



CENTRO COLABORADOR DO SUS
AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS
& EXCELÊNCIA EM SAÚDE

PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO

PTC 07/2012

Formulações de Anfotericina B para o tratamento de infecções fúngicas em pacientes com HIV/AIDS

*Amphotericin B formulations for the treatment
of fungal infections in patients with HIV / AIDS - Brazilian context*

*Formulaciones de anfotericina B para el tratamiento
de infecciones fúngicas en pacientes con VIH / SIDA*

Belo Horizonte - MG
Novembro - 2012

Faculdade de Farmácia - UFMG
Dep. de Farmácia Social
www.ccates.org.br

**UNIVERSIDADE FEDERAL
DE MINAS GERAIS**



2012. CCATES.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da área técnica. Este estudo é parte integrante do Projeto “Centro Colaborador do SUS/MG para Estudos Farmacoeconômicos e Epidemiológicos” que tem o apoio da Secretaria de Estado de Minas Gerais e tem por objetivo subsidiar a tomada de decisão, mas não expressa decisão formal para fins de incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

Informações:

CENTRO COLABORADOR DO SUS: AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS E EXCELÊNCIA EM SAÚDE - CCATES

Faculdade de Farmácia UFMG

Av. Presidente Antônio Carlos 6627 Campus Pampulha

CEP: 31270-901, Belo Horizonte – MG

Tel.: (31) 3409-6394

Home Page: <http://www.ccates.org.br>

Elaboração:

Juliana de Oliveira Costa
CCATES/UFMG

Lívia Lovato Pires de Lemos
CCATES/UFMG

Rosângela Maria Gomes
CCATES/UFMG

Revisão Técnica:

Francisco de Assis Acurcio
CCATES/UFMG

Augusto Afonso Guerra Júnior
CCATES/UFMG

DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum dos autores recebe qualquer patrocínio da indústria ou participa de qualquer entidade de especialidade ou de pacientes que possa representar conflitos de interesse.

RESUMO EXECUTIVO

Intensidade das recomendações: Fraca a favor da anfotericina B lipossomal.

Tecnologia: Anfotericina B lipossomal e anfotericina B complexo lipídico.

Indicação: Infecções fúngicas.

Caracterização da tecnologia: Antibiótico poliênico que se liga aos esteroides da membrana celular de fungos, resultando em uma alteração da permeabilidade da membrana e morte celular.

Pergunta: Qual das formulações lipídicas de anfotericina B é mais custo-efetiva para o tratamento de infecções fúngicas sistêmicas em pacientes portadores de HIV/AIDS?

Busca e análise de evidências científicas: Foram pesquisadas as bases The Cochrane Library, Centre for Reviews and Dissemination, Tripdatabase, Medline (via Pubmed), e LILACS. Incluíram-se estudos que comparavam diferentes formulações de anfotericina B. Avaliações de Tecnologias de Saúde (ATS) foram pesquisadas em sites de agências nacionais e internacionais.

Resumo dos resultados dos estudos selecionados: Foram selecionadas cinco revisões sistemáticas, sendo uma especificamente desenhada para avaliar a segurança dos medicamentos. Em geral não foram observadas diferenças estatisticamente significantes em relação à sobrevida, resposta ao tratamento e resolução da infecção fúngica. Entretanto, houve diferença em relação à segurança. A anfotericina B lipossomal foi associada a menor risco de nefrotoxicidade e aumento da creatinina sérica. Foram incluídos dois estudos econômicos, um de custo-minimização e outro de custo-efetividade. Os resultados foram conflitantes, tendo o primeiro favorecido a formulação complexo lipídico e o segundo a formulação lipossomal. Ambos os estudos apresentaram limitações importantes e não há estudo considerando a realidade brasileira.

Recomendações: Considerando todos os estudos encontrados, bem como as limitações apresentadas, não é recomendada a utilização de anfotericina B lipossomal em pacientes com HIV/AIDS acometidos por infecções fúngicas, a não ser estritamente nos casos em que os pacientes apresentem alterações da função renal. Além disso, a anfotericina B lipossomal poderia ser utilizada em casos de intolerância à anfotericina B convencional.

ABSTRACT

Strength of Recommendations: Weak in favor of liposomal amphotericin B.

Technology: Liposomal amphotericin B and amphotericin B lipid complex.

Indication: Fungal infections.

Characterization of the technology: Polienic antibiotic that binds to the steroid present in the cell membrane of fungi, resulting in a change in membrane permeability and cell death.

Question: Which of lipid formulations of amphotericin B is more cost-effective for the treatment of systemic fungal infections in patients with HIV/AIDS?

Search and analysis of scientific evidence: We searched The Cochrane Library, Centre for Reviews and Dissemination, Tripdatabase, Medline and LILACS databases. We included studies comparing different formulations of amphotericin B. We searched Health Technology Assessments (HTA) from sites of national and international agencies.

Summary of results of selected studies: We selected five systematic reviews, one specifically designed to evaluate the safety of medicines. In general there were no statistically significant differences in terms of survival, response to treatment. However, there were differences regarding safety. The liposomal amphotericin B was associated with a lower risk of nephrotoxicity and increased serum creatinine. We included two economic studies, a cost-minimization and cost-effectiveness analysis. The results were conflicting; the first favored the lipid complex formulation and the second the liposomal formulation. Both studies showed significant limitations and there is no study considering the Brazilian context.

Recommendations: Considering all the studies found, as well as their limitations, we do not recommended the use of liposomal amphotericin B in patients with HIV/AIDS affected by fungal infections, unless strictly in cases where patients have abnormal renal function. Also, liposomal amphotericin B could be used in case of intolerance to conventional amphotericin B.

RESUMEN

Intensidad de las recomendaciones: Débil para el uso de anfotericina B liposomal

Tecnología: Anfotericina B liposomal y anfotericina B complejo lipídico

Indicación: Infecciones por hongos

Caracterización de la tecnología: Antibiótico poliénico que se une a los esteroides de la membrana celular de los hongos, lo que resulta en un cambio en la permeabilidad de la membrana y en la muerte celular

Pregunta: ¿Cuál de las formulaciones lipídicas de anfotericina B es más costo-efectiva para el tratamiento de las infecciones fúngicas sistémicas en los pacientes con VIH/ SIDA?

Búsqueda y análisis de la evidencia científica: Se hicieron búsquedas en las bases de datos *The Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD), *Triddatabase*, *Medline* (via *Pubmed*) y en *LILACS*. Fueron incluidos estudios que compararon las distintas formulaciones de anfotericina B. Se realizaron búsquedas por Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias (ETS) en los sitios de las agencias nacionales.

Resumen de los resultados de los estudios seleccionados: Cinco revisiones sistemáticas fueron seleccionadas, una específicamente diseñada para evaluar la seguridad de los medicamentos. En general, no se observó diferencia estadísticamente significativa en términos de supervivencia, respuesta al tratamiento y resolución de la infección por hongos. Sin embargo, hubo diferencias en relación a la seguridad. La anfotericina liposomal se asoció con un menor riesgo de nefrotoxicidad y aumento de la creatinina en suero. Dos estudios económicos fueron incluidos, uno de costo-minimización y otro de costo-efectividad. Los resultados fueron contradictorios, por lo que el primero favoreció la formulación anfotericina B complejo lipídico y el otro la segunda formulación liposomal. Ambos estudios tuvieron limitaciones importantes y ningún estudio consideró la realidad brasileña.

Recomendaciones: Teniendo en cuenta todos los estudios encontrados, así como sus limitaciones, no se recomienda el uso de la anfotericina B liposomal en pacientes con VIH/SIDA afectados por las infecciones por hongo, a menos que presenten cambios en la función renal. Además, la anfotericina B liposomal podría ser utilizada en caso de intolerancia a la anfotericina B convencional.

SUMÁRIO

1. CONTEXTO.....	6
2. PERGUNTA	7
3. INTRODUÇÃO	8
3.1 Aspectos epidemiológicos, demográficos e sociais.....	9
3.2 Descrição do medicamento avaliado e alternativas terapêuticas	13
3.3 Reações adversas.....	14
4. CRITÉRIOS DE SELEÇÃO E EXCLUSÃO DE ARTIGOS.....	17
5. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA.....	18
6. RESULTADOS E INTERPRETAÇÃO DOS RESULTADOS	19
6.1 Revisões sistemáticas.....	19
6.2 Avaliações Econômicas	23
6.3 Guias terapêuticos	25
7. RECOMENDAÇÕES	26
REFERÊNCIAS.....	28
ADENDO 1 – CRITÉRIOS PARA A AVALIAÇÃO DA QUALIDADE	31

1. CONTEXTO

Em 2012, a Superintendência de Assistência Farmacêutica do Estado de Minas Gerais demandou a elaboração de parecer técnico-científico enfocando a avaliação de custo-efetividade do medicamento anfotericina B para tratamento de infecções fúngicas em pacientes portadores de HIV/AIDS. A solicitação foi encaminhada ao Centro Colaborador do SUS (CCATES/UFMG) para desenvolver essa avaliação.

O Centro Colaborador do SUS é um núcleo de cooperação técnico-científica que integra a Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias de Saúde (REBRATS), e tem, dentre outras atribuições, a função de elaborar pareceres independentes a fim de subsidiar as decisões dos gestores de saúde.

Este parecer possui caráter informativo, portanto as recomendações e conclusões apresentadas não refletem, necessariamente, a opinião dos gestores do Sistema Único de Saúde. No processo de elaboração, buscou-se atender às Diretrizes Metodológicas propostas pelo Ministério da Saúde para a elaboração de pareceres técnico-científicos (PTC). Objetiva-se com a elaboração deste PTC embasar a tomada de decisão da Superintendência de Assistência Farmacêutica e dos demais gestores em saúde, visando ao bem comum, à efetividade e à eficiência do Sistema Único de Saúde.

2. PERGUNTA

O objetivo deste PTC é analisar as evidências científicas disponíveis atualmente sobre a relação de custo-efetividade da anfotericina B no tratamento de infecções fúngicas oportunistas em pacientes portadores de HIV/AIDS.

Para sua elaboração, estabeleceu-se a seguinte pergunta, cuja estruturação encontra-se apresentada no Quadro 1.

Quadro 1 - Eixos norteadores para elaboração da pergunta (PICO)

População	Pacientes portadores de HIV/AIDS com infecções fúngicas oportunistas
Intervenção (tecnologia)	Anfotericina B lipossomal
Comparações	Anfotericina B complexo lipídico
Desfechos (outcomes)	Primários: Mortalidade, resposta ao tratamento. Secundários: Toxicidade renal, reações à infusão.

Pergunta: Qual das formulações lipídicas de Anfotericina B é mais custo-efetiva para o tratamento de infecções fúngicas sistêmicas em pacientes portadores de HIV/AIDS?

3. INTRODUÇÃO

A AIDS é uma doença que representa um dos maiores problemas de saúde da atualidade, devido ao seu caráter pandêmico e sua gravidade. Os indivíduos infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) evoluem para uma grave disfunção do sistema imunológico na medida em que são destruídos os linfócitos T CD4+, uma das principais células alvo do vírus (BOLETIM, 2011).

A história natural dessa infecção foi consideravelmente alterada pela utilização da terapia antirretroviral (TARV), iniciada no Brasil em 1996. Como consequência, houve aumento da sobrevivência dos pacientes, mediante reconstrução das funções do sistema imunológico e redução de doenças secundárias e melhora da qualidade de vida (RIBEIRO, 2009).

No entanto, uma vez agravada a imunodepressão e mesmo após a instituição da TARV, o portador da infecção pelo HIV pode apresentar infecções oportunistas. As doenças oportunistas associadas a AIDS são várias, podendo ser causadas por vírus, bactérias, protozoários, fungos e certas neoplasias. Micose sistêmica são infecções causadas por uma grande variedade de espécies fúngicas e transmitidas ao hospedeiro humano primariamente por meio da inalação de propágulos infecciosos. Dentre as infecções causadas por fungos, encontra-se a candidíase, criptococose, histoplasmose, e a pneumocistose (RIBEIRO, 2009).

A maioria das micose sistêmicas que ocorre na população de portadores da AIDS são infecções por espécies de *Candida spp* e *Cryptococcus neoformans var neoformans*, comuns no mundo inteiro. Infecções por *Coccidioides immitis* e *Histoplasma capsulatum* também são importantes causas de mortalidade em regiões endêmicas, embora este último tenha sido citado como um dos principais agentes de doenças oportunistas que afetam portadores do vírus HIV (CRUZ, 2004)

Já a associação com o *Paracoccidioides brasiliensis*, ocorre principalmente na América do Sul, mas mesmo com o aumento na sua importância, ainda são infrequentes nesta população em especial (CRUZ, 2004).

3.1 Aspectos epidemiológicos, demográficos e sociais

Em 2010 foram notificados 34.218 novos casos de AIDS no Brasil, com taxa de incidência nacional de 17,9/100.000 habitantes e razão de sexo de 1,7 novos casos em homens para cada caso em mulheres. Ao longo dos últimos 12 anos observa-se uma estabilização da taxa de incidência no Brasil, com diminuição da taxa na Região Sudeste e aumento nas demais regiões (BOLETIM, 2011).

Em relação os óbitos no Brasil, em 2010 ocorreram 11.965, sendo o coeficiente bruto de mortalidade de 6,3/100.000 habitantes. Considerando o coeficiente de mortalidade padronizado (População brasileira de 2000, IBGE), nos últimos 10 anos observa-se redução de 11,1% na mortalidade por AIDS no Brasil, com taxas aumentando no Norte, Nordeste e Sul, diminuindo no Sudeste, e estabilizando no Centro-Oeste (BOLETIM, 2011).

Nos últimos anos tem ocorrido grande aumento na incidência das mais variadas infecções micóticas em portadores de HIV/AIDS, associado a um aumento na mortalidade relacionada a essas co-infecções. Selik et al. (1997) demonstraram que a epidemia da AIDS tem gerado um significativo aumento da mortalidade por micoses sistêmicas com comportamento oportunista, principalmente por criptococose e histoplasmoze. Em Cuba, um estudo de 211 autópsias de pacientes com HIV/AIDS demonstrou uma frequência de micose invasiva em 44,1% dos pacientes (HERNANDEZ et al., 1998).

No Brasil, um estudo realizado por Santo et al. (2000), documentou que 57,7% (2.667/4619) dos óbitos devido à AIDS no ano de 1998 em São Paulo foram decorrentes de infecções oportunistas. Nobre et al. (2003) mostrou uma mortalidade associada à infecção oportunista na era pré-TARV de 42%, caindo para 16,9% na era pós TARV em Belo Horizonte. Estudo realizado em Cuiabá, Mato Grosso, no período de

2005-2008, revelou prevalência de micose sistêmica de 4,6% entre 1.300 pacientes portadores de HIV/AIDS. Nessa amostra, os agentes isolados foram o *Cryptococcus neoformans* (50%), *Cryptococcus gattii* (1,6%), *Cryptococcus spp* (6,6%), *Histoplasma capsulatum* (38,3%) e *Paracoccidioides brasiliensis* (3,3%). Óbito foi registrado em 32 (53,3%) pacientes, sendo a criptococose a principal causa (RIBEIRO, 2009).

Características das micoses

As micoses oportunistas podem ser classificadas em superficiais ou profundas. Nas primeiras, o fungo se localiza sobre a pele ou ao redor dos pêlos, ou podem penetrar na camada externa da epiderme, a camada córnea, ou nas raízes dos pêlos e das unhas. Já nas segundas, os parasitas podem infectar a pele e os órgãos internos, como os pulmões, intestino, ossos, sistema nervoso e outros.

Na tabela 1, estão organizados os tipos de micoses oportunistas mais prevalentes em indivíduos com HIV/AIDS. E na tabela 2 estão mostrados os tratamentos empregados para cada uma delas.

Tabela 1 – Tipos de micoses oportunistas em indivíduos com HIV/AIDS

Doença	Agente etiológico	Local afetado	Manifestações clínicas
Candidíase	Gênero <i>Candida</i> Espécie mais frequente <i>C. albicans</i>	Infesta áreas de mucosa, tais como, orofaringe, esôfago e região perianal	Dor, alteração do paladar e deglutição, ardor Na manifestação invasiva ocorre disseminação hematogênica e candidemia
Criptococose	<i>Cryptococcus neoformans</i> <i>C. neoformans</i> var. <i>neoformans</i> <i>C. neoformans</i> var. <i>gattii</i>	Sistema nervoso central (meninges) em 80% dos casos sob forma isolada ou com o acometimento pulmonar Forma pulmonar em aproximadamente 30% dos casos Manifestação cutânea ocorre em 10% a 15% dos casos	Sistema nervoso central: cefaléia e febre inexplicada, demência progressiva, confusão mental, hipertensão intracraniana Pulmonar: pode ser assintomático e com potencial risco de disseminação em presença de imunodepressão. Manifestações localizadas autolimitadas até doença disseminada com falência respiratória Forma disseminada: febre, fraqueza, dor no peito, rigidez de nuca, dor de cabeça, náusea e vômito, sudorese noturna, confusão mental e alterações de visão
Histoplasmose	<i>Histoplasma capsulatum</i>	Órgãos ricos em macrófagos, tais como fígado, baço, linfonodos e medula óssea; as glândulas adrenais também mostram frequente acometimento	Febre elevada, anorexia intensa, mal-estar, perda de peso, linfadenopatia generalizada, lesões cutâneas e mucosas localizadas ou disseminadas e hepatoesplenomegalia
Paracoccidiomicose	<i>Paracoccidioides brasiliensis</i>	De maneira geral envolve mais de um órgão simultaneamente, sendo mais comum em pulmões, linfonodos, mucosas e pele	Febre prolongada, emagrecimento importante, envolvimento pulmonar, linfadenopatia generalizada, esplenomegalia, hepatomegalia, e lesões cutâneas e, inclusive, acometimento neurológico
Aspergilose	<i>A. flavus</i> , <i>A. niger</i> <i>A. terreus</i>	Brônquios e pulmão	Asma corticoide dependente, febre, hemoptise, destruição da via aérea, tosse produtiva crônica
Coccidioidomicose	<i>Coccidioides immitis</i> e <i>Coccidioides posadasii</i>	Pulmão	A coccidioidomicose manifesta-se sob três formas clínicas principais: forma pulmonar primária; forma pulmonar progressiva e forma disseminada

Fontes:

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Protocolo de assistência farmacêutica em DST/HIV/Aids : recomendações do Grupo de Trabalho de Assistência Farmacêutica. Brasília: Ministério da Saúde, 2010. 224 p.: il. - (Série A. Normas e Manuais Técnicos)

Consenso em criptococose: 2008. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.** Uberaba, v. 41 n. 5, Oct. 2008

Consenso em paracoccidioidomicose. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical.** 39(3):297-310, mai-jun, 2006.

Mofenson LM, Oleske J, Serchuck L, Van Dyke R, Wilfert C. Treating opportunistic infections among HIV-exposed and infected children: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the Infectious Diseases Society of America. **MMWR Recomm Rep** 2004 Dec 3;53(RR-14):1-92.

Tabela 2 – Alternativas terapêuticas para tratamento de micoses oportunistas em indivíduos com HIV/AIDS

Doença	Indicação	Medicamento	Dose	Duração
Candidíase	Candidíase sistêmica	Anfotericina B convencional	0,5-1,5mg/kg/ dia IV	6-8 semanas
		Anfotericina B lipossomal ou complexo lipídico	5 mg/kg/dia IV	6-8 semanas
Criptococose em Sistema Nervoso Central ou Doença disseminada	Terapia de indução para negatificação ou redução efetiva da carga fúngica	Anfotericina B convencional	0,7 a 1,0 mg/kg/dia IV + 100 mg/kg/dia	Duas semanas
	Contraindicação à Anfotericina B convencional	Anfotericina B lipossomal	4 a 6 mg/kg/dia	6 a 10 semanas
		Anfotericina B complexo lipídico	4 a 5 mg/kg/dia	6 a 10 semanas
Paracoccidiomicose	Formas graves	Anfotericina B	1 mg/kg/dia	6 a 8 semanas. Até permitir controle das manifestações clínicas da micose e evitar as recaídas.
		Associação sulfametoxazol/ trimetoprim	Duas ampolas a cada 8h até melhora clínica	
Aspergilose	Formas graves	Voriconazol	6 mg/kg IV 12/12 horas, seguida por 4mg/kg IV 12/12 horas e 200mg VO 12/12 horas	Não está definida, em geral 6-12 semanas, e em imunodeprimidos até que ocorra melhora da imunossupressão e reabsorção das lesões.
	Contraindicação ao uso de voriconazol	Anfotericina B lipossomal Anfotericina B complexo lipídico	3-5 mg/kg /dia IV 5 mg/kg /dia IV	
Coccidioidomicose	Pulmonar difusa ou doença disseminada	Anfotericina B convencional	0,5 – 1,0 mg/kg/dia IV	A terapia será mantida enquanto a contagem de CD+ estiver < 250 células/μl.
	Em caso de nefrotoxicidade	Anfotericina B lipossomal	3-5 mg/kg /dia IV	
		Anfotericina B complexo lipídico	5 mg/kg /dia IV	

IV: Intravenoso; VO: Via oral

Fontes:

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Protocolo de assistência farmacêutica em DST/HIV/Aids : recomendações do Grupo de Trabalho de Assistência Farmacêutica. Brasília: Ministério da Saúde, 2010. 224 p.: il. - (Série A. Normas e Manuais Técnicos)

Consenso em criptococose: 2008. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.** Uberaba, v. 41 n. 5, Oct. 2008

Consenso em paracoccidioidomicose. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical.** 39(3):297-310, mai-jun, 2006.

Mofenson LM, Oleske J, Serchuck L, Van Dyke R, Wilfert C. Treating opportunistic infections among HIV-exposed and infected children: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the Infectious Diseases Society of America. **MMWR Recomm Rep** 2004 Dec 3;53(RR-14):1-92.

3.2 Descrição do medicamento avaliado e alternativas terapêuticas

A anfotericina B é uma substância fungicida que faz parte do grupo de antibióticos poliênicos. Seu mecanismo de ação consiste na ligação aos esteroides da membrana celular de fungos, resultando em uma alteração da permeabilidade da membrana e morte celular. Em menor escala, a anfotericina B liga-se também ao colesterol da membrana das células humanas, alterando-as e provocando efeitos adversos (MARTINEZ, 2006).

Seu espectro de ação antifúngica abrange os agentes etiológicos das principais micoses endêmicas. A formulação convencional constitui-se de anfotericina B combinada a desoxicolato de sódio (C-Amb). A necessidade de utilização de doses mais elevadas que a padrão (1,0 mg/kg/dia) desta formulação é limitada pelos eventos adversos que provoca. Para solucionar este problema, foram desenvolvidas as formulações lipídicas de anfotericina B (MARTINEZ, 2006).

A incorporação de anfotericina B a partículas ou macromoléculas de lipídeos modifica sua absorção, distribuição e eliminação no corpo humano. Quando transportada por lipídeos, ela atinge menores concentrações no rim, sendo por isso, menos nefrotóxica. No entanto, essas concentrações aumentam no baço e no fígado, sendo discretamente mais hepatotóxicas do que o medicamento convencional (MARTINEZ, 2006).

Estão disponíveis no mercado três destas formulações. Anfotericina B lipossomal (L-Amb), comercialmente disponível como AmBisome® em frasco ampola de 50 mg e aprovada pelo FDA e registrada na ANVISA em 1997; Anfotericina B dispersão coloidal (ABCD), comercialmente disponível como Amphocil® em frasco ampola de 50 e 100 mg e aprovada pelo FDA em 1996 e registrada na ANVISA em 1999; e Anfotericina B complexo lipídico (ABLC), comercialmente disponível como Abelcet® em frasco ampola de 50 e 100 mg, aprovada pelo FDA em 1995 e registrada na ANVISA em 2009 (ANVISA, 2012; FDA, 2012).

A anfotericina B está indicada para o tratamento de infecções fúngicas sistêmicas, tais como aspergilose invasiva, candidíase, zigomicose, fusariose, criptococose,

coccidioidomicose, paracoccidioidomicose, histoplasmose e blastomicose. A tabela 3 mostra os medicamentos e o modo de usar para cada uma de suas indicações terapêuticas.

Tabela 3 – Modo de usar as formulações de Anfotericina B segundo indicação terapêutica

Medicamento	Mode de usar
Anfotericina B lipossomal (AmBisome®)	
Terapia empírica de infecção fúngica presumida em pacientes neutropênicos febris	3 mg/kg/dia
Meningite por criptococos em pacientes infectados por HIV	6 mg/kg/dia
Tratamento de pacientes com infecções por espécies de: <i>Aspergillus</i> <i>Cândida</i> <i>Cryptococcus</i>	3-5 mg/kg/dia
refratárias ao desoxicolato de anfotericina B ou em pacientes onde o comprometimento renal ou toxicidade inaceitável impeça o uso de desoxicolato de anfotericina B.	
Anfotericina B complexo lipídico (Abelcet®)	
Micoses sistêmicas	1 mg/kg/dia, podendo ser aumentada até 5 mg/kg/dia
Infecção fúngica sistêmica em pacientes pediátricos	2 a 5 mg/kg/dia
Infecções do SNC (via intratecal) *	0,01mg a 1,5 mg/dia/semana

*Deve ser associada à terapia sistêmica

Fonte: Bula

3.3 Reações adversas

A anfotericina B produz frequentes efeitos adversos, quer relacionados à infusão, quer tardios, por toxicidade celular e tecidual. As reações imediatas manifestam-se por febre, calafrios, taquicardia, hipertensão arterial, náuseas, vômitos e taquipnéia. A intensidade dessas reações varia conforme o paciente e diminui com a progressão do tratamento. Os efeitos adversos tardios relacionam-se diretamente com a dose cumulativa recebida de anfotericina B e, também, com a sensibilidade e condições orgânicas do paciente. Os mais comuns são a nefrotoxicidade e a anemia, que requerem correção de doses e dos intervalos de administração e eventualmente obrigam a uma suspensão da terapia. Pode ocorrer dano tubular e glomerular, reversível após a cessação da terapia, mas existe o risco de insuficiência renal permanente. Outras reações adversas incluem plaquetopenia, dispnéia, hipotensão arterial, arritmia cardíaca e toxicidade neurológica, além de tromboflebite no local de aplicação (BEST PRACTICE, 2012).

Em geral, os eventos adversos das formulações lipídicas são similares aos da anfotericina B convencional, mas menos frequentes e menos severos (BEST PRACTICE, 2012).

3.4 Estimativa de custo

Para estimar o custo do tratamento da anfotericina B foi considerado o esquema terapêutico e o modo de usar para cada indicação, bem como a apresentação farmacêutica e seu preço de fábrica ICMS 18% disponível para compras públicas, conforme descrito no quadro 2. Na tabela 4 apresenta-se o resultado das estimativas, verificando-se o alto custo para o tratamento com este medicamento.

Quadro 2 – Dados para a estimativa de custo de tratamento

Peso considerado	70 kg
Ambisome [®] Frasco de 50 mg	1257,85 ou 25,157 por mg
Abelcet [®] Frasco de 100 mg	1928,63 ou 19,2863 por mg

Tabela 4 - Estimativa de custo de tratamento com anfotericina B em suas indicações terapêuticas.

	Modo de usar	mg por dia	Custo mensal do tratamento ¹ (R\$)
Anfotericina B lipossomal (AmBisome[®])			
Terapia empírica	3 mg/kg/dia	210	158.489,00
<i>Aspergillus</i> <i>Cândida</i> <i>Cryptococcus</i>	3 a 5 mg/kg/dia	210 a 350	158.489,00 a 264.148,50
Meningite por criptococos em pacientes infectados por HIV	6 mg/kg/dia	420	31.697,82
Anfotericina B complexo lipídico (Abelcet[®])			
Infecção fúngica sistêmica em pacientes pediátricos	2 a 5 mg/kg/dia	140	81.002,46
Micoses sistêmicas	1 a 5 mg /kg/dia	70 a 350	40.501,23 a 202.506,15
Infecções do SNC (via intratecal)	0,01 mg a 1,5 mg/dia/semana + dose sistêmica	0,7 a 105	189,00 a 91.127,76 de 2 a 6 semanas

¹ Preços obtidos em consulta realizada à página da Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA /Secretaria Executiva – CMED. Lista de Preços de Medicamentos – Preços de Medicamentos para Compras Públicas. Disponível em: <http://s.anvisa.gov.br/wps/s/r/bs> (Atualizada em 23/07/2012).

3. BASES DE DADOS E ESTRATÉGIA DE BUSCA

A estratégia de busca utilizada em cada uma das bases de dados eletrônicas pesquisadas foram descritas na tabela 5.

Tabela 5 - Busca bibliográfica realizada em 28/08/2012.

Base eletrônica	Estratégia de busca	Estudos
Medline (via Pubmed)	(((((mycoses) OR mycoses[MeSH Terms]) OR systemic mycoses)) AND (((((((cost-effective) OR pharmacoeconomic) OR economic evaluation) OR cost utility) OR Cost-Benefit Analysis) OR cost effectiveness)) AND ((((((Abelcet)) OR (ABLC)) OR (amphotericin b lipid complex))) AND (((Ambisome) OR liposomal amphotericin B) OR liposomal amphotericin B[MeSH Subheading]) OR L-Amb)))	35
Trip DataBase	((Ambisome or liposomal amphotericin B) AND (Abelcet OR ABLC OR amphotericin b lipid complex) AND (cost or pharmacoeconomic or cost-effective or economic evaluation))	33
The Cochrane Library	((Ambisome or liposomal amphotericin B) AND (Abelcet OR ABLC OR amphotericin b lipid complex)) Filters: Cochrane Reviews, Other reviews, Economic Evaluation	15
CRD (<i>Centre for Reviews and Dissemination</i>)	((Ambisome or liposomal amphotericin B) AND (Abelcet OR ABLC OR amphotericin b lipid complex))	7
LILACS	((Ambisome or liposomal amphotericin B) AND (Abelcet OR ABLC OR amphotericin b lipid complex))	2

Avaliações de Tecnologias de Saúde foram pesquisadas em sites da Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias e Saúde (REBRATS) e das agências internacionais *National Institute for Clinical Excellence and Health* (NICE/Reino Unido), *Health Technology Assessment Programme* (NIHR/ Reino Unido) e *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH/Canadá).

4. CRITÉRIOS DE SELEÇÃO E EXCLUSÃO DE ARTIGOS

Foram considerados elegíveis revisões sistemáticas e estudos econômicos que comparassem a eficácia, segurança e custos da utilização de anfotericina B lipossomal e complexo lipídico para tratamento de infecções fúngicas.

Os critérios de exclusão foram aplicados segundo o tipo de estudo (revisão narrativa de literatura; apenas resumos), tipo de intervenção (avaliação de outros fármacos e esquemas terapêuticos) e tipo de pacientes (estudos em pacientes com Leishmaniose; e condições de saúde diversas de infecções fúngicas).

Os resultados das bases de dados foram agrupados em um gerenciador de referências. Foram eliminados estudos em duplicatas e em seguida aplicados os critérios de elegibilidade para títulos e resumos. Após leitura completa, foram selecionadas cinco revisões sistemáticas e uma análise econômica (**Figura 1**).

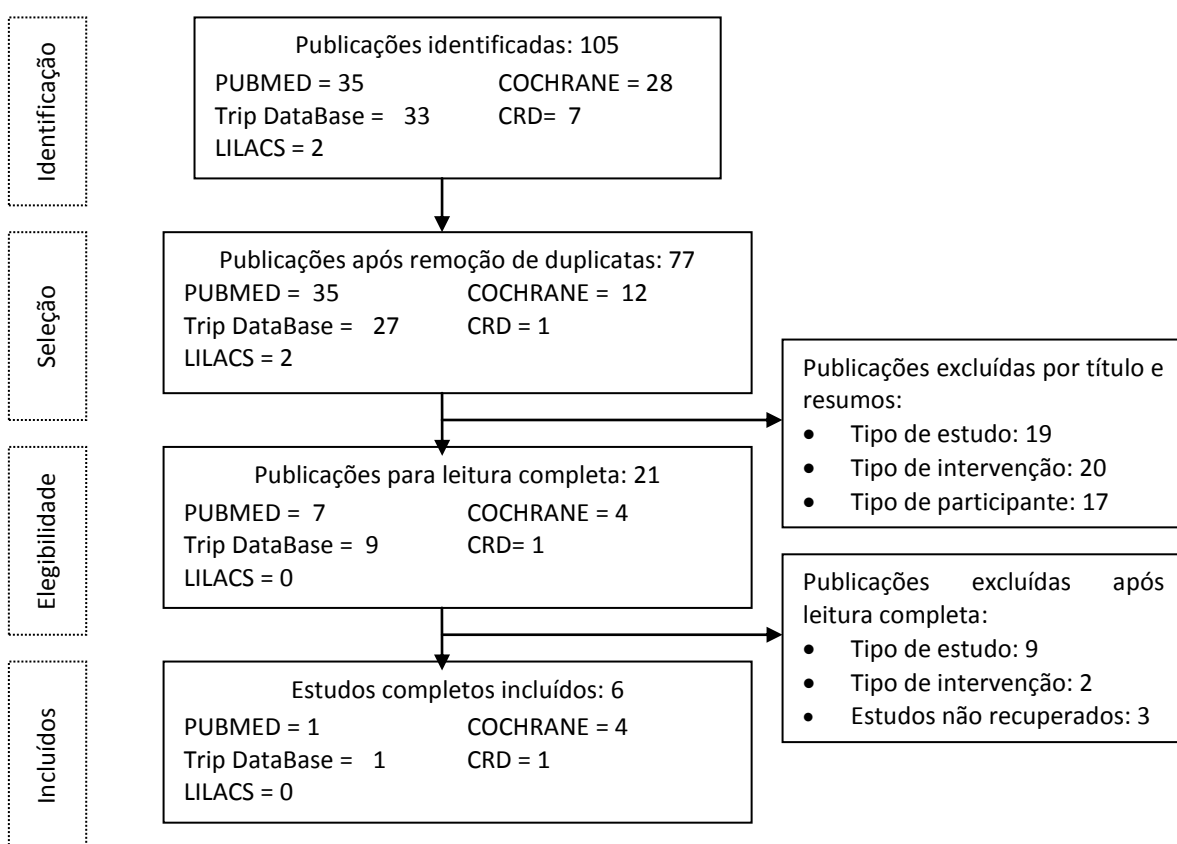


Figura 1 - Fluxograma da seleção de estudos para a elaboração do PTC

5. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA

Para determinar a força da recomendação foram considerados os itens: balanço entre eficácia e segurança, a qualidade do nível de evidência e o alto custo da intervenção, conforme domínios para avaliar a qualidade e a força da evidência segundo o sistema GRADE (**Adendo 1**).

Uma sistematização da avaliação da qualidade das revisões sistemáticas de eficácia e segurança pode ser visualizada no quadro 3.

A qualidade da evidência das revisões sistemáticas variou de muito baixa a baixa, sendo a maioria foi classificada como baixa. *O nível de recomendação foi considerado fraco a favor da tecnologia anfotericina lipossomal para todas as revisões.*

Porém, na análise de custo-minimização a evidência foi *fraca a favor da anfotericina B complexo lipídico*.

Quadro 3 - Parâmetros para avaliação da qualidade das revisões sistemáticas incluídas

ITENS	Eficácia				Segurança
	Barrett et al. (2003)	Goldberg et al. (2008)	Sloan et al. (2009)	Freemantle et al. (2011)	Girois et al. (2006)
Evidência direta?	Não	Não	Sim	Não	Sim
Os estudos incluídos apresentam limitações importantes?	Não	Sim	NA	Sim	NA
Consistência dos resultados entre os estudos?	Sim	NA	Sim	Sim	Sim
Precisão dos resultados adequada?	-	+-	EA: +	RT: +-	+
Livre de viés de publicação?	Provavelmente sim	Provavelmente sim	Provavelmente não	Provavelmente sim	Provavelmente sim
Qualidade da evidência	C	D	C	C	C
Nível de recomendação	↑?	↑?	↑?	↑?	↑?

Itens considerados para a avaliação GRADE

+: Sim; + -: Parcialmente; -: Não; ↑?: Recomendação fraca a favor da tecnologia

A: Qualidade alta; B: Qualidade moderada; C: Qualidade baixa; D: Qualidade muito baixa;

EA: Eventos adversos; NR: Não relata; RT: Resposta ao tratamento.

6. RESULTADOS E INTERPRETAÇÃO DOS RESULTADOS

6.1 Revisões sistemáticas

Quatro revisões sistemáticas avaliaram diferentes tipos de formulações de anfotericina B (Tabela 6).

Tabela 6 - Resultados dos estudos incluídos. *Continua.*

Estudo	Tipo de estudo/população	Desfechos	Resultados (IC 95%)
Barrett et al. (2003)	Revisão Sistemática	Mortalidade	
		Empírico L-Amb vs. C-Amb	0,69 (0,45 a 1,05)
		Antifúngico L-Amb vs. C-Amb	0,46 (0,16 a 1,34)
		Antifúngico ABLC vs. C-Amb	0,70 (0,40 a 1,21)*
		Lipídicas vs. C-Amb	0,72 (0,54 a 0,97)
		Eficácia	
		Empírico L-Amb vs. C-Amb	1,17 (0,91 a 1,51)
		Antifúngico L-Amb vs. C-Amb	1,65 (0,48 a 5,66)
		Antifúngico ABLC vs. C-Amb	1,21 (0,70 a 2,09)
		Creatinina sérica	
Goldberg et al. (2008)	Revisão sistemática	L-Amb vs. C-Amb	0,40 (0,30 a 0,54)
		ABLC vs. C-Amb	0,48 (0,28 a 0,81)*
		Reações à infusão	
		Formulações lipídicas vs. C-Amb	0,79 (0,58 a 1,08)
		Limitações: Combinou doses de anfotericina B em estudos que apresentavam três braços. Heterogeneidade clínica importante. Os ECR não controlaram efeitos de co-intervenções como demais terapias nefrotóxicas.	
		Mortalidade	
		C-Amb vs. L-Amb	1,36 (0,92 a 2,01)
		Qualquer formulação vs. L. Amb	1,57 (1,10 a 2,23)
		ABLC vs. L-Amb	3,34 (1,35 a 8,3)*
		Resolução da infecção	
Sloan et al. (2009)	Revisão Sistemática	Qualquer formulação vs. L. Amb	1,48 (0,98 a 2,25)
		Eventos adversos requerendo descontinuação	
		Qualquer formulação vs. L. Amb	3,69 (2,54 a 5,35)
		Nefrotoxicidade	
		Qualquer formulação vs. L. Amb	1,86 (1,59 a 2,17)
		Limitações: Não apresentou dados de heterogeneidade para as análises efetuadas.	
		Mortalidade	
		L-Amb vs. C-Amb	1,73 (0,12 a 59,4)*
		Resposta clínica	
		L-Amb vs. C-Amb	0,95 (0,67 a 7,33)*
Sloan et al. (2009)	Revisão Sistemática	Esterilidade do fluido cerebral	
		L-Amb vs. C-Amb	6,0 (0,91 a 39,41)*
		Eventos adversos sérios	
		L-Amb vs. C-Amb	0,19 (0,05 a 0,74)*
		Limitações: Não efetuou análise de qualidade metodológica dos estudos incluídos.	

Tabela 6 - Resultados dos estudos incluídos. Continuação.

Estudo	Tipo de estudo/população	Desfechos	Resultados (IC 95%)
Freemantle et al. (2011)	Revisão sistemática com metanálise indireta	Sobrevida ABLC vs. Amb L-Amb vs. Amb	1,88 (0,55 a 7,21) 0,68 (0,40 a 1,19)
	5 ECR comparam formulações para terapia empírica		
Limitações: Apenas um estudo efetuou comparação direta entre ABLC vs. L-Amb.			
Girois et al. (2006)	Revisão sistemática	Febre L-Amb	Percentual (IC 95%) 11,2 (9,9 a 13,4)
	Segurança	ABLC	31,1 (27,3 a 35,7)
	55 estudos (coortes e ECR)	Náusea L-Amb	12,2 (11,0 a 14,6)
		ABLC	11,9 (7,7 a 20,2)
		Rash L-Amb	1,6 (1,0 a 5,4)
		ABLC	15,0 (8,6 a 3,1)
		Broncoespasmo L-Amb	2,6 (2,1 a 5,2)
		ABLC	8,5 (6,4 a 13,0)
		Descontinuação por EA L-Amb	1,6 (1,2 a 3,1)
		ABLC	3,7 (3,0 a 6,3)
		Nefrotoxicidade L-Amb	14,6 (12,4 a 17,5)
		ABLC	16,5 (14,8 a 18,3)
		Descontinuação por nefrotoxicidade L-Amb	0,3 (0,3 a 1,6)
		ABLC	1,0 (0,8 a 1,8)
		Hepatotoxicidade L-Amb	14,1 (10,8 a 18,8)
		ABLC	18,6 (8,4 a 33,5)
		Descontinuação por hepatotoxicidade L-Amb	0,4 (0,3 a 1,9)
		ABLC	1,1 (0,8 a 3,1)

Limitações: Não apresenta a figura de metanálise para os desfechos avaliados. Combina diferentes pacientes. Heterogeneidade nas definições de eventos adversos.

*Proveniente de apenas um estudo

IC: Intervalo de confiança; ECR: Ensaio Clínico Randomizado; RR: Risco relativo

C- Amb; anfotericina B convencional; L-amb; anfotericina B lipossomal; ABLC: anfotericina B complexo lipídico

Barrett et al. (2003) verificaram a efetividade e segurança de formulações lipídicas de anfotericina B comparada a anfotericina B convencional em pacientes portadores de micose sistêmica. Dois estudos que avaliaram a terapia empírica e cinco que avaliaram a terapia antifúngica com L-Amb ou ABLC foram incluídos. Apenas dois estudos avaliaram exclusivamente pacientes portadores de AIDS. A mortalidade foi

estatisticamente inferior nos grupos que utilizaram formulações lipídicas na metanálise global, porém sem diferenças quando verificado por subgrupo de formulação. As formulações lipídicas L-Amb e ABLC reduziram o risco de aumento da creatinina sérica em cerca de 60% quando comparada à convencional. Para os demais desfechos não houve diferença entre os grupos. A partir desse estudo não é possível concluir sobre a superioridade de uma formulação lipídica sobre a outra, já que os intervalos de confiança de todas as medidas de eficácia se sobrepõem. Aparentemente a L-Amb resulta em melhores resultados pontuais, porém com intervalos de confiança mais largos.

Goldberg et al. (2008) verificaram o uso de antifúngicos na terapia empírica em pacientes neutropênicos com febre persistente. Onze ensaios clínicos que comparavam formulações de anfotericina B foram incluídos. Destes, apenas dois fizeram comparações diretas entre L-Amb e ABLC. A anfotericina lipossomal foi associada à redução da mortalidade e de infecções fúngicas quando comparada a todas as outras formulações de anfotericina combinadas e também quando comparada à ABLC, porém este *dado foi proveniente de apenas um estudo*. Apresentou também vantagens em relação aos eventos adversos e nefrotoxicidade quando comparada a todas as outras formulações combinadas, mas não foram apresentados dados sobre a comparação L-Amb vs. ABLC. Os autores concluem que a anfotericina convencional não deve ser utilizada na terapia empírica de infecções fúngicas, porém não foi possível verificar qual das formulações lipídicas seria melhor.

Sloan et al. (2009) avaliaram esquemas terapêuticos para o tratamento de meningite criptocócica em pacientes com HIV. Incluiu seis estudos, dos quais apenas um comparou diferentes formulações de anfotericina B, sendo a C-Amb *versus* L-Amb. Não houve diferenças para os desfechos de mortalidade, resposta clínica e esterilidade do fluido cerebral, com tendência de benefício para L-Amb para este último. L-Amb foi relacionada à menor incidência de eventos adversos. Os autores concluem que o uso de L-Amb deve ser preferido à anfotericina convencional quando os recursos permitirem.

Freemantle et al. (2011) realizaram uma revisão sistemática com comparação *direta e indireta* para avaliar a eficácia de tratamento de infecção fúngica empírica e específica. Vários medicamentos foram avaliados. Cinco ECR compararam diferentes formulações de anfotericina, sendo apenas um estudo de comparação direta entre ABLC e L-Amb. A comparação foi testada apenas na terapia empírica, não havendo diferença entre os tratamentos para os desfechos de sobrevida e resposta ao tratamento. Os autores não concluem acerca de qual é a melhor formulação lipídica. No entanto, a L-Amb é preferível à convencional para tratamento de infecção fúngica específica, cuja comparação não incluiu nenhum estudo que avaliou ABLC.

Girois et al. (2006) conduziram uma revisão sistemática para avaliar a segurança de terapias antifúngicas para infecções sistêmicas. Para reações relacionadas à infusão ou manifestações cutâneas, apenas o desfecho de febre foi combinado em metanálise, favorecendo L-Amb (dados não mostrados pelo autor). A formulação lipossomal também foi a menos nefrotóxica, apesar de não atingir diferença estatisticamente significativa.

6.2 Avaliações Econômicas

Foram encontrados dois estudos sobre a comparação entre L-Amb e ABLC (Tabela 7).

Tabela 7 - Resultados das avaliações econômicas incluídas. *Continua.*

Estudo	Tipo de estudo/população	Desfechos	Resultados (IC 95%)
Kutis et al (2004)	Custo minimização	Resposta clínica L-Amb vs. ABLC	53% vs. 60%
	Perspectiva de um hospital terciário (um centro de estudo)	Falha terapêutica por falta eficácia L-Amb vs. ABLC	32% vs. 33%
	51 pacientes > 18 anos de idade portadores de infecção fúngica presumida ou confirmada que receberam pelo menos 3 doses de Amb.	por eventos adversos L-Amb vs. ABLC	8% vs. 13%
		Nefrotoxicidade L-Amb vs. ABLC	22% vs. 39%
		Elevação de Creatinina Sérica L-Amb vs. ABLC	61% vs. 83% p<0,05
		Reações infusionais L-Amb vs. ABLC	24% vs. 11%
		Febre L-Amb vs. ABLC	6% vs. 11%
	18- ABLC 33 – L-Amb	1 - Custos de aquisição L-Amb ABLC	Total (U\$) U\$ 3190 (1740 a 7323) U\$ 2040 (1275 a 6375)
		2 - Custos de terapia antifúngica concomitante, EA, medicamentos e diagnóstico L-Amb ABLC	U\$ 4369 (1800 a 7324) U\$ 2779 (1674 a 6446)
		3 - Custos hospitalares L-Amb ABLC	U\$ 31433 (17843 a 48276) U\$ 43814 (19787 a 48025)
Limitações: Pequena amostra de pacientes. Perda maior que 20% para pacientes considerados clinicamente avaliáveis (76% L-Amb e 83% ABLC). Paciente utilizaram uma dose média de 4,3 mg/kg/dia, uma dosagem não aprovada para uso. Realizado em apenas um centro.			

Tabela 7 - Resultados das avaliações econômicas incluídas. *Continua.*

Estudo	Tipo de estudo/população	Desfechos	Resultados (IC 95%)
Eandi M. (2004)	Custo efetividade	Resolução da febre, diminuição da frequência de calafrios e rigidez	
	Perspectiva do sistema de saúde Italiano (18 centros de estudo)	L-Amb 3 mg/kg/dia L-Amb 5 mg/kg/dia ABLC 5 mg/kg/dia	Não houve diferença entre os grupos
	ECR com 284 pacientes portadores de neutropenia febril e infecção fúngica que receberam pelo menos uma dose de anfotericina B	Probabilidade Sucesso terapêutico e sobrevida	
		L-Amb 3 mg/kg/dia	0,40 e 0,94
		L-Amb 5 mg/kg/dia	0,42 e 0,98
		ABLC 5 mg/kg/dia	0,33 e 0,86
		Custos (€) total e incremental	
		L-Amb 3 mg/kg/dia	€ 17241
		L-Amb 5 mg/kg/dia	€ 17323 e € 82
		ABLC 5 mg/kg/dia	€ 20443 e € 3202
		Custo (€)	
		Custo/efetividade e incremental	
		Taxa de resposta	
		L-Amb 3 mg/kg/dia	€ 43103
		L-Amb 5 mg/kg/dia	€ 48674 e € 160097
		ABLC 5 mg/kg/dia	€ 52022 e dominada
		Sobrevida	
		L-Amb 3 mg/kg/dia	€ 18322
		L-Amb 5 mg/kg/dia	€ 20967 e € 94174
		ABLC 5 mg/kg/dia	€ 20167 e dominada
		Simulação Monte Carlo Custo (€)	
		Custo/efetividade e incremental	
		Sobrevida	
		L-Amb 3 mg/kg/dia	€ 41734
		L-Amb 5 mg/kg/dia	€ 46832 e 141792
		ABLC 5 mg/kg/dia	€ 51724 e dominada

Limitações: Dados provenientes de resumo expandido disponibilizado na base de dados do CRD. Não foi possível acessar o estudo completo.

EA: Eventos adversos; ECR: Ensaio Clínico Randomizado; IC: Intervalo de confiança; L-amb; anfotericina B lipossomal; ABLC: anfotericina B complexo lipídico

Kutis et al (2004) realizaram um estudo de custo-minimização para comparar as formulações lipídicas L-Amb e ABLC sob a perspectiva de um hospital terciário. Foram incluídos 51 pacientes, a maioria composta por imunodeficientes e transplantados. Apenas oito pacientes com HIV/AIDS foram avaliados. Dentre os defechos de eficácia e segurança, apenas a elevação da creatinina sérica foi diferente entre os grupos, sendo maior para aqueles que receberam ABLC. Pacientes que tiveram este aumento foram também mais propensos a apresentarem piora da função renal. Não houve diferença nos custos totais com as terapias, porém o custo diário de aquisição (tipo 1) e de

terapia antifúngica concomitante e eventos adversos (tipo 2) foram maiores para a L-Amb (0,002 e 0,027). Análise de sensibilidade mostrou os que os resultados foram alterados pelo custo da L-Amb, sendo esta preferível quando seu custo for inferior à 135% do custo de ABLC. Os autores concluem que é a utilização de ABLC é preferível à L-Amb.

Eandi M. (2005) realizou um estudo de custo-efetividade para comparar as formulações lipídicas L-Amb nas doses de 3 mg/kg/dia, 5mg/kg/dia e ABLC 5 mg/kg/dia sob a perspectiva do sistema de saúde italiano. Foram incluídos 284 pacientes portadores de neutropenia febril. Os dados apresentados foram retirados de resumo expandido. Os grupos não foram diferentes em termos de eficácia. Na análise de custo-efetividade a anfotericina B complexo lipídico foi dominada, sendo menos efetiva e mais cara. A anfotericina B lipossomal na dose de 5 mg/kg/dia foi considerada muito cara para o benefício adicional. Assim, a anfotericina B na dose de 3 mg/kg/dia foi a que correspondeu ao melhor resultado.

6.3 Guias terapêuticos

No intuito de recuperar informações baseada em evidências construídas em conjunto a um painel de especialistas, foram consultados os seguintes guia terapêuticos e consensos:

O guia terapêutico do *Centers for Disease Control and Prevention* dos Estados Unidos para pacientes com HIV/AIDS recomenda a utilização de anfotericina B lipossomal para infecções por *Histoplasma capsulatu* e em coccidiomicose severa. Para aspergilose invasiva, meningite criptocócica e candidíase orofaríngea e esofágica o guia se refere à formulações lipídicas sem distinção. Ainda assim, para *Histoplasma capsulatum* a anfotericina B complexo lipídico constitui-se uma opção terapêutica (CDC, 2009).

O protocolo de assistência terapêutica em DST/AIDS especifica o tipo de formulação para meningoencefalite criptocócica em formulação lipossomal. Para os demais casos em que uma formulação lipídica seja necessária, tanto o complexo lipídico quanto a lipossomal são consideradas (BRASIL, 2010).

7. RECOMENDAÇÕES

Poucos estudos comparando as formulações anfotericina B lipossomal (L-Amb) e anfotericina B complexo lipídico (ABLC) entre si foram encontrados. As quatro revisões sistemáticas incluídas falharam em encontrar diferenças para a eficácia destes agentes. No entanto, em termos de segurança todos os estudos mostraram algum benefício para a formulação lipossomal. Para pacientes em uso de L-Amb, houve menor risco de comprometimento da função renal, avaliado pelo aumento da creatinina sérica. Apesar disso, esta diferença não refletiu na redução de mortalidade.

Os estudos incluídos nas revisões sistemáticas recrutaram diversos tipos de pacientes neutropênicos, dentre os quais transplantados, portadores de câncer e portadores de HIV/AIDS. Esses pacientes podem ser diferentes clinicamente e em relação ao prognóstico. Apenas dois estudos avaliaram especificamente pacientes com HIV/AIDS. Ainda assim, a amostra destes era pequena o que pode comprometer a extrapolação dos resultados para a população de pacientes portadores de HIV/AIDS com infecção sistêmica.

Dois estudos econômicos foram encontrados. Eles apresentaram limitações importantes e resultados conflitantes. No estudo de custo-minimização, realizado em apenas um centro, foram incluídos poucos pacientes e o padrão de dosagem utilizado não correspondeu ao preconizado pelos guias terapêuticos. A extrapolação dos seus resultados pode não ser adequada, e indicou preferência de uso de anfotericina B complexo lipídico por apresentar menor custo. Na análise de sensibilidade, a anfotericina B lipossomal foi mais custo efetiva quando o preço por miligrama foi menor que 1,35 o preço do complexo lipídico. Já o estudo de custo-efetividade, apresentado como resumo expandido, foi realizado a partir de um ensaio clínico multicêntrico e em número maior de pacientes. Neste, a anfotericina B lipossomal na dose de 3 mg/kg/dia foi a alternativa mais custo efetiva. No entanto, pelo fato de o texto completo não ter sido recuperado, fatores importantes relacionados ao ensaio clínico e ao modelo econômico não puderam ser avaliados.

No Brasil a miligrama de L-amb custa 1,30 a miligrama de ABLC. Este fato indica que a L-Amb possa ser mais custo-efetiva que a ABLC. Porém, para fundamentar a escolha entre as formulações lipídicas de anfotericina B para o tratamento de infecções fúngicas de pacientes com HIV/AIDS, são necessários estudos sistematizados de custo-efetividade que avaliem os custos diretos e indiretos associados ao tratamento e dos eventos adversos no contexto brasileiro.

Os guias terapêuticos encontrados não distinguem entre ambas as formulações, indicando que a L-Amb deve ser preferida em casos nos quais o paciente apresente função renal alterada. Em pacientes com HIV, estima-se que cerca de 10% apresentem insuficiência renal aguda. Além dos antirretrovirais, os antimicrobianos e a anfotericina B são responsáveis por um terço dos casos.

Considerando todos os estudos encontrados, bem como as limitações apresentadas, não é recomendada a utilização de anfotericina B lipossomal em pacientes com HIV/AIDS acometidos por infecções fúngicas, a não ser estritamente nos casos em que os pacientes apresentem alterações da função renal. Além disso, a anfotericina B lipossomal poderia ser utilizada em casos de intolerância à anfotericina B convencional.

REFERÊNCIAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Consulta a banco de dados. Medicamentos. Disponível em <http://portal.anvisa.gov.br>. Acesso em 05/10/2012.

_____. Consulta de bulas de medicamentos. **Bula do medicamento Ambisome®**. Disponível em [http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/BM/BM\[26300-1-0\].PDF](http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/BM/BM[26300-1-0].PDF). Acesso em 09/09/2012.

_____. Consulta de bulas de medicamentos. **Bula do medicamento Abelcet®**. Disponível em [http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/BM/BM\[25782-2-0\].PDF](http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/BM/BM[25782-2-0].PDF). Acesso em 09/09/2012.

BARRETT, J. P., K. A. VARDULAKI, et al. A systematic review of the antifungal effectiveness and tolerability of amphotericin B formulations (Structured abstract). **Clinical Therapeutics**: 1295-1320 p. 2003.

BEST PRACTICE® [base de dados na Internet]. Amphotericin b. [capturado 05 out 2012] Disponível em: <http://bestpractice.bmj.com/best-practice/>

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. **Protocolo de assistência farmacêutica em DST/HIV/Aids : recomendações do Grupo de Trabalho de Assistência Farmacêutica**. Brasília: Ministério da Saúde, 2010. 224 p.: il. – (Série A. Normas e Manuais Técnicos)

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. **Boletim Epidemiológico AIDS e DST**. Ano VIII - nº 1 - 01ª a 26ª - semanas epidemiológicas - janeiro a junho de 2011.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. MMWR 2009;58 (No. RR-4) April 10, 2009:[inclusive page numbers].

CRUZ, KS. Prevalência de Agentes de Micose em Pacientes Portadores do Virus HIV atendidos na Fundação De Medicina Tropical Do Amazonas FMTAM/ 2004. 40 p. il. Dissertação de Mestrado Universidade do Estado do Amazonas. Manaus, 2004.

EANDI M. Cost-effectiveness analysis of liposomal Amphotericin B (L-AmB) versus Amfotericin B Lipidic Complex (ABLC) in the empiric treatment of febrile neutropenia. **Farneconomia e Percorsi Terapeutici**. 2005 6(4) 333-347. Disponível em <http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?ID=22005001973>.

FREEMANTLE N, THARMANATHAN P, HERBRECHT R. Systematic review and mixed treatment comparison of randomized evidence for empirical, pre-emptive and directed treatment strategies for invasive mould disease. **J Antimicrob Chemother**. 2011 Jan;66 Suppl 1:i25-35. Review. PubMed PMID: 21177401.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). Drug Approval Package. Disponível em <http://www.fda.gov/default.htm>. Acessado em 05/10/2012.

GIROIS, S. B., F. CHAPUIS, et al. Adverse effects of antifungal therapies in invasive fungal infections: review and meta-analysis (Structured abstract). **European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases**: 119-130 p. 2005.

GUYATT, G. H. et al. GRADE: going from evidence to recommendations. **British Medical Journal**, v. 336, n. 7652, p. 1049-1051, May 10 2008a. ISSN 0959-8146. Disponível em: <<Go to ISI>://WOS:000256103300027 >.

_____. GRADE: Incorporating considerations of resources use into grading recommendations. **British Medical Journal**, v. 336, n. 7654, p. 1170-1173, May 24 2008b. ISSN 0959-535X. Disponível em: <<Go to ISI>://WOS:000256420900039 >.

_____. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. **British Medical Journal**, v. 336, n. 7650, p. 924-926, Apr 26 2008c. ISSN 0959-8146. Disponível em: <<Go to ISI>://WOS:000255540900028 >.

_____. GRADE: what is "quality of evidence" and why is it important to clinicians? **British Medical Journal**, v. 336, n. 7651, p. 995-999B, May 3 2008d. ISSN 0959-8146. Disponível em: <<Go to ISI>://WOS:000255808400041 >.

GOLDBERG, E., A. GAFTER-GVILI, et al. Empirical antifungal therapy for patients with neutropenia and persistent fever: systematic review and meta-analysis (Structured abstract). **European Journal of Cancer**: 2192-2203 p. 2008.

HERNÁNDEZ EA, PAZ VC, FERNÁNDEZ-TERÁN MLP. Micosis oportunistas invasivas en el sida. Un estudio de 211 autopsias. **Revista Iberoamericana de Micología** 1998; 15: 33-35.

KUTIS, J. L., S. KOTAPATI, et al. Pharmacoeconomic analysis of amphotericin B lipid complex versus liposomal amphotericin B in the treatment of fungal infections. **Pharmacoeconomics**, v.22, n.5, p.301-10. 2004.

MARTINEZ, R. Atualização no uso de agentes antifúngicos An update on the use of antifungal agents. **J Bras Pneumol**. 2006 v.32, n.5, p.449-460.

MOFENSON LM, BRADY MT, DANNER SP, et al. Centers for Disease Control and Prevention, National Institutes of Health, HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America, Pediatric Infectious Diseases Society, American Academy of Pediatrics. Fungal infections. In: Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections among HIV-exposed and HIV-infected children: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, the HIV Medicine Association [trunc]. **MMWR Recomm Rep** 2009 Sep 4;58(RR-11):28-50.

NOBRE V et al. Opportunistic infections in the patients with aids admitted to an University Hospital of the Southeast of Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo** 2003; 45(2): 69-74.

RIBEIRO, LC et al . Micoses sistêmicas: fatores associados ao óbito em pacientes com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana, Cuiabá, Estado de Mato Grosso, 2005-2008. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, Uberaba, v. 42, n. 6, Dec. 2009 . Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822009000600017&lng=en&nrm=iso>. access on 05 Sept. 2012. <http://dx.doi.org/10.1590/S0037-86822009000600017>.

SALES, MPU. Capítulo 5 - Aspergilose: do diagnóstico ao tratamento. **J. bras. pneumol.**, São Paulo, v. 35, n. 12, Dec. 2009 .

SANTO AH, PINHEIRO CE, JORDANI MS. Causas básicas e associadas de morte por Aids, Estado de São Paulo, Brasil, 1998. **Revista de Saúde Pública** 2000; 34(6): 581-8.

SELIK RM, KARON JM, WARD JW. Effect of the human immunodeficiency virus epidemic on mortality from opportunistic infections in the United States in 1993. **J Infect Dis.** 1997 Sep;176(3):632-6. PubMed PMID: 9291308.

SLOAN, D., S. DLAMINI, et al. Treatment of acute cryptococcal meningitis in HIV infected adults, with an emphasis on resource-limited settings. **Cochrane Database of Systematic Reviews:** John Wiley & Sons, Ltd 2008.

ADENDO 1 – CRITÉRIOS PARA A AVALIAÇÃO DA QUALIDADE

Domínios para avaliar a qualidade e a força da evidência segundo o sistema GRADE

Domínio	Descrição	Pontuação
Qualidade da evidência		
Limitações dos estudos	- Randomização inadequada da sequência de randomização e/ou falta de sigilo da lista de randomização; - Ausência de cegamento de pacientes, profissionais de saúde e/ou avaliadores, em particular para desfechos definidos subjetivamente; - Análise não segue o princípio de intenção de tratar; - Perdas substanciais de seguimento – maior que 20%; - Interrupção precoce por benefício.	Se houver limitações, o estudo perde 1 ponto
Consistência dos resultados	- As estimativas do efeito do tratamento não devem variar muito (heterogeneidade ou variabilidade nos resultados); - Se existir heterogeneidade os investigadores devem ser capazes de identificar uma plausível explicação.	Se os resultados forem consistentes, somar 1
Evidência direta/indireta	A evidência é indireta quando a questão sendo abordada não é respondida diretamente pelos estudos disponíveis seja por diferenças na população, nas intervenções, comparações ou desfechos.	Se a evidência for direta, somar 1
Precisão	Há imprecisão quando: - Poucos eventos clínicos são observados e os intervalos de confiança são largos; - O intervalo de confiança engloba efeito em duas direções (efeito e não efeito).	Se os resultados forem precisos, somar 1
Viés de publicação	Os principais itens a considerar quanto ao viés de publicação são: - Gráfico de funil (<i>funnel plot</i>) e sua análise visual ou através de teste estatístico; - Realização de buscas mais completas e exaustivas.	Se ausente, ou provavelmente ausente, somar 1
Força da recomendação		
Balanco entre benefícios e malefícios	Quanto maior a diferença entre os efeitos desejáveis e indesejáveis, maior a probabilidade de que uma forte recomendação seja justificada. Quanto mais estreito o gradiente, maior a probabilidade de que uma recomendação fraca seja garantida.	
Qualidade da evidência	Quanto maior a qualidade da evidência, maior a probabilidade de que uma forte recomendação seja justificada.	
Valores e preferências	Os valores e as preferências dos pacientes, médicos ou sociedade variam, e quanto maior a incerteza nos valores e preferências, maior a probabilidade de que uma recomendação fraca seja feita.	
Custos	Quanto maior os custos de uma intervenção menor a probabilidade de que uma forte recomendação seja justificada.	

Representação da qualidade da evidência e força da recomendação

Qualidade da evidência			Força da recomendação		
Alta qualidade	++++	A	Forte a favor da tecnologia	↑↑	1
Moderada qualidade	+++	B	Forte contra a tecnologia	↓↓	1
Baixa qualidade	++	C	Fraca a favor da tecnologia	↑?	2
Muito baixa qualidade	+	D	Fraca contra a tecnologia	↓?	2



CCATES

**CENTRO COLABORADOR DO SUS
AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS
& EXCELÊNCIA EM SAÚDE**

Av. Presidente Antônio Carlos 6627
tel +55 31 34096394
Faculdade de Farmácia UFMG
Dep. de Farmácia Social
Campus Pampulha 31270 901
Belo Horizonte MG Brasil

www.ccates.org.br



UNIVERSIDADE FEDERAL
DE MINAS GERAIS

