

## Artigo Original

Cristiane CABRERA DOS SANTOS<sup>1</sup>  
Elza APARECIDA DOMINGUES<sup>2</sup>

# Problemas relacionados ao uso de antimicrobianos em pacientes submetidos à diálise renal em um hospital universitário

## Resumo

**Objetivos:** Detectar os problemas relacionados a medicamentos (PRM) antimicrobianos em pacientes adultos submetidos à diálise em um hospital universitário. **Metodologia:** Estudo observacional, retrospectivo, no qual foram incluídos pacientes internados, em terapia antimicrobiana e submetidos à terapia renal substitutiva (TRS), no período de janeiro a agosto de 2017. As variáveis do estudo foram coletadas no primeiro dia em que foi administrado o antimicrobiano e realizado a hemodiálise. Para a detecção e classificação dos PRM e prováveis resultados negativos associados a medicamentos (RNMs) utilizou-se a Metodologia Dáder. **Resultados:** Foram incluídos 85 pacientes, 62,4% (n=53) do sexo masculino, idade média de 61,2 ± 15,2 anos. Observou-se uma média de 2,6 ± 1,6 antimicrobianos diferentes prescritos por paciente, sendo a principal classe os carbapenêmicos (13,7%) e o principal motivo do uso de antimicrobiano foi sepse (34,1%). Os principais problemas relacionados a medicamentos antimicrobianos encontrados foram: erro na prescrição (45,1%), incompatibilidade em Y (14,0%) e posologia não adequada (12,1%), mediana de 6,0 (4-11) PRM por paciente, mínimo:1 e máximo:32. Quanto aos RNMs, os mais frequentes foram: insegurança quantitativa (50,6%), insegurança não quantitativa (19,9%) e inefetividade quantitativa (19,0%). **Conclusões:** Todos os pacientes submetidos à diálise e terapia antimicrobiana incluídos no estudo apresentaram pelo menos 1 (um) problema relacionado a medicamentos antimicrobianos e, conseqüentemente 1 (um) provável RNM. Verificou-se a necessidade da equipe multiprofissional atuando na detecção e prevenção de problemas evitáveis, mediante a implantação de sistemas informatizados, programa de educação continuada, protocolos e rotinas, aliados ao um programa de gerenciamento de antimicrobianos institucional.

**Palavras-chave:** terapia de substituição renal, anti-infecciosos, diálise renal, erros de medicação.

## Antimicrobial related problems in patients undergoing renal dialysis in a university hospital

### Abstract

**Objective:** To detect antimicrobial drug-related problems (DRP) in adult patients undergoing renal dialysis in a university hospital. **Methods:** This is an observational and retrospective study in which were included patients hospitalized in antimicrobial therapy and submitted to renal replacement therapy (RRT) from January to August 2017. The study variables were collected on the first day that antimicrobial was administered and hemodialysis was done. The Dáder Methodology was used to detect and classify the DRP and probable negative outcomes associated with medications (NOMs). **Results:** 85 patients were included, 62.4% (n=53) male, mean age 61.2 ± 15.2 years. An average of 2.6 ± 1.6 different antimicrobials prescribed per patient was observed, being the main class carbapenems (13.7%) and the main reason for antimicrobial use was sepsis (34.1%). The main DRPs found were: prescription error (45.1%), Y incompatibility (14.0%) and inadequate dosage (12.1%), median 6.0 (4-11) DRP per patient, minimum:1 and maximum:32. Regarding NOMs, the most frequent were quantitative insecurity (50.6%), non-quantitative insecurity (19.9%) and quantitative ineffectiveness (19.0%). **Conclusions:** All patients undergoing dialysis and antimicrobial therapy included in this study had at least one problem related to antimicrobial drugs and, therefore, one probable NOM. It was verified the need of a multiprofessional team working on the detection and prevention of avoidable problems, through the implantation of computerized systems, continuing education program, protocols and routines, allied with an institutional antimicrobial stewardship program.

**Key words:** renal replacement therapy, anti-infective agents, renal dialysis, medication errors.

1 Universidade Federal de Mato Grosso do Sul  
2 Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian - Universidade Federal de Mato Grosso do Sul

Recebido em: 11/09/18  
Reapresentado em: 19/11/19  
Aceito em: 31/12/19  
Blind reviewers

DOI: 10.30968/rbfhss.2019.104.0340  
ISSN online: 2316-7750

Autor Correspondente:  
Cristiane Cabrera de Mello dos Santos  
crismello89@hotmail.com

## Introdução

Thomé e colaboradores (2019), no Inquérito Brasileiro de Diálise Crônica 2017, observaram a tendência de aumento contínuo no número de pacientes em diálise. Estimou-se um total de 126.583 pacientes em diálise crônica no ano de 2017, um aumento de 159,4% em relação ao ano de 2002. Nos centros participantes do inquérito, 93,1% dos pacientes estavam em hemodiálise<sup>1</sup>.

A perda progressiva e irreversível da função dos rins caracteriza a doença renal crônica (DRC), avaliada por meio da taxa de filtração glomerular (TFG), necessitando de terapias de alta complexidade. Dependendo do estágio da doença, a terapia renal substitutiva é indicada<sup>2</sup>.

Em pacientes que submetidos a terapia renal substitutiva (TRS) é de suma importância saber o tipo de TRS (hemodiálise, diálise ou ultrafiltração) e a interação entre o filtrante e a membrana (peso molecular, fluxo sanguíneo e fluxo do dialisado), pois esses aspectos colaboram para a avaliação da necessidade de ajuste de dose ou horário de administração de medicamentos durante esse procedimento<sup>3</sup>.

Carvalho e colaboradores (2017) destacaram a importância de identificar as interações medicamento - medicamento ou medicamento - processo de hemodiálise, se o medicamento é dialisável ou não, reconhecer relevância clínica da interação, alterações na absorção, distribuição, metabolização, eliminação, tempo de meia vida e sinais e sintomas decorrentes dessas interações<sup>3</sup>.

Para a escolha da posologia dos antimicrobianos (ATM) deve ser considerada características como peso, função renal, hipoalbuminemia, e por fim, o potencial de toxicidade. Quando há doença renal, a tendência é que os pacientes apresentem maior potencial de reações adversas a medicamentos (RAMs), principalmente quando é adotada terapia combinada de antimicrobianos<sup>4</sup>.

De acordo com o 3º Consenso de Granada, o problema relacionado a medicamento (PRM) é definido como todas as situações que causam ou podem causar o aparecimento de um resultado negativo associado a medicamento (RNM), como por exemplo administração errada de medicamento ou erro na prescrição. Os RNM são problemas de saúde, alterações não desejadas no estado de saúde do paciente, atribuíveis ao uso (ou desuso) dos medicamentos<sup>5</sup>.

Os PRMs podem ser ou não evitáveis e podem causar ou não danos à saúde dos pacientes. As reações adversas a medicamentos (RAMs) são consideradas PRMs não evitáveis. Já os erros de medicação (EM) são considerados evitáveis e podem, ou não, causar danos aos pacientes. A diluição errada, tempo de infusão errado, administração concomitante de medicamentos incompatíveis em conexão Y, entre outros, são classificadas como EM, já que podem ocorrer devido a erros de prescrição e/ou administração<sup>6</sup>.

Apesar do risco de pacientes submetidos a TRS ao utilizarem antimicrobianos apresentarem um PRM, não encontramos estudos que detalharam esses problemas e suas possíveis consequências em pacientes hospitalizados. Assim, o principal objetivo deste trabalho foi descrever os problemas relacionados ao uso de antimicrobianos em pacientes adultos submetidos à diálise renal em um hospital universitário.

## Método

Trata-se de um estudo observacional, retrospectivo que foi realizado em um hospital universitário da região Centro-Oeste. A amostra foi constituída de pacientes internados, em uso de terapia antimicrobiana e submetidos a terapia renal substitutiva no período de janeiro a agosto de 2017.

Para coleta dos dados foi verificado no setor responsável por hemodiálise (HD) da instituição a relação de pacientes que estiveram internados no período de estudo e que foram submetidos à TRS. A partir desta relação foram excluídos os pacientes menores de 18 anos, os que não tiveram prescrição de terapia antimicrobiana e os que não dispunham de todos os dados necessários para a realização do estudo. Foram utilizados como fonte de informação os dados disponíveis nos prontuários eletrônicos, nos prontuários físicos e no sistema interno do hospital.

Para a coleta de dados foi elaborado um formulário específico. As variáveis de estudo foram coletadas no primeiro dia que foi realizado um ou mais antimicrobianos e também a hemodiálise. Para os pacientes com internação superior a 30 dias, foram coletados dados do primeiro dia para cada período de 30 dias.

As variáveis coletadas foram: sociodemográficas (sexo e idade), clínicas (diagnóstico doença renal, índice de massa corporal (IMC) e comorbidades), laboratoriais (dosagens séricas de creatinina, uréia, proteína C reativa (PCR), pró-calcitonina (PCAL), sódio, potássio, magnésio e hemograma), farmacológicas

(ATMs prescritos, outros medicamentos prescritos – para avaliar as interações medicamentosas e incompatibilidades em conexão Y, posologia, diluição, tempo de infusão, aprazamento), relacionadas a TRS (data de diálise e volume dialisado), pertinentes aos referentes problemas relacionados a medicamentos detectados (tipo de PRM, medicamento (s) relacionado (s) e possível RNM).

Para a detecção dos problemas relacionados a medicamentos antimicrobianos e prováveis RNMs utilizou-se a Metodologia Dáder<sup>5</sup> avaliando a necessidade, a efetividade e a segurança do uso de antimicrobianos. Os problemas relacionados a medicamentos antimicrobianos foram classificados em: administração errada de medicamento (aprazamento), dose não adequada, posologia não adequada, duplicidade (quando o ATM estava prescrito e checada a administração duas vezes), erro na prescrição (diluição errada, tempo de infusão errado, informações ausentes e não ter dose suplementar), interação medicamentosos e incompatibilidade com conexão Y. Os RNMs foram classificados em: problema de saúde não tratado, medicamento sem indicação para o problema de saúde, inefetividade não quantitativa, inefetividade quantitativa, insegurança não quantitativa e insegurança quantitativa. Como fonte de informação para a avaliação da dose, posologia, diluição e velocidade de infusão, utilizou-se o Guia Sanford para Terapia Antimicrobiana 2017<sup>7</sup>.

Foi utilizado o Protocolo de Segurança na Prescrição, Uso e Administração de Medicamentos<sup>8</sup> para análise de erros na prescrição como a falta de itens essenciais para a prescrição segura de medicamentos, como uso de abreviaturas, posologia, diluição, velocidade ou tempo de infusão, via de administração, entre outros.

As variáveis de estudo foram armazenadas em banco de dados criado no software Microsoft Office Excel. A análise estatística foi realizada com o programa IBM SPSS Statistics 20. Os dados foram submetidos a análise descritiva simples. Para as variáveis qualitativas foram obtidas tabelas de frequência absolutas e relativas e para as variáveis quantitativas foram calculadas medidas de tendência central e dispersão. A normalidade das variáveis foi avaliada pela prova de Shapiro-Wilks. Para analisar variáveis quantitativas foi utilizada a prova T de Student ou Mann-Whitney, conforme a normalidade. Já para as variáveis qualitativas, o test Qui-quadrado de Pearson ou Fisher foram aplicados. Sendo considerado como diferença estatisticamente significativa valores de  $p < 0,05$ .

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, com o número do parecer 2.355.479, e pela Gerência de Ensino e Pesquisa do referido hospital.

## Resultados

No período do estudo, 120 pacientes realizaram TRS, dos quais 99 (82,5%) fizeram uso de terapia antimicrobiana durante a internação. Foram excluídos 14 pacientes pela falta de dados necessários para realização da pesquisa, perfazendo ao final uma amostra de 85 pacientes incluídos na pesquisa.

A amostra foi predominantemente de pacientes do sexo masculino (n=53; 62,4%) com idade média de  $61,2 \pm 15,2$  anos. A principal indicação para o uso de antimicrobiano nos pacientes avaliados foi sepsis, correspondendo a 29 (34,1%), sendo o foco urinário o principal. O tratamento empírico de pneumonia não associado a ventilação mecânica foi a segunda indicação mais prevalente para o uso de antimicrobiano (n= 25; 29,4%). Em apenas 14 pacientes (16,5%), o antimicrobiano prescrito foi guiado pelo resultado de cultura microbiológica.

O uso empírico dos ATMs coletados, utilizados pelos pacientes incluídos no trabalho, é justificado na maioria dos pacientes, pois quando analisamos o hemograma e os valores de PCR e PCAL evidenciamos a mediana destas variáveis elevada, o que aponta indícios de infecção. Também é ponderado a necessidade da TRS quando analisados as variáveis de uréia, creatinina, sódio, potássio e magnésio (Tabela 1).

Em relação ao perfil de medicamentos, observou-se a média de  $2,6 \pm 1,6$  antimicrobianos diferentes prescritos para cada paciente (mínimo = 1, máximo = 8). As classes mais prescritas foram carbapenêmicos (n=30; 13,7%) e glico/lipopeptídeos (n=24; 11,0%) e as penicilinas (n=23; 10,5%). Os fármacos destas classes mais utilizados foram: meropenem (80,0% dos carbapenêmicos), teicoplanina (62,5% glicopeptídeos) e piperacilina + tazobactam (87,0% das penicilinas). Observou-se uma utilização significativa de polimixinas (9,6%), antifúngicos (9,1%), outros (8,7%) e cefalosporinas (7,8%) (Tabela 2).

**Tabela 1.** Características sociodemográficas, clínicas e laboratoriais dos pacientes incluídos no estudo, valores totais e estratificados conforme número de PRM e número de erro de prescrição (N=85)

Informações	Todos n=85	Pacientes com > 2 PRM n=78	Pacientes com ≤ 2 PRM n=7	Valor p	Erro de prescrição >1 n=67	Erro de prescrição ≤ 1 n=18	Valor p
<b>Sócio demográficas</b>							
Sexo masculino, n (%)	53 (62,4)	49 (57,6)	4 (4,7)	1,0	41 (48,2)	12 (12,1)	0,67
Sexo feminino, n (%)	32 (37,6)	29 (34,1)	3 (3,5)		26 (30,6)	6 (7,1)	
Idade, anos, media (DP)	61,2 ± 15,2	61,6 ± 15,4	57,1 ± 13,8	0,424	61,7 ± 14,9	59,3 ± 16,8	0,587
<b>Clínicas</b>							
IMC, kg/m <sup>2</sup> , media (DP)	24,5 ± 5,8	24,3 ± 5,8	26,4 ± 6,3	0,547	25,1 ± 5,1	22,5 ± 7,7	0,245
HAS, n (%)	54 (63,5)	47 (55,3)	7 (8,2)	0,44	41 (48,2)	13 (15,3)	0,388
DM, n (%)	38 (44,7)	34 (40,0)	4 (4,7)	0,695	30 (35,3)	8 (9,4)	0,98
Sepse, n (%)	29 (34,1)	26 (30,6)	3 (3,5)	0,686	18 (21,2)	11 (12,9)	0,007
Principal foco de sepse: urinário, n (%)	11 (12,9)						
Volume eliminado na TRS (mL), media (DP)	1213,2 ± 1079	1190 ± 1087	1612 ± 949	0,446	1262,4 ± 1172,5	1022,7 ± 585,3	0,272
<b>Laboratoriais</b>							
Ureia, media (DP)	145,3 ± 69,6	147,1 ± 70,7	127,2 ± 59,5	0,433	143,5 ± 73,7	151,2 ± 55	0,646
<50 mg/dL, n (%)	8 (9,4)						
>50 mg/dL, n (%)	66 (77,6)						
Creatinina (mg/dL), media (DP)	4,6 ± 1,9	4,6 ± 1,8	4,8 ± 2,1	0,840	4,7 ± 1,8	4,2 ± 2,0	0,378
< 1,2 mg/dL, n (%)	1 (1,2)						
> 1,2 mg/dL, n (%)	72 (84,7)						
Sódio (mEq/L), media (DP)	137,2 ± 18,1	137,1 ± 18,9	138 ± 8,2	0,815	136,7 ± 20,1	138,7 ± 9,8	0,576
136 – 145 mg/dL, n (%)	32 (37,6)						
<136 ou > 145 mg/dL, n (%)	41 (48,2)						
Potássio (mmol/L), media (DP)	4,7 ± 1,0	4,7 ± 1,1	4,8 ± 0,9	0,842	4,7 ± 1,1	4,9 ± 0,7	0,486
3,5 a 5,0 mg/dL, n (%)	42 (49,4)						
< 3,5 ou > 5,0 mg/dL, n (%)	31 (36,5)						
Magnésio (mg/dL), media (DP)	2,1 ± 0,4	2,1 ± 0,5	1,9 ± 0,2	0,074	2,1 ± 0,5	2,1 ± 0,4	0,999
1,7 a 2,6 mg/dL, n (%)	40 (47,1)						
<1,7 ou > 2,6 mg/dL, n (%)	12 (14,1)						
PCR (mg/dL), mediana (P25; P75)	146,2 (60,4 - 277,5)	182,9 ± 150	148,8 ± 140,8	0,652	188 ± 156,2	149,3 ± 116,9	0,306
PCAL (ng/mL), mediana (P25; P75)	2,6 (2,2 - 20,3)				12,6 ± 13,5	1,7 ± 0,7	0,018
Leucócitos (/mm <sup>3</sup> ), mediana (P25; P75)	12065 (8292,5 - 17147,5)	13872,2 ± 7767,7	12284,3 ± 3713,8	0,899	13667,6 ± 7329,8	13868,1 ± 8131,0	0,916
4500 a 11000 mm <sup>3</sup> , n (%)	28 (32,9)						
> 11000 mm <sup>3</sup> , n (%)	40 (47,1)						
Neutrófilos, mediana (P25; P75)	85 (74,8 - 90)	82,6 ± 10,9	74,9 ± 14,1	0,126	82,7 ± 11,6	78,6 ± 10,2	0,176
41 a 77%, n (%)	20 (23,5)						
> 77%, n (%)	50 (58,8)						
Bastonetes, mediana (P25; P75)	15,5 (6,8 - 27,3)	19,3 ± 15,1	14 ± 11,8	0,313	19,0 ± 15,9	18,1 ± 11,2	0,796
5 a 11%, n (%)	21 (24,7)						
> 11%, n (%)	40 (47,1)						
Eosinófilos, mediana (P25; P75)	1 (0 - 3)	2,2 ± 0,4	3,3 ± 0,2	0,021	2,1 ± 3,9	2,9 ± 3,2	0,113
1 a 8%, n (%)	32 (37,6)						
> 8%, n (%)	6 (7,1)						

Abreviaturas: problemas relacionados a medicamentos (PRM); índice de massa corporal (IMC), hipertensão arterial sistólica (HAS); diabetes mellitus (DM); proteína C-reativa (PCR); procalditonina (PCAL); hemodiálise (HD); quilograma por metro quadrado (kg/m<sup>2</sup>); miligrama por decilitro (mg/dL); miliequivalente por litro (mEq/L); milimoles por litro (mmol/L); gramas por decilitro (g/dL); nanograma por litro (ng/L); por milímetro cúbico (/mm<sup>3</sup>); mililitro (mL).

**Tabela 2.** Perfil dos antimicrobianos prescritos aos pacientes incluídos no estudo e distribuição conforme o problema relacionado a medicamento (N=85)

Classe	Total (n=85)	PRM						
		Erro na prescrição	Incompatibilidade em Y	Posologia não adequada	Dose não adequada	Interação medicamentosa	Administração errada do medicamento	Duplicidade
Carbapenêmicos	30(13,7)	42 (12,8)	9 (8,8)	27 (30,7)	23 (27,1)	0 (0)	11 (26,2)	0 (0)
Glico/Lipopeptídeos	24(11,0)	33 (10,1)	7 (6,9)	16 (18,2)	10 (11,8)	0 (0)	2 (4,8)	0 (0)
Penicilinas	23(10,5)	34 (10,4)	24 (23,5)	4 (4,5)	18 (21,2)	0 (0)	9 (21,4)	0 (0)
Polimixinas	21(9,6)	31 (9,5)	5 (4,9)	5 (5,7)	5 (5,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Antifúngicos	20(9,1)	27 (8,2)	8 (7,8)	3 (3,4)	2 (2,4)	24 (30,0)	4 (9,5)	0 (0)
Outros	19(8,7)	33 (10,1)	26 (25,5)	5 (5,7)	2 (2,4)	4 (5,0)	2 (4,8)	0 (0)
Cefalosporinas	17(7,8)	29 (8,8)	5 (4,9)	2 (2,3)	2 (2,4)	0 (0)	1 (2,4)	2 (100)
Aminoglicosídeos	16(7,3)	17 (5,2)	1 (1,0)	9 (10,2)	9 (10,6)	2 (2,5)	2 (4,8)	0 (0)
Macrolídeos	11(5,0)	22 (6,7)	7 (6,9)	0 (0)	0 (0)	3 (3,8)	1 (2,4)	0 (0)
Antirretrovirais	10(4,6)	18 (5,5)	0 (0)	2 (2,3)	3 (3,5)	11 (13,8)	3 (7,1)	0 (0)
Fluoroquinolonas	9(4,1)	16 (4,9)	3 (2,9)	7 (8,0)	3 (3,5)	17 (21,3)	1 (2,4)	0 (0)
Antivirais	7(3,2)	9 (2,7)	7 (6,9)	5 (5,7)	5 (5,9)	0 (0)	2 (4,8)	0 (0)
Antiparasitários	6(2,7)	10 (3,0)	0 (0)	1 (1,1)	3 (3,5)	8 (10,0)	2 (4,8)	0 (0)
Oxazolidinonas	4(1,8)	3 (0,9)	0 (0)	2 (2,3)	0 (0)	6 (7,5)	1 (2,4)	0 (0)
Antimicobacterianos	2(0,9)	4 (1,2)	0	0 (0)	0 (0)	5 (6,3)	1 (2,4)	0 (0)
Total	219 (100)	328 (100)	102 (100)	88 (100)	85 (100)	80 (100)	42 (100)	2 (100)

Frequência relativa entre os antimicrobianos, n (%). PRM: problemas relacionados a medicamentos.

Quanto ao perfil de problemas relacionados a medicamentos antimicrobianos, foi observado uma mediana do total de problemas relacionados a medicamentos de 6,0 (4 - 11) por paciente (mínimo 1, máximo 32), onde os mais prevalentes foram erro na prescrição (45,1%), incompatibilidade em Y (14,0%) e posologia não adequada (12,1%) (Tabela 2). Todas as classes farmacológicas apresentaram como principal problema o erro na prescrição. As penicilinas e outras (dentre as quais estava sulfametoxazol + trimetoprima endovenoso) foram as classes que mais estiveram relacionadas a incompatibilidade em Y. Já os antifúngicos se relacionaram principalmente com as interações medicamentosas detectadas. Os carbapenêmicos se relacionaram tanto com posologia como dose não adequada (Tabela 2). Dentre os erros nas prescrições observados estavam: informações ausentes (diluição e tempo de infusão: 90,9%), diluição errada (4,9%), dose suplementar ausente (2,1%) e tempo de infusão errada (2,1%) (Tabela 3).

**Tabela 3.** Perfil dos erros detectados nas prescrições dos pacientes incluídos no estudo (n=85)

Erro na prescrição	n (%)
Informação ausentes (diluição e tempo de infusão)	298 (90,9)
Diluição errada	16 (4,9)
Dose suplementar ausente	7 (2,1)
Tempo de infusão errada	7 (2,1)
Total	328 (100,0)

Quanto aos RNMs, a mediana do total de prováveis resultados negativos associados ao uso de antimicrobianos detectados por pacientes incluídos no estudo foi de 6,0 (4-11), (mínimo 1, máximo 32), onde os que apresentaram maior frequência foram insegurança quantitativa (50,6%), insegurança não quantitativa (19,9%) e inefetividade quantitativa (19,0%) (Tabela 4). Os antimicrobianos mais prescritos, meropenem, teicoplanina e piperacilina+ tazobactam, foram relacionados a insegurança quantitativa principalmente por erro na prescrição (falta de informação de diluição), posologia ou dose não adequada. A piperacilina+

tazobactam foi o principal antimicrobiano relacionado a insegurança não quantitativa devido incompatibilidade em Y. Tanto o meropenem como a piperacilina+ tazobactam estiveram envolvidos com a inefetividade quantitativa pela ausência de informação do tempo de infusão.

## Discussão

O perfil sociodemográfico e clínico observado nos pacientes deste estudo foi semelhante ao do Inquérito Brasileiro de Diálise Crônica 2017, no qual a maioria era do sexo masculino, a faixa etária de 45 a 64 anos representou 42,6% dos pacientes e cuja doença de base primária era hipertensão (34%) e diabetes (31%)<sup>1</sup>.

No estudo de Silva e colaboradores (2017) também foi encontrado um perfil sociodemográfico semelhante (sexo masculino 63% e frequência de idade de 34,8% entre 66 a 80 anos), entretanto, a frequência de sepse (17,3%) foi inferior ao encontrado neste estudo (34,1%). Apesar dos pacientes de Silva e colaboradores não serem de doentes renais, eles são pacientes críticos<sup>8</sup>.

Sepse é a principal causa de lesão renal aguda em pacientes gravemente enfermos, e metade desses pacientes necessitam de TRS<sup>10,11</sup>. Assim, a adoção de medidas que levam à diminuição da mortalidade e aos custos associados ao tratamento e à hospitalização tornam-se importantes. As ações com maior impacto incluem a administração precoce de antimicrobianos, cuja escolha é baseada no histórico do paciente, no uso recente de ATM e na fonte de patógenos (comunitários ou hospitalares)<sup>12</sup>. Neste estudo, a maioria dos pacientes em TRS utilizou antimicrobiano para tratamento de sepse (n=29; 34,9%).

O uso empírico de antibioticoterapia é fundamental para um bom prognóstico do paciente. Antes da administração é importante a realização de culturas, para identificação do agente etiológico da infecção, podendo assim, adequar a antibioticoterapia para que cubra os patógenos resistentes ao esquema empírico inicial ou descalonar o antimicrobiano da terapia empírica, reduzindo o custo do tratamento, diminuindo os efeitos colaterais e evitando resistência bacteriana<sup>13</sup>. Neste estudo, 29,4% dos pacientes estavam em uso de antimicrobiano para tratamento empírico de pneumonia não associado a ventilação mecânica e somente 16,5% utilizaram antimicrobianos guiado por resultado de cultura. Apesar da frequência de tratamentos empíricos ser alta, pelo estudo ser transversal em um único dia de observação não foi possível avaliar os RNMs de efeito de medicamento não

**Tabela 4.** Perfil dos problemas relacionados a medicamentos antimicrobianos e dos prováveis resultados negativos observados nos pacientes incluídos no estudo (N=85)

Tipo de PRM	Tipo de RNM						Total n (%)	Mediana (P25; P75) por paciente
	Insegurança quantitativa	Insegurança não quantitativa	Inefetividade quantitativa	Inefetividade não quantitativa	Efeito de medicamento não necessário	Problema saúde não tratado		
Erro na prescrição	156	0	137	35	0	0	328 (45,1)	4 (2,0-5,0)
Incompatibilidade em Y	0	102	0	0	0	0	102 (14,0)	0 (0,0-2,0)
Posologia não adequada	88	0	0	0	0	0	88 (12,1)	1 (0,0-2,0)
Dose não adequada	85	0	0	0	0	0	85 (11,7)	1 (0,0-2,0)
Interação medicamentosa	37	39	1	3	0	0	80 (11,0)	0 (0,0-1,0)
Administração errada do medicamento	0	2	0	40	0	0	42 (5,8)	0 (0,0-1,0)
Duplicidade	2	0	0	0	0	0	2 (0,2)	0 (0,0-0,0)
Total	368 (50,6)	145 (19,9)	138 (19,0)	76 (10,5)	0 (0)	0 (0)	727 (100,0)	6,5 (4,0-11,0)

necessário e problema saúde não tratado, pois para avalia-los seria necessário observar o descolamento ou adequação da antibioticoterapia para cobrir agentes resistentes, o que demandaria mais dias de avaliação.

No estudo de Fideles e colaboradores (2015) os anti-infecciosos foram a classe de medicamentos com mais recomendações farmacêuticas, sendo meropenem (7,3%), teicoplanina (11,9%), piperacilina/tazobactam (4,2%) e polimixina B (5,6%) os de maior prevalência<sup>14</sup>. Apesar do estudo não ser especificamente de ATM e em pacientes dialíticos, como este, o perfil de antimicrobianos com mais PRMs foram semelhantes ao deste trabalho. Os anti-infecciosos de uso sistêmico também foram verificados como a classe mais envolvida em problemas relacionados a medicamentos antimicrobianos em pacientes críticos em unidade terapia intensiva respiratória, demonstrando, assim, a importância de estudos aprofundados nesta classe de medicamentos<sup>9</sup>.

Com relação aos problemas relacionados aos medicamentos em pacientes em TRS, há uma escassez de publicações, principalmente no que tange a antimicrobianos. Porém, assim como nesse estudo, Aguiar e colaboradores (2006) demonstraram uma elevada porcentagem de erros nas prescrições, principalmente a falta de prescrição do diluente (61,5%)<sup>15</sup>. Outro estudo que encontrou a falta de informações na prescrição (diluição e tempo de infusão) como um dos problemas relacionados a medicamentos mais frequentes foi o de Silva e colaboradores 2017 (33,2%), apresentando um perfil antimicrobianos semelhante ao observado neste estudo<sup>9</sup>.

A detecção dos erros nas prescrições é de grande importância, pois a falta de informação correta na prescrição pode acarretar graves consequências para os pacientes. No que diz respeito aos antimicrobianos, a ausência da diluição e do tempo de infusão pode influenciar na eficácia terapêutica. Estudos de farmacocinética / farmacodinâmica (pK/pD) evidenciaram o impacto dos níveis séricos e da resposta ao antimicrobiano. Sabe-se que a eficácia de um antimicrobiano pode ser dependente do tempo (relacionada ao tempo de exposição a uma concentração mínima inibitória), dependente de uma concentração específica (onde tem que atingir a concentração máxima inibitória) ou ainda ser dependente da concentração e do tempo. Portanto, numa prescrição é importante conter, além da dose, o tempo de infusão para não influenciar na eficácia deste medicamento<sup>16</sup>. Estudos tem evidenciado que os carbapenêmicos, como meropenem, em infusão prolongada durante 3 horas demonstram superioridade pK/pD e menores chances de eventos adversos<sup>17</sup>.

Outro problema ocasionado pela falta ou omissão de informações na prescrição são as RAMs, como a síndrome do homem vermelho, causada pela infusão rápida da vancomicina. Esta deve ser infundida em 60 minutos para dose de até 1g, ou mais de 60 minutos em doses maiores. Essa síndrome pode causar desde rubor ou prurido até reações graves, como espasmo muscular, dor torácica ou hipotensão, que podem ser pré-tratadas com anti-histamínicos combinados com um bloqueador do receptor H2. Portanto, é imprescindível que a prescrição médica contenha todas as informações necessárias a fim de garantir o uso seguro de medicamentos<sup>18</sup>.

O uso concomitante de medicamentos é uma situação frequente quando pacientes necessitam de restrição hídrica, estão em cuidados paliativos ou se há uma necessidade clínica de múltiplos medicamentos administrados em um curto espaço de tempo. A infusão pelo mesmo acesso de diversos medicamentos, quando for essencial para atender às necessidades do paciente, nunca deve ser realizada na conveniência do profissional de saúde, pois, apesar de existir pouca informação disponível sobre a ocorrência de eventos graves causados por incompatibilidades de medicamentos, essa falta de notificação pode ser devido ao fato de que aos efeitos adversos causados por incompatibilidades de medicamentos serem de difícil identificação em pacientes gravemente doentes<sup>19</sup>.

As incompatibilidades medicamentosas via conexão em Y são reações físicas ou químicas entre medicamentos, quando ocorre administração simultânea pela mesma via, as quais podem comprometer a efetividade e a segurança terapêutica. Estas reações físico-químicas podem causar precipitação, separação, formação de gás e mudanças na cor ou turbidez. Isso pode resultar na oclusão do cateter ou na formação de êmbolos, causando falência de órgãos e morte. Normalmente, essas reações são detectáveis por meio de uma verificação visual. Já entre as reações químicas, pode ocorrer oxidação, redução e hidrólise, podendo resultar em perda de potência ou na formação de subprodutos tóxicos<sup>19</sup>.

No estudo de Araujo e colaboradores (2017) foram realizadas 506 intervenções farmacêuticas (média de 51 intervenções/mês e 1,7 intervenções/dia), e a intervenção farmacêutica mais prevalente foi a incompatibilidade medicamentosa via conexão em Y (n=171; 38,4%), o que acarreta na falha ou inefetividade terapêutica<sup>20</sup>. No presente estudo, a incompatibilidade medicamentosa via conexão em Y foi o segundo problema relacionado a medicamentos antimicrobianos mais frequente (14,1%) e a diferença na prevalência pode ser devido ao tipo de estudo, perfil de pacientes incluídos e o local de realização.

Por ser um estudo retrospectivo a administração errada do medicamento foi avaliada a partir do erro no aprazamento dos medicamentos. Como Carvalho e colaboradores (2017) cita em seu livro, para evitar possíveis interferências na metabolização dos medicamentos dialisáveis e para que não sejam eliminados por causa de uma administração realizada um pouco antes ou durante o período de diálise, o aprazamento correto é imprescindível<sup>3</sup>. Oliveira (2017) analisou a farmacocinética de dois medicamentos dialisáveis em pacientes submetidos a terapia renal substitutiva: meropenem e vancomicina. Este verificou em seu estudo que o meropenem apresentou uma média de depuração de 78% e a vancomicina, uma média de 41% em pacientes submetidos à diálise estendida de baixa eficiência<sup>21</sup>. Assim, se estes antimicrobianos não forem administrados depois da TRS pode ocorrer a falha terapêutica com a possibilidade de surgimento de resistência bacteriana.

A farmacocinética de antimicrobianos pode ser alterada por diversos mecanismos em pacientes críticos. Na sepse, a absorção, a distribuição e a eliminação são alteradas em virtude do quadro clínico. Há aumento da perfusão renal e do *clearance* de creatinina, levando ao aumento da eliminação de drogas hidrofílicas, bem como otimização de outras vias de metabolização e eliminação, provocando redução da concentração sérica dos antimicrobianos hidrofílicos. Com a progressão da sepse e disfunção orgânica, há depressão miocárdica e diminuição da perfusão orgânica, levando à diminuição do *clearance* do antimicrobiano, aumento do tempo de meia vida e potencial toxicidade, elevando a concentração sérica da droga e/ou acúmulo de seus metabólitos<sup>22</sup>.

Portanto, além do aprazamento, o ajuste de dose de antimicrobianos em pacientes com TRS é de suma importância. A vancomicina, por exemplo, que, por apresentar uma margem terapêutica estreita, expõe o paciente a um elevado risco de toxicidade e variações farmacoterapêuticas significativas ou à resistência bacteriana<sup>23</sup>. Essa toxicidade pela vancomicina pode ocasionar efeitos adversos, como a urticária, dermatite esfoliativa, erupções cutâneas maculares, eosinofilia, vasculite, anafilaxia, colapso vascular, nefrotoxicidade e ototoxicidade, podendo ser irreversível<sup>24</sup>.

Como já citado anteriormente não foram encontrados trabalhos sobre problemas relacionados a medicamentos antimicrobianos e RNMs em população semelhante a incluída neste estudo. Entretanto, em estudo recente D'agata e colaboradores (2018) avaliaram o impacto de um programa de gerenciamento de antimicrobianos em centros de hemodiálise ambulatorial. Este estudo quase-experimental (12 meses

pré intervenção versus 12 meses pós intervenção) teve como ações: reuniões de apoio da liderança dos centros; programas educacionais com equipe multiprofissional dos centros; vídeo conferências com liderança, pesquisadores e infectologistas para discussão de casos; entre outras. Ao final, foi alcançada uma redução mensal de 6% nas doses de antimicrobianos por 100 pacientes-mês com  $p=0,02$ , sem resultados negativos<sup>25</sup>.

O fato deste estudo ser observacional, impossibilitando estabelecer uma relação de causalidade entre as variáveis, é a principal limitação. Os resultados negativos detectados foram analisados em relação ao potencial de dano, sem que houvesse confirmação de prejuízo ao paciente. Entretanto, fornece informações relevantes sobre o uso de antimicrobianos em pacientes dialíticos, particularmente nos pacientes hospitalizados.

## Conclusão

Os pacientes submetidos a diálise renal e terapia antimicrobiana neste estudo, apresentaram pelo menos 1 (um) problema relacionado a medicamentos antimicrobianos e, conseqüentemente 1 (um) provável RNM. O principal problema observado foi o erro na prescrição, o que pode ser evitado com a atuação da equipe multiprofissional, a fim de detectar e prevenir problemas através da implantação de sistemas informatizados, educação continuada, manuais, protocolos e rotinas para a prescrição segura, aliados a implantação de um programa de gerenciamento de antimicrobianos. Essas medidas poderiam prevenir os principais RNM observados, insegurança e a inefetividade quantitativa, trazendo benefício a saúde dos pacientes e prevenindo a resistência bacteriana.

## Financiamento

A realização desta pesquisa não contou com financiamento de nenhuma instituição ou empresa.

## Colaboração dos autores

CCMS e EAMD conceberam o projeto; CCMS coletou os dados; CCMS e EAMD analisaram e interpretaram os dados; EAMD realizou a análise estatística dos dados; CCMS e EAMD redigiram e revisaram criticamente o artigo. Os autores foram responsáveis por todos os aspectos do trabalho na garantia da exatidão e integridade de qualquer parte da obra.

## Conflito de interesses

Os autores declaram não possuir conflito de interesses.

## Referências

1. Thomé FS, Sesso RC, Lopes AA, *et al.* Inquérito brasileiro de diálise crônica 2017. Brazilian Journal of Nephrology. 2019; (2): 208-214.
2. Cruz CGR, Oliveira SC, Matsui T. Curso de especialização profissional de nível técnico em enfermagem: Livro do aluno terapia renal substitutiva, 1ª ed. São Paulo. FUNDAP. 2012: 205p
3. Carvalho DCMF, Barbosa LMG, Almeida IM, *et al.* Manual de farmácia clínica e cuidado ao paciente, 1ª ed. Rio de Janeiro, Editora Atheneu, 2017: p. 237-249.
4. Brasil. Ministério da saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Uso de antimicrobianos em populações especiais: insuficiência renal, 2008. Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/servicos/controle/rede\\_rm/cursos/atm\\_racional/modulo4/insu\\_renal.htm](http://www.anvisa.gov.br/servicos/controle/rede_rm/cursos/atm_racional/modulo4/insu_renal.htm). Acesso em 01 de agosto 2018.
5. Hernández DS, Castro MMS, Dáder MJF. Método Dáder: Manual de seguimento farmacoterapêutico, 3ª ed. Alfenas, Editora Universidade Federal de Alfenas, 2014: 128 p.
6. Aizenstein ML, Tomassi MH. Problemas relacionados a medicamentos; reações adversas a medicamentos e erros de medicação: a necessidade de uma padronização nas definições e classificações. Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada, 2011, 32(2): 169-173.
7. Gilbert DN, Chambers HF, Eliopoulos GM, *et al.* Guia Sanford para terapia antimicrobiana 2017, 47ª ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2017: 258.
8. Brasil. Ministério da saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Protocolo de segurança na prescrição, uso e administração de medicamentos, 2013. Disponível em: <https://www20.anvisa.gov.br/segurancadopaciente/index.php/publicacoes/item/seguranca-na-prescricao-uso-e-administracao-de-medicamentos>. Acesso em 01 de agosto 2018.
9. Silva ACS, Sousa DSC, Perraud EBC, *et al.* Acompanhamento farmacoterapêutico em unidade de terapia intensiva respiratória: descrição e análise de resultados. Publicação Oficial do Instituto de Ensino e Pesquisa Albert Einstein. 2017; 16(2): 1-7.
10. Davenport A. Dialytic treatment for septic patients with acute kidney injury. Kidney Blood Pressure Research. 2011; 34(1): 218-224.
11. Zarjou A, Agarwal A. Sepsis and acute kidney injury. Journal American Society Nephrology. 2011; 22(1): 999-1006.
12. Roberts JA, Lipman J. Pharmacokinetic issues for antibiotics in critically ill patient. Critical Care Medicine. 2009; 37(3): 840-851.
13. Diamant D, Salomão R, Rigatto O, *et al.* Diretrizes para tratamento da sepse grave/choque séptico – abordagem do agente infeccioso – diagnóstico. Revista Brasileira de Terapia Intensiva. 2011; 23(2): 134-144.
14. Fideles GMA, Alcântara-Neto JM, Peixoto-Júnior AA, *et al.* Recomendações farmacêuticas em unidades clínicas. Revista Brasileira de Terapia Intensiva. 2015; 27(2): 149-154.
15. Aguiar G, Júnior LAS, Ferreira MAA. Ilegibilidade e ausência de informação nas prescrições médicas: fatores de risco relacionados a erros de medicação. Revista Brasileira de Pesquisa em Saúde. 2006; 19(2): 84-91.
16. Zamoner W, De Freitas FM, Garms DSS, *et al.* Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibiotics in critically ill acute kidney injury patients. Pharma Research & Perspectives. 2016; 4(6): 1-7.
17. Simonato BS, Teixeira GC, Rebecca ESW, *et al.* Infusão contínua versus intermitente de meropenem na prática clínica. Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR. 2017; 21: 59-64.
18. Drisyamol KA, Mahesh NM. Vancomycin induced red man syndrome. International Journal of Pharmacological Research. 2016; 6(4): 127-132.
19. Bentley J, Heard K, Collins G, *et al.* Mixing medicines: how to ensure patient safety. The Pharmaceutical Journal. 2015; 294(7859): 453-456.
20. Araujo EO, Viapiana M, Domingues EAM, *et al.* Intervenções farmacêuticas em uma unidade de terapia intensiva de um hospital universitário. Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde. 2017; 8(3): 25-30.
21. Oliveira MS. Avaliação farmacocinética e farmacodinâmica de meropenem e vancomicina em pacientes submetidos à diálise estendida de baixa eficiência (SLED) [Tese de doutorado]. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2017.
22. Freitas FM, Zamoner W, Garms DSS, *et al.* O uso de antimicrobianos em pacientes sépticos com lesão renal aguda. Jornal Brasileiro de Nefrologia. 2017; 39(3): 323-328.
23. Santos AB, Duarte A, Saião AS. Vancomycin in clinical practice – a review. Jornal de Investigação Biomédica e Biofarmacêutica. 2011; 8(2): 321-327.
24. Vieira JPG. Avaliação do impacto da monitorização farmacocinética clínica da vancomicina nos outcomes clínicos de doentes internados [Tese de mestrado]. Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, Coimbra, 2016.
25. D'agata EMC, Lindberg CC, Lindberg CM, *et al.* The positive effects of an antimicrobial stewardship program targeting outpatient hemodialysis facilities. Infection Control & Hospital Epidemiology. 2018; 39(12): 1400-1405.