

Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Faculdade de Medicina  
Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Nefrologia

Dissertação de Mestrado

**Nefrotoxicidade associada à anfotericina B em  
pacientes de baixo risco**

Autor: Roberto Herz Berdichevski

Prof. Orientador: Dr. Roberto Ceratti Manfro

Porto Alegre

2003

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Nefrologia

Dissertação de Mestrado

**Nefrotoxicidade associada à anfotericina B em  
pacientes de baixo risco**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Nefrologia como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Nefrologia

Autor: Roberto Herz Berdichevski

Prof. Orientador: Dr. Roberto Ceratti Manfro

Porto Alegre

2003

*Dedico esta dissertação ao meu orientador, que foi fundamental em todo o seu processo de elaboração e realização, e esteve sempre presente estimulando-me nos momentos em que parecia que todo o esforço era em vão. Dedico também aos meus familiares, amigos e principalmente à Karine, minha esposa e companheira de todas as horas .*

## **Sumário**

<b>1. Introdução</b>	01
1.1 Aspectos gerais da anfotericina B.....	01
1.1.1 Histórico.....	01
1.1.2 Aspectos farmacológicos.....	01
1.2 Nefrotoxicidade Induzida pela anfotericina B.....	05
1.2.1 Importância clínica.....	05
1.2.2 Mecanismos da nefrotoxicidade.....	07
1.2.3 Estudos sobre efeitos vasoconstritores.....	07
1.2.3.1 Mecanismos da Vasoconstrição.....	09
1.2.4 Lesão Tubular Direta.....	10
1.2.5 Prevenção da Nefrotoxicidade.....	12
1.2.6 Estudos com carga salina e outras drogas.....	13
1.2.7 Estudos com modificações da Anfotericina B.....	17
1.3 Justificativa e Hipótese.....	19
1.4 Referências Bibliográficas.....	22
<b>2. Objetivos</b>	28
2.1 Objetivo geral.....	28
2.2 Objetivos específicos.....	28
<b>3. Artigo em português</b>	29
<b>4. Artigo em inglês</b>	48

### ***Sumário de figuras e tabelas***

Figura 1. Fórmula estrutural da anfotericina B..... 02

Tabela 1. Espectro de ação da anfotericina B..... 02

Tabela 2. Comparação das características e dos custos de tratamento com anfotericina B, anfotericina em emulsão lipídica, complexo anfotericina B-Colesteril, Anfotericina Lipossomal Fluconazol..... 14

# 1. Introdução

## 1.1 Aspectos gerais da Anfotericina B

### 1.1.1 Histórico

A anfotericina B é a droga de escolha para o tratamento de infecções fúngicas sistêmicas graves (1-4). O início de seu uso clínico ocorreu na década de 1960 após alguns anos de pesquisa e purificação da droga. As anfotericinas foram inicialmente extraídas do *Streptomyces nodosus*, um actinomiceto que habita o solo, sob duas formas: anfotericina A e B. Vandeputte e col, em 1956 foram os primeiros a conseguirem isolar a forma pura de anfotericina B, que contém apenas 1 a 2 % de anfotericina A (4).

### 1.1.2 Aspectos Farmacológicos

A anfotericina B é, do ponto de vista químico, um composto poliênico, contendo uma porção hidrófila (que inclui um centro de hidrocarbono hidroxilado) e uma seqüência de quatro a sete ligas duplas conjugadas, com característica físico-química lipofílica (4,5), conforme ilustrado na Figura 1. Estas características terão relação, como será descrito mais adiante, com seus os mecanismos de ação e de toxicidade.

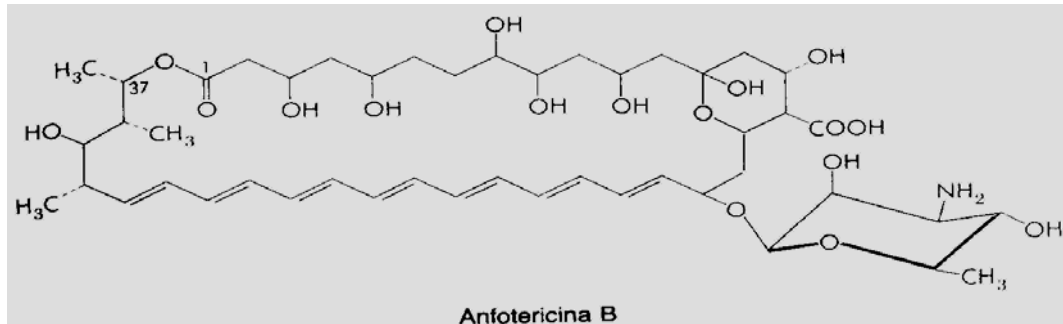


Figura 1- Fórmula estrutural da anfotericina B. Adaptado da referência 4

O espectro de ação antifúngico da anfotericina B é amplo (Tabela 1) e a resistência a sua ação é rara, embora ocorra em algumas espécies incomuns de cândida (*C.kusitaniae*, *C. glabrata* e *C. guilliermondii*) (6). Algumas drogas exercem ação antifúngica sinérgica com a anfotericina B, como por exemplo a rifampicina, tetraciclina e principalmente a flucitosina, que vem mais recentemente sendo utilizada de rotina em associação com a anfotericina B no tratamento das meningites criptocócicas (4,5).

**Tabela 1 – Espectro de Ação da anfotericina B**

---

*Histoplasma capsulatum*  
*Cryptococcus neoformans*  
*Coccidioides immitis*  
*Candida albicans*  
*Candida glabrata*\*  
*Rhodotorula*  
*Blastomyces dermatitidis*  
*Paracoccidioides braziliensis*  
*Aspergillus*\*  
*Sporothrix*\*

---

(\*) Algumas cepas possuem resistência

Modificado de Goodman and Gilman's *Pharmacological Basis of Therapeutics* (4)

Atualmente, a administração da anfotericina B é restrita ao uso parenteral, por via endovenosa. Excepcionalmente, irrigações em articulações, aparelho urinário e aplicação intratecal podem ser feitas. As ampolas da anfotericina B contém 50mg da droga e 41mg de deoxicolato de sódio, que serve para provocar dispersão coloidal quando da diluição da droga, uma vez que esta é naturalmente insolúvel em água. A diluição é feita em soro glicosado, a uma concentração de 0,1mg/ml, e o tempo de infusão habitualmente varia entre duas a quatro horas. O uso de soro fisiológico como diluente provoca precipitação da anfotericina B. Aproximadamente 95% da droga circula ligada a lipoproteínas e distribui-se nos tecidos provavelmente por sua ligação com o colesterol das membranas. A concentração da anfotericina B em derrame pleural, articulações, sistema nervoso central, humor aquoso e líquido peritonial é entre metade e dois terços da concentração plasmática mínima (4,5).

O mecanismo de ação da anfotericina B está relacionado, pelo menos em parte, a suas características físico-químicas e à interação com as membranas fúngicas (4,6,7). Todos os fungos e outros microrganismos suscetíveis a fármacos poliênicos, como algas e alguns protozoários, possuem em sua membrana celular o ergosterol, o análogo ao colesterol das células mamíferas. Estudos iniciais com adição de esteróis em meios de cultura fúngica mostraram inibição da ação dos fármacos poliênicos, possivelmente por competição com o ergosterol da membrana celular (6). A interação entre a anfotericina B e a membrana promove a formação de poros e conseqüente extravasamento de substâncias intracelulares e morte celular. Além deste mecanismo, alterações imunológicas e no estresse oxidativo que ocorrem com a administração de anfotericina B vêm sendo apontadas como potencializadoras da resposta do hospedeiro ao fungo (5).



As características descritas acima fazem da anfotericina B a droga antifúngica mais prescrita, com maior espectro de ação e de escolha para fungemias (1-3). No entanto, desde o início de seu uso observou-se o seu baixo índice terapêutico. Mesmo com doses terapêuticas, o número de efeitos adversos é muito alto. De uma maneira didática, pode-se dividir os efeitos adversos da anfotericina B em dois tipos principais: a) relacionados à infusão; b) não- relacionados à infusão.

Entre os primeiros destacam-se febre, calafrios, flebite, náusea, vômitos, cefaléia e, mais raramente, choque anafilático, arritmias cardíacas, insuficiência hepática, "flushing", flebite, mialgias e convulsões (4,8-10). Estes efeitos estão possivelmente relacionados com a síntese de prostaglandinas, fator de necrose tumoral e interleucina-1, antagonista de receptor de interleucina-1 e interleucina-6 (3-5,8) e podem ser prevenidos ou atenuados com uso de anti-inflamatórios, paracetamol, corticoesteróides, e de heparina adicionada à diluição da droga.

Os efeitos não relacionados à infusão são: anemia, possivelmente por redução na síntese de eritropoetina (4,5), trombocitopenia, leucopenia e toxicidade renal. Esta última, devido à sua alta incidência, constitui-se no maior fator limitante ao uso de anfotericina B ainda nos dias atuais. As seções seguintes abordarão de forma detalhada a disfunção renal induzida pela anfotericina B.

## **1.2 Nefrotoxicidade induzida pela anfotericina B**

### **1.2.1 Importância Clínica**

A nefrotoxicidade da anfotericina B sempre foi o maior obstáculo para o seu uso clínico, devido à sua alta incidência, em algumas séries até 80%, e morbidade (4,5,10-13). O espectro da nefrotoxicidade envolve alterações na filtração glomerular e disfunção tubular. Embora efeitos deletérios ao rim fossem descritos na literatura médica desde o início de seu uso clínico em 1956, foi em agosto de 1964 que Butler et al publicaram o primeiro estudo específico sobre o comportamento da função renal em indivíduos utilizando anfotericina B (14). Um grupo de oitenta e um pacientes tratados com anfotericina B entre 1956 e 1963 foi detalhadamente estudado em relação a efeitos a curto e longo prazo. Baseados em dosagens laboratoriais e achados histopatológicos, foi demonstrada azotemia em 94% dos casos. Em 29 pacientes cuja a dosagem de creatinina sérica foi feita, 83% tiveram dosagens maiores do que 1,5 mg/dl ao longo do tratamento. O valor médio da uréia destes pacientes durante o tratamento foi de 74 (38-158) mg/dl. O estudo ainda demonstrou relação entre a dose cumulativa da anfotericina B e a função renal. No subgrupo com doses de 250-999 mg o pico médio de uréia foi de 47mg/dl, versus 72 mg/dl no grupo entre 1- 3,99g e 100 mg/dl no grupo entre 4-15 g. Em um seguimento médio de três meses, 74% e 85% dos pacientes tinham níveis de uréia e creatinina maiores do que os observados antes do tratamento. Nesta época, a pouca experiência com a droga e o uso de doses cumulativas altas faziam da uremia o parâmetro para a “dose terapêutica”. Assim, reduzia-se a dose ou parava-se o tratamento quando a uréia alcançava 100mg/dl (15). Assim, com o passar do tempo, ficou claro que as principais manifestações de toxicidade renal da anfotericina B são: redução da

filtração glomerular, hipocalemia e hipomagnesemia. Acidose tubular renal e nefrocalcinose são eventos menos freqüentes (5).

Estudos clínicos nos últimos anos demonstram também alta incidência de nefrotoxicidade. No entanto, os critérios de nefrotoxicidade, as doses cumulativas e as etiologias das doenças de bases variam bastante nestes estudos. Levando-se em conta apenas a filtração glomerular, expressa indiretamente pelo aumento de 1,5 a 2,0 vezes da creatininemia, os estudos apontam 25 a 50% de incidência de toxicidade renal (15-19).

No maior estudo recente sobre toxicidade renal da anfotericina B e de seus fatores de risco, foi avaliada de forma retrospectiva uma coorte de pacientes internados com função renal normal antes do tratamento (creatinina sérica média de 1,1 mg/dl) que receberam em média  $0,9 \pm 1,05$  g de dose cumulativa de anfotericina B (20). Dos 673 pacientes estudados, em torno de 20% apresentaram elevação da creatinina para valores superiores a 2 mg/dl e 15% acima de 3 mg/dl. Hipocalemia ou hipomagnesemia ocorreu em 70% dos pacientes. Os fatores de risco independentes associados a nefrotoxicidade foram sexo masculino, início da droga em unidade de tratamento intensivo e uso concomitante de ciclosporina, todos com razão de chances entre 2 e 3.

### **1.2.2 Mecanismos da Nefrotoxicidade**

A lesão induzida pela anfotericina B no rim é manifesta muito mais do ponto de vista funcional do que propriamente morfológico, embora graus de lesão túbulo-intersticial estejam presentes. Os estudos experimentais sobre nefrotoxicidade da anfotericina B permitem apontar a existência de dois mecanismos básicos envolvidos no processo, e que podem ter relação estreita. O primeiro é um mecanismo vascular, com disfunção do fluxo sanguíneo renal, e o segundo é resultado de lesão estrutural direta à célula tubular. Da ação conjunta e possivelmente interligada destes dois processos resultam a redução da taxa de filtração glomerular, os distúrbios hidroeletrólíticos e ácido-básicos.

### **1.2.3 Estudos sobre os efeitos vasoconstritores associados a infusão de anfotericina B**

A revisão da literatura demonstra que vários estudos foram capazes de documentar queda da perfusão renal e da taxa de filtração glomerular associada a infusão de anfotericina B. Em ordem cronológica, os principais resultados destes estudos estão resumidos abaixo.

Bhathena et al publicaram em 1978 um estudo morfológico da vasculatura renal em 10 pacientes que haviam utilizado anfotericina B (0,5-1mg/kg/dia) e comparou com achados de pacientes pareados para idade. A formação de grandes vacúolos formados por retículos endoplasmáticos dilatados, representando vasoconstrição, foi notada no grupo de pacientes tratados com anfotericina B (21).

Em 1979 Reiner e Thompson demonstraram em cães que a administração de anfotericina B (2,5 mg/kg) causava vasoconstrição no leito renal, reduzindo agudamente em 94% a filtração glomerular e o débito urinário (22). Demonstraram também que a administração de dopamina e saralasinina podia reduzir estes efeitos.

Tolins e Raij demonstraram em 1988 os efeitos da anfotericina B na hemodinâmica renal de ratos. Foi realizada infusão aguda de 1,2 mg/kg de anfotericina B, sendo detectada queda significativa de 1,33 ml/min para 0,82 ml/min na filtração glomerular e de 6,24 ml/min para 3,38 ml/min o fluxo plasmático renal, com elevação na resistência vascular renal de 11,25 mmHg/ml/min para 23,55 mmHg/ml/min . Estes efeitos foram independentes de bloqueio farmacológico com bloqueador da angiotensina II e de denervação renal, mas foi eliminado pela administração de verapamil (23). No mesmo ano, estes autores publicaram outro estudo similar, no qual ressaltava-se a diferença entre ratos alimentados com dieta rica (150 mEq sódio/dia) versus restrita em sal, mas com a mesma quantidade de água, demonstrando a preservação da função renal no grupo com repleção salina (24).

Em 1990, uma nova publicação de Sabra et al demonstrou reduções agudas de 40% e 35% respectivamente no fluxo sanguíneo renal e na filtração glomerular relacionados à infusão de anfotericina B. Os resultados mostraram queda de  $142 \pm 12$  para  $89 \pm 14$  nl/min e de  $35,3 \pm 2,2$  para  $22,8 \pm 2,8$  nl/min respectivamente, devido à elevação das pressões pré e pós-capilar, com redução do coeficiente de ultrafiltração de 0,043 para 0,032 nl/segundo.mmHg (25).

### 1.2.3.1 Mecanismos da Vasoconstrição

Uma vez demonstrada a vasoconstrição, estudos foram realizados para tentar compreender seus mecanismos. A ação conjunta de alterações diretas no metabolismo endotelial, e indiretas, através de substâncias vasoativas, parece resultar na vasoconstrição.

A síntese de RNA mensageiro da óxido-nítrico sintase (NOs) constitutiva em células endoteliais foi estudada, sendo descrito efeito inibidor de sua síntese quando as células foram expostas a concentrações de 2,5 a 5,0 mcg/ml de anfotericina B (26). Este efeito tem implicações na manutenção do estado contrátil vascular, uma vez conhecido o potente efeito vasodilatador do óxido nítrico, inibido pela anfotericina B em concentrações similares à acumulada no parênquima renal.

A anfotericina B parece também ter efeito no mesângio, provocando contração das células mesangiais, com redução do fluxo glomerular e do coeficiente de ultrafiltração. Este efeito parece ser secundário a entrada de cálcio do meio extracelular por canais voltagem-dependente (27).

Substâncias classicamente vasoconstritoras renais como a angiotensina II e aminas vasoativas não parecem estar implicadas na vasoconstrição induzida pela anfotericina B (23). A síndrome secundária a síntese de interleucinas, leucotrienos e prostaglandinas (4,8-10) também influencia a perfusão renal, particularmente a síntese de tromboxe A<sub>2</sub> (28).

O “feedback” túbulo-glomerular é definido pela relação entre regulação da taxa de filtração glomerular e a excreção de íons monovalentes, principalmente o sódio. A chegada de um fluido tubular rico em sódio na mácula densa promove vasoconstrição arteriolar, com redução do fluxo sanguíneo renal e da taxa de filtração glomerular (29). A resposta vasoconstritora é dependente do estado volêmico/salino do pacientes. A depleção de sal

aumenta a resposta vasoconstritora, enquanto que a repleção diminui. No caso da nefrotoxicidade induzida pela anfotericina B, o “feedback” túbulo-glomerular é uma resposta integrativa entre a disfunção tubular, descrita posteriormente, e a perda de filtração glomerular. De maneira interessante, a própria redução de perfusão renal desencadeada pode lesar os túbulos por isquemia, mantendo um ciclo vicioso.

#### **1.2.4 Lesão Direta Tubular**

A lesão tubular direta induzida pela anfotericina B é responsável pelos distúrbios hidroeletrólíticos freqüentemente encontrados nos pacientes utilizando esta droga, mas também acaba sendo fator determinante na perda de função renal manifestada pela taxa de filtração glomerular, pois resulta em mecanismos reflexos (como o “feedback” túbulo-glomerular descrito previamente) e em necrose tubular aguda. Já em 1964, Butler e colaboradores demonstraram lesão histológica tubular e intersticial (14).

O mecanismo envolvido na toxicidade direta tem relação com o próprio mecanismo de ação antifúngica da anfotericina B. Como descrito previamente, ação antifúngica da droga depende principalmente da capacidade de interação entre sua molécula e o ergosterol das membranas celulares. Da mesma forma, embora com menor afinidade, a droga exerce efeitos tóxicos por sua ligação com o colesterol das células mamíferas (4,6). As principais características físico-químicas da anfotericina B são duas: (a) ser uma molécula anfótera, isto é, capaz de se solubilizar em meios ácidos e básicos, mas não em água; (b) possuir uma porção lipofílica.

O contato da anfotericina B com os fosfolipídios das membranas promove ruptura em sua estrutura e a formação de poros permeáveis ao Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Mg<sup>++</sup> e outros íons. Pelos gradientes de concentração, entrada de Na<sup>+</sup> e saída de K<sup>+</sup> e Mg<sup>+</sup> ocorrem em grande quantidade, o que provoca ativação da bomba 3 Na<sup>+</sup>/ 2 K<sup>+</sup> ATPase. Para manter os níveis de ATP intracelulares, elevam-se, de modo dose-dependente, a respiração mitocondrial e o consumo de oxigênio (30-32). Quando a demanda supera a capacidade de produção de ATP, ocorre depleção energética, formação de radicais livres (33,34) e acúmulo de cálcio intracelular (31,35,36). Estes processos podem culminar com lesões sub-letais e letais às células via necrose ou via apoptose.

Não é bem conhecido o motivo pelo qual especificamente os danos diretos às células mamíferas ficam, pelo menos do ponto de vista clínico, limitadas ao rim.

Walev e Bhakdi propuseram que o pH do meio influenciaria a toxicidade celular da anfotericina B (1). Em seu estudo, células tubulares em diferentes pHs foram expostas a concentrações de anfotericina B de 2,5-10 mcg/ml. Embora depleção de potássio intracelular tenha ocorrido de forma independente do pH, a exposição a pH maior do que 6,0 foi associada a recuperação celular em seis horas. No entanto, em pHs entre 5,6 - 6,0, as células evoluíram com depleção progressiva de ATP, extravasamento de lactato-desidrogenase e morte em torno da sexta hora. O pH urinário baixo, principalmente em túbulos distais, poderia explicar a preferência pelo rim da lesão induzida pelo composto poliênico.

Outro aspecto relevante é a integração entre a lesão direta e a redução da perfusão renal. Uma maior necessidade de oxigênio para manter a 3 Na<sup>+</sup>/2K<sup>+</sup> ATPase ocorre



simultaneamente com uma redução da sua oferta, potencializando os efeitos da lesão da membrana pelo polieno.

A hipocalcemia, freqüentemente presente nos indivíduos tratados com anfotericina B, é resultante da lesão direta a membrana descrita acima. No entanto, a própria hipocalcemia é apontada como um fator importante em alguns tipos de nefropatias agudas, como necrose tubular aguda isquêmica e por gentamicina (2,37). Em estudo experimental, ratos com dieta pobre em potássio (KD) e controles (KC) foram expostos a anfotericina B ou seu veículo. Antes da infusão os ratos do grupo de estudo tinham potássio urinário e plasmático menores do que os controles. Em ambos os grupos houve queda do fluxo sanguíneo renal e elevação da resistência quando comparados aos ratos que receberam apenas o veículo, sem diferença entre ratos depletados ou não de potássio. No entanto as excreções de potássio urinário e frações de excreção de sódio foram de  $2,9 \pm 0,7$  versus  $1,1 \pm 0,3$  microEq/min e  $1,6 \pm 0,4$  versus  $0,6 \pm 0,1\%$  nos grupos KD e KC respectivamente. O estudo concluiu que a depleção de potássio pré-tratamento com anfotericina B estaria associada a maior toxicidade tubular direta.

### **1.2.5 Prevenção da Nefrotoxicidade**

Diversos estudos experimentais e clínicos foram feitos nas últimas décadas na tentativa de reduzir os efeitos colaterais relacionados a anfotericina B, principalmente os nefrotóxicos. Entre estes estudos, basicamente dois tipos de intervenções foram efetivas: (a) administração profilática de carga salina e outras drogas; (b) administração de anfotericina B modificada.

Além destas alternativas, nos últimos anos vários estudos clínicos foram conduzidos comparando os efeitos terapêuticos e tóxicos da anfotericina B com imidazólicos. Também nos últimos anos, alterações na forma de administração da anfotericina, notadamente a infusão contínua em 24 horas, mostrou-se benéfica como método profilático (38).

Exceto pela carga salina discutida a seguir, todas estas outras intervenções acarretam em aumento significativo dos custos. A tabela 2 sumariza as características e os custos das principais drogas alternativas a anfotericina B discutidas posteriormente em maiores detalhes.

### **1.2.6 Estudos com administração profilática de carga salina e outras drogas**

A utilização de carga salina antes e/ou após a infusão de anfotericina B baseia-se no princípio teórico de impedir ou amenizar a queda no fluxo sanguíneo renal, que ocorre durante a infusão de anfotericina B. Como comentado anteriormente, o “feedback” túbulo-glomerular tem seu efeito vasoconstritor

**Tabela 2 – Comparação das características e dos custos de tratamento com anfotericina B, Anfotericina em emulsão lipídica (ABLC), Complexo anfotericina B-Colesteril (Amphotec), Anfotericina Lipossomal (Ambosome) e Fluconazol (\*).**

Fator	Anfo B Deoxicolato	Anfo B Colesteril-sulfato	Anfo B Complexo lipídico	Anfo B lipossomal	Fluconazol
Partícula	Micelas	Discos lipídicos	Folhas (tipo "rabanete")	Lipossomos, pequenas vesículas unilamelares	--
Concentração Máxima **	--	Inferior	Inferior	Mais alta	--
Área sobre a curva **	--	Equivalente	Menor	Maior	--
Efeitos na infusão	Severo	Moderados	Moderados	Leves	--
Elevação da creatinina	++++	+	+	+	--
Hipocalcemia	++++	+	+	+	--
Anemia	++++	+	+	+	--
Dose	0,5-1mg/kg/dia	3-4mg/kg/dia	5mg/kg/dia	3-5mg/kg/dia	200-400 mg/dia
Custo diário -paciente 70 kg (***)	8,29-16,59	<i>413,33- 480,00</i>	<i>693,32</i>	<i>3225,14- 5375,23</i>	6,20-12,40

(\*) modificado das referências 5,8

(\*\*) Em relação a Anfo B deoxicolato

(\*\*\*) valores em outubro de 2003, conforme Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Os valores em *itálico* são em dólares e baseados na referência 5

potencializado em estados de hipovolemia/depleção salina. O estado volêmico parece influenciar de modo significativo a nefrotoxicidade associada a anfotericina B.

Em 1983, Heidemann et al publicaram 5 casos de nefrotoxicidade pela anfotericina B e demonstraram evidência clínica de depleção salina em 4 destes pacientes: baixa ingestão de sal, uso de diuréticos ou vômitos (29). A reposição salina melhorou a função renal nos 5 pacientes, que puderam completar o tratamento em dose e tempo adequados.

Também em 1983, Tolins e Raji demonstraram a influência do estado salino na nefrotoxicidade de ratos recebendo anfotericina B associados à carga salina ou água. As médias da creatinina sérica, a filtração glomerular, a resistência vascular e o fluxo sanguíneo renal não se alteraram significativamente no grupo que recebeu carga salina, mas o fizeram no grupo suplementado apenas com água (23). No entanto, os defeitos de concentração e hipocalemia não sofreram influência do estado salino, sugerindo falta de efeito protetor na lesão tóxica direta.

Branch et al publicaram em 1987 estudo retrospectivo no qual observaram a função renal em 21 pacientes utilizando anfotericina B (grupo 1) versus 17 pacientes utilizando anfotericina B e ticarcilina-clavulanato (necessariamente com carga salina de 5,2 Eq de sódio / grama de ticarcilina (grupo 2) (13). Quatorze pacientes do grupo 1 versus dois do grupo 2 desenvolveram elevação de creatinina sérica, sendo que em 10 pacientes no grupo 1 foi necessário suspender a anfotericina B. Incluída na mesma publicação, foi realizada uma análise prospectiva de 20 pacientes recebendo uma média de 40mg/dia de anfotericina B e suplemento com 1000 ml de cloreto de sódio 0,9% diariamente. Apenas dois pacientes apresentaram perda de função renal, e não houve necessidade de suspensão ou alteração na dose de anfotericina B.

Em 1989, Ohnishi et al, em estudo experimental com ratos, testaram três tipos de estado salino (depletado, normal e aumentado) e sua relação com toxicidade renal induzida pela anfotericina B durante 3 semanas (39). No grupo depletado, houve redução progressiva do clearance de creatinina de modo linear, chegando a 85% de redução na terceira semana. No grupo com estado salino normal houve redução progressiva, mas em menor gravidade.

No grupo sal-repleto, não houve alteração na depuração da creatinina por duas semanas, e na terceira semana a redução foi de 43%.

Arning e Scharf publicaram estudo em 1989, no qual testaram a utilidade de carga salina em 37 pacientes recebendo 44 cursos de anfotericina B, com duração média de 22 dias e dose cumulativa média de 1117 mg (40). A suplementação de sódio foi feita com infusões de 50 a 100 ml de cloreto de sódio a 10% endovenoso diariamente. Nenhum dos pacientes teve perda significativa de função renal, definida pelos autores como aumento de 100% ou creatininemia ao final maior do que 2,0 mg/dl.

Os efeitos da reposição salina (1000 ml de cloreto de sódio 0,9%) versus de solução glicosada 5% (1000ml) foram estudados por Llanos et al e publicados em 1991(41). Neste estudo, embora nenhum paciente tenha apresentado creatinina sérica sustentadamente maior que 1,7 mg/dl, as médias de creatinina inicial e final do grupo glicose foram maiores em dez semanas de acompanhamento, permanecendo inalteradas nos pacientes que receberam cloreto de sódio.

O conjunto destes estudos permite concluir que a repleção salina é capaz de prevenir de modo significativo a nefrotoxicidade da anfotericina B, no que se refere à redução de fluxo e filtração glomerular, expressos por elevações de creatinina sérica. No entanto, a reposição salina não parece ter influência sobre os distúrbios hidroeletrólíticos mais comuns, como hipocalemia e hipomagnesemia, presumivelmente por não interferir com a lesão tubular direta causada pelo polieno.

A co-administração de drogas como profilaxia da nefrotoxicidade tem resultados conflitantes. Manitol mostrou-se ineficaz na prevenção de perda de função renal (5). Embora em experimento a dopamina tenha sido efetiva na prevenção da vasoconstrição renal (22),

em estudo clínico recente o seu benefício não foi demonstrado (42). O uso judicioso de amilorida pode ser útil na prevenção da hipocalcemia (5).

### **1.2.7 Estudos com modificações da anfotericina B**

Nos últimos anos, foram feitas modificações nas características físico-químicas da anfotericina B na tentativa de reduzir os efeitos colaterais. Na década de 70, foi tentado uso de anfotericina B metil-éster, que era solúvel em água. A nefrotoxicidade foi muito menor, mas o surgimento de leucoencefalopatia limitou o seu uso (5).

Mais recentemente, o uso de formulações lipídicas de anfotericina vem sendo testado. Em 1997, em estudo publicado por Prentice et al, foram comparados de modo randomizado e prospectivo 34 adultos e 204 crianças que receberam anfotericina B (1mg/kg/dia) ou anfotericina lipossomal (3mg/kg/dia) devido a neutropenia febril (43). No grupo de pacientes recebendo anfotericina lipossomal não houve casos de insuficiência renal, definida pela elevação de duas vezes a creatinina plasmática normal. Hipocalcemia severa também ocorreu menos freqüentemente nos pacientes que utilizaram anfotericina lipossomal. Este estudo também sugere uma possível maior eficiência desta droga em relação à anfotericina B na resolução em três dias do quadro febril.

Em 1999, Walsh et al publicaram estudo duplo-cego randomizado comparando anfotericina B com anfotericina lipossomal. A casuística foi de 687 pacientes com febre e neutropenia (44). O tempo médio de tratamento foi similar, em torno de 10 dias. Ambos os tratamentos obtiveram a mesma taxa de sucesso bem como necessidade de parada do tratamento por efeitos adversos e prognóstico. Nos pacientes tratados com anfotericina B,

observou-se maior incidência de efeitos relacionados à infusão e maior nefrotoxicidade, definida por níveis de creatinina sérica duas vezes ao valor normal. A incidência de nefrotoxicidade foi de em 34% com a droga padrão e 19% nos que receberam a preparação lipossomal.

Em 1999, Barquist et al também publicaram um ensaio clínico comparando estas duas drogas (45). Os autores concluem que a anfotericina lipossomal está associada à menor nefrotoxicidade.

Wingard et al publicaram em 2000 um estudo duplo-cego randomizado com 244 pacientes divididos em três braços: anfotericina B, anfotericina lipossomal e anfotericina em complexo lipídico (18). O sucesso terapêutico foi similar entre os grupos, mas o grupo da anfotericina B teve mais efeitos relacionados à infusão, maior nefrotoxicidade (42,3%) quando comparado aos outros grupos (14%). Um número maior de pacientes necessitou interromper o tratamento devido a efeitos adversos no grupo da anfotericina B.

Johnson et al publicaram, em 2002, estudo duplo-cego multicêntrico comparando anfotericina B com anfotericina lipossomal em 81 pacientes acometidos pela síndrome da imunodeficiência adquirida com histoplasmose disseminada (16). A incidência de nefrotoxicidade foi de 37 e 9%, respectivamente. Este estudo também mostrou melhor sobrevida dos pacientes recebendo anfotericina lipossomal.

Recentemente Bowden et al publicaram ensaio clínico duplo-cego randomizado comparando anfotericina B e anfotericina em dispersão coloidal (colesteril-sulfato) no tratamento de 174 pacientes com aspergilose invasiva, mostrando mesmas taxas de resposta terapêutica, mas redução significativa da nefrotoxicidade, que foi de 49% no grupo

da anfotericina B e 25% no grupo da anfotericina coleteril-sulfato (15). No entanto houve maior número de efeitos relacionados à infusão no grupo da anfotericina colesteril-sulfato.

### 1.3 Justificativa e Hipótese

A revisão feita previamente permite que se faça algumas considerações:

- A anfotericina B é a droga mais importante do arsenal antifúngico, principalmente em fungemias sistêmicas;

- O uso da anfotericina B é acompanhado de vários efeitos adversos, relacionados ou não à infusão;

- Pela morbidade e freqüência, a nefrotoxicidade é historicamente o maior obstáculo ao uso da anfotericina B;

- Existem maneiras de se evitar ou reduzir significativamente o dano renal secundário ao uso de anfotericina B;

- A reposição salina profilática foi capaz de impedir ou diminuir a redução da filtração glomerular em estudos clínicos e experimentais;

- O uso de anfotericinas em emulsão lipídica ou lipossomal, embora sejam menos nefrotóxicas do que a anfotericina B, acrescentam elevado custo ao tratamento.

Baseado nestas observações, e aliando-se ao fato de que o uso da anfotericina B é crescente devido ao número de transplantes, quimioterapias, e de doentes críticos, pode-se questionar, do ponto de vista de custo-efetividade, se o uso de alguma outra medida que não a repleção salina durante o tratamento com anfotericina B teria benefício adicional. Para tanto, faz-se necessário estabelecer a real incidência e gravidade, em nosso meio hospitalar,



de nefrotoxicidade induzida pela anfotericina B. Nitidamente podemos dividir os pacientes que recebem esta droga em dois grandes grupos: doentes criticamente enfermos e pacientes estáveis, ou não-críticos.

No primeiro grupo de pacientes a concomitância de eventos significativos sobre a função renal é grande. Frequentemente estes pacientes necessitam suporte hemodinâmico com uso de drogas vasoativas, apresentam-se com meio intravascular depletado pela síndrome inflamatória sistêmica, estão em falência de outros órgãos ou sistemas, e utilizam outras drogas nefrotóxicas concomitantemente. Fica claro que alterações de função renal que ocorrem no curso clínico deste tipo de paciente não podem, via de regra, ser atribuídas a uma droga ou fator específico.

No segundo grupo, constituído por pacientes com doenças fúngicas potenciais ou comprovadas, mas em um contexto de maior estabilidade clínica e principalmente hemodinâmica, o efeito nefrotóxico da anfotericina B pode ser melhor estudado isoladamente.

Enquanto que no primeiro grupo o uso de medidas dispendiosas do ponto de vista econômico possa ser justificado, dada à alta incidência de insuficiência renal aguda (20), no segundo grupo vemos a necessidade de estudar a incidência de nefrotoxicidade, uma vez assegurada a repleção salina, fator claramente estabelecido e de baixo custo. Se a reposição salina for eficiente em propiciar baixa incidência de nefrotoxicidade significativa nos pacientes de baixo risco, pode-se vir a preterir do uso de preparações mais onerosas.

Conduzimos o estudo clínico relatado a seguir para testar a hipótese de que em um grupo de pacientes de baixo risco tratado profilaticamente com solução fisiológica, a

incidência de perda significativa de função renal é pequena e não justifica a utilização de métodos adicionais que acrescentem custos significativos.

## 1.4 Referências Bibliográficas

1. Walev I, Bhakdi S. Possible reason for preferential damage to renal tubular epithelial cells evoked by amphotericin B. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40:1116- 20
2. Bernardo JF, Murakami S, Branch RA, Sabra R. Potassium depletion potentiates amphotericin B- induced toxicity to renal tubules. *Nephron* 1995;70:235-41
3. Gigliotti F, Shenep JL, Lott L, Thornton D. Induction of prostaglandin synthesis as the mechanisms for the chills and fever produced by infusing amphotericin B. *J Infect Dis* 1987;156:784-9
4. Mandell GL, Petri WA Jr. *Antimicrobial Agents in Hardman JG, Limbird LE(eds): Goodman and Gilman's - The Pharmacological Basis of Therapeutics. 9 ed. New York, NY, McGraw-Hill, 1996; 1165-8*
5. Patel R. Antifungal agents - Part I- Amphotericin B preparations and flucytosine. *Mayo Clin Proc* 1998;73:1205-1225
6. Ghannoum MA, Rice, LB. Antifungal Agents: mode of action, mechanisms of resistance, and correlation of these mechanisms with bacterial resistance. *Clinical Microbiology Reviews* 1999; 12: 501-17
7. Nosanchuk JD, Cleare W, Franzot SP, Casadevall, A. Amphotericin B and fluconazole affect cellular charge, macrophage phagocytosis, and cellular morphology of *Cryptococcus neoformans* at sub inhibitory concentrations. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 233-239

8. Gilbert DN, Moellering RC, Sande MA. Antifungal Agents. In: *The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 1998*. 28 ed. Vienna: Antimicrobial Therapy, 1998; 74
9. Sorkine P, Nagar H, Weinbroun et al. Administration of amphotericin B in lipid emulsion decreases nephrotoxicity: results of a prospective, randomized, controlled study in critically ill patients. *Crit Care Med* 1996;24:1311-5
10. Sawaya BP, Briggs JP, Schnermann J. Amphotericin B nephrotoxicity: the adverse consequences of altered membrane properties. *J Am Soc Nephrol* 1995;6:154-64
11. Camp MJ, Wingard JR, Gilmore CE et al. Efficacy of low- dose dopamine in preventing amphotericin B nephrotoxicity in bone marrow transplant patients and leukemia patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 3103- 06
12. Nucci M, Loureiro M, Silveira F et al. Comparison of the toxicity of amphotericin B in 5% dextrose with that of amphotericin in fat emulsion in a randomized trial with cancer patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 1445-8
13. Branch RA, Jackson EK, Stein JR et al. Amphotericin-B nephrotoxicity in humans decreased by sodium supplements with co administration of ticarcilin or intravenous saline. *Klin Wochenschr* 1997;65: 500-6
14. Butler WT, Bennett JE, Alling DW et al. Nephrotoxicity of amphotericin B, early and late events in 81 patients. *Ann Intern Med* 1964;61:175-87
15. Bowden R, Chandrasekar P, White MH et al. A double-blind, randomized, controlled trial of amphotericin B colloidal dispersion versus amphotericin B for treatment of invasive aspergillosis in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 359- 66

16. Johnson PC, Wheat LJ, Cloud GA et al. Safety and efficacy of liposomal amphotericin B compared with conventional amphotericin for induction therapy of histoplasmosis in patients with AIDS. *Ann Intern Med* 2002; 137:105-9
17. Cannon JP, Garey KW, Danziger LH. A prospective and retrospective analysis of the nephrotoxicity and efficacy of lipid-based amphotericin B formulations. *Pharmacotherapy* 2001; 21:1107-14
18. Wingard JR, White MH, 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. L Amph/ ABLC Collaborative Study Group. *Clin Infect Dis* 2000; 31:1155-63
19. Walsh TJ, Finberg RW, Arndt, C et al. Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med* 1999; 340:764-71.
20. Bates DW, Su L, Yu DT, Chertow GM et al. Correlates of acute renal failure in patients receiving parenteral amphotericin B. *Kidney Int* 2001;60:1452-9
21. Bhathena DB, Bullock WE, Nuttall CE et al. The effects of amphotericin B therapy on the intrarenal vasculature and renal tubules in man. *Clin Nephrol* 1978; 9:103-110.
22. Reiner NE, Thompson WL. Dopamine and saralasin antagonism of renal vasoconstriction and oliguria caused by amphotericin B in dogs. *J Infect Dis* 1979;140:564-75
23. Tolins JP, Raij L. Adverse effect of amphotericin B administration on renal hemodynamics in the rat. Neurohumoral mechanisms and influence of calcium channel blockage. *J Pharmacol Exp Ther* 1988; 245:549-9
24. Tolins JP, Raij L. Chronic amphotericin B nephrotoxicity in the rat, protective effect of prophylactic salt loading. *Am J Kidney Dis* 1988; 11:313-7

25. Sabra R, Takahashi K, Branch RA et al. Mechanisms of amphotericin B-induced reduction of the glomerular filtration rate: a micropuncture study. *J Pharmacol Exp Ther* 1990; 253:34-7
26. Suschek CV, Bonmann E, Kleinert H et al. Amphotericin B severely affects expression and activity of the endothelial constitutive nitric oxide synthase involving altered mRNA stability. *Br J Pharmacol* 2000; 131:473-81
27. Sabra R, Branch RA. Effect of amphotericin B on the intracellular calcium levels in cultured glomerular mesangial cells. *Eur J Pharmacol* 1992; 226:79-85
28. Sabra R, Branch RA. Amphotericin B nephrotoxicity. *Drug Saf* 1990;5:94-108
29. Hedemann HT, Gerkens JF, Spickard WA. Amphotericin B nephrotoxicity in humans decreased by salt repletion. *Am J Med* 1983; 75:476-81
30. Zeidel ML, Seiffter JL, Lear S et al. Atrial Peptides inhibit oxygen consumption in kidney medullary collecting duct cells. *Am J Physiol* 1986;251: F379-83. (abstract)
31. Takano T, Soltoff SP, Murdaugh S et al. Intracellular respiratory dysfunction and cell injury in short-term anoxia of rabbit proximal tubules. *J Clin Invest* 1985;76:2377-84.
32. Zager RA, Bredl CR, Schimpf BA. Direct amphotericin B-mediates tubular toxicity: Assessments of selected cytoprotective agents. *Kidney Int* 1992; 41:1588-94.
33. Wolf JE, Massof SE. In vivo activation of macrophage oxidative burst activity by cytokines and amphotericin B. *Infec Immun* 1990;58:1296-1300.
34. Wilson E, Thorson L, Speert DP. Enhancement of macrophage superoxide anion production by amphotericin B. *Antimicro Agents Chemother* 1991;35:796-800.

35. Leipziger J, Fischer KG, Greger R. Voltage-dependent calcium influx in the epithelium cell line HT-29: simultaneous use of intracellular calcium measurement and nystatin perforated patch-clam technique. *Pflugers Arch* 1994;426:427-432 (abstract)
36. Eilam Y, Grossowicz N. Nystatin effects on cellular calcium in *Saccharomyces cerevaedsiae*. *Biochim Biophys Acta* 1982;692:238-43.
37. Seguro AC, Shimizu MH, Monteiro JL et al. Effect of potassium depletion in ischemic renal failure. *Nephron* 1989;51:350-4.
38. Ericksson U, Burkhard S, Schaffner A. Comparison of effects of amphotericin B deoxicolate infused over 4 or 24 hours: randomized controlled trial. *BMJ* 2001;322: 1-6
39. Ohnishi A, Ohnishi T, Stevenhead W et al. Sodium status influences chronic amphotericin B nephrotoxicity in rats. *Antimicro Agents Chemother* 1989;33:1222-7.
40. Arning M, Scharf RE. Prevention of amphotericin B-induced nephrotoxoxicity by loading with sodium chloride: a report of 1291 days of treatment with amphotericin B without renal failure. *Klin Wochenchr* 1989;67(20):1020-8.
41. Llanos A, Cieza J, Bernardo J, Echevarria et al. Effect of salt supplementation on amphotericin B nephrotoxicity. *Kidney Int* 1991;40:302-8.
42. Camp MJ, Wingard JR, Gilmore CE, Lin LS et al. Efficacy of low-dose dopamine in preventing amphotericin B nephrotoxicity in bone marrow transplant patients and leukemia patients. *Antmicrob Agents Chemother* 1998;42:3103-06.
43. Prentice HG, Hann IM, Herrecht R, Aoun M et al. A randomized comparison of liposomal versus conventional amphotericin B for the treatment of pyrexia of unknown origin in neutropenic patients. *Br J Haemathol* 1997;98:711-8.

44. Walsh TJ, Finberd RW, Arndt C, Hiemenz J et al. Liposomal amphotericin B for the empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. *N Engl J Med* 1999;340:764-71.
45. Barquist E, Fein E, Shadick D, Johnson J et al. A randomized prospective trial of amphotericin B lipid emulsion versus dextrose colloidal solution in critically ill patients. *J Trauma* 1999;47:336-40.



## **2. Objetivos**

### **2.1 Objetivo geral**

Estudar a incidência da nefrotoxicidade induzida pela anfotericina B em pacientes não criticamente enfermos com repleção salina profilática no período peri-administração da anfotericina B.

### **2.2 Objetivos específicos**

- 1) Verificar, através de dosagens séricas de creatinina e uréia, as alterações da filtração glomerular durante o tratamento com anfotericina B em pacientes não criticamente enfermos;
- 2) Verificar a presença de distúrbios hidroeletrólíticos associados com o uso de anfotericina B através de exames em amostras de sangue e urina;
- 3) Verificar a necessidade de reposição de potássio durante o período de tratamento.

### 3. Artigo em Português

#### **Nefrotoxicidade associada à anfotericina B em pacientes de baixo risco**

##### **Autores**

Roberto Herz Berdichevski. <sup>1</sup>

Luciano Billodre Luis <sup>2</sup>

Letícia Crestana <sup>2</sup>

Roberto Ceratti Manfro <sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup> Médico Nefrologista. Aluno do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas:  
Nefrologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul

<sup>2</sup> Doutorandos da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul

<sup>3</sup> Médico Nefrologista. Professor do Departamento de Medicina Interna da Faculdade de  
Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Médico do Serviço de Nefrologia do  
Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Título em português: **Nefrotoxicidade associada à anfotericina B em pacientes de baixo risco**

Título em inglês: “**Amphotericin B-related nephrotoxicity in low-risk patients**”

### **Resumo**

**Introdução:** A anfotericina B é a droga de escolha para o tratamento de doenças fúngicas severas, estando associada, no entanto, a alta incidência de nefrotoxicidade. O uso de anfotericinas modificadas está associado a elevado custo. Em grupos de baixo risco o uso de sobrecarga hidrossalina pode ser suficiente para evitar perda severa de função renal.

**Métodos:** Foram estudados prospectivamente pacientes internados em hospital universitário, com idade superior a 12 anos, e que estavam dentro das primeiras 24 horas de uso de anfotericina B. Foram excluídos pacientes em centros de terapia intensiva e que estivessem em uso de drogas vasoativas. Solução salina 0,9% (500 ml) foi infundida antes e após a anfotericina B. Foram coletados exames na inclusão e no término do tratamento. A dosagem de creatinina sérica foi repetida após 30 dias do término do tratamento.

**Resultados:** Foram estudados 48 pacientes. A média de elevação da creatinina sérica foi de 0,3 (0,18-0,41) mg/dl., representando um decréscimo médio de 25 (12,8-36,9) ml/min na depuração de creatinina endógena (DCE). Insuficiência renal aguda (IRA), definida pela elevação maior do que 50% da creatinina basal, ocorreu em 15 pacientes (31,3%). Pacientes que utilizaram antibióticos e aqueles em status pós-quimioterapia ou submetidos a transplante de medula óssea foram os que apresentaram maior risco de desenvolverem IRA. A creatinina e a DCE após 30 dias do término do tratamento não diferiram de seus valores basais.

**Conclusão:** Em pacientes de baixo risco, o uso de anfotericina B com administração profilática de solução fisiológica foi associado à alteração pequena e reversível da função renal. Devido ao alto custo, o uso de métodos mais dispendiosos nestes pacientes não parece justificado no momento. Ensaio clínico randomizado é necessário nesta população.

**Palavras-chave:** anfotericina B, insuficiência renal aguda, nefrotoxicidade, cloreto de sódio

## **Introdução**

Apesar da alta incidência de efeitos adversos associados ao seu uso, a anfotericina B é a droga de escolha para tratamento de doenças fúngicas severas desde a década de 1960 (1). A nefrotoxicidade induzida pela anfotericina B constitui a sua maior morbidade, tendo incidência global estimada em torno de 80% (1,2). As principais manifestações renais secundárias ao uso de anfotericina podem, de modo geral, ser divididas em dois tipos: redução na filtração glomerular e disfunção tubular. A redução na filtração glomerular ocorre devido à vasoconstrição associada ao momento da infusão e a disfunção tubular é consequência de agressão direta à membrana celular devido à interação entre a molécula de anfotericina B e o colesterol das células tubulares (3-6). A integração entre estes dois mecanismos ocorre através do “feedback” túbulo-glomerular, no qual a sobrecarga de sódio na região da mácula-densa, causada por disfunção em túbulos proximais, desencadeia vasoconstrição renal, potencializada em indivíduos hipovolêmicos, o que causa, por sua vez, lesão isquêmica tubular, mantendo o ciclo (7).

O crescimento do número de casos de Síndrome da Imunodeficiência Humana Adquirida (SIDA), imunossupressão farmacológica pós-transplantes ou quimioterapia, e de pacientes em unidades de tratamento intensivo criaram uma população particularmente suscetível a infecções fúngicas, tornando o uso de anfotericina B mais comum, e assim elevando o número de pacientes com risco de desenvolver alterações renais. Estudos apontam que nefrotoxicidade pode ser prevenida com o uso de carga de sódio (4,7-11), infusão lenta da anfotericina (12) e com a utilização de anfotericina lipossomal ou emulsão lipídica (13-17).

O uso de anfotericina lipossomal tem sido recomendado baseado em ensaios clínicos como método de profilaxia para a insuficiência renal (13-17). Estes estudos baseiam-se em resultados obtidos incluindo pacientes gravemente enfermos, instáveis hemodinamicamente e com múltiplos fatores de risco para desenvolverem insuficiência renal aguda. O seu uso está, no entanto, associado a elevado

custo, e não se sabe se em pacientes de baixo risco acrescentaria benefício significativo. Para tanto, é necessário estabelecer a incidência e a gravidade da disfunção renal em pacientes tratados com anfotericina B, com função renal normal e que se apresentem estáveis do ponto de visto hemodinâmico, utilizando a infusão de carga salina como prevenção rotineira.

### **Material e Métodos**

Foram estudados prospectivamente 48 pacientes consecutivos não criticamente enfermos internados no Hospital de Clínicas de Porto Alegre que iniciaram o tratamento com anfotericina B durante o período de março de 2002 a agosto de 2003. Os critérios de inclusão foram: estar em uso de anfotericina B há menos de 24 horas, possuir idade maior ou igual a 12 anos. Estes pacientes foram localizados pela equipe através das informações obtidas eletronicamente na farmácia interna do hospital. Os critérios de exclusão foram: internação em unidade de tratamento intensivo, instabilidade hemodinâmica (definida pela necessidade de drogas vasoativas) e creatinina sérica maior ou igual 1,3 mg/dl.

A todos os pacientes foram oferecidas informações dos objetivos do estudo e os mesmos foram incluídos no estudo após assinatura do termo de consentimento pós-informação. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, acreditado pelo Comitê Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), Ministério da Saúde do Brasil, e registrado no “Office for Human Research Protections (OHRP-USDHHS)” como um Comitê de Revisão Institucional – “Institutional Review Board (IRB 00000921)”.

Todos os pacientes receberam infusão de 1000 ml de SF 0,9%, dividido em 500 ml antes e 500 ml após a anfotericina B, infundida no período de 4 horas. A diluição da droga foi feita em soro glicosado 5%, na concentração de 0,1 mg/ml. A dose (entre 0,5-1,0 mg/kg/dia), duração do tratamento

e a decisão de suspensão da anfotericina B, bem como a o manejo dos distúrbios hidro-eletrolíticos não sofreram influências do estudo, tendo ficado a cargo das equipes assistentes. Foram coletados dados clínicos como sexo, idade, raça (definida pelo pacientes no momento da entrevista), doença de base, indicação do uso da anfotericina B, presença e localização de foco infeccioso fúngico, uso de antimicrobianos nos últimos sete dias, co-morbidades clínicas, uso drogas nefrotóxicas, bem como pressão arterial e a diurese no momento da inclusão. Foram dosadas creatinina, uréia, potássio, reserva alcalina, sódio, potássio em amostra de sangue, bem como foram realizados exame comum da urina, medida do pH urinário e dosagens de sódio, potássio, proteínas e creatinina em amostra urinária. Foram calculadas a depuração de creatinina endógena (DCE) pela fórmula de Gault-Cockcroft, as frações de excreção de sódio (FENa) e potássio (FEK), bem como o índice proteinúria-creatininúria (IPC). Os pacientes foram acompanhados durante 14 dias e ao final deste período foi repetida a avaliação laboratorial. Uma nova dosagem de creatinina sérica foi repetida após um período de 30 dias do término do tratamento.

Os dados foram apresentados como média e desvio-padrão ou porcentagens. A comparação de variáveis contínuas foi feita com teste t de Student pareado. Foi calculado o intervalo de confiança de 95%. O coeficiente de correlação de Pearson também foi calculado. Teste do qui-quadrado, teste de Fisher, regressão simples e múltipla de Poisson foram utilizados para variáveis categóricas. Um nível de P inferior a 0,05 foi escolhido para significância estatística. Foram utilizados os programas SPSS for Windows versão 8.0, PEPI e STATA 7.0.

## **Resultados**

Foram estudados 48 pacientes entre maio de 2002 e agosto de 2003. Trinta e dois pacientes (67%) eram do sexo masculino e 39 (81%) brancos. A média de idade dos pacientes foi de  $39,6 \pm 13,9$  anos. As características da amostra estão na tabela 1. A maior parte dos pacientes estavam internados

sob os cuidados dos serviços de hematologia (48%) e medicina interna/infectologia (44%). Os pacientes foram tratados em média por  $8,6 \pm 3,3$  dias, tendo recebido, neste período, uma dose cumulativa média de  $411,5 \pm 197$  mg ou  $6,25 \pm 2,9$  mg/kg/período. O foco de infecção não foi identificado em 16 casos (33%), predominantemente no grupo de pacientes com neutropenia febril (12/21). O sistema nervoso central foi o foco de infecção em 15 casos (31%), principalmente nos pacientes com SIDA (15/20). A pressão arterial média (PAM) dos pacientes foi de  $86 \pm 12$  mmHg. Trinta e sete pacientes (77%) estavam em uso de antibióticos quando iniciaram a anfotericina B e 19(40%) utilizavam drogas nefrotóxicas, sendo a mais freqüente a vancomicina (15 casos;31%).

Vinte e cinco pacientes (52%) terminaram o tratamento com anfotericina pelo tempo desejado pelo seu médico/equipe assistente. Nos demais pacientes, os efeitos adversos atribuídos à anfotericina B (7 casos;14,5%), a identificação específica de germes (6 casos;12,5%) e óbito (5 casos;10%) foram os motivos de término do tratamento. A função renal dos pacientes no início e no término do tratamento está demonstrada na tabela 2. A depuração da creatinina endógena e o bicarbonato sérico sofreram reduções significativas de 25 ml/min e 2,41 mEq/l, respectivamente. Não houve alteração do pH urinário e potássio e magnésio séricos. Os pacientes receberam suplementação em média de 74 mEq/dia ou 644 mEq/período de potássio.

Na tabela 3 está expressa a relação entre as características da amostra e a variação da creatinina antes e após o tratamento. Não houve associação entre idade, sexo, raça, uso de drogas nefrotóxicas, uso de antibióticos, dose cumulativa e pressão arterial com as alterações na creatinina sérica, embora tenha havido tendência de que os pacientes tratados com antibióticos elevassem mais a creatinina do que o grupo não tratado com antibióticos. Apesar de os pacientes apresentarem-se mais proteinúricos após o tratamento, não houve associação entre o IPC e alterações nos níveis de creatininemia.



Insuficiência renal aguda (IRA), definida pela elevação de 50% ou mais da creatinina final em relação à inicial, ocorreu em 15 casos (31,3%). As análises uni e multivariadas são demonstradas na tabela 4. Na análise univariada, o uso de antibióticos, a doença de base e o uso de drogas nefrotóxicas estiveram associados com o desenvolvimento de IRA. Não houve casos de IRA em pacientes que não estavam em uso de antibióticos. Pacientes em pós-quimioterapia ou com outras condições relevantes (transplante de medula óssea, candidemia sistêmica) também tiveram incidências mais elevadas. Fatores como idade, PAM, dose cumulativa, sexo e raça não foram relacionados ao desenvolvimento de IRA. Na análise multivariada, apenas a doença de base manteve-se com associação estatisticamente significativa em relação ao desenvolvimento de IRA. Um paciente (2,1%) apresentou elevação da creatinina a níveis maiores do que 2,0 mg/dl no final do tratamento. Outro paciente desenvolveu insuficiência renal aguda necessitando tratamento dialítico. Neste caso, o paciente já não estava mais em uso de anfotericina há 21 dias e a sua insuficiência renal ocorreu associada à disfunção de múltiplos órgãos e sistemas. O término de seu tratamento com anfotericina ocorreu quando o mesmo tinha uma creatinina sérica de 1,5 mg/dl.

Trinta e sete pacientes foram seguidos após 30 dias do término do tratamento com anfotericina B. As médias das creatininas antes e após o tratamento neste grupo de pacientes foram de  $0,8 \pm 0,2$  mg/dl e  $0,9 \pm 0,3$  mg/dl respectivamente (diferença 0,1; IC95%: -0,21-0,01 mg/dl;  $P=0,7$ ). Nestes pacientes, a DCE após 30 dias do término da anfotericina foi de  $106 \pm 35$  ml/min, não havendo diferença estatisticamente significativa com o período anterior ao tratamento  $116 \pm 40$  ml/min (diferença: 10,5; IC95% -5,3 -26,7 ml/min;  $P=0,18$ ).

## **Discussão**

A toxicidade renal induzida pela anfotericina B é uma causa de morbidade importante, ocorrendo algum grau de disfunção renal em até 80% dos pacientes (1-2). Entre os diversos métodos preventivos testados experimentalmente, apenas o uso de sobrecarga hidrossalina e o uso de anfotericinas modificadas (lipossomal, em emulsão lipídica, colesteril-sulfato) foram bem sucedidos em estudos clínicos como profilaxia da perda de função renal. Mais recentemente, a infusão em 24 horas da anfotericina B também mostrou-se benéfica na redução da nefrotoxicidade (12).

O uso de anfotericinas modificadas vem crescendo nos últimos anos, baseado nos resultados de ensaios clínicos que demonstraram reduções que variam entre 50 a 75% na incidência de insuficiência renal (13-17). É interessante notar que nestes estudos o desenvolvimento de insuficiência renal aguda, definida geralmente pela elevação da creatinina basal  $\geq 50\%$  e creatinina final  $\geq 2,0$  mg/dl, ocorreu em 34-49% dos pacientes. A incidência mínima de insuficiência renal aguda nos pacientes em uso de anfotericinas modificadas foi de 9% (16). No entanto, o alto custo do tratamento com anfotericinas modificadas é um obstáculo importante ao seu uso em maior escala. O custo diário de anfotericina lipossomal varia de R\$ 537-1075,00 (US\$ 179 a US\$ 358,00) muito maior do que o da anfotericina B deoxicolato, que é em média de R\$ 12,50 (US\$ 4,2) por dia.

De modo interessante, estudos da década passada apontam para importante efeito da carga salina na prevenção de perda de filtração glomerular. Diversos estudos demonstram inclusive ausência de perda significativa de função renal em pacientes repletos de sódio (8,10).

As razões para esta discrepância podem estar relacionadas às patologias de base e ao perfil dos pacientes, que tiveram a sua complexidade aumentada nos últimos anos. O espectro de uso de anfotericina nos hospitais hoje é muito heterogêneo, sendo prescrito para pacientes com graus variados de gravidade. Os estudos com anfotericinas modificadas utilizaram pacientes não selecionados,

incluindo aqueles em centros de tratamento intensivo, com instabilidade hemodinâmica e que tinham propensão, pelo próprio quadro de base, a desenvolver insuficiência renal. A anfotericina neste contexto agiria como um co-fator. Devido ao grau de morbidade e da elevação da morbi-mortalidade que resulta da insuficiência renal em pacientes críticos, parece ser justificado, baseado nos ensaios clínicos atuais, utilizar as anfotericinas modificadas neste grupo de pacientes, ficando em aberto o papel destas formulações em pacientes com baixo perfil de risco.

Nosso estudo procurou esclarecer o comportamento da função renal em pacientes com função renal prévia normal, sem instabilidade hemodinâmica e que estivessem fora de unidades de tratamento intensivo. Desta seleção, resultou uma amostra relativamente jovem e com poucas patologias degenerativas, porém com doenças de base graves, sendo a mortalidade no período estudado de 10%. Durante o tratamento, houve redução da função renal da monta de aproximadamente 25 ml/min e uma elevação média da creatinina basal de 0,3 mg/dl. Embora o valor fisiológico desta redução seja considerável, não houve qualquer implicação clínica que resultasse desta alteração. A incidência global de IRA, utilizando-se como único critério a elevação superior a 50% da creatinina, foi de 31,3%. A análise dos fatores associados à IRA (tabela 4) em nossos pacientes revelou que o fato de estar em uso de antibióticos foi o mais importante. Em realidade, não houve casos de IRA em pacientes que não estavam em uso de antibióticos. A doença de base também teve relação com IRA, e o uso de drogas nefrotóxicas teve relação limítrofe. Analisando-se estes fatores, é possível que o uso de antibióticos tenha sido o evento determinante da associação de IRA com a doença de base e com a tendência demonstrada em relação às drogas nefrotóxicas. Pacientes em status pós-quimioterapia ou submetidos a transplante de medula óssea representaram 73% dos pacientes em uso de antibióticos e foram os grupos com associações positivas com IRA. Por outro lado, 90% dos pacientes com SIDA não estavam em uso de antibióticos e foram o grupo com menor incidência de IRA. A relação entre uso de antibióticos e

drogas nefrotóxicas também existe. Entre as drogas consideradas nefrotóxicas, observamos que a vancomicina foi a mais prevalente. A vancomicina também representou praticamente a metade dos antibióticos prescritos (dado não mostrado), principalmente por ser a droga de segunda linha para pacientes neutropênicos febris que não responderam a 48 horas de cefepime. Na análise multivariada, não pudemos incluir o uso de antibióticos, pela ausência de IRA no grupo que não estava em uso destes.

De modo geral, a literatura sobre IRA em pacientes utilizando anfotericina B associa à elevação da creatinina sérica um pico superior 2,0 mg/dl. Utilizando este critério, a incidência neste estudo foi de apenas 2,1%. Apenas um paciente teve insuficiência renal aguda dialítica, e esta ocorreu quando o mesmo estava em disfunção múltipla de órgãos.

No grupo estudado, a filtração glomerular retornou aos valores iniciais após 30 dias do fim do tratamento. Este achado sugere fortemente que a alteração da função renal, além de pequena, foi reversível. A dose utilizada de anfotericina (411 mg/período) poderia, em uma análise inicial, explicar a baixa incidência de alterações renais. No entanto, em um grande estudo de coorte com mais de 600 pacientes (18), o subgrupo que recebeu menos de 500 mg/período de anfotericina B apresentou incidência de 22% de insuficiência renal aguda, definida por elevação em duas vezes do nível de creatinina com pico  $\geq 3,0$ mg/dl. Em outro estudo de pacientes não selecionados que comparou anfotericina B com a anfotericina lipossomal, a incidência de insuficiência renal aguda, definida pela elevação de 100% da creatinina final em relação à inicial, foi de 50% no grupo que recebeu anfotericina B, com dose cumulativa de 6,18 mg/kg, similar a nossa (16). Utilizando este mesmo critério em nossa amostra, apenas 16,7% teriam insuficiência renal aguda. As alterações tubulares induzidas pela anfotericina ainda não possuem profilaxia eficaz. Em nosso estudo, a disfunção, evidenciada pelas alterações na FENa e FEK, e pela leve tendência a acidose, não resultou em

distúrbios hidro-eletrolíticos importantes, provavelmente por manejo adequado ao longo do tratamento. Muitos pacientes receberam preventivamente doses de potássio antes mesmo de serem detectadas alterações em seus níveis séricos. Este fator também deve ser levado em conta quando avaliamos a filtração glomerular, pois há evidências que a hipocalcemia pode potencializar outros eventos agressivos ao rim (19,20).

Por fim, concluímos que em pacientes com baixo perfil de risco, definido por função renal normal, estabilidade hemodinâmica e por estar fora do contexto de terapia intensiva, o uso de anfotericina B com administração profilática de solução fisiológica foi associado à alteração pequena e reversível da função renal. Devido aos seus altos custos em nosso país, o uso de terapêuticas mais dispendiosas neste grupo de pacientes não parece justificado no momento e deve ser objeto de estudos randomizados no futuro.

Os autores declaram não haver conflitos de interesses de qualquer tipo entre eles e qualquer produto ou indústria citada neste estudo.

### **Bibliografia**

1. Mandell GL, Petri WA Jr. Antimicrobial Agents. In: Hardman JG, Limbird LE ed. *Goodman and Gilman's - The Pharmacological Basis of Therapeutics*. McGraw-Hill, New York, US: 1996; 1165-8
2. Patel R. Antifungal agents - Part I- Amphotericin B preparations and flucytosine. *Mayo Clin Proc* 1998;73:1205- 1225
3. Sawaya BP, Briggs JP, Schnermann J. Amphotericin B nephrotoxicity: the adverse consequences of altered membrane properties. *J Am Soc Nephrol* 1995;6:154-64
4. Tolins JP, Raij L. Chronic amphotericin B nephrotoxicity in the rat, protective effect of prophylactic salt loading. *Am J Kidney Dis* 1988; 11:313-7
5. Sabra R, Takahashi K, Branch RA, Badr KF. Mechanisms of amphotericin B-induced reduction of the glomerular filtration rate: a micropuncture study. *J Pharmacol Exp Therap* 1990; 253:34-7; 65: 500-6
6. Bhatena DB, Bullock WE, Nuttall CE, Luke RG. The effects of amphotericin B therapy on the intrarenal vasculature and renal tubules in man. *Clin Nephrol* 1978; 9:103-110
7. Hedemann HT, Gerkens JF, Spickard WA. Amphotericin B nephrotoxicity in humans decreased by salt repletion. *Am J Med* 1983; 75:476-81
8. Arning M, Scharf RE. Prevention of amphotericin B-induced nephrotoxicity by loading with sodium chloride: a report of 1291 days of treatment with amphotericin B without renal failure. *Klin Wochenschr* 1989;67:1020-8
9. Llanos A, Cieza J, Bernardo J, Echevarria J, Biaggioni I, Sabra R, Branch RA. Effect of salt supplementation on amphotericin B nephrotoxicity. *Kidney Int* 1991;40:302-8

10. Mayer J, Doubek M, Doubek J, Horky D, Scheer P, Stepanek M. Reduced nephrotoxicity of conventional amphotericin B therapy after minimal nephroprotective measures: animal experiments and clinical study. *J Infect Dis.* 2002 Aug 1;186:379-88
11. Branch RA, Jackson EK, Jacqz E, Stein R, Ray WA, Ohnhaus EE et al. Amphotericin-B nephrotoxicity in humans decreased by sodium supplements with coadministration of ticarcilin or intravenous saline. *Klin Wochenschr* 1987;65:500-6.
12. Ericksson U, Burkhard S, Schaffner A. Comparison of effects of amphotericin B deoxicolate infused over 4 or 24 hours: randomized controlled trial. *BMJ* 2001;322:1-6
13. Nucci M, Loureiro M, Silveira F, Casali AR, Bouzas LF, Velasco E et al. Comparison of the toxicity of amphotericin B in 5% dextrose with that of amphotericin in fat emulsion in a randomized trial with cancer patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 1445-8
14. Johnson PC, Wheat LJ, Cloud GA, Goldman M, Lancaster D, Bamberger DM et al. Safety and efficacy of liposomal amphotericin B compared with conventional amphotericin for induction therapy of histoplasmosis in patients with AIDS. *Ann Intern Med* 2002; 137:105-9
15. Prentice HG, Hann IM, Herbrecht R, Aoun M, Kvaloy S, Catovsky D et al. A randomized comparison of liposomal versus conventional amphotericin B for the treatment of pyrexia of unknown origin in neutropenic patients. *Br J Haemathol* 1997;98:711-8
16. Walsh TJ, Finberg RW, Arndt C, Hiemenz J, Schwartz C, Bodensteiner D 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. *New Engl J Med* 1999;340:764-71
17. Wingard JR, White MH, Anaissie E, Raffalli J, Goodman J, Arrieta A et al. A randomized, double-blind comparative trial evaluating the safety of liposomal amphotercin B versus amphotericin B lipid

complex in the empirical treatment of febrile neutropenia. L Amph/ABLCL Collaborative Study Group.

*Clin Infect Dis* 2000; 31:1155-63

18. Bates DW, Su L, Yu DT, Chertow GM, Seger DL, Gomes DR et al. Correlates of acute renal failure in patients receiving parenteral amphotericin B. *Kidney Int* 2001;60:1452-9.

19. Seguro AC, Shimizu MH, Monteiro JL, Rocha AS et al. Effect of potassium depletion in ischemic renal failure. *Nephron* 1989;51:350-4.

20. Bernardo JF, Murakami S, Branch RA, Sabra R. Potassium depletion potentiates amphotericin B-induced toxicity to renal tubules. *Nephron* 1995;70:235-41



**Table 1. Dados demográficos e características da amostra**

<b>Número de pacientes</b>	48
<b>Idade (anos)</b>	39,7 ± 13,8
<b>Masculino</b>	32 (66,7%)
<b>Raça</b>	
<i>Branco</i>	39 (81,3%)
<i>Não-Branco</i>	09(18,7%)
<b>Doença de Base</b>	
<i>Pós-Quimioterapia (**)</i>	21 (43,8%)
<i>SIDA(*)</i>	20 (41,7%)
<i>TMO (***)</i>	04 (8,3%)
<i>Candidíase Sistêmica</i>	02 (4,2%)
<b>Identificação do fungo</b>	16 (33,3%)
<b>Foco de infecção fúngica (provada ou suspeita)</b>	
<i>Não identificado</i>	16 (33,3%)
<i>Sistema Nervoso Central</i>	15 (31,2%)
<i>Pulmões</i>	09 (18,5%)
<i>Pele</i>	02 (4,2%)
<b>Imunossupressão farmacológica (¥)</b>	25 (52,1%)
<b>Comorbidades</b>	
<i>Hipertensão (&gt;140/90 mmHg)</i>	06 (12,5%)
<i>Nefropatia Prévia<sup>¥¥</sup></i>	02 (4,2%)
<i>Diabete Mérito</i>	01 ( 2,1%)
<b>Uso de antibióticos na última semana</b>	37 (77,1%)
<b>Uso de drogas nefrotóxicas</b>	
<i>Vancomicina</i>	15 (31,3%)
<i>Aciclovir endovenoso</i>	03 (6,3%)
<i>Captopril</i>	01 (2,1%)
<b>Pressão Arterial Média (mmHg)</b>	86,3 ± 11,9

Os dados são apresentados como média ± desvio-padrão e como percentuais sobre n=48

(\*) Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

(\*\*) QT - quimioterapia

(\*\*\*) TMO – transplante de medula óssea

(¥) Pós-quimioterapia, uso de ciclosporina ou corticoesteróide

(¥¥) Urolitíase, pielonefrite. Creatinina sérica <1,3 mg/dl

**Tabela 2. Comparação da função renal antes e após o tratamento com anfotericina B**

	<i>Pré-tratamento</i>	<i>Pós- tratamento</i>	<i>Diferença entre as médias (CI 95%)</i>	<i>P</i>
<b>Creatinina sérica (mg/dl)</b>	0,8 ± 0,2	1,1 ± 0,4	0,29 (0,18 – 0,41)	<0,001
<b>DCE (ml/min)<sup>(*)</sup></b>	112,1 ± 38,6	87,3 ± 32,8	24,9 (12,8 -36,9)	<0,001
<b>Uréia Plasmática (mg/dl)</b>	34,4 ± 15,2	49,5 ± 33,4	15,1 (7,1 – 23,1)	<0,001
<b>Potássio sérico (mEq/l)</b>	3,8 ± 0,7	3,6 ± 0,9	0,13(-0,4 – 0,9)	-0,33
<b>Magnésio sérico (mEq/l)</b>	1,8 ± 0,3	1,8 ± 0,4	0,004 (0,13 – 0,14)	0,94
<b>Bicarbonato sérico (mEq/l)</b>	28,3 ± 3,8	25,9 ± 7,1	2,4 (0,4 – 4,4)	0,01
<b>pH urinário</b>	6,6 ± 0,8	6,7 ± 0,8	0,05 (-0,27-0,38)	0,73
<b>Potássio Urinário (mEq/l)</b>	36,1 ± 21,3	33,0 ± 15,5	3,1 (-4,7 - 10,9)	0,42
<b>Sódio urinário (mEq/l)</b>	81,0 ± 29,2	88,6 ± 30,8	7,6 (-24,10-8,84)	0,35
<b>FE sódio (%)<sup>(**)</sup></b>	1,5 ± 1,17	3,4 ± 2,73	1,98 (1,02-4,19)	<0,001
<b>FE potássio (%)<sup>(**)</sup></b>	18,7 ± 10,2	48,2 ± 37,5	29,6 (17,7-41,5)	<0,001
<b>IPC<sup>(***)</sup></b>	0,9 ± 1,2	2,0 ± 1,7	1,1 (0,56-4,08)	<0,001

Foi utilizado o teste t de Student para amostras pareadas

Os dados são expressos como média (desvio-padrão), diferença entre médias e intervalo de confiança de 95%.

(\*) Depuração da creatinina endógena estimada- fórmula de Gault-Cockcroft

(\*\*) FE significada fração de excreção

(\*\*\*) Índice (razão) de proteína / creatinina em amostra simples urinária

**Tabela 3 – Análise univariada de fatores potencialmente associados com alteração na função renal**

	<i>Média ± DP</i>	<i>Média das diferenças</i>	<i>r</i>	<i>IC 95%</i>	<i>P</i>
<b>Sexo</b>					
<i>M</i>	0,32 ± 0,4	0,07	-	-0,18;0,32	0,5 <sup>(*)</sup>
<i>F</i>	0,25 ± 0,4				
<b>Raça</b>					
<i>Branco</i>	0,3 ± 0,4	0,05	-	-0,36;0,25	0,7 <sup>(*)</sup>
<i>Não-branco</i>	0,3 ± 0,4				
<b>Uso de antibióticos</b>					
<i>Sim</i>	0,3 ± 0,4	0,26	-	-0,05;0,59	0,11 <sup>(*)</sup>
<i>Não</i>	0,05 ± 0,2				
<b>Drogas nefrotóxicas</b>					
<i>Sim</i>	0,33 ± 0,4	0,04	-	-0,2;0,29	0,69 <sup>(*)</sup>
<i>Não</i>	0,28 ± 0,4				
<b>Dose cumulativa</b>	-	-	r=-0,006	-	0,91 <sup>(**)</sup>
<b>Pressão Arterial Média</b>	-	-	r=-0,017	-	0,97 <sup>(Ψ)</sup>
<b>Idade</b>	-	-	r=-0,57	-	0,71 <sup>(Ψ)</sup>
<b>Doença de Base</b>					
<i>SIDA</i>	0,2 ± 0,4	-	-	-	0,21 <sup>(ΨΨ)</sup>
<i>Pós-QT</i>	0,4 ± 0,4				
<i>Outros</i>	0,4 ± 0,4				

(\*) Teste t para amostras independentes; (\*\*) Correlação de Spearman; (ΨΨ) Correlação de Pearson; (Ψ) Análise de variância

**Tabela 4 – Análise dos fatores associados à IRA em pacientes tratados com anfotericina B**

	IRA	Univariada		Multivariada	
		%	RR <sup>1</sup> (IC 95%)	P	RR <sup>2</sup> (IC 95%)
<b>Sexo</b> <sup>*</sup>					
<i>F</i>	31,3	1,3 (0,4-4,3)	1,00	-	-
<i>M</i>	31,3				
<b>Raça</b> <sup>**</sup>					
<i>Branco</i>	33,3	1,7 (0,32-9,7)	0,7	-	-
<i>Não-Branco</i>	22,2				
<b>Uso de Antibióticos</b> <sup>**</sup>	40,5	Infinite <sup>¥</sup>	0,01	- <sup>¥¥</sup>	-
<i>Sim</i>	0				
<i>Não</i>					
<b>Nephrotoxic drugs use</b> <sup>**</sup>					
<i>Sim</i>	47,4	2,3 (0,97-5,4)	0,06	1,5 (0,6-3,6)	0,42
<i>Não</i>	20,7				
<b>Initial diagnosis</b>					
<i>SIDA</i>	10	1,0 <sup>***</sup>		1,0 <sup>****</sup>	
<i>Pós-QT</i>	42,9	4,3 (1,1-17,7)	0,02	3,6 (0,8-17,1)	0,1
<i>Outros</i>	57,1	5,7 (1,3-25,1)		4,8 (0,96-24,5)	0,057
<b>Idade</b> <sup>***</sup>	-	1,0 (0,96-1,03)	0,6	-	-
<b>PAM</b> <sup>***</sup>	-	1,0 (0,95-1,03)	0,7	-	-
<b>Dose cumulativa</b> <sup>***</sup>	-	1,0 (0,9-1,05)	0,2	-	-

<sup>1</sup> Estimativa de Risco Relativo bruto

<sup>2</sup> Estimativa de Risco Relativo ajustado

(\*) Teste do qui-quadrado; (\*\*) Teste de Fischer; (\*\*\*) Regressão simples de Poisson com estimativa de variâncias robustas; (\*\*\*\*) Regressão múltipla de Poisson com estimativa de variâncias; (¥) O não uso de antibióticos prediz perfeitamente o não desenvolvimento de IRA. (¥¥) Não é possível analisar. **QT** – quimioterapia. **PAM** – pressão arterial média.

### 3. Artigo em Inglês

#### **Amphotericin B- related nephrotoxicity in low-risk patients**

##### **Autores**

Roberto Herz Berdichevski

Luciano Billodre Luis

Letícia Crestana

Roberto Ceratti Manfro

**Title: Amphotericin B nephrotoxicity in low-risk patients**

## Authors

Roberto Herz Berdichevski, M.D. <sup>1,3,4</sup>Luciano Billodre Luis M.S. <sup>2</sup>Letícia Crestana M.S. <sup>2</sup>Roberto Ceratti Manfro, M.D. <sup>1,2,3</sup><sup>1</sup> Post Graduate Medical Sciences: Nephrology Program.<sup>2</sup> Department of Internal Medicine, School of Medicine. Universidade Federal do Rio Grande do Sul<sup>3</sup> Division of Nephrology. Hospital de Clínicas de Porto Alegre<sup>4</sup> Corresponding author**Correspondence address:****Address: Rua Cabral, 1390/201 – Porto Alegre - RS – Brazil – ZIP 90440090****Telephone: +55 51- 30245544 / 51- 99943914****Fax : +55 51 32338914****email: roberto.herz@terra.com.br**

**Abstract**

**Background:** Amphotericin B is the drug of choice for treatment of severe fungal illnesses. It is, however, associated with a high incidence of nephrotoxicity. The use of modified amphotericins has a high economic cost. It is possible that in low-risk patients, saline loading is enough to prevent significant loss of renal function induced by the use of amphotericin B.

**Methods:** Patients were prospectively enrolled in the study. They were older than 12 years, were within the first 24 hours of treatment with amphotericin B and had normal renal function. Patients at intensive care units or using vasoactive drugs were excluded. Sodium chloride 0.9% (500 ml) was infused before and after the amphotericin B. Blood and urine analysis were done for the evaluation of the renal function in the beginning and in the end of the treatment. Serum creatinine was repeated 30 days after the end of the amphotericin B treatment.

**Results:** Forty-eight patients were studied. The mean rise of the serum creatinine was of 0.3 (0.18-0.41) mg/dl, representing a mean decrease of 25 (12.8-36.9) ml/min of the creatinine clearance (CrCl). Acute renal failure (ARF), defined as a rise higher than 50% of the baseline creatinine, occurred in 15 patients (31.3%). Patients that were on antibiotics, in post-chemotherapy status or those submitted to bone marrow transplantation had the higher risk of developing ARF. Mean serum creatinine and the CrCl were no different from baseline values after 30 days.

**Conclusion:** In low-risk patients, the use of amphotericin B with prophylactic sodium chloride loading was associated with a small and reversible decrease of the renal function. Due to its high cost the use of more expensive therapies in this group of patients does not seem to be justified at the moment. Prospective randomized trials are necessary in the low-risk population.

**Key words:** amphotericin B, acute renal failure, nephrotoxicity, sodium chloride

## Background

Despite the high incidence of adverse effects associated with its use, amphotericin B remains the drug of choice for the treatment of severe fungal infections (1). Amphotericin B induced nephrotoxicity occurs in around 80% of the patients and is associated with a high morbidity rate (1,2). The two main renal manifestations of amphotericin B related nephrotoxicity are reduction of the glomerular filtration rate and tubular dysfunction. Glomerular filtration rate drop occurs due to renal vasoconstriction at the moment of the drug infusion and tubular dysfunction is a consequence of direct aggression to the cellular membrane due to interaction of the molecule of amphotericin B and the cholesterol of the tubular cells membranes (3-6). The interaction between these two mechanisms occurs through the tubuloglomerular feedback, in which low sodium delivery at the macula-densa, caused by proximal tubular dysfunction, enhances afferent vasoconstriction, reducing renal blood flow. This mechanism is enhanced in hypovolemic individuals and vasoconstriction itself may in turn increase tubular injury (7).

The growing number of high-risk patients, such as those with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS), patients needing immunosuppressive therapy or chemotherapy, and patients treated at intensive care units, created a particularly susceptible population for fungal infections, making the use of amphotericin B more usual, and thus raising the number of patients at risk for renal dysfunction. Several studies published in the last two decades showed that nephrotoxicity can be prevented by the use of sodium loading (4,7-11), slowing drug infusion (12) and the use of liposomal or lipid-complex amphotericins (13-17).

Based on the results of clinical trials, the use of liposomal amphotericin has been recommended as an approach to the prevention of acute renal failure (ARF) (13-17). These studies included a largely unselected population of patients, with high numbers of them being treated at



intensive care units, using vasoactive drugs, and with multiple risk factors for developing ARF. However the cost of the treatment with modified amphotericins is significantly higher than the one with amphotericin deoxicholate. Moreover, up to now it has not been evaluated whether its use in low-risk patients would add a significant benefit. It is therefore necessary to establish the incidence and severity of amphotericin B induced renal dysfunction in hemodynamically stable patients with initial normal renal function who are submitted to an appropriate saline loading as a measure to prevent amphotericin B nephrotoxicity.

### **Subjects and Methods**

We prospectively evaluated consecutive in-hospital patients that initiated amphotericin B treatment at Hospital de Clínicas de Porto Alegre during the period of March of 2002 through August of 2003. The inclusion criteria were: age over 12 years; normal renal function; to be within the first 24 hours of treatment with amphotericin B. Potential patients to the study were identified by the research team with the help of the hospital pharmacy computer system so that every patient initiating amphotericin B would be identified. The exclusion criteria were: patients at intensive care units, with hemodynamic instability (defined by the needing of vasoactives drugs) and a with serum creatinine level higher than 1.3 mg/dl.

All patients were informed of the objectives of the study and signed an informed consent. This study was approved by the Research Ethics Committee of Hospital de Clínicas de Porto Alegre, accredited by the Research Ethics National Committee (CONEP), Brazilian Health Ministry, and registered with the Office for Human Research Protections (OHRP-USDHHS) as an Institutional Review Board (IRB 00000921).

All patients received a 1 liter infusion of 0.9% sodium chloride, divided in 500 ml before and 500 ml after amphotericin B infusion. The drug was diluted in 5% glucose at the concentration of 0.1 mg/ml and infused over a four hour period. The dose (0.5-1.0 mg/kg/day), duration of the treatment and the decision of withholding amphotericin B treatment, as well as the handling of the electrolytic disturbances were conducted by the attending teams and were not influenced by the study protocol. Collected data consisted of gender, age, race (as defined by the patients at the moment of the interview), weight, diagnosis, indication for use of the amphotericin B, presence and localization of the fungal infectious focus, antibiotics used in last the week, clinical co-morbidities, and the use of other any other potentially nephrotoxic drug, as well as the blood pressure and urinary output. Blood and urine samples were collected at the beginning and at 14 days of amphotericin B treatment or at its end or discontinuation. Serum concentrations of creatinine, urea, potassium, bicarbonate and sodium were determined by automated methods. pH and sediment analysis of urine were performed, as well as measurements of urinary sodium, potassium, proteins and creatinine. Creatinine clearance (CrCl) was estimated by using the Gault-Cockcroft method, the excretion fractions of sodium (FENa) and potassium (FEK), as well as the protein-creatinine index (PCI) were measured. Another serum creatinine measurement was performed 30 days after the end of the treatment.

Data are presented as mean  $\pm$  standard deviation or percentages. Paired t tests were used for the comparisons of continuous variables. Ninety five percent confidence intervals were calculated. Pearson's correlation coefficient were also calculated. Chi-square, Fisher's tests and simple or multiple Poisson regressions for the categorical variables. A P level lower than 0.05 was required for statistical significance. The softwares SPSS for Windows version 8.0, PEPI and STATA 7.0 were used.

## Results

Forty-eight patients were included in the study. Thirty-two (67%) males and 16 (33%) were female. The majority of the patients were being attended by the hematology (48%) and internal medicine/infectious diseases (44%) teams. Patients were treated for an average period of  $8.6 \pm 3.3$  days, having received a cumulative dose of  $411.5 \pm 197$  mg or  $6.25 \pm 2.9$  mg/kg. Site of infection was not identified in 16 cases (33%), predominantly in the group of patients with febrile neutropenia (12/21). Central nervous system infections occurred in 15 cases (31%), mainly in patients with AIDS (15/20). Mean arterial pressure (MAP) was  $86 \pm 12$  mmHg. Thirty seven patients (77%) were receiving antibiotics when amphotericin B was started. A recognized nephrotoxic agent was being used in 19 (40%), being vancomycin the most frequent (15 cases; 31%).

Twenty-five patients (52%) completed their treatments for the time established initially by their teams. The reasons for premature stopping in the others were: adverse effect attributed to amphotericin B (7 cases; 14.5%), identification of a bacteria (6 cases; 12.5%) and patient death (5 cases; 10.5%). Renal function at the beginning and at the end of the treatment is shown in table 2. Serum creatinine and urea levels increased significantly overtime. Estimated creatinine clearance and serum bicarbonate presented mean significant reductions of 25 ml/min and 2.4 mEq/l respectively. No alterations were observed in the serum potassium, magnesium or in the urinary pH. Tubular dysfunction was present as shown by the alterations in FENa and FEK. Patients received an average of 74 mEq/day or 644 mEq/study of oral or intravenous potassium.

Table 3 shows the univariate analysis of the variables potentially associated with serum creatinine level changes. No association was observed between age, sex, race, use of nephrotoxic drugs, use of antibiotics, cumulative dose and mean arterial pressure and serum creatinine changes.

Concomitant use of antimicrobials presented a trend towards rising serum creatinine as compared with patients not using. Although patients were significantly more proteinuric after treatment no association was observed between the protein-creatinine ratio and serum creatinine changes (data not shown).

The incidence of ARF, as defined by a rise of the serum creatinine of at least 50% of the baseline value, was observed in 15 cases (31.3%). The uni and multivariate analysis of the factors associated with the development of ARF are shown in table 4. By univariate analysis, use of antibiotics, initial diagnosis and use of nephrotoxic drugs were associated with the development of ARF which did not develop in any patient not receiving antibiotics. No patient without antibiotics developed ARF. Patients in post-chemotherapy period and with others relevant conditions (bone marrow transplants, systemic candidemia) also presented elevated incidences of ARF. Age, MAP, cumulative dose, sex and race were not correlated to the development of ARF. By multivariate analysis, only the initial diagnosis remained associated to the development of ARF. One patient (2.1%) presented a rise of the creatinine to a value higher than 2.0 mg/dl. Another patient developed ARF in association with sepsis and multiple organ dysfunction and needed dialysis support 21 days after the discontinuation of amphotericin B therapy. At the time of amphotericin B stop his serum creatinine was 1.5 mg/dl.

Thirty-seven patients were followed-up for 30 days after the end of amphotericin B treatment. Mean serum creatinine levels before and after the treatment in this group of patients were  $0.8 \pm 0.2$  and  $0.9 \pm 0.3$  mg/dl, respectively, (difference: 0.1; 95%CI: -0.21-0.01 mg/dl;  $P=0.7$ ). In these patients mean CrCl value 30 days after the end of the amphotericin B therapy was of  $106 \pm 35$  ml/min, which is not statistically different from their baseline mean value  $116 \pm 40$  ml/min. (difference: 10.5; 95%CI: -5.3 -26.7 ml/min;  $P=0.18$ ).

## Discussion

Amphotericin B related nephrotoxicity is an important cause of morbidity, occurring in some degree in up to 80% of the patients (1,2). Among the many experimentally tested prophylactic methods, only saline overloading and the use of modified forms of amphotericin (liposomal, lipid-complex, colesteril-sulphate) have been successful in clinical trials. More recently, the infusion over 24 hours of the amphotericin B was also effective in the reduction of the nephrotoxicity (12).

The use of modified amphotericins has increased progressively in the last years. This practice is based upon the results of clinical trials that demonstrated reductions of 50-75% in the incidence of ARF (13-17). Interestingly, in these studies the development of ARF, usually defined as a 50% rise in the basal serum creatinine levels and a peak creatinine level higher than 2.0 mg/dl, occurred in 34-49% of the patients. The lowest incidence of ARF in the patients in use of modified amphotericins was of 9% (16). However, the high economic cost of the treatment with modified amphotericins is an important obstacle to its wider use. In Brazil, the daily cost of liposomal amphotericin varies from of U\$ 179 to 358, much more expensive than amphotericin B deoxicholate, that costs U\$ 4.2 per day.

Clinical and experimental data from the previous decade point to an important effect of the saline loading in the prevention of the loss of renal function in individuals receiving this drug. At least in two trials the absence of significant loss of renal function was demonstrated in sodium-loaded patients (8,10).

The reasons for this discrepancy can be related to different study populations. In the last decades the patients' profile and complexity increased significantly. The spectrum of amphotericin B use in patients admitted to the hospital is very heterogeneous. The studies with modified amphotericins used unselected patients, including those admitted to intensive care treatment centres, hemodynamically unstable, with high risk to the development of ARF. In such scenario amphotericin B could well act as

a co-factor. Given the degree of morbidity and the rise of the mortality resulting from critical care patients with ARF, it seems appropriate, based on the results of clinical trials, to use the modified amphotericins in this group of patients. However the need for their use in patients with low risk for ARF has not been clearly defined.

Our study aimed to clarify the behavior of the renal function in patients with previously normal renal function, without hemodynamic instability and that were not at critical care units. A sample of relatively young and with few degenerative diseases (diabetes, hypertension, ischemic heart disease) patients resulted from this selection. Nonetheless, this population had serious clinical conditions, with a mortality rate of 10% in this short period. During the treatment, significant reduction of the estimated CrCl and increase of the baseline creatinine were observed. We recognize that the physiological impact of these changes is significant, however at least in the short term no clinical implications resulted from them. The incidence of ARF, as here defined, was of 31.3%. The analysis of the conditions associated to the development of ARF in our patients uncovered the use of antibiotics as the most relevant. In reality, there were no cases of ARF in patients who were not receiving antibiotics. The patient's main diagnosis was also related to the development of ARF, and the use of nephrotoxic drugs had a borderline relationship. It is possible that the use of antibiotics has been the determinant event to the development of ARF in patients with clinical conditions prone to this complication. Patients in post-chemotherapy status or submitted to bone marrow transplants represented 73% of the patients using antibiotics and these were the groups with positive associations with ARF occurrence. On the other hand, 90% of the patients with AIDS were not using antibiotics and they represented the group with the lowest incidence of ARF. The relationship between use of antibiotics and nephrotoxic drugs also exists. Among the usually considered nephrotoxic drugs, we observed that vancomycin was the most commonly used. Vancomycin was also used in half of the patients who were on antibiotics, mainly

because it is used as a second line agent for febrile neutropenia (for febrile neutropenic patients non-responsive to cefepime). In the multivariate model, we could not include antibiotic use as a variable due to the fact that ARF was absent in the group that did not receive antibiotics.

Usually the literature on ARF in patients using amphotericin B defines ARF as a rise of the serum creatinine above 2.0 mg/dl. Using this criterion, the incidence in the present study was of only 2.1%. Only one patient needed dialysis, and that occurred after amphotericin treatment had been discontinued, in a context of multiple organ dysfunction.

In the studied group, the estimated creatinine clearance had returned to the initial values in a period of 30 days after the end of amphotericin B treatment. This finding strongly suggests that the alteration in the renal function in these patients was small and reversible. The cumulative dose of amphotericin could, perhaps, explain the low incidence of renal alterations. However, in a large retrospective study including more than 600 patients (18), the sub-group of patients that received less than 500 mg/period of amphotericin B had an ARF incidence of 22%, defined by doubling of the serum creatinine with a peak of at least 3.0 mg/dl. In another study with non-selected patients that compared amphotericin B with liposomal amphotericin, the incidence of ARF, defined by the rise of 100% of the final creatinine as compared to the initial one, was of 50% in the group that received amphotericin B, with cumulative dose of 6.18 mg/kg, a dosage very similar to the one received by the patients in the study here reported (16). Using this criterion in our sample, only 16.7% would have ARF. The tubular alterations caused by the use of amphotericin B still do not have an efficient prophylaxis. In our study, tubular dysfunction was evidenced by the alterations in FENa and FEK and for a light trend to acidosis, but did not result in relevant hydro-electrolytic disturbances, probably because of the skilled handling of potassium and magnesium along the treatment. Some patients were given preventive doses of

potassium. This fact also must be taken in consideration when one evaluates glomerular filtration, since there are convincing evidence that hypocalcemia can potentiate another injuries to the kidney (19,20).

Finally, we conclude that in patients with low-risk profile, defined as normal renal function, hemodynamic stability and for not being in the context of intensive care therapy, the use of amphotericin B with prophylactic administration of sodium chloride 0.9% was associated with a small and reversible damage to the renal function. Due to its high cost in our country the use of more expensive agents in this group of patients does not seem to be justified at the moment and must be object of randomized studies in the future.

All the authors declare that there was not conflict of interests of any kind between them and any product or manufacturing that was cited or used in this study.



## References

1. Mandell GL, Petri WA Jr. Antimicrobial Agents. In: Hardman JG, Limbird LE ed. *Goodman and Gilman's - The Pharmacological Basis of Therapeutics*. McGraw-Hill, New York, US: 1996; 1165-8
2. Patel R. Antifungal agents - Part I- Amphotericin B preparations and flucytosine. *Mayo Clin Proc* 1998;73:1205- 1225
3. Sawaya BP, Briggs JP, Schnermann J. Amphotericin B nephrotoxicity: the adverse consequences of altered membrane properties. *J Am Soc Nephrol* 1995;6:154-64
4. Tolins JP, Raij L. Chronic amphotericin B nephrotoxicity in the rat, protective effect of prophylactic salt loading. *Am J Kidney Dis* 1988; 11:313-7
5. Sabra R, Takahashi K, Branch RA, Badr KF. Mechanisms of amphotericin B-induced reduction of the glomerular filtration rate: a micropuncture study. *J Pharmacol Exp Therap* 1990; 253:34-7; 65: 500-6
6. Bhatena DB, Bullock WE, Nuttall CE, Luke RG. The effects of amphotericin B therapy on the intrarenal vasculature and renal tubules in man. *Clin Nephrol* 1978; 9:103-110
7. Hedemann HT, Gerkens JF, Spickard WA. Amphotericin B nephrotoxicity in humans decreased by salt repletion. *Am J Med* 1983; 75:476-81
8. Arning M, Scharf RE. Prevention of amphotericin B-induced nephrotoxicity by loading with sodium chloride: a report of 1291 days of treatment with amphotericin B without renal failure. *Klin Wochenschr* 1989;67:1020-8
9. Llanos A, Cieza J, Bernardo J, Echevarria J, Biaggioni I, Sabra R, Branch RA. Effect of salt supplementation on amphotericin B nephrotoxicity. *Kidney Int* 1991;40:302-8

10. Mayer J, Doubek M, Doubek J, Horky D, Scheer P, Stepanek M. Reduced nephrotoxicity of conventional amphotericin B therapy after minimal nephroprotective measures: animal experiments and clinical study. *J Infect Dis.* 2002 Aug 1;186:379-88
11. Branch RA, Jackson EK, Jacqz E, Stein R, Ray WA, Ohnhaus EE et al. Amphotericin-B nephrotoxicity in humans decreased by sodium supplements with coadministration of ticarcilin or intravenous saline. *Klin Wochenschr* 1987;65:500-6.
12. Ericksson U, Burkhard S, Schaffner A. Comparison of effects of amphotericin B deoxicolate infused over 4 or 24 hours: randomized controlled trial. *BMJ* 2001;322:1-6
13. Nucci M, Loureiro M, Silveira F, Casali AR, Bouzas LF, Velasco E et al. Comparison of the toxicity of amphotericin B in 5% dextrose with that of amphotericin in fat emulsion in a randomized trial with cancer patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 1445-8
14. Johnson PC, Wheat LJ, Cloud GA, Goldman M, Lancaster D, Bamberger DM et al. Safety and efficacy of liposomal amphotericin B compared with conventional amphotericin for induction therapy of histoplasmosis in patients with AIDS. *Ann Intern Med* 2002; 137:105-9
15. Prentice HG, Hann IM, Herbrecht R, Aoun M, Kvaloy S, Catovsky D et al. A randomized comparison of liposomal versus conventional amphotericin B for the treatment of pyrexia of unknown origin in neutropenic patients. *Br J Haemathol* 1997;98:711-8
16. Walsh TJ, Finberg RW, Arndt C, Hiemenz J, Schwartz C, Bodensteiner D 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. *New Engl J Med* 1999;340:764-71
17. Wingard JR, White MH, Anaissie E, Raffalli J, Goodman J, Arrieta A et al. A randomized, double-blind comparative trial evaluating the safety of liposomal amphotercin B versus amphotericin B lipid

complex in the empirical treatment of febrile neutropenia. L Amph/ABLCL Collaborative Study Group.

*Clin Infect Dis* 2000; 31:1155-63

18. Bates DW, Su L, Yu DT, Chertow GM, Seger DL, Gomes DR et al. Correlates of acute renal failure in patients receiving parenteral amphotericin B. *Kidney Int* 2001;60:1452-9.

19. Seguro AC, Shimizu MH, Monteiro JL, Rocha AS et al. Effect of potassium depletion in ischemic renal failure. *Nephron* 1989;51:350-4.

20. Bernardo JF, Murakami S, Branch RA, Sabra R. Potassium depletion potentiates amphotericin B-induced toxicity to renal tubules. *Nephron* 1995;70:235-41

**Table 1. Demographics and general characteristics of the patients**

<b>Number of patients</b>	48
<b>Age (years)</b>	39.7 ± 13.8
<b>Male</b>	32 (66.7%)
<b>Race</b>	
<i>White</i>	39 (81.3%)
<i>Non-white</i>	09(18.7%)
<b>Initial diagnosis</b>	
<i>Post-Chemotherapy (**)</i>	21 (43.8%)
<i>AIDS(*)</i>	20 (41.7%)
<i>BMT (***)</i>	04 (8.3%)
<i>Systemic candidiasis</i>	02 (4.2%)
<b>Fungal identification at treatment beginning</b>	16 (33.3%)
<b>Site of fungal infection (proved or suspected)</b>	
<i>Non-identified focus</i>	16 (33.3%)
<i>Central Nervous System</i>	15 (31.2%)
<i>Lungs</i>	09 (18.5%)
<i>Skin</i>	02 (4.2%)
<b>Pharmacological immunosuppression (¥)</b>	25 (52.1%)
<b>Co-morbidities</b>	
<i>Hypertension (&gt;140/90 mmHg)</i>	06 (12.5%)
<i>Previous nephropathy</i>	02 (4.2%) <sup>¥¥</sup>
<i>Diabetes mellitus</i>	01 ( 2.1%)
<b>Antibiotics use (current or on the last week)</b>	37 (77.1%)
<b>Nephrotoxic drugs use</b>	
<i>Vancomicin</i>	15 (31.3%)
<i>IV Acyclovir</i>	03 (6.3%)
<i>Captopril</i>	01 (2.1%)
<b>Mean Arterial Pressure (mmHg)</b>	86.3 ± 11.9

Data are presented as mean ± standard-deviation and as percentages

(\*) Acquired Immunodeficiency Syndrome

(\*\*) BMT – Bone Marrow Transplantation

(¥) Status after chemotherapy, cyclosporin or steroids use

(¥¥) Urinary stone disease, pyelonephritis. Serum creatinine level <1.3 mg/dl

**Table 2. Comparison of the renal function before and after amphotericin B treatment**

	<i>Before treatment</i>	<i>After treatment</i>	<i>Differences between means (CI 95%)</i>	<i>P</i>
<b>Serum creatinine (mg/dl)</b>	0.8 ± 0.2	1.1 ± 0.4	0.29 (0.18 – 0.41)	<0.001
<b>CrCl (ml/min)<sup>(*)</sup></b>	112.1 ± 38.6	87.3 ± 32.8	24.9 (12.8 -36.9)	<0.001
<b>Plasmatic Urea (mg/dl)</b>	34.4 ± 15.2	49.5 ± 33.4	15.1 (7.1 – 23.1)	<0.001
<b>Serum Potassium (mEq/l)</b>	3.8 ± 0.7	3.6 ± 0.9	0.13(-0.4 – 0.9)	-0.33
<b>Serum Magnesium (mEq/l)</b>	1.8 ± 0.3	1.8 ± 0.4	0.004 (0.13 – 0.14)	0.94
<b>Serum Bicarbonate(mEq/l)</b>	28.3 ± 3.8	25.9 ± 7.1	2.4 (0.4 – 4.4)	0.01
<b>Urinary pH</b>	6.6 ± 0.8	6.7 ± 0.8	0.05 (-0.27-0.38)	0.73
<b>Urinary potassium (mEq/l)</b>	36.1 ± 21.3	33.0 ± 15.5	3.1 (-4.7 - 10.9)	0.42
<b>Urinary sodium (mEq/l)</b>	81.0 ± 29.2	88.6 ±30.8	7.6 (-24.10-8.84)	0.35
<b>FE sodium (%)<sup>(**)</sup></b>	1.5 ± 1.17	3.4 ± 2.73	1.98 (1.02-4.19)	<0.001
<b>FE potassium (%)<sup>(**)</sup></b>	18.7 ± 10.2	48.2 ± 37.5	29.6 (17.7-41.5)	<0.001
<b>Protein/creatinine ratio</b>	0.9 ± 1.2	2.0 ± 1.7	1.1 (0.56-4.08)	<0.001

Paired t-test was used for comparison of the continuous variables

Data are shown as mean (standard-deviation), mean differences and confidence interval of 95%.

(\*) Estimated Creatinine Clearance- Gault-Cockcroft formula

(\*\*) Fractional Excretion Rate

**Table 3 – Univariate analysis of factors potentially associated with alteration of creatinine levels**

	<i>Mean ± SD</i>	<i>Mean of the differences</i>	<i>r</i>	<i>CI 95%</i>	<i>P</i>
<b>Gender</b>					
<i>M</i>	0.32 ± 0.4	0.07	-	-0.18;0.32	0.5 <sup>(*)</sup>
<i>F</i>	0.25 ± 0.4				
<b>Race</b>					
<i>White</i>	0.3 ± 0.4	0.05	-	-0.36;0.25	0.7 <sup>(*)</sup>
<i>Non-white</i>	0.3 ± 0.4				
<b>Antibiotics use</b>					
<i>Yes</i>	0.3 ± 0.4	0.26	-	-0.05;0.59	0.11 <sup>(*)</sup>
<i>No</i>	0.05 ± 0.2				
<b>Nephrotoxic drugs use</b>					
<i>Yes</i>	0.33 ± 0.4	0.04	-	-0.2;0.29	0.69 <sup>(*)</sup>
<i>No</i>	0.28 ± 0.4				
<b>Cumulative dose</b>	-	-	r=-0.006	-	0.91 <sup>(**)</sup>
<b>Mean Arterial Pressure</b>	-	-	r=-0.017	-	0.97 <sup>(Ψ)</sup>
<b>Age</b>	-	-	r=-0.57	-	0.71 <sup>(Ψ)</sup>
<b>Initial Diagnosis</b>					
<i>AIDS</i>	0.2 ± 0.4	-	-	-	0.21 <sup>(ΨΨ)</sup>
<i>Post-ChThr</i>	0.4 ± 0.4				
<i>Others</i>	0.4 ± 0.4				

(\*) t- test for independent samples; (\*\*) Spearman's correlation; (ΨΨ) Pearson's correlation; (ΨΨ) Analysis of variances (ANOVA)

**ChThr-** Chemotherapy

**Table 4 – Analysis of factors potentially associated to ARF with the amphotericin B treatment**

	ARF (%)	Univariate		Multivariate	
		RR <sup>1</sup> (CI 95%)	P	RR <sup>2</sup> (CI 95%)	P
<b>Gender*</b>					
<i>F</i>	31.3	1.3 (0.4-4.3)	1.00	-	-
<i>M</i>	31.3				
<b>Race**</b>					
<i>White</i>	33.3	1.7 (0.32-9.7)	0.7	-	-
<i>Non-white</i>	22.2				
<b>Antibiotics use**</b>					
<i>a)Yes</i>	40.5	Infinite ¥	0.01	- ¥¥	-
<i>b)No</i>	0				
<b>Nephrotoxic drugs use**</b>					
<i>Yes</i>	47.4	2.3 (0.97-5.4)	0.06	1.5 (0.6-3.6)	0.42
<i>c)No</i>	20.7				
<b>Initial diagnosis</b>					
<i>AIDS</i>	10	1.0***		1.0****	
<i>After-ChTh</i>	42.9	4.3 (1.1-17.7)	0.02	3.6 (0.8-17.1)	0.1
<i>Others</i>	57.1	5.7 (1,3-25.1)		4.8 (0.96-24.5)	0.057
<b>Age***</b>	-	1.0 (0.96-1.03)	0.6	-	-
<b>MAP***</b>	-	1.0 (0.95-1.03)	0.7	-	-
<b>Cumulative dose***</b>	-	1.0 (0.9-1.05)	0.2	-	-

<sup>1</sup> Crude Estimative of Relative-Risk

<sup>2</sup> Adjusted Estimative of Relative-Risk

(\*) Chi-square test; (\*\*) Fischer's test; (\*\*\*) Poisson simple regression with estimative of robust variances; (\*\*\*\*) Poisson multiple regression with estimative of robust variances; (¥) The non-use of antibiotics predicts perfectly the non-development of ARF. (¥¥) Not possible to analyze. **ARF**– Acute Renal Failure - raise of 50% of the serum creatinine level; **ChThr**- Chemotherapy; **MAP**- Mean Arterial Pressure