



RESULTADOS PARCIAIS DA INCIDÊNCIA DE LESÃO RENAL AGUDA EM PACIENTES SOB O USO DE ANFOTERICINA B INTERNADOS NO HE-EBSERH-UFPEL ENTRE 2018 E 2020

MURILLO OLIVEIRA HONÓRIO¹; RAYANE GONÇALVES DE OLIVEIRA²; LÍVIA SARAIVA CARRICONDE³; VINÍCIUS KAISER QUEIROZ⁴; DULCINÉA BLUM-MENEZES⁵

¹ Universidade Federal de Pelotas – murillomoh@gmail.com

² Universidade Federal de Pelotas – rayanegoliveira42@gmail.com

³ Universidade Federal de Pelotas – carriconde.livia@gmail.com

⁴ Universidade Federal de Pelotas – viniciuskaiser2015@gmail.com

⁵ Universidade Federal de Pelotas – dulceblumen@gmail.com

1. INTRODUÇÃO

A anfotericina B é um agente antifúngico poliênico utilizado contra uma variedade de patógenos fúngicos. O seu efeito antifúngico se dá pela interrupção da seletividade da membrana celular fúngica, devido à sua capacidade de se ligar a esteróis, principalmente ergosterol, o que leva à formação de poros que permitem o vazamento de componentes celulares fúngicos (ZYGUMUNT, 1966). Essa afinidade também pode explicar seus efeitos tóxicos contra células de mamíferos, por possuírem colesterol, esterol semelhante ao ergosterol, em suas membranas celulares (BOLARD, 1993).

As reações adversas relacionadas com a infusão do fármaco, principalmente efeitos nefrotóxicos, são mais frequentes com anfotericina B convencional, geralmente na forma do sal de ácido desoxicólico, quando comparado a anfotericina B lipossomal. Nesse contexto, formulações lipídicas de anfotericina B tendem a reduzir mas não eliminar completamente o risco de nefotoxicidade (CAILLOT, 1994).

A Lesão Renal Aguda (LRA) é uma complicação relativamente comum da anfotericina B, assim como outras manifestações renais, incluindo perda urinária de potássio e hipocalemia, perda urinária de magnésio e hipomagnesemia, acidose metabólica devido a acidose tubular renal tipo 1, e poliúria devido à resistência à arginina vasopressina (HARBARTH, 2001).

Portanto, a LRA associada à C-AMB geralmente se manifesta com aumento da creatinina sérica entre 4 a 5 dias após o início do medicamento, enquanto a hipocalemia e hipomagnesemia se desenvolvem, geralmente, entre 7 e 8 dias da intervenção. No entanto, esses eventos nefrotóxicos podem ocorrer em períodos prévios ou posteriores aos tempos esperados. A nefotoxicidade associada à anfotericina B é geralmente reversível com a descontinuação da terapia. No entanto, LRA recorrente pode ocorrer se o tratamento for instituído novamente (GURSOY, V. ET AL, 2021).

Assim, o objetivo do trabalho foi avaliar a incidência de LRA em pacientes sob uso de terapia com anfotericina B desoxicolato (AMB-D), internados no Hospital Escola da Universidade Federal de Pelotas (HE-EBSERH-UFPel), no período entre janeiro de 2018 a janeiro de 2020.

2. METODOLOGIA

O estudo preconiza a análise de dados referentes ao uso de antifúngicos sistêmicos no HE-EBSERH-UFPel utilizando dados no período de janeiro de 2018 a

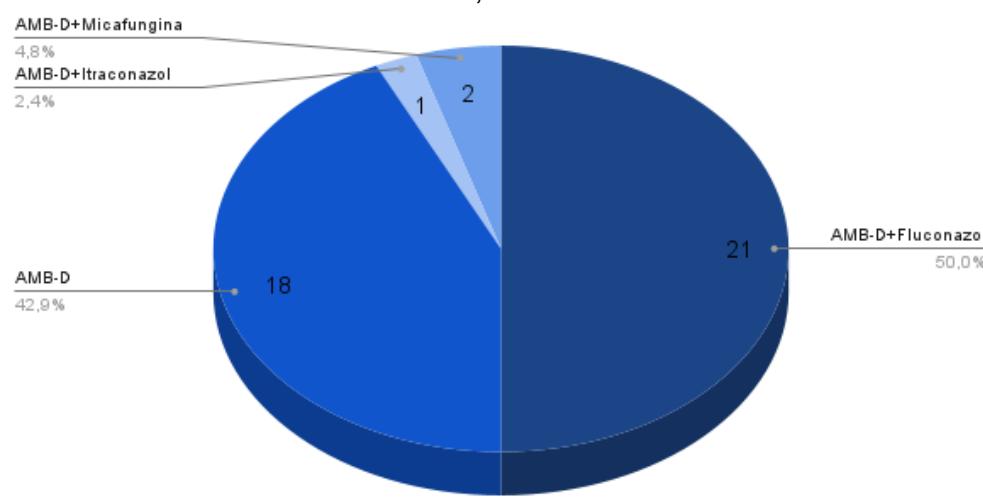


janeiro de 2020. O tamanho amostral de pacientes foi de 102, sendo que até o presente foram avaliados dados referentes a 47 pacientes. Os dados foram extraídos dos prontuários médicos disponíveis no Serviço de Arquivo Médico e Estatística (SAME) do HE-EBSERH-UFPel. A exposição analisada foi o uso de AMB-D e o desfecho analisado foi o desenvolvimento de LRA a partir dos valores de creatinina sérica, tendo sido definida como LRA a elevação da creatinina acima de 0,3mg/dL ou um aumento maior que 1,5 vezes em relação a concentração sérica basal, conforme critérios KDIGO 2012. Além disso, outras variáveis como idade, gênero, setor de internação, tempo de intervenção e utilização de outros antifúngicos sistêmicos concomitantes foram extraídas e analisadas. Para a obtenção de dados de laudos de exames bioquímicos e microbiológicos foram analisados dados disponíveis na plataforma interna deste hospital, ADS hospitalar e AGHUX®. Esta pesquisa foi autorizada pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Pelotas, CAAE: 60609922.4.0000.5317; Sistema unificado de gestão COBALTO da UFPel: Projeto Unificado 5899.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Dos 47 pacientes avaliados, 42 (89,36%) fizeram uso de AMB-D, que foi prescrita como monoterapia ou em terapia anterior ou posterior a outros antifúngicos sistêmicos, conforme Figura 1. Entre as características gerais dos pacientes, observou-se predomínio do sexo masculino, representando 63,8%. Em relação à faixa etária: 11 pacientes tinham de 0 a 4 anos; 22 tinham de 21 a 59 anos e 9 pacientes acima de 60 anos. Também foi observado que não havia pacientes entre 5 e 20 anos.

Figura 1. Distribuição de antifúngicos sistêmicos prescritos entre os 42 pacientes, internados no HE-EBSERH-UFPel, Janeiro 2018 - Janeiro 2020.



Entre os 21 pacientes que fizeram uso de AMB-D+Fluconazol 10 (47,62%) apresentaram LRA, entre os 18 que fizeram uso apenas de AMB-D, 10 (55,56%) apresentaram LRA e entre os pacientes que fizeram uso de AMB-D+Micafungina e AMB-D+Itraconazol 2 (100%) e 1 (100%), respectivamente, apresentaram o mesmo desfecho.

Quanto às comorbidades analisadas, destacou-se maior prevalência de pacientes com histórico pessoal de câncer e pessoas vivendo com HIV (PVHIV), ambos representando 34%, individualmente (Tabela 1).

Tabela 1. Incidência de LRA em pacientes em uso de AMB-DD de acordo com faixa etária e morbidades prévias.

Faixa etária	0 a 4		21 a 59		acima de 60	
	AMB-D	LRA	AMB-D	LRA	AMB-D	LRA
	11	4	22	14	9	5
Morbidades prévias						
Prematuridade	11	4				
PVHIV			11	7	1	1
CA			9	4	4	2
Diabetes			3	3		
Hipertensão					2	2
DPOC					2	0

AMB-D: Anfotericina B Desoxicilato, LRA: Lesão Renal Aguda, PVHIV: Pessoa Vivendo com HIV, CA: Câncer, DPOC: Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica.

Entre os pacientes, 83,3% receberam tratamento empírico, embora não tenha sido encontrada uma associação estatisticamente significativa entre o tipo de prescrição e a ocorrência de LRA ($p = 0,45$).

A média de dias de internação foi de 44, e, a média de dias de terapia com AMB-D foi de 18. Adicionalmente, a análise parcial revelou que a duração da internação não demonstrou influência significativa no desenvolvimento de LRA, quando testada a probabilidade através do teste t de Student. Porém os dados não são conclusivos.

No que diz respeito às limitações deste estudo, é importante ressaltar a falta de registros profissionais suficientes, abrangentes e completos, o que resultou frequentemente em dados limitados. Isso afetou a possibilidade de incluir o volume urinário como critério para caracterizar a LRA, uma vez que esse dado não estava disponível em alguns prontuários médicos.

No que se refere à análise farmacodinâmica, não se esperava observar diferenças significativas entre a abordagem empírica e a não empírica em relação à LRA, devido à natureza nefrotóxica de AMB-D. Nesse contexto, os dados prévios tendem a demonstrar que os resultados obtidos corroboram com estudos anteriores, que demonstraram maior incidência de LRA em pacientes submetidos a essa terapia (BERDICHEVSKI, 2003) (ROCHA, 2015).

4. CONCLUSÕES

Neste estudo, foi observada uma alta incidência de LRA em pacientes que receberam AMB-D, especialmente quando associada a outros antifúngicos sistêmicos. Esses resultados ressaltam a importância de monitorar cuidadosamente os pacientes em terapia com AMB-D e considerar estratégias para minimizar o risco de desenvolvimento de LRA. Além disso, a predominância de pacientes com

histórico pessoal de câncer e PVHIV como comorbidades sugere a necessidade de uma abordagem personalizada no tratamento antifúngico desses grupos de pacientes.

Este estudo também evidenciou a incompletude de dados descritos nos prontuários médicos, ressaltando a necessidade de melhorar a qualidade dos registros clínicos para análises futuras. Recomenda-se, portanto, investigações mais abrangentes sobre a relação entre a terapia antifúngica, em particular o uso de AMB-D, e o desenvolvimento de LRA, visando aprimorar a segurança e eficácia do tratamento em pacientes vulneráveis, como aqueles com comprometimento imunológico ou histórico de doenças crônicas.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BERDICHEVSKI, R. H. Nefrotoxicidade associada à amfotericina B em pacientes de baixo risco. Dissertação de mestrado, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Nefrologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2003.

BOLARD, J.; JOLY, V.; YENI, P. Mechanism of action of amphotericin B at the cellular level. It's modulation by delivery system. *J. Liposome Res.*, v. 3, p. 409-427, 1993.

CAILLOT, D.; RENY, G.; SOLARY, E.; CASASNOVAS, O.; CHAVANET, P.; BONNOTTE, B.; PERELLO, L.; DUMAS, M.; ENTEZAM, F.; GUY, H. A controlled trial of the tolerance of amphotericin B infused in dextrose or in Intralipid in patients with hematological malignancies. *J. Antimicrob. Chemother.*, v. 33, p. 603-613, 1994.

GURSOY V, OZKALEMKAS F, OZKOCAMAN V, SERENLI YEGEN Z, ETHEM PINAR I, ENER B, AKALIN H, KAZAK E, ALI R, ERSOY A. Conventional Amphotericin B Associated Nephrotoxicity in Patients With Hematologic Malignancies. *Cureus*, v. 13, n. 7, e16445, 2021. doi: 10.7759/cureus.16445, 2021

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

KIDNEY DISEASE. Improving global outcomes. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*. 2013;3(1):1-163.

ROCHA, P. N., et al. Incidência, Preditores e Impacto na Mortalidade Hospitalar da Nefrotoxicidade da Amfotericina B Definida Usando Novos Critérios de Diagnóstico de Lesão Renal Aguda. *Agentes Antimicrobianos e Quimioterapia*, v. 59, n. 8, p. 4759-4769, 2015.

SILVA, R. F. E. Capítulo 8 - Infecções fúngicas em imunocomprometidos. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 36, n. 1, p. 142-147, 2010.

ZYGMUNT, W.A. Intracellular loss of potassium in *Candida albicans* after exposure of polyene antifungal antibiotics. *Appl. Microbiol.*, v. 14, p. 953-956, 1966.