

REAÇÕES ADVERSAS A ANFOTERICINA B EM ADULTOS - MINERAÇÃO DE DADOS

Aline dos Santos Loução¹
Débora Jacomini¹
Juliana Gerhardt Moroni¹
Andreia Cristina Conegero Sanches¹

RESUMO

Introdução: A Anfotericina B desoxicolato (d-AmB) é um medicamento amplamente utilizado em infecções fúngicas. Seus efeitos adversos podem ser agudos (relacionados a infusão) ou tardios (relacionadas a dose cumulativa). **Objetivo:** Avaliar a frequência de reações adversas a d-AmB em adultos em um Hospital Universitário, traçar o perfil de utilização do fármaco na instituição e avaliar os fatores relacionados ao desenvolvimento das reações com auxílio da mineração de dados. **Métodos:** Foi criado um banco de dados com as características dos pacientes envolvidos, e informações sobre as reações adversas. Em seguida foi realizada mineração de dados com auxílio do software WEKA. **Resultados:** Foram identificados 15 pacientes adultos que fizeram uso de d-AmB no período selecionado, porém apenas 6 concluíram o tratamento. Dentre as reações agudas, as mais frequentes foram vômito, náusea, flebite, hipertermia e cefaleia, relacionadas a infusão do fármaco. Quanto às reações subagudas, as mais frequentes foram elevação de ureia, elevação de creatinina e hipocalcemia. Foram identificadas 30 regras após mineração dos dados: uso por maior tempo de d-AmB, mesmo com creatinina e ureia iniciais normais, apresentaram maior número de reações agudas; pacientes sem alteração de creatinina ao longo do tratamento com d-AmB, tiveram menos reações subagudas; maior o número de medicamentos nefrotóxicos utilizados, naqueles com creatinina aumentada, maior o número de reações subagudas apresentadas. **Conclusões:** Os resultados demonstram que existe uma relação entre o tempo de uso e o maior número de reações adversas. Estes dados de segurança auxiliam o clínico na tomada de decisão.

Palavras-chave: Anfotericina B, Adulto, Reação adversa, Mineração de dados

1 Universidade Estadual do Oeste do Paraná

Recebido: 06/11/2017

Revisado: 26/03/2018

Aceito: 27/03/2018

INTRODUÇÃO

As infecções fúngicas estão cada vez mais prevalentes, principalmente para casos de neutropenia febril, imunossupressão, transplante e em usuários de altas doses de corticoides ou naqueles submetidos a cirurgias abdominais ou cateteres intravasculares¹⁻⁵.

O uso clínico da Anfotericina B desoxicolato (d-AmB) ocorreu a partir da década de 1960, após a extração de um actinomiceto que habita o solo, o *Streptomyces nodosus*⁶. Tal fármaco possui espectro de ação amplo e eficácia contra fungos e protozoários⁵.

A atividade antifúngica da d-AmB depende da ligação do esterol ao ergosterol presente na membrana de fungos sensíveis⁶. A interação entre a d-AmB (porção hidrófoba) e a membrana do fungo e de alguns protozoários (gênero *Leishmania* e amebas) promove a formação de poros aumentando a permeabilidade da membrana, consequentemente extravasamento de substâncias intracelulares, levando a morte celular^{5,7}. Também produz estresse oxidativo que resulta em alterações metabólicas prejudiciais a sobrevivência celular⁶.

Além disso, a d-AmB possui um efeito pró-inflamatório devido a estimulação da produção de citocinas inflamatórias através do *toll-like receptor* (TLR)-2, que irá desencadear uma resposta imunitária do tipo T *helper*-1 (Th1). Consequentemente levará

a ativação de macrófagos e produção de superóxidos e óxido nítrico, que irá fazer com que os indivíduos tenham melhor resposta frente à infecção fúngica. Porém, esse mecanismo também é responsável pelas reações infusionais e pelas reações exacerbadas em pacientes não imunossuprimidos⁵.

Esse fármaco possui um índice terapêutico baixo. Os efeitos adversos podem estar relacionados a infusão – reações agudas – por exemplo: febre, calafrios, flebite, náusea, vômitos, cefaleia, entre outros; ou não, efeitos tardios – reações subagudas – por exemplo: anemia, trombocitopenia, leucopenia e toxicidade renal⁵. As reações adversas tardias estão relacionadas a dose cumulativa recebida e também a sensibilidade e condições orgânicas do paciente⁶.

A principal reação adversa relacionada ao uso da d-AmB é a lesão renal, na maioria dos casos associada a hipocalcemia, decorrentes da diminuição do fluxo sanguíneo renal (vasoconstrição grave) e toxicidade tubular renal direta (interação com membranas das células epiteliais dos rins)^{5,8}. Para prevenção são necessárias medidas como infusão de um litro de solução salina contendo 1 ampola de KCl 19,1% em 2 a 4 horas, antes da infusão do fármaco; dieta rica em potássio e suplementação com KCl oral após a infusão do fármaco⁹. A d-AmB deve ser administrada em soro glicosado para evitar precipitação da mesma⁶.

O risco de nefrotoxicidade é diminuído em até 50% com formulações lipídicas, porém o custo é

Como citar este artigo:
Loução AS, Jacomini D, Moroni JG e Sanches ACC. Reações adversas a anfotericina b em adultos - Mineração de dados. Rev. Bras. Farm. Hosp. Serv. Saúde, 9(1): 1-6, 2018.

DOI: 10.30968/rbfhss.2018.091.006

Autor Correspondente:
Aline dos Santos Loução
Universidade Estadual do Oeste do Paraná - UNIOESTE.
Avenida Tancredo Neves,
Rua Universitária, Bairro
Universitário, Cascavel, CEP
85819-110. PR-Brasil.
alineloucao@gmail.com

maior. Essas formulações são opções para aqueles pacientes intolerantes ao medicamento convencional ou que não conseguem suportar a formulação convencional devido alteração da função renal⁷. Apesar das reações adversas, a d-AmB continua sendo utilizada devido seu amplo espectro frente a fungos filamentosos e leveduras, perfil de toxicidade conhecido, e custo relativamente baixo⁴.

Devido ao grande número de reações adversas a d-AmB relatado na literatura, o objetivo desse trabalho foi avaliar o perfil de utilização de tal fármaco na instituição e avaliar os fatores relacionados ao desenvolvimento das reações adversas com auxílio de técnicas de mineração de dados.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo transversal, descritivo com coleta de dados retrospectivos, realizado em um hospital universitário público geral do Oeste do Estado do Paraná (HUOP). A pesquisa foi aprovada pelo comitê de ética em pesquisa da Universidade Estadual do Oeste do Paraná, sob número 1.696.944.

Com auxílio do sistema informatizado do hospital, foi gerado um relatório de movimento (distribuição para as enfermarias) da d-AmB no período de 01/11/2014 à 31/03/2016, que continha o nome do paciente e ala de internamento. Para inclusão no estudo, o paciente deveria ser adulto (> 18 anos) e ter utilizado mais de uma dose de d-AmB no período a ser avaliado.

Os dados para análise foram obtidos a partir dos prontuários físicos disponíveis no SAME (Serviço de Arquivo Médico) e dos prontuários eletrônicos. As variáveis [número de atendimento do paciente, idade, gênero, ala de internamento, patologia que levou ao internamento, peso, comorbidades, tabagismo, etilismo, exames laboratoriais iniciais, exames laboratoriais alterados durante uso do medicamento, tipo de reação adversa (aguda e/ou subaguda), medicamentos nefrotóxicos utilizados concomitantemente a d-AmB e desfecho (alta ou óbito)] foram coletadas com auxílio de um questionário próprio estruturado e organizadas em um banco de dados no programa Excel®. Para definir os medicamentos nefrotóxicos utilizados pelos pacientes utilizou-se a base de dados MICROMEDEX[®]¹⁰. Foi realizada análise estatística descritiva sobre o perfil de utilização da d-AmB no HUOP no período selecionado.

Processo KDD

Os dados armazenados no banco de dados do Excel® podem esconder semelhanças impossíveis de serem detectadas. Devido a isso foi utilizado o processo KDD (*Knowledge Discovery in Databases*) – Descoberta de conhecimento em base de dados – que compreende uma técnica utilizada para identificar tais informações, até então desconhecidas, e extrai-las do conjunto de dados, permitindo tomada de decisões estratégicas¹¹⁻¹².

O processo KDD é composto por cinco etapas: seleção, pré-processamento, transformação, mineração dos dados (MD) e interpretação dos resultados¹³.

Seleção dos dados

Trata-se da primeira fase do KDD, em que é escolhido o conjunto de dados a ser analisado¹⁴⁻¹⁵. Tal conjunto foi obtido a partir da tabulação dos dados coletados dos prontuários dos pacientes selecionados para o estudo. O banco de dados escolhido continha 22 atributos, deste 11 eram numéricos e 11 nominais. Os atributos numéricos são: idade, dias de internamento, ureia inicial, creatinina inicial, potássio inicial, sódio inicial, alteração de ureia, alteração de creatinina, alteração de potássio, alteração de sódio, tempo de uso em dias de d-AmB. Os atributos nominais são gênero, comorbidades, tabagismo, etilismo, reações subagudas, reações agudas, lesão renal aguda (LRA), suspensão do tratamento com d-AmB, infecção durante uso de d-AmB e uso de outros medicamentos nefrotóxicos concomitante a d-AmB.

Foram utilizados para mineração de dados 17 tratamentos com d-AmB, denominados de instâncias. O número de instâncias deve ser representativo da classe em questão e permitir que os algoritmos escolhidos

gerem regras de decisões válidas. Sendo assim, não há número de dados limitante para a técnica de MD árvore de decisão¹⁴.

Pré-processamento dos dados

Essa fase tem objetivo de assegurar a qualidade dos dados selecionados¹⁴⁻¹⁵. Nessa etapa foram definidas classes para determinados atributos: comorbidades (quantificou-se em numeral quantas comorbidades tinha o paciente), exames laboratoriais (os valores numéricos encontrados foram definidos como “normal”, “aumentado”, “baixo”, de acordo com o valor de referência do hospital para cada exame), reações subagudas e agudas foram quantificadas numericamente, bem como os medicamentos nefrotóxicos utilizados durante o tratamento com a d-AmB.

Transformação dos dados/Formatação

Após as etapas acima, o banco de dados foi salvo no formato separado por vírgula (csv) (14-15), para posterior análise em *software* de código aberto WEKA (*Waikato Environment for Knowledge Analysis*), versão 3.8.0. O WEKA compreende uma coleção de ferramenta com algoritmos de aprendizagem, para tarefas de MD, disponibilizado pela GNU (General Public License), através da Universidade de Waikato¹⁶. O *software* WEKA analisou os dados por meio da estatística descritiva, fornecendo valor mínimo, valor máximo, média e desvio padrão para os atributos numéricos.

Mineração de Dados

A mineração de dados é um dos processos do KDD, em que se admite extrair regras que permitem relacionar as diversas variáveis do estudo^{13,16}. Para realização optou-se pelo uso do algoritmo J48 do WEKA, o qual permite definição de padrões na forma de árvore de decisão. Uma árvore consiste em um padrão ordenado de conceitos, que iniciam em um nó raiz, sendo cada conceito subdividido em subconceitos no nível inferior da árvore. Cada elemento terminal da árvore é associado a um conceito objetivo e é conhecido como nó folha¹³. Esta análise serve para verificar as relações de similaridade entre as informações.

Interpretação dos Resultados

Cada nó folha encontrado na etapa anterior, foi interpretado, avaliado, gerando informações relevantes.

Definição e classificação de Lesão Renal Aguda

Para verificar se o paciente evoluiu para lesão renal aguda (LRA), foi utilizada a definição de LRA proposta pela Sociedade Internacional de Nefrologia e pela diretriz de lesão renal aguda da Sociedade Brasileira de Nefrologia¹⁷⁻¹⁸.

De acordo com KDIGO e YU *et al*, define-se LRA estágio 1 como sendo um aumento na creatinina sérica (Cr) de 0,3 mg/dl em 48h ou aumento de 1,5 – 2 vezes em 7 dias. LRA estágio 2 é definida como sendo um aumento > 2-3 vezes o valor basal de CR. LRA estágio 3 é definida como aumento > 3 vezes da CR ou ≥ 4 mg/dL com aumento agudo de pelo menos 0,5 mg/dL. Pacientes em diálise são considerados estágio 3¹⁷⁻¹⁸.

RESULTADOS

No período avaliado foram identificados 29 pacientes que utilizaram d-AmB entre crianças e adultos. Destes, apenas 15 pacientes atenderam aos critérios de inclusão e tiveram seus prontuários analisados. Contudo, foram analisados 17 tratamentos com d-AmB, tendo em vista que 2 pacientes, fizeram dois tratamentos com o fármaco em intervalos de tempo diferentes.

Do universo amostral (n= 15), 60% (n=9) eram do gênero masculino. A média de idade do grupo estudado foi de 41,8 (11,3) anos. Dentre os pacientes do gênero masculino a média de idade foi de 42,4 (6,4) anos e

dentre as mulheres a média foi de 40,8 (17,1) anos.

A média do tempo de internação foi de 43 dias, sendo o menor tempo 11 dias na clínica médica e cirúrgica e o maior 106 dias na UTI-G.

Os motivos pelos quais os pacientes foram internados compreenderam: pancitopenia (n=1), leishmaniose cutânea mucosa (n=1), hemorróida externa (n=1), derrame pleural (n=2), hepatoesplenomegalia (n=1), suspeita de H1N1 (n=1), pneumonia fúngica (n=1), neurocriptococose (n=2), abdome agudo (n=1), cefaleia e crises convulsivas (n=1), neurotoxoplasmose (n=1), rebaixamento do nível de consciência (n=1) e abscesso cerebral (n=1).

Dentre os problemas de saúde associados aos pacientes selecionados para o estudo, haviam: HIV positivo (n=5), hipotireoidismo (n=2), insuficiência cardíaca congestiva (n=2), fibrilação atrial (n=1), sífilis (n=1), malária (n=1), dislipidemia (n=1), herpes zoster (n=1), anemia (n=1), dor em baixo ventre (n=1), epilepsia (n=1), hipertensão arterial sistêmica (n=1), depressão (n=1), sinusite patia crônica (n=1) e ulcera gástrica (n=1).

Apenas cinco pacientes não possuíam comorbidades associadas. Quanto a corticoterapia apenas um estava em uso há uma semana.

Do total de 15 pacientes com indicação para uso de d-AmB, dois deles foram indicados de maneira empírica. Desses, um paciente interrompeu o uso de d-AmB assim que descartou hipótese de infecção fúngica e o outro continuou o tratamento devido a neutropenia febril. Dois tiveram indicativo de uso da d-AmB devido a biopsia evidenciando leishmania, sendo um desses leishmaniose visceral e outra leishmaniose cutânea. Um paciente fez uso de d-AmB devido a presença de *Paracoccidioides* spp. na biopsia. Cinco pacientes fizeram uso do medicamento em questão para tratamento de neurocriptococose com *Cryptococcus neoformans* evidenciado através de exames como cultura de líquor, hemocultura, tinta da china e sorologia. Três tratamentos foram devidos presença de estruturas leveduriformes, constatado através de hemocultura, cultura de ponta de cateter e biopsia. Houve um tratamento para *Candida glabrata* e um tratamento não teve o agente identificado, porém na ressonância magnética de crânio foram observadas lesões parenquimatosas sugestivas de etiologia infecciosa (fúngica ou tuberculínica).

Todos os tratamentos tiveram duração maior que 72 horas. O tempo médio de uso foi de 12 dias sendo o menor tratamento 3 dias e o maior 21 dias.

Quanto aos pacientes que fizeram dois tratamentos com d-AmB em intervalo de tempo diferentes, um deles do gênero masculino teve que interromper o primeiro tratamento devido a reações adversas ao fármaco, porém 12 dias depois reiniciou devido persistência da febre e neutropenia. Após 9 dias no segundo tratamento o fármaco teve de ser suspenso devido a lesão renal aguda. A outra paciente que fez 2 tratamentos, também teve que suspender o primeiro tratamento e reiniciou 12 dias após. Após 17 dias no segundo tratamento, o fármaco teve de ser interrompido devido alteração significativa na creatinina.

Todos os pacientes analisados receberam a dose de 50mg/dia, exceto um paciente que recebeu 30mg/dia.

Quanto aos 17 tratamentos realizados com d-AmB, 6 foram completos, 4 suspensos devido lesão renal aguda, 3 suspensos devido reação adversa ao medicamento, 1 houve necessidade de troca de antifúngico (começou a usar AmB lipossomal), 2 não se pode concluir pois o paciente foi a óbito durante o tratamento e 1 foi suspenso devido cultura negativa para fungo.

Do total de pacientes, 5 (33,3%) tiveram LRA estágio 1, 2 (13,3%) LRA estágio 2, 1 (6,67%) LRA estágio 3 (pois precisou de diálise) e 7 (46,7%) não tiveram lesão renal aguda (mesmo apresentando elevação de creatinina). Dos pacientes que fizeram 2 tratamentos, apenas 1 apresentou LRA (estágio 2), no segundo tratamento. De todos pacientes (n=8) que apresentaram esse evento adverso, 50% tiveram a administração da d-AmB suspensa.

Para aqueles com LRA, o software WEKA gerou uma árvore de decisão quanto a suspensão ou não do tratamento com base na creatinina e tempo de uso desse antimicrobiano em dias (Figura 1), com acurácia de 100% e todas instâncias classificadas corretamente.

A árvore de decisão da Figura 1, gerou quatro regras de decisão (R) para o atributo meta avaliado. Sendo assim, observa-se que o desenvolvimento

de lesão renal aguda nos pacientes avaliados, foi um fator importante para a interrupção do tratamento. Pacientes que não desenvolveram LRA não suspenderam o tratamento (R1). A regra 4 (R4) classificou aqueles que tinham creatinina inicial baixa e que evoluíram para LRA, porém por não apresentarem complicações não foi necessário suspender o tratamento. Já as regras R2 e R3 classificou os pacientes que tinham creatinina normal antes de utilizar d-AmB, e que evoluíram para LRA, porém nestes casos foram observadas alterações renais num tempo ≤ 9 dias, e então tiveram o tratamento suspenso.

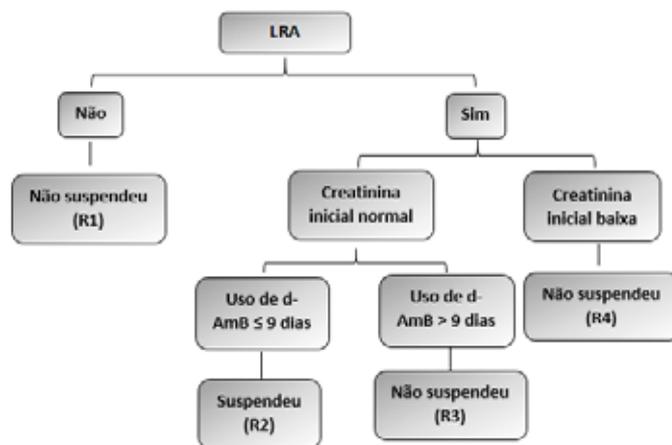


Figura 1: Árvore de decisão para suspensão do tratamento com d-AmB baseada na LRA

A regra de decisão 2 (R2) mostra que em pacientes suscetíveis com tempo de tratamento com d-AmB menor que 9 dias já se detecta LRA e se faz necessária a suspensão do tratamento.

Quanto as reações agudas decorrentes do uso da d-AmB, foram identificadas 28 reações diferentes, totalizando 76 ocorrências entre homens e mulheres, com média de 5 (3,78) reações por paciente. As reações agudas mais frequentes foram vômito (47%), náusea (40%), flegite (40%), seguido de hipertermia (33%) e cefaleia (33%).

Para reações agudas, o software WEKA gerou uma árvore de decisão com base no atributo meta "reações agudas conforme ureia e creatinina antes de iniciar tratamento com d-AmB (Figura 2), com 82,35% de acurácia e 14 instâncias classificadas corretamente.

Pacientes que utilizaram um maior tempo de d-AmB, mesmo com creatinina e ureia inicial dentro dos valores de referência e que tiveram LRA, apresentaram maior número de reações agudas (R7). Conforme a árvore de decisão gerada para reações agudas, pode-se observar que um maior tempo de internamento leva a um aumento do número de reações agudas, mesmo em pacientes com ureia e creatinina normais e com tempo de uso de d-AmB menor que 9 dias (R5).

Em relação as reações subagudas, dos 17 tratamentos avaliados 88% (n=15) apresentaram hipocalemia, um paciente não teve o potássio alterado durante o tratamento e um paciente apresentou hipercalemia. Sobre a alteração na ureia e creatinina, em 59% (n=10) dos tratamentos os pacientes apresentaram elevação nesses marcadores. Outro eletrólito com alteração expressiva foi o sódio, 41% dos tratamentos (n=7) apresentou aumento durante o tratamento com d-AmB, 41% diminuição no sódio sérico e 18% (n=3) dos tratamentos não houve alteração. Em 2 tratamentos pode-se observar diminuição de hemoglobina e em 1 tratamento houve plaquetopenia grave.

O software WEKA gerou uma árvore de decisão (Figura 3) para o atributo meta: "reações subagudas", com base na alteração de creatinina ao longo do tratamento com d-AmB, com 70,59% de acurácia e 12 instâncias classificadas corretamente.

Na figura 3, pode-se concluir que pacientes que não tiveram alteração da creatinina ao longo do tratamento (R1 e R2) com d-AmB apresentaram menos reações subagudas. Assim como, pacientes do gênero feminino tiveram menor número de reações subagudas do que os homens em ambas as situações.

A quarta árvore de decisão gerada, teve como atributo meta “relação entre as reações subagudas e alteração de creatinina”, com acurácia de 88,23% e 15 instâncias classificadas corretamente. A principal regra de decisão desta árvore revelou que aqueles pacientes que tiveram maior número de reações subagudas, também tiveram aumento da creatinina ao longo do tratamento com d-AmB.

A Figura 4 representa uma árvore de decisão com acurácia de 76,47% e 13 instâncias classificadas corretamente. Utiliza como atributo meta a relação das reações subagudas e os níveis de sódio.

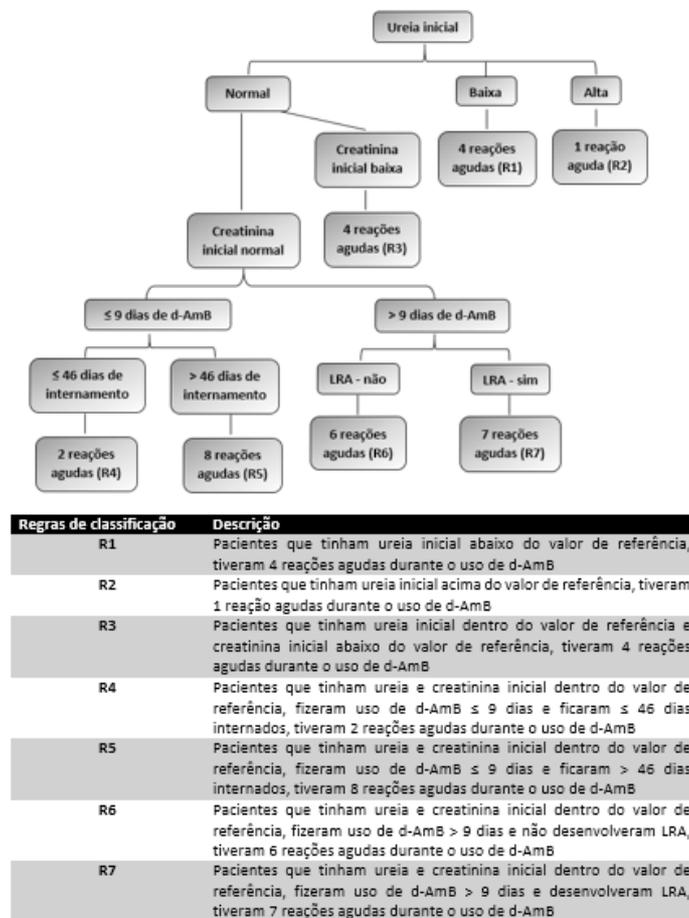


Figura 2: Árvore e regras de decisão para reações agudas conforme ureia e creatinina antes de iniciar tratamento com d-AmB

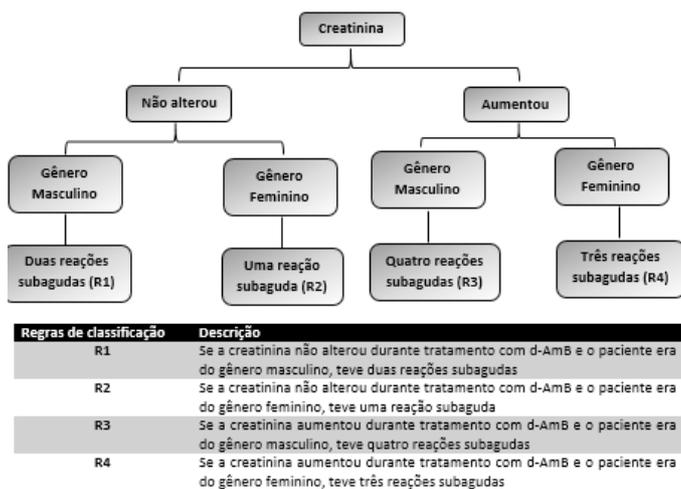


Figura 3: Árvore e regras de decisão para reações subagudas conforme alteração de creatinina

A figura 4 mostra que pacientes que apresentaram sódio e ureia, acima dos valores de referência utilizados no hospital, durante o tratamento com d-AmB, tiveram um maior número de reações subagudas quando comparados aos demais. Pacientes HIV positivo e com sódio abaixo dos valores de referência durante o tratamento com AB, também apresentaram esse perfil.

Todos os pacientes do estudo fizeram uso de outros fármacos nefrotóxicos concomitantemente ao uso de d-AmB. Dos 17 tratamentos com d-AmB, 10 foram realizados em homens, os quais tiveram 19 fármacos nefrotóxicos diferentes prescritas. Já nas mulheres (7 tratamentos), identificou-se 15 fármacos nefrotóxicos diferentes prescritas concomitante ao antimicrobiano em questão. Foram identificados 23 fármacos nefrotóxicos diferentes prescritos, com uma média de 3,76 fármacos nefrotóxicos por tratamento. Os fármacos nefrotóxicos mais prescritos foram Omeprazol 14% (n=9), Ranitidina 14% (n=9), Cefepime 9% (n=6), Meropenem 6% (n=4), Norepinefrina 6% (n=4), e Enalapril 6% (n=4). A Vancomicina foi prescrita concomitante a 2 tratamentos com d-AmB.

Para medicamentos nefrotóxicos como atributo meta foi gerada uma árvore de decisão, com acurácia de 82,35% e 14 instâncias classificadas corretamente (Figura 5).

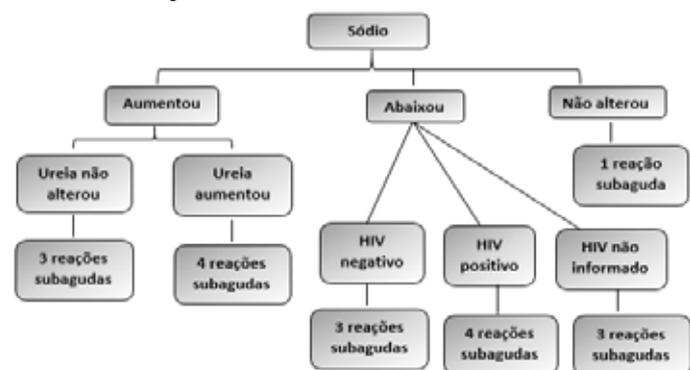


Figura 4: Árvore de decisão para o atributo reações subagudas conforme níveis de sódio durante o tratamento com d-AmB



Figura 5: Árvore de decisão para o atributo reações subagudas, considerando os medicamentos nefrotóxicos utilizados concomitantemente a d-AmB

A Figura 5, relaciona quantos medicamentos nefrotóxicos o paciente utilizou concomitantemente a d-AmB e que podem ter contribuído para exacerbação das reações adversas. Já em relação às reações subagudas, pode-se observar que quanto maior o número de medicamentos nefrotóxicos utilizados, em pacientes com creatinina acima dos valores de referência durante o uso de d-AmB, mais reações subagudas o paciente apresentou. Nota-se também que quando os pacientes utilizaram mais que 2 medicamentos nefrotóxicos o aparecimento das reações subagudas aconteceu num período de tempo menor que 6 dias.

Quanto ao desfecho dos tratamentos, 9 (60%) dos pacientes receberam alta hospitalar e 6 (40%) dos pacientes foram a óbito.

DISCUSSÃO

Neste estudo, a maioria dos pacientes eram do gênero masculino, o que concorda com o trabalho de Falci e Pasqualotto, que mostra que gênero masculino é fator de risco para desenvolver nefrotoxicidade a d-AmB (5). Roxanna *et al.* também constataram na população avaliada, que 66,7% eram do gênero masculino com média de idade de 45 anos ⁴.

Infeções fúngicas frequentemente ocorrem em pacientes transplantados, pacientes em quimioterapia, pacientes com neutropenia grave, malignidades hematológicas e AIDS ¹⁹. Entre o universo amostral avaliado neste estudo haviam pacientes com estas características.

Ao analisar a indicação da d-AmB para os pacientes avaliados, verificamos que todos os tratamentos estavam de acordo com a literatura.

Em relação a duração do tratamento com d-AmB, verificou-se que os resultados desse estudo se assemelham aos de Roxanna *et al.* que realizou um trabalho no Chile e também verificou que a duração do tratamento teve em média 12 dias ⁴.

No que se refere às doses de d-AmB, estas não puderam ser julgadas como adequadas ou não, devido à dificuldade em se obter o peso dos pacientes. Somente 4 pacientes tinham esta informação descrita no prontuário. O fato do estudo ser retrospectivo limita a obtenção desse dado diretamente com o paciente no leito. De acordo com Micromedex[®] as doses de d-AmB não devem exceder 1,5mg/kg/dia ¹⁰. Dos 4 pacientes que tinham esta informação descrito no prontuário, todos estavam com doses dentro do intervalo de segurança.

As reações agudas estão relacionadas com a perfusão do fármaco e a liberação de TNF- α e IL-6, sendo as principais reações febre, calafrios, artralhas, náuseas, vômitos, dores de cabeça e hipotensão (5,20,22). As reações agudas mais prevalentes neste estudo, corroboram aos de Roxanna *et al.*, que encontrou febre (25%), vômito (15,2%) e flebite (6,7%) ⁴.

De acordo com os critérios estabelecidos por KDIGO e Yu *et al.*, os dados de LRA dos pacientes incluídos nesse estudo se assemelham aos encontrados por Rocha *et al.*, que avaliou 120 pacientes em uso de d-AmB, e observou-se que 28,3% dos pacientes apresentaram LRA estágio 1, 20,8% dos pacientes apresentaram LRA estágio 2 e 10,8% dos pacientes apresentaram LRA estágio 3 ^{17,18,21}.

Quanto ao tempo de uso de d-AmB e o desenvolvimento de lesão renal, pacientes que utilizaram por um período menor que 9 dias e desenvolveram LRA, necessitaram de suspensão do tratamento. Isso se deve ao fato de que a d-AmB provoca uma vasoconstrição renal direta, levando a uma profunda redução do fluxo sanguíneo renal e também alterações na permeabilidade da membrana das células tubulares renais, que desencadeiam difusão de íons de hidrogênio prejudicando a excreção ácida ²¹. Como encontrado na quarta árvore de decisão, alteração de função renal é predisposição para reações subagudas, sendo a d-AmB ser excretada via renal, e pacientes com alteração de função renal apresentam maior risco de reações adversas a medicamentos que são eliminados por esse órgão ^{10,23}.

A lesão renal desencadeada pela d-AmB, manifesta-se através da elevação da creatinina sérica, acompanhada ou não de acidose metabólica, bem como por hiperclorêmia, hipocalemia e hipomagnesemia ²¹. A hipocalemia secundária a perda de potássio urinário, é um dos principais efeitos adversos da terapia com d-AmB, e se manifesta em mais de 25% dos usuários ^{20,24}. Neste trabalho, verificou-se que 59% dos pacientes tiveram elevação de creatinina e ureia e 88% dos pacientes tiveram hipocalemia com o uso de d-AmB. Cabe ressaltar que a lesão renal geralmente é reversível após descontinuação do fármaco, porém pode levar algumas semanas ²⁰.

A toxicidade hematológica pela d-AmB é muito comum, estima-se que ocorra em até 24% dos pacientes tratados e naqueles que fazem uso do fármaco por mais de 30 dias, a anemia acontece em 95% dos casos ⁵. Neste estudo 13% (n=2) dos pacientes apresentaram queda nos níveis de hemoglobina, um deles utilizou o fármaco por 19 dias e o outro utilizou por 21 dias. A anemia associada a d-AmB está ligada a um distúrbio na produção de eritropoietina. Alterações como leucopenia e plaquetopenia também podem ocorrer, porém são mais raras e com impacto clínico a ser avaliado ⁵. Dos pacientes avaliados, 1 paciente (7%) teve plaquetopenia grave, o qual utilizou o fármaco por 18 dias.

Todos os pacientes analisados fizeram uso de outros fármacos nefrotóxicos que podem ter potencializado a lesão renal. O uso de medicamentos como aminoglicosídeos, vancomicina, ciclosporina, corticosteroides, AINES, cisplatina entre outros, é um importante fator de risco para nefrotoxicidade induzida pela d-AmB, se faz necessário uso com cautela ^{6,20,24}. Berdichevski avaliou pacientes de baixo risco e constatou que o uso de fármacos nefrotóxicos, em especial antibióticos, esteve associado com o desenvolvimento de LRA ⁶. Esta reação adversa é um fator de risco independente que contribui para a morte dos indivíduos ¹⁹. Desta forma a mineração de dados permitiu reunir fatores que predispõe a lesões subagudas como: tempo de internamento, maiores valores de creatinina, sódio, ureia, pacientes soropositivos e presença de dois ou mais medicamentos nefrotóxicos.

O presente estudo apresenta algumas limitações como a dificuldade de obtenção de algumas informações nos prontuários (peso, registro de HIV positivo ou não) e falta de evolução médica no prontuário eletrônico, que tornaram algumas análises limitadas.

CONCLUSÕES

No universo amostral avaliado, pode-se concluir que a população masculina, jovem, e com alta prevalência de HIV são os mais predispostos a terem reações adversas a d-AmB.

Pacientes que utilizam por um maior tempo a d-AmB, mesmo com creatinina e ureia iniciais normais e que tem LRA, apresenta maior número de reações agudas, sendo as mais prevalentes vômito, náusea, flebite, hipertermia e cefaleia. As principais reações subagudas em população similares a esta estudada são elevação de ureia e creatinina, e hipocalemia. Pacientes que tem aumento de creatinina no decorrer do tratamento com d-AmB, tem um maior número de reações subagudas. A população feminina tem menos reações subagudas, independente da alteração de creatinina. Aumento de sódio e ureia durante o tratamento com d-AmB, também leva os pacientes a ter maior número de reações subagudas.

Quanto maior o número de medicamentos nefrotóxicos utilizados por pacientes com creatinina aumentada durante uso de d-AmB, maior o número de reações subagudas apresentadas. Alterações de creatinina, levam a um prolongamento do tempo de hospitalização, aumento dos custos relacionados aos cuidados do paciente e também do risco de ir a óbito.

Estudos como esse contribuem para ações de farmacovigilância e fornecem dados de segurança, auxiliando o clínico na tomada de decisão no momento da prescrição, bem como a equipe da comissão de farmácia e terapêutica no auxílio para a inclusão ou exclusão de novas tecnologias dentre os medicamentos padronizados na instituição. Esses dados permitem avaliar a necessidade de inclusão de novas tecnologias para determinados grupos populacionais. Estudos são necessários para avaliar a qualidade de vida dos pacientes que recebem alta hospitalar, quando utilizado d-AmB, devido as consequências que esse fármaco pode acarretar ao organismo.

Fontes de Financiamento

Os autores declaram que a pesquisa não recebeu financiamento para a sua realização.

Conflito de Interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesse.

Colaboradores

ASL e ACCS: Conteúdo integral: concepção e planejamento do projeto de pesquisa; obtenção, análise e interpretação dos dados; redação e revisão crítica. Aprovação final da versão a ser publicada. Responsável por todos os aspectos do trabalho na garantia da exatidão e integridade de qualquer parte da obra. DJ: Parte do conteúdo: obtenção, análise e interpretação dos dados. JGM: Parte do conteúdo: concepção e planejamento do projeto de pesquisa; obtenção, análise e interpretação dos dados.

Agradecimentos

À Juliane Lima pelo auxílio na coleta dos dados.

REFERÊNCIAS

1. 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. *Clinical Infectious Diseases*, 2002, 35(4):359-66.
2. Uriburu C, Rovira M. Profilaxis de las infecciones en el paciente neutropénico. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2005, 23:14-18.
3. Sánchez ER, Andrés JLP, Pellicer JG, et al. Estudio coste-efectividad de la estrategia empírica antifúngica en pacientes oncohematológicos. *Farm Hosp*, 2008, 32(1):7-17.
4. Roxanna QA, Alberto FC, Nancy AA, et al. Uso de anfotericina B deoxicolato y sus reacciones adversas en un hospital universitario en Chile. *Revista Chilena de Infectología*, 2010, 27(1):25-33.
5. Falci DR, Pasqualotto AC. Anfotericina B: uma revisão sobre suas diferentes formulações, efeitos adversos e toxicidade. *Clinical Biomedical Research*, 2015, 35(2):65-82.
6. Berdichevski RH. Nefrototoxicidade associada à anfotericina B em pacientes de baixo risco. [Tese de mestrado]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2003.
7. Laborin RL, Vargas MNC. Amphotericin B: side effects and toxicity. *Revista Iberoamericana de Micología*, 2009, 26(4):223-227.
8. Bicanic T, Bottomley C, Loyse A et al. Toxicity of Amphotericin B Deoxycholate-Based Induction Therapy in Patients with HIV-Associated Cryptococcal Meningitis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2015, 59(12):7224-7231.
9. World Health Organization (WHO). Rapid advice: Diagnosis, prevention and management of cryptococcal disease in HIV-infected adults, adolescents and children. 2011. Disponível em: <http://www.who.int/hiv/pub/cryptococcal_disease2011/en>. (Acesso em: 14/05/2016).
10. MICROMEDEX® Solutions – Truven Health Analytics. Amphotericin B – Dosing/Administration. Disponível em: <<http://www-micromedexsolutions-com.ez89.periodicos.capes.gov.br/micromedex2/librarian/PFDefaultActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch#>>>. (Acesso em: 15/11/2016).
11. Garcia SC. O Uso de Árvores de Decisão na Descoberta de Conhecimento na Área da Saúde. [Tese de Mestrado]. Porto Alegre: Instituto de Informática, Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2003.
12. Vianna RCXF, Moro CMCB, Moysés SJ, et al. Mineração de dados e características da mortalidade infantil. *Cadernos de Saude Pública*, 2010, 26(3):535-542.
13. Fayyad UM, Piatetsky-Shapiro G, Smyth P, et al. Advances in knowledge discovery and data mining. Massachusetts: AAAI Press, 1996.
14. Bramer M. Undergraduate Topics in Computer Science - Principles of Data Mining. Portsmouth-UK: Springer, 2007.
15. Tan PN, Steinbach M, Kumar V. Introdução ao Data Mining: Mineração de Dados. *Ciência Moderna*, 2009, 900p.
16. WEKA - *Waikato Environment for Knowledge Analysis*. Versão 3.8.0. The University of Waikato Hamilton. New Zealand. 1999-2016. Disponível em: <<http://www.cs.waikato.ac.nz/ml/weka/>>. (Acesso em: 21/10/2016).
17. KDIGO – Kidney Disease Improving Global Outcomes. Kidney International supplements. Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. Official Journal of the International Society of Nephrology 2012, 2(1):1-141.
18. Yu L, Santos BFC, Burdmann EA, et al. Insuficiência Renal Aguda. Diretrizes da Associação médica brasileira – Sociedade Brasileira de Nefrologia 2007, 1-24.
19. Saliba F, Dupont B. Renal impairment and Amphotericin B formulations in patients with invasive fungal infections. *Medical Mycology*, 2008, 46:97-112.
20. Catalán M, Montejo JC. Antifúngicos sistêmicos. Farmacodinamia y farmacocinética. *Revista Iberoamericana de Micología*, 2006, 23:39-49.
21. Rocha PN, Kobayashi CD, De Carvalho AL, et al. Incidence, predictors, and impact on hospital mortality of amphotericin B nephrotoxicity defined using newer acute kidney injury diagnostic criteria. *Antimicrob Agents Chemother*, 2015, 59:4759-4769.
22. Hamill RJ. Amphotericin B formulations: a comparative review of efficacy and toxicity. *Drugs*, 2013, 73(9):919-34.
23. Camargo AL. Reações Adversas a Medicamentos: uma coorte em hospital universitário. [Tese de Mestrado]. Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2005.
24. Moghnieh R, El-Rajab N, Abdallah DI, et al. Retrospective Analysis on the Use of Amphotericin B Lipid Complex in Neutropenic Cancer Patients with Suspected Fungal Infections in Lebanon, a Single Center Experience and Review of International Guidelines. *Frontiers in Medicine*, 2016, 2(92):1-10.