



Prevenção da nefrotoxicidade da anfotericina B por meio do uso de fitomedicamentos*

Prevention of amphotericin B nephrotoxicity through use of phytotherapeutic medication

Prevenición de la nefrotoxicidad por anfotericina B utilizando fito

Fábio dos Santos Schlottfeldt¹, Sheila Marques Fernandes¹, Daniel Malisani Martins¹, Priscilla Cordeiro¹, Cassiane Dezoti da Fonseca¹, Mirian Watanabe¹, Maria de Fatima Fernandes Vattimo²

* Extraído da dissertação “Efeito protetor da diosmina e hesperidina na nefrotoxicidade induzida pela anfotericina B”, Escola de Enfermagem, Universidade de São Paulo, 2014.

¹ Universidade de São Paulo, Escola de Enfermagem, São Paulo, SP, Brasil.

² Universidade de São Paulo, Escola de Enfermagem, Departamento de Enfermagem Médico Cirúrgica, São Paulo, SP, Brasil.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the effect of diosmin and hesperidin flavonoids in the prevention of amphotericin B nephrotoxicity, through an experimental model on rats. **Method:** Adult, male Wistar rats were distributed into the following groups: saline; diosmin hesperidin (animals that received 50mg/kg of diosmin hesperidin, drinking water, for ten days); amphotericin B (animals that received 15mg/kg/day of amphotericin B through intraperitoneal treatment for five days); amphotericin B + diosmin hesperidin. Renal function, fractional excretion of sodium; potassium and magnesium and oxidative metabolites were evaluated. **Results:** Treatment with amphotericin B reduced renal function, as shown by the clearance of creatinine, increased tubular function markers and fractional excretion of sodium, potassium, magnesium and oxidative metabolites. Pre-treatment with diosmin hesperidin ameliorated clearance of creatinine and reduced tubular and oxidative injury. **Conclusion:** Administration of amphotericin B resulted in reduction of renal function with tubular injury, and diosmin hesperidin showing an antioxidant protective effect on the kidneys.

DESCRIPTORS

Antioxidants; Amphotericin B; Diosmin; Hesperidin; Nursing Care; Patient Safety.

Autor Correspondente:

Maria de Fatima Fernandes Vattimo
Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 419 –
Cerqueira César
CEP 05403-000 – São Paulo, SP, Brasil
nephron@usp.br

Recebido: 14/04/2015
Aprovado: 31/07/2015

INTRODUÇÃO

Em 2004, a Organização Mundial de Saúde lançou a Aliança Mundial para a Segurança do Paciente, com o objetivo de despertar a consciência e o comprometimento político para melhoria da segurança do paciente durante a assistência⁽¹⁾.

No Brasil, a agência governamental que atua na área de segurança do paciente é a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), responsável por promover ações visando a segurança do paciente e a melhoria da qualidade nos serviços de saúde. Um de seus pilares é a administração segura de injetáveis e imunobiológicos em que o enfermeiro está absolutamente envolvido⁽²⁾.

Múltiplos agentes farmacológicos são utilizados para a assistência, tratamento e o diagnóstico de pacientes hospitalizados, sendo que as reações adversas são frequentes⁽³⁾. Entende-se por reação adversa ao medicamento, qualquer efeito prejudicial ou indesejado que se torna presente após a administração de doses do medicamento normalmente utilizadas na prática clínica. Neste contexto, insere-se a nefrotoxicidade induzida por agentes antimicrobianos, quimioterápicos, analgésicos e imunossupressores. Somam-se a essa lista os agentes diagnósticos como os radiocontrastes iodados e o gadolínio⁽³⁾.

Neste cenário, destaca-se o uso de anfotericina B (Anf-B), um antibiótico poliênico e antifúngico, como a primeira opção de escolha para o tratamento da fungemia em pacientes críticos, especialmente a candidemia, devido ao seu amplo espectro de ação e também pelo baixo custo⁽⁴⁾. Apesar do uso recorrente, sabe-se que a terapia deve ser cuidadosamente monitorada devido à alta incidência de reações adversas como náusea, vômitos, febre, hipertensão ou hipotensão, hipóxia e eventos mais graves como a lesão renal aguda (LRA)⁽²⁾.

A nefrotoxicidade induzida pela Anf-B é muito frequente. Isso se deve ao mecanismo de acúmulo de medicamentos nos túbulos renais, visto que 25% do débito cardíaco destina-se ao suprimento do fluxo sanguíneo renal, somado a capacidade de excreção do órgão⁽³⁾. Tem sido demonstrado que a administração de Anf-B em altas doses resulta em reação adversa dose-dependente. Além disso, está descrito que aproximadamente 80% dos pacientes com infecções fúngicas sistêmicas tratadas com Anf-B apresentaram aumento da creatinina sérica, enquanto 40 a 60% deles dobraram o valor da creatinina sérica e 15% evoluíram com maior gravidade de disfunção renal e necessidade da terapia de substituição renal (diálise)⁽⁴⁾.

O mecanismo de lesão renal pela Anf-B é resultante da vasoconstrição da arteríola aferente e a ativação do sistema *feedback* tubuloglomerular, que induz a redução do fluxo sanguíneo renal, com declínio na taxa de filtração glomerular e elevação nos níveis de ureia e creatinina séricas⁽⁴⁻⁵⁾. A hipóxia e isquemia nas células endoteliais e nas células do epitélio tubular acarretam o surgimento de mediadores inflamatórios e espécies reativas de oxigênio (EROs). As EROs são representadas

pelo ânion superóxido ($O_2^{\cdot-}$), o peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e o radical hidroxila (OH^{\cdot}). Fisiologicamente, as EROs são formadas continuamente como subproduto do metabolismo celular e são sequestrados do nosso organismo pela ação de enzimas antioxidantes endógenas como a superóxido dismutase (SOD), a catalase e a glutatona peroxidase⁽⁶⁾. O mecanismo de nefrotoxicidade da Anf-B favorece a geração excessiva de EROs e redução da capacidade antioxidante, com predomínio dos radicais livres que promovem a peroxidação lipídica na membrana celular e a oxidação das proteínas e do DNA, caracterizando o processo de lesão oxidativa e posterior morte celular⁽⁶⁾.

Inúmeras medidas terapêuticas, incluindo-se fármacos com baixa ou nenhuma toxicidade, são utilizadas com o objetivo de restaurar a hemodinâmica renal, reduzir o processo inflamatório e o estresse oxidativo nas lesões por nefrotoxicidade⁽⁷⁻⁹⁾. Destacam-se os flavonoides diosmina e hesperidina, utilizados desde a década de 30 para o tratamento da insuficiência vascular⁽⁸⁾. A diosmina e hesperidina também são reconhecidos por apresentarem propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias⁽⁸⁻⁹⁾. A atividade anti-inflamatória da diosmina e hesperidina é atribuída à inibição da síntese das prostaglandinas E_2 e a inibição da produção de moléculas de adesão endotelial e leucocitária. Esses flavonoides também atuam como sequestradores de EROs e quelantes da molécula de ferro livre, confirmando a sua ação antioxidante⁽⁸⁻⁹⁾.

O desafio de atenuar a toxicidade de medicamentos ainda insubstituíveis na clínica tem estimulado uma grande variedade de estudos para identificar estratégias processuais ou farmacológicas. A incorporação dos flavonoides como a diosmina e hesperidina tem sido explorada pela comunidade científica para torná-los uma alternativa terapêutica ou preventiva da LRA e contribuir com a epidemiologia da LRA secundária ao uso de Anf-B. A hipótese desse estudo é que a diosmina e a hesperidina demonstrem o papel renoprotetor antioxidante na lesão renal de origem nefrotóxica.

As altas doses e longos períodos de utilização da Anf-B na clínica resultam em índices alarmantes de nefrotoxicidade. A busca por uma alternativa de intervenção terapêutica que obtenha resultados promissores no desenvolvimento e agravamento da LRA abre oportunidades para novos estudos que disponibilizem dados com impacto para melhoria de protocolos assistenciais, destinados a pacientes críticos em uso de medicamentos nefrotóxicos. O estudo visa avaliar a ação renoprotetora dos flavonoides diosmina e hesperidina na prevenção da nefrotoxicidade da Anf-B em modelo experimental com ratos.

MÉTODO

Os procedimentos necessários para a realização deste estudo estão de acordo com os Princípios Éticos de Experimentação Animal adotado pelo Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA). O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Uso de Animais do

Instituto de Ciências Biológicas da Universidade de São Paulo (CEUA-ICB USP), protocolo registrado nº 061, folha 129, livro 02/12.

Animais: Foram utilizados ratos da raça Wistar, machos, pesando entre 250 e 350 g. Os animais foram mantidos em gaiolas coletivas, com livre acesso a água e ração e condições térmicas com ciclos alternados de dia e noite. Os animais foram distribuídos nos seguintes grupos: **Salina** (controle, n=8): animais receberam 3 ml/kg de solução fisiológica a 0,9% via intraperitoneal (i.p.), uma vez ao dia, por cinco dias; **Diosmina hesperidina** (DH, n=9): animais receberam 50 mg/kg de diosmina/heperidina na água de bebedouro por dez dias; **Anfotericina B** (Anf-B, n=6): animais receberam 15 mg/kg de Anf-B via i.p. uma vez ao dia, por cinco dias; **Anfotericina B+diosmina hesperidina** (Anf-B+DH, n=12): animais pré-medicados com a solução de diosmina/heperidina em água de bebedouro durante dez dias. A partir do sexto dia do protocolo, os animais passaram a receber também Anf-B via i.p. em dose única durante cinco dias.

Gaiola metabólica: Ao término do protocolo experimental, os animais foram colocados em gaiolas metabólicas individuais para a coleta de urina de 24 horas e posterior avaliação da função renal e de metabólitos oxidativos.

Coleta de sangue total: A coleta de sangue total foi realizada por punção da aorta abdominal, sob efeito anestésico profundo induzido com a administração de 70-100 mg/kg da solução de tiopental sódico (Thiopentax®, Cristália) por via i.p. As carcaças dos animais submetidos à eutanásia foram embaladas e acondicionadas em freezer com posterior encaminhamento para o descarte.

Função renal: Foi avaliada por meio do *clearance* de creatinina. O método colorimétrico de Jaffé foi usado para determinar os valores da creatinina sérica e urinária. O *clearance* de creatinina foi calculado pela fórmula: *clearance* de creatinina=creatinina urinária x fluxo urinário de 24h/ creatinina sérica⁽¹⁰⁾.

Fração de excreção de sódio: Os valores de sódio urinário e sérico foram determinados por meio do método de eletrodo íon-seletivo, com o uso do analisador bioquímico Architect® CI8200 (Abbot). A fração de excreção de sódio (FENa) foi calculada pela fórmula: FENa=sódio

urinário x creatinina sérica/sódio sérico x creatinina urinária x 100⁽¹¹⁾.

Fração de excreção de potássio: Os valores de potássio urinário e sérico foram determinados por meio do método de eletrodo íon-seletivo, com o uso do analisador bioquímico Architect® CI8200 (Abbot). A fração de excreção de potássio (FEK) foi calculada pela fórmula: FEK=potássio urinário x creatinina sérica/potássio sérico x creatinina urinária x 100⁽¹¹⁾.

Fração de excreção de magnésio: Os valores de magnésio urinário e sérico foram determinados por meio do método de eletrodo íon-seletivo, com o uso do analisador bioquímico Architect® CI8200 (Abbot). A fração de excreção de magnésio (FEMg) foi calculada pela fórmula: FEMg=magnésio urinário x creatinina sérica/magnésio sérico x creatinina urinária x 100⁽¹¹⁾.

Peróxidos urinários: Foi realizada pelo método FOX-2, com a utilização de ferro-xilenol laranja, que oxida o íon Fe²⁺ e produz um complexo de coloração azul-arroxeadado ($\alpha=4,3 \times 10^4 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$)⁽¹²⁾.

TBARS urinários: Permite a avaliação de produtos finais da cascata de peroxidação lipídica, que reagem na presença do ácido tiobarbitúrico em fluidos orgânicos ($\alpha=1,56 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$)⁽¹³⁾.

Estatística: A variância entre os grupos foi analisada por meio do teste *One Way ANOVA*, seguida de pós-teste de Kruskal-Wallis para análise de variância, seguido do teste de Steel-Dwass-Critchlow-Fligner para comparações em pares do programa estatístico *GraphPad Prism version-3 for Windows®*. Foram considerados significantes valores de p<0,05.

RESULTADOS

FUNÇÃO RENAL

A Tabela 1 mostra que os animais tratados com Anf-B apresentaram elevação significativa do fluxo urinário e creatinina sérica, com consequente redução da creatinina urinária e *clearance* de creatinina (p<0,05). Por outro lado, o pré-condicionamento com diosmina e hesperidina em animais tratados com Anf-B demonstrou redução significativa do nível da creatinina sérica, resultando na elevação do *clearance* de creatinina (p<0,05).

Tabela 1 - Resultados referentes à função renal global e médias (desvio padrão) dos diversos grupos – São Paulo, SP, Brasil, 2015.

Grupos	n	Fluxo urinário (ml/min)	Cr urinária (mg/dL)	Cr sérica (mg/dL)	Clcr/100 g (ml/min)
Salina	8	0,01±0,002	70,65±18,87	0,25±0,08	0,85±0,08
DH	9	0,01±0,005	92,82±26,22	0,29±0,05	0,83±0,09
Anf-B	5	0,03±0,007 ^{ab}	24,72±10,78 ^{ab}	0,60±0,18 ^{ab}	0,22±0,07 ^{ab}
Anf-B+DH	12	0,03±0,007 ^{ab}	26,93±7,38 ^{ab}	0,42±0,11 ^{abc}	0,46±0,08 ^{abc}

Cr: creatinina; Clcr: *clearance* de creatinina; DH: diosmina hesperidina; Anf-B: Anfotericina-B.

^ap<0,05 vs Salina.

^bp<0,05 vs DH.

^cp<0,05 vs Anf-B.

Nota: Os dados representam médias (desvio padrão).

FRAÇÃO DE EXCREÇÃO DE SÓDIO, POTÁSSIO E MAGNÉSIO

Na Tabela 2 estão demonstrados os dados de frações de excreção de sódio, potássio e magnésio. Os animais tratados com Anf-B apresentaram elevação significativa das frações de excreção de sódio, potássio e magnésio, quando comparados com os grupos Salina e DH ($p < 0,05$). Adicionalmente, o pré-condicionamento com diosmina e hesperidina potencializou a redução nos valores em todas as frações de excreção ($p < 0,05$).

Tabela 2 - Resultados das frações de excreção de sódio, potássio e magnésio e médias (desvio padrão) dos diversos grupos – São Paulo, SP, Brasil, 2015.

Grupos	n	FENa (%)	FEK (%)	FEMg (%)
Salina	8	0,32±0,05	21,13±7,61	2,04±1,80
DH	9	0,30±0,07	21,32±7,44	3,02±2,62
Anf-B	5	0,64±0,35 ^{ab}	38,16±11,48 ^{ab}	11,14±3,45 ^{ab}
Anf-B+DH	12	0,34±0,19 ^c	22,09±18,26 ^c	7,03±3,92 ^{abc}

FENa: fração de excreção de sódio; FEK: fração de excreção de potássio; FEMg: fração de excreção de magnésio; DH: diosmina hesperidina; Anf-B: anfotericina B.

^a $p < 0,05$ vs Salina.

^b $p < 0,05$ vs DH.

^c $p < 0,05$ vs Anf-B.

Nota: Os dados representam médias (desvio padrão).

PERÓXIDOS E TBARS URINÁRIOS

A Tabela 3 demonstra a dosagem dos metabólitos oxidativos dos diversos grupos. O grupo Anf-B apresentou elevação na excreção de peróxidos urinários, quando comparado aos grupos Salina e DH ($p < 0,05$). Adicionalmente, o grupo Anf-B+DH demonstrou redução significativa dos peróxidos urinários em relação ao grupo Anf-B ($p < 0,05$).

Com relação aos TBARS urinários, observou-se que grupo Anf-B apresentou maiores níveis desse metabólito quando comparado aos grupos Salina e DH ($p < 0,05$). O pré-condicionamento com diosmina e hesperidina reduziu significativamente os níveis de TBARS nos animais tratados com Anf-B, quando comparados com o grupo Anf-B ($p < 0,05$).

Tabela 3 - Resultados referentes aos valores dos metabólitos oxidativos e médias (desvio padrão) dos diversos grupos – São Paulo, SP, Brasil, 2015.

Grupos	n	Peróxidos urinários (nmol/g de CrU)	TBARS urinário (nmol/g de CrU)
Salina	8	7,1±3,6	0,009±0,003
DH	9	5,7±1,9	0,008±0,002
Anf-B	5	10,8±4,5 ^b	0,044±0,034 ^{ab}
Anf-B+DH	12	7,4±2,5 ^c	0,018±0,007 ^{abc}

CrU: creatinina urinária; TBARS: substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico; DH: diosmina hesperidina; Anf-B: anfotericina B.

^a $p < 0,05$ vs Salina.

^b $p < 0,05$ vs DH.

^c $p < 0,05$ vs Anf-B.

Nota: Os dados representam médias (desvio padrão).

DISCUSSÃO

A busca por estratégias de atenuação de efeitos adversos de medicamentos tem estimulado o desenvolvimento de estudos com evidências concretas que possam ser incorporadas na clínica e na proposição de protocolos assistenciais operados por toda a equipe multiprofissional. Nesse cenário, o enfermeiro se destaca por ser o profissional mais envolvido com a administração de medicamentos. Esse estudo confirmou o efeito nefrotóxico da anfotericina B, e reforçou que o uso concomitante de fitoterápico com efeito antioxidante pode representar medida de prevenção.

Nessa investigação, foi observado que os animais tratados com Anf-B apresentaram aumento do fluxo urinário e da creatinina sérica, que resultou na redução do *clearance* de creatinina e a disfunção tubular, confirmados pelo aumento da fração de excreção de sódio, potássio e magnésio. A análise de metabólitos oxidativos, avaliados para averiguar o papel da oxidação como determinante dessa lesão, confirmou aumento nos níveis de peróxidos urinários e presença de peroxidação lipídica, demonstrado pelo TBARS urinário. A administração da diosmina e hesperidina em animais com LRA induzida pela Anf-B demonstrou a elevação da taxa de filtração glomerular, evidenciada pelo aumento no *clearance* de creatinina, bem como atenuação da disfunção tubular e ação protetora antioxidante, confirmadas pela redução dos metabólitos oxidativos.

A Anf-B é um agente antifúngico de uso rotineiro e convencional. É considerado como padrão ouro e muito utilizado para o tratamento de várias infecções fúngicas invasivas, principalmente por seu baixo custo e eficácia no tratamento. A principal causa de redução da dose ou interrupção do tratamento com Anf-B é a ocorrência de reações adversas, nas quais se destaca a nefrotoxicidade⁽⁴⁻⁵⁾. Nesse estudo, constatou-se que a nefrotoxicidade induzida pela Anf-B com a administração de 15 mg/kg durante cinco dias resultou no quadro de disfunção endotelial e tubular.

Na clínica, as primeiras manifestações de toxicidade direta acontecem minutos após a infusão de Anf-B, em que se observa aumento local de mediadores vasoconstritores como a endotelina, os leucotrienos e adenosina, que induzem a vasoconstrição com redução do fluxo sanguíneo renal nas células endoteliais da microvasculatura renal⁽¹⁴⁾.

A presença de Anf-B nos túbulos renais resulta na formação de poros aquosos na membrana plasmática, que favorece o influxo de prótons para o interior da célula e consequentemente, ocorre a acidificação tubular pela redução do pH⁽¹⁵⁾. O mecanismo de vasoconstrição, somado à acidificação tubular, induz a lesão tubular, que pode ser caracterizada pela transmigração das proteínas localizadas na membrana celular, em especial a Na/KATPase localizada na face basolateral, que altera o seu domínio para a face apical. Este mecanismo de lesão promove a perda da polaridade da membrana e caracteriza a disfunção tubular com a indução do fenômeno tubular distal, onde as células do túbulo distal perdem a capacidade de concentração da urina e reabsorção de eletrólitos como cálcio e magnésio^(3,16).

Assim, a poliúria apresentada pelos animais que receberam Anf-B ocorreu em resposta à inibição do sinalizador para reabsorção de água no ducto coletor associada à alta concentração de eletrólitos, que ativou o mecanismo *feedback* tubuloglomerular e intensificou o mecanismo de vasoconstrição, com consequente hipóxia e isquemia renal^(3,17).

Os sinais clínicos característicos da nefrototoxicidade pela Anf-B são acidose, hipocalemia, depleção de magnésio e sódio, e poliúria^(4,15), que podem ser descritos como reações adversas relacionadas ao medicamento. Segundo os conceitos de qualidade e segurança na assistência, as reações adversas aos medicamentos são descritas como a causa mais frequente de erro de medicação – e também são consideradas como causas preveníveis durante o processo de administração de medicamentos⁽¹⁸⁾. Recomendam-se medidas preventivas antes, durante e após a administração de medicamentos terapêuticos e agentes diagnósticos com potencial nefrotóxico. Os cuidados começam pela identificação dos pacientes de risco (idosos, portadores de doenças crônicas como diabetes, doença renal crônica, insuficiência cardíaca e sepse), que consiste na vigilância e monitoração da creatinina sérica, considerando a função renal basal no início e durante a terapia, ajuste da dose dos medicamentos de acordo com a função renal (considerar a estimativa do *clearance* de creatinina pela fórmula *Modification of Diet in Renal Disease* – MDRD, ou a *Cockcroft-Gault*) e o desestímulo à associação de drogas nefrotóxicas sempre que possível. A hidratação adequada também deve ser considerada para a manutenção da perfusão renal, a fim de prevenir a toxicidade renal induzida por medicamentos⁽¹⁹⁾.

Por outro lado, inúmeros são os agentes de proteção renal que visam prevenir a hipoperfusão renal, hipóxia prolongada e espoliação de eletrólitos nas células renais no modelo de nefrototoxicidade induzida por medicamentos. Neste estudo, o tratamento com os flavonoides diosmina e hesperidina elevou a taxa de filtração glomerular e favoreceu a redução das frações de excreção de sódio, potássio e magnésio dos animais submetidos à LRA pe-

la Anf-B, demonstrando a ação adicional da diosmina e hesperidina na prevenção de desordens eletrolíticas. Além das alterações eletrolíticas e na função renal, os animais tratados com Anf-B apresentaram aumento nos níveis de peróxidos e TBARS urinários. A liberação e a alta concentração de metabólitos oxidativos lesam a integridade das membranas plasmática e mitocondrial, comprometendo a função proteica e inibindo a proliferação e o reparo celular. O pré-condicionamento dos animais com a diosmina e hesperidina demonstrou redução da lesão oxidativa. Outros estudos também confirmam a proteção antioxidante deste flavonoide como sequestrador de radicais livres em modelos de hepatotoxicidade tóxica e isquemia cerebral⁽²⁰⁻²¹⁾.

Sumariamente, este estudo demonstrou a vulnerabilidade do sistema renal frente à administração de medicamentos nefrotóxicos como a Anf-B. Dessa forma, várias medidas preventivas são recomendadas com o objetivo de reduzir as reações adversas associadas à Anf-B, entre as quais já foram descritas diferentes formulações lipídicas, assim como protocolos de hidratação ou infusões em longos períodos^(4,18-19). No entanto, essas estratégias ainda não reduziram o cenário desfavorável da nefrototoxicidade pela Anf-B. Nesse estudo, o efeito da diosmina e hesperidina, um fitoterápico com efeito antioxidante e sem efeitos adversos relacionados, confirmou-se como medida farmacológica segura e viável para prevenir o efeito tóxico renal da anfotericina B.

CONCLUSÃO

A administração de Anf-B resultou no declínio da função renal e lesão tubular com envolvimento de EROs no mecanismo de lesão. O pré-condicionamento com a diosmina e hesperidina demonstrou renoproteção antioxidante, que refletiu na elevação da taxa de filtração glomerular, atenuação da disfunção tubular e redução na liberação de metabólitos oxidativos na urina, podendo ser considerados como medidas de prevenção da nefrototoxicidade do Anf-B.

RESUMO

Objetivo: Avaliar ação renoprotetora dos flavonoides diosmina e hesperidina na prevenção da nefrototoxicidade da anfotericina B em modelo experimental com ratos. **Método:** Ratos Wistar, adultos, machos foram distribuídos nos seguintes grupos: Salina; diosmina hesperidina (animais receberam 50 mg/kg de diosmina hesperidina em água de bebedouro por dez dias); Anfotericina B (animais receberam 15 mg/kg/dia de anfotericina B intraperitoneal por cinco dias); Anfotericina B+diosmina hesperidina. Foram avaliados função renal, fração de excreção de sódio, potássio e magnésio e os metabólitos oxidativos. **Resultados:** O tratamento com anfotericina B reduziu a função renal, vista pelo *clearance* de creatinina, elevou os marcadores de função tubular como a fração de excreção de sódio, potássio, magnésio e dos metabólitos oxidativos. O pré-condicionamento com diosmina hesperidina elevou o *clearance* de creatinina e atenuou da lesão tubular e oxidativa. **Conclusão:** A administração de anfotericina B resultou no declínio da função renal com lesão tubular e a diosmina hesperidina demonstrou efeito renoprotetor antioxidante.

DESCRITORES

Antioxidantes; Anfotericina B; Diosmina; Hesperidina; Cuidados de Enfermagem; Segurança do Paciente.

RESUMEN

Objetivo: Evaluar la acción renoprotetora de flavonoides, diosmina y hesperidina en la prevención de la nefrototoxicidad de Anfotericina B en un modelo experimental de animales. **Método:** Ratones Wistar, adultos y machos distribuidos en los grupos: Salina (controle); Diosmina Hesperidina (50 mg/kg de diosmina hesperidina en agua, durante diez días); Anfotericina B (15 mg/kg de anfotericina B intraperitoneal durante cinco días); Anfotericina B+Diosmina Hesperidina. Función renal, la excreción fraccional de sodio, potasio en magnesio en los metabolitos oxidativos se realizaron. **Resultado:** El tratamiento con anfotericina B reduce el

clearance de creatinina, aumento de la fracción de excreción de sodio, potasio, magnesio y metabolitos oxidativos. El pretratamiento con hesperidina diosmina aumentó el aclaramiento de creatinina y la atenuación del daño tubular y oxidativa. **Conclusión:** La administración de anfotericina B dio como resultado la disminución de la función renal con lesión tubular y la diosmina hesperidina demostró efecto renoprotector antioxidante.

DESCRIPTORES

Antioxidantes; Anfotericina B; Diosmina; Hesperidina; Atención de Enfermería; Seguridad del Paciente.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization (WHO). Patient safety: a global priority. *Bull World Health Organ.* 2004;82(12):891-970.
2. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Segurança do paciente e qualidade em serviços de saúde [Internet]. Brasília; 2011 [citado 2015 mar. 30]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/home>
3. Perazella MA. Renal vulnerability to drug toxicity. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009; 4(7):1275-83.
4. Laniado-Laborin R, Cabrales-Vargas MN. Amphotericin B: side effects and toxicity. *Rev Iberoam Micol.* 2009;26(4):223-27.
5. Tonomura Y, Yamamoto E, Kondo C, Itoh A, Tsuchiya N, Uehara T, et al. Amphotericin B-induced nephrotoxicity: characterization of blood and urinary biochemistry and renal morphology in mice. *Hum Exp Toxicol.* 2009;28(5):293-300.
6. Rahal A, Kumar A, Singh V, Yadav B, Tiwari R, Chakraborty S, et al. Oxidative stress, prooxidants, and antioxidants: the interplay. *Biomed Res Int.* 2014;2014:761264.
7. Tsao R. Chemistry and biochemistry of dietary polyphenols. *Nutrients.* 2010; 2(12):1231-46.
8. Silambarasan T, Raja B. Diosmin, a bioflavonoid reverses alterations in blood pressure, nitric oxide, lipid peroxides and antioxidant status in DOCA-salt induced hypertensive rats. *Eur J Pharmacol.* 2012;679(1-3):81-9.
9. Yıldız F, Terzi A, Coban S, Bitiren M, Celik H, Aksoy N, et al. Purified micronized flavonoid fraction ameliorates the injury of spleen and ileum secondary to hepatic ischemia-reperfusion in rats. *Dig Dis Sci.* 2010;55(8):2237-43.
10. Dezoti CF, Watanabe M, Vattimo MFF. Heme oxygenase-1 role in the Polymyxin B induced nephrotoxicity in rats. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56(10):5082-7.
11. Favaro VF, Oshiro-Monreal FM, Bragança AC, Andrade L, Seguro AC, Helou CM. High cholesterol feeding may induce tubular dysfunction resulting in hypomagnesemia. *Kidney Blood Press Res.* 2012;35(3):137-46.
12. Halliwell B, Long LH, Yee TP, Lim S, Kelly R. Establishing biomarkers of oxidative stress: the measurement of hydrogen peroxide in human urine. *Curr Med Chem.* 2004;11(9):1085-92.
13. Sihimizu MHM, Danilovic A, Andrade L, Volpini RA, Libório AB, Sanches TR, et al. N-acetylcysteine protects against renal injury following bilateral ureteral obstruction. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23(10):3067-73.
14. França FD, Ferreira AF, Lara RC, Rossoni Jr JV, Costa DC, Moraes KC, et al. Alteration in cellular viability, pro-inflammatory cytokines and nitric oxide production in nephrotoxicity generation by Amphotericin B: involvement of PKA pathway signaling. *J Appl Toxicol.* 2014;34(12):1285-92.
15. Falagas ME, Karageorgopoulos DE, Tansarli GS. Continuous versus Conventional Infusion of Amphotericin B Deoxycholate: a meta-analysis. *PlosOne.* 2013; 8(10):e77075.
16. Bonventre JV, Yang L. Cellular pathophysiology of ischemic acute kidney injury. *J Clin Invest.* 2011;121(11):4210-21.
17. Karimzadeh I, Khalili H, Farsaei S, Dashti-Khavidaki S, Sagheb MM. Role of diuretics and lipid formulations in the prevention of amphotericin B-induced nephrotoxicity. *Eur J Clin Pharmacol.* 2013;69(7):1351-68.
18. Bentley ML, Corwin HL, Dasta J. Drug-induced acute kidney injury in the critically ill adult: recognition and prevention strategies. *Crit Care Med.* 2010;38(6 Suppl):S169-74.
19. Naughton CA. Drug-induced nephrotoxicity. *Am Fam Physician.* 2008;78(6):743-50.
20. Bentli R, Ciftci O, Cetin A, Unlu M, Basak N, Cay M. Oral administration of hesperidin, a citrus flavonone, in rats counteracts the oxidative stress, the inflammatory cytokine production, and the hepatotoxicity induced by the ingestion of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD). *Eur Cytokine Netw.* 2013;24(2):91-6.
21. Rong Z, Pan R, Xu Y, Zhang C, Cao Y, Liu D. Hesperidin pretreatment protects hypoxia: ischemic brain injury in neonatal rat. *Neuroscience.* 2013;255:292-9.

Apoio Financeiro: Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo – FAPESP. Projetos 2011/24028-6 e 2013/26560-2.
