



**Universidade Federal da Grande Dourados  
Hospital Universitário  
Direção de Educação Superior  
Programa de Residência Médica**

---

GUSTAVO PELIZARI MARQUES

**AS DOENÇAS TRATADAS COM ANFOTERICINA B E SUAS  
CONSEQUÊNCIAS MEDICAMENTOSAS**

---

Dourados

2021

GUSTAVO PELIZARI MARQUES

**AS DOENÇAS TRATADAS COM ANFOTERICINA B E SUAS  
CONSEQUÊNCIAS MEDICAMENTOSAS**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado ao Programa de Residência Médica  
em Clínica Médica do Hospital Universitário da  
UFGD.

Orientadora: Prof. Renata Maronna Praça

Dourados

2021

GUSTAVO PELIZARI MARQUES

**AS DOENÇAS TRATADAS COM ANFOTERICINA B E SUAS  
CONSEQUÊNCIAS MEDICAMENTOSA**

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof. Orientadora: Renata Maronna Praça  
Universidade Federal da Grande Dourados

---

Prof. Hermeto Macário Amin Paschoalick  
Universidade Federal da Grande Dourados

---

Prof. Adair Vasconcelos Reginaldo  
Universidade Federal da Grande Dourados

Dourados, MS, 22 de outubro de 2021.

Este trabalho é dedicado a 2 pessoas base de sustentação da minha vida, meus queridos pais, Rezende Luiz Marques Filho e Tania Maria Pelizari Marques, por todo carinho, amor e apoio.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a Deus pela saúde e pela vida. Agradeço a minha orientadora Dra Renata pela orientação neste trabalho, mas sobretudo pela sua paciência e cordialidade nos seus ensinamentos ao longo dessa residência.

Aos professores dessa banca, Dr Adair e Dr Hermeto, assim como Dr. Daniel Abrahão e todos os outros professores que sempre se dedicaram em nos ensinar nessa trajetória pelo HU UFGD.

Aos colegas que sempre me ajudaram.

MARQUES, Gustavo Pelizari. **As doenças tratadas com anfotericina B e suas consequências medicamentosa**. 2021. 41 folhas. Trabalho de Conclusão de Curso de Residência Médica em Clínica Médica – Universidade Federal da Grande Dourados, Dourados, 2021.

## RESUMO

**Introdução:** A anfotericina B (AmB) é uma droga nefrotóxica com alta incidência de lesão renal. **Objetivos:** O objetivo deste estudo foi avaliar os efeitos adversos em comparação com as diferentes formulações da anfotericina B. **Métodos:** Os dados deste estudo consiste em uma revisão integrativa da literatura através de buscadores PubMed, Google Scholar e dentre outros. Para a busca de artigos, foram utilizados os seguintes descritores e suas combinações nas línguas portuguesa, inglesa e espanhola: “Tratamento farmacológico”, “complicações”, “injúria renal” e “metabolismo”. **Resultados:** A anfotericina B desoxicolato (d-AMB) apresentou mais efeitos adversos e com mais possibilidades de evoluir para cuidados de UTI, hemodiálise e óbito do que as formulações lipídicas, no entanto, trabalhos têm sido conduzidos na tentativa de driblar os altos preços da anfotericina lipossomal (L-AMB) e anfotericina complexo lipídico (ABLC) com bons resultados utilizando-se a estratégia de mudança de d-AmB para ABLC quando a lesão renal atingisse o estágio AKIN 2 ou 3, pré e pós medicação com soro fisiológico 0,9%, N-acetilcisteína, pós medicação com cloreto de sódio 10%, e pré tratamento com diosmina e hesperidina, sem implicar em elevação significativa nos custos finais do tratamento com AmB. **Conclusão:** Adotar medidas de prevenção da evolução para a injúria renal aguda pode ser a melhor estratégia custo efetiva.

**Palavras-chave:** Anfotericina B. Injúria Renal Aguda. Tratamento medicamentoso. Metabolismo.

MARQUES, Gustavo Pelizari. **DISEASES TREATED WITH AMPHOTERICIN B AND THEIR DRUG CONSEQUENCES**. 2021. 41 folhas. Trabalho de Conclusão de Curso de Residência Médica em Clínica Médica – Universidade Federal da Grande Dourados, Dourados, 2021.

## **ABSTRACT**

**Introduction:** Amphotericin B (AmB) is a nephrotoxic drug with a high incidence of kidney damage. **Objectives:** The aim of this study was to evaluate adverse effects compared to different amphotericin B formulations. **Methods:** The data from this study consists of an integrative literature review using PubMed, Google Scholar and other search engines. To search for articles, the following descriptors and their combinations were used in Portuguese, English and Spanish: “Pharmacological treatment”, “complications”, “kidney injury” and “metabolism”. **Results:** Amphotericin B deoxycholate (d-AMB) had more adverse effects and more possibilities to evolve into ICU care, hemodialysis and death than lipid formulations, however, studies have been conducted in an attempt to circumvent the high prices of Liposomal amphotericin (L-AMB) and lipid complex amphotericin (ABLC) with good results using the strategy of switching from d-AmB to ABLC when the kidney injury reached AKIN stage 2 or 3, pre and post medication with saline 0.9%, N-acetylcysteine, post-medication with 10% sodium chloride, and pre-treatment with diosmin and hesperidin, without implying a significant increase in the final costs of treatment with AmB. **Conclusion:** Adopting measures to prevent progression to acute kidney injury may be the best cost-effective strategy.

**Key words:** Amphotericin B. Acute Kidney Injury. Drug Therapy. Metabolism.

## Lista de tabelas

**Tabela 1** - Classificação proposta para lesão renal aguda – RIFLE. .... 17

**Tabela 2** – Reações mais comuns durante e após a infusão de anfotericina B.

.....34

## Lista de abreviaturas e siglas

ABLCL - Anfotericina B Complexo Lipídico

AIDS – Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

AKI – Acute kidney injury

AMB - Anfotericina B

BAPTA-AM - Éster acetoximetílico de ácido tetraacético

BRA – Bloqueadores de receptores da angiotensina

ClCr - Clearance de Creatinina

COVID 19 – Doença do coronavírus 2019

d-AmB - Anfotericina B Desoxicolato

EGTA - Ácido etilenoglicol tetraacético

Gama-INF – Gama Interferon

IECA – Inibidores da enzima conversora de angiotensina

IFI – Imunofluorescência Indireta

IL-2 – Interleucina-2

IL-6 – Interleucina-6

IRA - Injúria Renal Aguda

KDIGO - Kidney Disease: Improving Global Outcomes

L-AmB - Anfotericina B Lipossomal

LLC-PK1 – Célula epitelial tubular proximal de porco imortalizada

LV – Leishamiose Visceral

MAPKs - phospho-p38 mitogen-activated protein kinase

M $\beta$ -CD - Depleção de colesterol por metil- $\beta$ -ciclodextrina

PCR – Proteína C Reativa

PVHA – Pessoa Vivendo com HIV/aids

RIFLE – Classificação de Injúria Renal Aguda: Risk, Injury, Failure, Loss, End Stage Kidney Disease

TFG – Taxa de Filtração Glomerular

Th2 – Linfócitos T helper 2

UTI - Unidade de Terapia Intensiva

## SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	10
2 DESENVOLVIMENTO .....	12
2.1 Revisão Bibliográfica.....	12
2.1.1 Resumo das principais doenças tratadas com anfotericina.....	12
2.2 Objetivo geral e específico .....	18
2.2.1 Objetivo geral.....	18
2.2.2 Objetivos específicos.....	18
2.3 Materiais e Métodos.....	18
2.3.1 Tipo De Estudo.....	18
2.3.2 Identificação Do Tema E Seleção Da Questão De Pesquisa .....	19
2.3.3 Critérios De Inclusão E Exclusão.....	19
2.4 RESULTADOS .....	20
3 CONCLUSÃO .....	33
4 REFERÊNCIAS .....	35

## 1 INTRODUÇÃO

A anfotericina é uma mistura de substâncias antifúngicas derivadas de *Streptomyces nodosus*. São estruturas moleculares muito grandes (macrolídeo) que pertencem ao grupo poliênico dos antifúngicos. Por ser poliênico assim como alguns antibióticos polienos, agem na membrana celular fúngica interferindo na permeabilidade e funções de transporte ao formar grandes poros na membrana. O centro hidrofílico da molécula cria um canal iônico transmembrana causando alterações no equilíbrio iônico assim como perda de potássio intracelular. Anfotericina é ávida por membranas dos fungos e alguns protozoários, em menor proporção às células dos mamíferos, não se ligando de forma alguma às bactérias. E para explicar tal avidez, o fármaco tem preferência pelo ergosterol, um esteroide da membrana fúngica que não é encontrado nas células animais (em que o colesterol é o principal esteroide) (ANJOS, N. L. dos, 2011) e (RANG e DALE, 2016).

Anfotericina quando usada por via oral é pouquíssima absorvida e é então reservada para infecções fúngicas do trato gastrointestinal superior. Pode ser utilizada topicamente, mas, no caso de infecções sistêmicas, são preferíveis as formulações em lipossomos, ou outras preparações que contenham lipídeos intravenosa lenta. Melhora a farmacocinética e reduz o peso considerável dos efeitos adversos (RANG e DALE, 2016).

Preparações do fármaco encapsuladas em lipossomos e complexadas em lipídeos (portanto, consideravelmente mais caras), não apresentam eficácia alguma superior ao fármaco nativo, no entanto, suas reações de infusão são muito menos frequentes e menos graves. O efeito adverso mais grave é a toxicidade renal. Hipocalcemia ocorre em 25% dos pacientes devido à ação primária do fármaco, no derrame fúngico, sobre células tubulares renais. Hipomagnesemia também ocorre pelo mesmo motivo. Além disso, podem ser vistos distúrbios ácido-básicos e anemia. O fármaco é irritante para o endotélio das veias podendo gerar tromboflebite local. Injeções intratecais podem gerar neurotoxicidade, e aplicações tópicas causam erupção cutânea (RANG e DALE, 2016).

Têm se tornado mais usual o seu uso tendo em vista o aumento de infecções fúngicas devido a uso excessivo de antibióticos de largo espectro, doenças imunossupressoras dentre elas a AIDS, transplantados, e do uso de cateteres intravasculares. As infecções fúngicas estão associadas a elevadas

taxas de morbimortalidade principalmente por possuírem um diagnóstico difícil de se obter (FALCI e PASQUALOTTO, 2015).

Pacientes em tratamento com quimioterapia ou que receberam transplante de medula óssea possuem risco aumentado de adquirirem infecções fúngicas podendo até serem fatais. Com isso, os antifúngicos são com frequência usados nesses pacientes quando apresentam febre, entidade mais conhecida como neutropenia febril quando da associação com neutrófilos em baixas quantidades (Johansen HK, Gøtzsche PC, 2014).

A nefrotoxicidade de tal medicamento é muito comum já que 25% do débito cardíaco é dedicado apenas para sustentar o fluxo sanguíneo renal somada a capacidade excretora, resultando em seu acúmulo nos túbulos renais (SCHLOTTFELDT et al, 2015).

Apesar da fisiopatologia não estar claramente definida na nefrotoxicidade induzida pela anfotericina B, o mecanismo não está relacionado a apenas ações diretas que aumentam a permeabilidade celular, mas também efeitos secundários à ativação de mecanismos intrarrenais (por feedback túbulo-glomerular) e liberação de mediadores, tromboxano A<sub>2</sub>. A partir da inserção da anfotericina B na célula, há criação de poros na membrana lipídica com conseqüente aumento da permeabilidade da membrana com escape de íons e metabólitos, diminuição no fluxo sanguíneo renal e da taxa de filtração glomerular com possível evolução para injúria renal aguda (FERREIRA, D. 2019).

A anfotericina B (AmB) resulta em redução da filtração glomerular devido à vasoconstrição renal e disfunção tubular por interação direta com as membranas celulares tubulares, levando a uma reabsorção eletrolítica proximal e distal defeituosa (FERREIRA et al, 2019).

Devido à toxicidade mais baixa, formulações lipídicas de anfotericina B têm sido constantemente usadas a pacientes críticos para o tratamento de infecções fúngicas sistêmicas suspeita ou comprovada (BELLMANN et al, 2003).

Este trabalho visa coletar dados e informar com maior clareza as doenças, e os efeitos adversos com a administração da anfotericina B, seja ela desoxicolato, lipossomal ou complexo lipídico a fim de chegar a uma conclusão da melhor droga escolher de acordo com o paciente.

## 2 DESENVOLVIMENTO

### 2.1 Revisão Bibliográfica

#### 2.1.1 Resumo das principais doenças tratadas com anfotericina

##### 2.1.1.1 Histoplasmose

A histoplasmose é uma micose causada por fungo dimórfico, o *Histoplasma capsulatum*. Tem comportamento oportunístico em pacientes com comprometimento da imunidade celular. A infecção é adquirida através da inalação de conídeos presentes na natureza (cavernas com morcegos, galinheiros, etc). O quadro clínico varia desde infecções assintomáticas até quadros graves disseminados, que acometem pessoas convivendo com aids, transplantados ou com neoplasias hematológicas. O seu diagnóstico se dá através de fluidos orgânicos (escarro, sangue, líquido) ou tecidos (histopatologia), na cultura de materiais biológicos e na sorologia. Quanto ao tratamento das formas agudas graves, respiratória crônica ou de formas localizadas pode ser feito com azólicos orais (itraconazol), e nas disseminadas, a Anfotericina B (preferencialmente as formulações lipídicas) constitui a droga da eleição para iniciar a terapia. Hoje representa uma das micoses mais importantes das Américas, com ampla distribuição em todas as regiões do Brasil (FERREIRA e BORGES, 2009).

##### 2.1.1.2 Paracoccidioidomicose

A paracoccidioidomicose é causada pelo fungo termo-dimórfico *Paracoccidioides brasiliensis*. Apresenta distribuição heterogênea, havendo áreas de baixa e alta endemicidade. A forma clínica predominante no adulto é a crônica, mas quando acomete crianças ou adolescentes apresenta-se na forma aguda ou subaguda. Quando não diagnosticada e tratada a tempo, pode levar a formas disseminadas graves e letais, com rápido e progressivo envolvimento dos

pulmões, tegumento, gânglios, baço, fígado e órgãos linfóides do tubo digestivo. Acredita-se que em torno de 50% dos habitantes de zonas endêmicas tenham sido expostos ao agente desta micose pelo território sul-americano. Felizmente, pouquíssimos indivíduos expostos a *P. brasiliensis* desenvolvem alguma manifestação clínica da micose. Representa um importante problema de saúde pública devido ao seu alto potencial incapacitante e à quantidade de mortes prematuras, principalmente para segmentos sociais específicos, como os trabalhadores rurais, que além de tudo isso apresentam grandes deficiências de acesso e suporte da rede dos serviços de saúde e com isso favorecendo o diagnóstico tardio. A faixa etária mais acometida é entre 30 e 50 anos de idade e mais de 90% dos casos são do sexo masculino. Os indivíduos acometidos pela micose, usualmente encontram-se na fase mais produtiva da vida, resultando em um impacto social e econômico importante. O tratamento com itraconazol seria uma opção terapêutica que permitiria o controle das formas leves e moderadas da doença em menor período de tempo. No entanto, considerando que o medicamento não está disponível na rede pública da maioria dos Estados, a combinação sulfametoxazol-trimetoprim é a alternativa mais utilizada na terapêutica ambulatorial dos pacientes com paracoccidiodomicose. Já pacientes com formas graves, necessitando internação hospitalar, devem receber anfotericina B ou associação sulfametoxazol/ trimetoprim por via intravenosa (SHIKANAI-YASUDA et al, 2006).

#### 2.1.1.3 Criptococose

A criptococose é uma doença causada por uma levedura, o *Cryptococcus neoformans*, e que têm assumido um papel relevante na atualidade por ser considerada uma das micoses mais comuns em pacientes imunodeprimidos, principalmente em PVHA (pessoa vivendo com HIV/aids), acometendo principalmente o sistema nervoso central. O *Cryptococcus neoformans* apresenta cinco sorotipos (A, B, C, D e AD), sendo subdividido em três variedades: variedade *grubii* (sorotipo A), variedade *neoformans* (sorotipos D e AD) e variedade *gattii* (sorotipos B e C)<sup>10</sup>. Os sorotipos A e D são os que mais comumente causam infecção no homem e 90% delas ocorrem em hospedeiros imunodeprimidos. A distribuição do *C. neoformans* var. *neoformans* é mundial,

ao contrário da variedade *gattii*, que é mais prevalente em regiões tropicais e subtropicais. A faixa etária tem se correlacionado com o diagnóstico de AIDS, geralmente abaixo dos 30 anos de idade. A coleta do líquido nos pacientes com alterações neurológicas pode identificar o fungo. A anfotericina B, isolada ou associada a 5-fluorocitosina, e o fluconazol são consideradas drogas de escolha no tratamento dessa micose (MOREIRA et al, 2006).

#### 2.1.1.4 Leishmaniose Visceral e tegumentar

O protozoário causador da leishmaniose visceral (LV) nas Américas é um parasita intracelular obrigatório, da família *Trypanosomatidae*, gênero e subgênero *Leishmania* e espécie *chagasi-L. (L.) chagasi*.

A estimativa da população mundial de risco para aquisição da LV atinge 182 milhões de pessoas, sendo considerada endêmica em 47 países. Nas Américas, o Brasil representa o país de maior endemicidade para a LV, sendo responsável por cerca de 97% de todos os casos nesse continente. O nordeste do Brasil concentra 90% das notificações. A taxa de incidência nacional foi de 7,8 por 100 mil habitantes em 1995. A LV brasileira se comportava como uma antroponose rural, mas, após a década de 80, observou-se sua expansão também para as regiões periurbanas de grandes cidades.

Estudos demonstraram uma resposta imunológica, após a infecção por *Leishmania*, com predomínio dos linfócitos T auxiliares do tipo 2 (Th-2) e inadequada produção de interleucina-2 (IL-2) e gama-interferon (gama-INF) na fase de estado da LV, tendo sido observada restauração de seus níveis após adequado tratamento. Os sinais e sintomas mais frequentes são febre, anemia, hepatoesplenomegalia, manifestações hemorrágicas, além de linfadenomegalia, perda de peso, taquicardia e, menos frequentemente tosse seca e diarreia. Os sinais e sintomas de desnutrição se desenvolvem com a progressão da doença, incluindo edema periférico, queda de cabelos e alterações de pele e das unhas.

O diagnóstico de certeza só pode ser firmado através do encontro do parasita em tecido infectado. Os exames sorológicos, como a IFI, possuem boa sensibilidade, mas podem apresentar reações cruzadas com antígenos de outros organismos, como *Trypanosoma*, *Mycobacterium*, *Plasmodium* e *Schistosoma*. A pesquisa de antígenos de leishmania pela técnica de PCR

(polymerase chain reaction) apresenta alta sensibilidade e especificidade, contudo, deve ser cuidadosamente analisada, principalmente nos pacientes provenientes de áreas endêmicas, com alta exposição antigênica (RATH et al, 2003).

Os compostos antimoniais, descobertos no início do século, permanecem como tratamento de escolha para várias leishmanioses, e são os recomendados pela Organização Mundial da Saúde. A anfotericina B constitui-se de uma droga de segunda escolha (FIOCRUZ, 1997).

#### 2.1.1.5 Aspergilose invasiva

A aspergilose, do gênero *Aspegillus spp.* pertence ao filo *As-comycota*, da ordem *Eurotiales* e família *Trichocomaceae*, e possui mais de 900 espécies descritas. É um fungo aeróbico e filamentosos em forma de asperge. São comumente encontradas no meio ambiente, sendo o ar mais comum. Somado a isso, o fungo possui uma alta capacidade de esporulação, com ao redor de 1 a 100 conídios fúngicos por metro cúbico de ar atmosférico. A infecção humana ocorre após inalação dos esporos do fungo, entretanto, num indivíduo imunocompetente estes esporos são eliminados por macrófagos alveolares sem qualquer aparecimento de sintomas ou alterações da homeostase. A aspergilose pulmonar invasiva, portanto, acaba ocorrendo em pacientes imunocomprometidos apresentando-se com uma variedade de sintomas inespecíficos e que vão desde asma até doença pulmonar disseminada fatal. dentre os tratamentos recomendados para aspergilose estão itraconazol, anfotericina B, voriconazol e micafungina, assim como caspofungina como segunda escolha (MIGOTT et al., 2017) e (LEDOUX et. al 2020).

#### 2.1.1.6 Candidíase sistêmica

A micose causada por *Candida spp.* pode produzir um amplo espectro de apresentações clínicas que vão desde doença mucocutânea superficial até infecções invasivas graves (AIKAWA et al, 2016).A candidíase nosocomial é a

infecção fúngica invasiva mais frequente no paciente crítico após a aspergilose pulmonar invasiva e seu tratamento recomendado consiste na administração de equinocandinas (Caspofungina, micafungina e anidulafungina) em pacientes instáveis, voriconazol ou isavuconazol, e a anfotericina B preferencialmente lipossomal como segunda linha de tratamento ou em casos específicos como focos infecciosos de difícil penetração. Um tratamento previamente recomendado era o uso de fluconazol, no entanto, algumas cepas têm se mostrado resistentes principalmente a *C. glabrata* e *C. krusei*. Entretanto, as espécies mais encontradas nos hospitais brasileiros foram *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* e *C. glabrata*. Taxas de mortalidade nos hospitais brasileiros variam entre 21 a 90%. Geralmente aparecem em situações de comorbidades ou fatores de risco associados: antibioticoterapia, corticoterapia, cirurgia recente, dispositivos invasivos, neutropenia, idade extrema, possuir diabetes mellitus, leucemia linfóide aguda, leucemia mieloide aguda, e, em transplantados (ROSA, 2021) e (ZARAGOZA, MASEDA e PERMÁN, 2021).

#### 2.1.1.7 Mucormicose

O tratamento do Sars Cov 2 com o uso de antibioticoterapia precoce domiciliar e, na maioria das vezes, continuado com espectros mais abrangentes em regime nosocomial, têm deixado indivíduos suscetíveis a infecções fúngicas sistêmicas como *Candida sp*, *Aspergillus*, *Mucorales* e outros fungos. Além disso, drogas imunossupressoras de importância para o tratamento da COVID-19, dentre elas corticosteroides e inibidoras da IL-6 conseqüentemente expõe o paciente a micoses profundas de maior gravidade (TAVARES et al, 2021).

A Mucormicose (previamente chamado de zigomicose) apresenta-se como uma infecção oportunista, causadas por um fungo da classe *Glomeromycetes*, subfilo *Mucoromycotina*, ordem *Mucorales*, incluindo *Rhizopus spp*, *Mucor spp*, *Lichtheimia* (anteriormente *Absidia*), que residem no ambiente e podem infectar o homem na forma de esporos podendo fazer doença rinocerebelar, gastrointestinal, pulmonar, disseminada, cutânea e cerebral. Ao atingirem os vasos sanguíneos provocam trombose e infarto na região afetada. Seu diagnóstico depende do exame direto e histopatológico dos

achados de biópsia de material necrótico, e a cultura geralmente é negativa, diagnóstico este que geralmente é feito apenas pós morte. Sua incidência é maior em homens e geralmente se associa a pessoas que apresentem ambas condições: diabetes e doença oncológica. O diabetes atua como imunossupressor crônico. Em países de língua inglesa possui uma mortalidade de 36 a 44% (TAVARES et al, 2021).

Sua abordagem com antifúngicos se mostra relevante, mas *Mucorales* é intrínsecamente resistente a alguns antifúngicos, tais como fluconazol, voriconazol, fluocitosinae e equinocandinas, sendo a anfotericina B a terapia de escolha, optando-se por sua forma lipossomal, em razão de nefrotoxicidade (TAVARES et al, 2021).

#### 2.1.1.8 Definição de IRA e sua classificação

A injúria renal aguda (IRA) significa diminuição abrupta da filtração glomerular com consequente retenção das escórias nitrogenadas (ureia, creatinina), distúrbios hidroeletrolíticos e alteração do equilíbrio ácido-base. O acrônimo RIFLE, que significa nos termos em inglês: Risk, Injury, Failure, Loss, End Stage Kidney Disease vieram para classificar em seu devido estágio a lesão renal. O termo antes utilizado, AKI (acute kidney injury), da Acute Kidney Injury Network, agora representa o amplo espectro da IRA (

Classificação RIFLE	Critério TFG	Critério débito urinário
Risco (Risk)	Aumento SCr x1,5 ou diminuição da TFG > 25%	Diurese < 0,5 ml/Kq/h em 6h
Injúria (Injury)	Aumento SCr x2 ou diminuição da TFG > 50%	Diurese < 0,5 ml/Kq/h em 12h
Falência (Failure)	Aumento SCr x3 ou diminuição da TFG > 75% ou SCr > 4 mg/dl	Diurese < 0,3 ml/Kq/h em 24h ou anúria por 24h
Perda de Função renal (Loss)	Perda completa da função renal por > 4 semanas	
Estágio final de doença renal (End-stage kidney disease)	Necessidade de diálise por > 3 meses	

RIFLE: Risk, Injury, Failure, Loss, End; TFG: Taxa de Filtração Glomerular; SCr: Creatinina Sérica. Adaptado Critical Care. 2004;8(4):R204-12.

Tabela 1: Classificação proposta para lesão renal aguda – RIFLE. Fonte: WAHRHAFTIG, KATIA DE MACEDO; CORREIA, LUIS CLÁUDIO

LEMOS; e SOUZA, CARLOS ALFREDO MARCÍLIO DE. Classificação de RIFLE: análise prospectiva da associação com mortalidade em pacientes críticos

## **2.2 Objetivo geral e específico**

### **2.2.1 Objetivo geral**

Revisar sobre os aspectos clínicos das doenças que necessitam de tratamento com anfotericina B e suas possíveis complicações.

### **2.2.2 Objetivos específicos**

Orientar a otimização do uso da anfotericina B no HU UFGD e aplicar possíveis alternativas para evitar evolução para injúria renal com o uso da anfotericina B;

## **2.3 Materiais e Métodos**

### **2.3.1 Tipo De Estudo**

Trata-se de um estudo do tipo revisão sistemática. De acordo com Botelho, Cunha e Macedo (2011), a revisão integrativa é um desmembramento da revisão bibliográfica sistemática que permite ao pesquisador aproximar-se do problema que deseja apreciar. Esse método objetiva traçar uma análise do conhecimento já construído em pesquisas anteriores, e, a partir da síntese de vários estudos publicados, permitir a geração de novos conhecimentos pautando nos resultados apresentados pelas pesquisas anteriores.

A pesquisa será de caráter descritiva, transversal com abordagem qualitativa dos dados.

Para fins organizacionais, foram elaboradas seis etapas metodológicas: 1- Identificação do tema e seleção da questão de pesquisa; 2- Estabelecimento dos critérios de inclusão e exclusão; 3- Identificação dos estudos pré selecionados e selecionados; 4- Análise e categorização das informações; 5- Análise e interpretação dos resultados; 6- Apresentação da revisão ou síntese do conhecimento.

### 2.3.2 Identificação Do Tema E Seleção Da Questão De Pesquisa

A partir dos problemas encontrados no HU UFGD, questionamos se há no meio científico a resposta para a seguinte pergunta: Por que há tantas reações adversas com o uso da anfotericina B e o que pode ser feito para evitar estas reações?

### 2.3.3 Critérios De Inclusão E Exclusão

#### 2.3.3.1 Inclusão

Os critérios de inclusão para este estudo foram: artigos experimentais e não experimentais publicados em português, inglês e espanhol que relatem acerca da temática referente a este trabalho nos últimos 20 anos devido à dificuldade de se obter informações atualizadas e pelo baixo volume de pesquisas terem sido realizadas sobre o tema até então.

O trabalho pretende buscar informações através de banco de dados secundários como PubMed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Medscape, Scielo, Biblioteca Digital Brasileira de Teses e Dissertações, UpToDate, Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), Google Scholar, Scientific Electronic Library Online (SciELO), dentre outras.

Para a busca de artigos, foram utilizados os seguintes descritores e suas combinações nas línguas portuguesa, inglesa e espanhola: “Anfotericina B”, “Injúria Renal Aguda”, “Tratamento medicamentoso” e “Metabolismo”.

### 2.3.3.2 Exclusão

Não serão captados artigos não disponíveis na íntegra ou que apresentassem resultados e discussões parciais. Além de todos aqueles que não se enquadrem ao tema deste trabalho após leitura do título, métodos e resumo.

## 2.4 RESULTADOS

Um estudo em Bangladesh com 34 pacientes com recidivas de Leishmaniose visceral realizado entre os anos de 2011 a 2015 identificou que os efeitos adversos mais comuns da anfotericina B desoxicolato foram hipocalcemia e tremores com febre, ambos com 47% dos pacientes respectivamente. Vômitos com 35% e acidez em 15 % dos pacientes. Além disso, com o uso de 1mg/kg/dia durante 15 dias de tratamento, após receberem alta hospitalar, 50% deles obtiveram redução do tamanho do baço, dentre eles, 29% com regressão completa (HASNAIS et al, 2018).

Já Anjos, 2011, afirma em seu estudo com 61 pacientes com leishmaniose visceral em tratamento com anfotericina B desoxicolato que a complicação mais comum entre eles foi a insuficiência renal, necessitando da troca da anfotericina para a do tipo lipossomal que possui menos efeitos adversos (ANJOS, N. L. dos., 2011).

Em uma avaliação retrospectiva de 106 pacientes que fizeram uso de anfotericina B desoxicolato por pelo menos 5 dias em unidade hospitalar foram encontrados que em 51,9% ocorreu IRA e a diálise se mostrou necessária em 4,7% dos pacientes. A ocorrência de IRA não se associou a nenhum fator de risco e a utilização de outras drogas nefrotóxicas também não foram fatores de

risco para insuficiência renal aguda. A mortalidade não foi associada a IRA e nem à diálise (TUON et al, 2013).

Em uma pesquisa retrospectiva realizada com 75 pacientes adultos que receberam anfotericina B Lipossomal (L-AMB) para investigar incidência de hepatotoxicidade e nefrotoxicidade nas doses de 1, 3 e 5 mg / kg de L-AMB. Em 16/75 pacientes (21%) houve evolução para hepatotoxicidade e 42/75 pacientes (56%) evoluíram para nefrotoxicidade. A maioria 59/75 pacientes (79%) possuíam malignidade hematológica, pulmonar ou ovariana. Em 31/42 (74%) de pacientes com nefrotoxicidade foram expostos ao contraste IV e em 38/42 pacientes (90%) receberam nefrotoxinas simultaneamente (aminoglicosídeos, ciclosporina e tacrolimus) (PATEL, CRANK e LEIKIN, 2011).

A utilização de lipossomas para administração de drogas se baseia no conceito de aumentar a quantidade de droga para o sítio ativo de atividade ao mesmo tempo em que diminui a toxicidade. Seu objetivo final seria alvejar apenas tecidos ou órgãos afetados por doenças, poupando assim as áreas não afetadas do corpo. Sua composição se dá por um núcleo aquoso com uma ou mais camadas de lipídios naturais ou sintéticos. Para exemplificar, os medicamentos que são mais lipofílicos permanecem na área lipídica e aqueles que são mais hidrofílicos são reunidos na área aquosa do lipossoma. Os lipossomas também têm o poder de manter o medicamento protegido da degradação e são amplamente contidos por meio do sistema de fagócitos mononucleares. Uma vez iniciado o contato com o sistema de fagócitos mononucleares, ocorre a lise e o conteúdo transportado pelo lipossoma é exposto. São exemplos de medicamentos lipossomais convencionais: cisplatina, doxorrubicina, citarabina e anfotericina (PATEL, CRANK e LEIKIN, 2011).

Devido à toxicidade mais baixa, formulações lipídicas de anfotericina B têm sido constantemente usadas a pacientes críticos para o tratamento de micoses sistêmicas suspeita ou comprovada. No entanto, apesar de 3 formulação existentes, dentre elas: anfotericina B lipossomal, complexo lipídico e dispersão coloidal terem diferenças impressionantes em sua farmacocinética, a investigação de perfis de concentração de tempo de formulações lipídicas conclui que a eficácia clínica final das três diferentes formulações acabou sendo idêntica entre elas (BELLMANN et al, 2003).

Os mecanismos de liberação de anfotericina B da ligação de lipídeos são mal compreendidos e para a formulação lipossomal supõe-se que a sua ligação entre anfotericina B e sua porção lipídica seja mantida na circulação.

Fosfolipases fúngicas ou intrínsecas foram hipotetizadas como estando relacionadas na clivagem da anfotericina de sua porção lipídica no local alvo. Apesar dessa hipótese, Bellmann et al relatam que através de seus dados, após a infusão de anfotericina B lipossomal ou dispersão coloidal, quantidades significativas de anfotericina são liberadas da porção lipídica durante sua circulação no plasma. Portanto, a equivalência em eficácia clínica é apoiada pela liberação de anfotericina B e não pela ligação de anfotericina B a lipídios, pois junto a lipídios não influenciaria diretamente na atividade antimicótica da droga (BELLMANN et al, 2003).

Farmakiotis et al, 2013, demonstra em seu estudo retrospectivo com 40 pacientes de um único centro, com pacientes de idade média de 44 anos, a maioria neutropênicos (63%) e com neoplasia hematológica subjacente, relata que as reações mais comuns foram falta de ar, mialgia, dor no peito, febre aguda e calafrios. Dois pacientes apresentaram anafilaxia e hipotensão com o uso de anfotericina B lipossomal, mas toleraram bem a formulação complexo lipídico. Concluem que a anfotericina B lipossomal possui limitações de uso apresentando reações graves à infusão, mas facilmente superado com uso de complexo lipídico àqueles que necessitam de vasta cobertura antifúngica.

Cerca de 93% dos pacientes que apresentaram reações que não fosse tremor, aceitaram tranquilamente a infusão de lipossomal após pré medicação com difenidramina. E assim, com algum viés, seu estudo acaba indicando que a formulação complexo lipídico acabou sendo utilizada em uma velocidade de infusão mais lenta, e os médicos procuraram também otimizar dose da pré medicação difenidramina para melhor tolerabilidade do paciente (FARMAKIOTIS et al, 2013).

Foi demonstrado então que 85% dos pacientes com reações significativas à infusão de anfotericina B lipossomal toleraram muito bem a formulação complexo lipídico, e que, apesar de anteriormente terem sido tentadas infusões repetidas de lipossomal, taxas de infusão prolongada e pré medicação maximizada, houve uma preferência dos pacientes à formulação complexo lipídico (FARMAKIOTIS et al, 2013).

Hooshmanda-Rad et al, 2005, demonstraram em um estudo realizado na América do Norte em 160 hospitais com pacientes acima e abaixo dos 65 anos (572 e 2930 respectivamente) tratados com anfotericina B complexo lipídico para candidíase, infecções fúngicas múltiplas e aspergilose, ou empiricamente com dose acumulada de 3000 mg para pacientes acima de 65 anos e 3258 mg para

pacientes menor ou igual a 65 anos em que os resultados incrementaram apenas 0,1 mg/dL em média na dosagem de creatinina (considerando valor base de 1,7 mg/dL e 1,4 mg/dL em pacientes > 65 anos e ≤ a 65 anos respectivamente). Portanto, a resposta clínica ao tratamento foi de 56% para o grupo mais idoso e 51% para o grupo mais jovem, indicando eficácia e segurança no uso da formulação de complexo lipídico.

Um estudo observacional com 158 pacientes realizado em toda a Espanha por um ano e três meses em pacientes internados em UTI que necessitassem ou não de terapia de substituição renal e que ao mesmo tempo, por algum motivo, deveriam fazer uso de anfotericina B Lipossomal, mostrou que aqueles que precisaram de terapia de substituição renal em comparação ao outro grupo que não precisava, chegavam em UTI com um escore APACHE II mais crítico, maior resposta sistêmica contra infecção e também maior era a necessidade de técnicas de suporte. A anfotericina B lipossomal neste estudo foi administrada devido à necessidade de antimicrobiano de amplo espectro e instabilidade hemodinâmica nos dois grupos, com a diferença de que no grupo com terapia de substituição renal a dose de anfotericina foi um pouco maior, de 3,84 mg/kg para 4,3 mg/kg, sem diferença na dose acumulada ou duração de tratamento. Não houve diferenças na resposta clínica ou taxa de erradicação microbiológica. Foram computados que nos pacientes com infecção fúngica comprovada, cerca de 74,1 % tiveram resposta clínica satisfatória e com uma taxa de erradicação microbiológica de 85,7%, demonstrando assim que a anfotericina B lipossomal é eficaz em pacientes de UTI e que necessitam de terapia de substituição renal (ÁLVAREZ-LERMA et al, 2013).

*Candida spp* e *Aspergillus spp* foram os principais microorganismos encontrados nos pacientes deste estudo, no entanto, também foram encontrados *Histoplasma capsulatum* e *Paracoccidioides brasiliensis*. As principais comorbidades deste estudo foram malignidades hematológicas e tumores sólidos (ÁLVAREZ-LERMA et al, 2013).

Na pesquisa realizada por Personett et al no ano de 2019, em que incluíram pacientes que desenvolveram aumento da creatinina ≥50% durante o uso de anfotericina B lipossomal em até 30 dias de administração medicamentosa, que acabou por incluir em seu estudo de coorte retrospectivo realizado entre os anos de 2008 a 2015, 98 pacientes, com idade média de 56 anos e tendo como principal comorbidade as malignidades hematológicas em mais da metade dos pacientes incluídos no estudo. Estes pacientes

apresentavam uma creatinina sérica basal de 0,8 mg/dL e média de taxa de filtração glomerular de 91,6 mL/min/1,73m<sup>2</sup> variando em 21,2 mL/min/1,73m<sup>2</sup> para mais ou para menos. Houve recuperação completa em 33% (32 pacientes) após uma média de 9,8 dias do início da IRA. Em 51% (51 pacientes) ocorreu recuperação parcial ou completa, com 49% apresentando falha na recuperação da creatinina sérica de pelo menos 25% do seu valor de pré tratamento ao final do tratamento. Daqueles com recuperação, o tempo médio de recuperação parcial foi de 6 dias. Oito pacientes necessitaram de hemodiálise e metade deles morreram. Destes 4 restantes, 2 estavam livre da terapia de substituição renal ao final do período de acompanhamento. Dos 2 que permaneceram em diálise por 30 dias, um continuou a receber anfotericina B lipossomal pelo período que extrapolou o acompanhamento de 30 dias do trabalho. No total, 9% dos pacientes morreram sem que pudessem apresentar recuperação renal antes de sua morte (PERSONETT et al, 2019).

Não houve diferença significativas nas taxas de recuperação renal completa naqueles que receberam dosagem de anfotericina B lipossomal <7 mg / kg / dia ou que receberam >7 mg / kg / dia. Além disso, a dose cumulativa da medicação não foi associada a recuperação renal. Portanto, nem a dose de anfotericina B lipossomal no momento da IRA e nem a exposição a dose cumulativa impactam a probabilidade de recuperação renal (PERSONETT et al, 2019).

Schlottfeldt et al, demonstraram em seu experimento com ratos Wistar adultos machos que o pré tratamento da d-AmB com diosmina e hesperidina 50 mg / kg dia por 10 dias em que tão logo fora iniciado anfotericina B no sexto dia de experimento com 15 mg / kg intraperitoneal por 5 dias, resultou em preservação da depuração de creatinina de 0,46 contra 0,22 /100 gr (ml/min) naqueles que apenas receberam anfotericina B intraperitoneal sem pré tratamento (SCHLOTTFELDT et al, 2015).

Em um estudo multicêntrico duplo cego controlado por placebo conduzido por 15 meses no período de 2012 a 2013 com 54 pacientes que receberam por via oral comprimidos efervescentes de N-acetilcisteína 600 mg 2 x ao dia desde o dia de início de anfotericina B desoxicolato até o final do tratamento antifúngico, assim como também foram oferecidos comprimidos efervescentes placebo a outro grupo. O estudo conduzido com medidas séricas e urinárias de cistatina C, outro marcador de função renal aparentemente melhor que a creatinina, demonstrou 23 pacientes que desenvolveram IRA (42,59%) e a tendência foi

menor nos pacientes que usaram N-acetilcisteína em comparação com o grupo placebo (34.78 vs 65.22%, respectivamente) Apesar do tratamento ter sido favorável ao tratamento concomitante de Anfotericina B com N acetilcisteína demonstrando a preservação do ClCr, esses indivíduos que receberam N acetilcisteína apresentaram sabores desagradáveis, náuseas e vômitos em 51,85% dos indivíduos. Já no grupo placebo apenas 3,7% dos pacientes apresentaram efeitos adversos à medicação (KARIMZADEH et al, 2015).

Os mecanismos de proteção sugeridos de N-acetilcisteína contra IRA podem ser devido a dilatação dependente ou independente do óxido nítrico de vasculatura renal; diminuição das espécies reativas de oxigênio, e mitigação da apoptose tubular renal (KARIMZADEH et al, 2015).

Em estudo realizado prospectivamente em 48 pacientes com média de idade de 39 anos, de baixo risco que não estivessem internados em UTI ou recebendo drogas vasoativas, recebendo anfotericina B desoxicolato em regime de internação, sendo a maioria devido a pós quimioterapia ou AIDS, foram submetidos a pré e pós infusão de cloreto de sódio 0,9% sendo 500 mL antes e 500 mL depois da administração de anfotericina. Esse fármaco foi diluído em glicose a 5% na concentração de 0,1 mg / mL e infundido por um período de quatro horas. Vale ressaltar que 31% estavam em uso concomitante de vancomicina. E o estudo demonstrou que nesses pacientes houve um aumento médio de creatinina sérica de 0,3 mg/dL (diminuição média de 25 ml/min no ClCr). Apenas em 31% dos pacientes houve aumento em mais de 50% da creatinina basal, no entanto, após 30 dias do término da infusão de anfotericina os valores de ClCr retornaram ao seu valor inicial, não se justificando, portanto, o uso de formulações mais caras da anfotericina (BERDICHEVSKI et al, 2006).

Em um estudo prospectivo realizado com 37 pacientes com média de idade de 48 anos entre os anos de 1986 e 1988, que de alguma maneira necessitaram de uso de anfotericina B desoxicolato, em que a maioria possuíam leucemia aguda indiferenciada (30 /37 pacientes), com média de tratamento de 22 dias com dose cumulativa média de 1117 mg (0,5 mg / Kg de peso corporal por dia e 1 mg / kg de peso corporal por dia em pacientes com infecção fúngica documentada). Os pacientes receberam 50 ml de cloreto de sódio a 10% (85 mmol NaCl) ao longo de 4 a 6 h após a infusão de anfotericina B, independentemente de sua dosagem plasmática de sódio. Ao usar doses maiores de anfotericina B, foram administrados 100 ml de cloreto de sódio a 10% (171 mmol NaCl) foi administrado. Nenhum dos pacientes tinham depleção de

sódio no início do tratamento com anfotericina B, e, portanto, nenhuma dieta enriquecida com sódio teve que ser dada no estudo. Foram mantidos com um débito urinário superior a 2000 mL/dia, seja por meio de infusões endovenosas de líquidos ou via oral. Após análise, Arning e Scharf, concluíram que em apenas 11/37 pacientes houve um aumento transitório na creatinina de mais de 1,4 mg / dl, e nenhum desenvolveu elevação da creatinina sérica de mais do que o dobro do valor basal ou uma creatinina sérica na concentração de  $\geq 2,0$  mg / dl. Concentrações médias de creatinina sérica antes da terapia, no 7<sup>o</sup>, 14<sup>o</sup> dias, no final e após o tratamento com d-AMB foram 0,89 mg / dl, 0,96 mg / dl, 0,98 mg / dl, 1,02 mg / dl e 0,99 mg / dl, respectivamente. Sem efeitos colaterais relacionados ao sódio ou necessidade de descontinuação do tratamento com AmB. Estes mesmos autores relatam que ao analisarem em retrospecto pacientes também tratados com AmB mas sem a carga de cloreto de sódio, 25% deles apresentaram nefrotoxicidade (ARNING E SCHARF, 1989).

Realizou-se um estudo com ratos Wistar após vários estudos indicarem que a deficiência de vitamina D poderia piorar a função renal na administração de anfotericina B. Os ratos que foram privados de vitamina D na dieta e então receberam infusão de anfotericina B emulsão lipídica apresentaram piora renal. No entanto, o tratamento não modificou os níveis de vitamina D. Apesar de que os ratos privados de vitamina D em sua dieta apresentarem discreta alteração da taxa de filtração glomerular (TFG), a função renal foi significativamente prejudicada em relação aos grupos que não eram privados de vitamina D em sua dieta. Associado a isso, observou-se outro marcador de insuficiência renal elevado: elevação da proteinúria. Não houve lesão tubular renal significativa em comparação ao grupo de ratos que receberam devidamente dieta com vitamina D. A função do túbulo proximal foi prejudicada nos grupos de ratos privados de vitamina D e dieta sem privação da vitamina D com administração de anfotericina B emulsão lipídica evidenciado pela maior excreção urinária de fósforo (FERREIRA et al, 2019).

A expressão da proteína renal de NaPi-IIa foi diminuída em aproximadamente 30% em animais sob uso da anfotericina B emulsão lipídica e 40% em ratos privados de vitamina D na dieta com administração de anfotericina em comparação com o controle, indicando que a hiperfosfatúria está possivelmente relacionada à menor expressão do cotransportador de sódio / fosfato. Animais com deficiência de vitamina D tratados com AmB emulsão lipídica exibiram maior excreção urinária de magnésio (FERREIRA et al, 2019).

Em um estudo envolvendo a manipulação de anfotericina monomérica poli (etilenoglicol) - bloco -poly (N-hexil estearato L-aspartamida) ( PEG- b -PHSA) micelas (mAmB) na proporção de 2: 1 (mol: mol) utilizada em ratos comparando-os com injeção endovenosa de anfotericina B desoxicolato (Fungizone ®) demonstrou que a anfotericina monomérica têm menos toxicidade renal do que AmB desoxicolato (Fungizone ®) em ratos após um regime de dose múltipla, validando a hipótese do estado de agregação de AmB in vivo . Acredita-se que esses efeitos estejam relacionados ao seu estado desagregado (AmB monomérico) na presença de micelas de PEG- b- PHSA (KENG et al, 2017).

Em um estudo retrospectivo de pacientes portadores de neoplasias hematológicas durante o período de 2007 a 2014 que receberam pelo menos 3 mg/kg de peso corporal ao dia de anfotericina B lipossomal demonstrou que, 61,2% (dois terços) não evoluíram pra qualquer tipo de injúria renal. Do restante dos pacientes que preencheram o critério RIFLE, nenhum evoluiu para perda da função renal ou doença renal em estágio terminal (categorias L e E da classificação RIFLE). Um deles acabou recebendo hemodiálise durante o curso de tratamento com anfotericina B lipossomal, mas apresentou concentrações de creatinina sérica persistentemente decrescentes durante a terapia (STANZANI et al, 2017).

No entanto, os pacientes submetidos ao Transplante de células-tronco hematopoéticas alogênico apresentaram maior probabilidade de atender aos critérios de lesão na classificação de RIFLE do que os pacientes sem transplantes (47,5% versus 28,6%) (STANZANI et al, 2017).

Em um estudo que procurava saber o risco de mortalidade nos pacientes que usaram anfotericina B (desoxicolato e formulações lipídicas, sem distinção), com tempo de internação média de 14,8 dias e dose acumulada média de 0,93 gr, constatou que 30 % dos pacientes desenvolveram injúria renal com o uso da medicação, e, destes, entre 707 admissões, 194 (27%) resultaram em óbito, sendo que a mortalidade alcançou até 54% naqueles com injúria renal contra apenas 16% naqueles que não desenvolveram injúria renal aguda. Nestes 30% de pacientes que apresentaram IRA, 13% preencheram critérios de IRA grave em que a creatinina sérica basal duplicou ou subiu para  $\geq 3$  mg/dL e 17% apresentaram aumento de 50% do nível de creatinina sérica basal com pico de  $\pm 2,0$  mg / dL, mas não suficientes para preencherem a categoria de gravidade. Além disso, naqueles que desenvolviam IRA, o tempo médio de internação aumentou em 8,2 dias resultando em um maior gasto. O tempo médio de

internação para internações com insuficiência renal aguda foi de  $27,8 \pm 2,2$  dias, versus  $17,8 \pm 0,7$  dias para internações sem insuficiência renal aguda, para uma diferença média de 10 dias. Levando-se em consideração necessidade de internação em UTI, cuidados de rotina, laboratórios, radiologia, farmácia, reabilitação, ambulatório dentre outros cuidados, para os custos totais, a diferença média foi de \$ 44.557 por paciente (BATES et al, 2001).

Há relato de que há diminuição significativa da função renal em até 80% daqueles que recebem o medicamento, e é quase inevitável naqueles que recebem dose cumulativa > 5g. Entretanto, atualmente as dosagens cumulativas usadas usualmente são bem menores que 840 mg, totalizando assim apenas 15% de desenvolvimento de IRA (BATES et al, 2001).

A anfotericina B pode apresentar diversos efeitos adversos como febre, arrepios, náuseas e vômitos. Também uma variedade de anormalidades eletrolíticas, dentre elas hipocalcemia, hipomagnesemia, hipernatremia e acidose metabólica. E o mais importante, insuficiência renal aguda. Seu efeito parece estar relacionado ao depósito de sua toxicidade nas células tubulares renais resultando em necrose tubular aguda. Vasoconstrição também foi constatada, sendo assim, ambos os comprometimentos corroboram para redução da filtração glomerular (BATES et al, 2001).

Em um estudo de Yano et al, 2009, conduzido com células da linha celular tubular renal cultivada LLC-PK1 suína demonstrou que a exposição delas à anfotericina B causou lesão celular avaliado por um ensaio de coloração WST-8 e medição do vazamento de LDH, de maneira dependente de concentração e de tempo. Este estudo demonstrou em concordância com demais estudos que concentrações de anfotericina B que variam de 5 a 20  $\mu\text{g} / \text{ml}$  causaram ações tóxicas nas células renais: perda significativa de viabilidade celular ou vazamento de LDH em células LLC-PK1.

No cenário clínico, a dose de anfotericina B convencional é geralmente de 0,4 a 0,7 mg / kg de peso corporal / dia, o que resulta em concentrações plasmáticas de 0,5 a 2,0  $\mu\text{g} / \text{ml}$ . Foi relatado que a nefrotoxicidade aparece após o tratamento com altas doses de AMB ( $\geq 1,5$  mg / kg / dia), indicando que a concentração plasmática é estimada em aproximadamente 4  $\mu\text{g} / \text{ml}$ , concentração bastante semelhante à concentração citotóxica (5  $\mu\text{g} / \text{ml}$ ) observada nos presentes experimentos (YANO et al, 2009).

Tem sido considerado que o vazamento da membrana devido à formação de poros pela associação da AMB com o colesterol da membrana contribui para

a ação nefrotóxica da AMB. E no estudo de Yano et al, 2009, confirma-se o envolvimento da formação de poros de membrana na lesão celular LLC-PK1 induzida por AMB, na qual a lesão celular foi inibida pela depleção do colesterol da membrana com M $\beta$ -CD, e o efeito inibitório de M $\beta$ -CD foi revertido por reposição de colesterol. Além disso, a lesão celular induzida por AMB foi evitada pela redução da concentração extracelular de Na<sup>+</sup> ou pela quelação de Ca<sup>2+</sup> intracelular com BAPTA-AM, mas não pela quelação de Ca<sup>2+</sup> extracelular com EGTA. Em pesquisas anteriores foi demonstrado que os poros da membrana formados pelo complexo de AMB e colesterol aumentam preferencialmente a permeação de Na<sup>+</sup>. Portanto, sugere-se que o influxo de Na<sup>+</sup> pelos poros formados pela associação da AMB com o colesterol de membrana pode levar à necrose encontrada nas células tubulares renais (YANO et al, 2009).

A anfotericina B causa morte celular necrótica em células LLC-PK1, nas quais o Na<sup>+</sup> influi por meio de poros permeáveis a íons formados pela associação com colesterol de membrana e consequente elevação da concentração intracelular de Ca<sup>2+</sup> pela ativação de bloqueador do receptor de rianodina (RyR) no retículo endoplasmático e no trocador mitocondrial Na<sup>+</sup> - Ca<sup>2+</sup> e pela ativação de vias MAPKs podem estar envolvidos. A despolarização das membranas mitocondriais também foi evidente após a exposição ao AMB, que foi mediada pela ativação do trocador Na<sup>+</sup> - Ca<sup>2+</sup> e das MAPKs (YANO et al, 2009).

Em estudo de coorte histórica de 9 anos realizado em Porto Alegre comparando-se anfotericina desoxicolato, lipossomal e complexo lipídico, demonstra que, mesmo que a anfotericina lipossomal tenha sido propositalmente mais usada em pacientes com nefropatia, no âmbito global, a desoxicolato se mostrou mais propensa a nefrotoxicidade leve assim como nefrotoxicidade grave: 11,5% para nefrotoxicidade grave com uso de desoxicolato; 2,4% para lipossomal, e 7,2% para anfotericina de complexo lipídico. Além disso, o aumento de mais de 100% na creatinina sérica foi mais observada após a administração da anfotericina desoxicolato. A evolução para diálise foi semelhante nos 3 grupos medicamentosos. Apesar disso, não foram observadas tendência de aumento de nefrotoxicidade ao longo do tempo. Apenas os pacientes em uso de desoxicolato obtiveram tendência a aumento no estágio "R" de RIFLE (creatinina entre 1,5 – 2 x o valor basal) ao longo dos dias de observação: 31,7% no dia 3, 47,3% no dia 7 e 55,3% no dia 14. Comparando-se pacientes com câncer hematológico com PVHA, concluiu-se que no segundo grupo há menor taxa de

nefrotoxicidade (10,4% vs. 2,7%) e que há uma maior chance de distúrbios hidroeletrólíticos, como hipomagnesemia (77,2%) e hipocalcemia (64,4%), sendo esta última mais observada na formulação de complexo lipídico. O uso de anfotericina B lipossomal se mostrou como um fator protetor independente para nefrotoxicidade grave. Quanto ao tempo de infusão e carga de solução salina, os resultados não demonstraram significância clínica para nefrotoxicidade (FALCI, da ROSA e PASQUALOTTO, 2015).

A anfotericina B lipossomal (L-AMB), que encapsula a anfotericina B em uma membrana lipossomal, foi desenvolvida para reduzir a toxicidade da anfotericina B sem reduzir sua atividade antifúngica. Com isso, reduz a distribuição dos tecidos para os rins e a nefrotoxicidade associada ao medicamento (TAKAZONO et al, 2020).

Um estudo conduzido no Japão em grandes hospitais superior a 200 leitos com 507 pacientes encontrou que 37% (189/507) foram designados como IRA entre algum estágio KDIGO de 1 a 3, sendo o estágio 1:  $\geq 1,5$  a  $<$ duas vezes ou  $\geq 0,3$  mg / dL aumento de creatinina; estágio 2:  $\geq 2$  a  $<$  três vezes aumento de creatinina; estágio 3:  $\geq$  três vezes aumento de creatinina ou  $\geq 4,0$  mg / dL de creatinina ou o início da diálise. Definiu-se IRA um aumento  $\geq 1,5$  vezes em 7 dias ou aumento  $\geq 0,3$  mg / dL em 2 dias nos níveis de creatinina sérica entre o dia após o início do tratamento com L-AMB e 7 dias após o término do tratamento. Cerca de 20% deles evoluíram apenas para o estágio 1 de IRA; 11% para o estágio 2; 7% para o estágio 3 e 0% (apenas 2 pacientes) evoluíram para diálise. O tempo médio para evoluir para IRA sem diálise foi de 9,2 dias. Já para a diálise foi de 18 dias. Em análise de regressão univariada desses pacientes que apresentaram IRA estágio 1, revelou que o tratamento com carbapenem antes da administração de L-AMB e o tratamento concomitante com imunossupressores foi associado. Já para a IRA estágios 2 e 3, estiveram associados os tratamentos com IECA ou BRA antes da administração de L-AMB assim como a hipocalcemia  $<3,5$  mEq/dL antes da administração da anfotericina. Os mesmos autores relatam que inibidores da calcineurina, como tacrolimus (58%; 26/45 pacientes) e ciclosporina (29%; 13/45 pacientes) foram bastante utilizadas no curso de internação desses pacientes e recomendam que um cuidadoso ajuste de dose poderia reduzir as chances de IRA; Outro fator que acabou afetando bastante os dados foi o uso de catecolaminas durante a administração de L-AMB em que foi associado a IRA, pacientes com choque tratados com noradrenalina ou dopamina frequentemente causam insuficiência

renal. E os inibidores da ECA / BRAs podem aumentar a creatinina sérica devido à diminuição da pressão intraglomerular, resultando assim em um aumento na ocorrência de disfunção renal, especialmente quando ocorre a deterioração das condições gerais, como infecção. Além disso, foi relatado que carbapenemes, como meropenem e imipenem / cilastatina, causam um aumento na creatinina sérica e na uréia sérica. Como o imipenem é altamente nefrotóxico, é usado em combinação com o medicamento redutor da nefrotoxicidade cilastatina. No entanto, neste estudo, como a ocorrência de IRA foi alta em pacientes tratados com meropenem (44%, 91/206 pacientes) e imipeném / cilastatina (54%, 47/87 pacientes) antes do início da terapia com L-AMB em comparação com todos os pacientes (37%), esses medicamentos podem ser usados para pacientes gravemente enfermos. Além disso, doses de L-AMB  $\geq 3,52$  mg / kg / dia está significativamente associado ao desenvolvimento de IRA. A L-AMB pode induzir IRA por meio de lesão tubular e vasoconstrição renal. Essa lesão tubular teria início através da formação de poros intramembranosos ou vacuolização das células epiteliais no túbulo contorcido distal, enquanto a resistência vascular renal pode ser aumentada pela ativação do mecanismo de feedback tubuloglomerular (TAKAZONO et al, 2020).

A meningite criptocócica é uma das infecções oportunistas no paciente HIV mais importantes com alta mortalidade, e seu tratamento de escolha inclui anfotericina B desoxicolato ou lipídica. A anfotericina B lipídica não está disponível em alguns países em desenvolvimento devido ao alto custo da droga. Porém, nem sempre os custos da nefrotoxicidade, tempo de internação e mortalidade são levados em conta pelos gestores de saúde. Tendo em vista disso, Tuon, Florencio e Rocha 2019, tentam trazer um modelo de minimização de custos do complexo lipídico para pacientes em tratamento para criptococose cerebral. Foi realizado um estudo de coorte retrospectivo com 102 pacientes HIV com meningite criptocócica entre 2006 a 2015 em um hospital público brasileiro que usaram por pelo menos 14 dias a d-AmB. E 60% deles sobreviveram, sem diferença estatística na taxa de sobrevivência entre pacientes com IRA e função renal normal (58% vs 61%). Destes 60% sobreviventes, 2,39% vão evoluir para hemodiálise crônica sob uso de desoxicolato contra 0,66% naqueles em uso de anfotericina complexo lipídico (ABLC) (TUON et al, 2019).

No comparativo entre d-AmB e ABLC, os custos foram menores com a primeira (US \$ 55.151 vs. US \$ 1.629.090) sob média de 16 dias de tratamento. Em consideração aos custos de hemodiálise, os custos totais seriam de US \$

98.064 para d-AMB e US \$ 8.355 para a ABLC. Os custos com aposentadoria com d-AMB foram de US \$ 31.310 e com ABLC de US \$ 2.670. Os custos totais com d-AMB (medicamentos, HD crônica e aposentadoria) seriam de US \$ 184.543 e com ABLC de US \$ 1.640.109 em 5 anos (TUON et al, 2019).

Tuon, Florencio e Rocha, 2019, realizaram uma análise secundária considerando o uso de anfotericina ABLC somente após disfunção renal de acordo com a classificação AKIN em pacientes em terapia com d-AMB. Nesse modelo, a mudança precoce de d-AMB para ABLC seria adotada sempre que os pacientes desenvolvessem diferentes níveis de lesão renal, como AKIN 1 a 3. A mudança de d-AMB para ABLC quando o paciente desenvolve uma IRA grau AKIN 2, o custo total é semelhante com d-AMB considerando 25% de sensibilidade. Se adotado, haveria uma grande redução no valor total gasto com ABLC devido ao número reduzido de pacientes usando ABLC e menor duração do tratamento. O tratamento com ABLC seria econômico em comparação ao tratamento com d-AMB se a mudança precoce de tratamento ocorresse em pacientes apresentando AKI 2 ou superior. Concluem que apesar de vários estudos anteriores trazerem um comparativo entre as diferentes formulações da anfotericina com melhores resultados de creatinina com uso de ABLC ou L-AMB contra a d-AMB, os custos hospitalares gerais foram muito afetados pelos custos de aquisição dos medicamentos e que, a L-AMB em estudo anterior só seria custo efetiva caso custasse U\$ 100 cada frasco, o que não se torna realidade no Brasil. E o valor do ponto de equilíbrio para ABLC seria de U\$ 68 cada frasco.

Nos pacientes cujo nível de creatinina aumenta 2 vezes, alterar d-AMB para ABLC é custo-efetivo. Além disso, a análise de sensibilidade pode sugerir que aumentos menores na creatinina, entre 1,5 a 2 vezes, também podem ser custo-efetivos. Esses benefícios não estão apenas associados a custos, mas também a anos de vida economizados com ABLC. A hemodiálise crônica diminui a expectativa de vida dos pacientes, deixando todos os custos com o tratamento e a aposentadoria a cargo do governo (TUON et al, 2019).

### 3 Conclusão

Os estudos realizados acabaram por incluir pacientes em sua maioria de países miscigenados, com rara exceção o estudo realizado no Japão, mas que ainda assim têm se tornado um país que tem recebido muitos imigrantes, portanto, talvez a fisiologia renal e a possibilidade de desenvolver IRA pudesse estar implicada na individualidade de cada paciente ou de raças e etnias diferentes.

Os trabalhos mostram de forma clara que as formulações lipossomal ou complexo lipídico da anfotericina B resultam em menos efeitos adversos quando comparado à d-AmB, no entanto, nem sempre as formulações medicamentosas mais caras terão o melhor custo benefício, pois além da dificuldade de aquisição dessas drogas que utilizam lipossomas por países subdesenvolvidos, a diferença de preço se torna exorbitante quando comparada com a formulação mais comum encontrada, a d-AmB. Portanto, vários métodos preventivos para se evitar a IRA, como infusão de soro fisiológico antes e depois da administração de d-AMB, infusão de cloreto de sódio 10%, administração de diosmina e hesperidina têm sido utilizados, e segundo os autores, com bons resultados quando comparados com placebo. Apesar de que tais experimentos necessitem de uma maior quantidade de pacientes para se tornarem confiáveis, eles são facilmente replicáveis por qualquer hospital e com um custo quase nulo.

Portanto, um protocolo de pré medicação à d-AMB poderia ser criado e posto em prática no HU UFGD. Substituir a d-AMB para ABLC quando há evolução para IRA estágio AKIN 2 ou 3 se mostrou vantajoso em um grande trabalho realizado recentemente em 2019, tornando o tratamento custo efetivo quando comparado ao uso integral do tratamento apenas com ABLC.

O uso da suplementação da vitamina D têm se mostrado promissor não só relacionado ao uso da anfotericina B, e, portanto, seria de grande valia implementar naqueles que possuem déficit da vitamina.

Os custos totais com d-AMB (medicamentos, HD crônica e aposentadoria) seriam de US \$ 184.543 e com ABLC de US \$ 1.640.109 em 5 anos. Portanto, as diferenças de custos entre as formulações de AmB implica que a intervenção nos cuidados e a substituição da droga deva seguir um rígido padrão através do acompanhamento da função renal de cada paciente para imediata intervenção.

Para reduzir a incidência de reações adversas à anfotericina B no HU UFGD, continuar com o acompanhamento da função renal e dos distúrbios

hidroeletrolíticos diariamente durante a administração da anfotericina B, assim como criar um estoque de anfotericina B complexo lipídico e lipossomal para uso substitutivo emergencial naqueles que evoluem para IRA grau 2 ou 3 enquanto da administração da desoxicolato poderia, talvez, ser a melhor opção custo efetiva tendo em vista que nem sempre há disponibilidade imediata dessas formulações na farmácia do hospital. Isso evitaria não apenas a progressão da IRA, mas como também evitaria o prolongamento da internação enquanto o paciente aguardaria a chegada da medicação com menos efeitos colaterais, gerando gastos que poderiam ser minimizados.

E, por fim, a tabela 1 resume em ordem crescente e de acordo com a classificação durante e após a infusão, os efeitos adversos ocasionados pelas d-AMB, ABLC e L-AmB relatados nos artigos citados por este trabalho.

EFEITOS ADVERSOS CITADOS	
Durante a infusão	Quantidade
Calafrios	3
Febre	3
Vômitos	2
Falta de ar	1
Mialgia	1
Dor no peito	1
Anafilaxia	1
Hipotensão	1
Acidez estomacal	1
Náuseas	1
Após infusão	
Insuficiência renal aguda	17
Diálise	7
Hipocalemia	3
Óbito	3
Hipomagnesemia	2
Hipernatremia	1
Acidose Metabólica	1
Hiperfosfatúria	1
Hipermagnesúria	1
Hepatotoxicidade	1

Tabela 2: Reações mais comuns durante e após a infusão de anfotericina B.

#### 4 REFERÊNCIAS

AIKAWA, N. E.; ROSA, D. T.; DEL NEGRO, G. M.; MORAES, J. C.; RIBEIRO, A. C.; SAAD, C. G.; SILVA, C. A., E BONFÁ, E. Systemic and localized infection by *Candida* species in patients with rheumatic diseases receiving anti-TNF therapy. **Revista brasileira de reumatologia**, v. 56, ed. 6, p. 478–482, 2016. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2255502115000784?via%3Dihub#!>. Acesso em: 18 out. 2021.

ÁLVAREZ-LERMA, F. et al. Effectiveness of liposomal amphotericin B in patients admitted to the ICU on renal replacement therapy. **Revista Española de Quimioterapia**, v. 26, n. 4, 2013. Disponível em: <http://www.seq.es/seq/0214-3429/26/4/alvarez.pdf>. Acesso em: 10 abr. 2021.

ANJOS, N. L. dos. **Anfotericina b lipossomal no tratamento da leishmaniose visceral-experiência em um serviço de referência em Mato Grosso do Sul**. 2011. 63 f. Dissertação (Mestrado em Doenças infecciosas e Parasitárias) – Programa de pós graduação em doenças infecciosas e parasitárias da Faculdade de Medicina “Dr. Hélio Mandetta” da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Campo Grande, 2011. Disponível em: <https://repositorio.ufms.br/bitstream/123456789/1876/1/NATALIA%20LIMA%20DOS%20ANJOS.pdf>. Acesso em: 30 jan. 2021.

ARNING M.; SCHARF R.E. Prevention of amphotericin-B-induced nephrotoxicity by loading with sodium chloride: a report of 1291 days of treatment with amphotericin B without renal failure. **Klin Wochenschr**, Vienna, v. 67, n. 20, p. 1020-1028, 1989. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007%2FBF01727003#article-info>. Acesso em: 02 out. 2021.

BATES, D. W.; SU, L.; YU, D.T.; CHERTOW, G. M.; SEGER, D. L.; GOMES, D. R. J.; DASBACH, E. J.; PLATT, R. Mortality and Costs of Acute Renal Failure Associated with Anfotericina B Therapy. **Clinical Infectious Diseases**, Boston, v. 32, n. 5, p. 686-693, 2001. Disponível em: <https://academic.oup.com/cid/article/32/5/686/357901>. Acesso em: 01 out. 2021.

BELLMANN, R.; EGGER, P.; WIEDERMANN, C. J. Differences in pharmacokinetics of amphotericin B lipid formulations despite clinical equivalence. **Clinical infectious diseases**, Innsbruckv, v. 36, n. 11, p. 1500-1501, 2003. Disponível em: <https://academic.oup.com/cid/article/36/11/1500/306213?login=true>. Acesso em: 05 out. 2021.

BERDICHEVSKI R. H.; LUIS L.B.; CRESTANA L.; MANFRO R.C. Amphotericin B-related nephrotoxicity in low-risk patients. **Braz J Infect Dis**. Porto Alegre, v. 10, n. 2, 2006 p. 94-99. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/bjid/a/VwVyMk9R3QFYNKRxQxs9nst/?lang=en&format=pdf>. Acesso em: 02 out. 2021.

BOTELHO, L. L. R.; CUNHA, C. C. DE A.; MACEDO, M. O MÉTODO DA REVISÃO INTEGRATIVA NOS ESTUDOS ORGANIZACIONAIS. **Gestão e Sociedade**. v. 5, n. 11, p. 121-136, 2011. Disponível em: <https://www.gestoesociedade.org/gestoesociedade/article/view/1220>. Acesso em: 30 jan. 2021.

FALCI, D.R., DA ROSA, F.B. AND PASQUALOTTO, A.C. Comparison of nephrotoxicity associated to different lipid formulations of amphotericin B: a real-life study. **Mycoses**, [S.l.], v. 58, n. 2, p. 104-112, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/myc.12283>. Acesso em: 10 abr. 2021.

FARMAKIOTIS, D.; TVERDEK, F. P.; KONTOYIANNIS, D. P.; The Safety of Amphotericin B Lipid Complex in Patients With Prior Severe Intolerance to Liposomal Amphotericin B. **Clinical Infectious Diseases**, Houston, v. 56, n. 5, p. 701-703, 2013. Disponível em: <https://academic.oup.com/cid/article/56/5/701/348298>. Acesso em: 17 ago. 2021.

FERREIRA D.; BRAGANÇA A. C. DE.; VOLPINI R.A.; SHIMIZU M. H. M.; GOIS P.H.F.; GIRARDI A. C. C.; SEGURO A. C.; CANALE D. Vitamin D deficiency is a potential risk factor for lipid Amphotericin B nephrotoxicity. **PLoS Negl Trop Dis**, San Francisco, v. 13, n. 7, p. e0007567, 2019. Disponível em:

<https://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0007567>.

Acesso em: 03 out. 2021.

FERREIRA, D. **Efeitos da deficiência de vitamina D na função renal de ratos tratados com Anfotericina B em emulsão lipídica**. Tese (Doutorado em Nefrologia) - Faculdade de Medicina, University of São Paulo, São Paulo, 2019. Disponível em: doi:10.11606/T.5.2019.tde-03092019-120216. Acesso em: 13 mar. 2021.

FERREIRA, M. S.; BORGES, A. S. Histoplasmose. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, Uberaba , v. 42, n. 2, p. 192-198, 2009. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0037-86822009000200020&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822009000200020&lng=en&nrm=iso). Acesso em: 10 abr. 2021.

FIOCRUZ, 1997. **As Leishmanioses**. Disponível em: <http://www.dbbm.fiocruz.br/tropical/leishman/leishext/html/tratamento.htm>. Acesso em: 10 abr. 2021.

HASNAIS, G; NATH, P; MARUF, S; NABI, S. G; HOSSAIN, A. F. M. Akhtar; AHMED, Be-Nazir; MONDAL, D. e BASHER, A. **Amphotericin B deoxycholate for relapse visceral leishmaniasis in Bangladesh: a cross-sectional study**. BMC Res Notes, v. 11, n. 918, p. 1-5, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13104-018-4036-8>. Acesso em: 30 jan. 2021.

HOOSHMAND-RAD R.; CHU A.; GOTZ V.; MORRIS J.; BATTY S.; FREIFELD A. Use of amphotericin B lipid complex in elderly patients. **J Infect.**, Southampton, 2005, v. 5, n. 4, p. 277-287. Disponível em: [https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0163445304001550?casa\\_token=tOFFMM19iJcAAAAA:7QnYp\\_poS5cyvNeFG-ITjGX-idZ9Gm01qBDWHrwxHvQzy0sBD1FP88mmAAJ57RfMNZZN7wF5JVlJ](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0163445304001550?casa_token=tOFFMM19iJcAAAAA:7QnYp_poS5cyvNeFG-ITjGX-idZ9Gm01qBDWHrwxHvQzy0sBD1FP88mmAAJ57RfMNZZN7wF5JVlJ). Acesso em: 18 ago. 2021.

JØRGENSEN K. J; GØTZSCHE P. C; DALBØGE C.S; JOHANSEN H.K. **Voriconazole versus amphotericin B or fluconazole in cancer patients with neutropenia**. Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 2. Art. No.: CD004707, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004707.pub3>. Acesso em: 30 jan. 2021.

KARIMZADEH I.; KHALILI H.; SAGHEB M. M.; FARSAEI S. A double-blinded, placebo-controlled, multicenter clinical trial of N-acetylcysteine for preventing amphotericin B-induced nephrotoxicity. **Expert Opin Drug Metab Toxicol.**, London, v. 11, n. 9, p. 1345-1355, 2015. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1517/17425255.2015.1042363>. Acesso em: 11 out. 2021.

LEDOUX, M. P.; GUFFROY, B.; NIVOIX, Y.; SIMAND, C. E HERBRECHT, R. Invasive Pulmonary Aspergillosis. **Seminars in respiratory and critical care medicine**, New York, v. 41 n. 1, p. 80–98, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32000286/> <https://doi.org/10.1055/s-0039-3401990>. Acesso em: 18 out. 2021.

LOPES, A. C.; Tratado de Clínica Médica, vol 2. 2. ed. São Paulo: Roca 2009. Insuficiência Renal Aguda. 2828 – 2838 p.

MIGOTT, G. B.; DOS SANTOS, F. M.; PAGNUSSAT, L. R.; BARBOSA, B.; DA LUZ BARBOSA, G.; e HAHN, S. R. Perfil clínico e epidemiológico de pacientes com suspeita de aspergilose pulmonar em hospital do estado Rio Grande do Sul, Brasil. **Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção**, Santa Cruz do Sul, v. 7, n. 1, p. 34-39, 2017. Disponível em: <https://online.unisc.br/seer/index.php/epidemiologia/article/view/7154>. Acesso em: 21 jun. 2017.

MOREIRA, T. de A.; FERREIRA, M. S.; RIBAS, R. M.; BORGES A. S. Criptococose: estudo clínico-epidemiológico, laboratorial e das variedades do fungo em 96 pacientes. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 39, n. 3, p. 255-258, 2006. Disponível em: [https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0037-86822006000300005&script=sci\\_arttext](https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0037-86822006000300005&script=sci_arttext). Acesso em: 10 abr. 2021.

PASQUALOTTO, A. C.; FALCI, D. R. **Anfotericina B: uma revisão sobre suas diferentes formulações, efeitos adversos e toxicidade**. Clinical and Biomedical Research, v. 32, n. 2, p. 65-77, 2015. Disponível em:

<http://doi.editoracubo.com.br/10.4322/2357-9730.56021>. Acesso em: 30 jan. 2021.

PATEL G. P.; CRANK C. W.; LEIKIN J. B; An evaluation of hepatotoxicity and nephrotoxicity of liposomal amphotericin B (L-AMB). **J Med Toxicol.**, San Antonio, v. 7, n. 1, p. 12-15, 2011. Disponível em: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s13181-010-0120-8.pdf>. Acesso em: 15 set. 2021.

PERSONETT H. A; KAYHART B. M; BARRETO E.F.; TOSH P.; DIERKHISING R.; MARA K.; LEUNG N. Renal Recovery following Liposomal Amphotericin B- Induced Nephrotoxicity. **Int J Nephrol**, London, 2019, v. 28, n. 8629891. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6369474/>. Acesso em: 05 out. 2021.

RANG e DALE: farmacologia / H. P. Rang ... (et al.); (Tradução Gea Consultoria Editorial). 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier 2016. Fármacos antifúngicos. 653 - 655 p.

RATH, S.; TRIVELIN, L. A.; IMBRUNITO. T. R.; TOMAZELA, D. M.; JESÚS, M. N. de.; MARZAL, P. C.; ANDRADE JUNIOR, H. F. de.; TEMPONE, A. G. Antimoniais empregados no tratamento da leishmaniose: estado da arte. **Quím. Nova**, São Paulo, v. 26, n. 4, p. 550-555, 2003. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0100-40422003000400018&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-40422003000400018&lng=en&nrm=iso). Acesso em: 10 abr. 2021.

ROSA, C. F. Candidemia em hospitais de alta complexidade no Brasil: revisão narrativa da literatura. Clarissa Fernandes Rosa; orientador, Jairo Ivo dos Santos, 2021. 60 p. Trabalho de conclusão de curso (graduação) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências da Saúde, Graduação em Farmácia, Florianópolis, 2021. Disponível em: <https://repositorio.ufsc.br/handle/123456789/228234>. Acesso em: 18 out. 2021.

SCHLOTTFELDT, F. dos S.; FERNANDES, S. M.; MARTINS, D. M.; CORDEIRO, P.; FONSECA, C. D. DA; WATANABE, M.; VATTIMO, M. de F. F.

Prevention of amphotericin B nephrotoxicity through use of phytotherapeutic medication. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, São Paulo, v. 49, p. 74-79, 2015. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/reeusp/a/SYmvKT754Lz4rVm4HG5jCMJ/?format=html&lang=en>. Acesso em: 02 out. 2021.

SHIKANAI-YASUDA, M. A.; TELLES FILHO, F. de Q.; MENDES, R. P.; COLOMBO, A. L.; MORETTI, M. L. Consenso em paracoccidiodomicose. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, Uberaba, v. 39, n. 3, p. 297-310, 2006. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0037-86822006000300017&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822006000300017&lng=en&nrm=iso). Acesso em: 10 abr. 2021.

STANZANI, M.; VIANELLI, N.; CAVO, M.; MARITATI, A.; MOROTTI, M.; LEWIS, R. E. Liposomal Amphotericin B Nephrotoxicity in Patients with Hematological Malignancies: A Retrospective Cohort Analysis. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, Houston, v. 61, n. 9, 2017. Disponível em: <https://journals.asm.org/doi/epub/10.1128/AAC.02651-16>. Acesso em: 02 out. 2021.

TAKAZONO T.; TASHIRO M.; OTA Y.; OBATA Y.; WAKAMURA T.; MIYAZAKI T.; NISHINO T.; IZUMIKAWA K. Factor analysis of acute kidney injury in patients administered liposomal amphotericin B in a real-world clinical setting in Japan. **Sci Rep**, Tokyo, v. 10, n. 1, p. 15033, 2020. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41598-020-72135-y>. Acesso em: 20 set. 2021.

TUON F. F.; KOENIG F.; JACOMETTO D.; ROCHA J. L. Are there risk factors for acute renal failure in adult patients using deoxycholate amphotericin B? **Rev Iberoam Micol.**, Bilbao, v. 30, n. 1. p. 21-24, 2012. Disponível em: [https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1130140612000885?casa\\_token=sjsqviTjezQAAAAA:P870kKeELXY3QIGKPK5fu02VKXFwjMte13woXfAcB2fmx-ptPIQ\\_Qgog0n3Lnb7BzL4sj5T7judT](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1130140612000885?casa_token=sjsqviTjezQAAAAA:P870kKeELXY3QIGKPK5fu02VKXFwjMte13woXfAcB2fmx-ptPIQ_Qgog0n3Lnb7BzL4sj5T7judT). Acesso em: 14 set. 2021.

TUON, F. F.; FLORENCIO, K. L.; ROCHA, J. L. Burden of acute kidney injury in HIV patients under deoxycholate amphotericin B therapy for cryptococcal meningitis and cost-minimization analysis of amphotericin B lipid complex. **Medical mycology**, Baltimore, v. 57, n. 3, p. 265-269, 2019. Disponível

em: <https://academic.oup.com/mmy/article/57/3/265/4995747?login=true>.

Acesso em: 05 out. 2021.

YANO, T.; ITOH, Y.; KAWAMURA, E.; MAEDA, A.; EGASHIRA, N.; NISHIDA, M.; KUROSE, H.; OISHI, R. Amphotericin B-induced renal tubular cell injury is mediated by Na<sup>+</sup> Influx through ion-permeable pores and subsequent activation of mitogen-activated protein kinases and elevation of intracellular Ca<sup>2+</sup> concentration. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, Houston, v. 53, n. 4, p. 1420-1426, 2009. Disponível em: <https://journals.asm.org/doi/full/10.1128/AAC.01137-08>. Acesso em: 04 out. 2021.

YEON KANG, J.; GAO, J.; HWAN SHIN, D.; ALVAREZ, C.; ZHONG, W.; S. KWON, G. Pharmacokinetics and renal toxicity of monomeric amphotericin B in rats after a multiple dose regimen. **Pharmaceutical nanotechnology**, Sharjah, v. 4, n. 1, p. 16-23, 2016. Disponível em: <https://www.ingentaconnect.com/contentone/ben/pnt/2016/00000004/00000001/art00005>. Acesso em: 02 out. 2021.

WAHRHAFTIG, K. D. M.; CORREIA, L. C. L., e SOUZA, C. A. M. D. Classificação de RIFLE: análise prospectiva da associação com mortalidade em pacientes críticos. **Brazilian Journal of Nephrology** [online], v. 34, n. 4, p. 369-377, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.5935/0101-2800.20120027>. Epub 07 Jan 2013. ISSN 2175-8239. <https://doi.org/10.5935/0101-2800.20120027>. Acesso em: 22 dez. 2021.

ZARAGOZA, R.; MASEDA, E. E PEMÁN, J. Tratamiento antifúngico individualizado en el paciente crítico con infección fúngica invasora. **Revista iberoamericana de micología**, v. 38, n. 2, p. 68–74, 2021. Disponível em: [https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1130140621000322?casa\\_token=aa7FqADHbCIAAAA:M1OBqM6O2Qop4jFyn6Lq6SHNq4HGVRkIfV\\_T2fgwA1q9SUy2Sui8sXXXFI\\_8290Gu2DtpbgZ1DfU](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1130140621000322?casa_token=aa7FqADHbCIAAAA:M1OBqM6O2Qop4jFyn6Lq6SHNq4HGVRkIfV_T2fgwA1q9SUy2Sui8sXXXFI_8290Gu2DtpbgZ1DfU). Acesso em: 18 out. 2021.