

## Potenciais interações medicamentosas relacionadas ao uso de antimicrobianos em pacientes hospitalizados em hemodiálise

Pryscila Rodrigues MOREIRA<sup>1</sup> , Leonardo Teodoro de FARIAS<sup>1</sup> , Cristiane Cabrera dos SANTOS<sup>1</sup> , Elza Aparecida DOMINGUES<sup>2</sup> 

<sup>1</sup>Residência Multiprofissional em Saúde – Atenção ao Paciente Crítico, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul; <sup>2</sup>Serviço de Farmácia Clínica, Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul

Autor correspondente: Moreira PR, pryscila4010@hotmail.com

Submetido em: 28-08-2022 Reapresentado em: 09-11-2022 Aceito em: 10-11-2022

Revisão por pares: revisores cegos

### Resumo

**Objetivo:** avaliar a prevalência, gravidade e principais consequências clínicas das potenciais interações medicamentosas (IMs) relacionadas a antimicrobianos em pacientes em hemodiálise internados em um hospital universitário. **Métodos:** Trata-se de um estudo observacional e retrospectivo, conduzido em um hospital universitário da região Centro-Oeste, a amostra foi constituída de pacientes adultos em uso de terapia antimicrobiana e submetidos a terapia renal substitutiva. Foram verificadas as IMs em prescrições médicas, durante um período de 7 dias, utilizando a base de dados Micromedex®. **Resultados:** Foram incluídos 85 pacientes no estudo e analisadas 595 prescrições. Quanto à doença renal, 30 (35,3%) dos pacientes foram submetidos a hemodiálise devido lesão renal aguda, 45 (53%) devido a doença renal crônica e em 10 (11,7%) não foi possível verificar o tipo de doença renal em virtude da falta de informações em prontuários. Identificou-se ao menos uma IM em 29,6% das prescrições. Ao todo foram encontradas 499 interações, 301 (60,3%) importantes, 149 (29,9%) moderadas e 49 (9,8%) contraindicações. Em relação aos possíveis eventos adversos relacionados às interações contraindicadas 25 (51,0%) foram relacionadas ao aumento de evento hipertensivo e 8 (16,3%) à cardiotoxicidade. Os antimicrobianos mais envolvidos nas possíveis IMs foram fluconazol (98,76% dos antifúngicos), ciprofloxacino (79,4% das quinolonas) e linezolida (oxazolidonas). As interações mais frequentes foram: linezolida e norepinefrina (contraindicada), ciprofloxacino e insulina (importante), fluconazol e fentanil (importante), fluconazol e omeprazol (moderada). **Conclusão:** A maioria das potenciais IMs identificadas foram graves e houve alto percentual de IMs contraindicadas. Os principais potenciais eventos adversos foram relacionados ao sistema cardiovascular. Esses achados reforçam a importância do conhecimento das possíveis IMs relacionadas a antimicrobianos em pacientes em hemodiálise, seus possíveis eventos adversos e manejo correspondente.

**Palavras chave:** Insuficiência renal; Diálise renal; Segurança do paciente; Efeitos colaterais e reações adversas relacionados a medicamentos.

## Potential drug interactions related to antimicrobials use in hospitalized patients on hemodialysis

### Abstract

**Objective:** to evaluate the prevalence, severity and main clinical consequences of potential drug interactions (DIs) related to antimicrobials in hemodialysis patients admitted to a university hospital. **Methods:** This is an observational and retrospective study, conducted in a university hospital in the Midwest region, the sample consisted of adult patients using antimicrobial therapy and undergoing renal replacement therapy. DIs were verified in medical prescriptions, during a period of 7 days, using the Micromedex® database. **Results:** 85 patients were included in the study and 595 prescriptions were analyzed. As for kidney disease, 30 (35.3%) of the patients underwent hemodialysis for acute kidney injury, 45 (53%) for chronic kidney disease and in 10 (11.7%) it was not possible to verify the type of kidney disease due to lack of information in the charts. At least one DI were identified in 29.6% of prescriptions. In all, 499 interactions were found, of which 301 (60.3%) were important, 149 (29.9%) were moderate and 49 (9.8%) were contraindications. Regarding possible adverse events related to contraindicated interactions, 25 (51.0%) were related to an increase in hypertensive events and 8 (16.3%) to cardiotoxicity. The antimicrobials most involved in possible DI were fluconazole (98.76% of antifungals), ciprofloxacin (79.4% of quinolones) and linezolid (oxazolidones). The most frequent interactions were: linezolid and norepinephrine (contraindicated), ciprofloxacin and insulin (important), fluconazole and fentanyl (important), fluconazole and omeprazole (moderate). **Conclusion:** Most of the potential DIs identified were serious and there was a high percentage of contraindicated DIs. The main potential adverse events were related to the cardiovascular system. These findings reinforce the importance of knowing the possible antimicrobial-related DIs in hemodialysis patients, their possible adverse events and corresponding management.

**Key words:** Renal insufficiency; Renal dialysis; Patient safety; Drug-related side effects and adverse reactions.



## Introdução

Pacientes com doença renal crônica (DRC), tem maior probabilidade de manifestarem um problema relacionado a medicamento (PRM), e as interações medicamentosas (IMs) estão entre os PRMs mais identificados nesse perfil de paciente<sup>1</sup>.

As IMs ocorrem quando o efeito de um fármaco é modificado farmacocinética ou farmacodinamicamente por outro fármaco<sup>2</sup>. As RAMs são consideradas uma resposta nociva e não intencional a um medicamento, que ocorre em doses usualmente utilizadas<sup>3</sup>. As IMs podem ocasionar a manifestação de RAMs do tipo "F" devido a uma falha inesperada da terapia, induzida pela modificação do efeito do fármaco<sup>4</sup>.

O estágio da DRC, as comorbidades associadas e a polifarmácia, estão diretamente relacionadas ao risco de IMs e, conseqüentemente, a manifestação de RAMs<sup>1,5</sup>. As IMs e RAMs são importantes problemas de saúde pública que ameaçam a segurança do paciente no ambiente hospitalar e são responsáveis por significativa morbimortalidade em todo o mundo, além de onerar os sistemas de saúde<sup>6,7</sup>.

As condições que afetam a estrutura e função dos rins podem ser agudas ou crônicas. A lesão renal aguda (LRA) é caracterizada pela redução abrupta da função renal, enquanto que, na doença renal crônica (DRC) essas alterações estão presentes por mais de três meses<sup>8,9</sup>. Pacientes idosos que desenvolvem LRA sofrem frequentemente mais hospitalizações e possuem maiores chances de desenvolver estágios mais graves da DRC e comorbidades associadas que levam ao uso de inúmeros medicamentos<sup>10</sup>.

Pacientes com a taxa de filtração glomerular (TFG) reduzida manifestam maiores riscos de desenvolverem infecções, e a taxa de incidência de infecção aumenta conforme a gravidade da DRC. Entre as infecções mais relevantes na DRC estão infecções do trato respiratório inferior, do trato urinário e seps<sup>11</sup>.

Em muitos casos, devido a quadros de infecções nesse perfil de pacientes, uso de antibióticos é requerido. Como a maioria desses medicamentos possui eliminação renal e alguns são nefrotóxicos, os mesmos podem estar associados a RAMs graves nesses pacientes<sup>12</sup>. Um estudo que avaliou a prevalência de potenciais IMs envolvendo antimicrobianos e outros medicamentos padronizados em um hospital, identificou que 19,7% dos antimicrobianos da unidade estavam envolvidos em potenciais IMs clinicamente relevantes<sup>13</sup>.

No mundo, estima-se que a DRC afete mais de 10% da população<sup>14</sup>, e no Brasil, o último inquérito brasileiro de diálise crônica, revelou que as taxas estimadas de incidência e prevalência de pacientes em diálise continuam crescendo<sup>15</sup> e, com isso conseqüentemente, também o uso de antimicrobianos, o que propicia o surgimento de potenciais IMs que envolvem essa classe de medicamentos. Dessa forma, os objetivos desse estudo foram: descrever a prevalência, gravidade e principais conseqüências clínicas de potenciais IMs relacionadas a antimicrobianos, encontradas na base de dados Micromedex®, e o perfil demográfico e clínico de pacientes em hemodiálise (HD) internados em um hospital universitário da região Centro-Oeste.

## Métodos

Estudo observacional e retrospectivo, realizado em um hospital universitário da região Centro-Oeste. A amostra foi constituída de pacientes internados nas unidades: clínica médica, clínica cirúrgica I, pronto atendimento adulto, doenças infecto parasitárias, unidade de terapia intensiva adulto e unidade coronariana, em uso de terapia antimicrobiana e submetidos a terapia renal substitutiva no período de janeiro a agosto de 2017.

Para a realização da coleta dos dados, foi verificado no setor de HD a relação de pacientes internados que realizaram HD no período de janeiro a agosto de 2017. A partir desta relação, foram excluídos os pacientes menores de 18 anos, aqueles para os quais os antimicrobianos não estavam prescritos e os que não dispunham em prontuário de todas as informações necessárias para o estudo.

A coleta de dados foi realizada manualmente por meio do preenchimento de um formulário previamente elaborado pelos pesquisadores. Coletaram-se os dados de todos os pacientes internados no período supracitado e que obedeciam aos critérios de inclusão. Foram coletadas variáveis de estudo referentes a um período de 7 dias consecutivos. O primeiro dia considerado, foi aquele em que foi realizada a hemodiálise e administrado ao menos um antimicrobiano. Para os pacientes com internação superior a 30 dias, foram coletados dados de 7 dias para cada período de 30 dias.

As variáveis coletadas foram: características sociodemográficas e clínicas que por sua vez incluíram a) gênero (masculino e feminino) b) idade (medida em anos), c) (doença de base e comorbidades) e variáveis farmacológicas referentes a (todos os medicamentos prescritos). As variáveis sociodemográficas e clínicas foram coletadas em um único momento, enquanto as farmacológicas foram coletadas mediante análise da prescrição diária referente aos 7 dias de acompanhamento.

Posteriormente, os dados foram separados em dois grupos: características sociodemográficas/clínicas e farmacológicas, e para melhor organização, digitados em planilhas distintas no Microsoft Excel® 2013. Para as características farmacológicas foram elaboradas 7 planilhas, cada uma referente a um dia de acompanhamento. As potenciais IMs foram verificadas pelo farmacêutico usando a base de dados Micromedex®<sup>16</sup>. Essa base de dados classifica as potenciais IMs conforme o nível de gravidade em quatro grupos: A) Contraindicadas- o uso concomitante dos medicamentos é contraindicado; B) Importante- oferece risco à vida e/ou requer intervenção para minimizar ou prevenir eventos adversos graves; C) Moderadas- pode provocar exacerbação da condição do paciente e/ou requer alteração no tratamento; D) Secundárias- a interação tem efeitos clínicos limitados, em geral não são necessárias alterações no tratamento<sup>16</sup>.

Realizou-se uma análise individual, na qual todos os medicamentos prescritos diariamente para cada paciente foram cruzados entre si. Nessa etapa, foram obtidas todas as potenciais IMs cadastradas na base de dados, sendo selecionadas somente as que envolviam os antimicrobianos.

Foram coletadas as potenciais IMs moderadas, importantes e contraindicadas. As secundárias foram excluídas da pesquisa. Para cada interação, coletaram-se as principais conseqüências clínicas, bem como foram descritos os manejos clínicos propostos pela base de dados. Esses dados foram armazenados em planilha do software Microsoft Excel® 2013 para posterior análise estatística.

Os dados foram analisados no software SPSS versão 20.0 ano 2011 (*Statistical Package for the Social Sciences 20.0*) e 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 prova de Shapiro-Wilks foi utilizada para analisar a normalidade das variáveis. Para comparar as alterações nas variáveis entre o primeiro dia do estudo e o sétimo dia, foi utilizada a prova T de Student pareada ou Wilcoxon para variáveis quantitativas, conforme a normalidade, e o test McNemar para as qualitativas. Foi considerado como diferença estatisticamente significativa valores de  $p < 0,05$ .

Esse estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, de acordo com o parecer 2.355.479, e pela Gerência de Ensino e Pesquisa do Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian.

## Resultados

No período de janeiro a agosto de 2017, 120 pacientes foram submetidos a HD, dentre esses 99 (82,5%) usaram algum antimicrobiano, dos quais, foram excluídos 14 devido à ausência de dados. Dessa forma, foram incluídos 85 pacientes que atenderam aos critérios de inclusão para análise das IMs. Desses, 51 (60,0%) tinham idade  $\geq 60$  anos e 34 (40,0%) tinham entre 18-59 anos, a idade média foi de  $61,2 \pm 15,2$  anos. Houve predomínio do sexo masculino ( $n=53$ ; 62,4%). Quanto as enfermidades, 56 (65,9%) dos pacientes eram hipertensos ou diabéticos e 37 (66,1%) desses possuíam ambas enfermidades. Quanto à doença renal, 30 (35,3%) foram submetidos a HD devido a LRA, 45 (53%) devido a DRC e para 10 (11,7%) pacientes não foi possível identificar a razão, em virtude da falta de informações em prontuários.

Ao fim do estudo foram analisadas 595 prescrições. Identificou-se ao menos uma potencial IM relacionada a antimicrobianos em 176 (29,6%) das prescrições e 38 (44,7%) dos pacientes no decorrer dos 7 dias. Ao todo foram encontradas 499 potenciais IMs relacionadas aos antimicrobianos, sendo 301 (60,3%) importantes, 149 (29,9%) moderadas e 49 (9,8%) contraindicações. A frequência e gravidade das potenciais IMs identificadas ao longo dos 7 dias estão descritas

na tabela 1. A média de potenciais IMs por dia foi de  $71,3 \pm 5,8$ . No primeiro dia de acompanhamento, 28,2% dos pacientes apresentaram ao menos uma IM, enquanto esse valor foi de 32,9% no último dia, havendo assim um aumento de 4,7%,  $p=0,523$ .

**Tabela 1.** Frequência das possíveis interações medicamentosas de acordo com a gravidade no período de 7 dias.

Dia	Severidade da interação			Total de IM
	IM contraindicada	IM importante	IM moderada	
1	6 (8,6%)	44 (62,8%)	20 (28,6%)	70(14,0%)
2	3 (4,2%)	48 (66,6%)	21 (29,2%)	72 (14,4%)
3	8 (11,9%)	41 (61,2%)	18 (26,9%)	67 (13,4%)
4	7 (9,1%)	47 (61,0%)	23 (29,9%)	77 (15,4%)
5	7 (10,9%)	36 (56,2%)	21 (32,8%)	64 (12,8%)
6	7 (10,4%)	39 (58,2%)	21 (31,3%)	67 (13,4%)
7	11 (13,4%)	46 (56,1%)	25 (30,5%)	82 (16,4%)
Total	49 (9,8%)	301 (60,3%)	149 (29,9%)	499 (100%)

Em relação aos eventos adversos, 39 (26,2%) das potenciais IMs moderadas estavam relacionadas ao aumento da biodisponibilidade do omeprazol, seguido do risco de hipoglicemia em 25 (16,8%). Nas potenciais IMs importantes, a maior prevalência foi o prolongamento do intervalo QT e arritmias 101 (33,6%), seguido de hipoglicemia ou hiperglicemia em 37 (12,3%) conforme detalhado na tabela 2.

A tabela 3 descreve os possíveis eventos adversos relacionados às contraindicações identificadas nesse estudo, 25 (51,0%) dessas potenciais IMs foram relacionadas ao aumento de evento hipertensivo e 8 (16,3%) à cardiotoxicidade. Em 10 (20,4%) dessas IMs a base de dados utilizada indicou contraindicação absoluta na associação desses fármacos (linezolida e metildopa, linezolida e tramadol, fluconazol e domperidona, fluconazol e haloperidol). Ressalta-se que a potencial IM entre linezolida e metildopa (contraindicação absoluta) foi identificada em cinco dias de acompanhamento para determinado paciente.

**Tabela 2.** Frequência dos possíveis eventos adversos das IMs importantes no período de 7 dias.

Evento adverso	Dia							Total n(%)
	1 n(%)	2 n(%)	3 n(%)	4 n(%)	5 n(%)	6 n(%)	7 n(%)	
Prolongamento QT e arritmias	16(15,8%)	15(14,8%)	13(12,9%)	17(16,8%)	11(10,9%)	14(13,9%)	15(14,8%)	101(33,6%)
Alteração de glicemia	6(16,2%)	6(16,2%)	4(10,8%)	5(13,5%)	4(10,8%)	6(16,2%)	6(16,2%)	37(12,3%)
Miopatia e rabdomiólise	3(9,1%)	6(18,2%)	5(15,1%)	6(18,2%)	4(12,1%)	4(12,1%)	5(15,1%)	33(10,9%)
Toxicidade por fentanil	7(23,3%)	6(20,0%)	5(16,7%)	3(10,0%)	3(10,0%)	3(10,0%)	3(10,0%)	30(10%)
Varição na concentração do fármaco não antimicrobiano	2(9,5%)	4(19,0%)	4(19,0%)	3(14,3%)	3(14,3%)	3(14,3%)	2(9,5%)	21(6,9%)
Síndrome serotoninérgica	1(5,0%)	3(15,0%)	2(10,0%)	3(15,0%)	4(20,0%)	3(15,0%)	4(20,0%)	20(6,6%)
Toxicidade por tramadol	3(18,8%)	3(18,8%)	1(6,2%)	2(12,5%)	2(12,5%)	2(12,5%)	3(18,8%)	16(5,3%)
Oto e nefrotoxicidade	1(7,1%)	2(14,3%)	4(28,6%)	2(14,3%)	1(7,1%)	1(7,1%)	3(21,4%)	14(4,7%)
Nefrotoxicidade	-	1(11,1%)	2(22,2%)	2(22,2%)	2(22,2%)	1(11,1%)	1(11,1%)	9(3,0%)
Diminuição da concentração de fentanil	3(37,5%)	1(12,5%)	1(12,5%)	1(12,5%)	1(12,5%)	1(12,5%)	-	8(2,7%)
Toxicidade por morfina	1(20,0%)	1(20,0%)	-	1(20,0%)	-	-	2(40,0%)	5(1,7%)
Diminuição concentração de tramadol	-	-	-	1(33,3%)	1(33,3%)	-	1(33,3%)	3(0,9%)
Concentração diminuída de efavirenz	-	-	-	1(50,0%)	-	1(50%)	-	2(0,6%)
Crise hipertensiva	1(100%)	-	-	-	-	-	-	1(0,3%)
Anemia megaloblástica e pancitopenia	-	-	-	-	-	-	1(100%)	1(0,3%)
Total	44(14,6%)	48(15,9%)	41(13,6%)	47(15,6%)	36(12,0%)	39(13,0%)	46(15,3%)	301(100%)



**Tabela 3.** Frequência dos possíveis eventos adversos das IMs contraindicadas no período de 7 dias.

Evento adverso	Dia							Total n(%)
	1 n(%)	2 n(%)	3 n(%)	4 n(%)	5 n(%)	6 n(%)	7 n(%)	
Aumento de efeitos hipertensivos	2(8%)	1(4,0%)	3(12,0%)	4(16,0%)	5(20,0%)	4(16,0%)	6(24,0%)	25(51,0%)
Cardiotoxicidade	-	-	3(37,5%)	2(25%)	1(12,5%)	1(12,5%)	1(12,5%)	8(16,3%)
Crise hipertensiva	1(16,7%)	1(16,7%)	2(33,3%)	1(16,7%)	-	-	1(16,7%)	6(12,2%)
Prolongamento do intervalo QT	2(66,7%)	1(33,3%)	-	-	-	-	-	3(6,1%)
Síndrome serotoninérgica	-	-	-	-	1(33,3%)	1(33,3%)	1(33,3%)	3(6,1%)
Síndrome serotoninérgica ou toxicidade por opioide	-	-	-	-	-	1(50,0%)	1(50,0%)	2(4,1%)
Sedação excessiva	1(100%)	-	-	-	-	-	-	1(2,0%)
Aumento da exposição ao haloperidol e prolongamento QT	-	-	-	-	-	-	1(100%)	1(2,0%)
Total	6(12,2%)	3(6,1%)	8(16,3%)	7(14,3%)	7(14,3%)	7(14,3%)	11(22,4%)	49(100%)

No que se refere ao perfil medicamentoso, verificou-se que a média de antimicrobianos prescritos por paciente diminuiu no decorrer dos 7 dias, de  $2,5 \pm 1,5$  no primeiro dia (mínimo = 1, máximo = 8), para média de  $1,9 \pm 1,9$  no último dia analisado (mínimo = 1, máximo = 7), diminuição na média de  $0,7 \pm 1,5$ ,  $p=0,000$ . Sepse foi a principal indicação para o uso de antimicrobiano nos pacientes avaliados, correspondendo a 29 (34,1%).

As classes de antimicrobianos mais prescritas no primeiro dia foram carbapenêmicos 29 (13,2%) e penicilinas 23 (10,5%), e no sétimo dia carbapenêmicos 27 (17,3%) e lipopeptídeos 17 (10,9%). Já as classes de antimicrobianos mais prevalentes nas IMs ao longo dos 7 dias foram: antifúngicos 162 (28,6%), seguido das fluoroquinolonas 97 (17,1%) e oxazolidinona 76 (13,4%) (tabela 4). Os medicamentos dessas classes mais envolvidos nas IMs foram fluconazol (98,76% dos antifúngicos), ciprofloxacino (79,4% das quinolonas) e linezolida (oxazolidinonas).

**Tabela 4.** Perfil de antimicrobianos prescritos no primeiro e sétimo dia relacionados ao total de interações medicamentosas no período de 7 dias.

Classe	ATM		IM
	Dia 1 - n (%)	Dia 7 - n (%)	Total - n (%)
Aminoglicosídeos	16(7,3%)	11(7,1%)	27 (4,8%)
Antifúngicos	20(9,1%)	13(8,3%)	162 (28,6%)
Antimicobacterianos	2(0,9%)	2(1,3%)	40 (7,1%)
Antiparasitários	2(0,9%)	2(1,3%)	-
Antirretrovirais	10(4,6%)	6(3,8%)	32 (5,6%)
Antivirais	7(3,2%)	4(2,6%)	-
Carbapenêmicos	29(13,2%)	27(17,3%)	-
Cefalosporinas	16(7,3%)	4(2,6%)	-
Daptomicina	3(1,4%)	3(1,9%)	5 (0,9%)
Fluoroquinolonas	9(4,1%)	6(3,8%)	97(17,1%)
Glicopeptídeo	21(9,6%)	16(10,3%)	16 (2,8%)
Lipopeptídeos	21(9,6%)	17(10,9%)	-
Lincosamidas	8(3,7%)	3(1,9%)	-
Macrolídeos	11(5,0%)	4(2,6%)	33 (5,8%)
Nitroimidazolico	4(1,8%)	5(3,2%)	45 (7,9%)
Oxazolidinonas	4(1,8%)	6(3,8%)	76 (13,4%)
Penicilinas	23(10,5%)	14(9,0%)	5 (0,9%)
Pirimetamina	2(0,9%)	2(1,3%)	1 (0,2%)
Sulfonamida	8(3,7%)	8(5,1%)	28 (4,9%)
Tigeciclina	3(1,4%)	3(1,9%)	-
Total	219(100%)	156(100%)	567 (100%)

As potenciais IMs mais frequentes durante os 7 dias de acompanhamento foram: linezolida e norepinefrina (contraindicada), ciprofloxacino e insulina (importante), fluconazol e fentanil (importante), fluconazol e omeprazol (moderada) conforme descrito na figura 1.

## Discussão

No presente estudo, o perfil sociodemográfico observado foi semelhante a um estudo realizado em pacientes ambulatoriais com doença renal crônica, no qual houve predomínio do sexo masculino (54,7%), de idosos (69,4%), e as comorbidades mais prevalentes, hipertensão (68,5%) e diabetes (31,9%)<sup>17</sup>. Igualmente, um estudo nigeriano realizado com pacientes renais crônicos atendidos em um hospital terciário, sendo aproximadamente 70 % com DRC estágio 5 (TFG < 5 mL/min) encontrou uma alta prevalência de pacientes do sexo masculino (66,7%) e de comorbidades como hipertensão (HAS) (83,7%) e diabetes (DM) (31,7%)<sup>18</sup>. Esses dados podem ser justificados devido ambas doenças serem as principais causas da doença renal crônica e ao estilo de vida masculino mais propenso ao tabagismo, uso de álcool, e evasão dos serviços de saúde<sup>18</sup>.

Identificou-se que quase um terço das prescrições continham ao menos uma potencial IM relacionada aos antimicrobianos. Um estudo realizado em uma unidade de nefrologia de um hospital terciário que objetivou avaliar IMs em pacientes com DRC, 60% deles com internação superior a 5 dias, identificou prevalência de IM de 78,5%, 541 possíveis IMs foram detectadas, 56,6% moderadas, 24,0% secundárias, 13,9% importantes e 5,5% contraindicações<sup>19</sup>. A prevalência de potenciais IMs encontrada em nosso estudo foi menor principalmente por termos avaliado somente interações que envolviam antimicrobianos e pelo fato de que, devido a relevância clínica, foram excluídas as interações secundárias.

O perfil das interações que encontramos nesse estudo foi predominantemente de potenciais IMs importantes, ao contrário de outros estudos cujas IMs mais frequentes foram as moderadas<sup>19,20</sup>.

Um estudo que avaliou os medicamentos utilizados e as possíveis IMs, em pacientes em hemodiálise em nível ambulatorial, identificou uma prevalência de IM em 56,9% dos pacientes, totalizando 112 IMs, 49,1% de IMs moderadas, 27,6% importantes e 1,7% contraindicações<sup>21</sup>. A alta prevalência de potenciais IMs importantes e contraindicadas identificada em nosso estudo, pode ser justificada pelo perfil de medicamentos prescritos, já que se tratavam de pacientes internados a maioria em uso de múltiplos medicamentos, incluindo antibióticos de amplo espectro devido a sepse.

**Figura 1.** Interações mais frequentes ao longo dos 7 dias, gravidade, evento adverso e manejo.

Pares de medicamentos	Gravidade <sup>1</sup>	Evento adverso <sup>1</sup>	Manejo <sup>1</sup>
Ciprofloxacino e Insulina	Importante	Alteração de glicemia	Monitorar o nível de glicose. Ajustar a dose da insulina conforme indicado. Em caso de hipoglicemia, iniciar terapia apropriada e interromper a fluoroquinolona.
Fluconazol e Fentanil	Importante	Toxicidade por fentanil	Monitorar quanto aos efeitos adversos (sedação e depressão respiratória).
Fluconazol e Omeprazol	Moderada	Concentração aumentada de omeprazol	Considerar ajuste do omeprazol em caso de síndrome de Zollinger-Ellison. Monitorar quanto aos efeitos adversos aumentados do omeprazol (enzimas hepáticas elevadas, dor de cabeça, diarreia, dor abdominal)
Fluconazol e Midazolam	Moderada	Sedação excessiva e efeitos hipnóticos prolongados	Considerar reduzir dose do midazolam e monitorar toxicidade aumentada do mesmo (sedação excessiva e efeitos hipnóticos prolongados)
Metronidazol e Ondansetrona	Importante	Prolongamento do intervalo QT (torsades de pointes)	Pacientes suscetíveis podem necessitar de monitoramento eletrocardiográfico
Sulfametoxazol + trimetoprima e Insulina	Moderada	Hipoglicemia	Monitorar os níveis de glicose e ajustar dose de insulina
Linezolida e Fentanil	Importante	Efeitos opióides e síndrome serotoninérgica	Se possível substituir opioide serotoninérgicos (fentanil) por não serotoninérgicos (morfina). Monitorar quanto a sintomas de síndrome serotoninérgica. Caso ela se desenvolva fornecer cuidados de suporte.
Linezolida e Norepinefrina	Contraindicada	Aumento dos efeitos hipertensivos	As doses iniciais de norepinefrina devem ser reduzidas e subsequentemente tituladas para atingir a resposta desejada.
Linezolida e Insulina	Moderada	Hipoglicemia	Monitorar o nível de glicose. Podem ser necessárias doses mais baixas de insulina.
<sup>1</sup> Micromedex®			

Em relação aos eventos adversos das potenciais IMs importantes predominantes nesse estudo, constatou-se que a maior prevalência foi o prolongamento do intervalo QT, pela interação entre metronidazol e ondansetrona. Um estudo que teve como intuito avaliar as IMs e o prolongamento do intervalo QT em uma Unidade de Terapia Intensiva (UTI), identificou que uma das principais IMs farmacocinéticas responsáveis por esse evento adverso (EA) também foi a associação entre o metronidazol e a ondansetrona (18,2%), entretanto, esse mesmo estudo concluiu que as principais IMs associadas ao prolongamento do intervalo QT são de origem farmacodinâmica, envolvendo o bloqueio dos canais de potássio, através de medicamentos como: ondansetrona, metoclopramida, ciprofloxacina e amiodarona<sup>22</sup>. Esse estudo também abrangeu pacientes que não possuíam doença renal e não especificou se havia pacientes em HD, de maneira que possíveis EAs poderiam ser potencializados nesse perfil de pacientes, já que as concentrações séricas de fármacos ou metabólitos contribuintes para esse EA poderiam ser aumentadas devido a excreção reduzida<sup>23</sup>. O ajuste adequado de dose e a monitorização eletrocardiográfica, poderiam ser utilizados como estratégia para a prevenção do prolongamento do intervalo QT e arritmias em pacientes suscetíveis<sup>23</sup>.

Em relação aos potenciais EA ocasionados pelas combinações contraindicadas destacaram-se aumento do efeito hipertensivo (linezolida e noradrenalina), cardiotoxicidade e crise hipertensiva (linezolida e metildopa). Ressalta-se que o manejo proposto para o aumento de efeito hipertensivo é a titulação da noradrenalina segundo os níveis pressóricos do paciente<sup>16</sup>, já para o efeito adverso crise hipertensiva ocasionado pela interação (linezolida e metildopa), a base de dados utilizada nesta pesquisa propôs contraindicação absoluta, ou seja, não há manejo para essa interação<sup>16</sup>.

Outros potenciais EA prevalentes em nosso estudo foram alteração de glicemia e miopatia/rabdomiólise. Um estudo que avaliou a incidência de IMs envolvendo diversos medicamentos em pacientes

jovens e idosos atendidos na emergência de um hospital terciário no Caribe, encontrou resultados parcialmente similares aos nossos, foi identificado uma alta incidência de IMs graves que cursavam com sangramento (41,9%), e rabdomiólise (22,4%)<sup>24</sup>. Do mesmo modo, outro estudo que avaliou as potenciais IMs que envolviam todos os medicamentos prescritos no terceiro dia de internação de pacientes em uma UTI, utilizando 3 bases de dados distintas, concluiu que os possíveis EA das IMs importantes e contraindicadas mais frequentes foram: cardiotoxicidade e prolongamento do intervalo QT, depressão respiratória, hemorragia e também miopatia/rabdomiólise<sup>25</sup>, dados similares aos achados do nosso estudo, a pesar de, temos incluído apenas IM que envolviam antimicrobianos.

No tocante ao perfil de antimicrobianos prescritos a maior prevalência no primeiro e no sétimo dia foi de carbapenêmicos, no entanto não foram observadas potenciais IMs nessa classe. As principais classes relacionadas as potenciais IMs foram antifúngicos, fluoroquinolona e oxazolidonas. Observou-se também que apesar da redução do número de antimicrobianos prescritos no último dia, em relação ao primeiro, houve um aumento da prescrição das classes de antimicrobianos mais relacionadas a IMs, o que pode justificar o aumento de IMs no último dia em relação ao primeiro. Um estudo realizado em pacientes internados em uma UTI de um hospital terciário, encontrou resultados semelhantes ao nosso estudo, IMs envolvendo o fluconazol, linezolida associada a IMs contraindicadas e metronidazol a IMs graves, esse estudo assim como o nosso, demonstrou alta prevalência de EA associados ao sistema cardiovascular<sup>26</sup>.

De acordo com um estudo realizado em uma UTI de um hospital universitário, os antibióticos são a segunda classe mais prescrita na unidade (10,61%), perdendo apenas para a reposição eletrolítica (25,19%)<sup>27</sup>. Isso reforça a necessidade do conhecimento, identificação e acompanhamento das potenciais IMs relacionadas a essa classe, de forma a evitar EA futuros que possam prejudicar o tratamento ou colocar em risco a segurança dos pacientes nas instituições hospitalares.

Nesse estudo realizado em uma UTI, as interações envolvendo fluconazol e fentanil e fluconazol e omeprazol estavam entre as mais relevantes<sup>27</sup>, assim como identificado em nosso estudo. O fluconazol inibe o complexo enzimático do citocromo P450-3A4 (CYP4503A4), responsável pela biotransformação do fentanil, dessa forma há um aumento dos níveis séricos desse fármaco, o que proporciona maior risco de EAs e hiper seditação. Ressalta-se que a possibilidade da manifestação dessa IM, é maior a partir de 120 horas de internação<sup>28</sup>.

Dentre as interações mais frequentes identificadas no presente estudo, ressalta-se a associação entre ciprofloxacino e insulina. Igualmente, um estudo realizado em pacientes hipertensos internados em uma unidade hospitalar na Índia, encontrou resultados semelhantes, o medicamento mais associado a IMs foi a insulina (33,96%), e a interação mais detectada, também foi ciprofloxacino e insulina<sup>29</sup>.

Da mesma forma, uma coorte encontrou associação entre disglucemia e o uso de fluoroquinolonas em pacientes diabéticos. Destaca-se que os pacientes que sofriam de doença renal crônica e aqueles tratados concomitantemente com hipoglicemiantes foram mais vulneráveis a alterações na homeostase da glicose<sup>30</sup>. Dados que reforçam a necessidade do monitoramento dos níveis plasmáticos de glicose nos pacientes em HD, quando em uso de antimicrobianos da classe das fluoroquinolona, uma vez que a maioria desses pacientes são portadores de doenças crônicas como hipertensão e diabetes e possuem condições clínicas que favorecem as interações<sup>31</sup>.

A maioria dos pacientes nesse estudo corresponderam ao sexo masculino, eram hipertensos ou diabéticos e possuíam DRC. Em relação as potenciais IMs identificadas, a maioria foi classificada como importante pela base de dados. Os principais EA relacionados as potenciais IMs moderadas foram o aumento da biodisponibilidade do omeprazol do risco de hipoglicemia, nas potenciais IMs importantes as maiores prevalências foram o prolongamento do intervalo QT e arritmias e também hipo ou hiperglicemia, já para as contraindicações destacou-se os eventos hipertensivos. A classe de antimicrobianos mais prescrita foram os carbapenêmicos, porém a mais envolvida nas potenciais IMs foram os antifúngicos.

O número de potenciais IMs relacionadas a antimicrobianos em pacientes em HD está associado as comorbidades dos pacientes, medicamentos prescritos e principalmente à classe de antimicrobiano em uso, visto que a classe de antimicrobiano mais prescrita neste estudo não estava relacionada a IMs. Este fato, sugere que alguns antimicrobianos quando prescritos devem ser monitorados prioritariamente quanto a possíveis interações.

Apesar das limitações deste estudo, já que algumas informações não constavam no prontuário do paciente e as IMs identificadas foram teóricas, não sendo avaliada a manifestação da reação, os resultados obtidos possuem relevância na prática clínica, uma vez que, foi identificado um alto percentual de potenciais IMs importantes e contraindicadas, cujos eventos adversos podem colocar em risco a segurança do paciente, prolongar a estadia na unidade hospitalar e aumentar os custos com a assistência à saúde, e também, muitos dos estudos encontrados enfocam em pacientes com DRC, e na sua maioria ambulatoriais. Não foram evidenciados estudos sobre IMs relacionadas a antimicrobianos que incluíram pacientes em HD hospitalizados, sejam pacientes com DRC ou LRA em HD.

## Conclusão

Este estudo identificou que aproximadamente 40% dos pacientes hospitalizados em uso de antimicrobianos e submetidos a hemodiálise, estão propensos a IMs. A maioria das IMs identificadas seriam potencialmente graves caso ocorressem e houve alto percentual de IMs contraindicadas. As principais consequências destas potenciais interações foram eventos adversos relacionados ao sistema cardiovascular e alterações da glicose plasmática. Esses achados reforçam a importância do conhecimento das potenciais IMs relacionadas a antimicrobianos em pacientes em HD, seus possíveis eventos adversos e manejo correspondente.

## Fontes de financiamento

Esta pesquisa não recebeu financiamento para sua realização.

## Colaboradores

PRM, EAMD, LTF e CCMS conceberam o projeto; CCMS e PRM coletaram os dados; PRM, EAMD, LTF e CCMS analisaram e interpretaram os dados; PRM e EAMD redigiram o artigo; PRM, CCMS, EAMD e LTF revisaram criticamente o artigo e aprovaram a versão final. Todos os autores são responsáveis por todos os aspectos do trabalho na garantia da exatidão e integridade de qualquer parte da obra.

## Agradecimentos

Os autores agradecem ao Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian (HUMAP) e a Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS) pelo apoio na realização do presente estudo.

## Declaração de conflito de interesses

Os autores declaram que não há conflito de interesse.

## Referências

1. Njeri LW, Ogallo WO, Nyamu DG, *et al.* Medication-related problems among adult chronic kidney disease patients in a sub-Saharan tertiary hospital. *Int J Clin Pharm.* 2018;40(5):1217-7. DOI: 10.1007/s11096-018-0651-7.
2. Hines LE, Murphy JE. Potentially harmful drug-drug interactions in the elderly: a review. *Am. J. Geriatr. Pharmacother.* 2011; 9(6), 364-377.
3. World Health Organization (WHO). International drug monitoring: the 11. Conclusion role of national centres. Technical Report Series. 1972; 498:1-48.
4. Aronson JK, Ralph E. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet.* 2000; 356: 1255-59.
5. Shakeel F, Aamir M, Khan AF, *et al.* Epidemiology of potential drug-drug interactions in elderly population admitted to critical care units of Peshawar, Pakistan. *BMC Pharmacol Toxicology.* 2018; 19(1):85. DOI: 10.1186/s40360-018-0276-4.
6. Oliveira AM, Rodrigues VAV, Passerini JP, *et al.* Technical complaints and adverse drug reactions reported in a regional hos-



- pital in Brazil: a cross-sectional study. ABCS Health Sci. 2018; 43(1):25-29. DOI: 10.7322/abcs.hsv.v43i1.1015
7. Akbulut M, Urun Y. Onco-cardiology: Drug-drug interactions of antineoplastic and cardiovascular drugs. Crit Rev Oncol Hematol. 2020;145 :102822. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2019.102822.
  8. Kidney International Supplements. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Official Journal of the International Society of Nephrology. 2013; 3(1):1-163.
  9. Kidney International Supplements. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. Official Journal of the International Society of Nephrology. 2012; 2(1):1-141.
  10. Formica M, Politano P, Marazzi F, *et al.* Acute kidney injury and chronic kidney disease in the elderly and polypharmacy. Blood Purif. 2018;46(4):332-336. DOI: 10.1159/000492149
  11. Xu H, Gasparini A, Ishigami J, Mzayen M, *et al.* EGFR and the risk of community-acquired infections. CJASN. 2017, 12 (9) 1399-1408. DOI: 10.2215/CJN.00250117.
  12. Chakraborty S, Ghosh S, Banerjee A, *et al.* Prescribing patterns of medicines in chronic kidney disease patients on maintenance hemodialysis. Indian J Pharmacol. 2016;48(5):586-590. DOI: 10.4103/0253-7613.190760.
  13. Pavanello, L, Farhat, FG, Carvalho, RP, *et al.* Clinically relevant drug interactions involving antimicrobials in a general hospital: a cross-sectional study. Rev Bras Farm Hosp Serv Saude. 2021;12(2):0573. DOI: 10.30968/rbfhss.2021.122.0573
  14. Bello AK, Johnson D, Eckardt K, *et al.* Global Kidney Health Atlas: A report by the International Society of Nephrology on the current state of organization and structures for kidney care across the globe. Available in: <https://www.theisn.org/focus/ckd#health-atlas>. Accessed on: 1st Feb 2020.
  15. Thomé FS, Sesso RC, Lopes AA, *et al.* Inquérito Brasileiro de Diálise Crônica 2019. J Bras Nefrol. 2021;43(2):217-227. Available in: [https://www.bjnephrology.org/wp-content/uploads/articles\\_xml/2175-8239-jbn-2020-0161/2175-8239-jbn-2020-0161-pt.pdf](https://www.bjnephrology.org/wp-content/uploads/articles_xml/2175-8239-jbn-2020-0161/2175-8239-jbn-2020-0161-pt.pdf).
  16. MICROMEDEX® 2.0 Healthcare Series. Thomson Reuters: 1974-2011. Available from: <http://www.periodicos.capes.gov.br>. Accessed on: 02 nd mar 2019.
  17. Marquito AB, Fernandes NM, Colugnati FA, *et al.* Identifying potential drug interactions in chronic kidney disease patients. J Bras Nefrol. 2014;36(1):26-34. DOI: 10.5935/0101-2800.20140006.
  18. Fasipe OJ, Akhideno PE, Ibiyemi-Fasipe OB, Idowu AA. The burden of polypharmacy and pattern of comorbidities among chronic kidney disease patients in clinical practice. Arch Med Health Sci. 2018;6(1):40-47. DOI: 10.4103/amhs.amhs\_11\_18.
  19. Saleem A, Masood I, Khan TM. Clinical relevancy and determinants of potential drug-drug interactions in chronic kidney disease patients: results from a retrospective analysis. Integr Pharm Res Pract. 2017 Feb 17;2017(6): 71-77. DOI: 10.2147/IPRP.S128816. eCollection 2017.
  20. Olumuyiwa JF, Akinwumi AA, Ademola OA, *et al.* Prevalence and pattern of potential drug-drug interactions among chronic kidney disease patients in south-western Nigeria. Niger Postgrad Med J. 2017; 24;24(2): 88-92. DOI: 10.4103/npmj.npmj\_64\_17.
  21. Sgnaolin V, Engroff P, Figueiredo A, *et al.* Assessment of used medications and drug-drug interactions among chronic renal failure patients. Sci Med. 2014; 24(4):329-335.
  22. Fernandes FM, Paulino AM, Sedda BC, Silva EP, *et al.* Assessment of the risk of QT-interval prolongation associated with potential drug-drug interactions in patients admitted to Intensive Care Units. Saudi Pharm J. 2019;27(2):229-234. DOI: 10.1016/j.jsps.2018.11.003.
  23. Hosseinpour Z, Farzanegan B, Seyyedi SR, Rajabi M, *et al.* Drug interactions and creatinine levels are associated with QTc prolongation in intensive care units: a prospective, observational study. Drug Metab Pers Ther. 2019; 34(4). DOI: 10.1515/dmpt-2019-0022.
  24. Dookeeram D, Bidaisee S, Paul JF, *et al.* Polypharmacy and potential drug-drug interactions in emergency department patients in the Caribbean. Int J Clin Pharm. 2017 Oct; 39(5):1119-1127. DOI: 10.1007/s11096-017-0520-9.
  25. Vanham D, Spinewine A, Hantson P, *et al.* Drug-drug interactions in the intensive care unit: Do they really matter? J Crit Care. 2017; 38:97-103. DOI: 10.1016/j.jcrc.2016.09.014.
  26. Wagh BR, Godbole DD, Deshmukh SS, *et al.* Identification and Assessment of Potential Drug-Drug Interactions in Intensive Care Unit Patients. Indian J Crit Care Med. 2019 Apr; 23(4):170-174. DOI: 10.5005/jp-journals-10071-23147.
  27. Moreira MB, Mesquita MGDR, Stipp MAC, *et al.* Potential intravenous drug interactions in intensive care. Rev Esc Enferm USP. 2017 Jul 20;51. DOI: 1590/S1980-220X2016034803233.
  28. Carvalho REFL, Reis AMM, Faria LMP, *et al.* Prevalence of drug interactions in intensive care units in Brazil. Acta Paul Enferm. 2013; 26(2):150-157. DOI: 10.1590/S0103-21002013000200008.
  29. Sivva D, Mateti UV, Neerati VM, *et al.* Assessment of drug-drug interactions in hypertensive patients at a superspeciality hospital. Avicenna J Med. 2015; 5(2):29-35. DOI: 10.4103/2231-0770.154194.
  30. Chou HW, Wang JL, Chang CH, *et al.* Risk of severe dysglycemia among diabetic patients receiving levofloxacin, ciprofloxacin, or moxifloxacin in Taiwan. Clin Infect Dis. 2013; 57(7):971-980. DOI: 10.1093/cid/cit439.
  31. Hegde S, Udaykumar P, Manjuprasad MS. Potential drug interactions in chronic kidney disease patients- A cross sectional study. International Journal of Recent Trends in Science and Technology. 2015; 16(1): 56-60.