

Artigo Original

Open Access

Prevalência do uso de medicamentos que necessitam de ajuste renal em unidades críticas de um hospital público

Dandara BINDEMANN¹ , Lorena FRANQUETO² , Antonio Matoso MENDES³ , Inajara ROTTA⁴ 

¹Hospital Pequeno Príncipe, Curitiba, Brasil; ²Hospital Erasto Gaertner, Curitiba, Brasil; ³Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, Curitiba, Brasil; ⁴Departamento de Farmácia da Universidade Federal do Paraná, Curitiba, Brasil

Autor correspondente: Rotta I, inajara.rotta@ufpr.br

Submetido em: 16-09-2024 Reapresentado em: 01-10-2024 Aceito em: 03-10-2024

Revisão por pares duplo-cego

Resumo

Objetivo: Avaliar, dentre os medicamentos mais prevalentemente prescritos nas Unidades de Terapia Intensiva (UTI) de um hospital público de ensino, aqueles que demandam ajuste de dose conforme função renal e apresentar o papel do farmacêutico nesse cenário assistencial. **Métodos:** Foi realizado um estudo observacional transversal, sendo coletados dados das prescrições de medicamentos por meio de relatórios gerados pelo Sistema de Informação Hospitalar da instituição, no período de 2015 a 2019. Etapa 1: A partir da lista de todos os medicamentos prescritos no período em duas UTIs da instituição, realizou-se o cálculo de prevalência de prescrição. Para os 100 medicamentos com maior prevalência de utilização, foi realizada busca na plataforma *Uptodate* sobre a necessidade de ajuste de dose pela função renal. Os dados foram compilados em planilha do Microsoft Excel. Etapa 2: os dados compilados foram apresentados para cinco farmacêuticos clínicos da instituição que avaliaram a gravidade e probabilidade de ocorrência do eventual não ajuste de dose dos 10 medicamentos mais prevalentes que o requerem, utilizando a *Hazard Score Matrix*. **Resultados:** Dos 100 mais prevalentes, obteve-se um total de 34 medicamentos que necessitam de ajuste de dose, sendo as classes mais predominantes a dos antimicrobianos (41,2%), seguida daqueles relacionados ao sistema cardiovascular (20,6%) e daqueles relacionados ao sistema nervoso central (17,6%). Os medicamentos que apresentaram maior escore quando avaliados pela *Hazard Score Matrix* foram morfina e insulina regular, seguidos de enoxaparina e cloreto de potássio. Observou-se que o ajuste de dose é necessário não apenas para reduzir quadros de reações adversas ou nefrotoxicidade, mas também para garantir a efetividade terapêutica. **Conclusão:** Este estudo destacou a importância do ajuste das doses de medicamentos em pacientes críticos com disfunção renal. Muitos dos medicamentos frequentemente prescritos necessitam de alterações nas doses para garantir segurança e efetividade, especialmente aqueles classificados como de “alta vigilância” ou “potencialmente perigosos”, devido à sua faixa terapêutica estreita. A colaboração entre médicos e farmacêuticos é fundamental para a minimização de riscos nesse contexto. Ademais, a utilização de ferramentas de análise de risco, como o HFMEA, facilita a implementação de intervenções preventivas e protocolos de ajuste de dose.

Palavras-chave: eliminação renal; prática farmacêutica baseada em evidências; serviço de farmácia hospitalar.

Prevalence of the use of medications requiring renal adjustment in critical care units of a public hospital

Abstract

Objective: To evaluate, among the most prescribed medications in the Intensive Care Units (ICU) of a public teaching hospital, those that require dose adjustment according to renal function, and to present the role of the pharmacist in this care setting. **Methods:** A cross-sectional observational study was conducted, with data collected from medication prescriptions through reports generated by the institution's Hospital Information System from 2015 to 2019. Step 1: Based on the list of all medications prescribed during this period in two ICUs of the institution, the prevalence of prescription was calculated. For the 100 most used medications, a search was conducted on the *Uptodate* platform regarding the need for dose adjustment based on renal function. The data were compiled into a Microsoft Excel spreadsheet. Step 2: The compiled data were presented to five clinical pharmacists from the institution, who assessed the severity and likelihood of occurrence of potential non-adjustment of doses for the 10 most prevalent medications that require it, using the *Hazard Score Matrix*. **Results:** Of the 100 most prevalent, a total of 34 medications were identified that require dose adjustment, with the most predominant classes being antimicrobials (41.2%), followed by those related to the cardiovascular system (20.6%) and the central nervous system (17.6%). The medications that scored highest when evaluated by the *Hazard Score Matrix* were morphine and regular insulin, followed by enoxaparin and potassium chloride. It was noted that dose adjustment is necessary not only to reduce adverse reactions or nephrotoxicity but also to ensure therapeutic effectiveness. **Conclusion:** This study emphasized the importance of adjusting medication doses in critically ill patients with renal dysfunction. Many frequently prescribed medications require dose modifications to ensure safety and effectiveness, particularly those classified as ‘high-alert’ due to their narrow therapeutic range. Collaboration between physicians and pharmacists is essential for minimizing risks in this context. Additionally, the use of risk analysis tools, such as HFMEA, facilitates the implementation of preventive interventions and dose adjustment protocols.

Key words: renal elimination; evidence-based pharmacy practice; pharmacy service, hospital.



Introdução

A insuficiência renal é uma condição comum em pacientes internados em unidades de terapia intensiva (UTIs), resultando em um desafio significativo para a prática clínica, especialmente no que diz respeito ao ajuste de doses de medicamentos. Pacientes críticos frequentemente apresentam alterações agudas ou crônicas na função renal, o que exige atenção redobrada dos profissionais de saúde no manejo farmacoterapêutico. O ajuste inadequado de medicamentos pode resultar em efeitos adversos graves, incluindo toxicidade ou falha terapêutica, comprometendo a segurança e a recuperação do paciente ¹.

O papel do farmacêutico clínico no manejo da farmacoterapia em pacientes com insuficiência renal é crucial para garantir a segurança e eficácia do tratamento medicamentoso. A presença desse profissional na equipe multidisciplinar possibilita a avaliação contínua da função renal, a identificação de medicamentos que necessitam de ajustes de dose, e a monitorização de toxicidades potenciais. Estudos demonstram que a intervenção do farmacêutico clínico em UTIs reduz significativamente a ocorrência de eventos adversos relacionados a medicamentos, especialmente em pacientes com comprometimento renal. Além disso, o farmacêutico contribui para a individualização do tratamento, colaborando com médicos e enfermeiros na otimização das doses e no ajuste de terapias complexas. A personalização do tratamento de acordo com as alterações dinâmicas da função renal nos pacientes críticos permite uma abordagem mais segura e eficaz, prevenindo tanto a subdosagem quanto a toxicidade por acúmulo de fármacos ^{2,3}.

No entanto, para que a performance do farmacêutico clínico seja otimizada dentro da UTI é necessário que os potenciais riscos da farmacoterapia sejam previamente mapeados. Assim, o farmacêutico se torna mais assertivo na identificação de problemas relacionados à farmacoterapia que apresentem maior risco de eventos adversos aos pacientes. O uso de ferramentas como o HFMEA (*Health Care Failure Mode and Effect Analysis*), traduzido para o português como "Análise de Modo e Efeito de Falhas em Cuidados de Saúde" tem se mostrado uma abordagem efetiva para identificar potenciais riscos associados na assistência à saúde. Ademais, o ambiente de UTI consiste em um cenário propício para o uso dessa ferramenta que pode elencar à equipe assistencial e aos farmacêuticos quais os maiores riscos associados ao uso de medicamentos que necessitam de ajuste de dose pela função renal ⁴.

Dessa forma, o presente estudo teve como objetivo investigar a demanda por ajuste de dose dos medicamentos mais frequentemente prescritos, conforme a função renal, em pacientes sob cuidados críticos, conforme escore de risco calculado pela perspectiva de farmacêuticos clínicos.

Métodos

Foi desenvolvido um estudo observacional transversal seguindo as diretrizes do *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology* (STROBE statement) e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição (49543321.6.0000.0096).

No estudo, foram consideradas todas as prescrições de medicamentos realizadas no período de 2015 a 2019 para os pacientes hospitalizados em duas UTI de um hospital público de ensino, localizado na região sul do país. As unidades de estudo, em conjunto, possuem um total de 26 leitos e adotam como

critérios de hospitalização: idade acima de 18 anos; presença de condições de saúde graves; necessidade de monitoramento contínuo; e/ou demanda por suporte de vida avançado. Os pacientes encaminhados para as unidades de estudo podem ter origem interna (enfermarias ou pronto atendimento) ou externa (provenientes de outras instituições do município via centro regulador). Tais unidades foram selecionadas para o presente estudo devido à alta prevalência de pacientes críticos com insuficiência renal ou disfunção orgânica, pois, nessas condições, o ajuste inadequado das doses de medicamentos pode aumentar o risco de toxicidade ou ineficácia terapêutica.

Para recuperação das prescrições, utilizou-se o Sistema de Informação Hospitalar (SIH) da instituição. Os dados constantes nas prescrições foram processados em planilha da plataforma *Microsoft Excel*, a fim de estabelecer os medicamentos mais prevalentemente prescritos nas unidades em estudo, sendo adotada a seguinte fórmula: Prevalência (%) = ("prescrições.dia"/"pacientes.dia") X 100 ⁵⁻⁷.

A partir dos cem medicamentos mais prevalentes, foram realizadas pesquisas na plataforma *UpToDate*, a mesma utilizada na rotina dos profissionais da instituição, para determinar a lista de medicamentos que demandam ajuste de dose conforme a função renal do paciente. Para aqueles definidos como tendo necessidade deste ajuste de dose segundo a literatura utilizada, foi realizada uma avaliação da relevância do ajuste através de uma análise de risco.

A análise de risco foi realizada a partir do HFMEA que é um método utilizado em serviços de saúde para identificar e prevenir falhas potenciais em processos, antes que elas causem danos aos pacientes. Analisa de forma proativa os modos de falha (possíveis erros) em processos de cuidado e avalia seus efeitos (impacto no paciente). O método envolve mapear o processo, identificar riscos, priorizar as falhas mais críticas e desenvolver ações corretivas para minimizar a probabilidade de erros, promovendo a segurança e a qualidade do atendimento ⁸. Neste trabalho, o modo de falha foi definido como: "os medicamentos com maior prevalência de prescrição nas UTI e necessidade de ajuste de dose pela função renal".

Nesse cenário, para identificação dos modos de falha no contexto do uso de medicamentos que necessitam de ajuste de dose pela função renal, foi utilizado o HSM (*Hazard Score Matrix*) traduzido para o português como "Matriz de Pontuação de Risco". O HSM é uma ferramenta utilizada para priorizar os modos de falha identificados, com base no nível de risco que eles representam para a segurança do paciente, avaliando cada falha potencial em dois critérios principais: gravidade e probabilidade ⁸. A pontuação de gravidade e probabilidade pode variar de 1 a 4 e está apresentada na Tabela 1. Para priorização dos modos de falha realiza-se a multiplicação entre as pontuações de gravidade e probabilidade de cada situação apresentada, ranqueando-as entre "1" (Remota e Menor) até "16" (Frequente e catastrófica), como apresentado na Tabela 2.

Para identificação de risco no uso de medicamentos que necessitam de ajuste de dose de acordo com a função renal, o estudo selecionou farmacêuticos com: mínimo de 3 anos de experiência em farmácia clínica e com atuação prévia em UTI. Os farmacêuticos selecionados avaliaram de maneira independente cada medicamento definido dentro do modo de falha e definiram a pontuação de probabilidade e gravidade de acordo com a tabela 1. Com base nas respostas obtidas, foram calculadas a mediana de probabilidade e gravidade, as quais foram multiplicadas para se obter HSM (Tabela 2).



Tabela 1. Interpretação dos valores utilizados na matriz

Número indicado	Correspondência para gravidade	Correspondência para probabilidade
1	Menor: sem lesão e sem aumento no tempo de permanência hospitalar, nem aumento no nível de cuidado	Remoto: improvável de ocorrer (em algum momento em 5 a 30 anos)
2	Moderado: aumento do tempo de permanência hospitalar ou aumento do nível de cuidado para 1 ou 2 pacientes	Incomum: possível de ocorrer (em algum momento em 2 a 5 anos)
3	Maior: diminuição permanente da função corporal (sensorial, motora, fisiológica ou intelectual), desfiguração, necessidade de intervenção cirúrgica, aumento do tempo de permanência hospitalar ou nível de atenção de cuidado para 3 ou mais pacientes	Ocasional: provavelmente ocorrerá (várias vezes em 1 a 2 anos)
4	Catastrófico: morte ou perda maior permanente de função (sensorial, motora, fisiológica ou intelectual)	Frequente: provável de ocorrer imediatamente ou dentro de um curto período (pode ocorrer várias vezes em um ano)

FONTE: Adaptado de DE ROSIER et al. (2002).

Tabela 2. Escore de risco após análise da gravidade e da probabilidade

		Gravidade			
		Catastrófico	Maior	Moderado	Menor
Probabilidade	Frequente	16	12	8	4
	Ocasional	12	9	6	3
	Incomum	8	6	4	2
	Remoto	4	3	2	1

FONTE: Adaptado de DE ROSIER et al. (2002).

Tabela 3. Cem medicamentos mais prescritos nas Unidades de Terapia Intensiva, no período de 2015 a 2019, com sua respectiva avaliação de necessidade de ajuste de dose conforme a função renal. (Continua)

Princípio ativo	Prevalência (%)	Ajuste?
Dipirona	95,43	Não
Cloreto de sódio	81,28	Não
Glicose	78,71	Não
Omeprazol	62,25	Não
Bromoprida	56,16	Não
Enoxaparina	46,95	Sim
Morfina	40,36	Sim
Insulina Regular	39,26	Sim
Ondansetrona	37,92	Não
Norepinefrina	32,58	Não
Furosemina	32,47	Sim
Heparina	31,50	Não
Ranitidina	29,71	Sim
Fentanila	27,01	Sim
Midazolam	22,31	Não
Haloperidol	17,86	Não
Solução Hidroeletrólítica	17,70	Não
Ceftriaxona	17,39	Sim
Hidrocortisona	17,12	Não
Atropina	16,07	Não
lpratópio	16,07	Não
Meropenem	15,93	Sim
Tiamina	15,73	Não
Anlodipino	15,29	Não
Paracetamol	14,20	Não
Propofol	14,13	Não
Cloreto de Potássio	13,88	Sim
Fenoterol	13,3	Não
Ácido acetilsalicílico	13,00	Não
Prednisona	12,4	Não
Clonidina	12,36	Sim
Lactulose	12,29	Não
Metoclopramida	12,04	Sim
Levotiroxina	11,95	Não
Diazepam	11,91	Não
Hioscina	11,85	Não
Óxido de Zinco	11,85	Não
SMZ+TMP	11,54	Sim
Terbutalina	11,14	Não
Tramadol	9,99	Sim
Carvedilol	9,91	Não
Metilprednisolona	9,76	Não
Amiodarona	9,35	Não
Piperac+Tazo	9,23	Sim
Sinvastatina	9,21	Não
Vancomicina	9,05	Sim
Azitromicina	8,95	Não
Risperidona	8,81	Sim
Fenitoína	8,61	Não
Salbutamol	8,45	Não
Enalapril	8,35	Sim
Ácido fólico	8,19	Não
Insulina NPH	7,56	Não
Atorvastatina	7,41	Não
Levomepromazina	6,49	Não
Espironolactona	6,34	Sim
Simeticona	6,30	Não
Nitroglicerina	6,12	Não
Fluoxetina	5,95	Não
Vasopressina	5,91	Não

Resultados

Durante o período avaliado, foram prescritos em ambas as unidades 422 medicamentos. Destes, foram extraídos os cem mais prevalentemente prescritos, os quais são apresentados na Tabela 3. Para estes cem medicamentos, foi identificado que 34 deles necessitam de ajuste de dose conforme a função renal. As referências utilizadas da plataforma *UpToDate* para avaliação da necessidade de ajuste de dose de cada medicamento conforme a função renal, são apresentadas no Apêndice 1.

De acordo com a Tabela 3, verifica-se que o medicamento com maior prevalência de prescrição foi a dipirona, pois diariamente 95,4% dos pacientes hospitalizados nas unidades de estudo tinham pelo menos uma prescrição desse medicamento. Verifica-se que medicamentos como o omeprazol, utilizado em profilaxia de úlcera de estresse, e a enoxaparina, utilizada para profilaxia de tromboembolismo venoso, possuem prevalências de prescrição menores do que a da dipirona, 62,3% e 47,0% respectivamente.

Entre os medicamentos que necessitam de ajuste de dose pela função renal (Tabela 3), verifica-se que a classe terapêutica com maior prevalência de prescrição é a dos antimicrobianos (n=14, 41,2%), seguida de medicamentos relacionados ao Sistema Cardiovascular e ao Sistema Nervoso Central/Dor com 7 (20,6%) e 6 (17,6%) medicamentos, respectivamente.



Tabela 3. Cem medicamentos mais prescritos nas Unidades de Terapia Intensiva, no período de 2015 a 2019, com sua respectiva avaliação de necessidade de ajuste de dose conforme a função renal. (Conclusão)

Princípio ativo	Prevalência (%)	Ajuste?
Nistatina	5,82	Não
Gluconato de cálcio	5,74	Não
Fitomenadiona	5,57	Não
Fluconazol	5,52	Sim
Dexametasona	5,28	Não
Cianocobalamina	5,21	Não
Metronidazol	5,14	Sim
Ácido valproico	4,95	Não
Gabapentina	4,85	Sim
Losartana	4,83	Não
Óleo mineral	4,32	Não
Cefepima	3,66	Sim
Amitriptilina	3,62	Não
Bicarbonato de sódio	3,32	Não
Clopidogrel	3,30	Não
Aciclovir	3,27	Sim
Atenolol	3,11	Sim
Clonazepam	3,03	Sim
Fosfato de sódio monobásico	2,92	Não
Sulfato de magnésio	2,81	Sim
Sulfato de polimixina B	2,67	Sim
Colagenase	2,62	Não
Oseltamivir	2,60	Sim
Epinefrina	2,45	Não
Glicerina	2,42	Não
Fenobarbital	2,41	Sim
Dobutamina	2,37	Não
Hidralazina	2,25	Não
Clindamicina	2,24	Não
Hidroclorotiazida	2,22	Sim
Dexclorfeniramina	2,20	Não
Acetilcisteína	2,15	Não
Ácido tranexâmico	2,05	Sim
Lamivudina	2,04	Sim
Claritromicina	2,00	Sim
Ácido ascórbico	1,99	Não
Carbamazepina	1,92	Não
Difenidramina	1,90	Não
Polissulfato mucopolissacarídeo	1,88	Não
RHZE	1,85	Sim

RHZE: Isoniazida + Rifampicina + Pirazinamida + Etambutol; SMZ+TMP: Sulfametoxazol+Trimetoprima; Piperac+Tazo: Piperacilina+Tazobactam.

A Tabela 4 apresenta em ordem decrescente a prevalência dos dez medicamentos mais prescritos que demandam ajuste de dose conforme função renal e os seus respectivos dados da avaliação a partir da HSM realizada pelos farmacêuticos clínicos do hospital. A morfina e insulina regular, ambos medicamentos classificados como potencialmente perigosos, foram avaliados pelos farmacêuticos com o valor máximo do escore de risco (HSM=16), dada a gravidade catastrófica de um evento adverso e a alta probabilidade de ocorrência. No outro extremo, a ceftriaxona e o meropenem, ambos medicamentos classificados como antibióticos, foram avaliados com o valor mínimo do escore de risco (HSM=1), dada a menor gravidade e a probabilidade remota de ocorrência de um evento adverso ocasionado pelo não ajuste de dose pela função renal.

A depender do medicamento, de acordo com a *UpToDate*, há diferentes recomendações preconizadas para realização do ajuste de dose. A Tabela 5 apresenta as indicações para os dez medicamentos mais prevalentes, acima citados.

Discussão

Em uma amostra de cem medicamentos mais prevalentemente prescritos nas unidades críticas de um hospital público de ensino, foram identificados 34 que necessitam de ajuste de dose conforme a função renal do paciente. Destes, os dez mais prevalentes foram objeto de revisão de literatura, a fim de verificar possíveis efeitos adversos relacionados ao não ajuste e outras consequências relacionadas ao tratamento. Ademais, cinco farmacêuticos clínicos com experiência prévia em UTI definiram de forma independente a pontuação de gravidade e probabilidade de ocorrência do eventual não ajuste de dose destes dez medicamentos, utilizando o HSM.

Dentre os medicamentos que necessitam de ajuste de dose de acordo com a função renal, a enoxaparina foi o mais prescrito, com probabilidade ocasional de eventos adversos de gravidade catastrófica, tendo obtido escore de 12 na análise pela HSM. Nesse caso, é importante monitorar possíveis sangramentos, acompanhar se há início súbito de dor abdominal (devido a hematomas abdominais), quedas agudas nos valores de hemoglobina, alterações no estado de consciência e hipotensão⁹.

Com escore de igual valor, cloreto de potássio é geralmente prescrito em casos de hipocalemia, tendo como objetivo evitar rabdomiólise e arritmias ventriculares¹⁰, no entanto,

Tabela 4. Dez medicamentos mais prevalentemente prescritos que necessitam de ajuste de dose conforme função renal, e as suas avaliações na *Hazard Score Matrix*.

Medicamento	Prevalência (%)	F1		F2		F3		F4		F5		MED S	MED P	SCORE
		S	P	S	P	S	P	S	P	S	P			
Enoxaparina	46,95	3	4	3	4	3	4	3	3	3	3	3	4	12
Morfina	40,36	4	4	4	4	4	4	2	2	2	2	4	4	16
Insulina regular	39,26	3	4	3	4	4	3	4	2	4	4	4	4	16
Furosemida	32,47	2	2	2	3	2	3	2	3	2	2	2	3	6
Fentanila	27,01	2	3	3	3	2	4	2	3	3	3	2	3	6
Ceftriaxona	17,39	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Meropenem	15,93	1	1	1	2	1	1	3	3	1	1	1	1	1
Cloreto de Potássio	13,88	4	3	4	3	4	3	4	2	4	4	4	3	12
Clonidina	12,36	2	1	2	1	2	1	2	1	2	2	2	1	2
Metoclopramida	12,04	1	1	1	1	2	3	2	3	1	2	1	2	2

F1- farmacêutico 1; F2- farmacêutico 2; F3- farmacêutico 3; F4- farmacêutico 4; F5- farmacêutico 5; S- gravidade; P- probabilidade; MED S- mediana da gravidade; MED P- mediana da probabilidade.



Tabela 5. Recomendações para ajuste de dose dos dez medicamentos mais prevalentes

MEDICAMENTO	Recomendações
Enoxaparina	<p>Para tratamento: CrCl > 50 mL/minuto: ajuste não é necessário CrCl entre 30 e 50 mL/minuto: Ajuste não é necessário. Monitorar possíveis sangramentos. CrCl <30 mL/minuto: 1mg/kg uma vez ao dia.</p> <p>Para profilaxia de tromboembolismo venoso em paciente com trauma de risco moderado a alto: CrCl entre 50 e 60 mL/minuto: realizar 30mg a cada 12 horas, subcutâneo. CrCl entre 30 e 50 mL/minuto: realizar 30mg a cada 12 horas, subcutâneo CrCl < 30 mL/minuto: utilizar outra forma de profilaxia farmacológica, como heparina.</p> <p>Para profilaxia de tromboembolismo venoso (exceto em pacientes com trauma): CrCl < 30 mL/minuto: 20 a 30mg uma vez ao dia.</p>
Morfina	<p>CrCl entre 30 e 60 mL/minuto: Considerar a troca do opioide ou reduzir para 50 a 75% da dose inicial e estender o intervalo das administrações. CrCl entre 30 e 15 mL/minuto: Evitar o uso; ou reduzir para 25 a 50% da dose inicial. CrCl <15 mL/minuto: Evitar completamente o uso.</p>
Insulina regular	<p>CrCl entre 10 a 50 mL/minuto: Administrar 75% da dose usual. Monitorar rigorosamente as taxas de glicemia. CrCl <10 mL/minuto: Administrar 50% da dose usual. Monitorar rigorosamente as taxas de glicemia.</p>
Furosemida	<p>O ajuste de dose é recomendado nos casos em que a CrCl está abaixo de 30 mL/min. Para via oral, doses mais altas podem ser necessárias devido à redução de secreção no túbulo renal. Para infusão contínua, iniciar com 20 mg/hora; se a diurese não for efetiva, repetir a dose em <i>bolus</i> e aumentar a infusão contínua para 40 mg/hora.</p>
Fentanila	<p>Os ajustes são recomendados para a formulação transdérmica. CrCl entre 10 a 50 mL/minuto: Reduzir para 75% da dose usual. CrCl <10 mL/minuto: Reduzir para 50% da dose usual. Para a formulação endovenosa, recomenda-se utilizar doses pequenas e titular conforme resposta analgésica e efeitos adversos.</p>
Ceftriaxona	<p>CrCl >130 mL/minuto: Administrar 2 gramas do fármaco, duas vezes ao dia, para garantir efetividade terapêutica. CrCl <15 mL/minuto: Monitorar rigorosamente a concentração plasmática quando houver uso de dose diária superior a 2 gramas, especialmente se o paciente apresentar disfunção hepática concomitante.</p>
Meropenem	<p>Para o uso recomendado de 1 grama ou 2 gramas a cada 8 horas: CrCl entre 25 e 50 mL/minuto: Reduzir a frequência de administração de 8 em 8 horas (usual) para a cada 12 horas. CrCl entre 10 e 25 mL/minuto: Reduzir para 50% da dose usual, a cada 12 horas. CrCl < 10 mL/minuto: Reduzir para 50% da dose atual, a cada 24 horas.</p>
Cloreto de Potássio	<p>CrCl entre 30 a 60 mL/minuto: Usar cautelosamente, monitorando os níveis de potássio. CrCl < 30 mL/minuto: Recomenda-se reduzir em pelo menos 50% da dose inicial IV, além de usar com cautela. Pela via oral, iniciar pelo limite inferior da faixa de dosagem, principalmente em casos de uso concomitante de medicamentos que aumentam os níveis de potássio.</p>
Clonidina	<p>CrCl < 30 mL/minuto: Iniciar o tratamento com uma dose reduzida, aumentando-a de forma cautelosa com base no monitoramento da pressão arterial e frequência cardíaca.</p>
Metoclopramida	<p>CrCl entre 10 e 60 mL/minuto: Reduzir a dose para 50% da dose diária habitual. CrCl < 10 mL/minuto: Reduzir a dose para 33% (ou menos) da dose diária habitual.</p>

CrCl- clearance de creatinina; mg- miligrama; mL- mililitro.

uma administração inadequada, em casos de hipocalcemia redistributiva, pode causar hipercalemia rebote e cardiotoxicidade, sendo importante monitorar seus efeitos fisiológicos, através de eletrocardiograma e força muscular ¹¹.

Já a morfina e a insulina regular obtiveram escore máximo de 16 na análise pela HSM, demonstrando uma alta probabilidade de ocorrer um problema de gravidade catastrófica, de modo imediato ou dentro de um curto período, quando tais fármacos não possuem as doses ajustadas. Quanto à morfina, sua depuração é semelhante entre pacientes com a função renal normal e alterada,

porém, os metabólitos glicuronídeos acumulam significativamente em pacientes com a função renal reduzida, sendo o M6G, um desses metabólitos, que contribui para a toxicidade do fármaco ¹². Já a necessidade do ajuste de dose da insulina regular em pacientes com disfunção renal se dá por alterações nas condições de depuração do fármaco. Sendo assim, recomenda-se o uso de insulinas com perfil ultrarrápido, pois apresentam um menor risco de hipoglicemia em pacientes com insuficiência renal ¹³.

A interrupção na reabsorção do sódio e o aumento da lesão hipóxica são prováveis fatores para o agravamento da insuficiência



renal aguda nos pacientes em uso de furosemida¹⁴. Tal fármaco apresentou escore 6 na análise de gravidade e probabilidade, o que sugere que os problemas decorrentes do não ajuste de dose são incomuns, porém com maior gravidade. Também é o caso da fentanila, que, em comparação a outros opioides, é considerada um fármaco com menor probabilidade de causar danos tóxicos na insuficiência renal, devido à rápida redistribuição de seus metabólitos, sem atividade farmacológica ou toxicológica, sendo rapidamente excretados^{15,16}. Mesmo assim, recomenda-se a titulação da dose com base na resposta analgésica e efeitos adversos, principalmente se em infusão contínua¹⁷⁻¹⁹, além do monitoramento cauteloso do acúmulo de fármaco no organismo e ajustes bem definidos para formulação transdérmica, por se tratar de um fármaco altamente lipossolúvel²⁰.

Diferentemente dos demais medicamentos prescritos, os ajustes de dose da ceftriaxona e do meropenem também se devem pelo seu impacto na efetividade no tratamento. Ambos obtiveram escore mínimo de 1 na avaliação pela HSM, com probabilidade remota de ocorrer eventos adversos, de gravidade menor, quando não realizado o ajuste de dose. Porém, cabe ressaltar que a matriz utilizada considerou interferências apenas na ocorrência de eventos adversos. A ceftriaxona, por apresentar excreção mista, através da depuração biliar e da depuração renal, sofre alterações mínimas em sua farmacocinética em casos de disfunção renal, devido a mecanismos de compensação²¹. Por outro lado, a excreção do meropenem ocorre majoritariamente pela via renal, podendo reduzir em mais de 60% em pacientes com função renal danificada e em situação crítica, como os analisados no presente estudo²¹⁻²³.

Pouco utilizada na farmacoterapia anti-hipertensiva, apesar de pertencer à classe dos anti-hipertensivos²⁴, a clonidina, requer ajustes de dose justificados pela elevada eliminação renal (de 40 a 60%), e possíveis alterações na sua resposta em pacientes com insuficiência renal grave²⁵. Pela avaliação na HSM, obteve escore 2, demonstrando não ser um medicamento que frequentemente apresenta problemas relacionados ao não ajuste de dose no contexto hospitalar, assim como a metoclopramida. Em relação ao antiemético, a baixa ocorrência de eventos adversos pode estar relacionada à sua excreção por outras vias; sua depuração renal é responsável por cerca de 21% ou menos da depuração plasmática total²⁶. Mesmo assim, a literatura recomenda ajustes de dose, os quais podem ser especialmente importantes em pacientes com histórico de Parkinson, visto que o acúmulo desse medicamento no organismo pode causar efeitos extrapiramidais, como distonia, acatisia e manifestações parkinsonianas²⁶⁻²⁷.

Apesar da extensa literatura sobre o ajuste de dose dos medicamentos com base na função renal do paciente, divergências foram identificadas entre as informações apresentadas nos artigos científicos na *UpToDate* e na avaliação realizada pelos farmacêuticos clínicos. Uma das justificativas para tal fato é devido à HSM considerar apenas a gravidade e a probabilidade de ocorrência de problemas decorrentes do não ajuste de dose. Em alguns casos, como o meropenem e a ceftriaxona, conforme já citado, tal adequação na farmacoterapia faz-se necessária para garantir a efetividade do tratamento. Além disso, apesar da percepção clínica dos farmacêuticos e do preconizado na base de dados utilizada na instituição, em alguns casos, não havia justificativas ou literaturas atuais suficientes para embasar a necessidade de ajuste de dose. Esse foi o caso da morfina, que obteve escore 9 na HSM e possui descrição de ajuste bem estabelecido na *UpToDate*, mas que não foram identificados

estudos que justifiquem tal decisão.

Referente aos pacientes com a função renal alterada, Sukkha e colaboradores²⁸ avaliaram os registros médicos e as intervenções farmacêuticas realizadas durante o período de aproximadamente um ano com 158 pacientes internados em um hospital terciário tailandês, que apresentavam *clearance* de creatinina menor do que 60mL/min ou insuficiência renal aguda na admissão, e estavam em uso de antimicrobiano. Nessa avaliação, verificou-se 190 recomendações sugeridas por farmacêuticos, dentre elas, a redução ou aumento da dose do medicamento, impactando diretamente na farmacoeconomia do hospital, com uma estimativa de aproximadamente 42 euros por intervenção.

Por outro lado, em estudo observacional transversal realizado no Paquistão, com o objetivo de avaliar o conhecimento e percepções de farmacêuticos sobre ajuste de dose renal em pacientes com doença renal crônica, por meio da aplicação da ferramenta *Renal Dosing Questionnaire-13* (RDQ-13), demonstrou-se que embora cerca de 96,3% ($n=270$) dos profissionais participantes considerassem o ajuste de dose relevante para tais pacientes, apenas 44,8% se sentiam confiantes em determinar a dose apropriada para os pacientes, demonstrando uma fragilidade no acesso a informações e a falta de padronização de diretrizes para tal ajuste²⁹.

Somado a isso, há um desafio em determinar a função renal por meio de equações estimadas, dependentes de marcadores endógenos, que podem ter a produção alterada por diferentes variáveis, como dieta, idade e doenças de base³⁰; e dificuldades na determinação da depuração de creatinina em urina de 24 horas, indicando uma lacuna na definição de critérios de ajuste, sem considerar tais variáveis, impedindo uma decisão clínica adequada.

Como limitações desta pesquisa, destaca-se que não foi realizada a avaliação do perfil dos pacientes cujas prescrições foram analisadas, bem como se houve ajuste de dose dos medicamentos em questão, e desfechos clínicos subsequentes, já que o objetivo central foi exclusivamente investigar a demanda por ajuste de dose conforme a função renal dos medicamentos mais frequentemente prescritos. Também não foram apresentados dados de ajuste para quaisquer tipos de diálise; e a análise pela HSM se concentrou apenas na ocorrência de eventos adversos. Ainda, os dados foram obtidos de prescrições de pacientes internados em unidades críticas, que apresentam características particulares, dificultando a generalização dos resultados. Desta forma, justifica-se a necessidade de desenvolvimento de estudos que também abordem pacientes não críticos, bem como analisem o impacto decorrente do não ajuste de dose de medicamentos.

Conclusão

Este estudo revelou a importância crítica do ajuste de dose de medicamentos em pacientes sob cuidados intensivos, especialmente considerando a prevalência de disfunção renal nesta população. Os resultados demonstram que um número significativo de medicamentos comumente prescritos requer adequações para garantir segurança e eficácia terapêutica, destacando o papel essencial dos farmacêuticos clínicos na identificação e prevenção de potenciais riscos. A predominância de classes terapêuticas como antimicrobianos e fármacos cardiovasculares entre os medicamentos que necessitam de

ajuste, reforça a relevância de intervenções farmacológicas mais precisas nessas áreas. Além disso, a utilização de ferramentas de análise de risco, como o método HFMEA e o HSM, oferece uma abordagem estruturada para a avaliação de medicamentos com alto potencial de causar danos, apontando para a necessidade de protocolos robustos e ações preventivas direcionadas.

Esses achados reforçam a necessidade de integrar práticas de ajuste de dose à rotina das UTI, promovendo maior segurança e efetividade no cuidado ao paciente. A colaboração entre médicos e farmacêuticos clínicos é fundamental para garantir um manejo farmacológico que minimize os riscos e potencialize os resultados terapêuticos, especialmente em cenários de comprometimento renal. Nesse cenário, são necessários estudos mais aprofundados sobre o impacto clínico, humanístico e econômico das intervenções farmacêuticas relacionadas ao ajuste de dose de medicamentos.

Fontes de financiamento

Os autores declaram que o estudo não recebeu financiamento para sua realização.

Colaboradores

Concepção do projeto (A.M.M, D.B, I.R, L.F). Análise, interpretação dos dados e redação do manuscrito (D.B, I.R, L.F). Revisão crítica final do manuscrito (A.M.M, I.R). Todos os autores aprovaram a versão final do manuscrito e são responsáveis por todas as informações nele constantes.

Agradecimentos

Os autores agradecem ao Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná pelo fornecimento dos dados analisados e pelos farmacêuticos que responderam à *Hazard Score Matrix* utilizada neste trabalho (Aline de Fátima Bonetti, Fernando Zonzini, Jephesson Alex Floriano dos Santos, Natália Fracaro Lombardi Asinelli, William Lucas Ferreira da Silva).

Declaração de conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses em relação a este artigo.

Referências

1. Hoste EA, Bagshaw SM, Bellomo R, et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Med.* 2015 Aug;41(8):1411-23. doi: 10.1007/s00134-015-3934-7.
2. Preslaski CR, Lat I, MacLaren R, Poston J. Pharmacist contributions as members of the multidisciplinary ICU team. *Chest.* 2013 Nov;144(5):1687-1695. doi: 10.1378/chest.12-1615.
3. Pilau R, Hegele V, Heineck I. Atuação do farmacêutico clínico em unidade de terapia intensiva adulto: uma revisão da literatura. *Rev Bras Farm Hosp Serv Saude.* 2014;5(1):19-24. <http://www.v1.sbrafh.org.br/public/artigos/2014050103000472BR.pdf>.
4. Rahn B, Zonzini FH, Mendes AM. Hospital Medication Review: risk and network analysis. *Rev Bras Farm Hosp Serv Saude.* 2023;14(4):0995. DOI: 10.30968/rbfhss.2023.144.0995.
5. Braga TB, Pfaffenbach G, Weiss DP, et al. Point prevalence of drug prescriptions for elderly and non-elderly inpatients in a teaching hospital. *Sao Paulo Med J.* 2004 Mar 4;122(2):48-52. doi: 10.1590/s1516-31802004000200003.
6. Rasmussen L, Pratt N, Hansen MR, et al. Using the "proportion of patients covered" and the Kaplan-Meier survival analysis to describe treatment persistence. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2018 Aug;27(8):867-871. doi: 10.1002/pds.4582.
7. Mantel-Teeuwisse AK, Klungel OH, Verschuren WM, et al. Comparison of different methods to estimate prevalence of drug use by using pharmacy records. *J Clin Epidemiol.* 2001 Nov;54(11):1181-6. doi: 10.1016/s0895-4356(01)00396-1.
8. DeRosier J, Stalhandske E, Bagian JP, et al. Using Health Care Failure Mode and Effect Analysis: The VA National Center for Patient Safety's Prospective Risk Analysis System. *Jt Comm J Qual Improv.* 2002;28(5):248-267. DOI:10.1016/s1070-3241(02)28025-6.
9. Costa R, Ferreira I, Pedrosa A, et al. A Reflection on the Use of Enoxaparin Based on Three Case Reports. *Eur J Case Rep Intern Med.* 2018;5(12):001000. DOI: 10.12890/2018_001000.
10. Kim GH, Han JS. Therapeutic Approach to Hypokalemia. *Nephron.* 2002;92(1):28-32. DOI: 10.1159/000065374.
11. Kraft MD, Btaiche IF, Sacks GS, Kudsk KA. Treatment of electrolyte disorders in adult patients in the intensive care unit. *Am J Health Syst Pharm.* 2005;62(16):1663-1682.
12. Golan DE. Princípios de Farmacologia - A Base Fisiopatológica da Farmacologia. 3ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014. E-book. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/reader/books/978-85-277-2600-9/epubcfi/6/2%5B%3Bvnd.vst.idref%3Dcover%5D!4/2/2%4051.88>.
13. Neves MDF, Sá JR, Morais LA, et al. Tratamento da Hiperglicemia no Paciente com Diabete Melito e Doença Renal Crônica. *J Bras Nefrol.* 2009;31(1):21-27. https://bjnephrology.org/wp-content/uploads/2019/11/jbn_v31n1s1a05.pdf.
14. Dilken O, Ince C, Kapucu A, et al. Furosemide exacerbated the impairment of renal function, oxygenation and medullary damage in a rat model of renal ischemia/reperfusion induced AKI. *Intensive Care Med Exp.* 2023;11(1):25. DOI:10.1186/s40635-023-00509-3.
15. King S, Forbes K, Hanks GW, et al. A systematic review of the use of opioid medication for those with moderate to severe cancer pain and renal impairment: a European Palliative Care Research Collaborative opioid guidelines project. *Palliat Med.* 2011;25(5):525-552. DOI: 10.1177/0269216311406313.
16. Dean M. Opioids in renal failure and dialysis patients. *J Pain Symptom Manage.* 2004;28(5):497-504. doi:10.1016/j.jpainsymman.2004.02.021.
17. Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, et al; European Palliative Care Research Collaborative (EPCRC); European Association for Palliative Care (EAPC). Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. *Lancet Oncol.* 2012;13(2):e58-e68. doi:10.1016/S1470-2045(12)70040-2.



18. Nemecek BD, Hammond DA. Demystifying drug dosing in renal dysfunction. American Society of Health-System Pharmacists; 2019.
19. Jacobi J, Fraser GL, Coursin DB, et al; Task Force of the American College of Critical Care Medicine (ACCM) of the Society of Critical Care Medicine (SCCM), American Society of Health-System Pharmacists (ASHP), American College of Chest Physicians. Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. *Crit Care Med.* 2002;30(1):119-141. doi:10.1097/00003246-200201000-00020.
20. Niscola P, Scaramucci L, Vischini G, et al. The use of major analgesics in patients with renal dysfunction. *Curr Drug Targets.* 2010;11(6):752-758. doi:10.2174/138945010791170879.
21. Marques FE, de Souza ORP, Bezerra JL, et al. Uso de antibióticos na insuficiência renal: necessidade de ajustes posológicos e doses individualizadas. *Res. Soc. Dev.* 2020;9(11):e94791110567. DOI:10.33448/rsd-v9i11.10567.
22. Gan Y, Meng X, Lei N, et al. Meropenem Pharmacokinetics and Target Attainment in Critically Ill Patients. *Infect Drug Resist.* 2023;16(1):3989-3997. DOI: 10.2147/IDR.S408572.
23. Burger R, Guidi M, Calpini V, et al. Effect of renal clearance and continuous renal replacement therapy on appropriateness of recommended meropenem dosing regimens in critically ill patients with susceptible life threatening infections. *J Antimicrob Chemother.* 2018;73(12):3413-3422. DOI:10.1093/jac/dky370.
24. Katzung BG, Vanderah TW. *Farmacologia básica e clínica.* 15 ed. Porto Alegre: AMGH, 2023. E-book. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9786558040194/>.
25. Clonidine: Drug Information- Plataforma UptoDate.
26. Lehmann CR, Heironimus JD, Collins CB, et al. Metoclopramide kinetics in patients with impaired renal function and clearance by hemodialysis. *Clin Pharmacol Ther.* 1985;37(3):284-289. DOI: 10.1038/clpt.1985.41.
27. Sirota RA, Kimmel PL, Trichtinger MD, et al. Metoclopramide-induced parkinsonism in hemodialysis patients: report of two cases. *Arch Intern Med.* 1986;146(10):2070-2071. DOI:10.1001/archinte.1986.00360220252041.
28. Sukkha S, Rattanavipanon W, Chamroenwit B, et al. Quality assessment and cost saving of renal dosing recommendation by clinical pharmacists at medical wards in Thailand. *International Journal of Clinical Pharmacy*, v. 42, n. 2, p. 610-616, 27 mar. 2020. <https://doi.org/10.1007/s11096-020-01016-1>.
29. Zafar R, Rehman IU, Shah Y, et al. Knowledge, attitude and perceptions of pharmacists regarding renal dose adjustment among chronic kidney disease patients in Pakistan. *J Pharm Policy Pract.* 2023 Sep 19;16(1):102. doi: 10.1186/s40545-023-00606-4.
30. Alikhani R, Pai MP. Reconsideration of the current models of estimated kidney function-based drug dose adjustment in older adults: The role of biological age. *Clin Transl Sci.* 2023 Nov;16(11):2095-2105. doi: 10.1111/cts.13643.

