COMPARAÇÃO DAS DIFERENTES FORMULAÇÕES LIPÍDICAS DE ANFOTERICINA B NA EFICÁCIA E SEGURANÇA NO TRATAMENTO ANTIFÚNGICO: UMA REVISÃO DE LITERATURA

LÍVIA SILVA PIVA; ARIANE BARBOSA XAVIER; GIOVANNA CARVALHO RODRIGUES FERNANDES; CASSIANE NOVO NAVEIRA; HILTON LUÍS ALVES FILHO

RESUMO

As infecções fúngicas invasivas apresentam crescente resistência, tornando crucial a busca por tratamentos eficazes. A anfotericina B desoxicolato (AmB) continua sendo amplamente utilizada devido ao seu vasto espectro de atividade e baixas taxas de resistência. No entanto, seu uso é limitado por efeitos adversos significativos, como nefrotoxicidade e reações infusionais. Para mitigar esses efeitos, foram desenvolvidas três formulações associadas a lipídios: complexo lipídico de anfotericina B (ABLC), anfotericina B lipossomal (L-AmB) e dispersão coloidal de anfotericina B (ABCD). Estas formulações apresentam composições lipídicas distintas que influenciam seus parâmetros farmacocinéticos e perfis de segurança. Essa revisão de literatura visa comparar as formulações lipídicas quanto à segurança e eficácia para substituir a anfotericina B convencional e minimizar seus efeitos adversos. A metodologia utilizada foi a seleção criteriosa nas bases de dados da *National Library of Medicine (PUBMED)* e da *Biblioteca Virtual em Saúde (BVS)* usando os respectivos match-terms/descritores: (amphotericin B OR anfotericina B OR AmB OR AmBisome OR ABLC OR ABCD OR liposomal amphotericin B) AND (treatment OR tratamento) OR (management OR manejo) AND (alternatives OR alternativas) AND (effects OR efeitos). Obteve-se, após triagem e leitura dos artigos, uma seleção de 8 estudos a partir de um total de 64.466 achados. Como resultado de diferentes bibliografias, a L-AmB apresenta um perfil de segurança e eficácia favorável em diversas infecções fúngicas. As outras formulações lipídicas, como ABLC e ABCD, também demonstram potencial terapêutico, mas requerem mais estudos para definir seu papel no tratamento de infecções fúngicas específicas. Embora existem empecilhos em relação aos custos e acesso a esses medicamentos, conclui-se que a anfotericina B lipossomal é atualmente a melhor alternativa para o tratamento da maioria das infecções fúngicas invasivas, dependendo do caso em questão, oferecendo mais segurança e eficácia equivalente à anfotericina B desoxicolato, com a vantagem adicional de uma melhor tolerabilidade.

Palavras-chave: antibiótico; toxicidade; infecção; medicamento; lipossomal.

1 INTRODUÇÃO

A anfotericina B é um antifúngico poliênico utilizado para o tratamento de diversos patógenos fúngicos. Sua descoberta ocorreu em 1953 a partir da bactéria *Streptomyces nodosus*, depois de quatro formulações, conseguiram uma produção intravenosa utilizando o ácido biliar desoxicolato (DAmB), que proporciona solubilização e um meio para produzir uma formulação injetável estéril. A partir de sua comercialização, tem desempenhado um papel fundamental na terapia de pacientes imunocomprometidos e portadores de infecções fúngicas invasivas (BRÜGGEMANN *et al.,* 2022). Sua atuação ocorre pela interrupção da

DOI: 10.51161/infectocon2024/38507

seletividade da membrana celular fúngica, devido à sua capacidade de se ligar a esteróis, principalmente ergosterol, levando à formação de poros que permitem o vazamento de componentes celulares fúngicos (WANG *et al.,* 2020). Essa afinidade também explica sua toxicidade em células mamíferas, por possuírem colesterol, cuja estrutura é semelhante ao ergosterol, em suas membranas fosfolipídicas (AKINOSOGLOU *et al.,* 2024). As reações adversas deste fármaco quando administrado em com doses superiores a 1 mg/kg, incluem principalmente efeitos nefrotóxicos e reações relacionadas à infusão, como febre e parada cardiorrespiratória. Esses efeitos associados à utilização de anfotericina B convencional estão descritas em várias literaturas. Entretanto, esse medicamento continua sendo amplamente utilizado no tratamento de diferentes doenças.

Alternativas para mitigar os efeitos adversos da anfotericina B convencional foram criadas para minimizar sua toxicidade. Dentre elas, as mais pesquisadas são a anfotericina B lipossomal, que envolve a incorporação da droga em lipossomas, além disso, outra formulação é o complexo lipídico de anfotericina B, que utiliza lipídios como veículo de entrega e, por fim, a opção da dispersão coloidal de anfotericina B (descontinuada por altos efeitos de sua infusão), que consiste em partículas coloidais da droga (AKINOSOGLOU *et al.,* 2024). Essas formulações têm demonstrado não apenas reduzir a toxicidade renal associada à forma convencional da droga, mas também melhorar a tolerabilidade do tratamento, aumentando sua eficácia clínica.

Portanto, o objetivo desta revisão de literatura foi comparar as alternativas farmacológicas mais seguras e eficazes para substituir a anfotericina B e minimizar seus efeitos colaterais negativos, destacando seu mecanismo de ação e eficácia comparativa.

2 MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão bibliográfica, na qual foram selecionados nas bases de dados da *National Library of Medicine (PUBMED)*, *Biblioteca Virtual em Saúde (BVS)* usando os respectivos match-terms/descritores: (amphotericin B OR anfotericina B OR AmB OR AmBisome OR ABLC OR ABCD OR liposomal amphotericin B) AND (treatment OR tratamento) OR (management OR manejo) AND (alternatives OR alternativas) AND (effects OR efeitos).

A busca inicial resultou em um total de 64.466 estudos. Para garantir a relevância e a qualidade das informações, foi realizado um processo de seleção e refinamento dos materiais. Os critérios de inclusão abrangeram estudos que tratassem especificamente das formulações de anfotericina B e sua aplicabilidade e segurança. Após a triagem, foram selecionados 8 estudos para compor a amostra final desta revisão. A seleção final foi baseada na relevância direta dos estudos para os objetivos desta pesquisa, a qualidade metodológica dos artigos e a contribuição significativa dos dados apresentados para a compreensão das alternativas farmacológicas à anfotericina B convencional.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Existem pesquisas analisando cada vez mais aprofundado as formulações lipídicas de anfotericina B frente aos novos agentes antifúngicos emergentes. A análise dos artigos selecionados revela um panorama detalhado sobre eficácia, segurança e aplicação clínica desses antifúngicos. Diferentes formulações lipídicas, incluindo o complexo lipídico de anfotericina B (ABLC), anfotericina B lipossomal (L-AmB) e dispersão coloidal de anfotericina B (ABCD), foram desenvolvidas para reduzir a toxicidade, enquanto mantém a eficácia contra o patógeno. De fato, as formulações lipídicas demonstram menor toxicidade renal em comparação com a anfotericina B convencional (HAMILL, 2013).

Ao analisar os perfis farmacocinéticos das alternativas farmacológicas existentes, observa-se que o complexo lipídico de AmB (ABLC) tem um volume de distribuição e

DOI: 10.51161/infectocon2024/38507

depuração muito maiores, proporcionando níveis mais baixos de AmB circulante. Enquanto isso, a AmB lipossomal (L-AmB) apresenta um pico de concentração plasmática (Cmax) e área sob a curva (AUC) mais elevados, otimizando a ação do fármaco. A dispersão coloidal de AmB (ABCD), por sua vez, tem um pico de concentração plasmática (Cmax) mais baixo, mas com doses mais elevadas alcançando níveis absolutos semelhantes à AmB convencional.

Em relação às concentrações teciduais em pacientes que recebem formulações lipídicas, elas tendem a ser mais altas no fígado e baço e muito mais baixas nos rins e pulmões, devido à absorção pelo sistema de fagócitos mononucleares, circunstância que diminui a nefrotoxicidade. As dosagens terapêuticas recomendadas de L-AmB são de 3-6 mg/kg/dia. Após infusão intravenosa, os complexos ABCD permanecem largamente intactos e são rapidamente removidos da circulação pelas células do sistema fagocitário de macrófagos. Em uma base miligrama-por-miligrama, o Cmax alcançado é menor do que o obtido pela anfotericina B convencional, embora as doses maiores de ABCD administradas produzam um nível absoluto semelhante ao da anfotericina B. O ABCD apresenta toxicidades limitadas pela dose relacionadas à infusão; consequentemente, as dosagens administradas não devem exceder 3-4 mg/kg/dia.

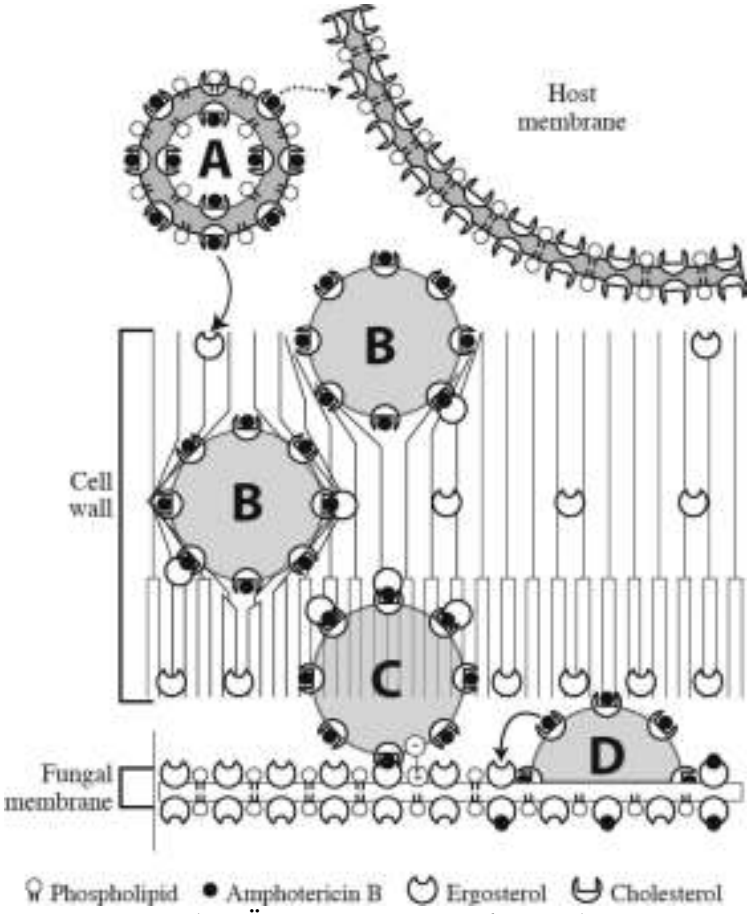
Aprofundando os estudos acerca da Dispersão Coloidal de Anfotericina B (ABCD), essa alternativa apresenta uma proporção molar de 1:1 de anfotericina B e sulfato de colesterol. Nessa formulação, duas moléculas de anfotericina B ligam-se a duas de sulfato de colesterol, formando um arranjo com porções hidrofílica e hidrofóbica. Após a infusão, esses arranjos são rapidamente recolhidos por macrófagos, predominantemente hepáticos. Isso resulta em uma menor quantidade de medicamento se ligando ao LDL circulante e, consequentemente, uma menor quantidade chegando aos rins (HAMILL, 2013). Porém, essa formulação tem uma frequência semelhante ou superior de reações relacionadas à infusão em comparação com o desoxicolato de anfotericina B convencional, o que indica que ela não é a opção mais segura para ser usada em humanos.

Além disso, outra alternativa medicamentosa, o Complexo lipídico de anfotericina B (ABLC) é a primeira formulação lipídica aprovada pelo FDA dos EUA. Consiste em anfotericina B complexada com dois lipídeos, DMPC e DMPG, em proporções de 7:3, e com uma proporção de 1:1 de fármaco para lipídio. Devido ao seu tamanho, a molécula é rapidamente fagocitada ao entrar na corrente sanguínea. Como resultado, sua concentração sérica circulante é menor em comparação com a anfotericina B convencional, reduzindo a entrega nos túbulos renais. In vitro, a ABLC não estimula as moléculas pró-inflamatórias TLR-2 e CD14, ao contrário da AmB desoxicolato (HAMILL, 2013).

A anfotericina B lipossomal (L-AmB) é comprovadamente eficaz contra uma ampla gama de patógenos fúngicos, como *Aspergillus, Cryptococcus, Cândida, Histoplasma* e *Leishmania spp.*, com toxicidade infusional e renal significativamente menores. Essa formulação atua retendo a anfotericina B no interior dos lipossomas até que ocorra a interação com o patógeno, potencializando a eficácia farmacológica enquanto minimiza a exposição sistêmica e os efeitos adversos (STONE *et al.,* 2016). Esse fármaco é uma escolha de primeira linha para o tratamento empírico ou preventivo de infecções fúngicas invasivas em pacientes hematológicos neutropênicos, especialmente devido à resistência emergente aos azóis e equinocandinas. A L-AmB também é indicada para mucormicose invasiva e tem aprovação para uso pediátrico a partir de 1 mês de idade (MAERTENS et *al.,* 2022). A L-AmB demonstrou superioridade na terapia da histoplasmose disseminada em pacientes com HIV.

DOI: 10.51161/infectocon2024/38507

Figura 1 - Mecanismos de ação da anfotericina B lipossomal



Fonte: (BRÜGGEMANN *et al.,* 2022)

Versões engenheiradas de lipossomas começaram a ser produzidas na década de 1970. Essas estruturas são baseadas em bicamadas de fosfolipídios com espaços aquosos encapsulados, como veículos transportadores para a administração de medicamentos. A Vestar Inc., na Califórnia, desenvolveu lipossomas pequenos (menos de 100 nm de diâmetro) com membranas de bicamada simples, carga líquida neutra e um motivo de bicamada lipídica de distearoilfosfatidilcolina e colesterol em uma proporção molar de 2:1. Essa formulação proporcionou um estado relativamente "sólido" à temperatura corporal humana e estabilidade prolongada após a injeção. Esses avanços resultaram em uma formulação lipossomal de anfotericina B (AmBisome®), que forma canais iônicos funcionais e exibe farmacocinética não linear, melhorando o índice terapêutico ao reduzir a depuração e a toxicidade enquanto retém a eficácia antifúngica.

A respeito da farmacocinética em humanos, a AmB lipossomal circula majoritariamente em lipossomas intactos, com baixa associação à albumina sérica humana (HSA) e à glicoproteína alfa-1 ácida (AAG), e ainda menor quantidade de fármaco livre. A depuração é de aproximadamente 1-2 L por hora, significativamente menor do que as estimativas para antifúngicos triazólicos. A depuração urinária e fecal de L-AmB é menor que a de anfotericina B convencional, reafirmando sua indicação para pielonefrite devido à alta concentração no parênquima renal, mas não para infecções do trato urinário. Ademais, a terapia aerossolizada com L-AmB é viável, com menor risco de broncoespasmo comparado à DAmB. Estudos com pacientes transplantados de pulmão mostraram concentrações eficazes de L-AmB no líquido de lavagem broncoalveolar (STONE *et al.,* 2016).

No que se refere ao tratamento da meningite criptocócica aguda associada à AIDS, a Organização Mundial da Saúde publicou novas diretrizes que recomendam o uso de

DOI: 10.51161/infectocon2024/38507

anfotericina B lipossomal como primeira linha de tratamento. Entretanto, salienta-se que existem limitações das terapias antifúngicas tradicionais no tratamento da criptococose, havendo necessidade de novos agentes devido à toxicidade, ao alto custo e à resistência emergente (SOUZA et *al.,* 2023).

Em síntese, a L-AmB se destaca pela eficácia e menor toxicidade, sendo amplamente utilizada em infecções graves e como primeira linha em determinados contextos clínicos. A necessidade de novos antifúngicos continua a ser uma prioridade, especialmente para condições como a criptococose, onde a resistência e os efeitos adversos dos tratamentos atuais são preocupantes. Os estudos demonstram que, embora a L-AmB ofereça uma alternativa mais segura e eficaz em muitas situações, a busca por novas terapias é crucial para enfrentar os desafios emergentes na terapêutica antifúngica. Ainda mais havendo diversos estudos que apontam efeitos colaterais graves associadas à administração de anfotericina B desoxicolato, como a Lesão Renal Aguda (LRA), hipocalemia, hipomagnesemia, acidose metabólica devido a acidose tubular renal tipo 1, e poliúria devido à resistência à arginina vasopressina (HARBARTH et *al.,* 2001).

Formulações à base de lipídeos reduziram 28% o risco de mortalidade se comparado à anfotericina B convencional (HAMILL, 2013). Todos os ensaios que examinaram especificamente a toxicidade renal, as formulações associadas a lipídios foram significativamente menos nefrotóxicas do que a anfotericina B desoxicolato. Reações relacionadas à infusão ocorreram com menos frequência com L-AmB em comparação com a anfotericina B desoxicolato; no entanto, o ABCD apresentou reações relacionadas à infusão equivalentes ou mais frequentes do que a anfotericina B convencional, o que resultou na cessação de pelo menos um ensaio clínico. Atualmente, essa formulação lipídica específica não está mais disponível comercialmente. Para o tratamento da maioria das infecções fúngicas invasivas, a L-AmB é a opção mais segura, com eficácia equivalente à AmB desoxicolato.

As formulações lipossomais de anfotericina B (L-AmB, ABLC e ABCD) demonstraram ser significativamente mais eficazes e seguras em diversas síndromes clínicas investigadas, fornecendo uma alternativa superior à anfotericina B convencional (DAmB). Em pacientes neutropênicos febris, essas formulações são mais eficazes na prevenção de infecções fúngicas invasivas. No tratamento da aspergilose, uma proporção considerável de pacientes responde favoravelmente ao tratamento com essas formulações. Para infecções específicas como a histoplasmose disseminada em pacientes com HIV, L-AmB apresenta vantagens de mortalidade, embora sem melhorias microbiológicas significativas.

4 CONCLUSÃO

A pesquisa sobre a anfotericina B e suas formulações lipídicas atingiu seus objetivos ao avaliar eficácia, segurança e aplicabilidade clínica, destacando diferenças fundamentais entre as formulações. Os resultados confirmam que as formulações lipossomais oferecem uma melhor segurança renal e uma tendência para menos reações infusionais, com exceção do ABCD, que pode apresentar uma frequência de reações infusionais comparável ou superior à anfotericina B desoxicolato. A L-AmB se mostrou particularmente eficaz contra uma ampla gama de patógenos fúngicos e parasitários, com menor incidência de reações infusionais e nefrotoxicidade, consolidando-se como uma opção preferencial em diversas infecções graves (STONE *et al.,* 2016).

Os agentes antifúngicos emergentes mostram potencial, mas a L-AmB permanece essencial no combate a infecções fúngicas invasivas devido à sua eficácia e segurança aprimoradas (AKINOSOGLOU et *al., 2024*). A pesquisa avançou significativamente na compreensão das formulações lipídicas de anfotericina B, destacando sua eficácia e segurança, mas ainda enfrenta desafios e limitações, como a necessidade de novos estudos clínicos bem concebidos para refinar a literatura existente e o desenvolvimento de antifúngicos inovadores

DOI: 10.51161/infectocon2024/38507

para enfrentar resistências emergentes.

Um obstáculo significativo à ampla adoção dessas novas formulações lipídicas é o custo elevado, o qual limita sua acessibilidade para a maior parte da população, especialmente em países de baixa renda. Futuras pesquisas são necessárias e devem focar em ensaios clínicos comparativos robustos para definir claramente a superioridade das formulações lipídicas, bem como na descoberta de novos antifúngicos que possam superar as limitações atuais.

REFERÊNCIAS

AKINOSOGLOU, K. et al. Amphotericin B in the Era of New Antifungals: Where Will It Stand? **Journal of Fungi**, Suíça, v. 10, n. 4, p. 278, 2024.

BRÜGGEMANN, R.J.; JENSEN, G. M.; LASS-FLÖRL, C. Liposomal amphotericin B-the past. The journal of antimicrobial chemotherapy, Oxford, v.77, p. ii3-ii10, 2022. Supl. 2.

HAMILL, R.J. Amphotericin B formulations: A comparative Review of Efficacy and Toxicity. **Drugs**, Londres, v. 73, n. 9, p. 919-934, 2013.

HARBARTH S,; PESTOTNIK SL,; LLOYD JF. et al. The epidemiology of nephrotoxicity associated with conventional amphotericin B therapy. **Am J Med**, Arizona, v. 111, p. 528, 2001.

MAERTENS, J,; PAGANO, L.; AZOULAY, E,; WARRIS, A. Liposomal amphotericin B-the present. **The Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, Oxford, v.77, p. ii11-ii20, 2022. Supl. 2.

SOUZA, N. S. O. DE. et al. Searching for new antifungals for the treatment of cryptococcosis. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Minas Gerais, v. 56, p. e0121, 2023.

STONE, N. R.; BICANIC, T.; SALIM, R.; HOPE, W. Liposomal Amphotericin B (AmBisome®): A review of the pharmacokinetics, pharmacodynamics, clinical experience and future directions. **Drugs**, Londres, v. 76, n.4, p. 485-500, 2016.

WANG, J.; MA, Y.; HOU, S.; MIAO, Z.; MA, Q. Interaction of amphotericin B and saturated or unsaturated phospholipid monolayers containing cholesterol or ergosterol at the air-water interface. **Biophysical Chemistry**, Holanda, v. 258, p. 106317, 2020.

DOI: 10.51161/infectocon2024/38507