



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA**

**GELCIMAR MORESCO**

**EVENTOS ADVERSOS E CUSTO DA TERAPIA COM  
ANFOTERICINA B**

Florianópolis  
2010



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA**

**GELCIMAR MORESCO**

**EVENTOS ADVERSOS E CUSTO DA TERAPIA COM  
ANFOTERICINA B**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Farmácia da Universidade Federal de Santa Catarina, área de concentração: Análises Clínicas, como requisito para a Obtenção do grau de Mestre em Farmácia.

Orientadora: Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Flávia Martinello

Co-orientadora: Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Liliete Canes Souza

Florianópolis  
2010

Catálogo na fonte pela Biblioteca Universitária  
da  
Universidade Federal de Santa Catarina

MS43e Moresco, Gelcimar

Eventos adversos e custo da terapia com anfotericina B  
[dissertação] / Gelcimar Moresco ; orientadora, Flavia  
Martinello. - Florianópolis, SC, 2010.

1 v.: il., tabs., grafs.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa  
Catarina, Centro de Ciências da Saúde. Programa de  
Pós-Graduação em Farmácia.

Inclui referências

1. Farmácia. 2. Anfotericina B. 3. Infecções fúngicas. I.  
Martinello, Flávia. II. Universidade Federal de Santa  
Catarina. Programa de Pós-Graduação em Farmácia. III. Título.

CDU 615.12

## **GELCIMAR MORESCO**

### **EVENTOS ADVERSOS E CUSTO DA TERAPIA COM ANFOTERICINA B**

Esta Dissertação foi julgada adequada para obtenção do Título de “Mestre em Farmácia”, e aprovada em sua forma final pelo Programa Pós-Graduação em Farmácia da Universidade Federal de Santa Catarina, área de concentração: Análises Clínicas.

Florianópolis, 10 de dezembro de 2010.

---

Prof. Dr. Eloir Paulo Schenkel  
Coordenador do Curso

#### **Banca Examinadora:**

---

Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Flávia Martinello - Orientadora  
Universidade Federal de Santa Catarina

---

Prof.<sup>a</sup>, Dr.<sup>a</sup> Liliete Canes Souza - Co-Orientadora  
Universidade Federal de Santa Catarina

---

Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Rosemeri Maurici da Silva  
Universidade do Sul de Santa Catarina

---

Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Silvana Nair Leite  
Universidade Federal de Santa Catarina

---

Prof. Dr. Jairo Ivo dos Santos  
Universidade Federal de Santa Catarina



***Dedicatória:***

*À minha família, em especial aos meus pais, pelo exemplo de vida e por sempre acreditarem nesta conquista; e ao meu marido por seu amor e apoio.*





## AGRADECIMENTOS

Deus que, dentre muitas dádivas, passou-me força nos momentos de dificuldade;

Aos meus pais, Gerci e Graziela, pelo apoio e confiança;

A minha irmã, Edima, pelo incentivo;

Ao meu marido, Alessandro, pelo amor, companheirismo, paciência, apoio e incentivo;

Aos meus patrões, Maureci e Vilzete, por permitirem a realização desta conquista;

As minhas orientadoras, professoras Flávia e Liliete, pelo comprometimento e dedicação;

Aos professores do PGFAR, pelos ensinamentos;

Aos colegas dos Laboratórios do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina, em especial, à Bioquímica Adriana Scotti da Silva, pela amizade, incentivo e auxílio;

Ao Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina, por ter permitido a realização desse trabalho;

A todos os colegas e amigos que de alguma forma participaram dessa conquista através de incentivo, ajuda e carinho, permitindo a concretização desse sonho e tornando essa caminhada mais alegre, meus sinceros agradecimentos!

*Gelcimar Moresco*



*“Só fazemos o melhor aquilo que  
repetidamente insistimos em melhorar.  
A busca da excelência não deve ser um  
objetivo. E sim um hábito.”*

**Aristóteles (384-322 a.C.)**



## RESUMO

A toxicidade da Anfotericina B – desoxicolato (ABDOC) tem sido a maior limitante de sua utilização. Contudo, devido ao baixo custo desta formulação e o amplo espectro de atividade da AB, tem se mantido há décadas como um dos fármacos antifúngicos de maior relevância no tratamento de infecções fúngicas invasivas (IFI). Neste sentido, o objetivo do presente estudo foi avaliar os eventos adversos e o custo da terapia com ABDOC em pacientes imunodeprimidos do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina no período de janeiro a dezembro de 2008. Durante este período 53 pacientes foram tratados com ABDOC e os mesmos foram classificados de acordo com a doença de base: Grupo I - HIV ( $n = 23$ , 43,4%); Grupo II - Leucemias ( $n = 11$ , 20,8%); Grupo III - Câncer ( $n = 11$ , 20,8%) e Grupo IV - Outros ( $n = 8$ , 15,1%). A dose média por dia de ABDOC administrada aos 53 pacientes foi de 36,7 mg, a cumulativa de 548,5 mg e o tempo da terapia de 14,4 dias, sendo que foi significativamente menor no grupo III quando comparado ao grupo I. O tempo de infusão variou de 2 a 6 horas entre os pacientes. A utilização como terapia empírica foi responsável por mais da metade (73,6%) das indicações médicas de ABDOC e as IF confirmadas antes e após o início da terapia representaram 26,4 e 67,9% dos casos, respectivamente. Nestes, o *Cryptococcus neoformans* e a *Candida* spp. foram responsáveis por 37,4 e 26,4%, respectivamente. Os antibacterianos foram administrados concomitantemente a ABDOC em 90,6% dos pacientes, os quais não foram relacionados à nefrotoxicidade observada durante a terapia. Entre os efeitos adversos relacionados à infusão os mais frequentes foram: febre ( $n = 21$ , 39,6%), calafrio ( $n = 15$ , 28,3%), náuseas ( $n = 11$ , 20,8%), dor ( $n = 10$ , 18,9%) e cefaleia ( $n = 10$ , 18,9%). A administração de analgésicos, corticóides e anti-histamínicos foi observada predominantemente 30 minutos antes da infusão. Os efeitos nefrotóxicos hipocalcemia e hipercreatininemia foram os mais observados nos prontuários de 24 (45,3%) e 17 (42,1%) pacientes, respectivamente. A observação dos exames laboratoriais também mostrou aumento significativo de uremia e hipomagnesemia após início da terapia com ABDOC. A azotemia, hipocalcemia e hipomagnesemia predominaram no grupo I, sobretudo devido ao tempo médio da terapia que foi significativamente maior quando comparado aos outros grupos e à dose média cumulativa de ABDOC. Todavia, estes efeitos adversos provocados pela infusão de ABDOC ocorreram de forma mais branda que a relatada na literatura, provavelmente em função da terapia hidroeletrólítica que foi administrada aos 53 pacientes.

A administração de KCl 19,1%, MgSO<sub>4</sub> 50% e solução glicosada 5% concomitante a terapia com ABDOC foi observada em 50 (94,4%), 40 (75,5%) e 39 (73,6%) dos pacientes, respectivamente. A solução de NaCl 0,9% foi administrada antes e após a infusão de ABDOC em 35,8% e 20,7% dos 53 pacientes, respectivamente. Durante a terapia todos os 53 pacientes (100%) receberam NaCl 0,9%, sendo que em 21 (39,6%) o volume foi maior em relação ao período anterior a infusão de ABDOC. O custo médio por dia da terapia com ABDOC foi superior no grupo II, provavelmente em consequência dos custos dos exames laboratoriais realizados durante a terapia que foram significativamente superiores. O mesmo foi observado para a terapia empírica com ABDOC que foi significativamente mais onerosa quando comparada ao tratamento das infecções fúngicas confirmadas. A magnitude dos efeitos adversos observados, das intervenções para minimizá-los e do menor custo em relação à formulação lipídica, contribuem com a continuidade da utilização de ABDOC na instituição. No entanto, a formulação lipídica deve estar disponível como segunda linha de terapia conforme recomenda a literatura.

**Palavras-chave:** Anfotericina B, efeitos adversos, nefrotoxicidade, custo terapêutico, infecção fúngica invasiva, terapia empírica.

## ABSTRACT

### ADVERSE EVENTS AND COST OF THE AMPHOTERICIN B THERAPY IN IMMUNOSUPPRESSED PATIENTS

The toxicity of amphotericin B - deoxycholate (ABDOC) has been the most limiting of their use. However, due to the low cost of this formulation and the broad spectrum of activity of AB, it has remained for decades as one of the most relevant antifungal drugs in the treatment of invasive fungal infections (IFI). In this sense, the objective of this study was to assess adverse events and cost of therapy with ABDOC in immunocompromised patients at Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina between January to December of 2008. During this period 53 patients were treated with ABDOC and they were classified according to underlying disease: Group I - HIV ( $n = 23$ , 43.4%) and Group II - leukemia ( $n = 11$ , 20.8%), Group III - Cancer ( $n = 11$ , 20.8%) and Group IV - Others ( $n = 8$ , 15.1%). The average dose per day of ABDOC administered to 53 patients was 36.7 mg, 548.5 mg the cumulative dose and the time of therapy 14.4 days, which was significantly lower in group III compared to Group I. Infusion time ranged from 2 to 6 hours between patients. The use as empirical therapy was responsible for more than half (73.6%) of medical indications for ABDOC and IF confirmed before and after use of therapy occurred in 26.4% and 67.9% of cases, respectively. In IF confirmed, *Cryptococcus neoformans* and *Candida* spp. occurred in 37.4% and 26.4%, respectively. Antibacterial drugs were administered concomitantly to ABDOC in 90.6% of patients, which were not related to the nephrotoxicity observed during therapy. Among the adverse effects related to infusion the more frequent were: fever ( $n = 21$ , 39.6%), chills ( $n = 15$ , 28.3%), nausea ( $n = 11$ , 20.8%), pain ( $n = 10$ , 18.9%) and headache ( $n = 10$ , 18.9%). The administration of analgesics, corticosteroids and antihistamines was predominantly observed 30 minutes after the infusion of ABDOC. The nephrotoxic effects hypokalemia and hypercreatininemia were most frequently observed in the charts of 24 (45.3%) and 17 (42.1%) patients, respectively. The observation of laboratory tests showed an increase in blood urea and hypomagnesemia also significant after initiation of therapy with ABDOC. The azotemia, hypokalemia and hypomagnesemia predominated in group I, mainly due to the average time of therapy that was significantly higher when compared to other groups and the average accumulated dose of ABDOC. However, these adverse effects caused by

infusion of ABDOC were more moderated than that reported in the literature, probably due to fluid and electrolyte therapy that was administered to the 53 patients. The administration of 19.1% KCl, 50% MgSO<sub>4</sub> and 5% glucose solution concomitant to ABDOC therapy was observed in 50 (94.4%), 40 (75.5%) and 39 (73.6%) patients, respectively. The 0.9% NaCl solution was administered before and after ABDOC infusion in 35.8% and 20.7% of the 53 patients, respectively. During therapy all 53 patients (100%) received 0.9% NaCl and in 21 (39.6%) the volumes were higher than in the period before ABDOC infusion. The average cost per day of ABDOC therapy was higher in group II, probably due to the costs of laboratory tests performed during the therapy that were significantly higher. The same was observed for the empirical therapy with ABDOC which was significantly more expensive than the treatment of confirmed fungal infections. The magnitude of the observed adverse effects, the interventions to minimize them and the lower cost compared to the lipid formulation, allows the continued use of ABDOC by the institution. However, the lipid formulation should be available as second-line therapy as recommended in the literature.

**Keywords:** Amphotericin B, adverse effects, nephrotoxicity, therapeutic cost, invasive fungal infection, empirical therapy.



## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 – Estrutura química da Anfotericina B (Adaptado de BARRATT e BRETAGNE, 2007). 28
- Figura 2 – Representação esquemática da formação dos canais de íons, interação de AB com esterol (Adaptado de MATSUMORI et al., 2004). 32
- Figura 3 – Representação esquemática da formação de poros para a interação AB com esterol (Adaptado de ANDREOLI, 1973 e FILLIPIN e SOUZA, 2006). 32
- Figura 4 – Concentração de hemoglobina (g/dl) de 53 pacientes tratados com ABD OC. Antes do tratamento com ABD OC (Pré), tratamento com ABD OC (Trat) e após o tratamento com ABD OC (Pós). 72
- Figura 5 – Percentual de hematócrito (%) de 53 pacientes tratados com ABD OC. Antes do tratamento com ABD OC (Pré), tratamento com ABD OC (Trat) e após o tratamento com ABD OC (Pós). 72
- Figura 6 – Número de hemácias (milhões/mm<sup>3</sup>) de 53 pacientes tratados com ABD OC. Antes do tratamento com ABD OC (Pré), tratamento com ABD OC (Trat) e após o tratamento com ABD OC (Pós). 73
- Figura 7 – Resultados do tempo de atividade de protrombina (TAP) em percentual de 53 pacientes tratados com ABD OC. Antes do tratamento com ABD OC (Pré), tratamento com ABD OC (Trat) e após o tratamento com ABD OC (Pós). 74
- Figura 8 – Concentração de creatinina (mg/dl) de 53 pacientes tratados com ABD OC. Antes do tratamento com ABD OC (Pré), tratamento com ABD OC (Trat) e após o tratamento com ABD OC (Pós). 75

Figura 9 – Concentração de ureia (mg/dl) de 53 pacientes tratados com ABDOC. Antes do tratamento com ABDOC (Pré), tratamento com ABDOC (Trat) e após o tratamento com ABDOC (Pós).	75
Figura 10 – Concentração de potássio (mEq/l) de 53 pacientes tratados com ABDOC. Antes do tratamento com ABDOC (Pré), tratamento com ABDOC (Trat) e após o tratamento com ABDOC (Pós).	76
Figura 11 – Concentração de magnésio (mg/dl) de 53 pacientes tratados com ABDOC. Antes do tratamento com ABDOC (Pré), tratamento com ABDOC (Trat) e após o tratamento com ABDOC (Pós).	77
Figura 12 – Concentração de sódio (mEq/l) de 53 pacientes tratados com ABDOC. Antes do tratamento com ABDOC (Pré), tratamento com ABDOC (Trat) e após o tratamento com ABDOC (Pós).	78
Figura 13 – Atividade enzimática da gama glutamiltransferase (GGT) em U/l de 53 pacientes tratados com ABDOC. Antes do tratamento com ABDOC (Pré), tratamento com ABDOC (Trat) e após tratamento com ABDOC (Pós).	79
Figura 14 – Atividade enzimática da alanina aminotranferase (ALT) em U/l de 53 pacientes tratados com ABDOC. Antes do tratamento com ABDOC (Pré), tratamento com ABDOC (Trat) e após tratamento com ABDOC (Pós).	79

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Comparação das características das formulações lipídicas Ambisome <sup>®</sup> , Abelcet <sup>®</sup> e Amphocil <sup>®</sup> com a formulação convencional Fungison <sup>®</sup> . (Adaptado de DORA; SOUZA, 2005).	43
Tabela 2 – Comparação mensal do custo em dólares de tratamentos com formulações de Anfotericina B. (Adaptado de DORA; SOUZA, 2005).	46
Tabela 3 – Distribuição dos pacientes tratados com ABDOC no período de janeiro a dezembro de 2008 de acordo com a doença de base.	57
Tabela 4 – Características demográficas e terapêuticas dos pacientes tratados com ABDOC no período de janeiro a dezembro de 2008.	59
Tabela 5 – Indicação para utilização da terapia com ABDOC no período de janeiro a dezembro de 2008.	61
Tabela 6 – Microrganismos isolados dos pacientes tratados com ABDOC no período de janeiro a dezembro de 2008.	61
Tabela 7 – Fármacos administrados previamente e concomitantemente à terapia com ABDOC aos pacientes no período de janeiro a dezembro de 2008.	63
Tabela 8 – Antibióticos administrados concomitantemente à terapia de ABDOC aos pacientes no período de janeiro a dezembro de 2008.	64
Tabela 9 – Efeitos adversos relacionados à infusão de ABDOC no período de janeiro a dezembro de 2008.	66
Tabela 10 – Efeitos adversos não relacionados à infusão de ABDOC no período de janeiro a dezembro de 2008.	67

Tabela 11 – Fármacos administrados como terapia complementar à infusão de ABDOC no período de janeiro a dezembro de 2008.	69
Tabela 12 – Terapia hidroeletrólítica administrada previamente e concomitante a terapia com ABDOC no período de janeiro a dezembro de 2008.	70
Tabela 13 – Custo unitário dos fármacos.	81
Tabela 14 – Custo unitário dos exames laboratoriais.	82
Tabela 15 – Estimativa do custo médio por dia da terapia com ABDOC.	84
Tabela 16 – Estimativa do custo médio por dia da terapia empírica (TE) e das infecções fúngicas (IF) tratadas com ABDOC.	85

## LISTA DAS PRINCIPAIS ABREVIATURAS E SIGLAS

AB	Anfotericina B
ABDOC	Anfotericina B em Desoxicolato de Sódio
Å	Angstrom
ABLC	Complexo Lipídico de Anfotericina B
ABCD	Dispersão Coloidal de Anfotericina B em Sulfato de Colesterol
AB-emulsão	Anfotericina B Associada à Emulsão Lipídica
AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
ALT	Alanina Aminotransferase
AST	Aspartato Aminotransferase
ATB	Antibióticos
ATRV	Antiretrovirais
Ca <sup>++</sup>	Íon Cálcio
Cl <sup>-</sup>	Íon Cloro
DMPC	Dimistroil Fosfatidilcolina
DMPG	Dimistroil Fosfatidilglicerol
DSPG	Diestearoil Fosfatidilglicerol
DOC	Desoxicolato de sódio
\$	Dolar
ex.	Exemplo
FAL	Fosfatase Alcalina
FDA	Food and Drug Administration
GGT	Gama Glutamiltransferase
h	Hora
H <sup>+</sup>	Íon Hidrogênio
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Peróxido de Hidrogênio
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
HSPC	Fosfatidilcolina Hidrogenada de Soja
HU	Hospital Universitário
HU-UFSC	Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina
IF	Infecção Fúngica
IFI	Infecção Fúngica Invasiva
IFN- $\gamma$	Interferon Gama
IgG	Imunoglobulina G
IL-1 $\beta$	Interleucina – 1 Beta
K <sup>+</sup>	Íon Potássio
KCl	Cloreto de Potássio
kg	Kilograma

LDH	Lactato Desidrogenase
l	Litro
mEq	Miliequivalente
mg	Miligrama
µg	Micrograma
µm	Micrômetro
µM	Micromolar
ml	Mililitro
mil	Milhões
mm <sup>3</sup>	Milímetros Cúbicos
min	Minutos
<	Menor
≥	Maior ou igual
Mg <sup>++</sup>	Íon Magnésio
MgSO <sub>4</sub>	Sulfato de Magnésio
<i>n</i>	Número de Pacientes
nm	Nanômetro
Na <sup>+</sup>	Íon Sódio
TNF-α	Fator de Necrose Tumoral – Alfa
NO·	Óxido Nítrico
O <sub>2</sub> <sup>·-</sup>	Ânion Superóxido
Na <sup>+</sup>	Íon Sódio
NaCl	Cloreto de Sódio
%	Por cento
pH	Potencial Hidrogeniônico
R\$	Reais
SDS	Sulfato de Colesterila Sódica
SNC	Sistema Nervoso Central
SUV	Vesículas Unilamelares Pequenas
TAP	Tempo e Atividade de Protrombina
TE	Terapia Empírica
TTPA	Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada
U	Unidades
Vs	Versus

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	25
<b>1.1 Apresentação do Estudo</b> .....	25
<b>1.2 Anfotericina B</b> .....	27
1.2.1 Características Físico-químicas.....	27
1.2.2 Anfotericina B em Desoxicolato de Sódio .....	29
1.2.3 Características Farmacocinéticas e Farmacodinâmicas.....	29
1.2.4 Mecanismo de Ação.....	30
1.2.5 Efeitos Adversos.....	33
1.2.6 Espectro de Ação.....	38
1.2.7 Infecções Fúngicas Invasivas.....	39
1.2.8 Outras Formulações de Anfotericina B.....	41
<b>2 JUSTIFICATIVA</b> .....	47
<b>3 OBJETIVOS</b> .....	48
<b>3.1 Objetivo Geral</b> .....	48
<b>3.2 Objetivos Específicos</b> .....	48
<b>4 MÉTODOS</b> .....	49
<b>4.1 Delineamento do Estudo</b> .....	49
<b>4.2 Critérios de Exclusão</b> .....	49
<b>4.3 Dados Terapêuticos e Clínicos Coletados dos Prontuários</b> .....	50
<b>4.4 Parâmetros Laboratoriais</b> .....	50
<b>4.5 Classificação dos Pacientes por Doença de Base</b> .....	51
<b>4.6 Estimativa do Custo Médio Final da Terapia com ABDOC</b> .....	51
4.6.1 Custo Unitário.....	51
4.6.2 Estimativa do Custo Médio de ABDOC por Dia.....	52
4.6.3 Estimativa do Custo Médio por Dia dos Fármacos Administrados Previamente e Posteriormente à Infusão de ABDOC.....	53
4.6.4 Estimativa do Custo Médio por Dia da Terapia Hidroeletrolítica.....	54
4.6.5 Estimativa do Custo Médio por Dia dos Exames Laboratoriais.....	54
4.6.6 Estimativa do Custo Médio Final por Dia da Terapia com ABDOC.....	55
4.6.7 Estimativa do Custo Médio Final por Dia da Terapia Empírica e das Infecções Fúngicas Tratadas com ABDOC.....	55
<b>4.7 Análise Estatística</b> .....	56

<b>4.8 Aspectos Éticos.....</b>	<b>56</b>
<b>5 RESULTADOS.....</b>	<b>57</b>
<b>5.1 Parâmetros Clínicos e Terapêuticos dos Pacientes Submetidos ao Tratamento com ABDOC no período de janeiro a dezembro de 2008.....</b>	<b>57</b>
5.1.1 Fármacos Administrados Previamente e Concomitantemente à Terapia com ABDOC.....	62
5.1.2 Efeitos Adversos Relacionados à Infusão de ABDOC.....	65
5.1.3 Efeitos Adversos não Relacionados à Infusão de ABDOC.....	65
5.1.4 Terapia Complementar à Administração de ABDOC.....	68
5.1.5 Terapia Hidroeletrolítica.....	68
<b>5.2 Parâmetros Laboratoriais dos Pacientes Submetidos ao Tratamento com ABDOC no período de janeiro a dezembro de 2008.....</b>	<b>71</b>
5.2.1 Parâmetros Hematológicos.....	71
5.2.2 Parâmetros Bioquímicos.....	74
<b>5.3 Estimativa do Custo Médio da Terapia dos Pacientes Tratados com ABDOC.....</b>	<b>80</b>
5.3.1 Custo Unitário.....	80
5.3.2 Estimativa do Custo Médio por Dia da Terapia dos Pacientes Tratados com ABDOC no Período de Janeiro a Dezembro de 2008.....	83
<b>6 DISCUSSÃO.....</b>	<b>86</b>
<b>6.1 Interações Farmacológicas.....</b>	<b>89</b>
<b>6.2 Efeitos Adversos Relacionados à Terapia com ABDOC.....</b>	<b>92</b>
<b>6.3 Custos da Terapia com ABDOC.....</b>	<b>101</b>
<b>6.4 Limitações do Estudo.....</b>	<b>103</b>
<b>7 CONCLUSÕES.....</b>	<b>105</b>
<b>8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>107</b>
<b>9 ANEXOS.....</b>	<b>121</b>
A- Aprovação pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de Santa Catarina.....	121
B- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	122



# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 Apresentação do Estudo

A anfotericina B (AB) permanece há décadas como um dos fármacos antifúngicos de maior relevância no tratamento de infecções fúngicas invasivas (IFI) que comumente acometem pacientes imunodeprimidos, o que se justifica principalmente pelo amplo espectro de atividade e ausência de antifúngicos mais potentes (FILIPPIN; SOUZA, 2006).

As IFI constituem a maior causa de morbidade e mortalidade em pacientes imunodeprimidos, sendo preocupante pela alta incidência, apresentação cada vez mais grave e carência de antifúngicos potencialmente efetivos. Entre inúmeros patógenos, *Candida* spp., *Aspergillus* spp. e *Cryptococcus* spp. podem ser citados como os principais responsáveis pelas IFI, sendo que a maioria destas espécies permanece susceptível à AB (ELLIS et al., 2006).

A utilização da terapia empírica com AB tornou-se uma forma de evitar que focos infecciosos em pacientes imunodeprimidos evoluíssem para infecção invasiva. Esta prática tem refletido em significativa diminuição da frequência de infecções e de morte por IFI nestes pacientes, principalmente nos neutropênicos com febre persistente apesar do tratamento com antibióticos de amplo espectro (DÓREA et al., 1997; SHARMA; LOKESHWAR, 2005).

Infelizmente, a administração de AB geralmente vem acompanhada de efeitos adversos graves, tanto relacionados quanto não relacionados à infusão. A nefrotoxicidade tem sido considerada o efeito adverso de maior relevância por refletir na gravidade da morbidade e no aumento do risco de morte. Assim, a toxicidade de AB muitas vezes impede a continuidade do tratamento (WINGARD; LEATHER, 2004; BERDICHEVSKI et al., 2006).

Os efeitos adversos de AB podem ser contornados com intervenções clínicas e terapêuticas, como a administração de antipiréticos, analgésicos, antieméticos, corticóides, anti-histamínicos, reposição hidroeletrólítica, monitoramento da função renal e utilização de formulações lipídicas de AB. Estas intervenções, apesar de geralmente eficientes, costumam elevar os custos da terapia, principalmente quando as formulações lipídicas de AB são utilizadas (BERDICHEVSKI et al., 2006).

No presente estudo, foram avaliados os parâmetros clínicos e laboratoriais de prontuários de pacientes submetidos à terapia com

anfotericina B em desoxicolato de sódio (ABDOC) no Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina (HU-UFSC), durante o ano de 2008.

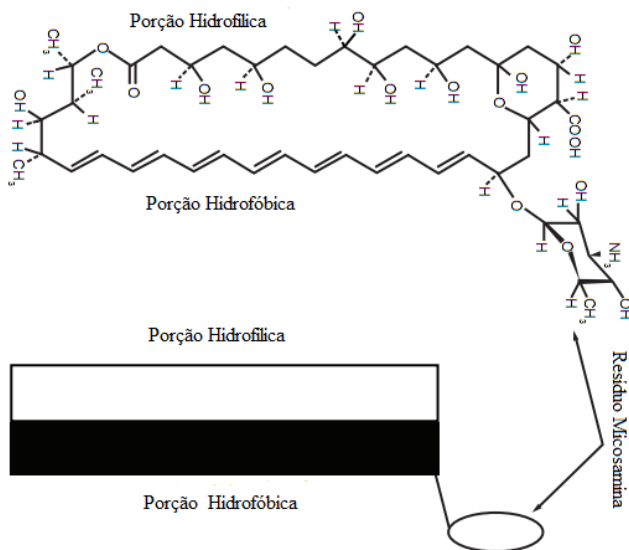
## 1.2 Anfotericina B

A anfotericina B (AB) é um antibiótico da família dos poliênicos, produzido naturalmente pelo actinomiceto *Streptomyces nodosus* (COHEN, 1998; LANIADO-LABORÍN; CABRALES-VARGAS, 2009). Foi isolada em meados de 1955 (GOLD et al., 1956) e no final dos anos de 1950, já era utilizada em alguns casos clínicos. Nos Estados Unidos foi aprovada para o tratamento de doenças fúngicas sistêmicas em 1958 (DISMUKES, 2000) e foi o primeiro agente antifúngico a ser aprovado pela U. S. Food and Drug Administrations (FDA) em 1965 (FILIPPIN; SOUZA, 2006).

Desde então, mesmo com sua elevada toxicidade e com a introdução de antifúngicos azólicos sistêmicos na década de 80, a AB permanece a droga de escolha para o tratamento da maioria das IFI que acometem principalmente pacientes imunodeprimidos. Entre as características que justificam a continuidade do uso de AB estão: a potência, o espectro de ação, a baixa ocorrência de resistência micológica ao fármaco e os quase 50 anos de experiência clínica (DISMUKES, 2000; DERAY, 2002; DORA; SOUZA, 2005; CATALÁN; MONTEJO, 2006; FILIPPIN; SOUZA, 2006; LANIADO-LABORÍN; CABRALES-VARGAS, 2009). A AB também continua como medicamento de escolha na terapia empírica, sendo, neste caso, administrada principalmente em pacientes neutropênicos acometidos por febre persistente sem resposta aos antibióticos de largo espectro (DÓREA et al., 1997; SHARMA; LOKESHWAR, 2005).

### 1.2.1 Características Físico-químicas

A AB é uma molécula assimétrica composta por 37 átomos de carbono que formam um anel macrocíclico fechado por lactonização, contendo uma cadeia de duplas ligações conjugadas não-substituídas (heptaeno) e, na porção oposta, uma cadeia poli-hidroxilada com 7 grupos hidroxilas livres, conferindo a mesma a característica anfipática. Em uma das extremidades da molécula, encontra-se um grupo de aminoaçúcar (micosamina) com um aminogruppo livre, formando uma cadeia lateral (FILIPPIN; SOUZA, 2006; BARRATT; BRETAGNE, 2007), conforme ilustrado na Figura 1. A molécula tem aproximadamente 24Å de comprimento, ou seja, o equivalente a meia camada de fosfolipídios (FILIPPIN; SOUZA, 2006).



**Figura 1.** Estrutura química da Anfotericina B (Adaptado de BARRATT e BRETAGNE, 2007).

Apesar da importância terapêutica, as propriedades físico-químicas de AB foram responsáveis por dificuldades na obtenção de formulações estáveis e passíveis de utilização clínica (BARRATT; BRETAGNE, 2007). A AB é altamente lipofílica e praticamente insolúvel em soluções aquosas a pH fisiológico (LANIADO-LABORÍN; CABRALES-VARGAS, 2009), sendo moderadamente solúvel em alcoóis e solúvel em alguns solventes orgânicos como o dimetil sulfóxido e a dimetilformamida (BARRATT; BRETAGNE, 2007).

Em meio aquoso, por justaposição de duas porções hidrofóbicas, dímeros primários de AB terminam por formar grandes agregados insolúveis (BARRATT; BRETAGNE, 2007). Assim, para propiciar sua vetorização, inicialmente a solubilidade de AB foi aumentada através da complexação ao lauril sulfato de sódio ou ao desoxicolato de sódio (DOC), com a formação de micelas.

Na solubilização de AB também foram utilizadas vesículas de lecitina e colesterol e esteróides constituintes de membranas naturais (FILIPPIN; SOUZA, 2006; MARTINEZ, 2006). Assim, devido a afinidade do fármaco às membranas lipofílicas, a vetorização de AB à carreadores lipídicos ou encapsulados de lipossoma, vesículas com

lipídios catiônicos, surfactantes, emulsões óleo em água e nanosistemas lipídicos, por exemplo, acabaram certamente por melhorar o índice terapêutico do fármaco (LINCOPAN; MAMIZUKA; CARMONA-RIBEIRO, 2003; CHARVALOS; TZATZARAKIS; BAMBEKE, 2006; BARRATT; BRETAGNE, 2007; CARRILLO-MUÑOZ et al., 2006).

### 1.2.2 Anfotericina B em Desoxicolato de Sódio

A formulação convencional da AB em desoxicolato de sódio (ABDOC), foi a primeira usando o sal biliar DOC (LINCOPAN; MAMIZUKA; CARMONA-RIBEIRO, 2003) a fim de aumentar a sua solubilidade. Entretanto, o sistema não se mostrou homogêneo, sendo possível apresentar em sua constituição três formas diferentes: monomérica, oligomérica e agregados de ABDOC (PETIT et al., 1998) misturados com micelas puras de DOC (LAMY-FREUND et al., 1991). O equilíbrio, entre estas formas e suas proporções, dependente da diluição empregada (FILIPPIN; SOUZA, 2006).

A ABDOC foi comercialmente denominada de Fungison<sup>®</sup>, sendo constituída de 50 mg de AB, aproximadamente 41 mg de DOC e 20,2 mg de tampão fosfato. Permanecendo como a forma de escolha para o tratamento de IFI, principalmente por ser uma formulação de AB com baixo custo e com estudos farmacodinâmicos e farmacológicos bem difundidos, apesar de sua preparação formar um complexo instável, com considerável toxicidade celular (FILIPPIN; SOUZA, 2006).

A ABDOC deve ser diluída em solução glicosada 5% e administrada através de infusão intravenosa a uma concentração de até 1,0 mg/kg de peso corporal. Apesar de controvérsias, o tempo de infusão usado permanece o tradicional, que costuma variar entre 2 e 6 horas (HOEPRICH, 1992; DORA; SOUZA, 2005; SHAO; HUANG; HSUEH, 2006; BARRATT; BRETAGNE, 2007). A dose diária única de 1 mg/kg pode resultar em concentrações séricas máximas aproximadas de 1 a 2 µg/ml na primeira hora após a infusão (LUMBRERAS; LIZASOAIN; AGUADO, 2003; MARTINEZ, 2006).

### 1.2.3 Características Farmacocinéticas e Farmacodinâmicas

Após administração de AB grande parte da dose parece depositar-se especialmente nos tecidos adiposos, podendo ser lentamente liberada para a corrente sanguínea. Entretanto, as maiores concentrações foram encontradas no fígado, baço, pulmões e rins (LUMBRERAS; LIZASOAIN; AGUADO, 2003; WINGARD;

LEATHER, 2004). Cerca de 90 a 95% da fração circulante parece ligar-se a proteínas, colesterol e hemácias, reduzindo lentamente a concentração plasmática e possibilitando que o fármaco seja administrado em intervalos de 48 a 72 horas (MARTINEZ, 2006).

Nos líquidos pleural, peritoneal, sinovial e humor aquoso, as maiores concentrações do fármaco alcançaram aproximadamente 50 a 60% da concentração plasmática mínima. A penetração no líquido cefalorraquidiano (LCR) foi muito baixa (entre 2 a 4%) e aumentou nos casos de inflamação meníngea. Nos humor vítreo e no líquido amniótico normais a entrada de AB foi mínima (LUMBRERAS; LIZASOAIN; AGUADO, 2003; CATALÁN; MONTEJO, 2006), porém a penetração pela barreira placentária foi alta. Ensaios clínicos para a determinação da taxa de eliminação de ABDOC pelo leite humano não foram realizados (CATALÁN; MONTEJO, 2006), e o nível de segurança para administração em gestantes permanece desconhecido.

A AB foi parcialmente metabolizada pelo fígado. A sua excreção foi lenta, ocorrendo principalmente por via biliar (<15%) e a renal ocorreu em escassa proporção (3%). Assim, a meia vida de eliminação inicial estimada foi de 24 a 48 horas seguida de uma eliminação terminal mais lenta no decorrer de 15 dias (CATALÁN; MONTEJO, 2006; MARTINEZ, 2006). Em alguns tecidos como o fígado foi possível detectar AB até 12 meses após o tratamento. Devido à baixa eliminação renal, as concentrações plasmáticas não foram influenciadas pela deterioração da função renal ou hepática nem por hemodiálise (LUMBRERAS; LIZASOAIN; AGUADO, 2003; WINGARD; LEATHER, 2004; CATALÁN; MONTEJO, 2006).

#### 1.2.4 Mecanismo de Ação

O mecanismo de ação de AB tem sido relacionado, pelo menos em parte, as suas características físico-químicas e à interação com as membranas fúngicas. Assim, a porção hidrofóbica da molécula de AB liga-se ao ergosterol, esteróide constituinte da parede celular fúngica, resultando na descontinuidade desta, com conseqüente formação de poros (complexos canais iônicos), gerando despolarização da membrana e alteração da permeabilidade celular com escape de pequenos cátions e prótons monovalentes (CARRILLO-MUÑOZ, et al., 2006; BARRATT; BRETAGNE, 2007; LANIADO-LABORÍN; CABRALES-VARGAS, 2009).

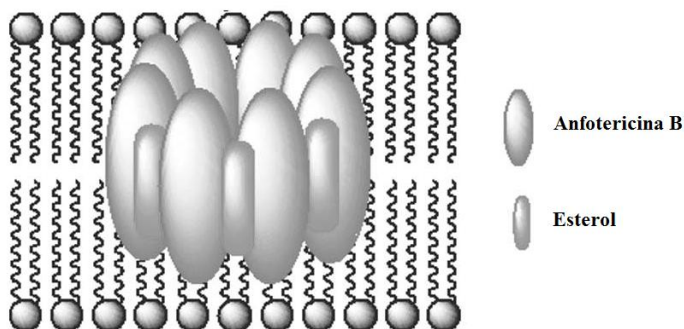
Estudos relataram alta afinidade de AB pelo ergosterol fúngico, sendo esta aproximadamente 8,5 vezes maior que pelo colesterol, esterol

da membrana das células de mamíferos (GROOT et al., 2008). Assim, a ligação de AB ao colesterol foi responsabilizada pelos efeitos adversos observados com a terapia e consequente diminuição do seu uso clínico (GHANNOUM; RICE, 1999; WINGARD; LEATHER, 2004; DORA; SOUZA, 2005; BARRATT; BRETAGNE, 2007; KSHIRSAGAR et al., 2008).

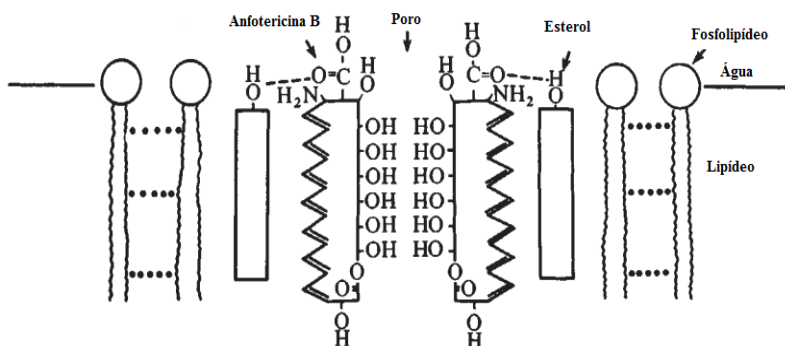
A perda intracelular do cátion potássio ( $K^+$ ) pode resultar em distúrbio metabólico significativo com consequente alteração do balanço osmótico (BRAJTBURG; BOLARD, 1996; GROOT et al., 2008; ZIETSE; ZOUTENDIJK; HOORN, 2009). Além disso, o hidrogênio intermolecular ligado aos grupos amino, hidroxil e carboxil pode estabilizar a abertura do canal permitindo a passagem livre do conteúdo intracelular (LANIADO-LABORÍN; CABRALES-VARGAS, 2009). Estes efeitos culminam na indução da morte celular, caracterizando AB como um dos fármacos mais tóxicos da terapia antimicrobiana (WINGARD; LEATHER, 2004; GANDHI et al., 2005).

Inúmeros estudos moleculares têm sido sugeridos no intuito de compreender o comportamento da formação do complexo AB-esterol. Como por exemplo, o de Baran, Borowski e Mazerski (2009), que avaliaram o modelo molecular de um complexo primário de AB-ergosterol em água e o de Baginski, Resat e Borowski (2002), que observaram diferenças moleculares, através da comparação de modelos de formação de canais de membrana, contendo moléculas de AB ligadas ao colesterol e ao ergosterol. Embora realizados quase três décadas depois e contando com tecnologias avançadas, estes se apresentaram complementares ao modelo de formação dos complexos canais de íons de De Kruijff e Demel (1974) sugerido em meados de 1970, considerado o mais compreensivo e aceito. De acordo com este modelo a estrutura do poro (canal iônico) se constituiria de oito moléculas de AB interdigitalizadas entre oito moléculas de esterol. Devido à exposição dos grupos funcionais, seu interior seria hidrofílico e o exterior hidrofóbico. Assim, este complexo acoplado transversalmente na membrana celular formaria o poro (Figura 2 e 3).

As técnicas computacionais de simulação da dinâmica molecular do poro (canal iônico) realizadas com inúmeros modelos moleculares, com números diferentes de moléculas de AB e com diferentes orientações espaciais da molécula, confirmaram a formação do poro por oito moléculas de AB. Também permitiram a determinação de um diâmetro aproximado de 0,8 nm, além de demonstrar que através deste pode ocorrer a livre passagem de íons  $K^+$  e cloro ( $Cl^-$ ) (BAGINSKI; CZUB; STERNAL, 2006).



**Figura 2.** Representação esquemática da formação dos canais de íons, interação de AB com esterol (Adaptado de MATSUMORI et al., 2004).



**Figura 3.** Representação esquemática da formação de poros para a interação AB com esterol (Adaptado de ANDREOLI, 1973 e FILLIPIN e SOUZA, 2006).

O mecanismo de atividade e seletividade de AB foi estudado através de ensaios que demonstraram o efluxo de íons  $K^+$  do interior de células fúngicas induzido por AB. Como por exemplo, os realizados por Sokol-Anderson, Sligh e Medoff (1986) e Beggs (1994). Nestes, a AB em baixas concentrações (0,16 a 0,2  $\mu\text{M}$ ) produziu perda de 98% do potássio intracelular de *Candida albicans* em cultura. Este modelo também foi utilizado para comparar atividade, estabilidade e toxicidade entre diferentes formulações de AB, como no estudo realizado por Souza e Campa (1999), e para avaliar diferentes diluentes para ABDOC como no estudo realizado por Araújo e colaboradores (2005).



A toxicidade celular de AB relacionada ao dano oxidativo foi confirmada na membrana celular de eritrócitos (BOLARD; SEIGNEURET; BOUDET, 1980), em leucócitos polimorfonucleares humanos (MARZZULLO; SOUZA; CAMPA, 1997) e em células de *Candida albicans* (GHANNOUM; RICE, 1999; CARRILLO-MUÑOZ et al., 2006).

A indução do estresse oxidativo na membrana celular relatada na presença de AB foi apontada como potencializadora da resposta do hospedeiro ao fungo. (BARRATT; BRETAGNE, 2007). Em ensaios com células de mamíferos e de fungos, foi demonstrado que este processo pode ser acompanhado por peroxidação lipídica, agindo como mais um fator indutor de mudança na permeabilidade (VYAS; GUPTA, 2006), além de produzir maior fragilidade da membrana celular propiciando o choque osmótico (BRAJTUBURG; BOLARD, 1996; LABIRI et al., 2004).

### 1.2.5 Efeitos Adversos

A toxicidade de AB tornou-se o fator limitante para sua administração, sendo relatada em aproximadamente 50 a 90% dos pacientes (ENOCK; LUDLAM; BROWN, 2006).

Os efeitos tóxicos de AB podem ser relacionados ou não à infusão. Entre os efeitos adversos decorrentes do procedimento de infusão foram relatados: febre, tremores ou calafrios, anorexia, náuseas, vômito, e cefaleia, sendo estes verificados em aproximadamente metade dos pacientes tratados. Os efeitos menos frequentes foram: hipertensão ou hipotensão, apneia, anafilaxia, rubor, hipóxia, convulsões, arritmia cardíaca, hipercalemia, e *rash* cutâneo (LUMBRERAS; LIZASOAIN; AGUADO, 2003; WINGARD; LEATHER, 2004; GANDHI et al., 2005; CATALÁN; MONTEJO, 2006). Estudos relataram que os efeitos relacionados à infusão ocorreram isoladamente ou em combinação, mais de 80% foram observados nos primeiros 5 minutos de infusão, e a frequência destas reações foi de aproximadamente 20% (LANIADO-LABORÍN; CABRALES-VARGAS, 2009).

Reações graves e frequentes foram relacionadas a fatores como: idade avançada dos pacientes, administração em curto período de tempo (2 a 6 horas), e uso de altas doses de AB. A rápida infusão e a obtenção de altas concentrações plasmáticas de AB foram relacionadas ao desenvolvimento de arritmias cardíacas fatais devido à hipercalemia secundária ao deslocamento do potássio do compartimento intracelular e à hemólise aguda (DERAY, 2002; WINGARD; LEATHER, 2004;

FLÜCKIGER et al., 2006; GROOT et al., 2008; LANIADO-LABORÍN; CABRALES-VARGAS, 2009). A hipercalemia em pacientes com prejuízo renal foi considerada de alto risco devido à diminuição na habilidade em excretar a carga de potássio renal e ao possível aumento da carga corpórea de potássio (BAGNIS; DERAY, 2002). Neste contexto, Burke e colaboradores (2006) relataram o caso de uma mulher com meningite criptocócica, sem história de doença cardíaca que, desenvolveu arritmia cardíaca fatal após overdose de ABDOC (5 mg/kg/dia) em infusão de 2 horas, em consequência do aumento da concentração de potássio.

Com intuito de contornar os efeitos adversos relacionados à infusão de AB a terapia costuma ser realizada com a associação de outros fármacos. Assim, as classes de medicamentos mais administrados são os antipiréticos, antieméticos, anti-histamínicos e corticóides (HOEPRICH, 1992; WINGARD; LEATHER, 2004; KSHIRSAGAR et al., 2005; CATALÁN; MONTEJO, 2006). Além disto, a infusão continuada (por 24 horas) foi considerada como um método adicional passível de reduzir a incidência dos efeitos tóxicos de AB (FLÜCKIGER et al., 2006), quando comparada com a administração tradicional (em torno de 2 a 6 horas) (SHAO; HUANG; HSUEH, 2006). Os benefícios deste procedimento foram relatados por alguns autores. Eriksson e colaboradores (2001), compararam os efeitos adversos à infusão de AB (0,97 mg/kg) realizada durante 4 e 24 horas, em pacientes neutropênicos, febris e com suspeita ou comprovação de IFI. Os autores relataram que os efeitos adversos foram menores nos pacientes submetidos à infusão por 24 horas, e que não houve aumento no índice de mortes. Resultados similares foram demonstrados por Streefkerk e colaboradores (2010) em análise retrospectiva de pacientes que foram tratados com AB durante 5 anos, e reproduzidos por Uehara e colaboradores (2005), durante o tratamento da febre persistente em pacientes neutropênicos com doenças hematológicas após quimioterapia.

Os efeitos adversos de AB não relacionados à infusão também foram descritos como desencadeadores de uma toxicidade crônica do fármaco. Assim, a nefrotoxicidade foi de maior relevância, uma vez que o tratamento com ABDOC quase sempre resultou em algum grau de disfunção renal (FILIPPIN; SOUZA, 2006). A nefrotoxicidade foi relatada em cerca de 60 a 83% dos pacientes, tornando-se o maior limitante do uso clínico de AB (SAWAYA; BRIGGS; SCHNERMANN, 1995; DERAY, 2002; LUMBRERAS; LIZASOAIN; AGUADO, 2003; KSHIRSAGAR et al., 2005).

A resposta nefrotóxica costuma variar de um paciente para outro, estando diretamente relacionada com os fatores de riscos que incluem o sexo masculino, a dose diária média  $\geq 35$  mg, a duração do curso do tratamento, a doença renal crônica, o uso de diuréticos, o peso corporal  $\geq 90$  kg (ENOCK; LUDLAM; BROWN, 2006; FILIPPIN; SOUZA, 2006; LANIADO-LABORÍN; CABRALES-VARGAS, 2009), a administração de fármacos nefrotóxicos (como ciclosporina e aminoglicosídeos) concomitantemente com AB (WINGARD; LEATHER, 2004), a desidratação, a dose cumulativa, a disfunção renal, e pacientes considerados de riscos à nefrotoxicidade, como por exemplo, os pacientes idosos, transplantados e os que necessitam de hemodiálise (DERAY, 2002).

As manifestações mais comuns relacionadas à nefrotoxicidade induzida por AB incluem a insuficiência renal, o distúrbio eletrolítico (hipocalemia, hipomagnesia), o aumento da concentração de creatinina e ureia plasmáticas, a acidose tubular e a poliúria (BATES et al., 2001; BAGNIS; DERAY, 2002).

Diversos mecanismos foram propostos para explicar a ação nefrotóxica de AB, sendo relacionados principalmente à vasoconstrição por aumento da resistência vascular da arteríola glomerular aferente, culminando em redução do fluxo sanguíneo renal (BAGNIS; DERAY, 2002; ZIETSE; ZOUTENDIJK; HOORN, 2009). Segundo Anderson (1995) a vasoconstrição da arteríola aferente, mediada provavelmente pela adenosina, poderia ocorrer devido à liberação de íons monovalentes no túbulo distal por ação da AB, desencadeando o aumento do *feedback* túbulo-glomerular, e consequente diminuição da filtração glomerular renal. Uma vez que a vasoconstrição da arteríola aferente induzida por AB parece ocorrer de forma dependente de cálcio, mas endotélio-independente, foi suposta a hipótese que o uso de antagonistas de canais de cálcio poderiam reduzir a nefrotoxicidade de AB (LANIADO-LABORÍN; CABRALES-VARGAS, 2009).

Outros mecanismos como a redução do coeficiente de ultrafiltração glomerular e os efeitos tóxicos diretos sobre os túbulos renais proximal e distal foram descritos (DERAY, 2002; ZIETSE; ZOUTENDIJK; HOORN, 2009). Uma vez que nas células tubulares distais, as concentrações de renina e aldosterona não aumentam durante o tratamento com AB, foi observada alteração da permeabilidade com efluxo passivo do íon  $K^+$  (ZIETSE; ZOUTENDIJK; HOORN, 2009), o que justificaria a redução da absorção tubular proximal e distal de eletrólitos em aproximadamente 80% dos pacientes do estudo realizado

por Lumbreras, Lizasoain e Aguado (2003) resultando, conseqüentemente, em lesão renal.

O distúrbio eletrolítico compreende uma toxicidade crônica frequente, que exige monitoramento rigoroso. A perda renal de potássio (hipocalemia) e de magnésio (hipomagnesia) foi observada em torno de 25 a 75% e 30 a 75% dos pacientes, respectivamente (HOEPRICH, 1992; DERAY, 2002; KSHIRSAGAR et al., 2005). A depleção de eletrólitos pode predispor o paciente à fraqueza generalizada, a qual pode progredir para paralisia; desordens metabólicas; disfunção neurológica; e arritmias que ameaçam a vida do paciente (BAGNIS; DERAY, 2002). Cerca de 90% dos pacientes requereram tratamento com suplementação de potássio (KSHIRSAGAR et al., 2005;) e magnésio (SAROSI, 1990; HOEPRICH, 1992; DERAY, 2002) para a manutenção do balanço eletrolítico.

A secreção reduzida de íons  $H^+$  causa a deficiência iônica do néfron distal gerando acidose tubular renal em pacientes tratados com AB (ZIETSE; ZOUTENDIJK; HOORN, 2009), sendo este efeito geralmente reversível poucos meses após o fim da terapia (LANIADO-LABORÍN; CABRALES-VARGAS, 2009). Além disso, a poliúria e a *Diabetes insípida* nefrogênica também podem ocorrer em consequência da redução na habilidade de concentração renal. A hipocalemia concomitante pode ser um dos fatores causais, já que esta inibe a vasopressina que tem como função primária controlar a permeabilidade de água nos tubos coletores. Todavia, o *deficit* da concentração renal também foi observado em pacientes tratados com AB e que tinham concentrações de potássio dentro dos valores de referência (ZIETSE; ZOUTENDIJK; HOORN, 2009).

O aumento da concentração plasmática da creatinina e ureia, comuns entre os pacientes tratados com AB, costumam ser indicativos da nefrotoxicidade do antifúngico. A frequência do aumento da concentração plasmática de creatinina e ureia pode ser superior a 80% (BAGNIS; DERAY, 2002). A ocorrência de azotemia foi dose dependente, mas reversível quando a administração de AB foi descontinuada. Todavia, a incidência de danos renais persistentes também foi observada (LANIADO-LABORÍN; CABRALES-VARGAS, 2009), podendo ser irreversível com o uso de doses cumulativas de AB superiores a 4,0 g (BAGNIS; DERAY, 2002). Neste contexto, o *deficit* na função renal e o declínio da massa muscular devem ser criteriosamente avaliados em pacientes com idade avançada ou com doenças graves. Idosos com creatinina normal podem apresentar apenas 30% da taxa de filtração glomerular normal, quando comparados

a um jovem saudável. Assim, o aumento de 25% na concentração de creatinina plasmática deve ser considerado como evidência de toxicidade pela AB nesta categoria de pacientes (DERAY, 2002).

Intervenções terapêuticas para prevenir ou reduzir o risco de nefrotoxicidade induzida por AB possuem importância crítica (BAGNIS; DERAY, 2002). Elas incluem a detecção e a supressão de fatores de riscos através de monitoramento da função renal (durante todo o tratamento), da sobrecarga de sódio, da suplementação de potássio e magnésio, do aumento da dose ou decréscimo de AB de forma gradual. Havendo deterioração substancial da função renal, a farmacoterapia adequada deve ser empregada, como, por exemplo, o uso de diuréticos (BAGNIS; DERAY, 2002; GANDHI et al., 2005; KSHIRSAGAR et al., 2005; CHAPMAN; SULLIVAN; CLEARY, 2008). Caso a nefrotoxicidade, ainda assim, seja desencadeada ou o paciente seja intolerante a ABDOC, pode-se optar pela substituição desta por formulações lipídicas de AB (DERAY, 2002; LUMBRERAS; LIZASOAIN; AGUADO, 2003).

Outros efeitos adversos incluem a anemia normocítica e normocrômica em mais de 75% dos pacientes, geralmente decorrente do uso prolongado de AB, sendo algumas vezes acompanhada de trombocitopenia. A anemia foi relatada como resultado da supressão direta da eritropoiese e da formação de plaquetas, decorrente da ação direta da AB sobre a medula óssea inibindo a síntese de eritropoetina (KHOO et al., 1994; DERAY, 2002; LUMBRERAS; LIZASOAIN; AGUADO, 2003). A presença de concentrações muito elevadas de AB pode resultar em interação direta desta com os eritrócitos resultando em hemólise. O hematócrito geralmente permanece entre 25 e 30% (LANIADO-LABORÍN; CABRALES-VARGAS, 2009).

A tromboflebite associada à infusão intravenosa de AB também foi relatada, tornando-se necessária a substituição da via de administração. O extravasamento do fármaco produziu necrose tissular em alguns casos (CATALÁN; MONTEJO, 2006). Outros efeitos adversos raros incluem a disfunção hepática, a anorexia, as reações anafiláticas e os efeitos neurotóxicos (WINGARD; LEATHER, 2004; CATALÁN; MONTEJO, 2006). Dentre estes últimos foram observados hipertermia, confusão mental, depressão, delírio, comportamento psicótico, convulsão, perda de audição, opacidade da visão e outras alterações acompanhadas por degeneração da bainha de mielina (FILIPPIN; SOUZA, 2006).

## 1.2.6 Espectro de Ação

A ação da AB pode ser fungistática ou fungicida, dependendo de sua concentração sérica e tecidual e da susceptibilidade do patógeno. A atividade máxima foi verificada na faixa de pH de 6,0 a 7,5 (KHOO et al., 1994; FILIPPIN; SOUZA, 2006). Dotada de amplo espectro de atividade, a AB apresentou efeito *in vitro* contra uma grande variedade de fungos isolados clinicamente, incluindo os dimórficos *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis* e *Sporothrix schenckii* (CHAPMAN; SULLIVAN; CLEARY, 2008) e os responsáveis pelas infecções fúngicas oportunistas mais comuns, como: *Candida* spp., *Aspergillus* spp. e *Cryptococcus* spp., que acometem pacientes gravemente imunocomprometidos (RINGDÉN, 2002; ENOCK; LUDLAM; BROWN, 2006; WASAN et al., 2009). Adicionalmente a estes, também foram sensíveis à AB o *Coccidioides immitis*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Blastomyces dermatitidis*, e os gêneros *Conidiobolus*, *Basiobolus* e *Sporothrix*, assim como os zigomicetos *Absidia* spp., *Mucor* spp. e *Rhizopus* spp. (CATALÁN; MONTEJO, 2006; MARTINEZ, 2006).

Ambas as resistências intrínseca e extrínseca são limitadas, mas tem sido reportadas em cepas de *Candida* spp. (ex. *C. lusitaniae*, *C. guilliermondii*, *C. lipolytica*), *Trichosporon beigelli*, *Pseudallescheria boydii*, algumas cepas de *Fusarium* spp., *Trichosporon* spp. e *Coccidioides immitis* e em algumas espécies de *Aspergillus flavus*, *Scedosporium apiospermum* e gêneros como *Cladosporium* spp. e *Phialophora* spp. (WINGARD; LEATHER, 2004; CATALÁN; MONTEJO, 2006; MARTINEZ, 2006; CHAPMAN; SULLIVAN; CLEARY, 2008).

De acordo com revisão realizada por Ellis (2002), as leveduras como *Candida albicans* e as demais espécies do gênero *Candida*, *C. parapsilosis*, *C. krusei*, *C. famata*, *C. tropicalis*, *C. guilliermondii* e *C. kefyr* foram consideradas susceptíveis à AB. Entretanto, já foi demonstrada a resistência de *C. krusei*, *C. tropicalis*. e *C. glabrata* que foram consideradas espécies de resistência intermediária, pois foram totalmente dependentes da concentração de AB utilizada na terapia antifúngica. Observou-se resistência à AB de algumas espécies como *Cryptococcus neoformans*, *Malassezia* spp. e *Saccharomyces cerevisiae*, embora de modo geral, tenham sido considerados susceptíveis por grande parte dos testes *in vitro*.

A maioria dos fungos filamentosos foi susceptível à AB. As espécies de *Aspergillus* spp., em sua maioria, demonstraram

sensibilidade frente ao antifúngico, mas algumas cepas de *Aspergillus fumigatus* e *Aspergillus flavus* se mostraram resistentes (ELLIS, 2002).

A AB também tem importante indicação terapêutica para a leishmaniose visceral e mucocutânea, uma vez que, cepas de *Leishmania (Viannia) brasiliensis* foram suscetíveis a ação da mesma. Tornando-se desta forma alternativa para o aumento da resistência aos fármacos antimoniais comumente utilizados no tratamento. Nestes casos a AB alcançou 97% de cura e não foi observada resistência (FILLIPIN; SOUZA, 2006; DAHER et al., 2008; ITALIA et al., 2009).

### 1.2.7 Infecções Fúngicas Invasivas

A incidência e a prevalência das infecções fúngicas invasivas aumentou desde 1980, especialmente na população de pacientes imunodeprimidos ou hospitalizados com doenças graves (ESPINEL-INGROFF, 2009), tornando-se um problema de saúde pública (CARRILLO-MUÑOZ et al., 2006). Estas infecções oportunistas foram associadas às complicações de morbidade e ao elevado risco de morte de pacientes portadores de doenças hematológicas, de neutropenia prolongada após quimioterapia (POTTER, 2005; ELLIS et al., 2006; BLYTH; PALASANTHIRAN; O'BRIEN, 2007), submetidos à transplantes de medula óssea (SHAO; HUANG; HSUEH, 2006) e à resistência emergente dos fungos frente aos diferentes antifúngicos (CARRILLO-MUÑOZ et al., 2006). Neste contexto, Due, Johansen e Gotzsche (2006), em estudo de triagem envolvendo 6130 pacientes com câncer e neutropenia, observaram 869 mortes, e destas, 220 (25%) foram decorrentes de infecções fúngicas.

O aumento da incidência e o risco de IFI nos pacientes imunodeprimidos foram relacionados a diversos fatores que incluem doenças hematológicas, agentes antineoplásicos e imunossupressores, antibióticos de amplo espectro, queimaduras, neutropenia secundária à quimioterapia, infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) câncer, transplantes, enxertos, *Diabetes mellitus*, disfunção renal, pancreatite e estado deficiente de IgG (ENOCK; LUDLAM; BROWN, 2006; GANDHI et al., 2005; SHAO; HUANG; HSUEH, 2006).

As espécies de *Candida* spp., *Aspergillus* spp., *Cryptococcus* spp. foram as principais responsáveis por infecção nos pacientes imunocomprometidos. Além destes, outras espécies de *Trichosporon*, *Blastoschizomyces* e *Malassezia* emergiram como agentes etiológicos de micoses graves (CARRILLO-MUÑOZ et al., 2006).

Os fungos dos gêneros, *Candida* e *Aspergillus* foram responsáveis por grande parte das IFI, em torno de 70 a 90% e 10 a 20% de todas as micoses invasivas, respectivamente (FLÜCKIGER et al., 2006) e em especial nos pacientes hematologicamente e oncológicamente neutropênicos foram os responsáveis pelo aumento de mortalidade e morbidade secundárias às IFI (SHAO; HUANG; HSUEH, 2006). Estes microrganismos também ocorreram com mais frequência nos pacientes que sofreram transplantes de órgãos, especialmente aqueles com neutropenia prolongada e rejeição (WINGARD; LEATHER, 2004; CHAPMAN; SULLIVAN; CLEARY, 2008), que receberam intensa quimioterapia e que sofrem de leucemia aguda recidivada (POTTER, 2005). Assim, as candidíases e aspergiloses invasivas foram associadas à substancial morbidade e mortalidade (em torno de 40 a 60% e 60 a 90%, respectivamente), com prolongamento do período de internação e aumento nos custos hospitalares. O rápido diagnóstico e o início da terapia antifúngica imediata foram essenciais para redução da morbidade e da mortalidade (FLÜCKIGER et al., 2006).

Contudo, nas últimas décadas foi observado aumento na incidência de infecção por *Candida* “não-albicans” (ex. *C. glabrata*), mudando o perfil epidemiológico das candidíases. Além disso, foi observada candidíase cada vez mais grave pelo aumento da resistência à antifúngicos, inclusive AB (ENOCK; LUDLAM; BROWN, 2006). Em estudo recente, realizado por Bruder-Nascimento e colaboradores (2010), foi observado em um hospital público do Brasil que, entre as candidíases sistêmicas, 48% foram causadas pela espécie *C. parapsilosis*.

Indivíduos infectados por HIV foram comumente acometidos por infecções oportunistas, principalmente as causadas por *Cryptococcus neoformans* (5 a 10%). Desses pacientes, 90% desenvolveram meningite criptocócica. Em países desenvolvidos a mortalidade secundária a meningite criptocócica associada ao HIV ocorreu em 10 a 30% dos pacientes, enquanto nos países em desenvolvimento foi verificada em 13 a 40%, especialmente devido à identificação tardia. Utilizando AB como tratamento foi observado que o sucesso terapêutico com dose de 0,3 a 0,5 mg/kg/dia ou com 0,7 mg/kg/dia atingiu 40% e 51% de eficácia terapêutica, respectivamente, e 83% de eficácia clínica (RUBIO et al., 2007; KUMAR et al., 2008).



### 1.2.8 Outras Formulações de Anfotericina B

Esforços para circundar os problemas que envolvem a formulação de ABDOC como redução de efeitos adversos; diminuição do uso de procedimentos adicionais à terapia; possibilidade do uso de doses elevadas de AB, mais efetivas do que as convencionais (acima de 1,0 mg/kg/dia); e a possibilidade de formulação oral colaboraram para o desenvolvimento de novos vetores tão efetivos quanto ABDOC, porém menos tóxicas (FILIPPIN; SOUZA, 2006; ODA et al., 2006; CHAPMAN; SULLIVAN; CLEARY, 2008).

Entre as formulações lipídicas já conhecidas e comercialmente utilizadas estão: Abelcet<sup>®</sup> (complexo lipídico de AB ou ABLC), Amphocil<sup>®</sup> (dispersão coloidal de AB ou ABCD) e Ambisome<sup>®</sup> (lipossoma de AB ou AB-lipossoma) (FILIPPIN; SOUZA, 2006). As três formulações diferem na composição lipídica e tamanho de suas partículas (DORA; SOUZA, 2005; LEWIS et al., 2007). De acordo com estudos clínicos e pré-clínicos estas formulações lipídicas resultaram em sistemas de liberação controlada, com diferente farmacocinética e farmacodinâmica quando comparadas à ABDOC, incluindo a redução de efeitos tóxicos durante e após o tratamento (CLEMONS; STEVES, 2004; DORA; SOUZA, 2005; CHAPMAN; SULLIVAN; CLEARY, 2008). A Tabela 1 sumariza características das formulações de AB (DORA; SOUZA, 2005).



**Tabela 1-** Comparação das características das formulações lipídicas Ambisome<sup>®</sup>, Abelcet<sup>®</sup> e Amphocil<sup>®</sup> com a formulação convencional Fungison<sup>®</sup>.

<b>Produto</b>	<b>Composição</b>	<b>Estrutura</b>	<b>Diâmetro</b>	<b>DL<sub>50</sub> (mg/kg)</b>	<b>Dose (mg/kg)</b>
<b>Fungison<sup>®</sup></b>	Desoxicolato – AB	Dispersão Coloidal (Micelas)	Aprox. 1µm	2	0,5 - 1,0
<b>Ambisome<sup>®</sup></b>	HSPC - Colesterol - DSPG – AB	Lipossomas SUV	50 - 100 nm	175	3,0
<b>Abelcet<sup>®</sup></b>	DMPC - DMPG – AB	Fita de Lipídios	2 - 5 µm	40	5,0
<b>Amphocil<sup>®</sup></b>	SDS – AB	Disco de Lipídios	122 por 4 nm	38	3,0 - 4,0

AB: anfotericina B; HSPC: fosfatidilcolina hidrogenada de soja; DSPG: diestearoil fosfatidilglicerol; DMPC: dimistrol fosfatidilcolina; DMPG: dimistrol fosfatidilglicerol; SDS: sulfato de colestera sódica; SUV: vesículas unilamelares pequenas. (Adaptado de DORA; SOUZA, 2005).



Estas formulações têm sido alvo de muitos estudos clínicos em termos de nefrotoxicidade e relação custo benefício. Elas foram consideradas menos tóxicas e tão efetivas quanto ABDOC, segundo Chen e Sorrell (2007). Os espectros de ação de todas as formulações de AB se mostraram similares contra uma grande variedade de patógenos fúngicos (FILIPPIN; SOUZA, 2006).

Os três complexos lipídicos de AB foram indicados para pacientes com micose sistêmica, principalmente aqueles com aspergilose invasiva primária, intolerantes a ABDOC ou que desenvolveram reações adversas agudas ou crônicas por ABDOC. Neste contexto, a AB-lipossoma foi aprovada como terapia empírica. Todavia, não existe um consenso pelas autoridades em relação à preferência do uso das formulações lipídicas ou da ABDOC neste procedimento (DISMUKES, 2000).

Embora a eficiência e a tolerância das formulações lipídicas pelos pacientes tenham sido demonstradas, as mesmas possuem custo muito elevado (valor cerca de 50 vezes maior em moeda nacional), o que reduz sua utilização (BRIME et al., 2003; ELLIS et al., 2006; FILIPPIN; SOUZA, 2006; SHAO; HUANG; HSUEH, 2006).

Assim, os dados farmacoeconômicos foram o guia de escolha para o uso das diferentes formulações de AB (DISMUKES, 2000). A comparação direta do custo entre os tratamentos tornou-se difícil devido a insuficiência de dados disponíveis para definir a dosagem total requerida e a duração necessária do tratamento para a resolução das micoses (DORA; SOUZA, 2005). Uma análise farmacoeconômica descrita por Cagnoni e colaboradores (2000) demonstrou que os custos hospitalares para tratamento de fungemias foram significativamente maiores para aqueles pacientes que receberam formulações lipídicas como estratégia terapêutica. Por exemplo, enquanto o custo de 50 mg de ABDOC foi de \$16.60 dólares, a mesma quantidade em formulação lipídica foi de \$188.40. A Tabela 2 apresenta os custos aproximados dos tratamentos com ABDOC e com as três formulações lipídicas durante um mês, para uma criança de 30 kg e um adulto de 70 kg (revisado por DORA; SOUZA, 2005).

**Tabela 2-** Comparação mensal do custo em dólares de tratamentos com formulações de Anfotericina B.

	<b>Paciente 30 kg (\$)</b>	<b>Paciente 70 kg (\$)</b>
<b>ABDOC</b>	55 – 221	129 – 515
<b>ABLC</b>	4.365 - 8.730	10.185 - 20.370
<b>ABCD</b>	5.040 - 10.080	11.760 - 23.519
<b>AB-lipossoma</b>	10.598 - 17.663	24.728 - 41.213

AB: anfotericina B; ABDOC: Anfotericina B – desoxicolato de sódio; ABLC: Complexo lipídico de Anfotericina B; ABCD: Dispersão coloidal de Anfotericina B – sulfato de colesterol. (Adaptado de DORA; SOUZA, 2005).

## 2 JUSTIFICATIVA

A incidência e a prevalência das infecções fúngicas invasivas (IFI) têm aumentado significativamente, especialmente devido o aumento da população de pacientes imunodeprimidos (ESPINEL-INGROFF, 2009). As IFI estão associadas às complicações de morbidade e ao elevado risco de morte entre estes pacientes. Todavia, a falta de antifúngicos mais eficazes e o aumento da resistência dos fungos aos diferentes antimicóticos de novas gerações, garantiram a manutenção da AB como o antifúngico de escolha para o tratamento das IFI e para a terapia empírica (SHARMA; LOKESHWAR, 2005; CATALÁN; MONTEJO, 2006; FILIPPIN; SOUZA, 2006).

Neste sentido, diversos estudos foram realizados com objetivo de aprimorar a terapia com AB, o que justifica a necessidade de estabelecer a ocorrência dos eventos adversos relacionados ao uso de ABDOC no HU-UFSC. Além disso, tais eventos são notoriamente reproduzidos na instituição, sobretudo a toxicidade relacionada à infusão, a nefrotoxicidade e as tentativas de minimizá-las, que culminam por elevar os custos da internação dos pacientes. Sendo este último fator diretamente relacionado com a importância de se estimar o custo da terapia com ABDOC para o HU-UFSC.

A relevância do presente estudo consiste em analisar vários eventos inerentes à terapia com ABDOC, com o intuito de contribuir para a reavaliação da escolha do antifúngico e a utilização ou não de outras formulações de AB. Fornecendo informações sobre a terapia com ABDOC, a frequência das IFI e as espécies de fungos mais incidentes nos pacientes imunodeprimidos do HU-UFSC. Por fim, possibilitará a otimização da terapia no HU-UFSC, com uma proposta de protocolo de conduta terapêutica com ABDOC para pacientes imunodeprimidos com infecções por *Cryptococcus* spp. e *Candida* spp..

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo Geral**

O objetivo geral deste trabalho foi avaliar os eventos adversos e o custo da terapia com anfotericina B em desoxicolato (ABDOC) em pacientes do Hospital Universitário Prof. Polydoro Ernani De São Thiago da Universidade Federal de Santa Catarina (HU-UFSC) no período de janeiro a dezembro de 2008.

#### **3.2 Objetivos Específicos**

- Identificar o principal motivo para início da terapia com ABDOC;
- Verificar os agentes causais das infecções fúngicas confirmadas mais frequentes entre os pacientes;
- Identificar os fármacos utilizados previamente e concomitantemente à ABDOC;
- Identificar as medidas utilizadas para prevenir e reduzir os efeitos adversos inerentes a infusão de ABDOC.
- Avaliar os dados terapêuticos e laboratoriais antes, durante e após o tratamento com ABDOC;
- Avaliar os eventos adversos decorrentes da terapia com ABDOC;
- Estimar o custo médio final por dia da terapia com ABDOC.



## **4 MÉTODOS**

### **4.1 Delineamento do Estudo**

Trata-se de um estudo de coorte histórica. Foram analisados os prontuários dos pacientes acometidos por IFI ou não, que receberam terapia com ABDOC no HU-UFSC no período de janeiro a dezembro de 2008.

A identificação dos pacientes submetidos ao tratamento com ABDOC foi realizada nos arquivos da Farmácia Hospitalar do HU, através da investigação retrospectiva diária (janeiro a dezembro de 2008) dos formulários de dispensação de medicamentos dos pacientes internados.

Foram registrados o número do prontuário do paciente, a data de entrada de internação no HU-UFSC e a dosagem de ABDOC (AB/kg/dia). Os prontuários clínicos dos pacientes foram posteriormente investigados no setor de Serviço de Atendimento Médico e Estatística (SAME-HU).

O estudo foi conduzido através da identificação nos prontuários dos referidos pacientes dos dados clínicos inerentes à terapia (por exemplo, dos efeitos adversos relacionados à infusão e não relacionados à infusão) e dos parâmetros laboratoriais realizados antes, durante e após à terapia com ABDOC. Os dados coletados foram tabulados no programa Microsoft Office Excel 2007.

Posteriormente os custos dos fármacos, comprovadamente relacionados e relevantes à terapia com ABDOC, foram obtidos junto ao setor de compras da Farmácia Hospitalar do HU-UFSC.

### **4.2 Critérios de Exclusão**

Foram utilizados os seguintes critérios de exclusão:

- Pacientes tratados com ABDOC por período inferior a 3 dias;
- Crianças (com idade igual ou inferior a 14 anos);
- Pacientes tratados com outra formulação de AB que não a ABDOC; e
- Pacientes tratados com ABDOC que não assinaram o “Termo de consentimento livre e esclarecido”.

### 4.3 Dados Terapêuticos e Clínicos Coletados dos Prontuários

Os seguintes dados terapêuticos e clínicos foram coletados dos prontuários dos pacientes tratados com ABDOC:

- Dose de ABDOC por infusão;
- Tempo de infusão de administração da formulação;
- Dose diária de ABDOC;
- Período de administração de ABDOC;
- Dose acumulada de ABDOC durante o tratamento;
- Período total de internação;
- Idade do paciente;
- Sexo;
- Peso;
- Pressão arterial;
- Doença de base;
- Histórico de co-morbidade;
- Indicação para a terapia com ABDOC;
- Uso concomitante de AB com outros antifúngicos, antivirais, antiretrovirais e ou antibióticos;
- Terapia complementar à administração de ABDOC e
- Efeitos colaterais à terapia com ABDOC.

### 4.4 Parâmetros Laboratoriais

Os resultados dos exames laboratoriais, realizados 10 dias anteriores a terapia, durante todos os dias da terapia e 10 dias posteriores a terapia com ABDOC, foram coletados no arquivo do banco de dados do Serviço de Análises Clínicas do HU-UFSC. Os seguintes parâmetros foram registrados:

- Parâmetros hematológicos (contagem total de células e diferencial de leucócitos, plaquetas, tempo e atividade de protrombina (TAP) e tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA);
- Parâmetros bioquímicos (creatinina, ureia, ácido úrico, bilirrubina direta e indireta, aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), gama glutamiltransferase (GGT), lactado desidrogenase (LDH) e fosfatase alcalina (FAL); íons potássio ( $K^+$ ); magnésio ( $Mg^{++}$ ); sódio ( $Na^+$ ) e cálcio ( $Ca^{++}$ );

- Parâmetros microbiológicos (hemocultura, bacterioscopia e cultura de líquidos em geral).

#### **4.5 Classificação dos Pacientes por Doença de Base**

Os pacientes, com IF confirmada ou não, tratados com ABDOC foram didaticamente separados de acordo com a doença de base:

- Grupo I: Pacientes portadores do vírus HIV;
- Grupo II: Pacientes com leucemias;
- Grupo III: Pacientes com câncer;
- Grupo IV: Pacientes com outras doenças de base (pneumonia comunitária e nosocomial, gastroplastia, sepse, infecção do trato urinário, diabetes).

#### **4.6 Estimativa do Custo Médio Final da Terapia com ABDOC**

A estimativa do custo médio da terapia com ABDOC dos pacientes imunodeprimidos do HU-UFSC foi realizada através da identificação dos custos da formulação ABDOC, dos medicamentos comprovadamente relacionados à terapia (obtidos por meio de revisão bibliográfica) e dos custos dos exames laboratoriais realizados durante o período da terapia.

Não foram levados em consideração os custos com materiais hospitalares (ex. seringas, cateter, etc.), profissionais de saúde, fármacos não relacionados com a terapia com ABDOC, serviços gerais e ou com o custo total da internação do paciente.

A mensuração do custo médio por dia da terapia com ABDOC para a instituição foi conduzida em reais (moeda Brasileira) com valores do mês de fevereiro de 2010.

##### **4.6.1 Custo Unitário**

Os custos unitários dos fármacos relacionados e relevantes à terapia com ABDOC foram obtidos no setor de compras da Farmácia Hospitalar do HU-UFSC. Foram analisados os custos:

- da ampola de ABDOC - Fungison<sup>®</sup> (apresentação: 50 mg de AB por ampola);
- dos frascos de solução fisiológica 0,9% e/ou soro glicosado 5% (utilizados para a infusão de AB e terapia hidroeletrólítica);

- das ampolas de KCl 19,1% e MgSO<sub>4</sub> 50% (terapia hidroeletrólítica) e;
- dos comprimidos, ampolas e drágeas da pré-medicação e medicação simultânea à infusão de ABDOC (anti-heméticos, antipiréticos, analgésicos, corticóides e ou anti-histamínicos).

O custo da ampola de ABLC - Abelcet<sup>®</sup> (Complexo Lipídico de anfotericina B 5,0 mg/ml) foi adquirido junto ao setor de compras da farmácia hospitalar do Hospital Celso Ramos (Hospital Público Estadual);

O custo unitário dos exames laboratoriais foi extraído da tabela de preços do sistema único de saúde (SUS), utilizada pelo Serviço de Análises Clínicas do HU-UFSC.

#### 4.6.2 Estimativa do Custo Médio de ABDOC por Dia

Para a obtenção da estimativa do custo médio por dia de ABDOC inicialmente foi calculado o custo da dose administrada de ABDOC (mg/kg) por paciente por dia ( $C_{ABDOC(dose/dia)}$ ), que foi realizado através da utilização do custo unitário ( $C_u$ ) de cada ampola de ABDOC ( $C_{uAmp}$ ) multiplicado pela quantidade total de ampolas ( $Q_{tAmp}$ ) utilizadas para alcançar a dose (mg/kg) previamente determinada, e administrada ao paciente (equação 1).

$$C_{ABDOC(dose/dia)} = C_{uAmp} \times Q_{tAmp} \quad \dots(1)$$

A ABDOC foi administrada através de infusão em solução salina 0,9% ou glicosada 5%, desta forma foi somado ao  $C_{ABDOC(dose/dia)}$  o custo unitário ( $C_u$ ) dos frascos das soluções (S) para infusão (Inf) ( $C_{uSInf}$ ) utilizadas. Este cálculo refletiu no custo total por dia de ABDOC por paciente ( $C_{tABDOC/dia}$  - equação 2).

$$C_{tABDOC/dia} = C_{ABDOC(dose/dia)} + C_{uSInf} \quad \dots(2)$$

Posteriormente foi realizada a soma dos resultados dos  $C_{tABDOC/dia}$  de toda terapia, com intuito de se obter o custo total de ABDOC na terapia ( $C_{tABDOC(terapia)}$ ). Em seguida o  $C_{tABDOC(terapia)}$  foi dividido pelo número total de dias do tratamento ( $n_{tdias}$ ) para obtenção da estimativa do custo médio de ABDOC por dia ( $C_{médioABDOC/dia}$  - equação 3). Os cálculos foram realizados para cada paciente dos grupos I, II, III e

IV e, por conseguinte realizado o cálculo do custo médio para cada grupo.

$$C_{\text{médioABDOC}/\text{dia}} = C_{\text{tABDOC(terapia)}} / n_{\text{tdias}} \quad \dots(3)$$

#### 4.6.3 Estimativa do Custo Médio por Dia dos Fármacos Administrados Previamente e Posteriormente à Infusão de ABDOC

Para a estimativa do custo médio por dia dos fármacos administrados previamente e posteriormente à infusão de ABDOC (terapia complementar) foi inicialmente calculado o custo de cada fármaco da terapia complementar (FTC) administrado por dia por paciente ( $C_{\text{FTC}/\text{dia}}$ ). Para tal foi realizada a multiplicação do custo unitário ( $C_u$ ) de cada comprimido, drágea, ampola, ou volume utilizado pela quantidade diária total administrada de cada fármaco ( $Q_{\text{FTC}}$ ) utilizada para alcançar a dose previamente determinada (equação 4).

$$C_{\text{FTC}/\text{dia}} = C_{u\text{FTC}} \times Q_{\text{FTC}} \quad \dots(4)$$

Posteriormente foi somado os  $C_{\text{FTC}/\text{dia}}$  de cada fármaco administrado à infusão de ABDOC (EX.  $C_{\text{FTC(Dipirona)}/\text{dia}} + C_{\text{FTC(Hidrocortisona)}/\text{dia}} + \dots$ ), o que refletiu no custo total dos fármacos administrados na terapia complementar à infusão de ABDOC por dia por paciente ( $C_{\text{tFTC}/\text{dia}}$  - equação 5, as reticências na equação indicam um número de variáveis não fixo).

$$C_{\text{tFTC}/\text{dia}} = C_{\text{FTC(Dipirona)}/\text{dia}} + C_{\text{FTC(Hidrocortisona)}/\text{dia}} + \dots \quad \dots(5)$$

Em seguida foram somados os resultados dos  $C_{\text{tFTC}/\text{dia}}$  de toda a terapia para cada paciente, com intuito de se obter o custo total dos fármacos administrados na terapia complementar à infusão de ABDOC ( $C_{\text{tFTC(terapia)}}$ ). Por conseguinte o resultado obtido do  $C_{\text{tFTC(terapia)}}$  foi dividido pelo número total de dias do tratamento ( $n_{\text{tdias}}$ ) para obtenção da estimativa do custo médio dos fármacos administrados à infusão de ABDOC por dia ( $C_{\text{médioFTC}/\text{dia}}$  - equação 6). Os cálculos foram realizados para cada paciente dos grupos I, II, III e IV e, por conseguinte realizado o cálculo do custo médio para cada grupo.

$$C_{\text{médioFTC}/\text{dia}} = C_{\text{tFTC(terapia)}} / n_{\text{tdias}} \quad \dots(6)$$

#### 4.6.4 Estimativa do Custo Médio por Dia da Terapia Hidroeletrólítica

Para a estimativa do custo médio por dia da terapia hidroeletrólítica (TH) administrada durante a terapia de ABDOC foi inicialmente calculado o custo de cada fármaco (F) administrado por dia por paciente ( $C_{FTH/dia}$ ). Para tal foi realizada a multiplicação do custo unitário ( $C_u$ ) de cada ampola ou frasco pela quantidade total administrada de cada fármaco da terapia hidroeletrólítica ( $Q_{tFTH}$ ) utilizada para alcançar a dose previamente determinada (equação 7).

$$C_{FTH/dia} = C_{uFTH} \times Q_{tFTH} \quad \dots(7)$$

Posteriormente foram somados os  $C_{FTH/dia}$  de cada fármaco da terapia hidroeletrólítica utilizado durante a terapia com ABDOC por dia (Ex.  $C_{FTH(KCl)/dia} + C_{FTH(MgSO4)/dia} + C_{FTH(SG)/dia}$ ), o que refletiu no custo total da terapia hidroeletrólítica por dia para cada paciente ( $C_{tFTH/dia}$  - equação 8).

$$C_{tFTH/dia} = C_{FTH(KCl)/dia} + C_{FTH(MgSO4)/dia} + C_{FTH(SG)/dia} \quad \dots(8)$$

Em seguida foram somados os resultados dos  $C_{tFTH/dia}$  de toda a terapia para cada paciente, com intuito de se obter o custo total da terapia hidroeletrólítica administrada durante a terapia com ABDOC ( $C_{tFTH(terapia)}$ ). Por conseguinte o resultado obtido do  $C_{tFTH(terapia)}$  foi dividido pelo número total de dias do tratamento ( $n_{tdias}$ ) para obtenção da estimativa do custo médio por dia da terapia hidroeletrólítica administrada durante a terapia com ABDOC para cada paciente ( $C_{médioFTH/dia}$  - equação 9). Os cálculos foram realizados para cada paciente dos grupos I, II, III e IV e, por conseguinte realizado o cálculo do custo médio para cada grupo.

$$C_{médioFTH/dia} = C_{tFTH(terapia)} / n_{tdias} \quad \dots(9)$$

#### 4.6.5 Estimativa do Custo Médio por Dia dos Exames Laboratoriais

Para a estimativa do custo médio dos exames laboratoriais (EL) realizados durante a terapia de ABDOC, foi realizada a soma do custo unitário ( $C_u$ ) de cada EL (bioquímico, hematológico, microbiológico e de hemostasia) por dia por paciente. Esta soma refletiu no custo total dos exames laboratoriais realizados por dia de terapia com ABDOC para

cada paciente ( $C_{tEL/dia}$  - equação 10, as reticências na equação indicam um número de variáveis não fixo).

$$C_{tEL/dia} = C_{uHemograma} + C_{uCreatinina} + C_{uUreia} + \dots \quad \dots(10)$$

Em seguida, foram somados os resultados dos  $C_{tEL/dia}$  de toda terapia para cada paciente, com intuito de se obter o custo total dos exames laboratoriais realizados durante a terapia com ABDOC ( $C_{tEL(terapia)}$ ). Por conseguinte o resultado obtido do  $C_{tEL(terapia)}$  foi dividido pelo número total de dias do tratamento ( $n_{tdias}$ ) para obtenção da estimativa do custo médio dos exames laboratoriais realizados durante a terapia com ABDOC por dia para cada paciente ( $C_{médioEL/dia}$  - equação 11). Os cálculos foram realizados para cada paciente dos grupos I, II, III e IV e, por conseguinte realizado o cálculo do custo médio para cada grupo.

$$C_{médioEL/dia} = C_{tEL(terapia)} / (n_{tdias}) \quad \dots(11)$$

#### 4.6.6 Estimativa do Custo Médio Final por Dia da Terapia com ABDOC

Para a estimativa do custo médio final por dia da terapia com ABDOC foram somados os custos médios por dia de cada paciente ( $C_{médio/dia/paciente}$  - equação 12) da ABDOC, dos fármacos administrados previamente e posteriormente à infusão (terapia complementar), da terapia hidroeletrólítica e dos exames laboratoriais. Em seguida foi calculada uma nova média dividindo-se a somatória pelo número total de médias por dia ( $n_{tmédias/dia}$ ). O que refletiu no  $C_{médiofinal(terapia/dia)}$  (equação 13).

$$C_{médio/dia/paciente} = C_{médioABDOC/dia} + C_{médioFTC/dia} + C_{médioFTH/dia} + C_{médioEL/dia} \quad \dots(12)$$

$$C_{médiofinal(terapia/dia)} = C_{médio/dia/paciente} / (n_{tmédias/dia}) \quad \dots(13)$$

#### 4.6.7 Estimativa do Custo Médio Final por Dia da Terapia Empírica e das Infecções Fúngicas Tratadas com ABDOC

Para a estimativa do custo médio por dia da terapia empírica (TE) e das infecções fúngicas (IF) tratadas com ABDOC foram somados os custos médios por dia de ABDOC, dos fármacos administrados previamente e posteriormente à infusão (terapia complementar), da

terapia hidroeletrólítica e dos exames laboratoriais de cada paciente participante do grupo TE e IF ( $C_{\text{médioTE ou IF/dia/paciente}}$  – similar a equação 12). Em seguida foi calculada uma nova média dividindo-se a soma pelo número total de médias por dia ( $n_{\text{tmédiasTE ou IF/dia}}$ ). O que refletiu no  $C_{\text{médiofinalTE/dia}}$  e  $C_{\text{médiofinalIF/dia}}$  (equações 14 e 15, respectivamente).

$$C_{\text{médiofinalTE/dia}} = C_{\text{médioTE/dia/paciente}} / (n_{\text{tmédiasTE/dia}}) \quad \dots(14)$$

$$C_{\text{médiofinalIF/dia}} = C_{\text{médioIF/dia/paciente}} / (n_{\text{tmédiasIF/dia}}) \quad \dots(15)$$

#### 4.7 Análise Estatística

A análise estatística dos dados foi realizada no programa estatístico GraphPad Prism<sup>®</sup> versão 4.0 2003. Para avaliação da distribuição dos dados, foi aplicado o teste de normalidade de Shapiro-Wilk. Os resultados foram expressos como média  $\pm$  desvio padrão antes, durante e após tratamento com ABDOC ou de forma comparativa entre os Grupos I, II, III e IV. Para resultados com distribuição normal foi realizado análise de variância (ANOVA – One-way analysis de variance) e teste complementar de Tukey. Para todos os testes, foi adotado o nível de significância de 95% ( $p < 0,05$ ). Para a análise estatística dos custos da terapia com ABDOC foi utilizado o teste t não pareado e também foi adotado o nível de significância de 95% ( $p < 0,05$ ).

#### 4.8 Aspectos Éticos

O presente estudo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Santa Catarina no mês de maio de 2009 obtendo parecer favorável no mês de agosto de 2009 sob n<sup>o</sup> 118/09. Os pacientes ou responsáveis foram informados sob a relevância do estudo e consentiram a realização do mesmo (Anexo A e B).



## 5 RESULTADOS

### 5.1 Parâmetros Clínicos e Terapêuticos dos Pacientes Submetidos ao Tratamento com ABDOC no período de janeiro a dezembro de 2008

Durante o ano de 2008, 66 pacientes foram tratados ABDOC. Destes, 6 (9,1%) foram excluídos do estudo por tratamento com ABDOC inferior a 3 dias, que ocorreu devido a óbito ou transferência para outro serviço de saúde, e 7 (10,6%) por não assinarem o termo de consentimento livre e esclarecido. Dos 53 pacientes incluídos neste estudo, 33 (62,3%) foram do sexo masculino e 20 (37,7%) do sexo feminino. A idade dos pacientes variou de 15 a 71 anos com média de  $40,8 \pm 13,7$  anos. O peso dos pacientes variou de 46 a 93 kg com média de  $65,4 \pm 9,9$  kg. Não foi realizado tratamento com ABDOC em crianças ou com outra formulação de AB.

Os pacientes foram classificados em grupos (Tabela 3) de acordo com a doença de base como: Grupo I - HIV ( $n=23$ , 43,4%); Grupo II - Leucemias ( $n=11$ , 20,8%); Grupo III - Câncer ( $n=11$ , 20,8%) e Grupo IV – Outros ( $n=8$ , 15,1%).

**Tabela 3**– Distribuição dos pacientes tratados com ABDOC no período de janeiro a dezembro de 2008 de acordo com a doença de base.

<b>Doença de Base</b>	<b>N</b>
HIV	23 (43,4%)
Leucemias	11 (20,8%)
Câncer	11 (20,8%)
Outros	8 (15,1%)

As características demográficas e terapêuticas dos pacientes nos quatro grupos de estudo estão representadas na Tabela 4. Não foi observada diferença significativa entre os grupos I, II, III e IV para os parâmetros peso, dose cumulativa de ABDOC em mg, dose de ABDOC em mg/dia, dose de ABDOC em mg/kg/dia e tempo de infusão de ABDOC utilizado. Porém, houve diferença estatística nos parâmetros idade (anos) entre os grupos I e III ( $35,2 \pm 8,7$ :  $n=23$  versus  $50,1 \pm 10,0$ :  $n=11$ ,  $p < 0,05$ ), tempo de internação (dias) entre os grupos I e III ( $29,4 \pm 17,3$ :  $n=23$  versus  $50,6 \pm 19,0$ :  $n=11$ ,  $p < 0,05$ ) e entre os grupos II e

III ( $30,8 \pm 9,2$ ;  $n=11$  versus  $50,6 \pm 19,0$ ;  $n=11$ ,  $p < 0,05$ ), e duração da terapia ABDOC (dias) entre os grupos I e III ( $18,4 \pm 8,7$ ;  $n=23$  versus  $10,4 \pm 8,6$ ;  $n=11$ ,  $p < 0,05$ ). Em relação ao sexo M/F foi observado que os homens prevaleceram nos grupos I, II e III e as mulheres no grupo IV. Quanto à variação do tempo de infusão utilizada, observou-se que o método convencional predominou entre os quatro grupos.

Além disso, foram observadas co-morbidades à doença de base nos quatro grupos. A hipertensão foi observada em 4 (17,4%), 1 (9,1%), 3 (27,3%) e 3 (37,5%) pacientes dos grupos I, II, III e IV, respectivamente. *Diabetes mellitus* foi observada em 1 (4,4%), 2 (18,2%), 3 (27,3%) e 3 (37,5%) pacientes dos grupos I, II, III e IV, respectivamente.

Apesar da ocorrência de óbitos em 11 (20,8%) dos 53 pacientes durante a terapia com ABDOC, nenhum caso foi relatado como consequência direta da ABDOC. A frequência de óbitos foi maior no grupo IV, 3 pacientes (37,5%). Nos grupos I, II e III foram observados 3 (13,0%), 2 (18,2%) e 3 (27,3%) óbitos, respectivamente.

**Tabela 4-** Características demográficas e terapêuticas dos pacientes tratados com ABDOC no período de janeiro a dezembro de 2008.

	<b>Grupo I (n = 23)</b>	<b>Grupo II (n = 11)</b>	<b>Grupo III (n = 11)</b>	<b>Grupo IV (n = 8)</b>	<b>Geral (n = 53)</b>
Sexo (M/F)	18/5	6/5	7/4	2/6	33/20
Idade (anos)	35,2 ± 8,7	40,4 ± 19,1	50,1 ± 10,0(*)	44,5 ± 15,3	40,8 ± 13,7
Peso (kg)	65,1 ± 8,0	71,0 ± 12,1	61,9 ± 10,0	63,4 ± 10,9	65,4 ± 9,9
ABDOC (mg/kg/dia)	0,6 ± 0,2	0,6 ± 0,1	0,6 ± 0,2	0,5 ± 0,1	0,6 ± 0,1
ABDOC (mg/dia)	36,4 ± 10,7	38,8 ± 14,5	37,0 ± 11,2	34,4 ± 12,0	36,7 ± 11,6
ABDOC cumulativa (mg)	708,5 ± 423,0	411,8 ± 151,0	455,9 ± 561,4	403,8 ± 124,2	548,5 ± 403,8
Tempo de infusão (h)	3,91 ± 1,0	4,9 ± 1,6	4,0 ± 1,3	4,0 ± 1,4	4,2 ± 1,3
Varição do tempo de infusão (h)	2 – 6	2 – 6	3 – 6	2 – 6	2 – 6
Tempo de Internação (dias)	29,4 ± 17,3	30,8 ± 9,2(#)	50,6 ± 19,0(**)	34,2 ± 14,6	34,8 ± 17,6
Terapia ABDOC (dias)	18,4 ± 8,7	11,4 ± 5,2	10,4 ± 8,6(*)	12,5 ± 4,8	14,4 ± 8,2

Os resultados estão expressos como média ± desvio padrão. n = número de pacientes estudados por grupo. \* P < 0,05 para comparação do Grupo I vs Grupo III. \*\* P < 0,05 para comparação do Grupo I vs Grupo III. # P < 0,05 para comparação do Grupo II vs Grupo III. (ANOVA e teste complementar de Tukey). ABDOC = Anfotericina B – desoxicolato de sódio; M = masculino; F = feminino.

A utilização como terapia empírica foi responsável por mais da metade (73,6%) das indicações médicas de ABDOC. Sendo que foi predominante em todos os grupos: 73,9%, 90,9%, 63,6% e 62,5% nos grupos I, II, III e IV, respectivamente. Neste estudo a terapia empírica foi considerada como a administração de ABDOC durante período de ausência de IF laboratorialmente confirmada, porém com presença de sintomas clínicos e ou neutropenia febril persistente apesar da antibioticoterapia. As IF confirmadas foram a razão para o início da terapia com ABDOC em um total de 26,4% dos 53 pacientes (Tabela 5). Contudo, as IF confirmadas antes e após o início da terapia contabilizam 36 (67,9%) dos 53 pacientes, sendo 23 (100%), 2 (18,2%), 6 (54,4%) e 4 (50%) pertencentes aos grupos I, II, III e IV, respectivamente.

O sistema nervoso central (SNC) foi o foco de infecção de 20 (37,4%) dos 53 pacientes, predominando entre os pacientes do grupo I, onde o microorganismo *Cryptococcus neoformans* foi responsável por 19 casos (82,6%). Este microorganismo também foi confirmado no grupo IV em 1 (um) paciente correspondendo a 12,5% dos 8 pacientes. A *Candida* foi o segundo microorganismo mais identificado e responsável por infecções sistêmicas, do trato oral e urinário. De acordo com a identificação das espécies, a *Candida* spp. foi responsável por IF em 14 (26,4%) dos 53 pacientes estudados. Esteve presente em 9 (39,1%), 1 (9,1%) e 4 (36,4%) pacientes dos grupos I, II e III, respectivamente. A IF por *Candida* “não albicans” ocorreu em 2 (3,8%) dos 53 pacientes, onde 1 (9,1%) pertencia ao grupo III e 1 (9,1%) ao grupo IV. A espécie *Candida albicans* foi identificada em 4 (7,6%) dos 53 pacientes, onde nos grupo II, III e IV foi responsável por 1 (9,1%), 1 (9,1%) e 2 (25,0%) dos casos, respectivamente (Tabela 6). Entretanto, a identificação de *Candida albicans* e *Candida* “não-albicans” correspondeu apenas a 4 e 2 dos 20 casos de IF por *Candida* spp., respectivamente.

**Tabela 5-** Indicação para utilização da terapia com ABDOC no período de janeiro a dezembro de 2008.

	<b>Grupo I (n=23)</b>	<b>Grupo II (n=11)</b>	<b>Grupo III (n=11)</b>	<b>Grupo IV (n=8)</b>	<b>Geral (n=53)</b>
IF	6 (26,1%)	1 (9,1%)	4 (36,4%)	3 (37,5%)	14 (26,4%)
TE	17 (73,9%)	10 (90,9%)	7 (63,6%)	5 (62,5%)	39 (73,6%)

**n** = número de pacientes estudados por grupo. Os resultados estão apresentados em percentual (%). IF: Infecção fúngica. TE: Terapia empírica.

**Tabela 6-** Microorganismos isolados dos pacientes tratados com ABDOC no período de janeiro a dezembro de 2008.

	<b>Grupo I (n=23)</b>	<b>Grupo II (n=11)</b>	<b>Grupo III (n=11)</b>	<b>Grupo IV (n=8)</b>	<b>Geral (n=53)</b>
<i>Cryptococcus neoformans</i>	19 (82,6%)			1 (12,5%)	20 (37,4%)
<i>Candida albicans</i>		1 (9,1%)	1 (9,1%)	2 (25%)	4 (7,6%)
<i>Candida</i> “não albicans”			1 (9,1%)	1 (12,5%)	2 (3,8%)
<i>Candida</i> spp.	9 (39,1%)	1 (9,1%)	4 (36,4%)		14 (26,4%)

**n** = número de pacientes estudados por grupo. Os resultados estão apresentados em percentual (%).

### 5.1.1 Fármacos Administrados Previamente e Concomitantemente à Terapia com ABDOC

Entre as classes de fármacos que foram administradas concomitantemente ou previamente à terapia com ABDOC estão os antibióticos (ATB), antivirais (aciclovir), antiretrovirais (ATRV) e antifúngicos apresentados na Tabela 7. Não foi observada utilização de outros antifúngicos concomitantemente a ABDOC, porém 11 (20,8%) dos 53 pacientes utilizaram fluconazol anteriormente à terapia com ABDOC, destes 4 (36,4%) pertenciam ao grupo II, 3 (27,3%) ao grupo III e 4 (50,0%) ao grupo IV. Estavam em uso de aciclovir previamente à ABDOC 3 (5,7%) dos 53 pacientes, sendo que 2 (8,7%) eram do grupo I e 1 (9,1%) do grupo III. Concomitantemente a ABDOC o aciclovir foi administrado a 5 (9,4%) dos 53 pacientes, onde 1 (4,4%) era do grupo I, 2 (18,2%) do grupo II, 1 (9,1%) do grupo III e 1 (12,5%) do grupo IV. A administração prévia e concomitantemente a ABDOC para o ATRV foi observada em 6 (11,3%) dos 53 pacientes sendo que estes (26,1%) pertenciam ao grupo I. Os ATB foram os fármacos mais frequentes, pois 26 (49,0%) dos 53 pacientes faziam uso prévio à ABDOC. Destes 7 (30,4%), 9 (81,8%), 6 (54,5%) e 4 (50,0%) pertenciam aos grupos I, II, III e IV, respectivamente. Além disso, 48 (90,6%) dos 53 pacientes utilizaram ATB e ABDOC concomitantemente, onde 21 (91,3%), 11 (100%), 7 (87,5%) e 9 (81,8%) eram dos grupos I, II, III e IV, respectivamente.

Alguns ATB são potencialmente nefrotóxicos. Os ATB mais utilizados concomitantemente à ABDOC (Tabela 8) foram: Sulfametoxazol+Trimetropina ( $n = 22$ , 41,5%), Vancomicina ( $n = 21$ , 39,6%), Meropenem ( $n = 15$ , 28,3%), Cefepima ( $n = 12$ , 22,6%) e Ceftriaxona ( $n = 7$ , 13,2%).

**Tabela 7-** Fármacos administrados previamente e concomitantemente à terapia com ABDOC aos pacientes no período de janeiro a dezembro de 2008.

	<b>Grupo I (n=23)</b>	<b>Grupo II (n=11)</b>	<b>Grupo III (n=11)</b>	<b>Grupo IV (n=8)</b>	<b>Geral (n=53)</b>
<b>Previamente</b>					
Fluconazol		4 (36,4%)	3 (27,3%)	4 (50,0%)	11 (20,8%)
Aciclovir	2 (8,7%)		1 (9,1%)		3 (5,7%)
ATB	7 (30,4%)	9 (81,8%)	6 (54,5%)	4 (50,0%)	26 (49,0%)
ATRV	6 (26,1%)				6 (11,3%)
<b>Concomitante</b>					
Aciclovir	1 (4,4%)	2 (18,2%)	1 (9,1%)	1 (12,5%)	5 (9,4%)
ATB	21 (91,3%)	11 (100,0%)	9 (81,8%)	7 (87,5%)	48 (90,6%)
ATRV	6 (26,1%)				6 (11,3%)

**n** = número de pacientes estudados. Os resultados estão expressos em percentual (%). ATB = Antibióticos; ATRV = Antiretrovirais.

**Tabela 8-** Antibióticos administrados concomitantemente à terapia de ABDOC aos pacientes no período de janeiro a dezembro de 2008.

<b>Antibióticos</b>	<b>Pacientes (n=53)</b>
Sulfametoxazol + trimetropina	22 (41,5%)
Vancomicina	21 (39,6%)
Meropenem	15 (28,3%)
Cefepima	12 (22,6%)
Ceftriaxona	7 (13,2%)
Isoniazida	7 (13,2%)
Pirazinamida	6 (11,3%)
Rifampicina	6 (11,3%)
Levofloxacina	5 (9,4%)
Azitromicina	4 (7,6%)
Penicilina	3 (5,7%)
Sulfatiazida	3 (5,7%)
Clindamicina	2 (3,8%)
Tazobactam	2 (3,8%)
Oxacilina	2 (3,8%)
Ceftazidima	2 (3,8%)
Amicacina	1 (1,9%)
Claritromicina	1 (1,9%)
Piremitamida	1 (1,9%)
Cefzolina	1 (1,9%)
Piperacilina	1 (1,9%)

*n* = número de pacientes estudados. Os resultados estão expressos em percentual (%).



### 5.1.2 Efeitos Adversos Relacionados à Infusão de ABDOC

Os efeitos adversos relacionados à infusão de ABDOC registrados nos 53 prontuários no período janeiro a dezembro de 2008 estão apresentados na Tabela 9. Entre os mais frequentes estão: febre 21 (39,6%), calafrio 15 (28,3%), náuseas 11 (20,8%), dor 10 (18,9%) e cefaleia 10 (18,9%). Somente 1 (1,9%) caso de êmese foi motivo para suspensão da administração de ABDOC.

A flebite e o edema também considerados reações adversas à infusão de ABDOC, foram relatados em um total de 11 (20,8%) dos 53 prontuários, porém em nenhum momento foi confirmada a relação destes com terapia de ABDOC, provavelmente por ser administrada pela mesma via de outros fármacos.

### 5.1.3 Efeitos Adversos não Relacionados à Infusão de ABDOC

A Tabela 10 mostra os efeitos adversos não relacionados à infusão de ABDOC registrados nos 53 prontuários. Entre estes, os nefrotóxicos foram os mais observados com predomínio da hipocalcemia em 24 (45,3%) e hipercreatininemia em 17 (42,1%) dos 53 pacientes. A disfunção renal foi registrada em 17 (32,1%), enquanto a insuficiência renal aguda (IRA) foi relatada em somente 2 (3,8%) dos 53 prontuários. No entanto, o relato de suspensão da terapia devido o comprometimento renal foi observado em 4 (7,54%) prontuários. A anemia normocítica normocrômica foi registrada em 30 (56,6%) prontuários, porém, não foi necessariamente relacionada com a terapia de ABDOC, uma vez que também pode ser consequência da doença de base.

**Tabela 9-** Efeitos adversos relacionados à infusão de ABDOC no período de janeiro a dezembro de 2008.

	<b>Grupo I (n=23)</b>	<b>Grupo II (n=11)</b>	<b>Grupo III (n=11)</b>	<b>Grupo IV (n=8)</b>	<b>Geral (n=53)</b>
Febre	13 (56,5%)	4 (36,4%)	4 (36,4%)	-	21 (39,6%)
Dor no local de infusão	5 (21,7%)	3 (27,3%)	1 (9,1%)	1 (12,5%)	10 (18,9%)
Calafrio	8 (34,8%)	3 (27,3%)	2 (18,2%)	2 (25,0%)	15 (28,3%)
Rigidez	4 (17,4%)	2 (18,2%)	-	-	6 (11,3%)
Náuseas	6 (26,1%)	-	5 (45,4%)	-	11 (20,8%)
Emese	2 (8,7%)	-	1 (9,1%)	2 (25,0%)	5 (9,4%)
Cefaleia	4 (17,4%)	3 (27,3%)	2 (18,2%)	1 (12,5%)	10 (18,9%)
Dispneia		3 (27,3%)	-	1 (12,5%)	4 (7,6%)
Taquicardia	3 (13,0%)	1 (9,1%)	-	1 (12,5%)	5 (9,4%)
<i>Rash</i> cutâneo		1 (9,1%)	-	1 (12,5%)	2 (3,8%)

*n* = número de pacientes estudados por grupo. Os resultados estão apresentados em percentual (%).

**Tabela 10-** Efeitos adversos não relacionados à infusão de ABDOC no período de janeiro a dezembro de 2008.

	<b>Grupo I (n=23)</b>	<b>Grupo II (n=11)</b>	<b>Grupo III (n=11)</b>	<b>Grupo IV (n=8)</b>	<b>Geral (n=53)</b>
Poliúria	5 (21,7%)	-	4 (36,4%)	1 (12,5%)	9 (17,0%)
Oligúria	3 (13,0%)	1 (9,1%)	2 (18,2%)	2 (25,0%)	8 (15,1%)
Disfunção renal	7 (30,4%)	3 (27,3%)	6 (54,5%)	1 (12,5%)	17 (32,1%)
IRA	-	-	2 (18,2%)	-	2 (3,8%)
Hipocalcemia	11 (47,8%)	3 (27,3%)	7 (63,6%)	3 (37,5%)	24 (45,3%)
Hipercalemia	1 (4,3%)	1 (9,1%)	-	-	2 (3,8%)
Hiperuremia	6 (26,1%)	-	3 (27,3%)	1 (12,5%)	10 (18,9%)
Hipercreatininemia	8 (34,8%)	4 (36,4%)	4 (36,4%)	1 (12,5%)	17 (42,1%)
Hipomagnesia	4 (17,4%)	1 (9,1%)	4 (36,4%)	-	9 (17,0%)
Hipernatremia	2 (8,7%)	1 (9,1%)	1 (9,1%)	1 (12,5%)	5 (9,4%)
Hiponatremia	2 (8,7%)	1 (9,1%)	1 (9,1%)	-	4 (7,5%)

**n** = número de pacientes estudados. Os resultados estão expressos como percentual (%). IRA: Insuficiência renal aguda.

#### 5.1.4 Terapia Complementar à Administração de ABDOC

Os fármacos utilizados com intuito de diminuir os efeitos adversos comuns à infusão de ABDOC foram administrados predominantemente 30 minutos antes da infusão. Entre os registrados nos prontuários estão a hidrocortisona, dipirona, dexclorfeniramina, prometazina e solução fisiológica (NaCl 0,9%) em 39 (73,6%), 42 (79,2%), 15 (28,3%), 2 (3,8%) e 19 (35,8%) dos pacientes, respectivamente. A solução fisiológica foi também administrada 30 minutos após a infusão em 11 (20,8%) dos pacientes (Tabela 11).

#### 5.1.5 Terapia Hidroeletrólítica

As soluções utilizadas para terapia hidroeletrólítica necessária a ABDOC foram: cloreto de potássio 19,1% (KCl 19,1%); sulfato de magnésio 50% (MgSO<sub>4</sub> 50%); cloreto de sódio 20% (NaCl 20%); cloreto de sódio 0,9% (NaCl 0,9%); e solução glicosada 5% (SG 5%). A administração concomitante a terapia com ABDOC de KCl 19,1%, MgSO<sub>4</sub> 50%, SG 5% e NaCl 20% foi observada em 50 (94,4%), 40 (75,5%), 39 (73,6%) e 7 (13,2%) dos 53 prontuários, respectivamente. Contudo, quando a terapia com ABDOC foi iniciada, 12 (22,6%) dos 53 pacientes já estavam em uso de KCl 19,1%, 7 (13,2%) de MgSO<sub>4</sub> 50% e 16 (30,2%) de SG 5%. Ainda, observou-se que a solução de NaCl 0,9% foi administrada em todos os pacientes 53 (100%), porém em 21 (39,6%) dos 53 pacientes, durante a terapia com ABDOC, o volume de administração foi aumentado, provavelmente em consequência do distúrbio hidroeletrólítico. Na Tabela 12 são apresentadas as frequências, em percentual, das soluções administradas previamente e concomitantemente a terapia com ABDOC, por grupo e pelo número total de pacientes estudados.

**Tabela 11-** Fármacos administrados como terapia complementar à infusão de ABDOC no período de janeiro a dezembro de 2008.

	<b>Grupo I (n=23)</b>	<b>Grupo II (n=11)</b>	<b>Grupo III (n=11)</b>	<b>Grupo IV (n=8)</b>	<b>Geral (n=53)</b>
Hidrocortisona	19 (82,6%)	6 (54,6%)	10 (90,9%)	4 (50,0%)	39 (73,6%)
Dipirona	19 (82,6%)	9 (81,8%)	10 (90,9%)	4 (50,0%)	42 (79,2%)
Dexclorfeniramina	9 (39,1%)	5 (45,4%)	1(9,1%)	-	15 (28,3%)
Prometazina	2 (8,7%)	-	-	-	2 (3,8%)
NaCl 0,9% pré inf.	11 (47,8%)	4 (36,4%)	2 (18,2%)	2 (25,0%)	19 (35,8%)
NaCl 0,9% pós inf.	5 (21,7%)	2 (18,2%)	3 (27,3%)	-	11 (20,8%)

**n** = número de pacientes estudados. Os resultados estão expressos como percentual (%). NaCl = Cloreto de sódio.  
Inf. = Infusão.

**Tabela 12-** Terapia hidroeletrólítica administrada previamente e concomitante a terapia com ABDOC no período de janeiro a dezembro de 2008.

	<b>Grupo I (n = 23)</b>	<b>Grupo II (n = 11)</b>	<b>Grupo III (n = 11)</b>	<b>Grupo IV (n = 8)</b>	<b>Geral (n=53)</b>
<b>Previamente</b>					
KCl 19,1%	2 (8,7%)	1 (9,1%)	6 (54,6%)	3 (37,5%)	12 (22,6%)
MgSO <sub>4</sub> 50%	1 (4,4%)	1 (9,1%)	4 (36,4%)	1 (12,5%)	7 (13,2%)
SG 5%	2 (8,7%)	6 (54,6%)	4 (36,4%)	4 (50,0%)	16 (30,2%)
<b>Concomitante</b>					
NaCl 20%	3 (13,0%)	2 (18,2%)	1 (9,1%)	1 (12,5%)	7 (13,2%)
KCl 19,1%	21 (91,3%)	11 (100%)	11 (100%)	7 (87,5%)	50 (94,4%)
MgSO <sub>4</sub> 50%	13 (56,5%)	11 (100%)	10 (90,9%)	6 (75,0%)	40 (75,5%)
SG 5%	16 (69,6%)	8 (72,7%)	9 (81,8%)	6 (75,0%)	39 (73,6%)
NaCl 0,9% Vol. Aum.	8 (34,8%)	6 (54,6%)	4 (36,4%)	3 (37,5%)	21 (39,6%)

**n** = número de pacientes estudados. Os resultados estão expressos como percentual (%). NaCl = Cloreto de sódio; MgSO<sub>4</sub> = sulfato de magnésio; SG = Solução glicosada; KCl = Cloreto de potássio.

## 5.2 Parâmetros Laboratoriais dos Pacientes Submetidos ao Tratamento com ABDOC no período de janeiro a dezembro de 2008

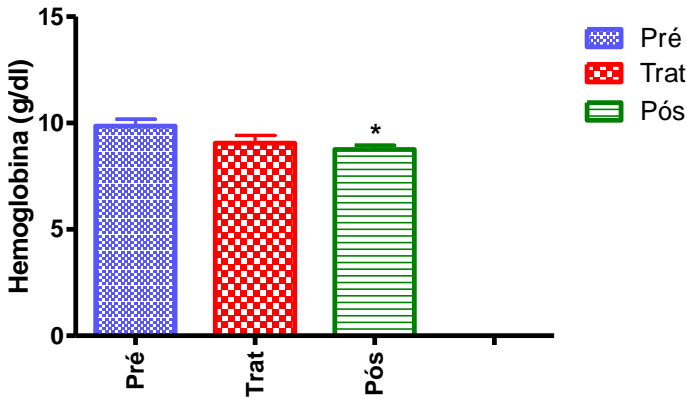
A análise dos parâmetros laboratoriais foi realizada considerando o período de tratamento do paciente. Sendo assim, foram agrupados como período anterior ao tratamento com ABDOC (Pré), intervalo este que compreendeu de 1 a 10 dias antes de sua administração, período durante a terapia com ABDOC (Tratamento) e período posterior à terapia com ABDOC (Pós), intervalo este que compreendeu de 1 a 10 dias após o tratamento.

### 5.2.1 Parâmetros Hematológicos

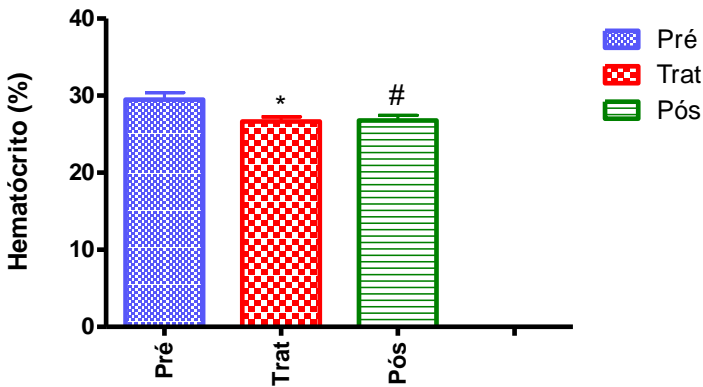
A análise da concentração de hemoglobina sanguínea demonstrou uma tendência em diminuir durante (Tratamento) e após (Pós) a terapia com ABDOC. Contudo, foi observada diferença significativa somente quando comparados os períodos Pré ( $9,9 \pm 2,3$  g/dl,  $n=53$ ) e Pós ( $8,8 \pm 1,3$  g/dl,  $n=43$ ). Não foi observada diferença significativa quando comparados os resultados de hemoglobina nos períodos Pré e Tratamento ( $9,1 \pm 2,6$  g/dl,  $n=53$ ) e os períodos Tratamento e Pós (Figura 4).

O hematócrito dos pacientes também demonstrou tendência em diminuir durante o tratamento com ABDOC. A Figura 5 apresenta a diferença significativa do percentual do hematócrito quando comparados os períodos Pré ( $29,5 \pm 6,6\%$ ,  $n=53$ ) e Tratamento ( $26,8 \pm 4,4\%$ ,  $n=53$ ) e também entre os períodos Pré e Pós ( $26,8 \pm 4,5\%$ ,  $n=43$ ). Todavia, não ocorreu diferença significativa no percentual de hematócrito entre os períodos Tratamento e Pós (Figura 5).

A contagem total de hemácias dos pacientes também foi maior antes do tratamento com ABDOC. A Figura 6 mostra que antes do tratamento os pacientes apresentavam em média  $3,4 \pm 0,8$  milhões de hemácias por  $\text{mm}^3$  de sangue ( $n=53$ ) e que durante e após o tratamento diminuiu significativamente para  $3,1 \pm 0,5$  milhões/ $\text{mm}^3$  ( $n=53$ ) e  $3,0 \pm 0,5$  milhões/ $\text{mm}^3$  ( $n=43$ ), respectivamente. Não foi observada diferença estatística entre os períodos Tratamento e Pós.

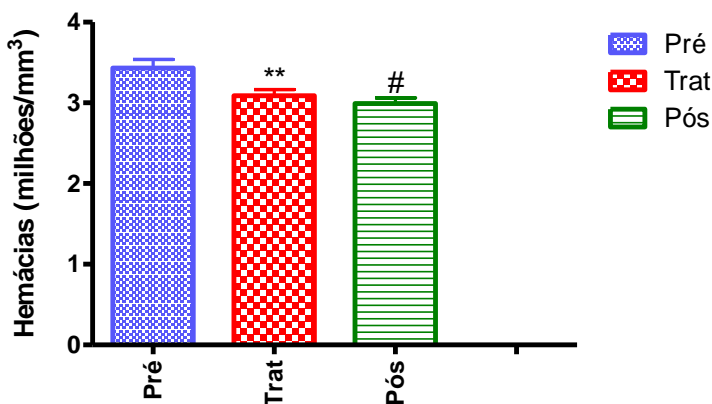


**Figura 4.** Concentração de hemoglobina (g/dl) de 53 pacientes tratados com ABDOC. Antes do tratamento com ABDOC (Pré), tratamento com ABDOC (Trat) e após o tratamento com ABDOC (Pós). Resultados expressos como média  $\pm$  desvio padrão. \* $p < 0.05$  quando comparado o Pré vs Pós (ANOVA e teste complementar de Tukey).



**Figura 5.** Percentual de hematócrito (%) de 53 pacientes tratados com ABDOC. Antes do tratamento com ABDOC (Pré), tratamento com ABDOC (Trat) e após o tratamento com ABDOC (Pós). Resultados expressos como média  $\pm$  desvio padrão. \* $p < 0.05$  quando comparado o Pré vs Tratamento. # $p < 0.05$  quando comparado Pré vs Pós (ANOVA e teste complementar de Tukey).





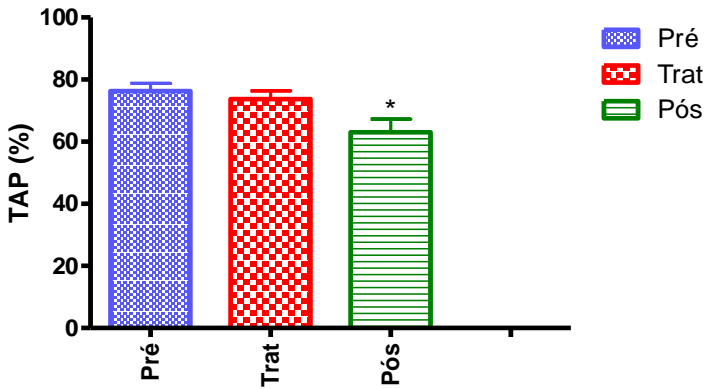
**Figura 6.** Número de hemácias (milhões/mm<sup>3</sup>) de 53 pacientes tratados com ABDOC. Antes do tratamento com ABDOC (Pré), tratamento com ABDOC (Trat) e após tratamento com ABDOC (Pós). Resultados expressos como média  $\pm$  desvio padrão. \*\*P < 0.05 para comparação do Pré vs Tratamento. #P < 0.05 para comparação do Pré vs Pós (ANOVA e teste complementar de Tukey).

Na análise dos números de leucócitos totais (mm<sup>3</sup>), não foram observadas diferenças estatísticas na comparação entre os períodos Pré (5710,5  $\pm$  5425,9 mm<sup>3</sup>, n=53), Tratamento (5831,2  $\pm$  5812,5 mm<sup>3</sup>, n=53) e Pós (7249,6  $\pm$  9434,1 mm<sup>3</sup>, n=27).

Ainda em relação aos parâmetros hematológicos, não foram observadas diferenças significativas, entre os diferentes períodos avaliados, também para o parâmetro plaquetas: Pré (178,4  $\pm$  136,6 mil/mm<sup>3</sup>, n=53), Tratamento (169,9  $\pm$  133,3 mil/mm<sup>3</sup>, n=53) e Pós (178,4  $\pm$  136,6 mil/mm<sup>3</sup>, n=43).

A Figura 7 mostra os resultados do tempo de atividade de protrombina (TAP) em percentual dos pacientes antes, durante e após o tratamento com ABDOC. Foi possível observar que houve diferença significativa quando comparada a atividade nos períodos Pré (76,3  $\pm$  16,1%, n=41) e Pós (63,1  $\pm$  19,2%, n=21). Porém, não houve diferença estatística entre os períodos Pré e Tratamento (73,7  $\pm$  17,2 %, n=41) e períodos Tratamento e Pós.

Também não foi observada diferença estatística na análise da relação D/N (D plasma desconhecido e N plasma normal) do tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA) entre os períodos Pré (1,3  $\pm$  0,5, n=41), Tratamento (1,3  $\pm$  0,5, n=41) e Pós (1,4  $\pm$  0,6, n=21).

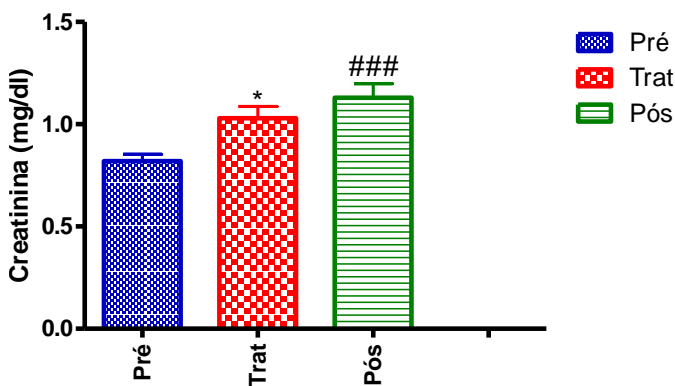


**Figura 7.** Resultados do tempo de atividade de protrombina (TAP) em percentual de 53 pacientes tratados com ABDOC. Antes do tratamento com ABDOC (Pré), tratamento com ABDOC (Trat) e após o tratamento com ABDOC (Pós). Resultados expressos como média  $\pm$  desvio padrão. \* $P < 0.05$  para comparação do Pré vs Pós (ANOVA e teste complementar de Tukey).

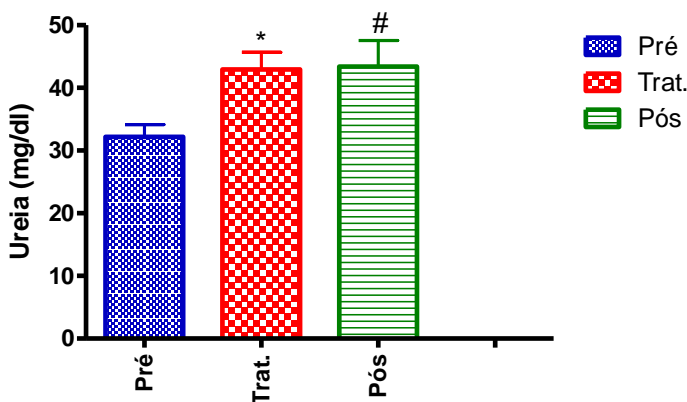
### 5.2.2 Parâmetros Bioquímicos

A creatinina sérica dos pacientes aumentou significativamente após o início da terapia com ABDOC. Este fato pode ser observado quando comparados os períodos Pré ( $0.8 \pm 0,2$  mg/dl,  $n=53$ ) e Tratamento ( $1,0 \pm 0,4$  mg/dl,  $n=53$ ) e os períodos Pré e Pós ( $1,1 \pm 0,4$  mg/dl,  $n=43$ ). Contudo, não foi obtida diferença estatística entre os períodos Tratamento e Pós ( $1,1 \pm 0,4$  mg/dl,  $n=43$ ), apesar da contínua elevação observada após tratamento (Figura 8).

A Figura 9 demonstra o aumento da concentração da ureia sérica após o início do tratamento com ABDOC que ocorreu paralelamente à creatininemia. Foi observada diferença significativa quando comparados os períodos Pré ( $32,2 \pm 14,3$  mg/dl,  $n=53$ ) e Tratamento ( $42,9 \pm 19,9$  mg/dl,  $n=53$ ) e os períodos Pré e Pós ( $43,4 \pm 27,3$  mg/dl,  $n=43$ ). Além disso, também não foi observada diferença estatística entre os períodos Tratamento e Pós.

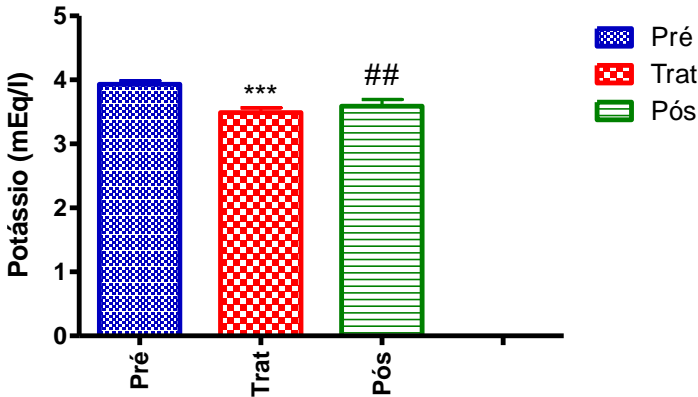


**Figura 8.** Concentração de creatinina (mg/dl) de 53 pacientes tratados com ABDOC. Antes do tratamento com ABDOC (Pré), tratamento com ABDOC (Trat) e após o tratamento com ABDOC (Pós). Resultados expressos como média  $\pm$  desvio padrão. \*  $P < 0.05$  para comparação do Pré vs Tratamento. ###  $P < 0.05$  para comparação do Pré vs Pós (ANOVA e teste complementar de Tukey).

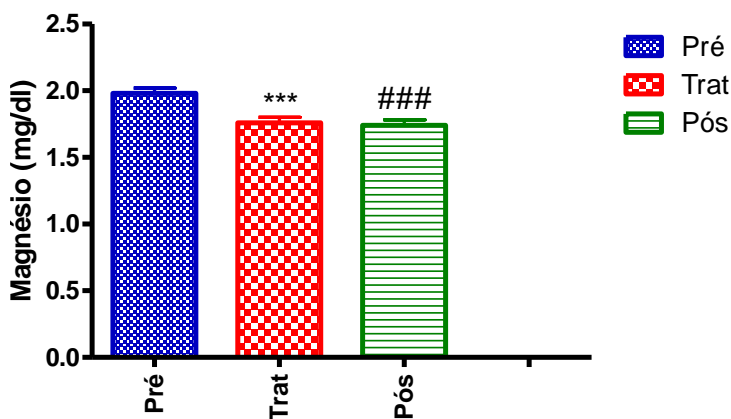


**Figura 9.** Concentração de ureia (mg/dl) de 53 pacientes tratados com ABDOC. Antes do tratamento com ABDOC (Pré), tratamento com ABDOC (Trat) e após o tratamento com ABDOC (Pós). Resultados expressos como média  $\pm$  desvio padrão. \*  $P < 0.05$  para comparação do Pré vs Tratamento. #  $P < 0.05$  para comparação do Pré vs Pós (ANOVA e teste complementar de Tukey).

As concentrações dos parâmetros potássio e magnésio séricos diminuíram após início do tratamento com ABDOC, apesar da terapia eletrolítica administrada aos pacientes (Figuras 10 e 11). Em relação ao potássio, observou-se diferença significativa quando comparados os períodos Pré ( $3,9 \pm 0,4$  mEq/l,  $n=53$ ) e Tratamento ( $3,5 \pm 0,5$  mEq/l,  $n=53$ ) e Pré e Pós ( $3,6 \pm 0,7$  mEq/l,  $n=43$ ). Entretanto, o mesmo não foi observado entre os períodos Tratamento e Pós. Para o parâmetro magnésio, foram observadas diferenças significativas entre os períodos Pré ( $2,0 \pm 0,3$  mg/dl,  $n=52$ ) e Tratamento ( $1,8 \pm 0,3$  mg/dl,  $n=52$ ) e Pré e Pós ( $1,7 \pm 0,3$  mg/dl,  $n=43$ ). Da mesma forma, não foi observada diferença estatística entre os períodos Tratamento e Pós.

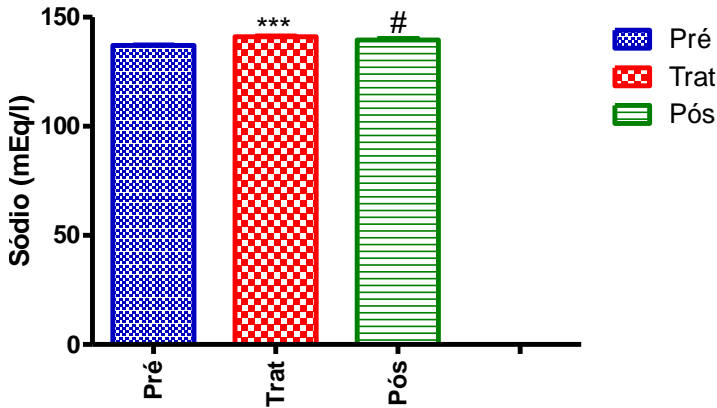


**Figura 10.** Concentração de potássio (mEq/l) de 53 pacientes tratados com ABDOC. Antes do tratamento com ABDOC (Pré), tratamento com ABDOC (Trat) e após o tratamento com ABDOC (Pós). Resultados expressos como média  $\pm$  desvio padrão. \*\*\* $P < 0.05$  para comparação do Pré vs Tratamento. ## $P < 0.05$  para comparação do Pré vs Pós. (ANOVA e teste complementar de Tukey).



**Figura 11.** Concentração de magnésio (mg/dl) de 53 pacientes tratados com ABDOC. Antes do tratamento com ABDOC (Pré), tratamento com ABDOC (Trat) e após o tratamento com ABDOC (Pós). Resultados expressos como média  $\pm$  desvio padrão. \*\*\*  $P < 0.05$  para comparação do Pré vs Tratamento. ###  $P < 0.05$  para comparação do Pré vs Pós. (ANOVA e teste complementar de Tukey).

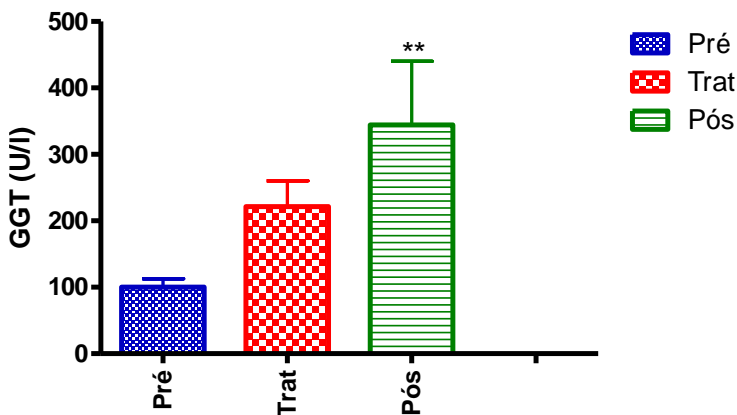
A análise do sódio sérico (Figura 12) apresentou diferenças significativas entre os períodos Pré ( $137,0 \pm 4,3$  mEq/l,  $n=53$ ) e Tratamento ( $141,0 \pm 5,4$  mEq/l,  $n=53$ ) e Pré e Pós ( $139,6 \pm 6,4$  mEq/l,  $n=43$ ). Na comparação entre os períodos Tratamento e Pós não houve diferença estatística.



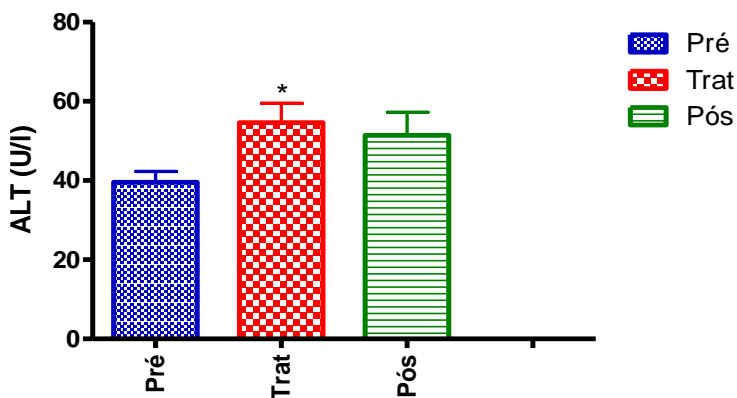
**Figura 12.** Concentração do sódio (mEq/l) de 53 pacientes tratados com ABDOC. Antes do tratamento com ABDOC (Pré), tratamento com ABDOC (Trat) e após o tratamento com ABDOC (Pós). Resultados expressos como média  $\pm$  desvio padrão. \*\*\*  $P < 0.05$  para comparação do Pré vs Tratamento. #  $P < 0.05$  para comparação do Pré vs Pós. (ANOVA e teste complementar de Tukey).

A concentração de cálcio sérico dos 53 pacientes não foi modificada significativamente pelo tratamento com ABDOC conforme as concentrações médias Pré ( $8,1 \pm 0,9$  mg/dl,  $n=43$ ), Tratamento ( $8,2 \pm 1,1$  mg/dl,  $n=42$ ) e Pós ( $8,1 \pm 0,8$  mg/dl,  $n=22$ ). A concentração sérica de ácido úrico também não sofreu alteração pelo tratamento com ABDOC conforme as concentrações médias Pré ( $3,7 \pm 2,2$  mg/dl,  $n=22$ ), Tratamento ( $3,1 \pm 1,5$  mg/dl,  $n=22$ ) e Pós ( $3,4 \pm 2,0$  mg/dl,  $n=10$ ).

As atividades das enzimas séricas GGT e ALT aumentaram após o início do tratamento com ABDOC. A Figura 13 mostra o aumento significativo da GGT quando foram comparados os períodos Pré ( $100,1 \pm 77,3$  U/l,  $n=37$ ) e Pós ( $344,3 \pm 383,9$  U/l,  $n=16$ ), mas não entre os períodos Pré e Tratamento ( $221,3 \pm 236,6$  U/l,  $n=37$ ) ou entre os períodos Tratamento e Pós. A Figura 14 mostra que houve aumento significativo também na atividade da ALT sérica entre os períodos Pré ( $39,6 \pm 19,0$  U/l,  $n=49$ ) e Tratamento ( $54,6 \pm 34,1$  U/l,  $n=49$ ). Porém, o mesmo não foi observado nas comparações entre os períodos Pré e Pós ( $51,5 \pm 28,8$  U/l,  $n = 25$ ) e Tratamento e Pós.



**Figura 13.** Atividade enzimática da gama glutamiltransferase (GGT) em U/l de 53 pacientes tratados com ABDOC. Antes do tratamento com ABDOC (Pré), tratamento com ABDOC (Trat) e após tratamento com ABDOC (Pós). Resultados expressos como média  $\pm$  desvio padrão. \*\*  $P < 0.05$  para comparação do Pré vs Pós. (ANOVA e teste complementar de Tukey).



**Figura 14.** Atividade enzimática da alanina aminotransferase (ALT) em U/l de 53 pacientes tratados com ABDOC. Antes do tratamento com ABDOC (Pré), tratamento com ABDOC (Trat) e após tratamento com ABDOC (Pós). Resultados expressos como média  $\pm$  desvio padrão. \*  $P < 0.05$  para comparação do Pré vs Tratamento (ANOVA e teste complementar de Tukey).

Foi observado que a atividade da aspartato aminotransferase (AST) não foi alterada após início do tratamento com ABDOC conforme as atividades médias dos 53 pacientes nos períodos Pré ( $31,9 \pm 18,2$  U/l,  $n=50$ ), Tratamento ( $41,1 \pm 22,5$  U/l,  $n=50$ ) e Pós ( $31,9 \pm 18,2$  U/l,  $n=50$ ).

A concentração sérica de bilirrubina total não alterou significativamente quando comparados os períodos Pré ( $0,8 \pm 0,6$  mg/dl,  $n=42$ ), Tratamento ( $0,7 \pm 0,4$  mg/dl,  $n=42$ ) e Pós ( $0,8 \pm 0,7$  mg/dl,  $n=16$ ). O mesmo foi observado na concentração da bilirrubina indireta dos pacientes comparando-se os períodos Pré ( $0,4 \pm 0,3$  mg/dl,  $n=42$ ), Tratamento ( $0,4 \pm 0,2$  mg/dl,  $n=42$ ) e Pós ( $0,3 \pm 0,2$  mg/dl,  $n=16$ ). A análise estatística das concentrações séricas de bilirrubina direta também não foi significativa em nenhuma das comparações entre os períodos Pré ( $0,2 \pm 0,2$  mg/dl,  $n=42$ ), Tratamento ( $0,3 \pm 0,3$  mg/dl,  $n=42$ ) e Pós ( $0,3 \pm 0,2$  mg/dl,  $n=16$ ).

Também foi analisada a atividade da fosfatase alcalina (FA) antes ( $182,4 \pm 127,0$  U/l,  $n=39$ ), durante ( $225,8 \pm 134,1$  U/l,  $n=40$ ) e após ( $222,0 \pm 144,8$  U/l,  $n=20$ ) o tratamento com ABDOC e não foram observadas diferenças significativas. Da mesma forma, para a atividade da desidrogenase láctica Pré ( $335,6 \pm 201,2$  U/l,  $n=32$ ), Tratamento ( $443,6 \pm 287,6$  U/l,  $n=32$ ) e Pós ( $280,0 \pm 178,0$  U/l,  $n=14$ ) também não foi observada diferença significativa nas comparações entre os períodos.

### **5.3 Estimativa do Custo Médio da Terapia dos Pacientes Tratados com ABDOC**

#### **5.3.1 Custo Unitário**

A estimativa do custo médio por dia da terapia com a ABDOC foi realizada por meio da pesquisa do custo unitário dos fármacos (utilizados para minimizar os efeitos adversos inerentes à infusão com ABDOC, da terapia hidroeletrólítica e de ABDOC) e exames laboratoriais (hematológicos, microbiológicos e bioquímicos) que são descritos detalhadamente nas Tabelas 13 e 14. Os resultados são apresentados em reais (moeda nacional) e referentes ao mês de fevereiro de 2010.



**Tabela 13-** Custo unitário dos fármacos

<b>Fármacos</b>	<b>Custo Unitário (R\$)</b>	<b>Fármacos</b>	<b>Custo Unitário (R\$)</b>
ABDOC 50 mg/ml – fr. amp. 10 ml	12,33	Dexametasona 4 mg/cp	0,36
ABCL 5mg/ml – fr. amp. 20 ml	1272,72	Petidina - 50mg/ml - amp. 2ml	0,96
KCl 19,1% - amp. 10 ml	0,12	Paracetamol 500 mg/cp	0,02
MgSO <sub>4</sub> 50% - amp. 10 ml	0,42	Dipirona 500 mg/ml - fr. 20 ml	0,29
SG 5% - fr. 500 ml	2,06	Hidrocortisona 100 mg/ ml – amp. 2 ml	0,78
NaCl 0,9% - fr. 500 ml	2,02	Dexclorfeniramina 2 mg/cp	0,02
NaCl 20% - amp. 10 ml	0,13	Prometazina 25 mg /ml – amp. 2 ml	0,45

Os resultados estão apresentados em reais (R\$) e são referentes a fevereiro de 2010, conforme Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina e Hospital Celso Ramos, ABDOC: Anfotericina B – desoxicolato de sódio. ABCL: Anfotericina B – complexo lipídico. KCl: Cloreto de potássio. MgSO<sub>4</sub>: Sulfato de magnésio. NaCl: Cloreto de Sódio. SG: Solução Glicosada.

**Tabela 14-** Custo unitário dos exames laboratoriais.

Exames Laboratoriais	Exames Laboratoriais	
Hemograma completo	4,11	Creatinina
Hemoglobina	3,51	Potássio
Hematócrito	1,53	Ureia
TT	2,73	Sódio
TTPA	5,79	Cálcio
TAP	2,73	Bilirrubina
Bacterioscopia	2,80	AST
Baciloscopia	4,20	ALT
Cultura	4,33	LDH
Hemocultura	10,25	GGT
Látex para GERMES Comuns	1,89	FA
		1,85
		1,85
		1,85
		1,85
		1,85
		2,01
		2,01
		2,01
		3,68
		3,51
		2,01

Os resultados estão apresentados em reais (R\$) e são referentes a fevereiro de 2010, conforme Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina. TT: Tempo de trombina. TTPA: Tempo de tromboplastina parcial ativada. TAP: Tempo de atividade de protrombina . AST: Aspartato aminotransferase. ALT: Alanina aminotransferase. LDH: Lactato desidrogenase. GGT: Gama glutamiltransferase. FA: Fosfatase alcalina.

### 5.3.2 Estimativa do Custo Médio por Dia da Terapia dos Pacientes Tratados com ABDOC no Período de Janeiro a Dezembro de 2008

Os resultados da estimativa do custo médio por dia em R\$ da terapia com ABDOC estão representados na Tabela 15. Como pode ser observado, não houve diferença significativa entre os custos médios por dia da ABDOC, dos fármacos administrados previamente e posteriormente à infusão (fármacos da terapia complementar - FTC), terapia hidroeletrólítica e custo médio final entre os diferentes grupos de estudo. Por outro lado, o custo médio dos exames laboratoriais mostrou-se significativamente diferente quando foi comparado o grupo I com o grupo II ( $9,87 \pm 3,22$  R\$,  $n=23$  vs  $16,95 \pm 4,71$  R\$,  $n=11$ ) e grupo I com o grupo III ( $9,87 \pm 3,22$  R\$,  $n=23$  vs  $15,01 \pm 6,96$  R\$,  $n=11$ ).

Percentualmente os custos médios por dia da formulação de ABDOC representaram 39,0, 33,7, 41,1 e 34,8% do custo direto médio final para os grupos I, II, III e IV, respectivamente. Os custos médios por dia dos FTC à infusão representaram aproximadamente 6,0, 3,5, 4,4 e 5,5%, a terapia hidroeletrólítica 32,7, 27,5, 37,6 e 29,4% e os exames laboratoriais 26,2, 36,6, 37,6 e 33,0% do custo médio final para os grupos I, II, III e IV, respectivamente. Juntos os custos médios por dia dos FTC à infusão, da terapia hidroeletrólítica e dos exames laboratoriais representaram mais da metade do custo médio final para todos os grupos (I, II, III e IV) correspondendo a 64,9, 67,6, 79,5 e 67,9%, respectivamente.

O custo médio por dia com ABDOC na terapia empírica (TE) e na terapia para infecção fúngica (IF) apresentou diferença significativa ( $16,03 \pm 4,14$  R\$,  $n=22$  vs  $14,60 \pm 0,93$  R\$,  $n=31$ ,  $p < 0,05$  no teste  $t$  não pareado (Tabela 16). Da mesma forma foi observada diferença significativa entre a TE e a IF no custo dos fármacos administrados aos efeitos adversos inerentes à infusão ( $1,43 \pm 1,05$  R\$,  $n=17$  vs  $2,18 \pm 1,20$  R\$,  $n=26$ ,  $p < 0,05$  no teste  $t$  não pareado), para os exames laboratoriais ( $16,12 \pm 4,79$  R\$,  $n=22$  vs  $10,76 \pm 5,02$  R\$,  $n=31$ ,  $p < 0,05$  no teste  $t$  não pareado) e para o total da terapia ( $44,00 \pm 8,39$  R\$,  $n=22$  vs  $38,04 \pm 9,24$  R\$,  $n=31$ ,  $p < 0,05$  no teste  $t$  não pareado). Não foi observada diferença significativa quando comparado o custo da terapia hidroeletrólítica na TE e IF ( $11,25 \pm 5,24$  R\$,  $n=21$  vs  $11,59 \pm 6,60$  R\$,  $n=29$ ).

**Tabela 15-** Estimativa do custo médio por dia da terapia com ABDOC.

	<b>Grupo I (n = 23)</b>	<b>Grupo II (n = 11)</b>	<b>Grupo III (n = 11)</b>	<b>Grupo IV (n = 8)</b>	<b>Geral (n = 53)</b>
ABDOC/dia (R\$)	14,68 ± 1,08	15,60 ± 3,85	16,42 ± 4,58	14,46 ± 0,17	15,20 ± 1,08
FTC à infusão com ABDOC/dia (R\$)	2,26 ± 1,27	1,61 ± 1,05	1,75 ± 0,98	1,89 ± 1,07	1,98 ± 1,14
Terapia Hidroeletrolítica/dia (R\$)	12,30 ± 5,65	12,72 ± 3,54	7,63 ± 5,49	12,22 ± 8,90	11,45 ± 6,01
Exames Laboratoriais/dia (R\$)	9,87 ± 3,22	16,95 ± 4,71###	15,01 ± 6,96*	13,72 ± 5,74	12,99 ± 5,56
Custo médio final/dia (R\$)	37,95 ± 7,47	46,03 ± 8,94	40,48 ± 9,04	41,58 ± 12,08	40,70 ± 9,16

Os resultados estão apresentados em média e desvio padrão por dia em reais (R\$) por grupo de estudo. **n** = número de pacientes estudados por grupo. ABDOC = anfotericina B – desoxicolato de sódio. FTC = fármacos da terapia complementar. \* P < 0,05 para comparação do grupo I vs grupo III. ### para comparação do grupo I vs grupo II (ANOVA e teste complementar de Tukey).

Percentualmente os custos médios por dia da ABDOC representaram 36,4 e 34,8% do custo médio final da TE e IF, respectivamente. Os custos médios por dia dos FTC à infusão representaram aproximadamente 3,2 e 5,7%, a terapia hidroeletrólítica 25,6 e 30,5%, e os exames laboratoriais 36,6 e 28,3% do custo médio final da TE e IF, respectivamente. Juntos os custos médios por dia dos FTC à infusão, da terapia hidroeletrólítica e dos exames laboratoriais representaram mais da metade do custo médio final tanto para TE quanto IF correspondendo a 65,5 e 64,5%, respectivamente.

**Tabela 16-** Estimativa do custo médio por dia da terapia empírica (TE) e das infecções fúngicas (IF) tratadas com ABDOC.

	<b>TE</b>	<b>IF</b>
<b>ABDOC</b>	<b><i>n</i> = 22</b>	<b><i>n</i> = 31</b>
Custo médio/dia (R\$)	16,03 ± 4,14	14,60 ± 0,93*
<b>FTC à infusão de AB</b>	<b><i>n</i> = 17</b>	<b><i>n</i> = 26</b>
Custo médio/dia (R\$)	1,43 ± 1,05	2,18 ± 1,20
<b>Terapia hidroeletrólítica</b>	<b><i>n</i> = 21</b>	<b><i>n</i> = 29</b>
Custo médio/dia (R\$)	11,25 ± 5,24	11,59 ± 6,60
<b>Exames Laboratoriais</b>	<b><i>n</i> = 22</b>	<b><i>n</i> = 31</b>
Custo médio/dia (R\$)	16,12 ± 4,79	10,76 ± 5,02*
<b>Total da Terapia</b>	<b><i>n</i> = 22</b>	<b><i>n</i> = 31</b>
Custo direto médio final/dia (R\$)	44,00 ± 8,39	38,04 ± 9,24*

Os resultados apresentados em média ± desvio padrão por dia em reais (R\$). *n* = número de pacientes estudados por grupo. ABDOC: Anfotericina B – desoxicolato de sódio. FTC: Fármacos da terapia complementar. IF: Infecções fúngicas. TE: Terapia empírica. \* *P* < 0.05 quando comparado TE versus IF (teste t não pareado).

## 6 DISCUSSÃO

A AB tem sido utilizada na terapia antifúngica há mais de 50 anos e permanece o fármaco mais utilizado no tratamento das infecções fúngicas invasivas, particularmente em pacientes imunodeprimidos (LUMBRERAS; LIZASOAIN; AGUADO, 2003; CHEN; SORRELL, 2007), mas também em imunocompetentes e em situações especiais, como neuromicoses ou na ausência de outro fármaco eficaz (MARTINEZ, 2006). A toxicidade da ABDOC é conhecida de longa data, fato que pode justificar a escassez na literatura brasileira, de informações quantitativas e qualitativas atuais sobre a terapia, a toxicidade e o custo. Desta forma o presente trabalho apresenta informações sobre a terapia com ABDOC com intuito de auxiliar na escolha terapêutica antifúngica.

Os 53 pacientes incluídos neste estudo eram considerados de alto risco para adquirir infecções fúngicas superficiais e invasivas, condição esta coerente com a doença de base observada nos prontuários (HIV, leucemia, câncer, pneumonia comunitária e nosocomial, gastroplastia, sepse, infecção do trato urinário, diabetes). Esta inter-relação já foi relatada em um estudo que observou que pacientes com linfoma de Hodgkin e não – Hodgkin, mieloma múltiplo, leucemia mielóide, linfoblástica e linfocítica apresentaram alterações no sistema imune celular e humoral aumentando o risco de infecção por *Cryptococcus* spp. *Candida* spp. e *Aspergillus* spp. (SHARMA; LOKESHWAR, 2005).

A utilização de ABDOC como terapia empírica foi justificada principalmente por diminuir aproximadamente 80% a incidência de IFI, principalmente as causadas por *Aspergillus* spp. e *Candida* spp. (LÓPEZ-MEDRANO et al., 2005) e diminuir a mortalidade em torno de 23 a 45% entre pacientes imunodeprimidos (FORREST; WALSH, 2004; SHARMA; LOKESHWAR, 2005). Provavelmente por este motivo observamos que a terapia empírica com ABDOC foi utilizada em mais da metade do total dos pacientes avaliados (73,6%), predominando nos pacientes com leucemia categorizados como grupo II (90,9%). Resultado similar foi observado por Bates e colaboradores em 2001, onde a terapia empírica predominou (64,3%) entre os 231 pacientes tratados com ABDOC. Esta prática reside na dificuldade em diagnosticar IFI (WALSH, et al., 1999; CAGNONI, 2002) e no fato de pacientes acometidos por leucemia frequentemente enfrentarem o quadro de neutropenia febril não responsiva a antibioticoterapia

(LUMBRERAS; LIZASOAIN; AGUADO, 2003). Em 1982, Pizzo e colaboradores, conduziram um estudo randomizado com 50 pacientes neutropênicos que permaneceram febris por 7 dias, apesar do tratamento com antibióticos. Os resultados demonstraram rápida diminuição da febre e do número de IF entre aqueles que receberam ABDOC (Revisado por BLYTH; PALASANTHIRAN; O'BRIEN, 2007).

No presente estudo não foi possível avaliar o tempo de espera para o início da terapia empírica com ABDOC por falta de registro nos prontuários, todavia, esta decisão pode variar entre diferentes instituições. Há relatos de início da terapia com AB após 7 dias de administração de antibióticos, e após 3 a 4 dias de febre persistente (revisado por WINGARD; LEATHER, 2004). Mais recentemente, foi proposto que são condições para início da terapia empírica com AB ou outro antifúngico a ocorrência de neutropenia e febre por mais de 4 dias, sem resposta a antibióticos (ALONSO et al., 2009). Esta diversidade de dados sugere a necessidade de um protocolo para terapia empírica antifúngica (WINGARD; LEATHER, 2004) e de registro nos prontuários dos pacientes do HU-UFSC.

Em nosso estudo, os 26,4% dos casos de IF confirmada pela identificação dos agentes causais antes do início da terapia empírica com ABDOC e que aumentou para 67,9% depois do início foram considerados satisfatórios, uma vez que foi relatado o baixo índice de identificação do agente associado a IF suspeitas (ROMÁ-SÁNCHEZ et al., 2008). Contudo, Quinteros e colaboradores (2010) demonstraram que entre 39 pacientes tratados com ABDOC, 16 (41%) casos tiveram o agente causal identificado e a IF confirmada.

Entre as IF que constituem indicações primárias de terapia com anfotericina B estão os casos de criptococose, aspergilose, histoplasmose, blastomicose, fusariose e coccidioidomicose e infecções disseminadas por *Candida* spp., principalmente as resistentes a triazóis (MARTINEZ, 2006; CHANDRASEKAR, 2008). Observamos que o *Cryptococcus neoformans* foi o fungo mais isolado entre os 53 pacientes (37,4%) e prevaleceu (82,6%) nos pacientes com HIV (grupo I). Segundo Bicanic e colaboradores (2005), a criptococose continua aumentando em algumas regiões da África e da Ásia. E de acordo com o guia de tratamento da criptococose de 2010 da Sociedade Americana de Doenças Infecciosas estima-se que o número global de HIV associada à criptococose aproxima-se de 1 milhão de casos por ano no mundo (PERFECT et al., 2010). No entanto, ainda em 2000, Manfredi e Chiodo constataram que com a disponibilidade da terapia antiretroviral para o tratamento da síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), ocorreu

uma tendência à diminuição de algumas infecções especialmente a criptococose. Porém, a Sociedade Americana de Doenças Infecciosas justifica que este fato é observado em países mais desenvolvidos devido ao maior acesso aos medicamentos. Apesar dos poucos estudos brasileiros de prevalência de infecções fúngicas, também foi observada uma diminuição da criptococose após a introdução da terapia antiretroviral (GUIMARÃES, 2000). Contudo, ainda é considerada importante pela morbi-mortalidade (PAPPALARDO et al., 2009), principalmente quando acomete o SNC, que é a forma mais comum de criptococose extrapulmonar (JONG et al., 2008), e a segunda infecção oportunistica do SNC mais frequente no Brasil segundo o Ministério da Saúde (BRASIL, 2004; VIDAL et al., 2005; OLIVEIRA et al., 2006).

Em estudo com 16 pacientes leucêmicos sob quimioterapia entre os anos de 2002 a 2006 foram identificadas as espécies *Candida albicans*, *Aspergillus* spp. e *Candida* “não-albicans” em 3, 5 e 8 pacientes, respectivamente (HAHN-AST et al., 2010). No presente estudo, incluindo também outras doenças de base, os mesmos microrganismos foram identificados como responsáveis pelas IF tratadas com ABDOC, todavia com frequência distinta.

Ainda neste sentido, as espécies de *Candida* identificadas em relação ao total de *Candida* spp. isolada foram relativamente poucas, sugerindo que a frequência das espécies não seja fidedigna. Contudo, corroborando com a literatura, observamos maior frequência de *Candida albicans*. Segundo revisão de Ruan e Hsueh (2009) *Candida albicans* é a espécie de *Candida* mais frequente e importante que causa candidemia mundialmente, sendo responsável por mais de 50% dos casos de candidíase e, segundo Flückiger e colaboradores (2006), por mais de um terço das candidíases invasivas. Este fato também foi observado em análise retrospectiva epidemiológica de infecções sistêmicas por *Candida* realizada por Tan e colaboradores (2008) em três hospitais de Singapura. Os autores demonstraram que apesar do aumento no índice de IFI por *Candida* “não-albicans”, a *Candida albicans* foi isolada em 37% das espécies de *Candida* identificadas. Resultados semelhantes foram observados por Barberino e colaboradores (2006) através da avaliação de IF sistêmicas por *Candida* em um hospital de Salvador no Brasil, onde das 25 IF sistêmicas por espécies de *Candida* identificadas, 14 foram por *Candida albicans*.



## 6.1 Interação Farmacológica

Os antifúngicos são frequentemente prescritos para pacientes criticamente enfermos que recebem inúmeros medicamentos simultaneamente. A AB administrada concomitantemente a outros medicamentos pode interagir farmacologicamente de forma primária através da redução da eliminação renal e ou aumento da toxicidade (GUBBINS; HELDENBRAND, 2009). Geralmente, os antibióticos são os medicamentos mais associados (WINGARD et al., 1999; BATES et al., 2001; BERDICHEVSKI et al., 2006). No entanto, observamos também a associação com antivirais (aciclovir) e antiretrovirais (ATRV).

Não observamos a utilização de outros antifúngicos concomitantemente a ABDOC. Porém, 11 (20,8%) dos 53 pacientes foram tratados com fluconazol anteriormente à terapia com ABDOC. O fluconazol é um composto triazólico, com espectro de ação limitado, mas considerado como alternativo para IFI. (CHEN et al., 2006), Apresentou efeito contra espécies dos gêneros *Cryptococcus*, *Histoplasma*, *Paracoccidioides* e *Candida*, principalmente *Candida albicans*, e resistência pelas espécies *Candida krusei* e *Candida glabrata* (MOYSÉS NETO; FIGUEIREDO, 1996). Para os pacientes dos grupos II, III, e IV com suspeita de IF ou IF confirmada, os quais se mostraram neutropênicos febris ou neutropênicos não febris, o guia de tratamento de candidíases de 2009 da Sociedade Americana de Doenças Infecciosas preconiza o fluconazol como terapia profilática e empírica. Esta Sociedade considerou que triagens clínicas demonstraram eficácia do fluconazol comparável à ABDOC, principalmente no que diz respeito à candidemias (PAPPAS et al., 2009).

Poucas informações a respeito da combinação dos dois fármacos foram encontradas na literatura e ainda são controversas. Méan; Marchetti e Calandra (2008) descreveram um estudo que demonstrou superioridade da terapia combinada sobre a monoterapia com AB em pacientes não neutropênicos com candidemia. No entanto, em estudo com modelo experimental de aspergilose, a combinação do fluconazol com AB mostrou-se antagonística, fato que segundo Catalán e Montejo (2006) pode induzir resistência à AB.

Além disso, o fluconazol é um fármaco com alto potencial em produzir interação farmacológica com outros medicamentos (KAUFFMAN, 2001; CHEN et al., 2006), principalmente por atuar pela via do sistema citocromo P-450, via comum a inúmeros fármacos

(YARALI et al., 2008). Também pode causar elevação de enzimas hepáticas refletindo em alguns casos no desencadeamento de hepatite grave (LUMBRERAS, LIZASOAIN, AGUADO, 2003). A hepatotoxicidade é um efeito adverso que pode ocorrer com ABDOC e segundo Park e colaboradores (2006) em proporção similar aos triazóis. Assim, a terapia combinada do fluconazol e ABDOC deve ser desencorajada.

A utilização prévia e concomitante do aciclovir foi observada em 3 (5,7%) e 5 (9,4%) dos 53 pacientes, respectivamente (Tabela 7). A observação de disfunção renal nos pacientes que estavam sendo tratados com ABDOC influenciou a interrupção da terapia com aciclovir em 2 pacientes. Apesar da nefrotoxicidade e dos relatos de insuficiência renal aguda pelo aciclovir (COSTA; MOYSÉS NETO; VIEIRA NETO, 1998; NETO; OLIVEIRA; PESTANA, 2007), não foi possível afirmar se a nefrotoxicidade ocorreu devido à interação entre ABDOC e aciclovir ou à um deles isoladamente. No entanto, o potencial nefrotóxico do aciclovir foi relacionado à via intravenosa (NETO; OLIVEIRA; PESTANA, 2007), não utilizada nestes pacientes. Além disso, ambos os pacientes utilizaram também outros fármacos como, por exemplo, antibióticos.

A introdução na prática clínica de fármacos ATRV cada vez mais potentes e eficazes no tratamento da infecção pelo HIV, tem conduzido ao aumento da incidência de nefrotoxicidade por estes fármacos (NETO; OLIVEIRA; PESTANA, 2007). Desta forma, a combinação terapêutica destes com outros fármacos nefrotóxicos, incluindo a ABDOC, pode resultar em sinergismo e aumento do risco de lesão renal (NAUGHTON, 2008). O uso concomitante de ATRV e ABDOC foi observado em 6 (11,3%) dos 53 pacientes avaliados, todos pertencentes ao grupo I (HIV). Destes, a nefrotoxicidade relacionada à ABDOC foi registrada em 2 prontuários e em nenhum momento co-associada à terapia com ATRV. Provavelmente porque os mesmos já estavam utilizando ATRV antes mesmo da internação quando apresentavam estado clínico renal estável. Além disso, nestes pacientes em que se observou o aparecimento de dano renal durante a terapia com o ABDOC, a terapia não foi interrompida, prática comum nestes casos. Ainda, nestes pacientes o tempo da terapia com ABDOC foi prolongado, o que é condição de risco para o desenvolvimento de nefrotoxicidade pela ABDOC (QUINTEROS et al 2010). Adicionalmente, segundo Neto, Oliveira e Pestana (2007), o grau de nefrotoxicidade dos fármacos ATRV é distinto entre eles.

Os ATB são considerados os fármacos potencialmente nefrotóxicos com maior probabilidade em agravar a nefrotoxicidade induzida por ABDOC, quando administrados concomitantemente. Berdichevski e colaboradores em 2006 estabeleceram a incidência e a gravidade da disfunção renal em pacientes com função renal normal e não gravemente doentes tratados com AB. Os autores observaram que, apesar da doença de base estar associada ao desenvolvimento de insuficiência renal aguda, esta só foi observada nos pacientes que fizeram uso de ATB. No entanto, no presente estudo, observamos que os ATB foram os fármacos mais frequentemente (90,6%) administrados de forma simultânea à ABDOC entre os 53 pacientes. Este fato pode ser justificado pela alta frequência de terapia empírica entre os grupos, particularmente no grupo II, onde 100% dos 11 pacientes utilizaram ATB (Tabela 7).

Neste contexto, foram identificados os ATB individualmente e a frequência de utilização dos mesmos entre os 53 pacientes. Os mais frequentes foram sulfametoxazol + trimetropina ( $n = 22 - 41,5\%$ ), vancomicina ( $n = 21 - 39,6\%$ ), meropenem ( $n = 15 - 28,3\%$ ), cefepima ( $n = 12 - 22,6\%$ ) e ceftriaxona ( $n = 7 - 13,2\%$ ). Na literatura entre os ATB mais citados como nefrotóxicos e que costumam aumentar a toxicidade renal induzida pelo ABDOC estão os aminoglicosídeos e as ciclosporinas (KAUFFMAN, 2001; CATALÁN; MONTEJO, 2006). Entre estas duas classes, segundo estudo de Walsh e colaboradores (1999), o risco de nefrotoxicidade foi mais que o dobro quando administrados concomitantemente à ABDOC. Quando estes fármacos, incluindo o vancomicina, foram avaliados independentemente, observou-se que as ciclosporinas aumentavam a incidência de nefrotoxicidade, enquanto os aminoglicosídeos e a vancomicina isolados não (Revisado por: BLYTH; PALASANTHIRAN; O'BRIEN, 2007).

Contudo, a vancomicina tem sido utilizada rotineiramente como segunda opção para neutropenia febril para os pacientes não responsivos à cefepima (BERDICHEVSKI et al., 2006). No presente estudo observamos que este ATB foi mais frequente que as ciclosporinas (cefepima e ceftriaxona) e administrado em alguns casos concomitantemente a outros ATB. Porém, apesar destas ressalvas em nenhum prontuário foi observado relato de prejuízo renal associado à vancomicina, apesar de verificarmos a descontinuidade do uso em diversos prontuários.

O terceiro ATB mais utilizado foi o meropenem (Tabela 8). Este apesar de ser um carbapenêmico, em estudos clínicos apresentou menor toxicidade, inclusive nefrotoxicidade, quando comparado a

outros carbapenêmicos como o imipenem (GALES et al, 2002). Além disso, não foi encontrado na literatura relato de interação entre meropenem e ABDOC. Da mesma forma não foi encontrado relato de interação entre ABDOC e sulfametoxazol+trimetropina, o ATB mais utilizado entre os pacientes deste estudo. No entanto, a conhecida ação sobre as células do ducto coletor cortical renal, local comum a ação tóxica de AB e consequente distúrbio eletrolítico (ex. hipercalemia e hiponatremia) não nos permite descartar tal hipótese (ZIETSE; ZOUTENDIJK; HOORN, 2009).

## **6.2 Efeitos Adversos Relacionados à Terapia com ABDOC**

Efeitos adversos relacionados à infusão como febre, tremores, náuseas, dores de cabeça foram considerados comuns na maioria dos pacientes tratados com ABDOC (KAUFFMAN, 2001; FILIPPIN; SOUZA, 2006). De acordo com revisão de Chen e Sorrell (2007), estes efeitos adversos atingem 50 a 60% do pacientes e geralmente requerem medidas preventivas. Efeitos estes considerados como provável resultado do aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias (interleucinas e prostaglandinas) pelas células do sistema imune inato (MARTINEZ, 2006; LANIADO-LABORÍN; CABRALES-VARGAS, 2009).

Os registros de efeitos adversos relacionados à infusão de ABDOC nos 53 prontuários analisados no presente estudo foram observados em quase metade dos prontuários (Tabela 9). Febre em 21 (39,6%) pacientes e calafrios em 15 (28,3%) foram os predominantes, seguidos de náuseas, cefaleia, rigidez, êmese, taquicardia, dispneia e *rash* cutâneo. Estes achados foram similares aos descritos por vários pesquisadores. Por exemplo, em um estudo que avaliou a terapia com ABDOC em quase 400 pacientes, mais da metade apresentou pelo menos um efeito adverso relacionado à infusão (revisado por LANIADO-LABORÍN; CABRALES-VARGAS, 2009). Uma recente análise retrospectiva de 39 tratamentos com ABDOC, apresentada por Quinteros e colaboradores (2010), também demonstrou que febre, vômito, calafrios e flebite foram os efeitos adversos mais frequentes. Wingard e Leather (2004) também observaram febre e tremores em aproximadamente metade dos pacientes tratados com AB e os demais efeitos com frequência menor.

Contudo, os efeitos adversos inerentes a infusão têm sido motivo de interrupção da terapia com ABDOC (UEHARA et al., 2005), influenciando na decisão pela utilização do fármaco (SHAO; HUANG;

HSUEH, 2006; LANIADO-LABORÍN; CABRALES-VARGAS, 2009). Em nosso estudo observamos que somente êmese foi registrada como motivo de suspensão da administração de ABDOC, procedimento que ocorreu apenas em um tratamento. Segundo Kauffman (2001), a infusão de ABDOC levou ao desenvolvimento frequente de flebite e edema. Ambos os efeitos foram observados nos prontuários, entretanto não houve relato destes estarem diretamente relacionados com a terapia de ABDOC. A dificuldade em avaliar esta relação pode ter ocorrido devido ao fato de ABDOC ser administrada pela mesma via de outros fármacos, o que prejudicou tal confirmação.

A administração de antitérmicos, analgésicos, anti-histamínicos, corticóides e anti-eméticos anteriormente à infusão pode ser frequentemente utilizada como medida preventiva ou no intuito de minimizar os efeitos adversos inerentes a infusão de AB (WINGARD et al., 2000; KAUFFMAN, 2001; CHEN, et al., 2006; CHEN; SORRELL, 2007). Observamos que esta prática foi comum no HU-UFSC onde em 11 dos 53 pacientes não foi identificada a administração da terapia complementar à infusão. As classes de medicamentos mais utilizadas foram os analgésicos, corticóides e anti-histamínicos com predomínio dos fármacos hidrocortisona em 39 (73,6%) pacientes e dipirona em 42 (79,2%), administrados predominantemente 30 minutos antes da infusão da ABDOC (Tabela 11). Em análise retrospectiva Annaloro e colaboradores (2009) observaram que todos os pacientes transplantados (123), que receberam ABDOC como terapia antifúngica empírica, foram submetidos à medicação com anti-histamínico antes da infusão. Adicionalmente, a prática medicamentosa preventiva aos efeitos adversos é recomendação do Formulário Terapêutico Nacional 2008 e Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename) 2006 do Ministério da Saúde (BRASIL, 2008), assim como do Guia de Prevenção e Tratamento de Infecções Oportunistas em Adultos e Adolescentes Infectados pelo HIV de 2009, recomendado pela Sociedade Americana de Doenças Infecciosas (CDC, 2009). Por outro lado, alguns estudos não comprovaram a efetividade deste procedimento (WINGARD; LEATHER 2004). Quinteros e colaboradores (2010) observaram que o uso prévio de corticosteróides não diminuiu reações adversas inerentes a infusão de ABDOC.

Observamos também que solução fisiológica (NaCl 0,9%) foi administrada 30 minutos antes e após a infusão de ABDOC em 19 (35,8%) e 11 (20,7%) dos 53 pacientes, respectivamente. Segundo Holler e colaboradores (2004), Redmond, Dancer e Woods (2007) e o Guia de Prevenção e Tratamento de Infecções Oportunistas em Adultos

e Adolescentes Infectados pelo HIV de 2009 (CDC, 2009), a administração de salina antes da infusão de ABDOC tem sido recomendada para auxiliar na diminuição do desenvolvimento de nefrotoxicidade induzida pela mesma e parece diminuir os efeitos adversos inerentes à infusão.

Além do suporte farmacoterapêutico à infusão de ABDOC, inúmeros estudos defenderam a administração de ABDOC por meio de infusão contínua. Tem sido comprovado que está prática diminui os efeitos adversos inerentes à infusão, assim como a nefrotoxicidade comum ao fármaco (IMHOF; WALTER; SCHAFFNER, 2003; UEHARA, et al., 2005; FALCI, et al., 2010) A menor toxicidade seria decorrente do aumento gradual da dose que reflete em concentrações plasmáticas menores (SHAO; HUANG; HSUEH, 2006). Em um estudo comparativo entre infusão contínua versus 4 horas de infusão de ABDOC, foi observada uma baixa incidência de eventos adversos relacionados à infusão e nefrotoxicidade entre os pacientes que receberam infusão contínua (ERIKSSON, et al., 2001). Em estudo recente, Falci e colaboradores (2010) também comprovaram os benefícios da prática de infusão contínua de AB. Estes autores avaliaram a atividade fungicida e os efeitos tóxicos da ABDOC administrada pelo período de 14 dias em paciente com HIV e neurocriptococose, por meio de infusão rápida (4 horas) e infusão contínua. A função glomerular foi preservada em todos os pacientes que receberam infusão contínua e não foi observada diferença na eficácia da AB entre os grupos.

No presente estudo a infusão de ABDOC foi rápida, entre 2 e 6 horas, o que garante os níveis terapêuticos de AB no sangue e tecido (MARTINEZ, 2006), mas que tem refletido em efeitos adversos frequentes e graves (ERIKSSON; SEIFERT; SCHAFFNER, 2001). Assim, a infusão contínua deve ser considerada uma alternativa para o HU-UFSC, principalmente porque as formulações lipídicas não estão disponíveis ou quando o paciente demonstrar intolerância à ABDOC, justificando a necessidade de um protocolo para sua administração.

Os registros dos efeitos adversos não relacionados à infusão de ABDOC também foram observados nos prontuários (Tabela 10). Entre os mais anotados, a disfunção renal foi presente em pelo menos um terço dos prontuários e hipocalemia, hipercreatinemia, hiperuremia, hipomagnesia também foram registradas. Os efeitos adversos predominaram no grupo I, provavelmente devido à influência de fatores como o estado clínico e a doença de base do paciente, a terapia concomitante com ATRV e ATB, o maior número de pacientes ( $n = 23$ ) quando comparado aos demais grupos II ( $n = 11$ ), III ( $n = 11$ ) e IV ( $n =$

8), etc.. Além disso, o tempo médio da terapia com ABDOC neste grupo foi significativamente maior somente em comparação com o grupo III (Tabela 4). Também observamos que a dose cumulativa de ABDOC parece ter sido maior neste grupo (sem significância estatística) (Tabela 4). Neste sentido, diferentes autores relataram que a dose cumulativa e a duração prolongada do tratamento com ABDOC foram fatores de risco relacionados diretamente com a toxicidade renal (BATES et al., 2001; ERIKSSON; SEIFERT; SCHAFFNER, 2001; QUINTEROS et al., 2010).

Poliúria e oligúria foram observadas em 9 (17,0%) e 8 (15,1%) dos 53 prontuários, respectivamente. Estes efeitos costumam ocorrer em consequência do defeito renal na concentração da urina decorrente da toxicidade de ABDOC. Entretanto, estas frequências foram bem menores do que as relatadas na literatura. As quais, segundo alguns autores, podem estar presentes em 50 a 100% dos pacientes, podem ocorrer antes da insuficiência renal, costumam ser doses dependentes e geralmente reversíveis dentro de poucos meses após o término da terapia com AB (DERAY, 2002; LANIADO-LABORÍN; CABRALES-VARGAS, 2009).

Além disso, cabe destacar aqui a alta frequência da hipocalemia registrada em quase metade ( $n = 24 - 45,3\%$ ) dos 53 prontuários (Tabela 10), similar ao relatado no estudo de Park e colaboradores (2006). Estes autores observaram hipocalemia em 66,7% dos 48 pacientes neutropênicos febris tratados com ABDOC. A depleção de potássio tem sido considerada como um dos principais distúrbios eletrolíticos causados pela ABDOC e parece influenciar na diminuição do sódio urinário, assim como no desenvolvimento da toxicidade tubular renal (HOLLER et al., 2004). Desta forma, acreditamos que apesar da alta frequência observada, a hipocalemia poderia ter sido maior se não fosse administrado KCl 19,1% em 50 (94,3%) dos 53 pacientes (Tabela 12).

Os efeitos adversos não relacionados diretamente à infusão da ABDOC foram também observados por alterações nos parâmetros laboratoriais hematológicos e bioquímicos dos pacientes. Foram analisados os resultados dos exames laboratoriais dos 10 dias anteriores a terapia, durante todos os dias da terapia até os 10 dias posteriores a terapia com ABDOC. A análise do período pós-terapia se justifica em decorrência da farmacocinética da ABDOC. Esta, apesar de pouco elucidada, foi caracterizada por deposição do fármaco nos tecidos, especialmente adiposo, refletindo em efeitos tardios devido à lenta liberação na circulação sanguínea (WINGARD; LEATHER, 2004),

ocorrendo até 15 dias após cessar a administração (CATALÁN; MONTEJO, 2006).

Entre os parâmetros laboratoriais que apresentaram diferença estatística significativa, foi observada diminuição na contagem de hemácias, na concentração de hemoglobina e no percentual do hematócrito após início da terapia com ABDOC. O percentual de hematócrito e o número de hemácias diminuíram significativamente durante e após o tratamento quando comparados aos resultados anteriores ao tratamento com ABDOC (Figura 5 e 6). A concentração de hemoglobina mostrou tendência em diminuir durante o tratamento e diminuiu significativamente após o tratamento com ABDOC (Figura 4). O desenvolvimento de anemia normocítica e normocrômica se mostrou frequente e consequente da inibição da síntese de eritropoetina por ação direta de ABDOC sobre a medula óssea (CATALÁN; MONTEJO, 2006). Este fator requer muitas vezes correção da dose de AB e dos intervalos da administração, e eventualmente obrigam a uma suspensão da terapia (MARTINEZ, 2006).

Acreditamos que o estado clínico de alguns pacientes tenha agravado com a administração da ABDOC. Porém, mesmo com os registros de anemia normocítica e normocrômica em 30 (56,6%) dos 53 pacientes, não foi possível apontar à ABDOC a responsabilidade por tal efeito. Primeiro devido à falta da correlação clínica direta do fármaco ao efeito adverso nos prontuários. Segundo porque a diminuição destes parâmetros é comum nas doenças de base (câncer, leucemias etc), e por último porque foram administrados concentrados de hemoderivados em situações onde os hemocomponentes estavam muito diminuídos, o que pode ter mascarado a condição clínica do paciente durante a terapia e a análise dos efeitos da ABDOC.

Outros quadros raros, mas também reflexos da toxicidade da ABDOC sobre a medula óssea são plaquetopenia, leucopenia, e trombocitopenia (CATALÁN; MONTEJO, 2006; FILIPPIN; SOUZA, 2006). Entretanto, provavelmente devido aos motivos citados anteriormente, também não foi possível correlacionar estes a toxicidade induzida por ABDOC. Apesar de observarmos que o número de plaquetas diminuiu significativamente com a terapia em alguns, o mesmo não foi observado na média com os 53 pacientes. Da mesma forma, em relação ao número total de leucócitos, a diminuição significativa foi observada somente de forma individual em função da grande variação desse parâmetro entre os 53 pacientes.

Quanto as diferenças significativas observadas no tempo de atividade da protrombina (TAP) após tratamento com ABDOC quando



comparado com o período pré-tratamento (Figura 7), não foi possível relacionar este à toxicidade de ABDOC, em função das doenças de base dos pacientes e sobretudo por falta de referências na literatura quanto a esta relação.

Geralmente a administração de ABDOC resultou em algum grau de disfunção renal (FILIPPIN; SOUZA, 2006), que invariavelmente foi acompanhada de distúrbio eletrolítico (SAWAYA; BRIGGS; SCHNERMANN, 1995; BATES et al., 2001). Assim a toxicidade renal da ABDOC manifesta-se clinicamente como: insuficiência renal; perda de potássio pela urina e hipocalemia; perda de magnésio pela urina e hipomagnesia; aumento da ureia e creatinina sanguínea, esta última observada em mais de 80% dos pacientes; e *deficit* na capacidade de concentração renal, resultando em alteração no volume urinário (ex. poliúria) (LANIADO-LABORÍN; CABRALES-VARGAS; 2009). Parte destas manifestações clínicas foi registrada nos prontuários, sugerindo que a análise dos parâmetros laboratoriais confirmaria as observações, e de fato, foram observadas alterações significativas após terapia com ABDOC em alguns exames dos 53 pacientes. A concentração da creatinina sérica aumentou já durante o tratamento e assim permaneceu no período após o tratamento (Figura 8). O aumento da concentração sérica de ureia durante a terapia com ABDOC também foi notável e simultâneo à creatinina (Figura 9). Também foram observadas diminuições significativas das concentrações séricas de potássio e magnésio após início da terapia com ABDOC que também persistiram após o tratamento (Figuras 10 e 11).

As alterações nos parâmetros creatinina, ureia, potássio e magnésio séricos nos permitiram observar e afirmar que a toxicidade renal da ABDOC ocorreu. Porém, podemos inferir que não aconteceu de forma grave porque as alterações observadas foram de menor intensidade quando comparadas as de outros estudos. A concentração sérica de creatinina dobrou quando comparada a basal em 7 casos (13%) e foi superior a 2,0 mg/dl em 4 (7,5%) dos 53 pacientes. No entanto, Wingard e colaboradores (1999) relataram que a concentração sérica de creatinina dobrou quando comparada a basal em 53% dos 239 pacientes tratados com ABDOC. Já Annaloro e colaboradores (2009) observaram aumento de creatinina plasmática superior a 2,0 mg/dl, ocorrendo diminuição do *clearance* de creatinina e toxicidade renal aguda em pelo menos metade dos 123 pacientes tratados com ABDOC.

Em relação à concentração do potássio esta foi menor que 3,0 mEq/l em 21 (39,6%) pacientes e a do magnésio menor que 1,0 mg/dl em apenas 1 (1,8%) paciente dos 53 avaliados. O percentual da

hipocalemia foi desta forma um pouco superior aos de Bates e colaboradores (2001) que encontraram 30% dos 231 pacientes com hipocalemia (inferior a 3,0 mEq/l). Porém, a frequência da hipomagnesemia foi relativamente menor, pois estes autores observaram valores inferiores a 1,0 mg/dl (condição grave) em 5% dos 231 pacientes.

Entretanto, a intensidade das alterações que observamos associada ao registro de disfunção renal em 17 (32,0%) prontuários, insuficiência renal aguda em 2 (3,8%) e nenhum relato de necessidade de diálise, corroboram as observações de Quinteros e colaboradores (2010). Estes autores relataram que o aumento significativo da creatinina foi discreto, assim como a alteração da função renal, que houve pouco desenvolvimento de nefrotoxicidade durante o tratamento, que nenhuma diálise foi realizada e que as reações adversas mais frequentes foram as relacionadas à infusão. Os autores concluíram que a ocorrência da nefrotoxicidade pode ser prevenida ou pelo menos monitorada.

Quinteros e colaboradores (2010) também sugerem que a dose cumulativa de ABDOC administrada aos pacientes seja menor do que as relacionadas com o desenvolvimento de nefrotoxicidade (doses cumulativas superiores a 4,0 e 5,0 g). De fato, observamos no presente estudo que a média da dose acumulada entre os pacientes foi inferior a 1,0 g, e em somente 10 casos (18,86%) ultrapassou esta dose (resultados não apresentados). O que reforça que o risco de desenvolvimento de nefrotoxicidade esteve diminuído.

Além disso, intervenções terapêuticas com intuito de prevenir e ou reduzir a toxicidade renal da ABDOC foram observadas no presente estudo, sendo que a terapia hidroeletrólítica foi a conduta terapêutica predominante. A utilização concomitante de KCl 19,1% e MgSO<sub>4</sub> 50% esteve presente em 50 (94,3%) e 40 (75,5%) dos 53 pacientes (Tabela 12). Esta intervenção associada à terapia prévia à ABDOC, provavelmente influenciaram nas pequenas alterações dos parâmetros laboratoriais, assim como na frequência de insuficiência renal aguda, possibilitando a continuidade da terapia com ABDOC.

Adicionalmente foi observada a administração de NaCl 0,9% anteriormente à terapia com ABDOC em todos os pacientes, além da administração antes e após a infusão da mesma. O volume foi maior durante a terapia com ABDOC em 21 (39,6%) dos 53 pacientes e sobrecarga de NaCl 20% também foi utilizada em 7 (13,21%) pacientes. Este procedimento, provavelmente, também influenciou na pequena frequência de toxicidade renal observada entre os pacientes. Para alguns

autores a manutenção da hidratação do paciente pode prevenir e ou reduzir consideravelmente a nefrotoxicidade de ABDOC (ANDERSON, 1995; LUMBRERAS; LIZASOAIN; AGUADO, 2003; HOLLER et al., 2004). Os benefícios desta prática foram relatados por Laniado-Laborín e Cabrales-Vargas (2009), que observaram a efetividade da terapia com salina (sódio inferior a 4,0 mEq/kg/dia) durante a terapia com AB, associada com a redução na incidência da nefrotoxicidade em crianças prematuras e com a prevenção do aumento da creatinina em ratos. Porém, cabe destacar o estudo de Berdichevski e colaboradores (2006), que administraram 500 ml de NaCl 0,9% antes e após a infusão de ABDOC em 48 pacientes com função renal normal, sendo observado pequeno grau de reversibilidade da disfunção renal causada por ABDOC.

O exato mecanismo pelo qual a carga de salina reduz a incidência e a severidade da nefrotoxicidade induzida pela ABDOC não tem sido claramente elucidado. Porém, acredita-se que a intervenção pode impedir ou amenizar a redução no fluxo renal, bloqueando assim o aumento do *feedback* túbulo-glomerular, mecanismo supostamente envolvido na toxicidade de AB (ANDERSON, 1995).

Também observamos administração concomitante de NaCl 0,9% e NaCl 0,9% glicosada (5%) em 39 (73,8%) dos 53 pacientes. No entanto, não existem relatos na literatura que comprovem os efeitos desta intervenção sobre a nefrotoxicidade renal da ABDOC. Neste contexto, Holler e colaboradores (2004) relataram que não houve diferença na creatinina sérica e no *clearance* da creatinina de pacientes adultos tratados com ABDOC que receberam solução de dextrose 5% em relação aos que receberam a mesma quantidade de solução salina 0,9%.

A hiponatremia é um efeito decorrente da necessidade de utilização de diuréticos observado em pacientes sob tratamento com ABDOC (HOLLER et al., 2004). No entanto, não observamos este evento. Ao contrário, observamos um moderado, mas significativo aumento do sódio sérico durante o tratamento com ABDOC e que se manteve após a terapia (Figura 12). Neste sentido, segundo Zietse, Zoutendijk e Hoorn (2009), hipernatremia por ABDOC raramente ocorre, o que acaba exigindo mais estudos, inclusive avaliações individuais que venham permitir afirmar tal relação.

A administração de diuréticos também tem sido utilizada concomitantemente à AB com intuito de prevenir a toxicidade renal. Todavia, poucos estudos demonstraram o sucesso desta prática. (BAGNIS; DERAY, 2002). Um estudo que avaliou a administração de

furosemida e de manitol, um diurético osmótico, demonstrou que ambos não preveniram a nefrotoxicidade induzida por AB (ANDERSON, 1995). Ainda, segundo revisão de Bagnis e Deray (2002), além de não prevenir parece que os diuréticos administrados simultaneamente à AB aumentaram o risco de desenvolvimento de nefrotoxicidade por AB em até 12,5 vezes, mas quando administrados anteriormente não ofereceram riscos. Além disso, o manitol e a furosemida podem agravar o distúrbio eletrolítico induzido pela AB, agravando a hipocalcemia (ZIETSE; ZOUTENDIJK; HOORN, 2009). Em revisão, Holler e colaboradores (2004), descreveram a nefrotoxicidade desenvolvida durante a terapia com AB, todos os 5 pacientes apresentaram perda de sódio. E que esta melhorou em todos os pacientes dentro de 4 a 12 dias após a introdução da reposição de sódio (150-300 mEq/dia) e descontinuação de diuréticos.

A disfunção hepática, apesar de menos frequente quando comparada a outros efeitos adversos da ABDOC, também tem sido relatada (WINGARD; LEATHER, 2004; BLYTH; PALASANTHIRAN; O'BRIEN, 2007), e para alguns autores pode ocorrer similarmente à causada pelos triazóis (PARK et al., 2006). Em estudo de Walsh e colaboradores (1999), dos 344 pacientes tratados com ABDOC 20,3% apresentaram hepatotoxicidade e em estudo mais recente de Park e colaboradores (2006) a mesma proporção foi observada, de 48 pacientes 20,8% apresentaram hepatotoxicidade. Desta forma buscamos, através da análise estatística dos parâmetros laboratoriais, relação entre hepatotoxicidade e ABDOC, uma vez que não ocorreu relato nos prontuários. Assim, avaliamos os resultados das atividades das enzimas séricas ALT, AST e GGT e da concentração sérica de bilirrubina total, direta e indireta. Observamos aumento da ALT durante o tratamento com ABDOC (Figura 14) e da GGT após o tratamento com ABDOC (Figura 13). Park e colaboradores (2006) observaram o aumento de ALT e GGT e também de FAL e bilirrubina em 16,6%, 6,3%, 4,1% e 8,3% dos pacientes tratados com ABDOC, respectivamente, o que não observamos em nossa avaliação.

Contudo, algumas limitações impossibilitam afirmar que os resultados observados caracterizam um quadro de hepatotoxicidade decorrente da ABDOC. Entre as limitações cita-se a pouca frequência da análise laboratorial desses parâmetros e o não aumento de AST e bilirrubina como observado por outros autores (WALSH et al., 1999; PARK et al., 2006). Além disso, a disfunção hepática tem sido caracterizada por aumento em torno de 5 vezes acima dos valores basais das aminotransferases (LANIADO-LABORÍN; CABRALES-

VARGAS, 2009), o que não observamos. Outra limitação seria a utilização de outros fármacos antes, durante e após a terapia com ABDOC, que também podem causar hepatotoxicidade como: antibióticos, antiretrovirais e quimioterápicos (MATOS; MARTINS, 2005). Deve ser considerado também que as enzimas ALT e GGT também estão presentes nos rins e podem estar aumentadas devido à nefrotoxicidade (MOTTA, 2009).

### **6.3 Custos da Terapia com ABDOC**

Diante do conhecimento de que as intervenções utilizadas para contornar e monitorar os efeitos adversos da ABDOC costumam elevar os custos desta terapia, avaliamos os custos médios das intervenções terapêuticas (fármacos) e de monitoramento (exames laboratoriais) realizados durante o curso da terapia dos 53 pacientes (Tabela 15). No que diz respeito ao custo médio por dia, em reais, para as terapias de ABDOC, hidroeletrólítica e fármacos administrados para diminuir os efeitos adversos, não foram observadas diferenças significativas na comparação entre os grupos. Adicionalmente cabe destacar o baixo custo da administração dos fármacos anteriormente e posteriormente à infusão e da terapia hidroeletrólítica. Este último particularmente porque esteve de acordo com a literatura que relata que entre as intervenções sugeridas para se diminuir os efeitos tóxicos da AB, esta tem sido o método menos oneroso (DORA; SOUZA, 2005; BERDICHEVSKI et al., 2006). Porém, os custos médios por dia dos exames laboratoriais foram maiores nos grupos II e III quando comparados ao grupo I. Apesar disso, não observamos diferença significativa entre os grupos para o custo médio final por dia (Tabela 15).

Embora o custo médio final por dia tenha sido semelhante entre os grupos, deve ser considerado que o tempo em dias de terapia com ABDOC no grupo III foi inferior aos demais. Como discutido anteriormente o tempo prolongado da terapia de ABDOC está relacionado com o maior risco de insuficiência renal (QUINTEROS et al., 2010) e com maior custo quando observamos o custo médio final geral. Entretanto, não foi o grupo I que apresentou o custo médio final por dia mais elevado. Desta forma, podemos inferir que o maior custo com o grupo II pode ter sido decorrente do custo médio por dia dos exames laboratoriais realizados e não as intervenções terapêuticas aos efeitos adversos da ABDOC como era esperado.

Diante destes resultados observamos que a terapia empírica foi a forma predominante de terapia com ABDOC nos grupos II, III e IV,

sendo inicialmente 90,9% dos 11 pacientes do grupo II (Leucemia) e 82% após o diagnóstico microbiológico. Conseqüentemente, neste grupo o número de exames microbiológicos foi superior e entre os exames laboratoriais estes foram os mais onerosos para o HU-UFSC (Tabela 16). Este custo elevado também pode ser justificado pela dificuldade de identificação microbiológica, de forma precoce e segura, do agente causal das IF. A morosidade na identificação obriga a utilização da terapia empírica e onera consideravelmente o período de internação do paciente. Particularmente os pacientes com leucemias, que tem apresentado elevada incidência de IFI, com altas taxas de mortalidade, requerendo um tratamento precoce com antifúngicos (ROMÁ – SÁNCHEZ et al., 2008).

Desta forma, comparamos o custo médio por dia dos mesmos parâmetros da terapia empírica e da IF confirmada para os 53 pacientes juntos, devido à grande diferença da quantidade de pacientes sob as terapias nos grupos. Foram observados custos significativamente menores em todos os parâmetros da IF confirmada em relação a terapia empírica (Tabela 16), com exceção do custo médio por dia da terapia hidroeletrólítica. Isso ocorreu apesar do maior número de terapia em IF confirmadas após início da administração de ABDOC, corroborando com os valores superiores dos custos dos exames laboratoriais observados anteriormente (Tabela 15) e com avaliações farmacoeconômicas realizadas em diferentes instituições envolvendo a terapia empírica (KASKEL et al., 2008; ROMÁ-SÁNCHEZ et al., 2008).

Neste contexto, consideramos o custo médio final entre os grupos ou entre a terapia empírica e a IF confirmada muito menores para o hospital, do que seria se os efeitos adversos ocorressem sem controle. Uma vez que, os efeitos adversos, em especial a nefrotoxicidade, têm sido associados com um significativo aumento no tempo de permanência hospitalar, com aumento no custo e no risco de morte (CHEN et al., 2006; KASKEL et al., 2008). Assim, os impactos substanciais dos efeitos adversos ao hospital justificam o investimento nos esforços para prevenção destes eventos (CHEN et al., 2006).

Para evitar os efeitos adversos inerentes à AB o hospital também poderia lançar mão da utilização de formulações lipídicas de AB. Estas têm sido relatadas na literatura como alternativas à ABDOC por apresentarem efeitos adversos menos severos, menor necessidade de introdução de terapia complementar à administração e conseqüente tempo de permanência do paciente no hospital diminuído (CAGNONI et al., 2000). Contudo, o alto custo do tratamento com AB veiculada em

formulações lipídicas tem se tornado o principal obstáculo para sua utilização. Segundo Berdichevski e colaboradores (2006), no Brasil o custo diário de AB-lipossoma varia de US\$ 179 a 358, sendo muito mais dispendiosa que a ABDOC com custo diário de US\$ 4,2 por dia.

Para compararmos com dados atuais buscamos o custo da formulação de ABCL no Hospital Governador Celso Ramos de Florianópolis que foi de R\$ 1272,72. Assim, quando comparamos com o custo da ABDOC (R\$ 12,33) ou mesmo ao custo médio final por dia da terapia com ABDOC de aproximadamente R\$ 15,20 (Tabela 15) para o HU-UFSC, nossos dados corroboraram com a literatura (BERDICHEVSKI et al., 2006).

Entretanto, tem sido comumente relatado que apesar dos altos custos das formulações lipídicas, os danos diminuídos ao paciente, a queda dos custos hospitalares que envolvem o tratamento dos efeitos adversos e o período de internação associados à ABDOC tem compensado a utilização destas formulações (LÓPEZ-MEDRANO et al., 2005). A ABCL, por exemplo, foi aprovada nos Estados Unidos da América como segunda linha de terapia para o tratamento de IF sistêmicas em pacientes refratários ou intolerantes a ABDOC ou a outros antifúngicos, que tenham alguma disfunção renal ou outra contra indicação à ABDOC (CHANDRASEKAR, 2008).

Assim, considerando as informações sobre os efeitos adversos, os exames necessários para o monitoramento da toxicidade renal, a terapia complementar à administração da ABDOC, a gravidade clínica dos pacientes, a ausência de registros sobre o tempo aguardado para o início da terapia com ABDOC e os custos do tratamento no HU-UFSC, cabe destacar a relevância da pesquisa de novas formulações de AB, com menor custo que as lipídicas disponíveis no mercado, assim como a necessidade de elaboração de protocolos de tratamento com opção de uma segunda linha terapêutica. O que refletiu na realização de uma proposta de protocolo para terapia empírica antifúngica para o HU-UFSC, contribuindo para a racionalização da utilização da AB em pacientes de alto risco.

#### **6.4 Limitações do Estudo**

A principal limitação do estudo compreendeu o número de dados secundários do mesmo, uma vez que a obtenção de informações a partir de relatos escritos das histórias clínicas pode não ser suficiente para uma correta avaliação. Assim, alguns dados duvidosos, que poderiam ter confirmado efeitos adversos inerentes a terapia com

ABDOC, não puderam ser esclarecidos. Ainda, alguns exames laboratoriais não foram realizados em todos os pacientes e alguns o foram de forma infrequente, o que pode também ter subestimado os resultados avaliados.

Adicionalmente, os dados registrados nos prontuários estavam, por vezes, incompletos, confusos e não relacionados diretamente à ABDOC. O que seria diferente se o acompanhamento fosse a tempo real.

Outra limitação foi a impossibilidade de comparação da terapia com uma formulação lipídica de AB, que poderia auxiliar na eleição do antifúngico para a instituição, assim como demonstrar qual formulação apresentaria melhor eficiência, ou seja, relação custo/ benefício.



## 7 CONCLUSÕES

- A ABDOC foi a formulação de escolha no HU-UFSC.
- A terapia empírica foi o principal motivo para início da terapia com ABDOC.
- A identificação do agente causal após início da terapia empírica elevou para 67,9% o número de casos de infecções fúngicas confirmadas tratadas com ABDOC.
- O *Cryptococcus neoformans* foi o fungo mais isolado entre os 53 pacientes, e prevaleceu nos pacientes do grupo I com HIV, seguido dos gêneros *Candida albicans*, *Aspergillus* spp. e *Candida* “não-albicans”.
- Os antibióticos, antiretrovirais e aciclovir foram os fármacos mais utilizados concomitantemente à ABDOC. Além desses, o fluconazol esteve entre os fármacos mais utilizados antes da terapia com ABDOC, sendo justificados pela alta frequência de terapia empírica.
- Os registros de efeitos adversos relacionados à infusão de ABDOC foram observados em quase metade dos prontuários.
- A administração prévia de antitérmicos, analgésicos, anti-histamínicos, corticóides e anti-eméticos foi frequentemente utilizada como medida preventiva e ou de minimizar os efeitos adversos inerentes a infusão de ABDOC.
- A solução fisiológica foi administrada antes e após a infusão de ABDOC em 35,8% e 20,7% dos pacientes.
- O tempo de infusão de ABDOC utilizado variou entre 2 e 6 horas.
- Os efeitos não relacionados à infusão e identificados através dos exames laboratoriais foram hipocalcemia, hipomagnesemia e azotemia.
- A toxicidade renal decorrente da ABDOC ocorreu de forma moderada.
- A dose cumulativa de ABDOC ultrapassou 1,0 g em poucos casos.
- O custo médio por dia dos exames laboratoriais representou o item mais oneroso da terapia com ABDOC.
- A terapia para minimizar os efeitos adversos gera alto custo ao hospital, fato que justifica esforços para preveni-los.

- O custo da formulação lipídica de AB foi consideravelmente superior a da ABDOC, mas deveria estar disponível como segunda linha de terapia.
- A baixa magnitude dos efeitos adversos observados permite a continuidade da utilização de ABDOC na instituição.

## 8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALONSO, S.; ARRIBI, A.; VERGAS, J. et al. Estudio piloto de utilización de antifúngicos sistémicos en el Hospital Clínico San Carlos. Propuesta de um método de estudio. **Revista Espanola de Quimioterapia**, v. 22 n.3, p. 127-134, 2009.

ANDERSON, C. M. Sodium Chloride Treatment of Amphotericin B Nephrotoxicity Standard of Care? **Western Journal of Medicine**, v. 162, n. 4, p. 313 – 317, 1995.

ANDREOLI, T. E. On the anatomy of amphotericin B-cholesterol pores in lipid bilayer membranes. **Kidney International**, v.4, p.337–345, 1973.

ANNALORO, C.; OLIVARES, C.; USARDI, P.; et al. Retrospective evaluation of amphotericin B deoxycholate toxicity in a single centre series of haematopoietic stem cell transplantation recipients. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, p. 625-626, 2009.

ARAÚJO, I. B.; BRITO, C. R. N.; URBANO, I. A.; et al. Similarity between the in vitro activity and toxicity of two different fungizone/lipofundin admixtures. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v.20, n.1, p.129-132, 2005.

BAGINSKI, M.; RESAT, H.; BOROWSKI, E. Comparative molecular dynamics simulations of amphotericin B-cholesterol/ergosterol membrane channels. **Biochimica et Biophysica Acta**, v. 1567, p. 63–78, 2002.

BAGINSKI, M.; CZUB, J.; STERNAL, K. Interaction of Amphotericin B and Its Selected Derivatives With Membranes: Molecular Modeling Studies. **The Chemical Record**, v. 6, p. 320 – 332, 2006.

BAGNIS, C.I.; DERAY, G. Amphotericin B Nephrotoxicity, **Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation**, v.13, n.4, p. 481-491, 2002.

BARAN, M.; BOROWSKI, E.; MAZERSKI, J. Molecular modeling of amphotericin B-ergosterol primary complex in water II. **Biophysical Chemistry**, p. 1-7, 2009.

BARBERINO, M. G.; SILVA, N.; REBOUÇAS, C.; et al. Evaluation of Blood Stream Infections by Candida in Three Tertiary Hospitals in Salvador, Brazil: A Case-Control Study. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 10, n. 1, p.36-40, 2006.

BARRATT, G.; BRETAGNE, S. Optimizing efficacy of Amphotericin B through nanomodification. **International Journal of Nanomedicine**, v. 2, n.3, p. 301–313, 2007.

BATES, D. W.; SU, L.; YU, D. T.; et al. Mortality and Costs of Acute Renal Failure Associated with Amphotericin B Therapy. **Clinical Infectious Diseases**, v. 32, p. 686–693, 2001.

BEGGS, W.H. Physicochemical cell damage in relation to lethal amphotericin B action. **Antimicrobial Agents Chemotherapy**, v. 38, p. 363-364, 1994.

BERDICHEVSKI, R. H.; LUIS, L. B.; CRESTANA, L.; MANFRO, R. C. Amphotericin B-Related Nephrotoxicity in Low-Risk Patients. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 10, n. 2, p. 94-99, 2006.

BLYTH. C.C.; PALASANTHIRAM. P.; O'BRIEN. T.A. Antifungal therapy in children with invasive fungal infections: a systematic review. **Pediatrics – Official Journal of The American Academy of Pediatrics**, v. 119, p. 772-784, 2007.

BICANIC, T.; MEINTJES, G.; REBE, K.; et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-associated cryptococcal meningitis: a prospective study. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome**, v. 1, p. 1-5, 2009.

BOLARD, J.; SEIGNEURET, M.; BOUDET, G. Interaction between phospholipid bilayer membranes and the polyene antibiotic amphotericin B. **Biochimica et Biophysica Acta**, v. 599, p. 280-93, 1980.

BRAJTBURG, J.; BOLARD, J. Carrier effects on biological activity amphotericin B. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 9, n. 4, p. 512-531, 1996.

BRASIL. Ministério da Saúde/ Programa Nacional de DST/AIDS. Boletim Epidemiológico. Brasília, Brasil, Ano XVII, 2004, número 01.

BRASIL. Formulário terapêutico nacional 2008: Renome 2006 / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. – Brasília: Ministério da Saúde, 2008.

BRIME, B.; FRUTOS, P.; BRINGAS, P.; et al. Comparative pharmacokinetics and safety of a novel lyophilized amphotericin B lecithin-based oil-water microemulsion and amphotericin B deoxycholate in animal models. **Journal of Antimicrobiology Chemotherapy**, v. 52, p. 103-109, 2003.

BRUDER-NASCIMENTO, A.; CAMARGO, C. H.; SUGIZAKI, M. F. et al. Species distribution and susceptibility profile of *Candida* species in a Brazilian public tertiary hospital. **BioMed Central Research Notes**, v. 3, p.1-5, 2010.

BURKE, D. L. R.; FINKEL K. V.; SAMUELS J.; FORINGER J. R. Acute amphotericin B overdose. **Annals of Pharmacotherapy**, v.40, n.12, p.:2254-2259, 2006.

CAGNONI, P. J.; WALSH, T. J.; PRENDERGAST, M. M. et al. Pharmacoeconomic analysis of liposomal amphotericin B versus conventional amphotericin B in the empirical treatment of persistently febrile neutropenic patients. **Journal of Clinical Oncology**, v.18,n.12, p.2476-2483, 2000.

CARRILLO-MUÑOZ, A. J.; GIUSIANO, G.; EZKURRA, P. A.; QUINDÓS, G. Antifungal agents: Mode of action in yeast cells, **Revista Espanola de Quimioterapia**, v. 19, n. 2, p. 130-139, 2006.

CATALÁN, M.; MONTEJO, J. C. Antifúngicos sistémicos farmacodinamia y farmacocinética. **Revista Iberoamericana de Micología**, v.23, p.39-49, 2006.

CDC. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. **Morbidity and Mortality Weekly Report**, v. 58, n. 4, 2009.

CHANDRASEKAR, P. H. Amphotericin B lipid complex: treatment of invasive fungal infections in patients refractory to or intolerant of amphotericin B deoxycholate. **Therapeutics and Clinical Risk Management**, v. 4, n. 6, p. 1285-1294, 2008.

CHAPMAN, S. W.; SULLIVAN, D. C.; CLEARY, J. D. In search of the holy grail of antifungal therapy. **Transactions of The American Clinical and Climatological Association**, v.119, p.197-216, 2008.

CHARVALOS, E.; TZATZARAKIS, M. N.; BAMBEKE, F. V. Water-soluble amphotericin B – polyvinylpyrrolidone complexes with maintained antifungal activity against *Candida* spp. and *Aspergillus* spp. and reduced haemolytic and cytotoxic effects. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v.57, p.236-244, 2006.

CHEN, S. C. A.; SORRELL, T. C. Antifungal agents. The **Medical Journal of Australia**, v.187, n.7, p.404-409, 2007.

CHEN, C. Y.; KUMAR, R. N.; FENG, Y. H. et al. Treatment outcomes in patients receiving conventional amphotericin B therapy: a prospective multicentre study in Taiwan. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 57, p. 1181–1188, 2006.

CLEMONS, K. V.; STEVENS, D. A. Comparative efficacies of four amphotericin B formulations – Fungizone, Amphotec (Amphocil), AmBisome, and Abelcet – against systemic murine aspergillosis. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v.48, n.3, p.1047-1050, 2004.

COHEN, B. E. Amphotericin B toxicity and lethality: a tale of two channels. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 162, p. 95-106, 1998.

COSTA, J. A. C.; MOYSÉS NETO, M.; VIEIRA NETO, O. M. Insuficiência Renal Aguda Na Terapia Intensiva. **Medicina**, Ribeirão Preto, v. 31, p. 532-551, out./dez. 1998.

DAHER, E. F.; EVANGELISTA, L. F.; JÚNIOR, G. B. S. et al. Clinical presentation an renal evaluation of human visceral leishmaniasis (Kala-azar): a retrospective study of 57 patients in Brazil. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v.12, n.4, p.329-332, 2008.

DE KRUIJFF, B.; DEMEL, R. A. Polyene antibiotic–sterol interactions in membranes of *Acholeplasma laidlawii* cells and lecithin liposomes. 3. Molecular structure of the polyene antibiotic–cholesterol complexes. **Biochimica et Biophysica Acta**, v. 339, p. 57–70, 1974.

DERAY, G. Amphotericin B nephrotoxicity. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v.49, n.1, p.37-41, 2002.

DISMUKES, W. E. Introduction to antifungal drugs. **Clinical and Infectious Diseases**, v.30, p.653-657, 2000.

DORA, C. L.; SOUZA, L. C. Novas formas comerciais de anfotericina B. **Revista de Ciências Médicas**, v. 14, n.2, p. 187-197, 2005.

DUE, A. K.; JOHANSEN, H. K.; GOTZSCHE, P. C. Fungal infection-related mortality versus total mortality as an outcome in trials of antifungal agents. **Medical Research Methodology**, v. 6, p. 40-49, 2006.

DÓREA, E. L.; YU, L.; CASTRO, I. et al. Nephrotoxicity of amphotericin B is attenuated by solubilizing with lipid emulsion. **Journal of the American of Nephrology**, v.8, p. 1415-1422, 1997.

ELLIS, D. Amphotericin B: spectrum and resistance. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v.49, p. 7-10, 2002.

ELLIS, M.; FRAMPTON, C.; JOSEPH, J.; et al. An open study of the comparative efficacy and safety of caspofungin and liposoma amphotericin B in treating invasive fungal infections or febrile neutropenia in patients with haematological malignancy. **Journal of Medical Microbiology**, v.55, p. 1357-1365, 2006.

ENOCH, D. A.; LUDLAM, H. A.; BROWN, N. M. Invasive fungal infections: a review of epidemiology and management options. **Journal of Medical Microbiology.**, v.55, p. 809-818, 2006.

ERIKSSON, U.; SEIFERT, B.; SCHAFFNER, A. Comparison of effects of amphotericin B deoxycholate infusion over 4 or 24 hours: randomised controlled trial. **B.M.J. (Clinical Research Ed.)**, v. 322, p. 1–6, 2001.

ESPINEL-INGROFF, A. Novel antifungal agents, targets or therapeutic strategies for the treatment of invasive fungal diseases: a review of the literature (2005-2009). **Revista Iberoamerica de Micologia**, v. 26, n. 1, p. 15-22, 2009.

FALCI, D. R.; LUNARDI, L. W.; RAMOS, C. G. et al. Continuous Infusion of Amphotericin B Deoxycholate in the Treatment of Cryptococcal Meningoencephalitis: Analysis of Safety and Fungicidal Activity. **Clinical Infectious Diseases**, v. 50, p. 26–29, 2010.

FILIPPIN, F. B.; SOUZA, L. C. Eficiência terapêutica das formulações lipídicas de anfotericina B. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 42, n. 2, p. 167-197, 2006.

FLÜCKIGER, U.; MARCHETTI, O.; BILLE, J. et al. Treatment options of invasive fungal infections in adults. **Swiss Medical Weekly.**, v. 136, p. 447–463, 2006.

FORREST, G. N.; WALSH, T. J. Approaches to management of invasive fungal infections in patients with hematologic malignancies. **Supportive Cancer Therapy**, v. 2, n. 1, p. 21-30, 2004.

GALES, A. C.; MENDES, R. E.; RODRIGUES, J.; SADER, H. S. Comparação das atividades antimicrobianas de meropenem e imipenem/cilastatina: o laboratório necessita testar rotineiramente os dois antimicrobianos? **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 38, n. 1, p. 13-20, 2002.

GANDHI, B. V.; BAHADUR, M. M.; DODEJA, H. et al. Systemic fungal infections in renal diseases. **Journal of Postgraduate Medicine**, v. 51, p. 30-36, 2005.



GHANNOUM, M. A.; RICE, L. B. Antifungal agents: mode of action, mechanisms of resistance and correlation of these mechanisms with bacterial resistance. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 12, n. 4, p. 501–517, 1999.

GOLD, N.; STOUT, H. A.; PAGANO, J. F.; DONOVICK, R. Amphotericin A and B, antifungal, antibiotics produced by a streptomycete. I. In Vivo Studies. **Antibiotics Annual**, v. 1955-1956, p. 579-86, 1956.

GROOT, O. A.; TROF, R. J.; GIBBES, A. R. et al. Acute refractory hyperkalaemia and fatal cardiac arrest related to administration of liposomal amphotericin B. **The Journal of Medicine**, v. 66, p. 433-437, 2008.

GUBBINS, P. O.; HELDENBRAND, S. Clinically relevant drug interactions of current antifungal agents. **Mycoses**, v. 53, p. 95–113, 2009.

GUIMARÃES, M. D. C. Estudo temporal das doenças associadas à AIDS no Brasil, 1980-1999. **Caderno de Saúde Pública**, p. 1-19, 2000.

HAHN-AST, C.; GLASMACHER, A.; MÜCKTER, S. et al. Overall survival and fungal infection-related mortality in patients with invasive fungal infection and neutropenia after myelosuppressive chemotherapy in a tertiary care centre from 1995 to 2006. **The Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, p. 1-8, 2010.

HOEPRICH, P. D. Clinical use of amphotericin B and derivatives: lore, mystique, and fact. **Clinical Infectious Diseases**, v. 14, suppl.1, p. 114-119, 1992.

HOLLER, B.; OMAR, S. A.; FARID, M. D.; PATTERSON, M. J. Nephrotoxicity Among Extremely Low Birth Weight Infants Effects of Fluid and Electrolyte Management on Amphotericin B-Induced. **Pediatrics**, v.113, p. 608-616, 2004.

ITALIA, J. L.; YAHYA, M. M.; SINGH, D.; KUMAR, M. N. V. R. Biodegradable nanoparticles improve oral bioavailability of amphotericin B and show reduced nephrotoxicity compared to intravenous Fungizone®. **Pharmaceutical Research**, 2009.

IMHOF, A.; WALTER, R. B.; SCHAFFNER, A. Continuous Infusion of Escalated Doses of Amphotericin B Deoxycholate: An Open-Label Observational Study. **Clinical Infectious Diseases**, v. 36, p. 943–51, 2003.

JONG, A.; WU, C.H.; SHACKLEFORD, G. M. et al. Involvement of human CD44 during *Cryptococcus neoformans* infection of brain microvascular endothelial cells. **Cellular Microbiology**, v. 10, p. 1313-1326, 2008.

KASKEL, P.; TUSCHY, S.; WAGNER, A. et al. Economic evaluation of caspofungin vs liposomal amphotericin B for empirical therapy of suspected systemic fungal infection in the German hospital setting. **Annals of Hematology**, v. 87, p. 311-319, 2008.

KAUFFMAN, C. A. Fungal Infections in Older Adults. **Clinical Infectious Diseases**, v. 33, p. 550–55, 2001.

KHOO, S. H.; BOND, J.; DENNING, D. W. Adminstring amphotericin B-a practical approach. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 33, p. 203-213, 1994.

KSHIRSAGAR, N. A.; PANDYA, S. K.; KIRODIAN, B. G.; SANATH, S. Liposomal drug delivery system from laboratory clinical. **Journal of Postgraduate Medicine**, v. 51, p. 5-16, 2005.

KUMAR, S.; WANCHU, A.; CHAKRABARTTI, A. et al. Cryptococcal meningitis in HIV infected: experience from North Indian tertiary center. **Neurology India**, v. 156, n. 4, p. 444,-449, 2008.

LABIRI, M.; PAGES, N.; PONS, F. et al. Study of the toxicity of a new lipid complex formulation of amphotericin B. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 53, p. 81-88, 2004.

LAMY-FREUND, T. M.; SCHEREIR, S.; PEITCHZCH, R. M.; REED, W. F. Characterization and time dependence of amphotericin B: deoxycholate aggregation by quasielastic light scattering. **Journal of Pharmaceutical Science**, v. 80, p. 262-266, 1991.

LANIADO-LABORÍN, R.; CABRALES-VARGAS, M. N. Amphotericin B: side effects and toxicity. **Revista Iberoamericana de Micología**, v. 26, n.4, p. 223–227, 2009.

LEWIS, R. E.; LIAO, G.; HOU, J. et al. Comparative analyses of amphotericin B lipid complex and liposomal amphotericin B kinetics of lung accumulation and fungal clearance in a murine model of acute invasive pulmonary aspergillosis. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 51, n. 4, p. 1253-1258, 2007.

LINCOPAN, N.; MAMIZUKA, E. M.; CARMONA-RIBEIRO, A. M. *In vivo* activity of a novel amphotericin B formulation with synthetic cationic bilayer fragments. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 52, p. 412-418, 2003.

LÓPEZ-MEDRANO, F.; DÍAZ-PEDROCHE, C.; LUMBRERAS, C.; AGUADO, J. Utilidad de la amfotericina B lipossomal para la prevención de la infección fúngica em receptores de um trasplante de órgão sólido. **Revista Espanola Quimioterapia**, v. 18, p. 14-20, 2005.

LUMBRERAS, C.; LIZASOAIN, M.; AGUADO, J. M. Antifúngicos de uso sistêmico. **Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica**, v.21, n.7, p.366-380, 2003.

MANFREDI, R.; CHIODO, F. Features of AIDS and AIDS defining diseases during the highly active antiretroviral therapy (HAART) era, compared with the pre-HAART period: a case-control study. **Sexually Transmitted Infection**, v. 76, p. 145-146, 2000.

MARTINEZ, R. Atualização no uso de agentes antifúngicos. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 32, n.5, p.449-60, 2006.

MARZZULLO, L.; SOUZA, L. C.; CAMPA, A. Effect of amphotericin B associated with a lipid emulsion on the oxidative burst of human polymorphonuclear leukocytes. **General Pharmacology**, v. 27, p. 203-207, 1997.

MATOS, L. C.; MARTIN, B. Hepatites tóxicas: revisão da literatura Toxic hepatitis: literature review. **Revista Da Sociedade Portuguesa De Medicina Interna**, v.12, n. 4, p. 239-258, 2005

MATSUMORI, N.; EIRAKU, N.; MATSUOKA, S. et al. An Amphotericin B-Ergosterol Covalent Conjugate with Powerful Membrane Permeabilizing Activity. **Chemistry & Biology**, v. 11, p. 673–679, 2004.

MÉAN, M.; MARCHETTI, O.; CALANDRA, T. Bench-to bedside review: Candida infections in the intensive care unit. **Critical Care**, v. 12, n. 1, p. 1-9, 2008.

MOTTA, V.T Enzimas. **Bioquímica Clínica Para o Laboratório: Princípios e Interpretações**. 5. ed. Rio de Janeiro: Medbook – Editora Científica LTDA., 2009, Cap. 9, p. 90-120.

MOYSÉS NETO, M.; FIGUEIREDO, J. F. C. Terapêutica das micoses profundas em pacientes transplantados renais. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 18, n.4, p. 369-374, 1996.

NAUGHTON, C.A. Drug-Induced Nephrotoxicity. **American Family Physician**, v. 78, n. 6, 2008.

NETO, R.; OLIVEIRA, G.; PESTANA, M. Nefrotoxicidade dos Antiviricos. **Acta Médica Portuguesa**, v. 20, p. 59-63, 2007.

ODA, M. N.; HARGREAVES, P. L.; BECKSTEAD, J.A. et al. Reconstituted high density lipoprotein enriched with the polyene antibiotic amphotericin B. **Journal of Lipid Research**, v.42, p.260-267, 2006.

OLIVEIRA, J. F.; GRECO, D. B.; OLIVEIRA, G. C. et al. Neurological disease in HIV infected patients in the era of highly active antiretroviral treatment: a Brazilian experience. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 39, p. 146-51, 2006.

PAPPAS, P. G.; KAUFFMAN, C. A.; ANDES, D. et al. Clinical Practice Guidelines for the Management of Candidiasis: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. **Clinical Infectious Diseases**; v. 48, p. 503–35, 2009.

PAPPALARDO, M. C. S. M.; SZESZS, M. W.; MARTINS, M. A. et al. Susceptibility of clinical isolates of *Cryptococcus neoformans* to amphotericin B using time-kill methodology. **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease**, 2009. In press. DOI information: 10.1016/j.diagmicrobio.2009.02.007.

PARK, S.H.; CHOI, S.M.; LEE, D.G. et al. Intravenous Itraconazole vs. Amphotericin B Deoxycholate for Empirical Antifungal Therapy in Patients with Persistent Neutropenic Fever. **The Korean Journal of Internal Medicine**, v. 21, p. 165-172, 2006.

PERFECT, J. R.; DISMUKES, W. E.; DROMER, F. et al. Clinical Practice Guidelines for the Management of Cryptococcal Disease: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. **Clinical Infectious Diseases**, v. 50, p. 291–322, 2010.

PETIT, C.; CHÉRON, M.; JOLY, V. et al. On-vivo therapeutic efficacy in experimental murine mycoses of a new formulation of deoxycholate-amphoterecin B by mild heating. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 42, p. 779-785, 1998.

POTTER, M. Strategies for managing systemic fungal infection and the place of itraconazole. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 56, sup. S1, p. 49-54, 2005.

QUINTEROS, A. R.; FICA, C. A.; ABUSADA, A. N. et al. Uso de anfotericina B deoxicolato y sus reacciones adversas en un hospital universitario en Chile. **Revista Chilena de Infectología**, v. 27, n. 1, p. 25-33, 2010.

REDMOND, A.; DANCER, C.; WOODS, M.L. Fungal infections of the central nervous system: A review of fungal pathogens and treatment. **Neurology India**, v. 55, n. 3, p. 251-259, 2007.

RINGDÉN, O. Ten year's experience with liposomal amphotericin B in transplant recipients at Huddinge University Hospital. **Journal of Antimicrob Chemotherapy**, v. 49, p. 51-55, 2002.

ROMÁ-SÁNCHEZA, E.; POVEDA-ANDRÉS, J. L.; GARCÍA-PELLICERA, J. et al. Estudio coste-efectividad de la estrategia empírica antifúngica en pacientes oncohematológicos. **Farmacia Hospitalaria**, v. 32, n. 1, p. 7-17, 2008.

RUAN, S.Y.; HSUEH, P. R. Invasive Candidiasis: An Overview from Taiwan. **Journal of the Formosan Medical Association**, v. 108, n. 6, p. 443-451, 2009.

RUBIO, F. G.; ZANON, J. R.; ALMEIDA, M. T. G.; GÓNGORA, D. V. N. Efficacy of amphotericin B in a fat emulsion for the treatment of cryptococcal meningitis in AIDS patients. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 11, n. 2, p. 203-207, 2007.

SAROSI, G. A. Amphotericin B still the “gold standard” for antifungal therapy. **Journal of Postgraduate Medicine**, v. 88, p. 152-2, 155-61, 165-6, 1990.

SAWAYA, P. B.; BRIGGS, J. P.; SCHERMANN. Amphotericin B nephrotoxicity: the adverse consequence of altered membrane properties. **Journal of the American Society of Nephrology**, v.6, p. 154-164, 1995.

SHAO, P.L.; HUANG, L.M.; HSUEH, P.R. Invasive fungal infection – laboratory diagnosis and antifungal treatment. **Journal of Microbiology, Immunology, and Infection**, v. 39, p. 178-188, 2006.

SHARMA, A.; LOKESHWAR, N. Febrile neutropenia in haematological malignancies. **Journal of Postgraduate Medicine**, v. 51, p. 42-48, 2005.

SOKOL-ANDERSON, M.L.; SLIGH, JR.; MEDOFF, G. Amphotericin B-induced oxidative damage and killing of *Candida albicans*. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 154, p. 76-83, 1986.

SOUZA, L.C.; CAMPA, A. Pharmacological parameters of intravenously administered amphotericin B in rats: comparison of the conventional formulation with amphotericin B associated with a triglyceride-rich emulsion. **The Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 44, p. 77-84, 1999.

STREEFKERK, J.; GIJSBERTS, S.; ROS, J. et al. Amphotericin B used as a continuous infusion is safer. **Critical Care**, v. 14, 2010.

TAN, T. Y.; TAN, A. L.; TEE, N. W.; SYNG, L. A Retrospective Analysis of Antifungal Susceptibilities of Candida Bloodstream Isolates From Singapore Hospitals, **Annals of The Academy of Medicine, Singapore**, v. 37, p. 835-840, 2008.

UEHARA, R. P.; LARA DE SÁ, V. H.; KOSHIMURA, E. T. et al. Continuous infusion of amphotericin B: preliminary experience at Faculdade de Medicina da Fundação ABC. **Revista Paulista de Medicina.**, v. 123, n. 5, p. 219-222, 2005.

VIDAL, J. E.; HERNÁNDEZ, A. V.; PENALVA, A. C. et al. HIV infection and the central nervous system: developed and resource limited settings. **Frascati**, Italy, v. 47, 2005.

VYAS, S.P.; GUPTA, S. Optimizing efficacy of amphotericin B through nanomodification. **International Journal of Nanomedicine**, v.1, n. 4, p. 417-432, 2006.

WALSH, T. J.; FINBERG, R. W., ARNDT, C. et al. Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. **The New England Journal of Medicine**, v. 340, p. 764-771, 1999.

WASAN, E. K.; BARTLETT, K.; GERSHKOVICH, P. et al. Development and characterization of oral lipid-based amphotericin B formulations with enhanced drug solubility and antifungal activity in rats infected with *Aspergillus fumigatus* or *Candida albicans*. **International Journal of Pharmaceutics**, 2009.

WINGARD, J. R.; LEATHER, H. A new era of antifungal therapy. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**, v. 10, p. 73-90. 2004.

WINGARD, J. R.; WHITE, M. H.; ANAISSIE, E. et al. A Randomized, Double-Blind Comparative Trial Evaluating the Safety of Liposomal Amphotericin B versus Amphotericin B Lipid Complex in the Empirical Treatment of Febrile Neutropenia. **Clinical Infectious Diseases**, v. 31, p. 1155-1163, 2000.


WINGARD, J.R.; KUBILIS, P.; LEE, L. et al. Clinical Significance of Nephrotoxicity in Patients Treated with Amphotericin B for Suspected or Proven Aspergillosis. **Clinical Infectious Diseases**, v. 29, p. 1402–1407, 1999.

YARALI, N.; TAVIL, B.; OZKASAP, S.; TUNÇ, B. Acute renal failure ATRA treatment. **Pediatric Hematology and Oncology**, v. 25, p. 115-118, 2008.

ZIETSE, R.; ZOUTENDIJK, R.; HOORN, E. J. Fluid, electrolyte and acid–base disorders associated with antibiotic therapy. **Nature Reviews Nephrology**, v. 5, p. 193–202, 2009.



## ANEXOS

ANEXO A- *Aprovação pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de Santa Catarina*


UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
Pró-Reitoria de Pesquisa e Extensão  
Comitê de Ética na Pesquisa em Seres Humanos

**CERTIFICADO** Nº 227

O Comitê de Ética na Pesquisa em Seres Humanos (CEPSH) da Pró-Reitoria de Pesquisa e Extensão da Universidade Federal de Santa Catarina, instituído pela PORTARIA N.º 0584/GR/99 de 04 de novembro de 1999, com base nas normas para a constituição e funcionamento do CEPSH, considerando o conteúdo no Regimento Interno do CEPSH, **CERTIFICA** que os procedimentos que envolvem seres humanos no projeto de pesquisa abaixo especificado estão de acordo com os princípios éticos estabelecidos pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP

**APROVADO**


PROCESSO: 118/09  
FR- 254503

TÍTULO: Terapia com Anfotericina B; Avaliação de parâmetros laboratoriais, da toxicidade aguda e da evolução clínica no controle terapêutico de pacientes imunodeprimidos atendidos no Hospital Universitário da UFSC.

AUTOR: Liliete Cames Souza e Geleimar Moresco.  
DPTO.: CCS/UFSC

FLORIANÓPOLIS, 31 de agosto de 2009.

Coordenador do CEPSH/UFSC - Prof.º Washington Portela de Souza



**ANEXO B-Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA  
CATARINA**  
**CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE**  
**DEPARTAMENTO DE ANÁLISES CLÍNICAS**  
CAMPUS UNIVERSITÁRIO - TRINDADE  
CEP.: 88040-970 – FLORIANÓPOLIS - SANTA CATARINA  
TEL.: (48) 331-9712/331-9856 –FAX.: (48) 331-9542

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Você está sendo convidado(a) a participar, como voluntário(a) do projeto de pesquisa – ***Terapia com anfotericina B: avaliação de parâmetros laboratoriais, da toxicidade aguda e da evolução clínica no controle terapêutico de pacientes imunodeprimidos atendidos no Hospital Universitário da UFSC.*** Após ser esclarecido(a) sobre as informações a seguir, no caso de aceitar fazer parte do estudo, assine a segunda folha do documento que ficará com o pesquisador. A primeira folha é sua. Sua participação não é obrigatória e, a qualquer momento, você poderá desistir de participar e retirar seu consentimento. Sua recusa não trará nenhum prejuízo em sua relação com as pesquisadoras ou com a instituição. Em caso de dúvida você poderá entrar em contato com as pesquisadoras.

**Orientanda:** Gelcimar Moresco.

**Orientadora:** Prof. Dra. Liliete Canes Souza.

Telefone para contato: 48 9161 6890 ou 48 3331 9712.

**OBJETIVO:**

O trabalho tem como objetivo principal avaliar retrospectivamente a terapia aplicada com o antifúngico anfotericina-B comercialmente denominada como Fungison®, aos pacientes imunodeprimidos portadores de doenças oncológicas, distúrbios hematológicos e do vírus HIV acometidos por infecções fúngicas invasivas confirmadas ou não no HU-UFSC, através do levantamento de parâmetros clínicos e bioquímicos, bem como levantamento dos custos desta terapia. Os resultados serão posteriormente comparados com

levantamentos terapêuticos realizados globalmente em outros complexos hospitalares apresentados na literatura científica.

**PROCEDIMENTOS DO ESTUDO:**

A pesquisa será realizada através da coleta de dados dos pacientes do ano de 2008, nos prontuários do serviço de arquivo médico, nos arquivos laboratoriais e da farmácia do HU, através de protocolo previamente elaborado.

**RISCOS E DESCONFORTOS:**

Como a pesquisa baseia-se em dados retrospectivos de prontuários, não haverá nenhum risco, prejuízo, desconforto ou lesões provocadas pela mesma. A pesquisa não influencia na conduta ou tratamento do paciente, apenas observa os resultados.

**BENEFÍCIOS:**

Não haverá nenhum benefício direto para o paciente – sujeito da pesquisa, uma vez que esta não visa interferir na conduta e ou tratamento deste paciente.

**CUSTO OU REEMBOLSO PARA O PARTICIPANTE:**

Não haverá nenhum custo para o participante, bem como não receberá nenhum pagamento pela sua participação.

**CONFIDENCIALIDADE DA PESQUISA:**

É garantido o sigilo assegurando a privacidade dos sujeitos quanto aos dados confidenciais envolvidos na pesquisa. Não será divulgado qualquer dado que possa identificar o paciente.

---

Gelcimar Moresco

---

Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Liliete Canes Souza



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA  
CATARINA**  
**CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE**  
**DEPARTAMENTO DE ANÁLISES  
CLÍNICAS**  
**CAMPUS UNIVERSITÁRIO - TRINDADE**  
**CEP.: 88040-970 - FLORIANÓPOLIS - SANTA CATARINA**  
**TEL.: (48) 331-9712/331-9856 -FAX.: (48) 331-9542**



## CONSENTIMENTO PÓS INFORMAÇÃO

Meu nome é Gelcimar Moresco e estou desenvolvendo a pesquisa – ***Terapia com anfotericina B: avaliação de parâmetros laboratoriais, da toxicidade aguda e da evolução clínica no controle terapêutico de pacientes imunodeprimidos atendidos no Hospital Universitário da UFSC.*** Se você tiver alguma dúvida em relação ao estudo ou não quiser fazer mais parte do mesmo pode entrar em contato pelo telefone: 48 9161 6890. Se você estiver de acordo em participar, posso garantir que as informações fornecidas serão confidenciais e só serão utilizadas neste trabalho.

\_\_\_\_\_  
Gelcimar Moresco

\_\_\_\_\_  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Liliete Canes Souza

Eu, \_\_\_\_\_,  
fui esclarecido sobre a pesquisa – ***Terapia com anfotericina B: avaliação de parâmetros laboratoriais, da toxicidade aguda e da evolução clínica no controle terapêutico de pacientes imunodeprimidos atendidos no Hospital Universitário da UFSC,*** e concordo que meus dados sejam utilizados na realização da mesma.

Florianópolis, \_\_\_\_, de \_\_\_\_\_ de 20\_\_.

Assinatura: \_\_\_\_\_ RG: \_\_\_\_\_.