



Nota Técnica nº 11/SES/SUBPAS-SAF-CFT/2020

PROCESSO Nº 1320.01.0074379/2020-56

## NOTA TÉCNICA SOBRE A UTILIZAÇÃO E A SEGURANÇA DA ANFOTERICINA B

## Objetivo

Orientar a diretoria de medicamentos estratégicos sobre as diferentes apresentações do medicamento Anfotericina B, tratamento e dose de segurança.

## Introdução

As infecções fúngicas sistêmicas representam um problema emergente na prática clínica atual e para a oferta de medicamentos na saúde pública. A incidência das infecções tem aumentado pelo uso de antibióticos de largo espectro, uso de cateter e as condições de saúde como imunossupressão, transplantes, quimioterapia para o tratamento de neoplasias e a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS). Sendo assim, a necessidade de uma terapia específica e adequada pode diminuir a mortalidade por infecções fúngicas sistêmicas é extremamente relevante.<sup>10</sup>

A anfotericina, uma das principais escolhas para o tratamento das infecções fúngicas, foi isolada pela primeira vez em 1955 a partir de culturas de *Streptomyces nodosus* obtidas no delta do rio Orinoco, na Venezuela, classificado como um antimicrobiano da classe dos polienos. Desde a sua descoberta a anfotericina é tida como referência para infecções viscerais e disseminadas. Sua estrutura molecular poliênica forma complexos com o ergosterol, causando a formação de poros na membrana que resultam em perda de sua integridade e rápido extravasamento de potássio e outros íons, ocasionando a morte celular do patógeno. O sequestro do ergosterol pelas moléculas da anfotericina também resulta em efeito tóxico para as células do patógeno, visto que o ergosterol é essencial para múltiplos processos celulares, como endocitose, fusão de vacúolos e estabilização de proteínas da membrana. A anfotericina também atua levando a célula a estresse oxidativo, demonstrando outro mecanismo de ação importante também responsável pelo seu efeito antimicrobiano.<sup>10,11</sup>

Para que a anfotericina possa atuar de forma mais efetiva foi desenvolvida a anfotericina com desoxicolato de sódio, que é a formulação mais utilizada na prática clínica para o tratamento de infecções fúngicas, desde 1958, especialmente em países em desenvolvimento.<sup>10</sup>

Com a necessidade de se empregar tratamentos mais agressivos para as micoses sistêmicas invasivas, com dosagens e tempo de tratamento mais prolongados, foi necessário o desenvolvimento de diferentes veículos para a administração de anfotericina B. Dentre eles, o encapsulamento de base lipossômica, a formação de complexos lipídicos e as dispersões coloidais, que se destacam por apresentar melhores resultados na diminuição da toxicidade e aumento da eficácia terapêutica fúngicas para a profilaxia fúngica sistêmica em pacientes neutropênicos e outras condições.<sup>5</sup>

## Discussão

A anfotericina pode ser encontrada com registro na ANVISA nas formulações Anfotericina B lipossomal, Anfotericina desoxicolato e Anfotericina complexo lipídico.

As anfotericinas apresentam potente efeito imunomodulador, porém distinto entre as diferentes formulações. A anfotericina desoxicolato é um medicamento com ação pró-inflamatória, ela estimula a produção de citocinas inflamatórias através do toll-like receptor (TLR)-2, promovendo a resposta imunitária do tipo T helper-1 (Th1). Isto leva a ativação de macrófagos e produção de superóxidos e óxido nítrico, melhorando a resposta do hospedeiro à infecção fúngica.<sup>10</sup>

A anfotericina complexo lipídico, é um complexo macromolecular de anfotericina B com dimiristoilfosfatidilcolina e dimiristoilfosfatidilglicerol, constituindo partículas em formato de roseta de fitas, com tamanhos entre 1,6 e 11µm. Fosfolipases liberadas pelo tecido muscular liso dos vasos, em conjunto com fosfolipases de macrófagos e aquelas secretadas pelas células fúngicas infectantes, quebram os lipídios do complexo e liberam a AmB diretamente no foco da infecção. Adultos e crianças recebem o equivalente a 5 mg de anfotericina/kg de peso corporal/ dia, dosagem que permite alcançar concentrações séricas máximas semelhantes às da anfotericina B desoxicolato, porém a mesma é menos tóxica ao rim.<sup>10,11</sup>

A anfotericina lipossomal é composta por fosfatidilcolina de soja hidrogenada, distearoil fosfatidilglicerol e colesterol. O colesterol foi adicionado para proporcionar mais estabilidade na formulação e para manter a anfotericina lipossomal dentro da bicamada do lipossomo. Quando os lipossomos contendo anfotericina lipossomal entram em contato com células fúngicas, a matriz lipossômica é degradada, e a mesma é liberada para ligar-se preferencialmente ao ergosterol na membrana celular fúngica, levando a sua desintegração. Se apresenta como opção menos nefrotóxica em relação à anfotericina desoxicolato.<sup>10</sup>

As anfotericinas são empregadas no tratamento das micoses sistêmicas que acometem os órgãos internos como pulmão, sistema nervoso, intestino, ossos e outros. Visando o melhor emprego da anfotericina nestes casos, maior eficácia no tratamento e redução de óbitos por aplicação incorreta da anfotericina por via endovenosa a tabela 1 apresenta os casos e doses para tratamento em cada condição.

**Tabela 1 - Usos das Anfotericinas B**

Medicamento	Genérico	Patologias tratadas	Dose usual	Duração do tratamento	Dose cumulativa	Via de administração	Uso pediátrico	Ges
		Aspergilose	0,5 a 1 mg/kg/dia	6 a 12 semanas - podendo chegar até 11 meses	2 a 4g (adultos)			

Anforicin B	Anfotericina B Desoxicolato	Candidíase	0,4 a 0,6mg/kg/dia - podendo chegar a 1mg/kg/dia	4 semanas ou mais	2 a 4g (adultos)	Intravenosa	Sim	Risc
		Criptococose	0,3mg/kg/dia	4 a 6 semanas				
		Criptococose imunodeprimido	0,7 a 0,8mg/kg/dia	12 semanas				
		Coccidiomicose	1,0 a 1,5mg/kg/dia	critério médico	0,5 a 2,5g (adulto)			
		Blastomicose	0,3 a 1mg/kg/dia	critério médico	1,5 a 2,5g (adulto)			
		Histoplasmose	0,5 a 1 mg/kg/dia	critério médico	2 a 2,5g (adulto)			
		Esporotricose	2,5g (dose total)	até 9 meses				
		Mucomicose rinocerebral	0,7 a 1,5mg/kg/dia	critério médico				
Abelcet	Anfotericina B Complexo lipídico	Micose sistêmica	1 a 5mg/kg/dia	2 a 6 semanas		Intravenosa	Sim	Risc
		Leishmaniose visceral	3 mg/kg/dia	5 a 10 dias				
		Infecção fúngica sistêmica em pacientes pediátricos	2 a 5mg/kg/dia	2 a 6 semanas				
AmBisome	Anfotericina B lipossomal	Infecções micóticas sistêmicas	3mg/kg/dia	14 a 15 dias		Intravenosa	Sim	Risc
		Febre na neutropênia	3mg/kg/dia	critério médico				
		Leishmaniose visceral	1 a 1,5mg/kg/dia	21 dias				
			3mg/kg/dia	10 dias				

As infecções fúngicas sistêmicas também são comuns em pacientes imuno-comprometidos pelo HIV que por suas condições clínicas demandam um manejo terapêutico diferenciado. Estudos demonstram grande incidência das mais variadas infecções micóticas em portadores de HIV/AIDS, relacionando as co-infecções a mortalidade destes pacientes.<sup>2</sup> Sendo assim, o tratamento destes pacientes com anfotericina tem suas particularidades apresentadas na Tabela 2 e 3.

**Tabela 2 - Anfotericina B e HIV em adultos**

Anfotericina B para tratamento de co-infecção de pacientes adultos com HIV				
Doenças	Tipo Anfotericina	Dose	Tempo de tratamento	Dose cumulativa
Leishmaniose visceral (profilaxia secundária)	Anfotericina B lipossomal	3 a 5mg/kg	a cada 2 ou 4 semanas	
Leishmaniose tegumentar (profilaxia secundária)	Anfotericina B desoxicolato	1mg/kg	a cada 2 ou 4 semanas	
Paracoccidioidomicose	Anfotericina B desoxicolato	1mg/kg/dia - máximo 50mg/dia	critério médico	35mg/kg
	Anfotericina B lipossomal	3mg/kg/dia	critério médico	
	Anfotericina B complexo lipídico	4-5mg/kg/dia	critério médico	
Meningite ou Meningoencefalite Criptocócica	Anfotericina B desoxicolato	Indução - 0,7 a 1mg/kg/dia + terapia complementar Manutenção - 1mg/kg/semana	Indução - 2 semanas Manutenção - 12 meses	
	Anfotericina B lipossomal*	3mg/kg/dia		
	Anfotericina B complexo lipídico*	4-5mg/kg/dia		
Candidíase	Anfotericina B desoxicolato	0,6mg/kg	7 a 14 dias	
	Anfotericina B lipossomal	3-4mg/kg		
Histoplasmose	Anfotericina B lipossomal	3mg/kg/dia	2 semanas	
	Anfotericina B desoxicolato	0,7 a 1mg/kg/dia		
Histoplasmose com meningite confirmada	Anfotericina B lipossomal	5mg/kg/dia	4-6 semanas	

**Tabela 3 - Anfotericina B e HIV em pediatria**

Anfotericina B para tratamento de co-infecção de pacientes pediátricos com HIV			
Doença	Tipo de Anfotericina	Dose	Tempo de tratamento
Criptococose	Anfotericina B	1mg/kg - 3 vezes por semana	6 meses
Histoplasmose	Anfotericina B	1mg/kg - 3 vezes por semana	6 meses
Leishmaniose visceral	Anfotericina B desoxicolato	1mg/kg	2 a 4 semanas
	Anfotericina B lipossomal	3mg/kg	2 a 4 semanas

### Condições Especiais

A anfotericina desoxicolato deve ser utilizada em doses de 0,5 a 1mg/kg/dia em pacientes pediátricos. A dose total do medicamento para qualquer condição clínica e faixa etária não deve ultrapassar 1,5mg/kg/dia.

Para a anfotericina B complexo lipídico, a dose diária recomendada é de 1 a 5mg/kg/dia para adultos e crianças. Infecções do sistema nervoso central o tempo de tratamento é de 2 a 6 semanas. Infecções sistêmicas graves devem ser tratadas por no mínimo 14 dias. Pacientes pediátricos, diabéticos, com insuficiência renal e idosos devem fazer uso da mesma dose para adultos considerando o peso corporal do pacientes.

O uso da anfotericina B lipossomal em pacientes pediátricos e idosos é a mesma dose para adultos considerando o peso corporal do pacientes. Pacientes com insuficiência renal podem receber de 1 a 5mg/kg/dia

### Orientação

Orientamos a Diretoria de Medicamentos Estratégicos que avalie junto a epidemiologia a aquisição e disponibilidade das três formulações de Anfotericina B para o tratamento de infecções oportunistas considerando as indicações e a segurança.

Orientamos ainda a verificação da RESOLUÇÃO SES/MG Nº 6.479, DE 13 DE NOVEMBRO DE 2018, que dispõe sobre as regras de custeio complementar, por meio de ressarcimento de antifúngicos, aos estabelecimentos de saúde do Estado de Minas Gerais, habilitados no Sistema Único de Saúde (SUS) como Unidades de Assistência de Alta Complexidade (UNACON) e Centros de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (CACON), e aos serviços transplantadores, e dá outras providências, como forma de disponibilização destes medicamentos já existente no estado.

### Referências

- 1 AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Consulta a banco de dados. Medicamentos. Disponível em <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>. Acesso em 20 jun. 2020
- 2 Brasil. Centro Colaborador do SUS Avaliação de Tecnologias e Excelência em Saúde. Parecer Técnico nº 07/2012/MG. Belo Horizonte: CCATES, nov. 2012. Disponível em: [www.mpmg.mp.br](http://www.mpmg.mp.br). Acesso em 09 jun 2020.
- 3 Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos. Brasília : Ministério da Saúde, 2018.
- 4 Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Crianças e Adolescentes. Brasília : Ministério da Saúde, 2018.
- 5 Brasília. Secretaria de Estado de Saúde. Portaria SES-DF Nº 1356 de 05/12/2018. Dispõe sobre Protocolo Clínico para Uso de Anfotericina B. DODF Nº 238 de 17/12/2018.
- 6 Como prescrever, dispensar e administrar a Anfotericina B com segurança. Instituto Brasileiro para Excelência em Saúde. Disponível em: <http://www.ibes.med.br/como-prescrever-dispensar-e-administrar-a-anfotericina-b-injetavel-com-seguranca/>. Acesso em 27 jun 2020.
- 7 \_\_\_\_\_. Consulta de bulas de medicamentos. Bula do medicamento Ambisome®. Disponível em <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/250000021769698/?nomeProduto=ambisome>.PDF. Acesso em 19 jun 2020.
- 8 \_\_\_\_\_. Consulta de bulas de medicamentos. Bula do medicamento Abelcet®. Disponível em <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351533487201467/?nomeProduto=abelcet> PDF. Acesso em 19 jun 2020.
- 9 \_\_\_\_\_. Consulta de bulas de medicamentos. Bula do medicamento Anforicin B®. Disponível em <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/250000205199967/?nomeProduto=anforicin%20b> PDF. Acesso em 19 jun 2020.
- 10 FALCI, Diego Rodrigues; PASQUALOTTO, Alessandro Comaru. Anfotericina B: uma revisão sobre suas diferentes formulações, efeitos adversos e toxicidade. **Clinical & Biomedical Research**, [S.l.], v. 35, n. 2, July 2015. ISSN 2357-9730. Available at: <<https://seer.ufrgs.br/hcpa/article/view/56021>>. Date accessed: 26 July 2020.
- 11 MARTINEZ, Roberto. Atualização no uso de agentes antifúngicos. **J. bras. pneumol.**, São Paulo , v. 32, n. 5, p. 449-460, Oct. 2006 . Available from <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1806-37132006000500013&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-37132006000500013&lng=en&nrm=iso)>. access on 10 July 2020. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132006000500013>.



Documento assinado eletronicamente por **Grazielle Dias da Silva**, Superintendente, em 22/07/2020, às 12:25, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 47.222, de 26 de julho de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Samira do Nascimento Mateus Nunes Lyra**, Coordenador(a), em 23/07/2020, às 11:05, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 47.222, de 26 de julho de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Tayanna Aparecida de Oliveira dos Santos, Empregado (a) Público (a)**, em 23/07/2020, às 11:39, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 47.222, de 26 de julho de 2017](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [http://sei.mg.gov.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](http://sei.mg.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **16976536** e o código CRC **3E72B65D**.

Referência: Processo nº 1320.01.0074379/2020-56

SEI nº 16976536