estudos realizados por Luke & Boyle²⁹ utilizando ABLC demonstraram que os efeitos ocorreram de forma semelhante, porém com menor frequência, comparando com ABDOC. Além disso, os valores de creatinina encontraram-se aumentados em 28% dos pacientes tratados com ABLC, enquanto nos pacientes que fizeram uso de ABDOC essa incidência foi de 48%¹².

Em um estudo para analisar a eficácia clínica de ABLC, foram utilizados 556 pacientes que demonstraram intolerância ou não responderam ao tratamento com ABDOC. O ABLC obteve uma resposta favorável em 67% dos casos de candidíase sistêmica, em 42% dos casos de aspergilose e em 71% dos casos de mucormicose¹². Walsh et al.³⁰ confirmaram esses dados em crianças, sendo que foi obtida resposta favorável em 70% dos casos. Outro estudo demonstrou conclusão similar em 86% dos casos de meningite criptocócica em pacientes HIV positivos³¹.

A formulação ABLC foi aprovada em 1995 pelo *Food and Drug Administration*, EUA (FDA), sendo indicada para o tratamento de infecções fúngicas invasivas em pacientes refratários ou intolerantes a terapia com ABDOC³².

Amphocil® (ABCD)

ABCD é um complexo estável de anfotericina B e sulfato de colestera sódica em uma proporção molar de 1:1. Os dois componentes⁷ formam uma dispersão coloidal contendo partículas em forma de disco (Figura 3) com um diâmetro aproximado de 122nm e espessura de 4nm.

A dispersão coloidal formada, como acontece com as outras formulações lipídicas, impede que a anfotericina B seja transferida para as células dos mamíferos, propiciando redução na toxicidade. As partículas coloidais em forma de disco do ABCD não se ligam ou interagem com as proteínas do plasma ou células do sangue. Testes *in vitro* mostraram que menos de 3% de ABCD estão associados às

lipoproteínas, demonstrando a baixa afinidade de ABCD para com o colesterol³.

A ABCD é retirada rapidamente da circulação pelo SRE, dessa forma, as maiores concentrações foram encontradas no baço e, principalmente, no fígado. Um estudo realizado em cães mostrou que 50% a 90% do fármaco permaneceram no fígado e no baço dois dias após o término de um tratamento de duas semanas³. Outros trabalhos demonstraram concentrações de anfotericina B nos rins, pulmões e no cérebro menores que com ABDOC¹².

Em um estudo de terapia empírica randomizado duplo-cego envolvendo 213 pacientes e utilizando doses diárias de 4mg/kg de ABCD e 0,8mg/kg de ABDOC durante 14 dias, observou-se que não houve diferenças em relação à resposta terapêutica, mas que houve redução da nefrotoxicidade com a utilização de ABCD³³.

A eficácia clínica do ABCD foi também avaliada em 572 pacientes que apresentavam um quadro de micose invasiva e problemas relacionados ao uso de ABDOC (nefrotoxicidade ou insuficiência renal). O ABCD mostrou-se eficaz contra candidíase, aspergilose, mucormicose, além de apresentar atividade nos casos de leishmaniose visceral, com uma taxa de 90% de cura após cinco dias de tratamento¹².

Outro estudo randomizado comparando ABCD com ABDOC para o tratamento de aspergilose invasiva foi realizado por Bowden et al.³⁴. O estudo

demonstrou resultados similares quanto à eficácia dos tratamentos, mas a nefrotoxicidade foi reduzida nos pacientes tratados com ABCD.

No entanto, um dos principais problemas relacionados à administração de ABCD consistiu no fato de esse medicamento estar relacionado à maior incidência de efeitos adversos agudos (hipóxia e calafrios) do que ABDOC³⁴. De acordo com os estudos, calafrios ocorreram em 94% dos pacientes tratados com ABCD, hipotensão em 25%, náuseas em 31% e taquicardia em 44%. Além disso, foi necessário o uso de pré-medicação com anti-histamínicos (75%), hidrocortisona (56%) e morfina (37%) e, em alguns pacientes, o tratamento com ABCD teve que ser interrompido²⁰.

A formulação ABCD foi aprovada nos EUA em 1996 e é indicada para o tratamento de aspergilose invasiva em pacientes nos quais a terapia com ABDOC tenha falhado, em pacientes com comprometimento renal e para aqueles que não toleram o tratamento com ABDOC devido à sua toxicidade³⁵.

Comparação entre formulações

Conforme pode ser observado (Tabela 1), as três formulações diferem na estrutura, forma, tamanho, composição lipídica e conteúdo de anfotericina B, além da letalidade, em camundongos, ser significativamente diminuída quando

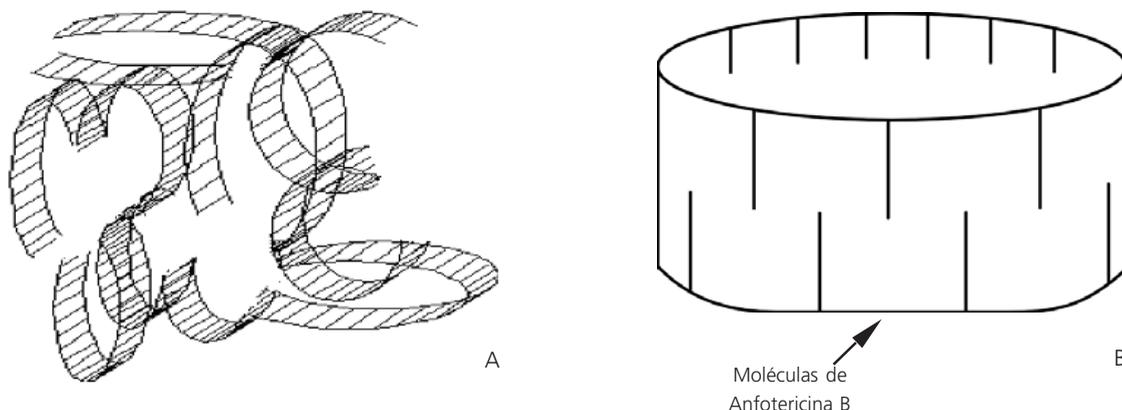


Figura 3. Desenho representativo da estrutura de ABLC (A) e ABCD (B).

Tabela 1. Formulações de anfotericina B.

Produto	Composição	Estrutura	Diâmetro	DI ₅₀ (mg/kg)	Dose (mg/kg)
Fungizone®	Desoxicolato - AB	Dispersão Coloidal	Aprox. 1µm	2	0,5-1,0
Ambisome®	HSPC - Colesterol - DSPG - AB	Lipossomas SUV	50 - 100nm	175	3,0
Abelcet®	DPMC - DMPG - AB	Fita de Lipídios	2 - 5µm	40	5,0
Amphocil®	SDS - AB	Disco de Lipídios	122 por 4nm	38	3,0-4,0

AB= anfotericina B; HSPC= fosfatidilcolina hidrogenada de soja; DSPG= diesteiroilfosfatidilglicerol; DPMC= dimistrol fosfatidilcolina; DMPG= dimistrol fosfatidilglicerol; SDS= sulfato de colesterol sódica; SUV= vesículas unilamelares pequenas.

Fonte: Fukui et al.³⁶.

comparada à de ABDOC³⁶. Essas diferenças de tamanho e natureza estão intimamente ligadas aos diferentes perfis farmaco-cinéticos de cada formulação. O tamanho de partícula relativamente maior de ABLC e ABCD causa uma captura extensiva desses fármacos pelo SRE, resultando em uma retirada da circulação que é cerca de 40 vezes mais rápida para ABLC e 10 vezes para ABCD quando comparados com AB-Lipossoma. O volume de distribuição reflete essas diferenças relativas de retirada³⁷.

Em função dessa rápida captação pelo SRE, foram desenvolvidos lipossomas de anfotericina B estabilizados com polietilenoglicol (PEG) e nanoesferas lipídicas de anfotericina B. Estudos demonstraram que essas novas preparações foram efetivas no tratamento antifúngico utilizando-se doses muito inferiores quando comparadas com AB-Lipossoma, ABLC e ABCD^{7,36}.

As três formulações lipídicas necessitam de uma maior quantidade de anfotericina B para produzir uma eficácia semelhante a ABDOC, no entanto, isso não representa um problema, uma vez que AB-Lipossoma, ABLC e ABCD causam redução na toxicidade renal, principal fator limitante na dosagem de anfotericina B na formulação ABDOC⁷.

Uma visão geral da farmacocinética clínica dessas novas formulações indica que após doses iguais de 5mg/kg de ABCD, ABLC e AB-Lipossoma, observa-se que AB-Lipossoma apresenta uma C_{máx} mais elevada, com níveis de anfotericina B entre 25 e 50 vezes maiores do que as outras duas formulações lipídicas e a AUC foi de 14 e 44 vezes maior quando utilizado AB-Lipossoma³⁷. No entanto, o conhecimento sobre esses dados ainda é limitado, pois as

informações a respeito da farmacocinética dessas preparações sob condições clinicamente relevantes, como em pacientes com doença renal ou hepática ou em populações muito jovens ou muito idosas, ainda são insuficientes.

Nenhum estudo comparativo entre as três formulações lipídicas e anfotericina B convencional foi realizado em humanos; existe apenas um estudo em camundongos comparando diretamente as formulações³⁸. Nesse estudo, os autores compararam as várias formulações de anfotericina B (ABDOC 0,8mg/kg/dia; ABCD 0,8mg/kg/dia; AB-Lipossoma 4mg/kg/dia e ABLC 8 mg/kg/dia) para o tratamento de aspergilose sistêmica. Os resultados mostraram que todas as formulações prolongaram o tempo de sobrevivência dos animais, sendo que AB-Lipossoma apresentou o resultado mais próximo de ABDOC. ABCD e ABLC foram menos eficazes ou equivalentes dependendo da severidade da infecção. Embora altas doses possam ser administradas, nenhuma formulação lipídica mostrou superioridade significativa em relação à eficácia quando comparadas entre si ou mesmo com ABDOC.

Em humanos, os efeitos adversos mais comuns relacionados à infusão de ABDOC são febre, calafrios e tremores, e para prevenir essas reações, normalmente são utilizadas pré-medicações como analgésicos, difenidramina e corticoesteróides²⁶.

Estudos demonstraram que, na ausência de pré-medicação, a incidência de efeitos adversos relacionados à infusão devida à administração de ABLC foi similar, porém os efeitos foram menos frequentes do que os observados com a administração de ABDOC²⁶. Em relação ao ABCD, a incidência dessas reações foi elevada, sendo que a hipóxia e

os tremores foram mais freqüentes do que com a ABDOC²⁰. Por outro lado, a incidência dos efeitos adversos relacionados à infusão ocorreu com menor freqüência com a administração de AB-Lipossoma^{18,19}.

Foi observado que a hipocalcemia se apresenta reduzida com a utilização de AB-Lipossoma e aumentada com o uso prolongado de ABCD. No entanto, reações anafiláticas foram relatadas apenas com o uso de AB-Lipossoma, provavelmente provocadas pelos componentes lipossomais da formulação^{20,23-25}.

Avaliações da toxicocinética (perfil de concentração plasmática em função do tempo e concentrações nos tecidos) relacionadas aos perfis toxicológicos mostraram que a administração das formas lipídicas e lipossômicas de anfotericina B resultaram em menor toxicidade quando comparadas à administração de ABDOC. Alguns efeitos tóxicos ainda foram observados, mas todas as formulações apresentaram reduzida nefrotoxicidade, caracterizada como principal fator limitante para administração de anfotericina B⁷.

Entre as infecções para as quais essas novas formulações são indicadas, pode-se destacar as infecções fúngicas invasivas, como a aspergilose invasiva, além de AB-Lipossoma exercer efeito contra a leishmaniose e também ser indicado para a terapia empírica em pacientes neutropênicos. ABLC, ABCD e AB-Lipossoma são aprovados para tratamento de segunda linha em pacientes intolerantes ou refratários à terapia com ABDOC^{16,32,35}.

Custo do tratamento e benefícios proporcionados aos pacientes

A comparação direta do custo entre os tratamentos torna-se muito difícil uma vez que os dados disponíveis são insuficientes para definir a

dosagem total requerida e a duração necessária do tratamento para resolução das micoses. A Tabela 2 descreve os custos aproximados dos tratamentos com ABDOC e com as três formulações lipídicas durante um mês, para uma criança de 30kg e um adulto de 70kg⁴. Embora as formulações lipídicas sejam mais bem toleradas pelos pacientes, sua aquisição custa muitas vezes mais do que a de ABDOC.

No entanto, o custo/benefício dos tratamentos representa uma consideração importante na escolha das respectivas terapias. Os pacientes que fazem uso de ABDOC apresentam sérios problemas de nefrotoxicidade e hipopotassemia, e para sua administração é necessário utilizar medicamentos que amenizem os efeitos colaterais relacionados com a infusão.

Com a utilização das formulações lipídicas, a função renal se mantém próxima da normalidade e os efeitos adversos são diminuídos. Além disso, a administração dessas formulações pode ser feita em um tempo menor (aproximadamente uma hora) quando comparada à forma convencional (entre três e quatro horas) e no caso de AB-Lipossoma, um menor número de episódios de reações adversas decorrentes da infusão intravenosa foi observado. Por isso, no custo final do tratamento deve ser levada em conta a diminuição da necessidade de suplementação de potássio, do uso de pré-medicação para amenizar os efeitos adversos do fármaco e também do tempo de internação do paciente, pois a nefrotoxicidade ocasionada pela formulação ABDOC normalmente aumenta em uma semana o tempo de permanência dos pacientes nos hospitais²⁰.

Em vista disso, foi observado que a diminuição de todos os efeitos adversos já citados e a melhora na segurança da administração desse fármaco aumentam o conforto e adesão do paciente ao tratamento.

Tabela 2. Comparação mensal do custo em dólares de tratamentos com formulações de anfotericina B.

	Paciente 30kg (\$)	Paciente 70kg (\$)
ABDOC	55 - 221	129 - 515
ABLC	4 365 - 8 730	10 185 - 20 370
ABCD	5 040 - 10 080	11 760 - 23 519
AB-Lipossoma	10 598 - 17 663	24 728 - 41 213

Fonte: Robison & Nahata⁴.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A anfotericina B é o fármaco de escolha para o tratamento de infecções fúngicas sistêmicas, que é uma das principais causas de morte, principalmente em pacientes imunodeprimidos. Por causa da sua toxicidade, três novas preparações comerciais da anfotericina B baseada em lipídios foram introduzidas recentemente no mercado, porém ainda não foi realizado nenhum estudo clínico comparando as três formulações (AB-liposoma, ABLC e ABCD).

Os dados relatados comprovam que os três medicamentos são eficazes e produzem uma menor nefrotoxicidade quando comparados com ABDOC; no entanto, necessitam de maior dose para atingir uma eficácia semelhante a ABDOC, fato que não foi considerado um problema, pois as formulações lipídicas possibilitam a utilização de maiores doses desse fármaco.

Em relação aos efeitos adversos, observa-se que ABCD apresenta uma maior incidência de reações agudas relacionadas à infusão, principalmente hipóxia, febre e calafrios. Além disso, desenvolve maior grau de hipocalemia em tratamentos prolongados. Quanto ao ABLC, verificou-se que apresenta os mesmos efeitos adversos de ABDOC, porém com menor frequência. Já a terapia com AB-Liposoma demonstrou uma redução significativa na incidência dos efeitos adversos, mas deve-se administrar uma dose-teste do fármaco devido às reações anafiláticas relatadas.

Apesar das vantagens observadas nas formulações, o principal fator que limita sua utilização consiste no alto custo do tratamento. Os valores do tratamento com AB-Liposoma, ABLC e ABCD são similares, porém maiores quando comparados à terapia com ABDOC.

As novas formulações lipídicas surgem como uma alternativa para o tratamento de infecções fúngicas sistêmicas antes inexistente para pacientes que não se adaptavam ao tratamento com a forma convencional.

REFERÊNCIAS

1. Korolkovas A, França FFC. Dicionário terapêutico. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2003.
2. Larabi M, Gulik A, Dedieu JP, Legrand P, Barrat G, Cheron M. New lipid formulation of amphotericin B: Spectral and microscopic analysis. *Biochim Biophys Acta*. 2004; 1664(2):172-81.
3. Bekersky I, Fielding RM, Buell D, Lawrence I. Lipid-based amphotericin B formulations: from animals to man. *Pharm Sci Technol Today*. 1999; 2(6):230-6.
4. Robinson RF, Nahata MC. A comparative review of conventional and lipid formulations of amphotericin B. *J Clin Pharm Therap*. 1999; 24(4):249-57.
5. Khoo SH, Bond J, Denning DW. Administering amphotericin B: a practical approach. *J Antimicrob Chemother*. 1994; 33(2):203-13.
6. Tavares W. Manual de antibióticos e quimioterápicos anti-infecciosos. 2ed. São Paulo: Atheneu; 1996.
7. Hillery AM. Supramolecular lipidic drug delivery systems: From laboratory to clinic. A review of the recently introduced commercial liposomal and lipid-based formulations of amphotericin B. *Adv Drug Del Rev*. 1997; 24:345-63.
8. Barrat GM. Therapeutic applications of colloidal drug carriers. *Pharm Sci Technol Today*. 2000; 3(5):163-71.
9. New RRC. Liposomes: A practical approach. New York: Oxford University Press; 1990.
10. Bellmann R, Egger P, Djanani A, Wiedermann CJ. Pharmacokinetics of amphotericin B lipid complex in critically ill patients on continuous veno-venous haemofiltration. *Int J Antimicrob Agent*. 2004; 23(1):80-3.
11. Williams K, Kearns G. Lipid amphotericin preparations. *Pediatr Infect Dis J*. 2000; 19(6):567-9.
12. Andres E, Tiphine M, Letscher-Bru V, Herbrecht R. Nouvelles formes lipidiques de l'amphotéricine B. *Revue de la littérature. Rev Méd Interne*. 2001; 22(2):141-50.
13. Lee JW, Amantea MA, Francis PA, Navarro EE, Bacher J, Pizzo PA, et al. Pharmacokinetics and safety of a unilamellar liposomal formulation of amphotericin B (AmBisome) in rabbits. *Antimicrob Agents Chemother*. 1994; 38(4):713-8.
14. Bekersky I, Boswell GW, Hiles RM, Fielding RM, Buell DN, Walsh TJ. Safety and toxicokinetics of intravenous liposomal amphotericin B (AmBisome) in beagle dogs. *Pharm Res*. 1999; 16(11):1694-701.
15. Bekersky I, Boswell GW, Hiles RM, Fielding RM, Buell DN, Walsh TJ. Safety and toxicokinetics, and tissue distribution of long-term intravenous liposomal amphotericin B (AmBisome): A 91-day study in rats. *Pharm Res*. 2000; 17(2):1494-502.
16. Bekersky I, Fielding RM, Dressler DE, Lee JW, Buell DN, Walsh TJ. Pharmacokinetics, Excretion, and Mass

- Balance of Liposomal Amphotericin B (Ambisome) and Amphotericin B Deoxycholate in Humans. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002; 46(3):828-33.
17. Klastersky J. Empirical antifungal therapy. *Int J Antimicrob Agents.* 2004; 23(2):105-12.
18. Prentice HG, Hann IM, Herbrecht R. A randomized comparison of liposomal versus conventional amphotericin for treatment of pyrexia of unknown origin in neutropenic patients. *Br Haematol.* 1997; 98(3):711-18.
19. Walsh TJ, Finburg RW, Arndt C, Hiemenz J, Schwartz C, Bodensteiner D, et al. Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med.* 1999; 340(10):764-71.
20. Hann IM, Prentice HG. Lipid-based amphotericin B: a review of the last 10 years of use. *Int J Antimicrob Agents.* 2001; 17(3):161-9.
21. Wingard JR, White MH, Anaissie E, Raffalli J, Goodman J, Arrieta A, et al. A randomized, double-Blind comparative trial evaluating the safety of liposomal amphotericin B versus Amphotericin B lipid complex in the empirical treatment of febrile neutropenia. *Clin Infect Dis.* 2000; 31(5):1155-63.
22. Slavin MA, Szer J, Grigg AP, Roberts AW, Seymour JF, Sasadeusz J, et al. Guidelines for the use of antifungal agents in the treatment of invasive *Candida* and mould infections. *Intern Med J.* 2004; 34(4):192-200.
23. Laing RBS, Milne LJR, Leen CLS, Malcom GP, Steers AJW. Anaphylactic reactions to liposomal amphotericin. *Lancet.* 1994; 344(8923):682.
24. Vaidya SJ, Seydel C, Patel SR, Ortin M. Anaphylactic reaction to liposomal amphotericin B. *Ann Pharm.* 2002; 36(9):1480-1.
25. Lampo N, Spiliopoulos A, Licker M, Tschopp JM. Management of postpneumectomy *Aspergillus* empyema extending into the thoracic wall: A plea for radical surgery and caution when using liposomal amphotericin B. *Interactive Cardiovasc Thorac Surg.* 2003; 2:682-4.
26. Janknegt R, de Marie S, Bakker-Woudenberg LAJM, Crommelin DJA. Liposomal and Lipid formulations of amphotericin B. *Clin Pharm.* 1992; 23(4):279-91.
27. Kan V, Bennett J, Amanthea M, Smolskis M, McManus E, Grasela D, et al. Comparative safety, tolerance and pharmacokinetics of amphotericin B lipidic complex and amphotericin B desoxycholate in healthy male volunteers. *J Infect Dis.* 1991; 164(2):418-25.
28. Walsh TJ, Hiemenz JW, Seibel NL, Perfect JR, Horwith G, Lee L, et al. Amphotericin B Lipid Complex for invasive fungal infections: Analysis of safety and efficacy in 556 cases. *Clin Infect Dis.* 1998; 26(6):1383-96.
29. Luke RG, Boyle JA. Renal effects of amphotericin B lipid complex. *Am J Kidney Dis.* 1998; 31(5):780-5.
30. Walsh TJ, Seibel NL, Arndt C, Harris RE, Dinubile MJ, Reboli A, et al. Amphotericin B lipid complex in pediatric patients with invasive fungal infections. *Pediatr Infect Dis J.* 1999; 18(8):702-8.
31. Sharkey PK, Graybill JR, Johnson ES, Haurath SG, Pollard RB, Kolokathis A, et al. Amphotericin B lipid complex compared with amphotericin B in the treatment of cryptococcal meningitis in patients with AIDS. *Clin Infect Dis.* 1996; 22(2):315-21.
32. Abelcet Injection Drug Information [homepage on the Internet]. 2004 [cited 2004 Jul 8]. Available from: http://www.drugs.com/PDR/Abelcet_Injection.html
33. White MH, Bowden RA, Sandlre ER, Graham ML, Noskin GA, Wingard JR, et al. Randomized, Double-Blind Clinical Trial of Amphotericin B Colloidal Dispersion vs Amphotericin B in the Empirical Treatment of Fever and Neutropenia. *Clin Infect Dis.* 1998; 27(2):296-302.
34. Bowden R, Chandraseker P, White MH, Li X, Pietrelli L, Gurwith M. A Double-Blind Randomized Controlled Trial of Amphotericin B Colloidal Dispersion versus Amphotericin B for the treatment of invasive aspergilose in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis.* 2002; 35(4):359-66.
35. Amphotec Drug Information [homepage on the Internet]. 2004 [cited 2004 Jul 9]. Available from: <http://www.drugs.com/PDR/Amphotec.html>
36. Fukui H, Koike T, Takashi N, Saheki A, Sonoke S, Tomii Y, et al. Comparison of LNS-AmB, a novel low-dose formulation of amphotericin B with lipid nano-sphere (LNS), with commercial lipid-based formulations. *Int J Pharm.* 2003; 267(1-2):101-12.
37. Boswell GW, Buell D, Bekersky I. Ambisome (Liposomal Amphotericin B): a comparative. *Rev J Clin Pharm.* 1998; 38(7):583-92.
38. Clemons KV, Stevens DA. Comparative efficacies of four amphotericin B formulations - Fungizone, Amphotec (Amphocil), AmBisome, and Abelcet: Against systemic urine aspergilose. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004; 48(3):1047-50.

Recebido para publicação em 13 de abril e aceito em 20 de setembro 2004.

