

Anfotericina B e nefrotoxicidade nas diferentes formulações lipídicas

Idevaldo Floriano

Antonio Silvinato

Introdução

A anfotericina B é um antibiótico com ação contra candidíase, criptococose, aspergilose, histoplasmose, blastomicose, coccidiomicose, mucomicose, esporotricose e outros feohifomicoses. O mecanismo de ação pode ser devido a efeitos diretos sobre a membrana celular e efeitos intracelulares de indução de estresse oxidativo¹.

Sua eficácia tem sido julgada a cada medicamento antifúngico novo apresentado aos profissionais de saúde e, por esta razão, numerosas tentativas para reduzir sua nefrotoxicidade específica surgiram nos últimos anos.

Existem diversos trabalhos direcionados ao desenvolvimento de preparações lipídicas como veículo para anfotericina B, tendo como intuito a utilização dos mecanismos farmacocinéticos dessas formulações a fim de melhorar a distribuição do fármaco nos órgãos-alvo.

Formulações lipídicas:

1. Anfotericina lipossomal (L-AmB), (Ambisome®).
2. Complexo lipídico de anfotericina B (ABLC), (Abelcet®).
3. Dispersão coloidal de anfotericina B (Amphotec® e Amphocil®).

METODOLOGIA

QUESTÃO CLÍNICA: A anfotericina B lipossomal reduz a nefrotoxicidade na comparação com a anfotericina B convencional, ou outras formulações lipídicas, em pacientes com infecções fúngicas invasivas refratárias a doses

usuais de Anf B convencional, insuficiência renal prévia ou toxicidade renal inaceitável à Anf B convencional?

Bases de busca: MEDILINE/PUBMED e CENTRAL COCHRANE.

Busca MEDILINE/PUBMED: (Renal Dialysis OR renal dysfunction OR Nephrotoxicity OR Renal impairment) AND (Amphotericin B OR Conventional Amphotericin B) AND (Liposomal amphotericin B OR L-AmB) AND Random*

Busca CENTRAL COCHRANE: (Renal Dialysis OR renal dysfunction OR Nephrotoxicity OR Renal impairment) AND (Amphotericin B OR Conventional Amphotericin B) AND (Liposomal amphotericin B OR L-AmB)

Data da busca: fevereiro de 2020

Recuperados: 58 estudos

Selecionados: uma revisão sistemática⁽⁵⁾ e três revisões sistemáticas com meta-análise^(2,3,4)

RESULTADOS

1. JOHANSEN 2014⁽²⁾

Avalia e eficácia e segurança da anfotericina B associada a soluções lipídicas na comparação com a Anfotericina B convencional em pacientes neutropênicos com câncer.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Estudos clínicos randomizados comparando anfotericina B com anfotericina B associada a soluções lipídicas em pacientes neutropênicos com câncer.
- DESFECHOS AVALIADOS: Morte por qualquer causa, morte por infecção fúngica, infecção fúngica invasiva, nefrotoxicidade, aumento no valor da creatinina sérica e desistência do tratamento.

RESULTADOS DESTE ESTUDO

13 estudos incluídos nesta revisão (total de 1.960 pacientes)

A Anf B associada a soluções lipídicas vs Anf B convencional:

A. NÃO REDUZIU O RISCO DE MORTE GLOBAL - DR foi de 2% (IC95%: - 0.4 a 0.01); p=0.27, não havendo diferença estatística, FIGURA 1.

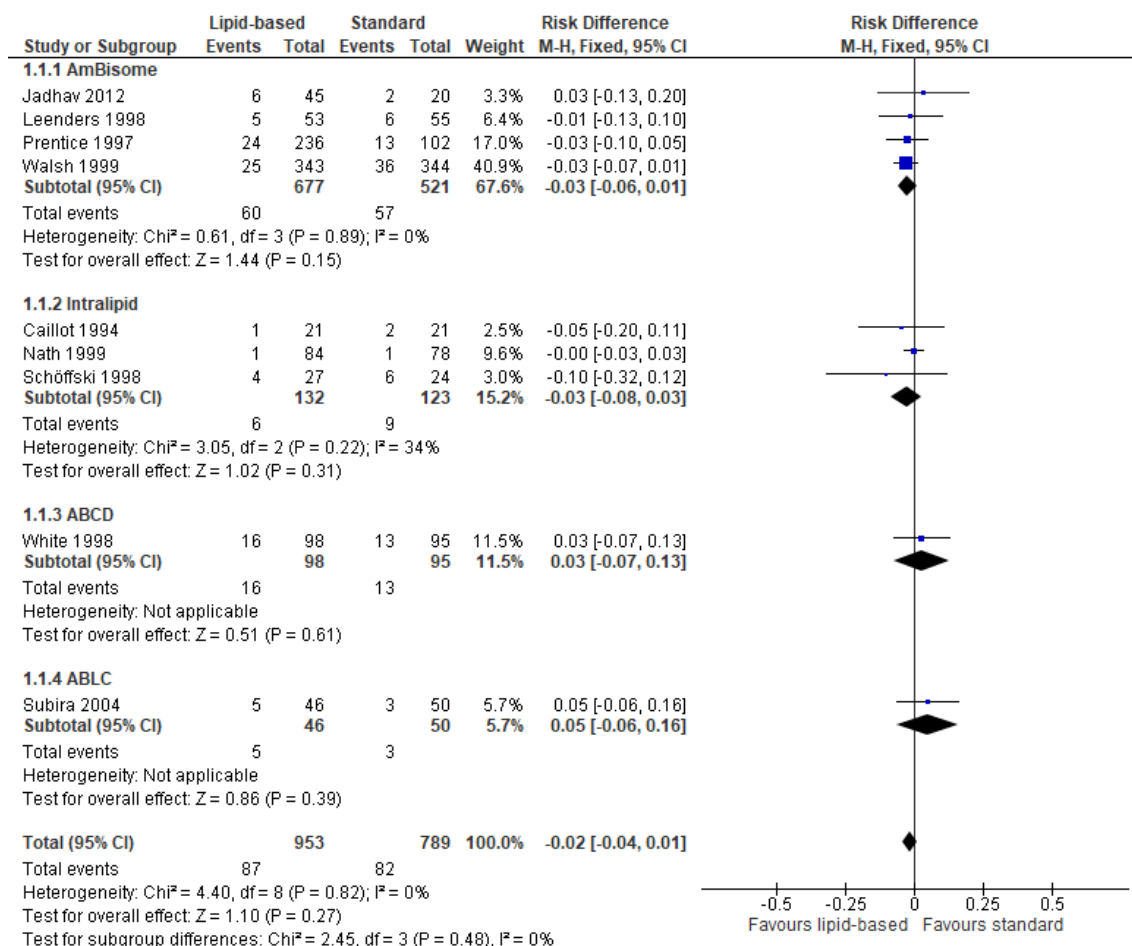


FIGURA 1. Forest plot of comparison: 1 Lipid-based amphotericin B versus standard amphotericin B, outcome: 1.1 Death.

B. REDUZIU A NEFROTOXICIDADE: Diferença de risco (DR) de 20% (IC95%: -0.32 a -0.08); necessitando tratar 5 pacientes para 1 benefício, FIGURA 2.

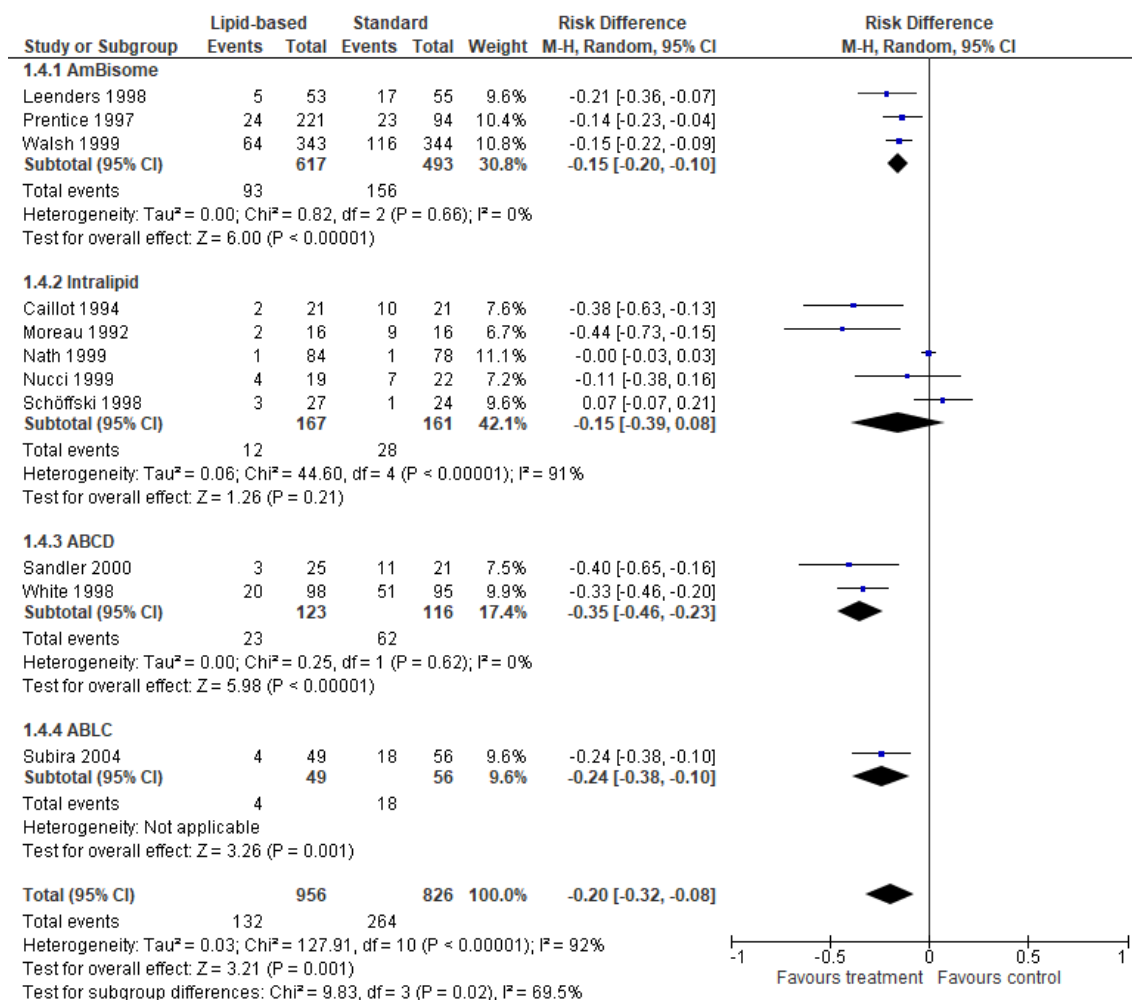


FIGURA 2. Forest plot of comparison: 1 Lipid-based amphotericin B versus standard amphotericin B, outcome: 1.2 Nephrotoxicity

2. BOTERO AGUIRRE JP 20015⁽³⁾

Anfotericina lipossomal versus Anfotericina B convencional

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Ensaios clínicos randomizados comparando Anfo B lipossomal vs Anfo B convencional
- Pacientes com diagnóstico, provável ou possível de infecção fúngica; neutropenia com alto risco para desenvolver infecção fúngica e outras infecções.

DESFECHOS AVALIADOS

- Elevação de creatinina acima de duas vezes o valor basal (inicial) e efeitos adversos (febre, calafrios e tremores).

RESULTADOS DESTE ESTUDO

- 42 estudos com análise de texto completo de 33. Exclusão de 26 (21 foram julgados não relevantes a revisão, 1 estudo de farmacocinética). Foram incluídos 12 estudos com um total de 2.298 pacientes e selecionados 10 estudos em um total de 2172 pacientes para meta-análise.
- RISCO DE VIÉSES: baixo ou incerto na maioria e alto risco para cegamento.

DESFECHOS – Anf B-L vs Anf B convencional

A. NEFROTOXICIDADE (definida como elevação > que duas vezes o valor basal da creatinina):

A Anf B-L reduziu em 13% no número de pacientes que apresentaram uma elevação > 2 vezes no valor inicial da creatinina (DR = - 0,13, IC95% -0.24 a -0.02; I² 94%), porém, não relata o número de pacientes que evoluíram para diálise. Necessita tratar 8 pacientes para 1 ser beneficiado com a não elevação da creatinina > 2 vezes, FIGURA 3.

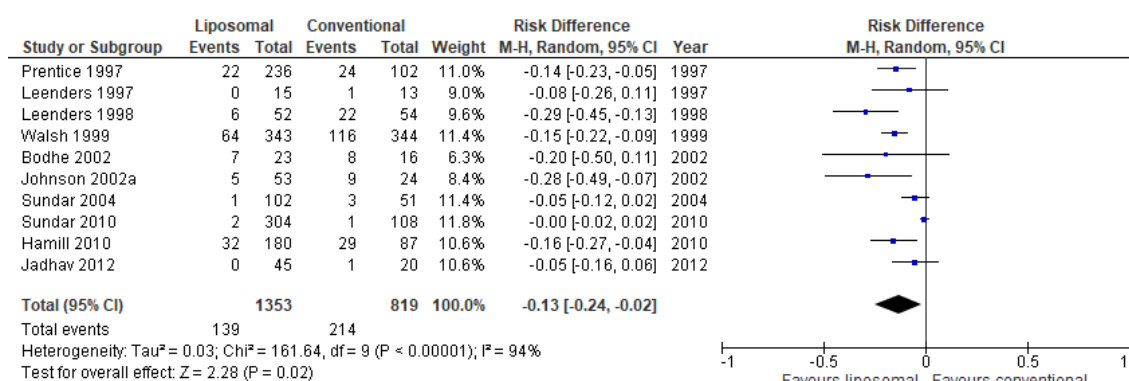


FIGURA 3. Flores plot da comparação entre Anfotericina B vs Anfotericina B lipossomal, em nefrotoxicidade.

B. EVENTOS ADVERSOS

- Febre (4 estudos, com um total de 1.092 pacientes): RR 0.39, IC95%: 0.28 a 0.55; $I^2 = 32\%$;
- Calafrios e/ou tremores (5 estudos, total de 1.081 pacientes): RR 0.27, IC95% 0.15 a 0.48; $I^2 = 75\%$;
- Febre e/ou tremor (2 estudos, 720 participantes): RR 0.68, IC95% 0.52 a 0.90; $I^2 = 58\%$.

3. STEIMBACH 2016⁽⁴⁾

Avalia a eficácia e segurança das diferentes formulações de anfotericina B associada a soluções lipídicas, comparando com anfotericina B convencional.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Ensaios clínicos randomizados controlados (ECRs) incluindo pacientes imunossuprimidos com infecção fúngica invasiva, em uso de qualquer formulação de anfotericina B.

ESTUDOS INCLUÍDOS

- 5.050 estudos, selecionados para texto completo 33, excluídos 10 e avaliados 23 em um total de 2.677 pacientes.
- Riscos de Vieses: avaliados pelo JADAD com média de 3.04 (1-5); 26% dos estudos foram cegados.
- 70% dos estudos foram patrocinados pela indústria.

RESULTADOS DESTE ESTUDO

A Anf B + lipídeos na comparação com Anf B convencional:

A. NEFROTOXICIDADE [elevação > 2 vezes o valor inicial da creatinina]

- Reduziu em 17% (IC95% 20 a 14%) no número de pacientes que apresentaram uma elevação da creatinina > 2 vezes o valor basal. Necessário tratar (NNT) 6 pacientes para obter 1 benefício.

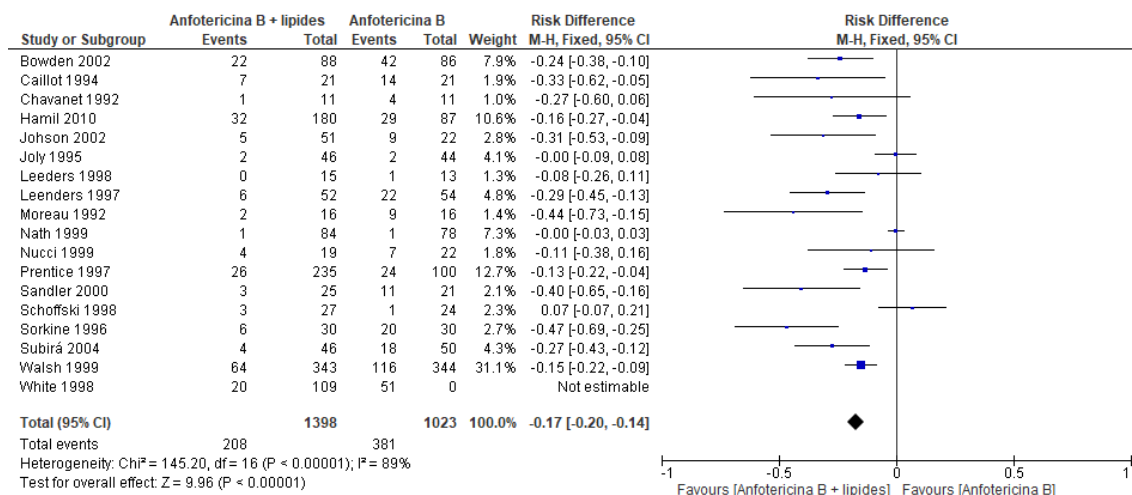


FIGURA 4. Forest plot da comparação entre Anfotericina B vs Anfotericina B + solução lipossomal, em nefrotoxicidade.

4. Grazziotin 2018⁽⁵⁾

Esta revisão sistemática avaliou a eficácia e segurança da Anfo B associada a complexo lipídico (ABLP) versus Anfotericina B lipossomal (Anf B-L).

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO:

- Estudos em pacientes com infecção fúngica invasiva que tinham contraindicações para uso de anfotericina B (infecção refratária, insuficiência renal, toxicidade a anfotericina B).
- Tratamento com anfotericina B associada a complexo lipídico ou anfotericina B lipossomal.
- Incluídos ECRs e coortes observacionais.

RESULTADOS DESTES ESTUDO

- Recuperados 1.054 estudos, 11 selecionados para texto completo, 2 estudos eram duplicatas. No total foram incluídos 4 estudos^(6,7,8,9).
- Todos estudos eram observacionais.

DESFECHOS: Anf B-L vs ABLC

- Tempo resolução da febre: Um estudo⁽⁹⁾ não mostrou diferença, com significância estatística.

B. Tempo de hospitalização: 2 estudos ^(8,6), não mostraram diferença estatística.

C. Nefrotoxicidade (elevação > que 2 vezes o valor inicial da creatinina): Qualidade da evidência GRADE ⁽¹⁰⁾ = BAIXA

- Cagatay et al ⁽⁹⁾ e Hachem et al ⁽⁷⁾: dados não disponíveis, apenas relata que não houve diferença estatística ($p=0.7$).
- Wade et al ⁽⁸⁾: A Anf B-L reduziu o risco (DR) de nefrotoxicidade na comparação em com ABLC em 12% (IC95% 3 a 21%); NNT = 8 (IC95% 5 a 34)
- Hachen et al ⁽⁷⁾: Não mostrou diferença na comparação Anf B-L vs ABLC (NNT = NS)
- Falci et al ⁽⁶⁾: Em uma análise multivariada constatou que o tratamento com Anf B-L é um fator protetor independente para nefrotoxicidade grave (OR, 0,18; IC 95%, 0,003-0,64; $p = 0,006$), mas não ABLC (OR, 0,47; IC95% 0,15-1,25; $p = 0,136$).

D. Diálise após início do tratamento - Qualidade da evidência GRADE ⁽¹⁰⁾ = BAIXA

- Falci et al ⁽⁶⁾ e Wade et al ⁽⁸⁾: sem diferença com significância estatística.
- Falci et al ⁽⁶⁾: Considerando pacientes previamente nefropatas não mostrou diferença (21.7 % com Anf B-L vs 26% com ABLC, $p=0.794$)

SÍNTESE DA EVIDÊNCIA

Em pacientes com infecção fúngica invasiva refratárias a doses usuais de Anf B convencional, insuficiência renal prévia ou toxicidade renal inaceitável à Anf B convencional:

- **Anfotericina B associada a soluções lipídicas vs Anfo B convencional**

Não reduz o risco de morte por qualquer causa

Reduz a nefrotoxicidade em 17 a 20%, NNT = 5 a 6

- **Anfotericina B lipossomal vs Anfo B convencional**

Reduz o risco de nefrotoxicidade (elevação > 2 vezes no valor inicial da creatinina) em 13%, NNT = 8

Reduz febre, calafrios e tremores

- **Anfotericina B lipossomal vs Anf B associada a complexo lipídico (ABLP)**

Existe dúvida quanto a redução do risco de nefrotoxicidade, pois três estudos ^(6,7,9) não mostram diferença e um estudo ⁽⁸⁾ mostra redução (elevação > 2 vezes no valor inicial da creatinina) em 12%; NNT = 8. Qualidade da evidência GRADE = BAIXA

CONCLUSÃO

Em pacientes com infecções fúngicas invasivas refratárias a doses usuais de Anf B convencional, insuficiência renal prévia ou toxicidade renal inaceitável à Anf B convencional, esta resposta rápida de avaliação de tecnologia permite afirmar que as formulações lipídicas de anfotericina B podem trazer benefício reduzindo a nefrotoxicidade, entretanto, não há evidência definitiva da superioridade geral nos resultados de eficácia ou segurança em relação a uma formulação lipídica ou outra, neste subgrupo populacional.

Referências

1. Johansen HK, Gøtzsche PC. Amphotericin B lipid soluble formulations versus amphotericin B in cancer patients with neutropenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2014(9):CD000969. Published 2014 Sep 4. doi:10.1002/14651858.CD000969.pub2
2. Mesa-Arango AC, Scorzoni L, Zaragoza O. It only takes one to do many jobs: Amphotericin B as antifungal and immunomodulatory drug.

- FrontMicrobiol.*2012;3(286):1-10. <http://dx.doi.org/10.3389/fmicb.2012.00286>. PMID:23024638
3. Botero Aguirre JP, Restrepo Hamid AM. Amphotericin B deoxycholate versus liposomal amphotericin B: effects on kidney function. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(11):CD010481. Published 2015 Nov 23. doi: 10.1002/14651858.CD010481.pub2
 4. Steimbach LM, Tonin FS, Virtuoso S, et al. Efficacy and safety of amphotericin B lipid-based formulations-A systematic review and meta-analysis. *Mycoses.* 2017;60(3):146–154. doi:10.1111/myc.12585
 5. Grazziotin LR, Moreira LB, Ferreira MAP. COMPARATIVE EFFECTIVENESS AND SAFETY BETWEEN AMPHOTERICIN B LIPID-FORMULATIONS: A SYSTEMATIC REVIEW. *Int J Technol Assess Health Care.* 2018;34(3):343–351. doi:10.1017/S026646231800034X.
 6. Falci DR, Da Rosa FB, Pasqualotto AC. Hematological toxicities associated with amphotericin B formulations. *Leuk Lymphoma.* 2015; 56:2889-2894.
 7. Hachem RY, Boktour MR, Hanna HA, et al. Amphotericin B lipid complex versus liposomal amphotericin B monotherapy for invasive aspergillosis in patients with hematologic malignancy. *Cancer.* 2008; 112:1282-1287.
 8. Wade RL, Chaudhari P, Natoli JL, et al. Nephrotoxicity and other adverse events among inpatients receiving liposomal amphotericin B or amphotericin B lipid complex. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2013;76:361-367.
 9. Cagatay AA, Cosan F, Karadeniz A, et al. The clinical and pharmacoeconomic analysis of invasive aspergillosis in adult patients with haematological diseases. *Mycoses.* 2008; Jul;51(4):328-35. doi: 10.1111/j.1439-0507.2007.01483.x. Epub 2008 Mar 4. PubMed PMID: 18331449.
 10. GRADE Handbook. Available at <https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html#h.m9385o5z3li7>