



Protocolo de Atenção à Saúde

Protocolo Clínico para Uso de Anfotericina B

Área(s): Referência Técnica Distrital de Infectologia/DISAH/CATES/SAIS/SES-DF

Portaria SES-DF Nº 0000 de data , publicada no DODF Nº 0000 de data .

1- Metodologia de Busca da Literatura

1.1 Bases de dados consultadas

A pesquisa de dados foi realizada entre **março e abril de 2018 no PubMed (MeSH Database)**. A pesquisa retornou 165 artigos, sendo 23 revisões sistemáticas. Foram considerados preferencialmente os estudos que comparavam ao menos duas apresentações.

1.2 Palavra(s) chaves(s)

Foi feita pesquisa com os seguintes descritores: "amphotericin B", "liposomal amphotericin B" e " amphotericin B lipid complex".

1.3 Período referenciado e quantidade de artigos relevantes

Foram considerados 23 revisões sistemáticas relevantes, entre os períodos de março a abril de 2018.

2- Introdução

A anfotericina B, fármaco descoberto em 1953, ainda permanece como substância fungicida de escolha no tratamento da maioria das micoses sistêmicas que acometem pacientes imunocomprometidos. Mesmo com a sua toxicidade e a introdução de antifúngicos azólicos sistêmicos na década de 1980, a potência, o espectro de ação e os quase 50 anos de experiência clínica asseguram sua efetividade tanto para o tratamento das infecções

fúngicas quanto para a profilaxia fúngica sistêmica em pacientes neutropênicos. A necessidade de se instituírem tratamentos agressivos para as micoses sistêmicas invasivas com dosagens e tempo de tratamento necessariamente mais altos motivou o desenvolvimento de diferentes veículos para a administração de anfotericina B. Dentre eles, o encapsulamento de base lipossômica, a formação de complexos lipídicos e dispersões coloidais destacam-se com os melhores resultados na diminuição da toxicidade e aumento da eficácia terapêutica¹.

Embora as formulações lipídicas tenham demonstrado menor atividade em base de mg/kg, a diminuição da toxicidade permitiu a administração de doses elevadas e tempo de tratamento obtendo-se melhores resultados no tratamento e estimulou a utilização destas preparações¹.

O uso de doses elevadas de anfotericina desoxicolato (AB-DOC), mais efetivas do que as convencionais (acima de 1,0 mg/kg/dia), torna-se limitado pelos efeitos tóxicos, bem como em seu uso profilático. Para circundar estes problemas, desenvolveram-se formulações menos tóxicas e novos métodos para veiculação de anfotericina B (AB). Muitos fármacos têm sido incorporados a lipossomas e alguns destes estudos demonstraram que AB-lipossômico ou AB-emulsão eram tão eficazes quanto AB-DOC no tratamento de infecções fúngicas em animais, sendo ainda menos tóxicas¹.

Desta forma, três formulações lipídicas foram desenvolvidas pela indústria farmacêutica:

- AmBisome, uma preparação lipossômica de vesículas unilamelares pequenas, constituídas de fosfatidilcolina hidrogenada de soja, colesterol, diesteroilfosfatidilglicerol (DMPG) e AB em razão molar de 2:1:0,8:0,4 (AmBisome®, Fujisawa Healthcare Inc., Deerfield, IL), aprovada pelo FDA em 1997;

- ABCD, uma dispersão coloidal de AB em sulfato de colesterila sódica em razão molar de 1:1, formulada em partículas discóides (Amphocil®, Sequuspharmaceuticals Inc., Menlo Park, CA, EUA), aprovada pelo FDA em 1996.

- ABLC, um complexo lipídico com AB de estrutura multilamelar “ribbon-like” constituído de diesteroilfosfatidilcolina (DMPC) e diesteroilfosfatidilglicerol (DMPG) em razão molar de 7:3 com 36 mol% de AB (Abelcet®, The Liposome Company Inc., Princeton, NJ) licenciada no Reino Unido e aprovada pelo FDA em 1995.

Estas formulações diferem na estrutura, forma, tamanho, composição lipídica e conteúdo de AB.

Embora tanto AB-DOC quanto AB lipossômico sejam captados pelos órgãos do sistema reticuloendotelial (SRE), foi observado um acúmulo preferencial da formulação lipossômica no fígado e nos pulmões, em estudo realizado em um paciente com aspergilose invasiva (Heinemann et al., 1997). A captação preferencial dos lipossomas pelo SRE, principalmente fígado, medula óssea (Groll et al., 2000) e baço (Garcia, et al., 2000) pode, em

parte, explicar a incidência de hepatotoxicidade observada após administração de várias doses de AmBisome (Proffit et al., 1991; Lee et al., 1994; Heinemann et al., 1997), acompanhada de diminuição da toxicidade renal e cardíaca (Lee, et al., 1994)¹.

Com o aumento da captação de AB pelos órgãos do SRE, a eficiência terapêutica poderia estar reduzida em outros órgãos, especialmente no tecido renal, muito suscetível a candidíase. Entretanto, isso aparentemente não ocorreu quando foram utilizados lipossomas multilamelares grandes constituídos de fosfolípidos utilizados como veículo para AB, que, mesmo sendo rapidamente removida pelo SRE, permaneceu efetiva no tratamento de candidíase disseminada com grande envolvimento renal (Lopez-Berestein et al., 1983)¹.

Um estudo retrospectivo analisando mais de 500 casos de pacientes idosos imunocomprometidos devido ao tratamento quimioterápico demonstrou a efetividade e segurança de ABLC (complexo lipídico) no tratamento de infecção fúngica invasiva. Pequena incidência de toxicidade renal foi observada no grupo tratado com ABLC, se comparado com pacientes tratados com formulação convencional AB-DOC, cuja concentração de creatinina sérica chegou a duplicar antes do final do tratamento. Os autores puderam demonstrar que ABLC e AB-DOC foram igualmente efetivos, mas que a formulação lipídica pareceu preservar a função renal (Hooshmand-Rad et al., 2005)¹.

Os lipossomas são amplamente captados pelos macrófagos (Van Etten et al., 1998a). Como essas células são infectadas na leishmaniose visceral, Davidson et al. (1991) utilizaram AmBisome (50 mg/dia) em um caso de resistência aos demais agentes terapêuticos convencionalmente empregados. Além do paciente não ter sofrido os efeitos tóxicos de AB, a terapia resultou em resposta clínica favorável e negativação parasitológica (21 dias), fato incomum para um caso refratário à medicação, especialmente quando comparado com outro paciente que recebeu AB-DOC, tendo este respondido mais lentamente à terapia (5 meses para cura). Croft, Davidson e Thornton (1991) relataram um estudo com o mesmo perfil e obtiveram resultados similares¹.

Um estudo clínico randomizado comparando a segurança e eficácia de duas formulações lipídicas de AB foi publicado por Wingard et al. (2000). Duzentos e quarenta e quatro pacientes neutropênicos e com estado febril constante foram tratados com AmBisome (3 ou 5 mg/kg/dia) ou ABLC (5 mg/kg/dia). O tratamento empírico foi bem sucedido em todos os grupos avaliados, mas os pacientes tratados com AmBisome apresentaram menos efeitos colaterais relacionados à infusão como febre, calafrios, tremores, além da significativa redução da incidência de nefrotoxicidade, se comparados aos pacientes tratados com ABLC. Em estudo mais recente, com 75 pacientes leucêmicos, comparando também AmBisome e ABLC, a resposta à terapia foi de 63% e 39% para ABLC e AmBisome, respectivamente. Os autores observaram que o grupo tratado com ABLC apresentou maior ocorrência de efeitos colaterais se comparado com o grupo tratado com a preparação lipossômica, mas este último

grupo apresentou anormalidades na função hepática no final do tratamento (Fleming et al., 2001)¹.

A distribuição de AB nos órgãos difere ao compararmos as várias formulações do antifúngico. Para ABLC, a AB atingiu altas concentrações no fígado, baço e pulmão dos animais e os valores plasmáticos permaneceram bastante reduzidos (Olsen et al., 1991). As concentrações de AB nos rins de animais foram similares tanto para tratados com AmBisome quanto com AB-DOC (Longuet et al., 1991). Não foi observada associação entre disposição alterada do antifúngico e redução de toxicidade, sendo que alguns autores não encontraram diferenças na distribuição de AmBisome e AB-DOC em vários órgãos (Szoka, Milholland, Edwards, 1987). Portanto, o efeito protetor das formulações lipídicas de AB não deve estar relacionado à alteração na farmacocinética do antifúngico e a proteção, possivelmente, deve ocorrer em nível celular, limitando a interação de AB com a membrana das células.

O complexo lipídico da anfotericina B (ABLC) é preparado a partir da anfotericina complexada a dois fosfolipídios, um processo que confere várias propriedades farmacodinâmicas e farmacocinéticas importantes em comparação com a anfotericina B convencional. Os resultados de estudos observacionais retrospectivos e a análise de bancos de dados, incluindo o grande banco de dados Collaborative Exchange of Antifungal Research (CLEAR), mostraram que a ABLC está associada a taxas de resposta de até 80% em pacientes com infecções fúngicas confirmadas e cerca de 60% naqueles tratados empiricamente. A administração intranasal de ABLC para profilaxia de infecção fúngica invasiva em pacientes imunocomprometidos é segura e parece ser uma estratégia de tratamento promissora para o futuro. O ABLC está associado a uma incidência substancialmente menor de nefrotoxicidade do que a anfotericina convencional. Reações relacionadas à infusão também ocorrem com menor frequência do que com a anfotericina convencional e podem ser manejadas usando protocolos de pré-medicação. Quando os custos diretos e indiretos são medidos, o ABLC parece ser menos dispendioso do que a anfotericina convencional. O número de agentes antifúngicos aprovados que são tratamentos eficazes para infecções fúngicas invasivas está aumentando. No entanto, formulações lipídicas de anfotericina, são eficazes e bem toleradas e continuam sendo o padrão de tratamento no tratamento de infecções fúngicas invasivas.²

A eficácia das formulações lipídicas foi demonstrada em doentes neutropênicos com febre de origem desconhecida, candidíase sistêmica, aspergilose invasiva, meningite criptocócica e uma variedade de outras micoses de difícil tratamento, tais como infecções por *Fusarium* sp e *Zygomycetes*. A dose eficaz pode variar de uma formulação para outra e é de 3-5 mg / kg / dia. Todas as formulações são menos nefrotóxicas que a anfotericina B convencional. Em um estudo duplo-cego randomizado, AmBisome 3 ou 5 mg / kg / dia foi menos nefrotóxico e deu menos eventos relacionados à infusão do que Abelcet 5 mg / kg /

dia. O Abelcet induz menos efeitos secundários relacionados com a perfusão do que o Amphotec. Todas as formulações parecem pelo menos tão eficaz como anfotericina B. Em alguns pacientes com micoses com risco de vida que falharam no tratamento ou foram intolerantes à anfotericina B, as formulações lipídicas foram eficazes.³

Em estudos bem controlados, a anfotericina B lipossomal teve eficácia semelhante ao desoxicolato de anfotericina B e ao complexo lipídico de anfotericina B como terapia empírica em pacientes adultos e pediátricos com neutropenia febril.⁴

Foi realizada uma meta-análise por Safdar et al., para avaliar a nefrotoxicidade associada ao complexo lipídico da anfotericina B (ABLC) e à anfotericina B lipossomal. Foram utilizados o banco de dados PubMed MEDLINE e resumos apresentados em reuniões científicas importantes, e identificaram 11 estudos relatados entre 1995 e 2008 que compararam a nefrotoxicidade resultante do uso desses agentes. Oito dos 11 estudos foram incluídos na meta-análise. O teste de Cochran-Mantel-Haenszel foi usado para determinar a razão de chances (OR) e o risco relativo (RR), e o teste de Breslow-Day foi usado para analisar a homogeneidade de ORs em diferentes estudos. Análise de todos os 8 estudos (n = 1160) incluídos na meta-análise mostrou um aumento da probabilidade de nefrotoxicidade em pacientes tratados com ABLC versus L-AmB (OR, 1,75; RR, 1,55), mas houve uma significativa falta de homogeneidade através desses estudos (p <0,001). Após excluir o estudo de Wingard et al, a probabilidade de apresentar nefrotoxicidade foi mais semelhante entre as preparações lipídicas de 2 AmB (OR, 1,31; RR, 1,24; n = 916), particularmente quando a análise incluiu apenas a população de pacientes de resgate relatada por Hachem et al (OR, 1,12; RR 1,09; n = 839); os 7 estudos restantes foram mais homogêneos pelo teste de Breslow-Day (p = 0,054). Nossos resultados sugerem que a nefrotoxicidade é geralmente similar para ABLC e L-AmB em pacientes recebendo terapia antifúngica e profilaxia.⁵

Revisão Sistemática por Kleinberg et. al., analisou o papel da Anfotericina desoxicolato (AmBd) na atualidade e no futuro, em comparação com as novas apresentações lipídicas e afirma que AmBd está a renunciar ao seu domínio de mercado visto que seu uso rotineiro foi suplantado em muitos grupos de pacientes com as apresentações de anfotericina formulados com lipídios mais seguros, bem como com outros agentes antifúngicos não-anfotericina. Em uma análise de segurança e eficácia, 556 pacientes com infecção fúngica invasiva que eram refratários ou intolerantes à terapia antifúngica convencional (AmBd), receberam terapia de resgate com ABLC. Destes pacientes, 162 foram incluídos neste estudo porque desenvolveram toxicidade (creatinina sérica > 2,5 mg / dL) com o uso inicial de AmBd. Níveis séricos de creatinina para esses pacientes diminuíram de suas linhas de base elevadas e 71% todos os pacientes tratados com ABLC apresentaram creatinina sérica melhorada ou em nível estável.⁶

Para pacientes com câncer, em particular, quando comparado com o AmBd, os custos relativamente destes novos agentes antifúngicos são compensados pela redução de custos associada à melhoria da segurança renal. Na candidemia, AmBd, ABLC, fluconazol, voriconazol e equinocandinas são igualmente eficazes. Portanto, a escolha do mais adequado agente anticândida em um determinado paciente terá em conta o potencial de resistência ao fluconazol na infecção por *Candida sp*, o desenvolvimento de toxicidade de drogas, custo e administração oral versus intravenosa. Além disso, a eficácia equivalente dos agentes antifúngicos contra *Candida sp* sensível simplifica a mudança do antifúngico inicial de amplo espectro (por exemplo, equinocandina intravenosa ou ABLC) por um segundo agente antifúngico (por exemplo, fluconazol) para completar um curso de terapia.

Para pacientes com infecções invasivas por fungos, como aspergilose, não há papel para AmBd como terapia de primeira linha. Existem evidências convincentes de que tanto o voriconazol quanto ABLC são agentes superiores contra aspergilose em comparação com AmBd. Voriconazol e ABLC não devem, portanto, ser relegado para salvar a terapia em pacientes que estão falhando AmBd, mas deve ser a primeira escolha para o tratamento de pacientes com infecções por fungos *Aspergillus*.⁶

Criptococose do SNC

Em um ensaio clínico aleatório RCT para criptococose com 267 pacientes elegíveis, AmBisome (3 ou 6 mg / kg / dia) foi comparado com AMBd (0,7 mg / kg). A eficácia foi semelhante para todos os três grupos de tratamento, mas as duas doses de AmBisome produziu uma incidência significativamente menor de reações relacionadas com a perfusão de AMBd ($P < 0,001$), e significativamente menos pacientes que receberam 3 mg/kg de AmBisome desenvolveram nefrotoxicidade contra a AMBd ($P = 0,004$). Achados semelhantes foram relatados em outros estudos, como o realizado por Leenders e colaboradores.⁷

Histoplasmose disseminada

Na RCT comparando AmBisome com AMBd para terapia de indução de histoplasmose disseminada em pacientes com AIDS, AmBisome foi melhor tolerado (9% vs 37% de nefrotoxicidade) e alcançou uma taxa de sucesso clínico mais alta (88% vs 64%) do que o AMBd. Com base nesses dados, a maioria dos especialistas prefere uma formulação lipídica de AMB devido a preocupações de segurança e eficácia com AMBd.⁷

Leishmaniose

Ensaio clínico avaliando AMBd e formulações de AMB associadas a lipídios, incluindo AmBisome, ABLC, e AMB em emulsões de gordura mostram que as formulações diferem em seus níveis de eficácia e perfis de tolerabilidade. A dosagem ideal e a duração do

tratamento com AMB necessário para erradicar os parasitas de *Leishmania* também variam de acordo com a formulação. A eficácia e tolerabilidade das formulações lipossômicas de AMB para LV são as mais bem estabelecidas para o AmBisome. Dados de ensaios clínicos randomizados mostram que AmBisome alcança taxas de cura de $\geq 90\%$ após 1 a 5 dias de dosagem com 7,5 mg / kg ou 10 mg / kg, com acompanhamento a longo prazo de quase 10.000 pacientes.⁷

Uma revisão sistemática seguida de metanálise pareada foi realizada, incluindo ensaios clínicos randomizados (ECR) que avaliaram o uso de anfotericina B a base de lipídios em pacientes com qualquer grau de imunossupressão e suscetibilidade a infecção fúngica invasiva. Uma busca eletrônica foi realizada nos bancos de dados PubMed, Scopus, Web of Science e Scielo. Os desfechos extraídos foram relacionados à eficácia (cura) e segurança (incidência de eventos adversos). Os resultados foram avaliados e meta-análises foram realizadas. Vinte e três ensaios clínicos randomizados foram identificados (n = 2677 participantes) para meta-análise. Não foram observadas diferenças significativas entre a anfotericina B convencional e qualquer uma das cinco formulações avaliadas, no que se refere à análise de eficácia. Com relação aos eventos adversos de nefrotoxicidade, febre, calafrios e vômitos, todas as formulações lipídicas apresentaram melhores perfis que a formulação convencional. A presente revisão sistemática e meta-análise mostrou que a anfotericina B convencional apresenta o mesmo perfil de eficácia que as formulações baseadas em lipídios, embora estas últimas estejam associadas a um perfil mais seguro⁸.

Barrett et al. realizaram uma meta-análise que incluiu três estudos descrevendo o uso empírico e três com administração antifúngica dirigida de anfotericina B e, em ambos os casos, não relataram diferenças entre formulações à base de lipídios e AmB-d. Johansen e Gøtzsche relataram que as formulações à base de lipídios diminuíram a nefrotoxicidade em uma população restrita de pacientes neutropênicos com câncer⁸.

A Anfotericina B desoxicolato permanece como a droga de escolha para o tratamento de candidíase sistêmica em RNs. A Anfotericina B age se ligando ao ergosterol da membrana celular, provocando perda de componentes celulares, lise e morte da célula. A dose recomendada é de 0,5 a 1 mg/kg/dia, podendo chegar a 1,5 mg/kg/dia em alguns casos mais refratários (Butler & Baker, 1988; Rex et al., 2000). Anteriormente, recomendava-se a utilização de uma dose teste de 0,1 mg/kg e incrementos diários a seguir, até se atingir a dose terapêutica desejada⁹.

Nos últimos anos, as novas formulações lipídicas de Anfotericina B foram incorporadas ao arsenal terapêutico. A ligação da Anfotericina B a uma vesícula lipídica permite um tratamento com menos efeitos colaterais (especialmente nefrotoxicidade), doses mais elevadas da droga e uma maior concentração no sistema reticuloendotelial. Duas formulações estão disponíveis no Brasil: Anfotericina B lipossomal e complexo lipídico de Anfotericina B.

O custo dos novos compostos ainda é muito elevado. Os estudos usando preparações lipídicas em RNs têm se limitado a relatos de caso e análises retrospectivas, não havendo estudos clínicos prospectivos e controlados. Scarcella et al. (1998) utilizaram Anfotericina B lipossomal em 40 prematuros e quatro RNs a termo, com eficácia de 72%. Não se observaram efeitos colaterais. Cinco de seis pacientes com meningite foram curados. Walsh et al. (1999) usaram complexo lipídico de Anfotericina B em 11 RNs e também obtiveram resultados satisfatórios com efeitos colaterais mínimos⁹.

Todos os autores concordam que estudos randomizados comparando Anfotericina B desoxicolato com as formulações lipídicas em RNs necessitam ser realizados. A dose das preparações lipídicas é de 3 a 5 mg/kg/dia. A Infectious Diseases Society of America (2000) recomenda que as formulações lipídicas sejam consideradas como drogas de segunda linha. Elas estariam indicadas para pacientes que⁹:

- sejam intolerantes ou refratários à terapêutica com Anfotericina B convencional;
- apresentem insuficiência renal prévia;
- apresentem, durante a terapêutica, um aumento significativo da creatinina.

A anfotericina B é padronizada na SES-DF nas apresentações de desoxicolato, complexo lipídico e na formulação lipossomal. Além desses medicamentos, são padronizados fluconazol, micafungina e anidulafungina como agentes antifúngicos.

3- Justificativa

Considerando que a anfotericina B é o medicamento usado para tratar Infecções fúngicas sistêmicas, normalmente acometendo pacientes críticos (UTI's), portadores de imunodepressões, neoplasias malignas, transplantes e SIDA (Síndrome da Imunodeficiência Humana Adquirida) e que na SES-DF ela é padronizada em três formulações diferentes, se faz necessário a construção deste protocolo para nortear o uso desse medicamento na Rede SES-DF, sob a ótica da fármaco-economia.

Ressalta-se que este protocolo se restringiu a nortear as indicações entre as apresentações da anfotericina B, mas não esgota o assunto, visto que o médico assistente deverá avaliar a possibilidade de utilização dos demais antifúngicos padronizados a depender do caso concreto.

4- Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID-10)

Aspergilose - B44;

Candidose - B37;

Coccidioidomicose - B38;

Criptococose - B45;

Histoplasmose -B39;

Neutropenia Febril - D71, R50;

Leishmaniose - B55.

Blastomicose – B40

Mucormicose – B46

Paracoccidioidomicose disseminada – B41

Outras micoses profundas especificadas - B48.8

5- Diagnóstico Clínico ou Situacional

O diagnóstico deverá se basear em critérios clinico-epidemiológicos, exames de imagem (Tomografia Computadorizada, Ressonância Magnética, Ecografia), Laboratorial (exame direto de pesquisa de fungos e culturas com fungigrama de secreções e tecidos, sorologias, PCR).

6- Critérios de Inclusão

Incluem-se nesse protocolo, pacientes internados em ambiente hospitalar em regime de internação, bem como hospital dia e assistência domiciliar, com diagnóstico de uma das condições infecciosas descritas acima (item 5).

7- Critérios de Exclusão

Contraindicado em pacientes que tenham demonstrado hipersensibilidade a anfotericina B ou a qualquer outro componente da formulação, infecções por *Scedosporium*, *Pseudallescheria*, *Candida lusitanae* ou *Aspergillus* terréus e conforme discussão conjunta entre médico assistente, infectologia e farmácia clínica.

8- Conduta

O tratamento será individualizado para cada agente infeccioso em protocolos pré-estabelecidos em Guidelines e Manuais de recomendação terapêutica de sociedades científicas e do Ministério da Saúde do Brasil.

8.1 Conduta Preventiva

Não se aplica.

8.2 Tratamento Não Farmacológico

Não se aplica.

8.3 Tratamento Farmacológico

Antibióticos poliênicos de amplo espectro contra fungos, protozoários e algas. Anfotericina B é tratamento de escolha em casos de infecções fúngicas sistêmicas, principalmente se essas micoses ocorrerem em pacientes imunodeprimidos (câncer, transplantes, SIDA).

Vale ressaltar que além das Anfotericinas, existem (e estão padronizadas na SES/DF) outras duas classes terapêuticas de antifúngicos: Imidazólicos (fluconazol); Equinocandinas (micafungina, anidulafungina, caspofungina).

No que tange às Anfotericinas (desoxicolato, lipossomal e complexo lipídico), as recomendações abaixo seguem as melhores evidências disponíveis e deverão ser ponderadas conforme avaliação da infectologia local.

- 1) Anfotericina B desoxicolato: preferencialmente na população neonatal;
- 2) Anfotericina B lipossomal: infecções de sistema nervoso central e leishmaniose;
- 3) Anfotericina B complexo lipídico: preferencialmente em infecções pulmonares, infecção fúngica invasiva e **candidíase disseminada**.

Demais particularidades, utilizar os consensos e diretrizes nacionais e internacionais.

8.3.1 Fármaco(s)

ANFOTERICINA B PO LIOFILIZADO PARA SOLUÇÃO INJETAVEL 50 MG FRASCO AMPOLA

ANFOTERICINA B (COMPLEXO LIPIDICO) SUSPENSÃO INJETAVEL 100MG FRASCO AMPOLA

ANFOTERICINA B (LIPOSSOMAL) PÓ LIOFILIZADO INJETAVEL 50 MG FRASCO AMPOLA

8.3.2 Esquema de Administração

A- Desoxicolato de anfotericina B - 0,5 a 1 mg/kg/dia, por via intravenosa diariamente, para adultos e crianças (incluindo neonatos prematuros);

B- Complexo lipídico (Abelcet): 1,0 a 5,0 mg/kg/dia, em uma única infusão a uma taxa de 2,5 mg/kg/h;

- Terapia empírica antifúngica: 3 to 5 mg/kg IV, uma vez ao dia;

Infecções fúngicas do SNC: ABELCET® pode ser administrado por via intratecal ou intracisternal associado com a administração sistêmica da droga. Pode ser administrado juntamente com hidrocortisona. A dose para a administração por estas vias é de 0,01 mg a 1,5 mg/dia/semana;

C- Anfotericina B lipossomal (Ambisome):

- Infecções micóticas sistêmicas deve ser iniciado com 3 a 5 mg/kg;
- Meningite criptocócica: iniciar o tratamento com 3 a 5 mg/kg, administrados diariamente por pelo menos 14 dias;
- Leishmaniose visceral: Pode-se usar 1,0 a 1,5 mg/kg/dia durante 21 dias ou 3,0 mg/kg/dia durante 10 dias no tratamento de leishmaniose visceral;
- Em pacientes imunocomprometidos (p.ex., HIV positivos), pode-se administrar 3 mg/kg/dia a cada duas semanas. Devido ao risco de recidiva, como profilaxia secundária

8.3.3 Tempo de Tratamento – Critérios de Interrupção

Tempo de tratamento: 2 a 6 semanas.

O tempo de tratamento bem como sua interrupção deverá ser avaliado pelo médico assistente.

Critérios de interrupção: Hipersensibilidade à droga e nefrotoxicidade grave.

9- Benefícios Esperados

Cura clínica.

10- Monitorização

Realizar dosagem laboratorial regular de exames de função renal, hepática e cardíaca.

11- Acompanhamento Pós-tratamento

Os pacientes deverão ser acompanhados ambulatorialmente.

12- Termo de Esclarecimento e Responsabilidade – TER

Não se aplica.

13- Regulação/Controle/Avaliação pelo Gestor

Os medicamentos constantes neste Protocolo Clínico deverão ser dispensados mediante prescrição médica, acompanhadas de Formulário para dispensação de antimicrobianos.

O Farmacêutico, bem como a Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH), deverão realizar avaliação da prescrição, com base nos parâmetros cabíveis.

14- Referências Bibliográficas

1. F. B. Filippin, L. C. Souza Eficiência terapêutica das formulações lipídicas de anfotericina B. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas. Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences.* vol. 42, n. 2, abr./jun., 2006
2. Bassetti, M., Aversa, F., Ballerini, F. Amphotericin B Lipid Complex in the Management of Invasive Fungal Infections in Immunocompromised Patients. *Clin. Investigação de drogas.* (2011) 31: 745. <https://doi.org/10.2165/11593760-000000000-00000>.
3. Dupont B 1. *J Antimicrob Chemother.* Descrição geral das formulações lipídicas de anfotericina B. Fevereiro de 2002; 49 Suplemento 1: 31-6.
4. Moen MD 1, Lyseng-Williamson KA , Scott LJ . Anfotericina B lipossomal: uma revisão de seu uso como terapia empírica na neutropenia febril e no tratamento de infecções fúngicas invasivas. *Drogas.* 2009; 69 (3): 361-92. doi: 10.2165 / 00003495-200969030-00010.
5. Safdar A, Ma J, Saliba F, Dupont B, Wingard JR, Hachem RY, Mattiuzzi GN, Chandrasekar PH, Kontoyiannis DP, Rolston KV, Walsh TJ, Champlin RE, Raad II. Drug-induced nephrotoxicity caused by amphotericin B lipid complex and liposomal amphotericin B: a review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2010 Jul;89(4):236-44. doi: 10.1097/MD.0b013e3181e9441b.
6. Kleinberg M1. What is the current and future status of conventional amphotericin B? *Int J Antimicrob Agents.* 2006 Jun;27 Suppl 1:12-6. Epub 2006 May 16.
7. Jill P Adler-Moore Jean-Pierre Gangneux Peter G Pappas. Comparison between liposomal formulations of amphotericin B. *Medical Mycology*, Volume 54, Issue 3, 1 March 2016, Pages 223–231, <https://doi.org/10.1093/mmy/myv111>
8. Steimbach LM, Tonel FS , Virtuoso S, Borba HH, Sanches AC, Wiens A, Fernandez-Llim s F, Pontarolo R. Efficacy and safety of amphotericin B lipid-based formulations—A systematic review and meta-analysis. *Micoses.* 2017 Mar; 60 (3): 146-154. doi: 10.1111 / myc.12585. Epub 2016 22 de novembro.
9. MOREIRA, MEL., LOPES, JMA and CARALHO, M., orgs. O recém-nascido de alto risco: teoria e prática do cuidar [online]. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 2004. 564 p. ISBN 85-7541-054-7. Available from SciELO Books <<http://books.scielo.org>>.
10. Almeida, MVA. Anfotericina B e suas Formulações Lipídicas. Universidade Fernando Pessoa Faculdade de Ciências da Saúde. Porto, 2013.

11. Dora, CL. Souza, LC. Novas Formas Comerciais de Anfotericina B. Ver. C. Med, Campinas, 14 (2): 187 – 197 Março/abril 2005.
12. BRAZILIAN GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT OF CANDIDIASIS –BRAZ J INFECT DIS. 2013;17(3):283–312 – Consenso de 03 sociedades brasileiras : Sociedade Brasileira de Infectologia, Sociedade Paulista de Infectologia e Sociedade Brasileira de Medicina Tropical - Arnaldo Lopes Colombo a,*,1, Thaís Guimarães b,1, Luis Fernando Aranha Camargo a,1, Rosana Richtmann c,1, Flavio de Queiroz-Telles d,1, Mauro José Costa Sallese,1, Clóvis Arns da Cunha f,1, Maria Aparecida Shikanai Yasudag,1, Maria Luiza Moretti .
13. CLINICAL PRACTICE GUIDELINE FOR THE MANAGEMENT OF CANDIDIASIS: 2016 UPDATE BY THE INFECTIOUS DISEASES. Peter G. Pappas,1 Carol A. Kauffman,2 David R. Andes,3 Cornelius J. Clancy,4 Kieren A. Marr,5 Luis Ostrosky
14. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para o Manejo da Infecção pelo HIV em adultos. MS.2017
15. Sanford Guide Antimicrobial Therapy.Last content update, 7 de maio de 2018, 17:54 h.