

ANETE HONORATO GONÇALVES

**MECANISMO DE AÇÃO E TOXICIDADE DA ANFOTERICINA B
NO TRATAMENTO DE MICOSES**

Belo Horizonte – MG

ANETE HONORATO GONÇALVES

**MECANISMO DE AÇÃO E TOXICIDADE DA ANFOTERICINA B
NO TRATAMENTO DE MICOSES**

Monografia apresentada ao
Curso de Especialização de
Microbiologia – ICB Instituto de
Ciências Biológicas da
Universidade Federal de Minas
Gerais - UFMG.

**ORIENTADORA: PROFa. DRa. MARIA APARECIDA DE RESENDE
STOIANOFF.**

Belo Horizonte – MG
2011

Apresentação da Monografia em ____/____/____ ao curso de
Especialização em Microbiologia

Coordenadora: Erna Geessien Kroon

Orientadora: Maria Aparecida de Resende Stoianoff

AGRADECIMENTOS

Agradeço a meus pais, minha irmã, a professora Cidinha e a Deus por tornar possível a realização de mais essa etapa na minha vida.

RESUMO

Os principais antifúngicos disponíveis comercialmente têm mecanismos de ação similares e o principal alvo destes compostos está representado por esteróis da membrana celular fúngica. Embora numerosas pesquisas, centradas no desenvolvimento de drogas antifúngicas, estejam sendo realizadas nas últimas décadas, apenas alguns agentes foram disponibilizados para uso clínico no tratamento de micoses sistêmicas: anfotericina B, 5-flucitosina, miconazol, cetoconazol, fluconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol e caspofungina. Anfotericina B, primeira droga antifúngica sistêmica comercialmente disponível, permanece como droga de escolha na maioria dos casos de infecções dessa natureza. Não obstante a recente introdução de derivados imidazólicos de baixa toxicidade e ação antifúngica sistêmica, anfotericina B é, particularmente, importante contra fungos invasivos, em micoses disseminadas graves, especialmente no hospedeiro imunocomprometido. É um antifúngico administrado em fusão lenta, por via venosa, por ser mal absorvido pelo trato gastrointestinal. Anfotericina B interage, sobretudo, com o ergosterol, que constitui o principal esterol da membrana plasmática fúngica, alterando a permeabilidade seletiva desta por originar poros permeáveis à saída de água e de pequenas moléculas essenciais à sobrevivência do microrganismo, especialmente íons de potássio, amônio e fosfato. Com o progredir da lesão ocorre, também, a saída de açúcares, ésteres, nucleotídeos e proteínas. Em consequência da desintegração da permeabilidade da membrana ocorre deterioração metabólica e morte da célula. Este trabalho visa apresentar o mecanismo de ação da anfotericina B e sua toxicidade no organismo do paciente.

Palavras-chave: anfotericina B, infecções fúngicas, toxicid

ABSTRACT

The main commercially available antifungal agents have similar mechanisms of action and the main target of these compounds is represented by the fungal cell membrane sterols. Although numerous studies focusing on the development of antifungal drugs are being carried out in recent decades, few agents were available for clinical use in systemic mycoses: amphotericin B, 5-flucytosine, miconazole, ketoconazole, fluconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole and caspofungin. Amphotericin B, the first commercially available systemic antifungal drug, remains the drug of choice in most cases of such infections. Despite the recent introduction of imidazole derivatives of low toxicity and systemic antifungal, amphotericin B is particularly important against invasive fungi in severe disseminated mycosis, especially in immunocompromised patients. Amphotericin B is an antifungal administered intravenously slowly because it is poorly absorbed from the gastrointestinal tract. Amphotericin B interacts mainly with ergosterol, which is the main sterol of fungal plasma membrane, altering the selective permeability by a permeable pores leading to the loss of water and small molecules essential to the survival of the organism, especially potassium ions, ammonium and phosphate. With the progression of injury, also occurs the exit of sugars, esters, nucleotides and proteins. As a result of the disintegration of membrane permeability and metabolic deterioration occurs cell death. This paper presents the mechanism of action of Amphotericin B and its toxicity to the patient's body.

Keywords: Amphotericin B, fungal infections, toxicity.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Figura 1 – Fórmula estrutural da anfotericina B.
- Figura 2 – Formação do poro aquoso pela ação da anfotericina B.
- Figura 3 – Mecanismo de entrada da anfotericina B na membrana do fungo e formação dos poros.
- Figura 4 – Formulação lipídica: diminui a nefrotoxicidade: Complexo lipídico anfotericina B (ABLCL), em dispersão coloidal (ABCLD) e lipossomal.
- Figura 5 – Microscopia com coloração de Grocott demonstrando presença de hifas hialinas septadas ramificadas dicotomicamente em ângulo de 45° sugestivas de *Aspergillus* sp
- Figura 6 – Edema de terço lateral da pálpebra superior direita acompanhado de úlcera com bordas elevadas, recobertas por material serohemático, e pápulas na face.
- Figura 7 – Perda de cílios em borda lateral da pálpebra superior direita, e tumoração envolvendo a mesma região com comprometimento da conjuntiva tarsal.
- Figura 08 – Corte histológico corado pelo mucicarmim evidenciando blastoconídeo com cápsula radiada (40x).
- Figura 09 – Formas leveduriformes do *Histoplasma capsulatum* corados pela prata (Gomori-Grocott, 400 x).

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	09
2. PROPOSIÇÃO.....	10
3. REVISÃO DE LITERATURA	
3.1 Histórico.....	11 a 13
3.2 Mecanismos de ação.....	14 a 19
3.3 Efeitos colaterais – nefro-toxicidade.....	19 a 20
3.4 Utilizações do medicamento.....	21 a 27
4. DISCUSSÃO.....	28
5. CONCLUSÃO.....	29
6. REFERÊNCIAS.....	30 a 31

1. INTRODUÇÃO

As infecções fúngicas denominadas micoses podem ser divididas em infecções superficiais e infecções sistêmicas. Até recentemente, as infecções superficiais eram relativamente incomuns e as sistêmicas eram muito raras, principalmente em regiões climáticas frias e temperadas.

Nos últimos 20 a 30 anos houve um aumento constante das infecções fúngicas sistêmicas, não só por fungos patogênicos, mas também por aqueles considerados inócuos, sendo denominadas infecções oportunistas. Alguns fatores contribuíram para este evento, como por exemplo, o uso abusivo de antibióticos de amplo espectro, que diminuem e até eliminam as populações bacterianas não patogênicas, que normalmente competem com os fungos e, em pacientes imunodeprimidos, que possuem uma deficiência em seu sistema imunológico, normalmente decorrente de doenças como a síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS) e o câncer.

A anfotericina B é um antifúngico muito utilizado no tratamento de infecções sistêmicas. Administrado por via endovenosa, por ser mal absorvida pelo trato gastrointestinal, é um medicamento muito eficaz; porém deve ser usado com muito cuidado devido a seus efeitos colaterais, principalmente pela sua nefrotoxicidade.

2. PROPOSIÇÃO

O objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão da literatura a respeito da utilização do antifúngico anfotericina B no tratamento de infecções micóticas e sua toxicidade.

Neto et al. (1998) relataram que a anfotericina B é um antibiótico isolado do actinomiceto *Streptomyces* sp. com atividade antifúngica e possui a característica de ser uma substância anfótera, isto é, pode ser dissolvido tanto em meios básicos como em meios ácidos. Foi utilizado pela primeira vez no tratamento da paracoccidioidomicose em 1958, demonstrando grande atividade sobre o agente fúngico, o *Paracoccidioides brasiliensis*.

Segundo Filippin e Souza (2006), a anfotericina B, fármaco descoberto na década de 50, permanece ainda como a droga de escolha no tratamento da maioria das micoses sistêmicas que acometem pacientes imunocomprometidos. Mesmo com a sua toxicidade e a introdução de antifúngicos azólicos sistêmicos na década de 1980, a potência, o espectro de ação e os quase 50 anos de experiência clínica, asseguram sua efetividade, tanto para o tratamento das infecções fúngicas, quanto para a profilaxia de doença fúngica sistêmica em pacientes neutropênicos.

Foi inicialmente isolada em meados de 1955 e, desde então, apenas poucos agentes com ação antifúngica descobertos tornaram-se viáveis para o tratamento das infecções fúngicas sistêmicas. No final dos anos 1950, a anfotericina B já era utilizada em alguns casos clínicos e em 1965 foi o primeiro agente antifúngico a ser aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) órgão regulador dos Estados Unidos da América. Ainda, segundo Martinez (2006), a anfotericina B, devido a seu espectro antifúngico e eficácia, foi colocada na posição que ainda é mantida desde a sua descoberta, de droga de referência no controle de infecções viscerais e disseminadas; nos últimos quinze anos também foram desenvolvidas as formulações lipídicas dessa droga.

A despeito do uso contínuo durante algumas décadas, a anfotericina B permanece como padrão ouro da terapia antifúngica sistêmica. Atua rapidamente e causa danos letais na maioria dos agentes de micoses endêmicas e oportunistas, sendo ainda pouco relevante o desenvolvimento de resistência ao antifúngico. As formulações lipídicas da anfotericina B surgiram como objetivo de torná-la menos tóxica e possibilitar a administração de doses diárias maiores e mais eficazes. O uso clínico das formas lipídicas da anfotericina B, em substituição à tradicional formulação desoxicolato, passa pela análise da eficácia, da segurança e do custo das medicações.

Alguns dos primeiros trabalhos de revisão sobre a química e biologia dos antibióticos poliênicos foram descritos e entre os mais representativos estão os de Drouhet (1968), Hamilton-Miller (1973), Hammod (1977) e Holz (1979). O conhecimento da estrutura química desses compostos é muito importante uma vez que vem permitindo um estudo mais detalhado do modo de ação dessas drogas, assim como a introdução do uso de modificações químicas em suas moléculas, seja aumentando o acesso farmacêutico à droga pela modificação de sua atividade, seja pela ampliação de seu espectro de ação levando a descoberta de novos compostos efetivos contra variantes resistentes de espécies de fungos usualmente sensíveis.

A aplicação de técnicas de alta sensibilidade analítica, como espectrometria de massas foi a principal responsável pelo conhecimento da estrutura química dessas macromoléculas complexas. A característica altamente específica de seu espectro de absorção na região do ultravioleta (UV) permitiu a classificação dos antibióticos poliênicos e foi esse fato que levou Oroshnik et al. (1955) a sugerirem que esse grupo de compostos insaturados é de fato poliênico, isto é, contém ligações duplas de tipo etilênico ao invés de polienínico (que conteria ligações duplas e triplas). A presença de insaturação na molécula, onde as ligações são menos rígidas, levam conseqüentemente a uma absorção de luz de maior comprimento de onda.

A presença de duplas ligações conjugadas no anel macrolídeo (das quais origina o nome polieno), produz forte efeito cromóforo. Esse efeito é aditivo e, conseqüentemente, esses compostos se apresentam tanto ou mais corados, quanto maior é seu número de insaturações. O espectro de absorção de UV levou os polienos a serem subdivididos em trienos, tetraenos, pentaenos, hexaenos e heptaenos, de acordo com o número de insaturações que apresentam e sugeriu-se que as ligações duplas do tetraenos, pentaenos e hexaenos se apresentam na configuração trans (HAMILTON-MILLER, 1973, 1974), como também em certos heptaenos como a anfotericina B e a candicidina.

3.2 Mecanismos de ação

Principais mecanismos de ação de drogas antifúngicas são complexação com esteróis de membranas, inibidores da biossíntese de esteróis (SBI), inibição de biossíntese de ácidos nucléicos, inibição de biossíntese de glicanas, inibição de biossíntese de proteínas e drogas tubulinas.

A anfotericina B pertence ao grupo dos polienos, classe macrolídeos e liga-se ao esterol das membranas celulares interferindo nas funções de permeabilidade e transporte. Formam-se poros na membrana (poro aquoso), onde o centro hidrofílico da molécula cria um canal iônico transmembrana. A interação hidrofóbica entre o esterol e a região insaturada do polieno, com possível formação de ponte de hidrogênio entre a hidroxila (3 β) do esterol e o grupo carbonila (C17) do anel poliênico é o mecanismo mais aceito para explicar a ação dos polienos. Uma das repercussões deste processo é as perdas de íons potássio intracelulares. A anfotericina B possui uma ação seletiva, ligando-se avidamente às membranas de fungos e alguns protozoários e menos avidamente às células dos mamíferos, não se ligando às bactérias. A especificidade seletiva para os fungos pode ser causada pela maior avididade da droga por ergosterol (da membrana dos fungos) do que pelo colesterol, o esterol da membrana plasmática dos animais. Anfotericina B se liga 10 x mais ao ergosterol do que ao colesterol. A ligação dupla do C-17 do anel β do ergosterol é importante no aumento da afinidade da ligação.

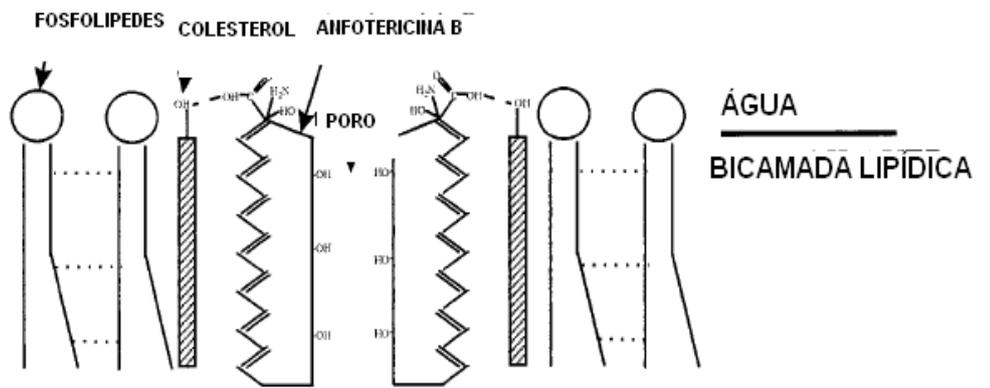
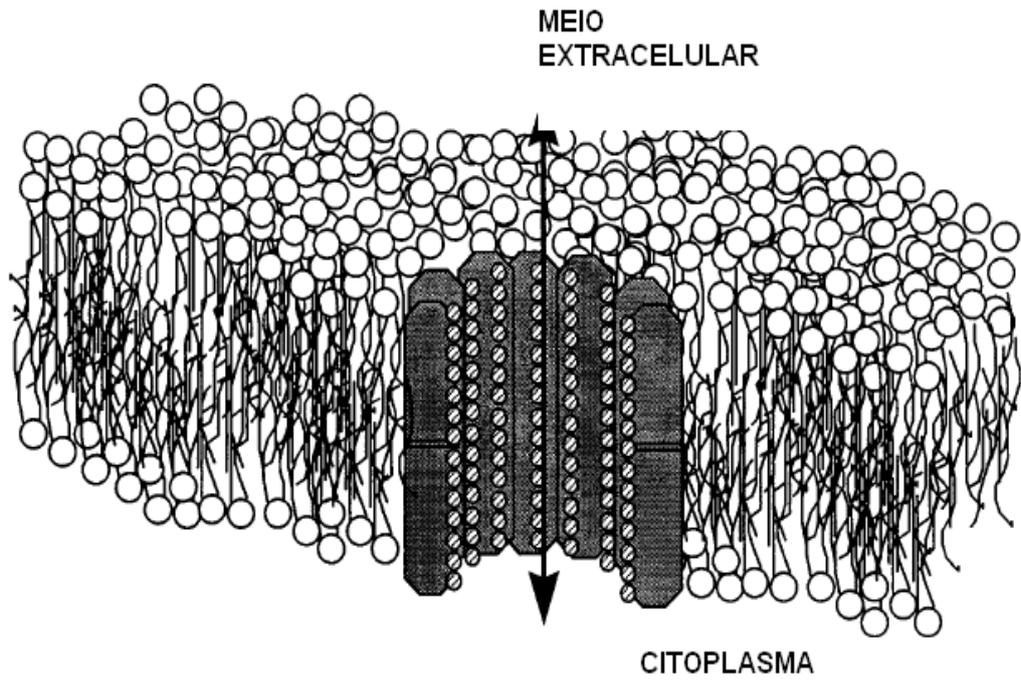


Figura 2: Formação do poro aquoso pela ação da anfotericina B.

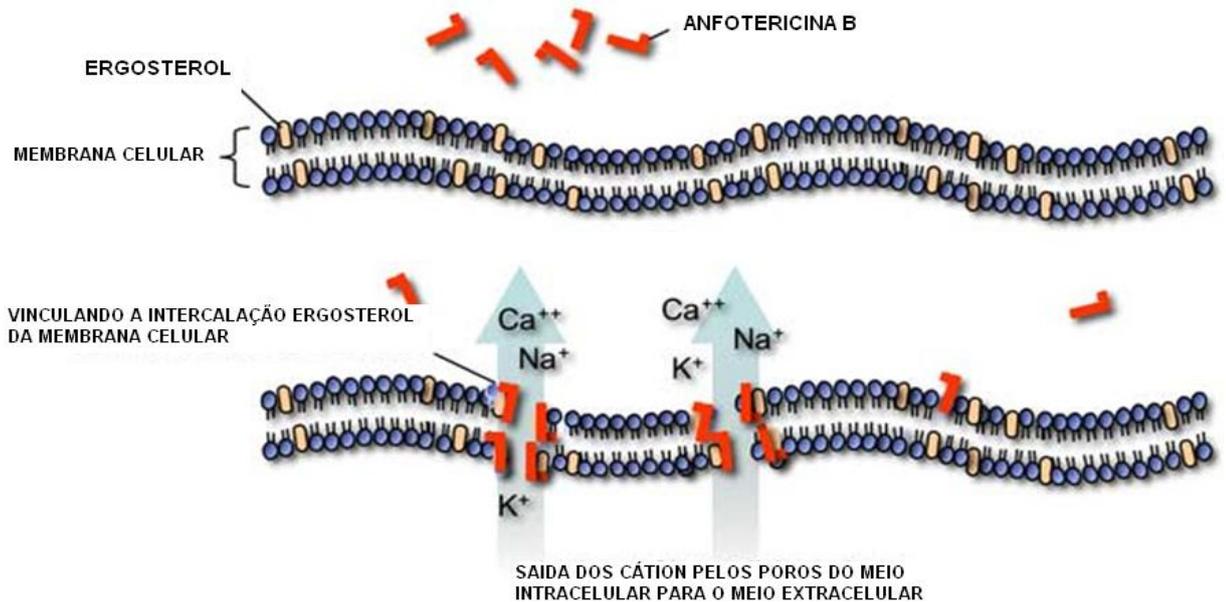


Figura 3: Mecanismo de entrada da anfotericina B na membrana do fungo e formação dos poros.

A aplicação por via endovenosa, em fusão lenta, é necessária para se obter níveis adequados no sangue e tecidos. A dose diária única de 1 mg/Kg de peso corporal resulta em concentrações séricas máximas aproximadas de 1 a 2 $\mu\text{g/ml}$ na primeira hora após infusão, e estima-se a sua meia-vida inicial em 24 a 48 horas sendo que a anfotericina B convencional alcança maiores concentrações no fígado, baço, rins e pulmões (Martinez, 2006).

A anfotericina B leva a uma desorganização funcional da membrana celular fúngica e morte do parasita (NETO et al. 1998).

De acordo com Felippin e Souza (2006), a AmB interage especificamente com o ergosterol, esteróide constituinte exclusivo da parede celular fúngica, levando à formação de poros através de membranas lipídicas (ZYGUMUNT, 1966; TEERLINK, DE KRUIJFF, DEMEL; 1980; BRAJTBURG et al., 1984; BOLARD et al., 1993). A alteração de permeabilidade celular permite, portanto, o escape de pequenos íons e metabólitos, principalmente íons

potássio, levando eventualmente à morte celular. Estudos realizados demonstram que a AmB em baixas concentrações ocasiona a perda de 98% do conteúdo intracelular de *Candida albicans*. Outros experimentos indicam que danos oxidativos produzidos, quando da interação de AmB com a membrana celular de eritrócitos, *Candida albicans* e em leucócitos polimorfonucleares (PMN), apresentaram importante papel no mecanismo de ação lítica do antifúngico.

A afinidade de AmB por colesterol vem sendo há muito estudada, tanto em modelos celulares como em membranas lipossômicas. Assim, embora a AmB possua maior afinidade por ergosterol, muitos dos efeitos tóxicos que lhe são atribuídos são resultados da sua capacidade em ligar-se ao colesterol e outros constituintes da membrana celular de mamíferos. Estudos demonstram que a AmB exerce efeitos modulares interessantes, interferindo em muitas das propriedades de leucócitos, como inibição da quimiotaxia, na produção de anticorpos, nas propriedades funcionais dos leucócitos PMN e diminuição significativa da fagocitose e destruição de *C. albicans*. Também foi demonstrada a ocorrência de inibição do “burst” oxidativo de PMN quando incubados com AmB com desoxicolato de sódio; além disso observou-se a redução dessa inibição quando se utilizou AmB associada a emulsão lipídica (AmB-emulsão), com composição química similar a quilomicrons naturais da linfa, sugerindo redução na toxicidade frente a leucócitos PMN.

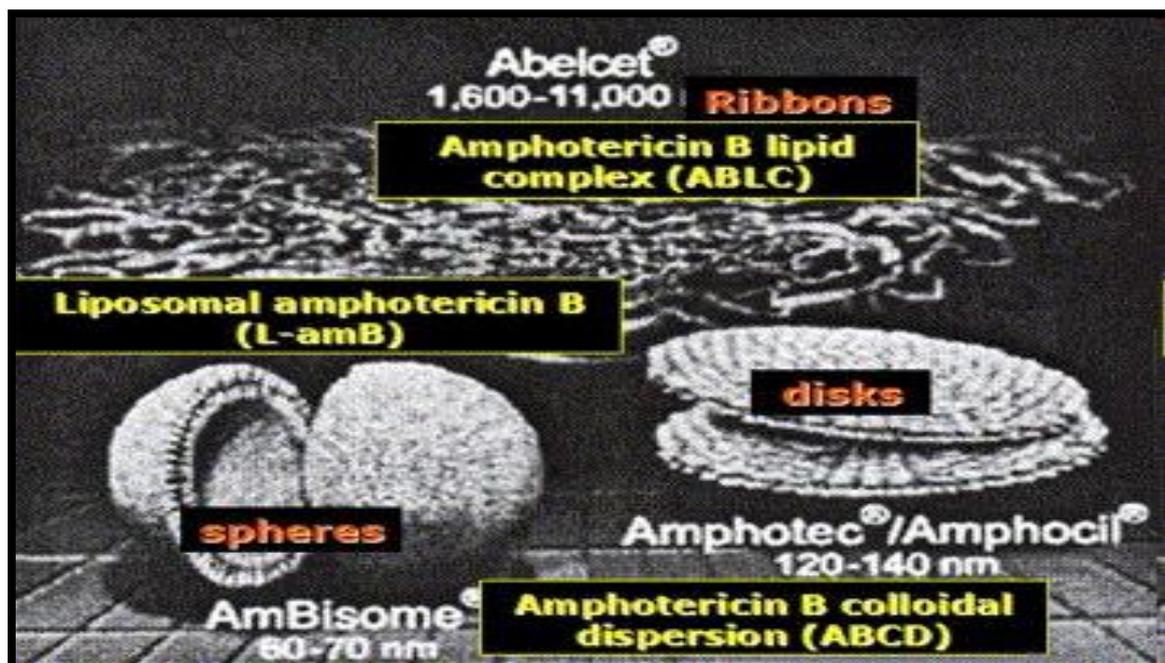


Figura 4: Formulação lipídica: diminui a nefrotoxicidade: Complexo lipídico anfotericina B (ABLC), em dispersão coloidal (ABCD) e lipossomal.

A atividade de AmB é máxima na faixa de pH 6,0 a 7,5 e a reação pode ser fungistática dependendo da concentração sérica e tecidual do antifúngico e da suscetibilidade do patógeno (FELIPPIN E SOUZA, 2006).

Martinez (2006), relata que a AmB, cuja estrutura é macrolídea, é caracterizada por átomos de carbono divalentes dispostos em série. Atua como fungicida ligando-se ao ergosterol, esteróide presente na membrana dos fungos sensíveis, alterando a permeabilidade desta e causando a perda de constituintes citoplasmáticos. Adicionalmente, leva a uma lesão oxidativa que resulta em alterações metabólicas prejudiciais à sobrevivência celular e, em menor escala, a AmB liga-se também ao colesterol da membrana de células humanas, alterando-as e provocando efeitos adversos. Seu espectro de ação antifúngica abrange os agentes etiológicos das principais micoses sistêmicas.

Segundo Luisi et al. (2008), o efeito antifúngico da AmB se dá mediante a interação direta com o ergosterol da membrana celular fúngica. A anfotericina B não interfere na síntese da membrana, mas sim, a desestabiliza, facilitando a formação de poros, que permitem a perda de íons e componentes celulares.

Convém salientar que a anfotericina B é capaz de se ligar ao colesterol da membrana das células humanas e induzir efluxo de potássio e também apoptose em células eucarióticas. Marklund et al. (2000) demonstraram que a AmB aumenta significamente o efluxo de potássio em células P31 (linhagem de células humanas de mesotelioma pulmonar) em cultura.

3.3 Efeitos colaterais - nefrotoxicidade

O efeito indesejado mais comum e mais grave da anfotericina B é a toxicidade renal. A droga provoca algum grau de redução da função renal em mais de 80% dos pacientes que recebem o medicamento e, embora isto geralmente seja revertido após a interrupção do tratamento, permanece sempre alguma deficiência da filtração glomerular. Há hipocalcemia em 25% dos pacientes e isto exige suplementação com cloreto de potássio. O processo de injeção de AmB frequentemente provoca inicialmente calafrios, febre, zumbido e cefaléia e, também, ocasionalmente, vômitos. A droga é irritante para o endotélio das veias e pode ocorrer tromboflebite no local após injeção intravenosa. As injeções intratecais podem causar neurotoxicidade e as aplicações tópicas, um “rash” cutâneo.

Devido à alta incidência de efeitos colaterais, especialmente a nefrotoxicidade, a AmB endovenosa pode ser associada, de forma eficaz, a outras drogas como a 5-flucitosina ou ao fluconazol (Godoy et al. 2004).

Existe uma maior erradicação de espécies de *Candida não-albicans* com a anfotericina B, porém com maior toxicidade quando comparada ao fluconazol. Os autores concluem que o fluconazol é menos tóxico e tão eficaz quanto a anfotericina B em pacientes não imunossuprimidos (MARRA e CAMARGO, 2002).

Neto et al. (1998), relatam que, ao lado de sua comprovada eficácia, a anfotericina B é uma droga tóxica que requer longo período de hospitalização para a sua administração. Os efeitos imediatos da AmB são caracterizados por febre, mal estar geral, calafrios, taquicardia, taquipnéia e hipertensão arterial, causadas pela liberação de prostaglandina E2. Esses efeitos podem ser diminuídos com o uso de dipirona e diminuição da velocidade da infusão.

Também podem ocorrer reações alérgicas e a flebite, que deve ser tratada com calor local e antiinflamatórios.

Especial atenção deve ser dada à função renal, pois a AmB é nefrotóxica e causa um decréscimo na taxa de filtração glomerular, bem como hipocalcemia, hipomagnesemia, acidose tubular renal e nefrocalcinose. Os níveis séricos de creatinina devem ser medidos semanalmente em pacientes recebendo AmB.

Na maioria dos casos a função renal retorna ao normal após descontinuação do tratamento. Entretanto, estudos mais recentes tem relatado uma maior incidência de hipertensão arterial em pacientes tratados com AmB. A anfotericina B pode causar hipocalcemia devido à sua nefrotoxicidade e como consequência de seu mecanismo de ação, isto é, o fluxo de potássio das células hospedeiras seguida pela excreção do potássio. Pode ocorrer também uma queda do hematócrito devido à queda da produção de eritrócitos induzida pela AmB o que requer uma monitoração periódica do paciente durante o tratamento com a droga.

A anfotericina B deve ser utilizada com cautela e o tratamento deve ser monitorado por cuidados clínicos e registro da evolução laboratorial com dosagens dos níveis sérios de sódio, potássio e creatinina, que devem ser determinados a cada semana. Além disso, hemograma e eletrocardiograma devem ser realizados ao longo do tratamento.

De acordo com Martinez (2006), a principal via de excreção da AmB é renal, mas há também eliminação por via hepatobiliar e presume-se que parte da droga seja metabolizada. A AmB produz frequentes efeitos adversos, quer relacionados à infusão, quer tardio, como por exemplo toxicidade celular e tecidual. As reações imediatas à infusão decorrem da liberação de interleucinas e prostaglandinas, ocorrendo como consequência manifestações como febre, calafrios, taquicardia, hipertensão arterial, náuseas, vômitos e taquipnéia.

Os efeitos adversos tardios relacionam-se diretamente com a dose cumulativa recebida de AmB e, também, com a sensibilidade e condições orgânicas do paciente. Reações mais comuns são a nefrotoxicidade e a anemia, que requerem correção de doses e de intervalos da administração.

3.4 Utilizações do medicamento

Administrada por via oral, a anfotericina B é mal absorvida e, portanto, só é administrada por esta via nas infecções fúngicas do trato gastrointestinal. Nas infecções sistêmicas é administrada por injeção intravenosa lenta. Deve-se aplicar a infusão intravenosa durante o período de aproximadamente duas a seis horas, observando-se as precauções usuais para a terapêutica intravenosa.

A concentração recomendada para infusão intravenosa é de 0,1 mg/ml, visto que a tolerância individual à AmB varia individualmente e a dose deve ser ajustada às necessidades de cada paciente.

A AmB é contra-indicada para pacientes que apresentam hipersensibilidade a quaisquer componentes da fórmula. Também é contra-indicada durante a gravidez e lactação e em pacientes com insuficiência renal.

Neto et al. (1998) relatam em seu estudo que em relação ao tratamento da paracoccidiodomicose tem sido adotada a conduta da utilização da AmB, que é uma droga eficaz, porém com vários efeitos colaterais.

Realizou-se um estudo retrospectivo, de cinco anos, através do preenchimento de um formulário com dados obtidos nos prontuários de todos os pacientes que tiveram o diagnóstico de paracoccidiodomicose confirmado e fizeram uso da AmB como primeira opção de tratamento. Como resultado demonstrou-se que a AmB é a droga mais efetiva disponível para o tratamento da paracoccidiodomicose, podendo ser indicada para todas as formas da doença, especialmente nos casos graves e resistentes a outras drogas. Porém, a AmB é um medicamento que deve ser utilizado com muita cautela e o tratamento deve ser monitorado por cuidados clínicos e evolução laboratorial devido aos seus efeitos colaterais e sua toxicidade renal.

Segundo os estudos de Godoy et al. (2004), infecções fúngicas pós-operatórias podem gerar consequências devastadoras para o olho operado em casos de transplante de córnea. Casos de infecção por *Candida albicans* após transplante penetrante de córnea foram relatados e a maior parte deles está relacionada à contaminação do órgão doador. Com base nestas evidências, alguns autores ressaltam a importância da cultura dos botões córnea-esclerais do doador para a identificação dos pacientes de risco para o desenvolvimento

de endoftalmite, possibilitando diagnóstico precoce e tratamento eficaz. Alguns estudos questionam a eficácia dos meios de conservação de córnea normalmente utilizada e sugerem a adição de antifúngicos à sua composição para a profilaxia. O estudo de Godoy et al. (2004), relatou o caso de uma paciente que desenvolveu endoftalmite por *C. albicans* após transplante penetrante de córnea por ceratocone, provavelmente relacionada com o próprio ato cirúrgico, pela utilização de botão previamente contaminado, ou por inoculação direta do microrganismo presente na conjuntiva ou em materiais e medicamentos contaminados. As manifestações clínicas desta paciente afloraram após o uso de imunossupressores. A paciente foi submetida à punção do corpo vítreo para análise laboratorial. O esfregaço do exame direto indicou presença de leveduras e a cultura para fungos mostrou crescimento de *C. albicans*. Realizou-se, então, injeção intravítrea de anfotericina B. A paciente apresentou excelente evolução. A droga de escolha para o tratamento desses casos de candidíase é a anfotericina B. A administração intravítrea da droga geralmente é utilizada nos casos de endoftalmite e o uso endovenoso concomitante deve ser realizado nos casos de envolvimento sistêmico. Devido à alta incidência de efeitos colaterais especialmente, nefrotoxicidade, a AmB pode ser associada a outras drogas. No caso acima citado optou-se por injeções intravítreas de AmB, tendo a paciente respondido de forma satisfatória a este tratamento.

Atualmente, a criptococose tem sido diagnosticada com muita frequência em nosso meio e constitui uma das doenças oportunistas de maior morbidade e mortalidade nos pacientes com AIDS. Moreira et al. (2002) realizaram um estudo com 96 pacientes com diagnóstico clínico e laboratorial de criptococose, sendo 81,3% portadores de AIDS. Amostras de *Cryptococcus neoformans* foram isoladas de 89 casos e *C. gattii* de sete. A pesquisa direta de fungo realizada em 121 amostras demonstrou a presença do microrganismo em 98,3%, com cultura positiva em todas as amostras. Neste caso a maioria dos pacientes foi tratada exclusivamente com AmB. Alguns pacientes foram tratados com AmB associada a derivados triazólicos. Estes medicamentos são considerados drogas de escolha no tratamento da micose. Apesar do tratamento adequado a maioria dos pacientes foi a óbito, fato ocorrido

principalmente nos pacientes com a síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS).

Faucz et al. (2006), relatam o caso um paciente de 38 anos de idade, soropositivo para o vírus da imunodeficiência humana (HIV) há oito anos. O paciente queixava-se de tosse produtiva com secreção acinzentada e episódios intermitentes de dispnéia há 15 dias e informou a ocorrência de dois episódios prévios de tuberculose pulmonar (1983 e 2001) tratadas. O exame de bacterioscopia do escarro, BAAR foi negativo. Foi realizada a investigação no lavado broncoalveolar (LBA) que revelou inúmeras hifas com raros septos bifurcados, sugestivos de *Aspergillus* sp. (Fig.4). Entretanto, a cultura do LBA foi positiva para *Nocardia* sp.(Fig.5) e posteriormente, para *Mycobacterium tuberculosis* (Fig. 6). Foram então instituídas terapias com AmB e, durante a internação, o paciente apresentou quadro diarréico, tendo sido diagnosticada criptosporidiose intestinal. Após 20 dias o paciente recebeu alta sem queixas pulmonares e com resolução da diarréia.

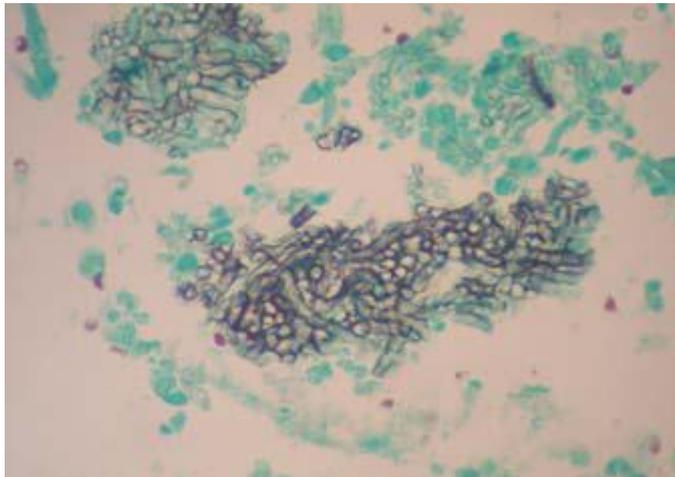


Figura 5: Microscopia com coloração de Grocott demonstrando presença de hifas hialinas septadas ramificadas dicotomicamente em ângulo de 45° sugestivas de *Aspergillus* sp.

Foi relatado um caso de uma paciente portadora de AIDS, empiricamente tratada com esquema tríplice para tuberculose miliar. Durante a evolução clínica a paciente apresentou lesões comprometendo a pálpebra e conjuntiva tarsal à direita (Fig.7 e 8). A biópsia da lesão conjuntival mostrou

presença de *Criptomococcus neoformans* (Fig.9). Após início do tratamento específico com AmB, a paciente apresentou melhora das lesões cutâneas (SOUZA et al. 2006).



Figura 6: Edema de terço lateral da pálpebra superior direita acompanhado de úlcera com bordos elevados, recoberto por material serohemático, e pápulas na face.



Figura 7: Perda de cílios na borda lateral da pálpebra superior direita, e tumoração envolvendo a mesma região com comprometimento da conjuntiva tarsal.

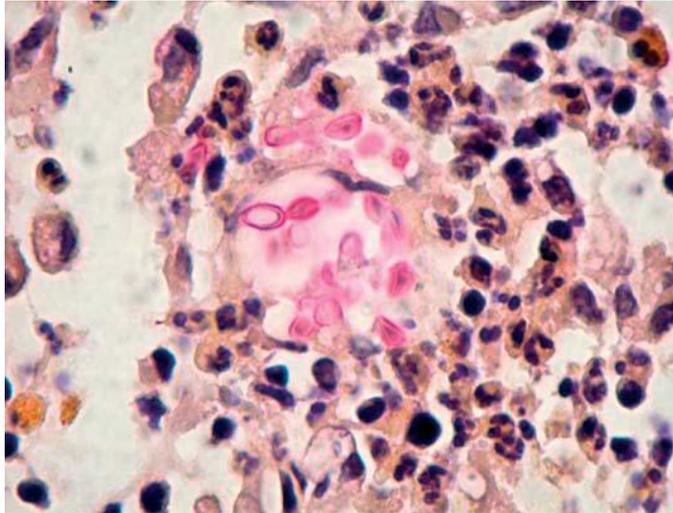


Figura 8: Corte histológico corado pelo mucicarmim evidenciando blastoconídeo com cápsula radiada (40x).

De acordo com Martinez (2006), o antifúngico anfotericina B é o mais empregado em casos de infecções fúngicas invasivas, particularmente em pacientes imunossuprimidos, na doença disseminada, em imunocompetentes e em situações especiais, como neuromicoses ou na ausência de outra droga eficaz. Constituem indicações primárias de terapia com AmB casos de criptococose, aspergilose, infecções disseminadas por *Candida* spp. resistentes a triazólicos e infecções por certos agentes de feohifomicoses e de hialohifomicoses.

Segundo Ferreira e Borges (2009), a histoplasmose é uma micose causada pelo fungo dimórfico, o *Histoplasma capsulatum*. É considerada classicamente uma micose sistêmica, embora o fungo tenha comportamento oportunístico em pacientes com depressão da imunidade celular. A infecção é adquirida através da inalação de conídios presentes na natureza. O quadro clínico pode variar, desde infecções assintomáticas até quadros mais graves disseminados, que acometem pacientes com AIDS, transplantados ou com neoplasias hematológicas. O diagnóstico baseia-se no encontro do fungo em fluidos orgânicos ou tecidos, na cultura de materiais biológicos e na sorologia. O tratamento das formas agudas graves, respiratória crônica ou de formas localizadas pode ser feito com azólicos orais e nas disseminadas, a Anfotericina B constitui a droga da eleição para iniciar a terapia.

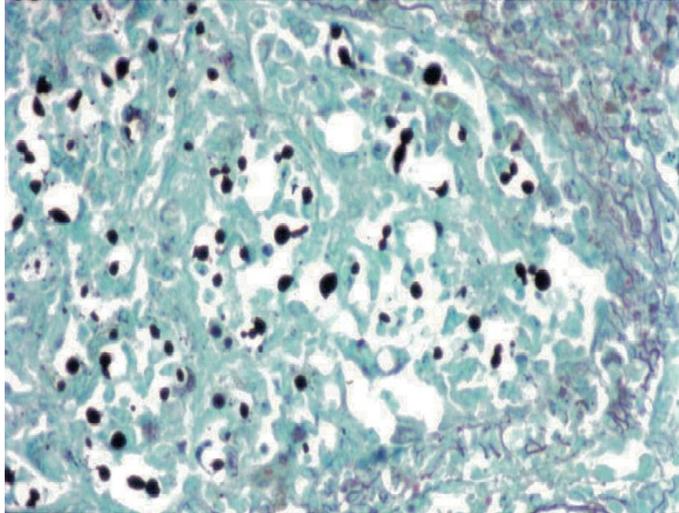


Figura 09: Formas leveduriformes do *Histoplasma capsulatum* corados pela prata (Gomori-Grocott, 400 x).

4. DISCUSSÃO

Após uma revisão de vários trabalhos publicados na literatura, com pesquisas, dados e revisões literárias, a opinião entre todos os autores permite concluir que é necessária a busca de novas formulações para se obter um medicamento mais eficaz, com menos efeitos tóxicos sobre o paciente. O tratamento das micoses graves com a AmB requer uma grande atenção, tanto clínica quanto laboratorial e sem esses cuidados a própria droga pode vir a causar um prejuízo enorme aos pacientes.

Apesar dos efeitos colaterais e dos cuidados que anfotericina B exige em sua aplicação e uso para os tratamentos em pacientes em diversas situações e casos de diferentes gravidades, a maioria dos estudos apresentados demonstra que a anfotericina B é ainda a droga de primeira escolha para terapia de vários casos de micoses profundas ou sistêmicas, sendo a medicação até hoje mais usada para estes casos. A sua eficácia é reconhecida e confirmada e por isto, muitos estudos ainda têm sido realizados com o intuito de pesquisar e testar novas formulações com base na anfotericina B.

5. CONCLUSÃO

Após revisar todos os artigos escolhidos, conclui-se que a anfotericina B é o medicamento mais indicado para o tratamento de várias micoses sistêmicas, apresentando resultados satisfatórios e eficazes para os seus pacientes. Foi observada, com base em vários trabalhos na literatura, a eficiência da anfotericina B, descoberta em 1953, que, após 57 anos ainda é uma droga de referência para o tratamento de micoses sistêmicas.

Entretanto, na maioria dos estudos, relatos e dados apresentados por vários pesquisadores, percebe-se claramente a preocupação no uso deste medicamento, que apesar de muito eficaz, ainda causa efeito colateral grave durante o seu uso no tratamento de diversas doenças fúngicas. Fica evidente a necessidade de se ter um cuidado especial antes, durante e após o tratamento, com monitoramento dos efeitos, como a ocorrência de dores, alergia e febre e o efeito adverso maior, que vem a ser a toxicidade do medicamento para as vias renais.

É presente em todos os artigos consultados na literatura o cuidado que se deve dispensar aos pacientes submetidos ao tratamento com a AmB, tanto clínica, como fisiologicamente, através do monitoramento dos índices laboratoriais, para que os mesmos não venham a sofrer complicações maiores durante o uso da medicação. Também fica evidente a necessidade de que as pesquisas sobre a AmB continuem sendo realizadas, visando, principalmente, minimizar ao máximo os efeitos adversos que a droga provoca nos pacientes. Tem sido descrito, por exemplo, o uso da AmB combinado com outros medicamentos, o que leva a uma diminuição da quantidade da droga a ser usada, resultando, portanto, em menor efeito colateral.

REFERÊNCIAS:

- Bula Anfotericina B ampola de 50 mg - Eurofarma.
- Drouhet E. Some biological activities of antifungal antibiotics and their mode of action. In: Wolstenholme, GEW & Porter, R., Eds, Systemic Mycoses. Ciba Foundation Symposium, London, J & A Churchill Ltda, 1968, p. 206-241.
- Faucz RA, Quadros MS, Andrade CA, Troncoso FT, Filho NR, Furtado JD, Souza RP. Infecção pulmonar tripla em paciente gravemente imunocomprometido por AIDS: Relato de caso. Radiol Bras. 2006; 39(1): 79-82.
- Ferreira MS, Borges AS, Histoplasmoze. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 42(2): 192-198 mar - abr, 2009.
- Filippin FB, Souza LC. Eficiência terapêutica das formulações lipídicas de anfotericina B. Rev. Bras. Ciências farmacêuticas. Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences, vol. 42, nº 02, abr./ jun.,2006.
- Godoy G, Wahab SA, Lima ALH, Moreira H. Endoftalmite por *Candida albicans* após transplante penetrante de córnea – Relato de caso, Arq. Bras. Oftalmol. 2004; 67: 349-52.
- Hamilton-Miller JMT. Fungal sterols and mode of action of the polyene antibiotics. Advances Appl. Microbiol. NY, 17:109-134, 1974.
- Marra A, Camargo LFA. Fluconazol ou Anfotericina B no tratamento de candidemias em pacientes internados na UTI. Rev. Assoc. Med. Bras. Vol. 48 nº 2 São Paulo Apr./Jun 2002.
- Martinez Roberto. Atualização no uso de agentes antifúngicos. J Bras. Pneumol. 2006; 32(5): 449-60.
- Moreira TA, Ferreira MS, Ribas RMR, Borges AS. Criptococose: Estudo clinico-epidemiológico, laboratorial e das variedades do fungo em 96 pacientes. Rev. Assoc. Med. Trop. Vol. 39 nº 3 Uberaba May./Jun 2006.
- Neto AFO, Pais LPF, Alves STA. Utilização da Anfotericina B no tratamento da Paracoccidioidomicose. Rev.Univ. Alfenas, 4:71-74, 1998.
- Ritter JM, Rang HP, Dale MM. Farmacologia, Ed. Elsevier, 6º Edição, 2006.
- Souza MB; Melo CSN, Silva CS, Santo RM, Matoyoshi S. Criptococose palpebral: relato de caso. Arq. Bras. Oftalmol. 2006; 69(2): 265-7.

Hamilton-Miller JMT. Chemistry and biology of polyene macrolide antibiotics. *Bact. Rev.*, Baltimore, 37: 166-196, 1973.

Hammond SM. Biological activity of polyenic antibiotics. *Prog. Med. Chem.*, London, 14:105-179, 1977.

Holz RW. Polyene antibiotics: nystatin, amphotericin B and filipin. In Hahn FE, ed. *Antibiotics: mechanism of action of antieukariotic and antiviral compounds*. Berlin, Springer-Verlag, 1979, V.2, p. 313-340.