

UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA

RAFAEL SANTOS CARVALHAL

**PERFIL DE PACIENTES TRANSPLANTADOS RENAIIS DO HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO ACOMETIDOS POR ASPERGILOSE**

São Luís

2018

RAFAEL SANTOS CARVALHAL

**PERFIL DE PACIENTES TRANSPLANTADOS RENAI DO HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO ACOMETIDOS POR ASPERGILOSE**

Trabalho de Conclusão do curso de Farmácia
Generalista da Universidade Federal do
Maranhão.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Andréa Martins Melo
Fontenele.

São Luís

2018

Ficha gerada por meio do SIGAA/Biblioteca com dados fornecidos pelo(a) autor(a).
Núcleo Integrado de Bibliotecas/UFMA

CARVALHAL, Rafael Santos.

PERFIL DE PACIENTES TRANSPLANTADOS RENAIIS DO HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO ACOMETIDOS POR ASPERGILOSE / Rafael Santos
CARVALHAL. - 2018.

29 p.

Orientador(a): Andréa Martins Melo FONTENELE.
Monografia (Graduação) - Curso de Farmácia,
Universidade Federal do Maranhão, São Luís, 2018.

1. Chronic Renal Insufficiency. 2. Immunotherapy. 3.
Invasive Pulmonary Aspergillosis. 4. Kidney
Transplantation. 5. Pharmaceutical Assistance. I.
FONTENELE, Andréa Martins Melo. II. Título.

RAFAEL SANTOS CARVALHAL

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado a Coordenação do Curso de Farmácia, da Universidade Federal do Maranhão para apreciação, como requisito para realização do trabalho de conclusão de curso.

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Andréa Martins Melo Fontenele - ORIENTADORA

Profa. Dra. Sally Cristina Moutinho Monteiro

Profa. Dra. Geusa Felipa de Barros Bezerra

RESUMO

Nos últimos anos tem aumentado o número de pacientes com Doença Renal Crônica (DRC) em todo o mundo, devido a fatores socioeconômicos, culturais, além de doenças de base, aumento da expectativa de vida, uso abusivo de medicamentos e/ou polifarmácia. Em paralelo se tem a elevação do índice de hemodiálise e transplantes renais devido ao avanço da insuficiência renal crônica, sendo o transplante renal a terapia substitutiva mais custo-efetiva, no entanto possui efeitos colaterais como as adversidades da imunoterapia, caracterizada por infecções oportunistas como a Aspergilose Pulmonar Invasiva, enfermidade capaz de disseminar para vários órgãos como olhos e cérebro. Diante disso, objetivou-se demonstrar o perfil de pacientes transplantados renais acometidos por aspergilose pulmonar invasiva, assim como seu acompanhamento farmacoterapêutico realizado em um hospital universitário. Usou-se, como metodologia, nesse estudo descritivo a coleta de dados dos prontuários e análise dos mesmos do ponto de vista clínico e laboratorial, tendo como foco principal a atuação do farmacêutico frente ao tratamento desses pacientes. Os resultados obtidos foram descritos de forma resumida em quadros e visto a diferença entre os dois pacientes quanto ao seu desfecho. Visto por fim que há vários fatores responsáveis pelo desfecho clínico, como: idade, transplante de doador vivo ou falecido, comorbidades e terapêutica. Portanto se pôde constatar nesse estudo que houve diferenças significativas entre os dois desfechos, possivelmente atribuível, entre outros fatores, a diferentes tipos de doadores e idade do receptor e dos doadores, assim como intervalo de tempo entre a data de transplante e início da infecção sendo o primeiro caso acometido por Aspergilose invasiva pulmonar tardia e o segundo precoce.

PALAVRAS CHAVE: Insuficiência Renal Crônica, Transplante de Rim, Aspergilose Pulmonar Invasiva, Imunoterapia, Assistência Farmacêutica.

ABSTRACT

In recent years, the number of patients with chronic kidney disease (CKD) worldwide has increased due to socioeconomic and cultural factors, as well as underlying diseases, increased life expectancy, abusive use of medications and/or polypharmacy. In parallel, there is an increase in the hemodialysis and renal transplant rates due to the advancement of chronic renal failure, and renal transplantation is the most cost-effective substitutive therapy, however it has side effects such as the adversities of Immunotherapy, characterized by opportunistic infections such as invasive pulmonary aspergillosis, a disease capable of disseminating to various organs such as eyes and brain. Therefore, the objective was to demonstrate the profile of renal transplant patients affected by invasive pulmonary aspergillosis, as well as their pharmacotherapeutic follow-up performed at a university hospital. It was used, as a methodology, in this descriptive study to collect data from medical records and to analyze them from a clinical and laboratorial point of view, with the main focus being the pharmacist's actions regarding the treatment of these patients. The results obtained were described in a summarized form and seen the difference between the two patients regarding their outcome. It is finally seen that there are several factors responsible for the clinical outcome, such as: Age, transplant of live or deceased donors, comorbidities and therapeutics. Therefore, it was observed that there were significant differences between the two outcomes, possibly attributable, among other factors, to different types of donors and age of the recipient and donors, as well as the time interval between the date of transplantation and the beginning of the infection being the first case affected by late invasive pulmonary aspergillosis and the second precocious one.

Key words: Chronic Renal Insufficiency, Kidney Transplantation, Invasive Pulmonary Aspergillosis, Immunotherapy, Pharmaceutical Assistance.

LISTA DE SIGLAS

DRC: Doença Renal Crônica

TRS: Terapia Renal Substitutiva

TX: Transplante

HD: Hemodiálise

TFG: Taxa de Filtração Glomerular

APAC: Autorização de Pagamento de Alto Custo

DU: Debito Urinário

FK: Tacrolimo

SRL: Sirolimo

BX: Basiliximabe

MMF: Micofenolato de Mofetil

MPS: Micofenolato de sódio

RIPE: Rifampicina + Isoniazida + Pirazinamida + Etambutol

BAAR: Bacilo Álcool Acido Resistente

GCS-F: Filgastrim

PCR: Proteína C Reativa

CMV: Citomegalovírus

API: Aspergilose Pulmonar Invasiva

ANFOTERICINA C. L.: Anfotericina B Complexo Lipídico

CIPRO: Ciprofloxacino

CFE: CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA

Sumário

1. INTRODUÇÃO	9
2. REFERENCIAL TEÓRICO	10
3. OBJETIVOS	14
3.1. Objetivo Geral.....	14
3.2. Objetivo Específico.....	14
4. METODOLOGIA	15
5. RESULTADOS	16
6. DISCUSSÃO	22
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS	24
REFERÊNCIAS	25
ANEXO A: INFORMAÇÕES PARA LIBERAÇÃO DE ANTIFÚNGICOS	28
ANEXO B: PROTOCOLO COMPLEXO LIPÍDICO	30

1. INTRODUÇÃO

O risco de ser acometido pela doença renal crônica (DRC) tem aumentado significativamente nos últimos anos, devido a vários fatores: socioeconômicos, culturais, longevidade, uso abusivo de medicamentos e/ou polifarmácia, e doenças de base; Entre as quais destacam-se pela correlação com DRC a diabetes e a hipertensão arterial, sendo a última responsável pela maioria dos casos devido o potencial agressivo aos vasos sanguíneos (FERRAZ,2010).

Quando é expresso um quadro avançado de DRC, as terapias renais substitutivas (TRS) são indicadas, sendo elas em três modalidades: hemodiálise (HD), diálise peritoneal (DP) e transplante renal (Tx renal). A HD é quase sempre a primeira escolha do prescritor ou do paciente. Caso a HD não seja mais viável, e existindo o possível doador, vivo ou falecido, o paciente pode ser submetido ao transplante, desde que seja seguido o protocolo clínico e terapêutico com os critérios de inclusão. Ao longo do tratamento, são adotadas terapias farmacológicas para a indução e manutenção imunossupressora, a fim de preservar o enxerto (SANCHO, 2008).

O grande desafio do seguimento farmacoterapêutico e de toda a equipe multiprofissional é manter o enxerto funcionante, com ajuda das tecnologias disponíveis (os imunossupressores). A imunossupressão, por sua vez, aumenta a chance de ocorrer infecções, que merecem uma atenção relevante para que o desfecho seja favorável ao paciente (LEITÃO 2018).

Algumas das infecções mais preocupantes e prevalência em transplantados de órgãos sólidos são por fungos, sendo observadas relevância clínica as leveduras (*Cryptococcus sp.* e *Candida sp.*). No entanto, os fungos do tipo filamentosos (*Aspergillus sp.*) também devem ter a devida atenção e estudo com a finalidade de prevenção, tratamento e cura.

O presente estudo tem como finalidade mostrar o perfil clínico e laboratorial de pacientes transplantados renais acometidos por Aspergilose e analisar o seguimento farmacoterapêutico proposto para esses casos (GREGG, 2015). Desse modo, pode-se contribuir para literaturas existentes, pertinentes à tomada de decisões para pacientes em hospitais com quadros similares desses casos.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

A Doença Renal Crônica (DRC) é caracterizada pela perda da função renal ao longo do tempo, e ocorre quando há lesão renal e/ou redução na taxa de filtração glomerular (TFG) para menos de 60 ml/min/1,73 m², por três meses ou mais, resultando muitas das vezes na diminuição irreversível e progressiva do número de néfrons funcionantes, só revelando sintomas clínicos quando a funcionalidade renal está comprometida mais que 70% (KAZANCIOĞLU,2013).

A DRC que tem caráter multifatorial, e apresenta como causas: distúrbios metabólicos, vasculares renais, imunológicos, tubulares primários, congênitos, e doenças de base como hipertensão, infecção (pielonefrite e tuberculose) e obstrução do trato urinário. Mediante esse contexto, a Hipertensão Arterial Sistêmica e a Diabetes *Mellitus* recebem destaque perante os fatores de risco da DRC como: idade, sexo, raça, etnia, história familiar, até maus hábitos como: tabagismo, má alimentação e automedicação (KAZANCIOĞLU,2013).

O paciente que evoluiu para DRC avançada, entra num ciclo vicioso, pois quanto menor o número de néfrons funcionais, maior será a Pressão Arterial, ocasionando esclerose glomerular e reiniciando o ciclo, ao inativar outros néfrons. Nesta fase tem-se a Doença Renal instalada (GUYTON, 2011).

A DRC têm sido alvo de preocupação em todo o mundo, aumentando progressivamente em países desenvolvidos e emergentes, uma vez que a qualidade de vida gera povos com perfil epidemiológico voltado para doenças cardiovasculares e associadas a síndromes metabólicas, além da longevidade e prática da polifarmácia. (LUGON, 2009).

Segundo o Inquérito Brasileiro de Dialise Crônica (2016) foi respondido um questionário das unidades de diálise (41%), demonstrando um total de 122.825 pacientes em HD. “A prevalência estimada e as taxas de incidência de diálise de manutenção crônica foram 596 (variação: 344 na região Norte e 700 na região sudeste) e 193 pacientes por milhão de população (pmp), respectivamente. A taxa de incidência anual de pacientes com nefropatia diabética foi de 79 pmp. A taxa de mortalidade bruta anual foi de 18,2%. Para os pacientes prevalentes, 92% estavam em hemodiálise, 8% em diálise peritoneal, e 29.268 (24%) estavam em uma lista de espera de transplante renal. (SESSO, 2016).

Observa-se, então, que a DRC apresenta um crescimento vertiginoso, atingindo também a população economicamente ativa, deixando-a com restrições e limitações a certas atividades e hábitos (MANFRIM,2013). A doença renal causa impactos significativos no orçamento público, por se tratar de uma enfermidade irreversível, que requer atenção e mobilização de recursos em todas as terapias renais substitutivas. (SANCHO, 2008).

Pacientes com DRC fase 5 e fase 5D (dialítica), no processo de triagem, podem entrar na lista para transplante renal, que hoje é a terapia substitutiva mais custoefetiva evidenciada (NETO,1995). De acordo com o estudo de Sancho (2008): o custo por ano de sobrevivência de US\$ 6.978,00 para o transplante renal (doador falecido) e de US\$ 3.022,00 (doador vivo), contra US\$ 10.065,00 para a hemodiálise hospitalar (SANCHO, 2008), evidenciando que o transplante é a terapia substitutiva mais custoefetiva (GOUVEIA, 2017).

Segundo o Protocolo Clínico E Diretrizes Terapêuticas De Imunossupressão No Transplante Renal (MS 2014), o transplante é conceituado pela transferência de partes vivas de um doador a um receptor, podendo ser de células a um órgão inteiro. Neste caso o transplante será de um órgão sólido de doador vivo ou falecido (DOS SANTOS, 2014). Desse modo se pode analisar os diferentes achados clínicos e laboratoriais assim como desfechos distintos, levando em consideração os tipos de doadores.

Apesar disso, o transplante também carrega consigo eventos advindos da terapia de manutenção do enxerto, que embora impeçam o processo de rejeição do rim transplantado, deixam o receptor suscetível a infecções.

É importante ressaltar que para procedimentos de qualquer das terapias renais substitutivas, é indispensável a liberação da Autorização de Pagamento de Alto Custo (APAC) para que esse tratamento seja iniciado no Sistema (SANCHO, 2008).

Dos patógenos em potencial em imunossuprimidos, pode se destacar as micoses sistêmicas, ocorrendo geralmente nos primeiros 6 meses após o transplante, devido ao estado de imunossupressão máxima o qual o paciente está submetido. Infecções fúngicas invasivas causam grande morbimortalidade em paciente receptores de órgãos sólidos devido principalmente aos seguintes fatores: “o estado de imunossupressão do paciente e a exposição aos comunicantes, em especial aos riscos nosocomiais, desde a instrumentação invasiva até a contaminação hospitalar” (NETO, 1995).

Entre os fungos mais frequentes nos pacientes transplantados renais estão os do gênero *Aspergillus* (GREGG, 2015). “O gênero *Aspergillus* pertence ao Filo *Ascomycota*, Classe *Plectomycetes*, Ordem *Eurotiales* e Família *Trichocomaceae*. Trata-se de um gênero de fungos anamórficos, cuja reprodução ocorre através da produção de conídios (esporos de origem assexuada). A principal característica deste gênero é a produção de conidióforos distintos” (ALEXOPOULOS, 1996).

A Aspergilose, de acordo com Kauffman et al (2015), é a condição de distúrbio orgânico por alergia, invasão das vias aéreas, infecções ou difusão do *Aspergillus* sp além do pulmão. Esse autor também relata que apesar desse fungo está por toda parte normalmente não há invasão tecidual, no entanto, a invasão tecidual se torna comum em imunossuprimidos associados a terapia para neoplasias hematológicas assim como para transplantados de órgãos sólidos. As espécies mais prevalentes nessas infecções invasivas são: *A. fumigatus*, *A. flavus* e *A. terreus*.

Após a inalação dos conídios e infecção sistêmica por *Aspergillus* começa a atuação do sistema imune com a presença de fagócitos, mediadores inflamatórios e resposta imune celular, que serão importantes para a erradicação das hifas e conídios, revelando os sintomas decorrentes do patógeno nos pulmões. Contudo, em pacientes imunossuprimidos e neutropênicos, os sintomas podem aparecer minuciosamente ou de forma distinta à padrão, como sintomas pulmonares localizados (GREGG, 2015).

Os três sintomas clássicos em pacientes neutropênicos com aspergilose pulmonar citados na literatura foram: febre, dor torácica pleurítica e hemoptise. Durante o diagnóstico, além da clínica, utiliza-se da Tomografia Computadorizada, sendo observados nódulos pulmonares e/ou infiltrados, uma vez que o Raio X não detecta os primeiros estágios da doença. Caso ocorra angioinvasão pelo *Aspergillus* sp., poderá haver disseminação para outros órgãos como cérebro, rins, olhos e fígado, nesses casos o prognóstico não é favorável. É importante enfatizar que, para estabelecer o diagnóstico, é imprescindível a realização da biópsia (GREGG, 2015).

Apesar da não prevenção ser um fator de risco para infecções fúngicas, tratando de Aspergilose não é recomendado se fazer a profilaxia medicamentosa em pacientes transplantados renais pois, segundo o padrão epidemiológico de órgãos transplantados, os rins são os que possuem baixo risco para infecções fúngicas. Quando ocorre, a

prevalência é maior das leveduras (*Candida* sp e *Cryptococcus* sp) que de fungos filamentosos (NETO, 1995).

Para o tratamento da aspergilose, dispõe-se de uma terapêutica específica: a anfotericina B e suas formulações lipídicas (lipossomal e complexo lipídico) e os Azóis (itraconazol, posaconazol e voriconazol) (AZANZA et al, 2014).

Tendo como base a Resolução nº 338, de 06 de maio de 2004 (MS,2004), que dispõe sobre o ciclo da Assistência Farmacêutica e da Resolução nº 585 de 29 de agosto de 2013 CFF que dispõe das atribuições clínicas do farmacêutico, são derivadas todas as ações desse profissional no hospital. Esse profissional é responsável pela aquisição de medicamentos essenciais ao tratamento e em paralelo realiza a atenção farmacêutica nos leitos juntamente com a equipe multiprofissional (RDC Nº 338/2004/MS;RDC Nº 585/2013CFF).

Dentre algumas funções do farmacêutico clínico, está a de seguir protocolos clínicos e uma sequência de ações como: coleta de dados, identificação de problemas, implantação de um plano de cuidado e seguimento do paciente. Dentro do seguimento do paciente, o profissional do medicamento deve conhecer o histórico familiar, morbidades e comorbidades, hábitos e principalmente a farmacoterapia que está sendo prescrita para que de posse desses dados efetive o seguimento farmacoterapêutico e atenção farmacêutica (MÉTODO CLÍNICO DE ATENÇÃO FARMACÊUTICA, 2011).

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo Geral

- Demonstrar o perfil clínico e laboratorial de dois pacientes transplantados com aspergilose de um hospital universitário.

3.2. Objetivo Específico

- Analisar dados clínicos e laboratoriais.
- Analisar o seguimento farmacoterapêutico durante a internação dos pacientes.
- Registrar as possíveis interações medicamentosas, reações adversas e incompatibilidades na prescrição medicamentosa.

4. METODOLOGIA

Trata-se de um estudo observacional e descritivo, obtido a partir de um estudo de prevalência de infecções fúngicas em transplantados renais no período de 2014 a 2018 (número no COMIC 23523.0056422016-77 HUUFMA), onde pacientes transplantados renais e com Aspergilose foram tratados. Os dados foram obtidos do prontuário dos pacientes, e analisados conforme os seguintes aspectos: dados demográficos, dados clínicos, parâmetros laboratoriais e intervenções farmacêuticas. As informações obtidas serão dispostas em quadros.

5. RESULTADOS

Todos os resultados abaixo são provenientes dos prontuários do Hospital Universitário, que tiveram sua consulta permitida pelo comitê de ética:

- PACIENTE 1

O primeiro paciente deste estudo é um homem, com 44 anos, que aos 34 anos (25/06/2009) realizou transplante renal de etiologia indeterminada. Apresenta Hipertensão Arterial, Dislipidemia e Sedentarismo como comorbidades. O transplante foi intervivos (tio materno). O tempo de isquemia fria do órgão foi de 2h. Inicialmente, apresentou uma boa evolução com débito urinário (DU) igual a 2L/dia. No terceiro dia de pós-operatório, o paciente apresentou uma infecção urinária, levando a redução do DU e alterações de marcadores laboratoriais, como: PCR, bacteriúria; leucocitúria, proteinúria.

Antes do transplante, foi realizada Imunoterapia de indução com: MP Micofenolato + Bx (Basiliximabe 25 mg no primeiro e quarto dia do transplante renal) e Imunoterapia de manutenção com: Tacrolimo (FK) +prednisona + MPS (micofenolato de sodio). Posteriormente o FK foi substituído pelo Sirolimo.

Retornou ao hospital 03/2018, devido a uma pneumonia e derrame parapneumônico. Retornou em 04/ 2018 sendo identificado *Aspergillus fumigatus* no pulmão, através da cultura do líquido pleural.

Pacientes com uso de imunoterapias a longo prazo correm risco de serem acometidos por infecções oportunistas. Foi tratado da Aspergilose Pulmonar Invasiva com protocolo de Anfotericina B complexo lipídico (5mg/Kg/dia) por 14 dias e, posteriormente, com Itraconazol, por 4 meses. Quando recebeu a primeira dose de Anfotericina Complexo Lipídico, sentiu calafrios e febre, foi sugerido que preservação da dose, porém, com maior tempo de administração; também que fosse feita uma prémedicação com hidrocortisona, a fim de reduzir os efeitos colaterais.

Em 05/2018 recebeu alta. No dia 23/09/ 2018 foi diagnosticado com tuberculose. Iniciando, assim, esquema com RIPE em outubro de 2018. Foi confirmada a tuberculose por pesquisa de BAAR, sendo positiva em lavado brônquico realizado em 19/10/2018.

Caso 1 sintetizado no **Quadro 1**.

QUADRO 1: Resumo do caso 1

COLETA DE DADOS	Caso 1
Nome	T. D. S. R.
Idade	44 Anos
Gênero	M
Causa Da Drc	Indeterminada
Tx PREVIO	Não
Infecção Pré-Tx	Não
Hd Pré Tx	Sim
Idade Do Doador	31 Anos
Doador Vivo Ou Falecido	Vivo
Profilaxia Com Antifúngico	Não
Presença De Aspergillus	Sim, Pós Tx
Terapia De Indução	METILPREDNISOLONA 250 mg + BASILIXIMABE 25 mg
Terapia De Manutenção (Inicial)	FK (7mg + 7 mg) + Prednisona 20mg + MMF (Micofenolato Mofetil).
Terapia De Manutenção (Atual)	SRL (Sirolimo 2mg) + Prednisona 5mg+ MPS (720 mg/360 mg dia)
Infecção Após Tx	Aspergilose
Comorbidades anteriores	HAS+Dislipidemia+Sedentarismo
Tempo De Isquemia	2:19 h
Tempo Para Funcionamento Do Órgão	Mesmo dia

Volume Urina	2L OBS: Após 3 dias, perda D.U. Infecção (CEFTRIAXONA 2mg/DIA POR 7 DIAS) depois CIPRO.
Intervenção Farmacêutica	Aquisição da Anfot B. C. LIP. (Ministério Da Saúde) - Cultura Líquido Pleural - Ênfase Na Prescrição No Tempo De Administração Da Anfo E Pré Medicação
Interferência Médico	DIAG: <i>A. fumigatus</i> /Coleta Do Líquido Pleural, Prescrição.
Idade Do Diagnostico	34 Anos
Sintomas Na Admissão	Dor No Peito
Envolvimento Pulmonar	Sim
Procedimento Diagnóstico	Imagem, Aspiração Do Líq. E Cultura
Cultura para isolar Espécie Fúngica	Cultura Do Líquido Pleural
Terapia para tratar API	ANFOT B C.L. E ITRACONAZOL
Combinada	SIM
Monoterapia	NÃO
Melhora em Dias	A partir do quinto dia de TTO percebeu-se melhora do Leucograma, Creatinina
Complicações Do Tx	API confirmada

FONTE: Autor (2018).

PACIENTE 2

O segundo paciente é uma mulher com 57 anos que realizou Transplante Renal em 16/04/2015, no Hospital de Referência em Fortaleza - Ceará, com doador falecido. Tinha como doenças de base: Hipertensão Arterial e litíase. Recebeu terapia de indução com Timoglobulina 25 mg e após o transplante, imunoterapia de manutenção (tacrolimo + micofenolato sódico).

Em 23/09/2015 foi internada no Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão com uma disfunção do enxerto apresentando uma creatinina de 3,2 mg/dL (sendo que sua creatinina basal era de 0,92 mg/dL), com diminuição da diurese, hemoglobina de 5,4 g/dL, ácido úrico de 9,1 e leucócitos/mm³ de 1580. Novas amostras de sangue e urina foram coletadas para cultura, cujo resultado foi positivo para *Escherichia coli* sensível a Ceftriaxone 2 g/d durante 14 dias. Durante o curso da internação, a paciente apresentou vários agravantes: provável doença subclínica por Citomegalovírus (CMV) e tratada com Ganciclovir (por 28 dias); e queda de neutrófilos e plaquetas, provavelmente relacionada com o medicamento antiviral e manifestação da doença por CMV. A prescrição de GCS-F (Filgastrim) foi administrada via subcutânea por seis dias, com melhora desses parâmetros laboratoriais. Foi também realizada uma colonoscopia e endoscopia que evidenciaram, respectivamente, uma pancolite e lesão ulcerativa por *H. pylori* positivo.

No 46º dia de internação hospitalar (10/11/2015), a paciente foi submetida a uma biópsia de uma lesão na pele, com resultado positivo para *Aspergillus*. Nesta mesma data iniciou tratamento com Anfotericina B Complexo Lipídico 50mg; na ocasião apresentou PCR de 16,08, Creatinina de 5,55 mg/dL. A prescrição para HD foi necessária, seguida de diminuições de doses dos imunossupressores. Courseou com infecções e tratamentos com antibióticos e teve um aneurisma aórtico, trombose renal e falência de acesso. Entrou em cuidados paliativos com Morfina. Seu óbito aconteceu em 9/12/2015, no septuagésimo nono dia de internação hospitalar

Em relação às prescrições médicas avaliadas, houve detecção de interações medicamentosas, mas não foram detectadas incompatibilidades. As interações estavam relacionadas com o Tacrolimo e o esquema RIPE, principalmente a Pirazinamida e o

Itraconazol cuja intervenção culminou na diminuição da dose de Tacrolimo e monitoramento diário através de exames. Como Creatinina e dosagem sérica de Tacrolimo.

As reações adversas que foram registradas estavam relacionadas com uma discreta elevação das transaminases que logo diminuíram, mantendo as prescrições com o esquema RIPE. Caso 1 sintetizado no **Quadro 2**.

QUADRO 2: Resumo do caso 2

COLETA DE DADOS TX	Caso 1
Nome	M.J.S.S
Idade	57anos
Gênero	F
Causa da DRC	Indeterminada
TX prévio	Não
Infecção PRÉ-TX	Não
HD PRÉ TX	Sim
Idade do Doador	50
Doador Vivo ou Falecido	Falecido
Profilaxia com antifúngico	Não
Presença DE ASPERGILLUS	Sim
Terapia de Indução	TIMOGLOBULINA (4 DIAS)
Terapia de Manutenção Centro 1	MPS (Micofenolato De Sódio) E TACROLIMO
Terapia de Manutenção Centro 2	MPS+ PRED+ FK
Infecção após O Transplante	ASPERGILOSE e outras
Comorbidades anteriores	HAS, Litíase
TEMPO DE ISQUEMIA	21 :55 h

TEMPO PARA FUNCIONAMENTO DO ÓRGÃO	72 h
VOLUME URINÁRIO	600 mL
INTERVENÇÃO FARMACÊUTICO	- ANFOT B C LIP MS - Tempo De Administração Dos Antimicrobianos e Compatibilidades Tempo De Administração Da ANFO B CL E Pré- Medicação
Intervenção Médico	- Biópsia - Solicitação De Exames - Prescrição
Idade do Diagnóstico	57 anos
Sintomas na Admissão	Dor no enxerto e Disúria
Envolvimento Pulmonar	Provavelmente disseminada
Procedimento diagnostico	Exames De Imagem E Laboratoriais
Cultura para isolar Espécie Fúngica	Sim
Terapia para tratar API	ANFOT B C.L.
Combinada	Não
Monoterapia	Sim
Melhora em Dias	Sem Melhora
Complicações	Provável API

FONTE: Autor (2018).

6. DISCUSSÃO

As tecnologias empregadas no Transplante Renal ao longo dos 20 anos (cirurgias, órteses e medicamentos imunossupressores) levaram à melhoria da sobrevida dos enxertos e da qualidade de vida dos pacientes submetidos a essa terapia substitutiva. No entanto os medicamentos dessa classe farmacológica têm aumentado o número de complicações infecciosas. As infecções bacterianas são facilmente reconhecidas, e as infecções oportunistas causadas por fungos como o *Aspergillus spp*, representam um problema constante. Infecções fúngicas sistêmicas seguidas ao transplante renal estão associadas a altas taxas de morbidade e mortalidade, apesar da sua menor incidência em relação às infecções virais e bacterianas (SOFÜKERÜM et al, 2005).

Geralmente, o transplante renal está associado com a menor incidência de infecção fúngica entre todos os transplantes de órgãos sólidos. As infecções fúngicas correspondem a cerca de 5% de todas as infecções em pacientes receptores de transplante renal. No entanto, infecção por *Aspergillus* apresentam a maior taxa mortalidade nesta população, chegando a 100% nos casos de aspergilose no sistema nervoso central em grandes centros de transplante de órgãos (AMERI; BROUMAND, 2003).

Diante disso, o paciente transplantado apresenta um risco aumentado para as infecções oportunistas. Desde o perioperatório até o primeiro mês da cirurgia, o risco está relacionado ao estado prévio do receptor, às suas comorbidades, ao processo cirúrgico, aos patógenos latentes nesse paciente ou no próprio órgão transplantado e ao tratamento imunossupressor (GUIMARÃES, 2018)

A partir do primeiro mês até o sexto, o que se observa é uma menor influência dos outros fatores, sendo a baixa imunidade provocada pelo uso dos imunossupressores, o maior responsável por essas infecções. O risco de infecções oportunistas permanece ao longo do tratamento imunossupressor, mas, com a evolução do transplante e controle das concentrações dessas drogas, o risco de infecções se reduz ao mínimo possível, permanecendo, no entanto, o risco de reativação de infecções latentes (GUIMARÃES,2018)

No serviço de Referência em Transplantes do Estado do Maranhão dois pacientes transplantados renais desenvolveram a mesma infecção por *Aspergillus* com desfechos diferentes.

Antes de 180 dias a Aspergilose pulmonar invasiva é considerada precoce, enquanto após os 180 dias é de fase tardia (GUIMARÃES,2018), pois o sistema respiratório é um dos mais susceptível devido a exposição ao ambiente (DE AMORIM,2004).

O primeiro paciente foi acometido por uma pneumonia que evoluiu por aspergilose invasiva pulmonar com uma infecção concomitante por uma tuberculose. A aspergilose fora tratada com Anfotericina B C.P associada a itraconazol.

O segundo paciente foi transplantado em outro centro. A causa de sua internação foi uma disfunção do enxerto. Posteriormente foi diagnosticado ulcera por *H.pylori* e *Aspergillus fumigatus* na biópsia da lesão epitelial. Iniciou o tratamento com Anfotericina B C.L que possui efeitos colaterais significativos como, deficiência renal, calafrios e elevação da creatinina. Exames laboratoriais na ocasião como PCR estava 5,55 e a creatinina de 16,08 mg/dL. A creatinina basal do paciente 2 era de 0,92 mg/dL.

Devido as diversas infecções, disfunção renal, falência do enxerto e perda de acesso venoso. Foi necessário empregar os cuidados paliativos com o emprego da morfina. O óbito aconteceu no 70^o dia de internação.

Segundo o IDSA (*The Infectious Diseases Society of America*) publicou um *Guideline* para o tratamento de aspergilose invasiva com voriconazol, considerando uma associação com equinocandina. Entretanto alguns especialistas sugerem a monoterapia. Eles argumentam que a farmacoterapia combinada pode causar toxicidade. A terapia de escolha é apontada para a anfotericina e suas formulações lipossomais para minimizar efeitos nefrotóxicos para aqueles que apresentam algum grau de insuficiência renal, intolerância ao voriconazol ou ainda severa hepatotoxicidade por uso de azóis (MARR KA, 2018).

Ambos os pacientes foram tratados com anfotericina B complexo lipídico, com duração de tratamento de 14 dias um componente especial adquirido pelo Ministério da Saúde com participação ativa do farmacêutico. O preenchimento correto do formulário com os dados do paciente e envio da justificativa foram importantes para o acesso ao antifúngico.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em comparação com as infecções bacterianas sistêmicas, as que são causadas por fungos tem pouca frequência. Porém como essas infecções possuem um difícil diagnóstico e muitas vezes tardio ocasionam ainda uma elevada taxa de mortalidade. O diagnóstico precoce é imprescindível para que o tratamento seja efetivo e comprometa minimamente o enxerto.

No entanto, nem sempre o problema está no diagnóstico e sim associados a fatores inerentes de cada caso. Após a observação dos dados clínicos e laboratoriais, constatou-se que houve diferenças significativas entre os dois desfechos, possivelmente atribuível, entre outros fatores, a diferentes tipos de doadores (vivo ou falecido) e idade do receptor e dos doadores, assim como intervalo de tempo entre a data de transplante e início da Aspergilose.

Também, notou-se a importância da profissão farmacêutica no âmbito hospitalar, visto que na Unidade de Transplante do Hospital de Referência de São Luís - MA, a rotina farmacêutica realiza intervenções terapêuticas importantes junto a equipe. Relata a evolução do paciente nos prontuários após a visita multiprofissional, avalia as prescrições médicas e realiza também a orientação na alta hospitalar e reconciliação medicamentosa (admissão farmacêutica), bem como treinamentos para equipe e pacientes, ações que compõe a educação continuada.

REFERÊNCIAS

ALEXOPOULOS, Constantine J.; MIMS, C. W.; BLACKWELL, M. 1996-Introductory mycology.

AMERI, S. and BROUMAND, B. Aspergillosis following cytomegalovirus disease in a kidney transplant patient Acta Medica Iranica, Vol. 41 No. 2 ,2003

AZANZA, José Ramón; SÁDABA, Belén; GÓMEZ-GUÍU, Almudena. Farmacología de los antifúngicos en el tratamiento de la aspergilosis. **Revista Iberoamericana de Micología**, v. 31, n. 4, p. 255-261, 2014.

DE AMORIM, Daniela Silva et al. **Infecções por Aspergillus spp: aspectos gerais.** PULMÃO RJ, v. 13, n. 2, p. 2, 2004.

DE FARMÁCIA, Conselho Federal. Resolução CFF nº 585 de 29 de agosto de 2013. **Regulamenta as atribuições clínicas do Farmacêutico e dá outras providências.** **Diário Oficial da União**, v. 29, 2013.

DOS SANTOS, FAUSTO PEREIRA. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapeuticas.** portaria nº 712, de 13 de agosto de 2014.

FERRAZ, Fabio Humberto Ribeiro Paes et al. Perfil das doenças glomerulares em um hospital público do Distrito Federal Profile of glomerular diseases in a public hospital of Federal District, Brazil. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 32, n. 3, p. 249-256, 2010.

GOUVEIA, D. S. S. et al. Análise do impacto econômico entre as modalidades de terapia renal substitutiva. **J Bras Nefrol**, v. 39, p. 162-171, 2017.

GREGG, Kevin S.; KAUFFMAN, Carol A. Invasive aspergillosis: epidemiology, clinical aspects, and treatment. In: **Seminars in respiratory and critical care medicine.** Thieme Medical Publishers, 2015. p. 662-672.

GUYTON, AC; HALL, JE. **Tratado de. Fisiologia Médica.** 12a ed. Elsevier, 2011.

GUIMARÃES, Thaíse Almeida; RODRIGUES, Wanderson Barros; FONTENELE, Andréa Martins Melo. **INFECÇÕES FÚNGICAS EM TRANSPLANTADOS RENAI: UMA REVISÃO INTEGRATIVA/FUNGAL INFECTION IN RENAL TRANSPLANTATION: A INTEGRATIVE REVIEW**. Revista de Pesquisa em Saúde, v. 18, n. 2, 2018.

KAZANCIOĞLU, Rumezta. **Risk factors for chronic kidney disease: an update. Kidney international supplements**, v. 3, n. 4, p. 368-371, 2013

LEITÃO, Rodrigues et al. Cuidados clínicos aos pacientes renais transplantados no tratamento com imunossuppressores. **Revista Eletrônica Acervo Saúde/Electronic Journal Collection Health ISSN**, v. 2178, p. 2091.2018.

LUGON, Jocemir R. Doença Renal Crônica no Brasil: um problema de saúde pública. **J Bras Nefrol**, v. 31, n. Supl 1, p. 2-5, 2009.

MANFRIM, Paula de Barros et al. **Análise da capacidade funcional, qualidade de vida e dor em pacientes que realizam hemodiálise**. In: **Congresso de Extensão Universitária**. Universidade Estadual Paulista (UNESP), 2013. p. 09163.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (BR). Resolução nº 338 de 06 de maio de 2004: Aprova a Política Nacional de Assistência Farmacêutica. **Diário Oficial da União**, 2004.

MÉTODO CLÍNICO DE ATENÇÃO FARMACÊUTICA, O. MÉTODO CLÍNICO DE ATENÇÃO FARMACÊUTICA. 2011

NETO, Miguel Moysés et al. **Infecção por fungos e transplante renal: análise nos primeiros 500 pacientes transplantados no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-USP**. J. Bras. Nefrol, v. 17, n. 3, p. 162-170, 1995.

SANCHO, Leyla Gomes; DAIN, Sulamis. **Análise de custo-efetividade em relação às terapias renais substitutivas: como pensar estudos em relação a essas intervenções no Brasil.** Cadernos de Saúde Pública, v. 24, p. 1279-1290, 2008

SESSO RC, Lopes AA, Thomé FS, Lugon JR, Martins CT. **Inquérito Brasileiro de Diálise Crônica 2016.** Braz. J. Nephrol. (J. Bras. Nefrol.) 39(3):261. doi:10.5935/01012800.20170049

ANEXO A: INFORMAÇÕES PARA LIBERAÇÃO DE ANTIFÚNGICOS

LIBERAÇÃO DE ANTIFÚNGICOS

Algumas informações sobre a liberação dos antifúngicos pela SVS/MS para portadores de micoses sistêmicas:

A gerência técnica de micoses sistêmicas da Coordenação de Vigilância das Doenças Transmissíveis, do Departamento de Vigilância Epidemiológica da SVS/MS, adquiriu alguns medicamentos antifúngicos para atendimento de pacientes portadores de micoses sistêmicas endêmicas (Pbmicose, Histo, Cripto, Cocci e eventualmente Esporo) e algumas micoses oportunistas invasivas, **NÃO portadores de HIV/AIDS**, os quais estão excluídos da assistência medicamentosa específica para fungos junto às SES. Estabelecemos alguns critérios para disponibilização dos medicamentos, a saber:

1. Para pacientes portadores de micoses sistêmicas endêmicas(

Paracoccidioidomicose, Histoplasmose, Criptococose e Histoplasmose) e algumas oportunistas, **NÃO** portadores de AIDS. Neste caso a SES/SMS é responsável pela aquisição e disponibilização dos medicamentos para estes pacientes, conforme pactuação com o MS. Na pactuação, na Comissão Intergestora Bipartite ficou estabelecido que o Programa Nacional de DST/AIDS é responsável pela disponibilização dos antiretrovirais, via SES/SMS e, a aquisição dos medicamentos para atendimento às infecções oportunistas destes pacientes é de responsabilidade das SES.

2. No caso do Itraconazol para pacientes portadores de Pbmicose, a instituição deverá encaminhar planilha com o nº de pacientes em tratamento e estimativa de casos novos anuais. Asseguramos 1 ano de tratamento para cada paciente, então na solicitação além do nº de pacientes deverá constar o quantitativo de cápsulas para o período desejado.
3. Para a liberação de Complexo lipídico de Anfotericina B, é necessário que seja enviado um resumo do caso(a solicitação é de caso a caso) **com diagnóstico comprovado (enviar cópia do laudo)**, indicação, dose prescrita e duração do tratamento, é claro que obedecendo aos consensos clínicos. O resumo pode ser

enviado por fax(61-3213-8103) ou por e-mail. No caso de neurocriptococose, disponibilizamos também o fluconazol sol injetável para a fase de consolidação e fluconazol cápsulas para a manutenção. Basta fazer a solicitação no mesmo pedido do complexo lipídico.

4. A Instituição deverá estar cadastrada junto ao Sistemas de Insumos Estratégicos. Para isto basta me mandar por fax ou e-mail os dados da Instituição. Nome, CNES, endereço completo com CEP, tel para contato e nome do responsável pela farmácia/recebimento do medicamento.

Cabe ressaltar que esses medicamentos **NÃO são disponibilizados para tratamentos empíricos**, só para casos confirmados laboratorialmente.

5. Aproveito para encaminhar a ficha de solicitação de Antifúngicos.
6. Temos estoque de Itraconazol, fluconazol solução e cápsulas e Complexo lipídico de Anfotericina B -ABELCET® (frasco de 100mg e a dose diária é de 5mg/kg).
7. A Anfotericina B Lipossomal disponibilizada pela SVS/MS é para uso exclusivo do Programa de Leishmanioses.

Estamos à disposição para outros esclarecimentos.

ANEXO B: PROTOCOLO COMPLEXO LIPÍDICO

FICHA DE SOLICITAÇÃO DE MEDICAMENTOS ANTIFÚNGICOS PARA PACIENTES COM MICOSES SISTÊMICAS ENDÊMICAS

Número da ficha: ____/____/____ (Para uso do Ministério da Saúde)
 Número da notificação no Sinan: _____ (Solicitar ao serviço de vigilância epidemiológica)
 Data da solicitação: ____/____/____

INSTITUIÇÃO SOLICITANTE

Hospital ou instituição: _____
 Médico solicitante: _____
 CRM: _____ Telefone: (____) _____ Celular: (____) _____
 Responsável pelo recebimento: _____
 Cargo: _____ Telefone: (____) _____ Celular: (____) _____
 Endereço para entrega: _____
 CEP: _____ Cidade: _____ UF: _____

IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE

Nome do paciente: _____
 Nome da mãe: _____
 Data de nascimento: ____/____/____ Sexo: () Masculino () Feminino Peso: ____ kg
 Endereço de procedência: _____
 Município de residência: _____ UF: _____

DADOS CLÍNICOS ATUAIS (Descreva brevemente a história clínica do paciente, como internações, exames laboratoriais anteriores, entre outros):

Início dos sinais e sintomas: ____/____/____

Co-morbidades:

() Ausente () Doença renal () Doença cardíaca () Doença hepática
 () HIV/aids () Infecção bacteriana. Especificar: _____

Outras: _____

EXAME MICOLÓGICO: MATERIAL _____: () Positivo () Negativo

OUTROS: _____

DIAGNÓSTICO: (Especificar e anexar cópia do laudo)

EXAMES COMPLEMENTARES ATUAIS

Hemácias: _____ x10 ⁶	Hematócrito: _____ %	Hemoglobina: _____ g/dL
Plaquetas: _____ mm ³	Leucócitos: _____ mm ³	Neutrófilos: _____ mm ³
AST/TGO: _____ U/L	ALT/TGP: _____ U/L	Bilirrubina total: _____ mg/dL
Bilirrubina direta: _____ mg/dL	Ativ. de protrombina: _____ %	Albumina: _____ g/dL
Globulina: _____ g/dL	Ureia: _____ mg/dL	Creatinina: _____ mg/dL
Outros: _____		

TRATAMENTO(S) ESPECÍFICO(S) REALIZADO(S) (Solicitação individual)

<input type="checkbox"/> Virgem de tratamento	
<input type="checkbox"/> Anfotericina B Desoxicolato	Dose total administrada: _____
<input type="checkbox"/> Anfotericina B complexo lipídico: Dose: _____ mg/kg/dia	Dose total administrada: _____
<input type="checkbox"/> Anfotericina B lipossomal: Dose: _____ mg/kg/dia	Dose total administrada: _____
<input type="checkbox"/> Itraconazol : Dose diária:	Tempo de tratamento: _____
<input type="checkbox"/> Fluconazol sol.injetável Dose diária:	Tempo de tratamento: _____
<input type="checkbox"/> Fluconazol cápsulas Dose diária:	Tempo de tratamento: _____
<input type="checkbox"/> Flucitosina Dose diária:	Tempo de tratamento: _____

ESQUEMA TERAPÊUTICO PRESCRITO:

Medicamento(s): _____

Dose(s) prescrita(s): _____

Tempo previsto de tratamento: _____ Quantitativo(s) _____

INDICAÇÃO DO COMPLEXO LIPÍDICO DE ANFOTERICINA B ou ANFOTERICINA LIPOSSOMAL

Insuficiência renal estabelecida

Refratariedade à outro esquema terapêutico

Transplantados renais, cardíacos e hepáticos

Outra indicação Especificar: _____

(Assinatura e carimbo do médico)

PARA USO DO MINISTÉRIO DA SAÚDE

Solicitação integralmente atendida Total liberado: _____

Solicitação parcialmente atendida Total liberado: _____

Solicitação não atendida

OBS: _____
