

# Ajuste de dose de antimicrobianos por função renal em Unidade de Terapia Intensiva adulto

Camila Schafer ROJAS<sup>1</sup> , Karoline FLACH<sup>2</sup> , Aline Lins CAMARGO<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre. Rio Grande do Sul; <sup>2</sup>Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre. Rio Grande do Sul

Autor correspondente: Rojas C, camilaschaferrojas@gmail.com

Submetido em: 15-03-2023 Reapresentado em: 29-05-2023 Aceito em: 30-05-2023

Revisão por pares duplo-cego

## Resumo

**Objetivo:** identificar a realização de ajuste de dose de antimicrobianos de acordo com a função renal em prescrições de pacientes internados em uma UTI adulto de um hospital geral do sul do Brasil. **Métodos:** estudo observacional, transversal retrospectivo, realizado em uma UTI adulto de um hospital geral do sul do Brasil no período de janeiro a dezembro de 2021. Foram incluídos todos os pacientes adultos com  $\geq 48$  horas de internação na UTI, *clearance* de creatinina (ClCr)  $\leq 60$  mL/min/1,73m<sup>2</sup> e uso de um ou mais dos seguintes antimicrobianos: amicacina, ampicilina, ampicilina/sulbactam, cefepima, ceftazidima/avibactam, fluconazol, levofloxacino, meropenem, piperacilina/tazobactam e/ou voriconazol. A função renal foi estimada a partir da creatinina sérica usando a equação de Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) e a adequação da dose foi determinada pela comparação da prática com diretrizes específicas. Foram avaliadas variáveis sociodemográficas (sexo, idade, etnia), além da influência de possíveis determinantes, como: tempo de uso do antimicrobiano, tempo de internação, mortalidade, dentre outras. **Resultados:** foram incluídos 151 pacientes, totalizando 906 possibilidades de ajuste de dose de antimicrobianos por função renal. Entre as 906 possibilidades, 546 (60,3%) foram ajustadas adequadamente, 69 (7,6%) foram ajustadas inadequadamente e 291 (32,1%) não foram ajustadas. O voriconazol foi associado à maior proporção de doses não ajustadas 6/6 (100%), enquanto que a piperacilina/tazobactam foi associada a maior proporção de ajustes não preconizados na literatura 41/268 (15,3%). O fluconazol teve suas doses ajustadas adequadamente conforme a função renal em todas as situações 21/21 (100%). O tempo de uso de antimicrobiano entre pacientes com ajuste de dose e aqueles tratados com a dose usual foi de 10 e 11 dias, respectivamente ( $p < 0,001$ ), e o tempo de internação na UTI nos respectivos grupos foi de 14 e 18 dias ( $p < 0,001$ ). **Conclusões:** Nossos achados revelaram um percentual elevado de ajuste de dose de antimicrobianos conforme função renal para pacientes em UTI em comparação com outros estudos que avaliaram pacientes não críticos. Os dados sugerem que o envolvimento de médicos e farmacêuticos para garantir a dosagem adequada de antimicrobianos nefrotóxicos de acordo com função renal tem contribuído significativamente para desfechos mais favoráveis para o paciente.

**Palavras-chave:** Prescrições de medicamentos; Insuficiência Renal; Erro de medicação.

## Antimicrobial dose adjustment by renal function in adult Intensive Care Unit

### Abstract

**Objective:** to identify antimicrobial dose adjustments according to renal function in prescriptions for patients hospitalized in an adult ICU of a general hospital in southern Brazil. **Methods:** observational, retrospective cross-sectional study, carried out in an adult ICU of a general hospital in southern Brazil from January to December 2021. All adult patients with  $\geq 48$  hours of ICU stay, creatinine clearance (CrCl)  $\leq 60$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> and use of one or more of the following antimicrobials: amikacin, ampicillin, ampicillin/sulbactam, cefepime, ceftazidime/avibactam, fluconazole, levofloxacin, meropenem, piperacillin/tazobactam and/or voriconazole. Renal function was estimated from serum creatinine using the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation, and dose appropriateness was determined by comparing practice to specific guidelines. Sociodemographic variables (gender, age, ethnicity) were evaluated, in addition to the influence of possible determinants, such as: duration of antimicrobial use, length of stay, mortality, among others. **Results:** 151 patients were included, totaling 906 possibilities for adjusting the dose of antimicrobials based on renal function. Among the 906 possibilities, 546 (60.3%) were properly adjusted, 69 (7.6%) were inadequately adjusted, and 291 (32.1%) were not adjusted. Voriconazole was associated with a greater proportion of unadjusted doses 6/6 (100%), while piperacillin/tazobactam was associated with a greater proportion of adjustments not recommended in the literature 41/268 (15.3%). Fluconazole had its doses properly adjusted according to renal function in all situations 21/21 (100%). The duration of antimicrobial use between patients with dose adjustment and those treated with the usual dose was 10 and 11 days, respectively ( $p < 0.001$ ), and the length of ICU stay in the respective groups was 14 and 18 days ( $p < 0.001$ ). **Conclusions:** Our findings revealed a high percentage of antimicrobial dose adjustment according to renal function for ICU patients compared to other studies that evaluated non-critical patients. The data suggest that the involvement of physicians and pharmacists to ensure adequate dosage of nephrotoxic antimicrobials according to renal function has significantly contributed to more favorable patient outcomes.

**Keywords:** Drug prescriptions; Renal insufficiency; Medication error.



## Introdução

Pacientes hospitalizados utilizam, frequentemente, um grande número de antimicrobianos, em virtude de suas complexas condições clínicas. Este cenário ocorre principalmente nas Unidades de Terapia Intensiva (UTI) devido ser um local de fácil seleção e disseminação de cepas microbianas resistentes<sup>1</sup>.

Um número substancial de antimicrobianos utilizados na prática clínica apresentam a peculiaridade de serem eliminados através dos rins; logo, o comprometimento da função renal pode acarretar a redução da depuração dos fármacos, e consequentemente acúmulo dos mesmos e/ou seus metabólitos no organismo, resultando em quadros clínicos de intoxicação e eventos adversos a medicamentos (EAM)<sup>2</sup>. Portanto, o ajuste adequado da dose administrada nestes casos é necessário para garantir uma antibioticoterapia segura e efetiva e, além disso, contribui com a diminuição dos custos do tratamento, tempo de internação e mortalidade<sup>3</sup>.

A creatinina sérica é o marcador de diagnóstico majoritariamente utilizado para análise da função renal na prática clínica, indicando a necessidade de ajuste de dose, considerando a taxa de filtração glomerular (TFG) por meio de equações matemáticas. As equações fundamentam-se na idade, sexo, superfície corpórea, etnia e a dosagem da creatinina sérica. As fórmulas mais frequentemente utilizadas são: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI), Cockcroft-Gault (CG) e Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)<sup>4</sup>. Contudo, estudos apontam que o ajuste de dose dos medicamentos prescritos de acordo com a função renal ainda é bastante negligenciado no ambiente hospitalar<sup>5,6</sup>.

Diante do exposto, faz-se importante a atuação do farmacêutico clínico por meio da provisão de serviços farmacêuticos. O cuidado farmacêutico objetiva prevenir danos aos pacientes por meio de diferentes ações, entre elas inclui-se a revisão detalhada das prescrições médicas, monitorização terapêutica, acompanhamento farmacoterapêutico e gestão da condição de saúde<sup>7,8</sup>. A intervenção farmacêutica para o ajuste de dose conforme função renal tem como finalidade avaliar e monitorar as doses de medicamentos que no contexto de perda de função podem ser potenciais causadores de danos aos pacientes<sup>8,9</sup>.

Todavia, muitas dúvidas persistem sobre os riscos e benefícios do ajuste de dose para diferentes grupos de pacientes, especialmente aqueles em UTI. A escolha entre ajustar a dose e ocasionar falha terapêutica ou até mesmo óbito nos pacientes ou, não ajustar a dose e submeter os pacientes ao risco de reações adversas graves a antimicrobianos, representam dilemas frequentes vivenciados em UTIs. Neste sentido, o presente estudo tem como objetivo identificar a realização de ajuste de dose de antimicrobianos de acordo com a função renal em prescrições de pacientes internados em uma UTI adulto de um hospital geral do sul do Brasil.

## Métodos

Trata-se de um estudo observacional, transversal retrospectivo, realizado no período de janeiro a dezembro de 2021 em uma UTI adulto de um hospital geral do sul do Brasil. A referida unidade possui 20 leitos, com média de 40 internações por mês, atendendo ao Sistema Único de Saúde (SUS) e convênios, dentre diversas especialidades, com destaque de atuação durante a pandemia da COVID-19<sup>10</sup>.

Foram incluídas no estudo prescrições de pacientes maiores de 18

anos de idade, de ambos os sexos, hospitalizados no período de janeiro a dezembro de 2021 na UTI, com tempo de internação superior a 48 horas, ClCr  $\leq 60$  mL/min/1,73m<sup>2</sup> e uso de um ou mais dos seguintes antimicrobianos: amicacina, ampicilina, ampicilina/sulbactam, cefepima, ceftazidima/avibactam, fluconazol, levofloxacino, meropenem, piperacilina/tazobactam e/ou voriconazol. Os antimicrobianos considerados para o estudo foram escolhidos dentre os antimicrobianos nefrotóxicos mais prescritos na UTI durante o ano de 2021, em análise prévia. O medicamento vancomicina não foi incluído no estudo por possuir protocolo específico de ajuste de dose instituído, relacionado ao monitoramento do nível sérico do mesmo. Foram excluídos os pacientes que não realizaram avaliação laboratorial diária da creatinina sérica no período do estudo e/ou que iniciaram o uso dos antimicrobianos selecionados fora do período delimitado no estudo.

A amostra do estudo foi constituída após a avaliação retrospectiva de todas as prescrições dos pacientes internados na UTI que atendiam aos critérios de inclusão. Os dados foram coletados pelo sistema de gestão hospitalar Tasy® e pela ferramenta de Inteligência Artificial, NoHarm.ai® utilizada para avaliação farmacêutica das prescrições médicas na instituição e compilados em planilha estruturada de Microsoft Office Excel®.

Para cada paciente, foi calculado o Clearance de creatinina (ClCr), por meio da calculadora CKD-EPI, preconizada majoritariamente pela equipe médica para avaliar a função renal do paciente. Para avaliação da frequência de ajuste de dose de antimicrobianos por função renal, o ClCr foi avaliado pelos valores referenciais e estadiamento, segundo o Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDIGO), para adultos: 59- 45 mL/min/1,73m<sup>2</sup> (estádio G3a), 44- 30 mL/min/1,73m<sup>2</sup> (estádio G3b), 29 - 15 mL/min/1,73m<sup>2</sup> (estádio G4), <15 mL/min/1,73m<sup>2</sup> (estádio G5)<sup>11</sup>. Para avaliação da adequação da dose e da frequência de administração dos antimicrobianos prescritos de acordo com a função renal foram utilizadas as seguintes bases de dados: Micromedex®<sup>12</sup> e UpToDate®<sup>13</sup> e o The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy (2021)<sup>14</sup>.

Para cada possibilidade de ajuste de dose conforme função renal foram verificados os seguintes desfechos: ajuste realizado espontaneamente pelo prescritor - ajuste adequado/inadequado; ajuste realizado após intervenção farmacêutica - ajuste adequado/inadequado; ou se não foi realizado ajuste de dose. Vale salientar que para os antimicrobianos, somente foram considerados como não ajustados e/ou ajustes inadequados (regime posológico diferente da literatura consultada) após a dose de ataque (>24h).

Foram coletadas ainda variáveis sociodemográficas (sexo, etnia e idade), motivo de admissão na UTI por sistema anatômico principal de acordo com a Classificação Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID), Terapia Renal Substitutiva (TRS), tempo de uso do antimicrobiano, tempo de internação na UTI, os exames de proteína C reativa (PCR) e leucócitos nos dias da oportunidade de ajuste de dose do antimicrobiano. Ademais, os desfechos de alta hospitalar ou óbito também foram coletados.

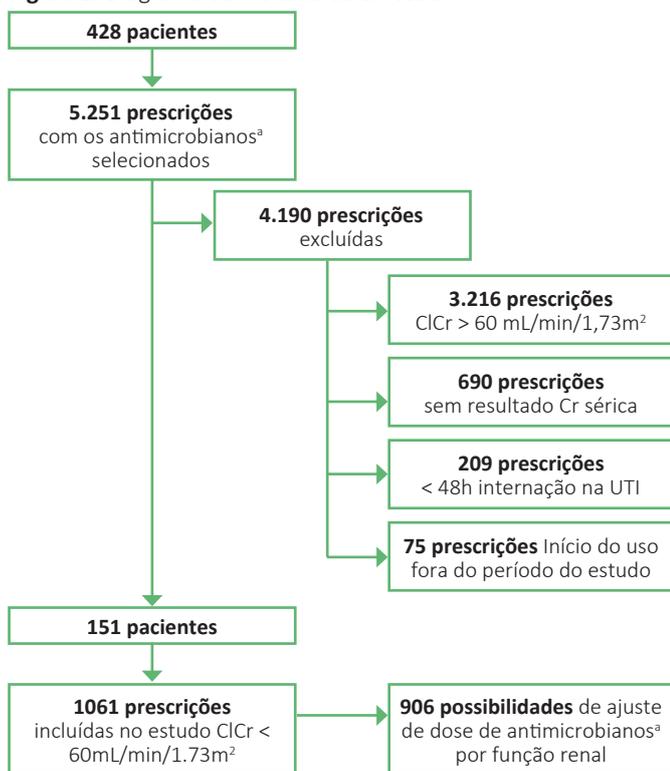
Para análise estatística foi utilizado o programa SPSS v.28. Os dados foram apresentados como frequências absolutas e relativas, quando variáveis categóricas. As variáveis numéricas foram descritas por médias e desvio padrão ou mediana e amplitude interquartilica. A associação entre as variáveis foi avaliada pelo teste qui-quadrado de Pearson em conjunto com a análise dos resíduos ajustados. Todos os testes foram bicaudais, com nível de significância estabelecido em  $p < 0,05$ . O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da instituição sob o parecer nº 3.919.556.



## Resultados

No período analisado, 151 pacientes internados na UTI atenderam aos critérios de inclusão do estudo, sendo identificadas 906 prescrições com oportunidades de ajuste de dose de antimicrobianos por função renal (Figura 1).

**Figura 1.** Diagrama de inclusão da amostra



\*Foram considerados os seguintes antimicrobianos: amicacina, ampicilina, ampicilina/sulbactam, cefepima, ceftazidima/avibactam, fluconazol, levofloxacino, meropenem, piperacilina/tazobactam e voriconazol. ClCr: clearance de creatinina; Cr: creatinina; UTI: unidade de terapia intensiva.

Para aqueles que precisavam de ajuste de dose, notou-se um predomínio do gênero masculino (N=79; 52,3%). A média de idade  $\pm$  desvio padrão (DP) foi de  $63,7 \pm 14,2$  anos; dentre a principal causa de admissão na UTI destacaram-se as doenças infecciosas. A mediana de dias de uso dos antimicrobianos selecionados foi de

9 dias, já o tempo de internação na UTI apresentou uma mediana de 14 dias. Estas e outras variáveis descritivas da amostra podem ser visualizadas na Tabela 1.

**Tabela 1.** Características sociodemográficas e clínicas dos pacientes em uso de antimicrobianos selecionados em UTI adulta de hospital geral do sul do Brasil, no período de janeiro a dezembro de 2021.

Variáveis	n=151
<b>Idade (anos) – média <math>\pm</math> DP</b>	63,7 $\pm$ 14,2
<b>Sexo – n(%)</b>	
Masculino	79 (52,3)
Feminino	72 (47,7)
<b>Etnia – n(%)</b>	
Branca	139 (92)
Parda	7 (4,7)
Negra	5 (3,3)
<b>Motivo de admissão na UTI – n(%)</b>	
Doenças infecciosas	58 (38,4)
Doenças do sistema circulatório	19 (12,6)
Doenças do sistema digestivo	17 (11,3)
Sepse	16 (10,6)
Doenças do sistema respiratório	11 (7,3)
Neoplasias (tumores)	10 (6,6)
Doenças do aparelho geniturinário	8 (5,3)
Outras	12 (7,9)
<b>TRS – n(%)</b>	
Sim	30 (19,9)
Não	121 (80,1)
<b>Número de ATB – mediana (P25 – P75)</b>	2 (1 – 3)
<b>Tempo de uso de ATB (dias) – mediana (P25 – P75)</b>	9 (7 – 11)
<b>PCR (mg/L) - mediana (P25 – P75)</b>	148,1 (89,4 – 228,6)
<b>Leucócitos (<math>\mu</math>L) - mediana (P25 – P75)</b>	14.980 (8.660 – 21.230)
<b>Tempo de internação UTI (dias) – mediana (P25 – P75)</b>	14 (9 – 21)
<b>Desfecho – n(%)</b>	
Alta	58 (38,4)
Óbito	93 (61,6)

TRS: terapia renal substitutiva; ATB: antimicrobianos; PCR: proteína C reativa; UTI: unidade de terapia intensiva.

Um total de 906 prescrições com possibilidades de ajuste de dose de antimicrobianos por função renal foram identificadas. A tabela 2 apresenta a frequência de ajuste de dose por função renal de cada antimicrobiano.

**Tabela 2.** Frequência de ajuste de dose de antimicrobianos por função renal em pacientes internados em UTI adulto de hospital geral, no período de janeiro a dezembro de 2021.

Antimicrobiano	n(%)	Ajuste espontâneo pelo prescritor		Ajuste por intervenção farmacêutica		Ajuste não realizado n(%)	Valor p*
		Adequado n(%)	Inadequado n(%)	Adequado n(%)	Inadequado n(%)		
<b>Meropenem</b>	376 (41,5)	243 (64,6)*	17 (4,5)	8 (2,2)	0 (0)	108 (28,7)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Piperacilina/tazobactam</b>	268 (29,6)	95 (35,4)	41 (15,3)*	4 (1,5)	0 (0)	128 (47,8)*	
<b>Amicacina</b>	74 (8,2)	52 (70,3)*	6 (8,1)	0 (0)	0 (0)	16 (21,6)	
<b>Ceftazidima/avibactam</b>	60 (6,6)	42 (70)*	2 (3,3)	7 (11,7)*	0 (0)	9 (15)	
<b>Ampicilina/sulbactam</b>	46 (5,1)	28 (60,9)	0 (0)	2 (4,3)	0 (0)	16 (34,8)	
<b>Ampicilina</b>	24 (2,6)	23 (95,8)*	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4,2)	
<b>Cefepima</b>	23 (2,5)	15 (65,2)	3 (13)	1 (4,4)	0 (0)	4 (17,4)	
<b>Fluconazol</b>	21 (2,3)	21 (100)*	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
<b>Levofloxacino</b>	8 (0,9)	5 (62,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (37,5)	
<b>Voriconazol</b>	6 (0,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	6 (100)*	
<b>Total</b>	906 (100)	524 (57,8)	69 (7,6)	22 (2,5)	0 (0)	291 (32,1)	

\*associação estatisticamente significativa pelo teste dos resíduos ajustados a 5% de significância (p<0,05).



Dentre as possibilidades identificadas, a realização adequada de ajuste de dose de antimicrobianos por função renal ocorreu em 546 (60,3%) prescrições, sendo que os farmacêuticos clínicos foram os responsáveis pela recomendação de ajuste de dose de 22 (2,5%) prescrições e os demais ajustes de dose (524; 57,8%), foram realizados espontaneamente pelos médicos. O fluconazol teve suas doses ajustadas conforme função renal em todas as possibilidades 21/21 (100%). Ocorreram intervenções farmacêuticas para o ajuste de dose em 26 (2,9%) situações do total das possibilidades identificadas, das quais foram aceitas 22 (84,6%). A ceftazidima/avibactam foi o medicamento com mais intervenções farmacêuticas (11,7%).

Observou-se que em 69 (7,6%) situações o ajuste de dose de antimicrobianos por função renal realizado pelos médicos não estava de acordo com a literatura consultada pelos pesquisadores, resultando em 36 (52,2%) casos de subdose e 33 (47,8%) de sobredose em comparação as doses preconizadas na literatura. A piperacilina/tazobactam foi associada à maior proporção de doses ajustadas inadequadamente 41/69 (59,4%).

Dentre as 291 (32,1%) possibilidades de doses não ajustadas, o voriconazol foi associado à maior proporção 6/6 (100%), seguido de piperacilina/tazobactam em 128/268 (47,8%) dos casos. O número de pacientes que receberam pelo menos uma dose

inadequada e/ou não ajustada do antimicrobiano conforme a função renal foi de 85, representando 56,3% dos 151 pacientes do estudo.

A tabela 3 apresenta os resultados do teste de associação qui-quadrado, tomando como variável dependente o ajuste de doses de antimicrobianos realizados adequadamente *versus* o somatório de ajuste inadequado e não ajustado. Pacientes com diagnóstico de neoplasias e doenças do aparelho genitourinário tiveram mais ajustes de doses adequados conforme a função renal em comparação com outros diagnósticos ( $p < 0,001$ ). Pacientes que não foram submetidos a hemodiálise tiveram mais doses de antimicrobianos não ajustadas e/ou ajustes inadequados em comparação aos que estavam em hemodiálise ( $p < 0,001$ ). Foi observado que na maioria das situações, o ClCr estimado encontrava-se nos estágios G3b e G4. Entretanto, a maioria das possibilidades de ajuste de dose de antimicrobianos por função renal foi realizada adequadamente no estágio G3a ( $p = 0,041$ ). O grupo de pacientes com ajuste de dose seguindo recomendações baseadas em valores de ClCr apresentaram menor tempo de uso de antimicrobiano ( $p < 0,001$ ). O tempo de internação na UTI foi menor entre os pacientes que tiveram suas doses ajustadas do que aqueles cuja posologia não foi ajustada e/ou ajustada inadequadamente ( $p < 0,001$ ).

**Tabela 3.** Associações de ajuste de dose por função renal de acordo com características sociodemográficas e clínicas dos pacientes internados em UTI adulto de hospital geral, no período de janeiro a dezembro de 2021.

Variáveis	Ajuste adequado (n= 546)	Ajuste inadequado <sup>▲</sup> (n=360)	Valor p*
<b>Idade (anos) – média ± DP</b>	64,3 ± 12,3	63,6 ± 13,8	0,427
<b>Sexo – n (%)</b>			0,498
Masculino	285 (52,2)	197 (54,7)	
Feminino	261 (47,8)	163 (45,3)	
<b>Motivo de admissão na UTI – n (%)</b>			<b>&lt;0,001</b>
Doenças infecciosas	199 (36,4)	145 (40,3)	
Doenças do sistema circulatório	67 (12,3)	51 (14,2)	
Doenças do sistema digestivo	96 (17,6)	50 (13,9)	
Sepse	42 (7,7)	48 (13,3)*	
Doenças do sistema respiratório	42 (7,7)	34 (9,4)	
Neoplasias (tumores)	43 (7,9)*	13 (3,6)	
Doenças do aparelho genitourinário	24 (4,4)*	3 (0,8)	
Outras	33 (6,0)	16 (4,4)	
<b>TRS – n(%)</b>			<b>&lt;0,001</b>
Sim	121 (22,2)*	12 (3,3)	
Não	425 (77,8)	348 (96,7)*	
<b>ClCr (mL/min/1,73m<sup>2</sup>) – n (%)</b>			<b>0,041</b>
G3a	56 (10,3)*	23 (6,4)	
G3b	192 (35,2)	144 (40,0)	
G4	195 (35,7)	141 (39,2)	
G5	103 (18,9)	52 (14,4)	
<b>PCR – mediana (P25–P75)</b>	139,2 (73,4 – 228,4)	123,1 (60,9 – 203,8)	0,103
<b>Leucócitos – mediana (P25–P75)</b>	12.830 (7.730 – 18.740)	13,015 (8.650 – 21.647)	0,075
<b>Tempo de uso de ATB (dias) – mediana (P25–P75)</b>	10 (7 – 15)	11 (8 – 15)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Tempo de internação UTI (dias) – mediana (P25–P75)</b>	14 (9 – 19)	18 (14 – 26)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Desfecho – n (%)</b>			0,478
Alta	185 (33,9)	113 (31,4)	
Óbito	361 (66,1)	247 (68,6)	

TRS: terapia renal substitutiva; ClCr: *clearance* de creatinina; PCR: proteína C reativa; ATB: antimicrobianos; UTI: unidade de terapia intensiva.

<sup>▲</sup>Antimicrobianos ajustados inadequadamente são a soma de ajustados inadequadamente e não ajustados.

\*Associação estatisticamente significativa pelo teste dos resíduos ajustados a 5% de significância ( $p < 0,05$ ).



## Discussão

Um grande número de estudos publicados, têm focado na avaliação da dosagem de medicamentos em pacientes com insuficiência renal em condições não críticas<sup>15,16,17,18,19,20,21</sup>. No entanto, muitas dúvidas persistem sobre os riscos e benefícios do ajuste de dose para diferentes grupos de pacientes, como aqueles em UTI. Até onde os autores sabem, este estudo é o primeiro a avaliar a realização de ajustes de doses de antimicrobianos em prescrições de pacientes internados em uma UTI adulto de um hospital geral da região sul do Brasil.

O presente estudo identificou que entre 906 prescrições de antimicrobianos que necessitavam de ajuste de dose, 60,3% das prescrições foram ajustadas adequadamente, e os outros 39,7% restantes das prescrições com dosagens inadequadas foram divididos em 32,1% das prescrições não ajustadas e 7,6% ajustadas inadequadamente pela equipe médica. Nossos achados corroboram aos obtidos por Camargo e colaboradores (2019), que relataram que das 168 possibilidades de ajuste de dose, 99 (58,9%) ajustes foram realizados em UTI de um hospital terciário da região nordeste do Brasil<sup>22</sup>.

No nosso estudo, o percentual de ajustes adequados foi consideravelmente maior em comparação com outros países: Índia (19%), Palestina (26,4%), Líbano (37%) e África do Sul (41%)<sup>18,19,20,21</sup>. No entanto, nossos resultados são comparáveis a pesquisas realizadas em países desenvolvidos, onde a taxa de adesão varia de quase 50% a 87%<sup>23,24</sup>. Contudo, nosso estudo foi realizado em uma UTI e as pesquisas anteriores foram realizadas em unidades de internação e enfermarias, o que dificulta até certo ponto a comparação. Possivelmente, o nível de criticidade dos pacientes da UTI deste estudo tenha contribuído para a avaliação mais cuidadosa das prescrições destes pacientes, o que poderia justificar esse percentual elevado de ajuste de dose conforme a função renal em comparação aos dados da literatura referentes a prescrições de pacientes de unidades de internação ou enfermarias.

O meropenem foi o antimicrobiano mais frequentemente prescrito em nosso estudo e para o qual foi realizado o ajuste de dose corretamente em 66,8% dos casos. Adicionalmente, o fluconazol, foi o oitavo antimicrobiano mais prescrito, porém teve suas doses ajustadas conforme função renal em todas situações 21/21 (100%), demonstrando conhecimento por parte dos prescritores. Dados semelhantes foram encontrados em estudo realizado por Rodrigues e colaboradores (2021) em um hospital universitário do nordeste do Brasil que também avaliou a frequência de ajustes de dose conforme função renal dos pacientes<sup>17</sup>.

A ceftazidima/avibactam foi o antimicrobiano com mais intervenções farmacêuticas, tal achado pode ser explicado por ser o único dos antimicrobianos selecionados do estudo a fazer parte do programa de gerenciamento do uso de antimicrobianos (Stewardship) implementado pelo serviço de farmácia clínica e Serviço de Controle de Infecção Hospitalar (SCIH) da instituição. O Stewardship visa a otimização da antibioticoterapia no tratamento de infecções, considerando indicação, dose e duração corretas para melhores desfechos e prevenção de eventos adversos<sup>25</sup>.

Apesar do número baixo de intervenções farmacêuticas encontradas no estudo (2,8%), que pode estar relacionado com o processo de desenvolvimento do serviço de farmácia clínica na instituição hospitalar do estudo, que possui mais de 1200 leitos e conta com somente 4 farmacêuticos clínicos e 4 residentes de

farmácia para avaliação das prescrições diárias dos pacientes, verificou-se um alto índice de aceitação das mesmas pela equipe médica 22/26 (84,6%), tal achado reforça a necessidade da atuação do farmacêutico clínico na equipe.

Cabello e colaboradores em estudo retrospectivo, avaliaram o impacto das intervenções farmacêuticas, em um programa de acompanhamento de pacientes com insuficiência renal em hospital da Espanha. Neste estudo, os farmacêuticos clínicos foram responsáveis por 74% dos ajustes de dose de medicamentos por função renal e demonstraram que as intervenções farmacêuticas contribuíram significativamente para a melhora da função renal dos pacientes<sup>26</sup>.

A taxa de prescrições inadequadas obtidas em nosso estudo foi de 39,7%, resultando em possíveis casos de subdose e sobredose de antimicrobianos. Vale ressaltar que doses abaixo da faixa terapêutica podem causar redução da eficácia terapêutica, enquanto dose prescrita acima da dose recomendada em pacientes com diminuição do ClCr, podem causar aumento das concentrações séricas ocasionando em maior risco de toxicidade<sup>27,28</sup>.

Várias razões podem contribuir para o ajuste inadequado e/ou não ajuste da dose de antimicrobianos na insuficiência renal. Existem dificuldades inerentes a revisão dos exames de função renal antes da prescrição do antimicrobiano, o que reflete no número de exclusões devido a falta do exame de creatinina sérica em nosso estudo, por exemplo. Além disso, o estudo foi realizado em uma UTI com altas taxas de infecções causadas por microrganismos multirresistentes, onde a grande maioria dos tratamentos são iniciados com doses máxima e mantidas, com o intuito de evitar o choque séptico<sup>29</sup>.

Alinhado a isso, nosso estudo identificou que, de fato, pacientes com sepse tiveram menos doses ajustadas de antimicrobianos conforme função renal quando comparadas a outros diagnósticos clínicos, como neoplasias e doenças do aparelho geniturinário. Este achado pode ser explicado, devido a variações de volume de distribuição e de depuração no paciente séptico, o que pode afetar a concentração do antimicrobiano, por este motivo muitos prescritores optam por não realizar o ajuste de dose e assumem o risco de sobredose, visando a cura microbiológica<sup>30</sup>.

Ao utilizar medicamentos de eliminação renal, devem ser considerados parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos. Neste contexto, os antimicrobianos se classificam em concentração ou tempo-dependentes. Os medicamentos são considerados concentração-dependentes quando o efeito sobre a morte bacteriana é tanto maior quanto o aumento da concentração sérica do antimicrobiano, independentemente do tempo de exposição ao mesmo – caso de aminoglicosídeos. Exemplos de antimicrobianos tempo-dependentes, cujo fator mais importante para resposta clínica é o tempo de exposição ao fármaco, incluem os betalactâmicos<sup>30, 31</sup>. Contudo, quando considerada a frequência de ajustes de dose realizados frente ao número de possibilidades de ajuste de dose por função renal identificadas para cada antimicrobiano, não houve predominância entre ajustes para antimicrobianos concentração-dependentes ou tempo dependente, evidenciando assim, o desconhecimento por parte dos médicos e farmacêuticos sobre todos os antimicrobianos que necessitavam de ajuste de dose.

A piperacilina/tazobactam foi o medicamento que gerou bastante dúvidas durante a prescrição, resultando em 41/268 (15,3%) casos de ajustes incorretos e 128/268 (47,8%) casos

não ajustados. A piperacilina/tazobactam é amplamente utilizada em UTI para o tratamento de infecções nosocomiais e relacionadas à assistência à saúde, como pneumonia, infecção complicada do trato urinário, neutropenia febril, dentre outras<sup>32</sup>. A escolha do regime posológico para este antimicrobiano baseia-se no tipo de patógeno envolvido. Contudo, verificou-se que em mais da metade dos episódios terapêuticos o seu uso foi inadequado, sendo administrada dose plena a cada 12 horas. Não foi encontrado, nos guidelines e livros referenciados, esse regime posológico, enfatizando o desconhecimento por parte da equipe<sup>11,12,13</sup>. Da mesma forma, Dewitt e colaboradores (2016), num estudo de coorte identificou maior prevalência de prescrição de dose incorreta com o antibiótico piperacilina/tazobactam em uma UTI<sup>33</sup>.

Além disso, verificou-se que o voriconazol não teve suas doses ajustadas conforme função renal em nenhuma das oportunidades identificadas 6/6 (100%). Em pacientes com insuficiência renal moderada a grave (ClCr <50 mL/min/1,73m<sup>2</sup>) pode ocorrer o acúmulo do excipiente sulfobutil-éter β-ciclodextrina sódica (SBECD) presente na formulação injetável, aumentando assim, o risco de nefrotoxicidade. Nestas situações, a literatura recomenda a priorização da formulação oral<sup>34</sup>. Todavia, por se tratar de estudo realizado em UTI, a maioria dos pacientes não possuem via oral disponível, fazendo o uso de sondas enterais para administração de medicamentos. Neste contexto, para possibilitar a administração de medicamentos sólidos por esta via, muitas vezes é realizada a alteração da forma farmacêutica. Esta prática é mais propensa a gerar EAM como por exemplo erros na diluição e administração de dose inadequada, entre outros, dificultando assim o alcance do nível sérico desejado quando comparado a formulação injetável do voriconazol, sendo esta, uma justificativa de risco-benefício plausível para a baixa adesão ao ajuste de dose conforme a função renal, uma vez que, não há a cultura de doseamento do nível sérico deste medicamento na instituição, o que gera um desconhecimento se há subdose ou toxicidade relacionada a este medicamento<sup>35</sup>.

Ademais, subestimar o impacto da doença renal em estágios mais avançados pelos médicos resultou em taxas mais altas de ajuste inadequado nos estágios G3b, G4 e G5 da doença renal *versus* estágio menos avançados de comprometimento renal. Da mesma forma, Sedaghat e colaboradores (2021), em estudo prospectivo realizado em uma UTI, identificaram que os ajustes de dose são frequentemente negligenciados nos estágios graves da insuficiência renal<sup>36</sup>. Todavia, em estudo realizado na Etiópia verificou-se que a creatinina sérica mais elevada fez com que os médicos prestassem mais atenção à prescrição de medicamentos e fossem obtidos menores erros de dosagem, o que difere de pesquisas anteriores e dos nossos achados<sup>3</sup>. Devido a criticidade dos pacientes do nosso estudo com grandes chances de evoluírem a choque séptico, acredita-se que os médicos optaram por usar doses de antimicrobianos acima da quantidade necessária com base na função renal, devido à incerteza do nível ideal, visto que, no campo do estudo não é realizada monitorização sérica de nenhum dos antimicrobianos selecionados, podendo gerar incertezas.

Outro achado do nosso estudo foi que os pacientes em hemodiálise apresentaram menores taxas de ajuste inadequado em comparação a pacientes não submetidos a hemodiálise. Este resultado pode estar relacionado à atuação de nefrologistas junto a equipe da UTI, repercutindo em uma prescrição mais cuidadosa para estes pacientes. Achados condizentes com o nosso resultado

foram descritos por Saad e colaboradores em estudo realizado em dois hospitais universitários do Líbano em 2019<sup>16</sup>.

Quanto às taxas de mortalidade e aos resultados de PCR e leucócitos, não houve diferença significativa entre pacientes que receberam doses ajustadas conforme função renal

em comparação a pacientes que não tiveram suas doses ajustadas, indicando assim, que a prática de ajuste de dose conforme a função renal não repercutiu em desfechos clínicos desfavoráveis ao paciente.

Entretanto, nossos resultados divergem dos encontrados em estudo de coorte retrospectivo que revelou que o ajuste na dose de antibiótico de acordo com a ClCr em pacientes de UTI com insuficiência renal aumentou significativamente o risco de falha no tratamento e morte<sup>22</sup>. Ainda assim, ambos resultados precisam ser interpretados com prudência, já que a escolha inadequada do antimicrobiano pode influenciar nas falhas terapêuticas e ocasionar aumento da mortalidade. Ainda, por se tratar de estudo realizado em UTI, já espera-se devido à gravidade dos pacientes taxas de mortalidade mais elevadas.

Quando avaliado o tempo de uso de antimicrobiano e tempo de permanência na UTI, verificou-se que, em ambos desfechos, houve redução significativa de dias para pacientes que tiveram suas doses de antimicrobianos ajustadas conforme função renal em comparação a paciente que não tiveram suas doses ajustadas e/ou ajustes inadequados. Achados condizentes com o nosso resultado foram descritos em estudos anteriores que relataram que o envolvimento de médicos e farmacêuticos para garantir a dosagem adequada de antimicrobianos de acordo com função renal foram associados a menor tempo de internação na unidade de terapia intensiva, menos eventos adversos e a redução dos custos do tratamento<sup>37,38,39,40</sup>.

Os dados do nosso estudo devem reduzir a incerteza em torno da decisão de ajustar a dose de antimicrobianos em pacientes de UTI com comprometimento da função renal, uma vez que, os resultados encontrados dessa prática apresentaram benefícios tanto ao paciente sendo, redução do tempo de uso de antimicrobiano e tempo de permanência na UTI, como para a instituição hospitalar, contribuindo para diminuição dos custos do tratamento. Para mais, os achados reforçam a importância da atuação do farmacêutico para a realização destes ajustes de forma adequada, reafirmando o papel deste profissional junto a equipe multidisciplinar no cuidado ao paciente e esclarecendo dúvidas sobre medicamentos. Entende-se que esse estudo promoveu o fortalecimento e ampliação do serviço de análise de prescrições de antimicrobianos para insuficiência renal na instituição onde a pesquisa foi realizada.

Contudo, os resultados encontrados necessitam ser interpretados com cautela, uma vez que, trata-se de um estudo unicêntrico, o que limita a generalização dos resultados. A fórmula CKD-EPI foi a escolhida para estimar a TFG no nosso estudo, porém a mesma, pode não ser adequada para pacientes com elevada massa muscular e aqueles com condições malignas, como neoplasias. Além disso, os médicos podem ter consultado diretrizes de ajuste de dose diferentes das selecionadas pelos pesquisadores, e/ou é plausível que a dose de alguns antimicrobianos pode ser ajustada com base em diferentes desfechos clínicos. Por fim, por se tratar de um estudo retrospectivo, não foi analisada a relação entre uso inadequado de antimicrobianos nefrotóxicos e ocorrência de EAM.

## Conclusão

Nossos achados revelaram um percentual elevado de ajuste de dose de antimicrobianos conforme função renal para pacientes em UTI em comparação com outros estudos que avaliaram pacientes não críticos. Além disso, os resultados sugerem que o envolvimento de médicos e farmacêuticos para garantir a dosagem adequada de antimicrobianos nefrotóxicos de acordo com função renal tem contribuído significativamente para desfechos mais favoráveis, como: diminuição do tempo de uso de antimicrobianos e permanência na UTI.

Espera-se que esse estudo contribua para o fortalecimento de ações como, a inclusão do farmacêutico clínico na equipe, para efetivar o acompanhamento farmacoterapêutico dos pacientes que possuem diminuição da depuração renal.

## Fontes de financiamento

A primeira autora recebeu bolsa através do Programa Nacional de Bolsas para Residências Multiprofissionais e em Área Profissional da Saúde do Ministério da Educação, Governo Federal do Brasil.

## Colaboradores

CR participou da concepção do projeto, coleta, tratamento e análise dos dados, redação, revisão e aprovação da versão final e responsabilidade pelo artigo para publicação. KF participou da concepção do projeto, colaborou na análise dos dados, revisão e aprovação da versão final para publicação. ALC participou da concepção do projeto, colaborou na análise dos dados, revisão e aprovação da versão final para publicação.

## Agradecimentos

Agradecemos à Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre por oportunizar a realização do trabalho através dos seus colaboradores e das farmacêuticas residentes.

## Declaração de conflitos de interesse

Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse.

## Referências

1. Sousa PCP, Rocha MVAP, Sousa FSP, *et al.* Utilização de antibacterianos em Unidade de Terapia Intensiva. Rev. Cient. Inter. 2011;1(18):15.
2. Karpa K, Difelice R. Drug toxicity in kidney disease: A standardized patient case for clerkship students. Mededportal. 2016;12:1-7. DOI: 10.15766/mep\_23748265.10464.
3. Getachew H, Tadesse Y, Shibeshi W. Drug dosage adjustment in hospitalized patients with renal impairment at Tikur Anbessa specialized hospital, Addis Ababa, Ethiopia. BMC Nephrol. 2015;16(1):1-9. DOI: 10.1186/s12882-015-0155-9.
4. Brito TNS, Oliveira ARA, Silva AKC. Glomerular filtration rate estimated in adults: characteristics and limitations of equations used. Rev Bras Anal Clin. 2016;1(48):7-12.
5. Matzke GR, Aronoff GR, Atkinson JAJ, *et al.* Drug dosing consideration in patients with acute and chronic kidney disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Kidney Int'l. 2011;80(11):1122-37. DOI: 10.1038/ki.2011.322.
6. Dorks M, Allers K, Schmiemann G, *et al.* Inappropriate medication in nonhospitalized patients with renal insufficiency: a systematic review. J Am Geriatr Soc. 2017;65(4): 853- 862. DOI: 10.1111/jgs.14809.
7. Fideles GMA, Alcantra NJM, Peixoto JAA, *et al.* Recomendações farmacêuticas em unidade de terapia intensiva: três anos de atividades clínicas. Rev Bras Ter Intensiva. 2015; 27(2):149-154. DOI: 10.5935/0103-507X.20150026.
8. Maes KA, Studer H, Berger J, *et al.* Documentation of pharmaceutical care: validation of an intervention oriented classification system. J Eval Clin Pract. 2017;23(6):1425-1432. DOI: 10.1007/s11096-017-0442-6.
9. Isaias MDF. Estudo das Intervenções Farmacêuticas em uma Unidade de Terapia Intensiva de um Hospital Privado de São Luís, Maranhão, Brasil. TCC (Graduação)- Curso de Farmácia, Universidade Federal do Maranhão, São Luís, 2019.
10. Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre. Sobre a Santa Casa. Available in: <https://www.santacasa.org.br/pagina/sobre-a-santa-casa>. Accessed on: 4th Oct 2021.
11. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney Int (Suppl). 2013; 3:1-150.
12. Micromedex [Homepage na Internet]. Available in: [https://psbe.ufrn.br/index.php?option=com\\_content&view=article&id=36&Itemid=248](https://psbe.ufrn.br/index.php?option=com_content&view=article&id=36&Itemid=248). Accessed on: 4th Oct 2021.
13. Up to date [Homepage na Internet]. Available in: <https://www.uptodate.com/contents/search>. Accessed on: 4th Oct 2021.
14. Gilbert DN, Chambers HF, Saag MS, *et al.* The Sanford guide to antimicrobial therapy. 51. ed. Sperryville: antimicrobial therapy, 2021.
15. Yang P, Chen N, Wang RR, *et al.* Inappropriateness of medication prescriptions about chronic kidney disease patients without dialysis therapy in a Chinese tertiary teaching hospital. Ther Clin Risk Manag. 2016;12:1517-1524. DOI: 10.2147/TCRM.S116789.
16. Saad R, Hallit S, Chahiane B. Evaluation of renal drug dosing adjustment in chronic kidney disease patients at two university hospitals in Lebanon. Pharm Pract (Granada). 2019; 17:1304. DOI: 10.18549/PharmPract.2019.1.1304.
17. Rodrigues GA, Alves JWS, Souza RML, *et al.* Ajuste de dose dos medicamentos de acordo com a função renal em um hospital universitário. Infarma Ciências Farmacêuticas. 2021; DOI:10.14450/2318-9312.v33.e3.a2021.pp269-275.
18. Saleem A, Masood I. Pattern and Predictors of Medication Dosing Errors in Chronic Kidney Disease Patients in Pakistan: A Single Center Retrospective Analysis. PLoS One. 2016;11(7):e0158677. DOI: 10.1371/journal.pone.0158677.
19. Decloedt E, Leisegang R, Blockman M, *et al.* Dosage adjustment in medical patients with renal impairment at Groote



- Schuur Hospital. S Afr Med J. 2010; 100(5):304-6. DOI: 10.7196/samj.3955.PMID: 20460024.
20. Sweileh WM, Janem SA, Sawalha AF, *et al.* Medication dosing errors in hospitalized patients with renal impairment: a study in Palestine. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2007; 16:908-912. DOI: 10.1002/pds.1412.
21. Prajapati A, Ganguly B. Appropriateness of drug dose and frequency in patients with renal dysfunction in a tertiary care hospital: A cross-sectional study. J Pharm Bioallied Sci. 2013; 5(2):136-40. DOI: 10.4103/0975-7406.111829.
22. Camargo MS, Mistro S, Oliveira MG, *et al.* Association between increased mortality rate and antibiotic dose adjustment in intensive care unit patients with renal impairment. Eur J Clin Pharmacol. 2019;75(1):119-126. DOI: 10.1007/s00228-018-2565-7.
23. Alahdal AM, Elberry AA. Evaluation of applying drug dose adjustment by physicians in patients with renal impairment. Saudi Pharm J. 2012; 20(3):217-20. DOI: 10.1016/j.jsps.2011.12.005.
24. Pillans PI, Landsberg PG, Fleming AM, *et al.* Evaluation of dosage adjustment in patients with renal impairment. Intern Med J. 2003; 33(1-2):10-3. DOI: 10.1046/j.1445-5994.2003.00330.x.
25. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA): Gerência de Vigilância e Monitoramento em Serviços de Saúde e Gerência Geral de Tecnologia em Serviços de Saúde. Diretriz nacional para elaboração de programa de gerenciamento do uso de antimicrobianos em serviços de saúde. Brasília: Anvisa; 2017. Available in: 1282f2bc-2a62-5527-3e35-0732f1ac35bf. Accessed on: 24th Sept 2022.
26. Cabello-Muriel AJJ, Urbietta-Sanz E, Inistes-Navalón C. Effectiveness of pharmacist intervention in patients with chronic kidney disease. Int J Clin Pharm. 2014;36(5):896-903. DOI: 10.1007/s11096-014-0001-3.
27. Maxson R. Medications in kidney disease. J Nurse Pract. 2017;13(10): 687-692. DOI: 10.1016/j.nurpra.2017.07.023.
28. Castelino RL, Saunder T, Kitsos A, *et al.* Quality use of medicines in patients with chronic kidney disease. BMC Nephrol. 2020;21(1):1-9. DOI: 10.1186/s12882-020-01862-1.
29. Zarjou A, Agarwal A. Sepsis and acute kidney injury. J Am Soc Nephrol. 2011;22:999-1006. DOI: 10.1681/ASN.2010050484.
30. Roberts JA, Lipman J. Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient. Crit Care Med. 2009;37:840-51. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181961bff.
31. Finberg RW, Guharoy R. Clinical Use of Anti-infective Agents: A Guide on How to Prescribe Drugs Used to Treat Infections. New York: Springer; 2012.
32. Balkhy HH, El-Saed A, El-Metwally A, *et al.* Antimicrobial consumption in five adult intensive care units: a 33-month surveillance study. Antimicrob Resist Infect Control. 2018; 21:7:156. DOI: 10.1186/s13756-018-0451-9.
33. Dewitt KM, Weiss SJ, Rankin S, *et al.* Impact of an emergency medicine pharmacist on antibiotic dosing adjustment. Am J Emerg Med. 2016;34(6):980-984. DOI: 10.1016/j.ajem.2016.02.004.
34. Kiser HK, Tyree DN, Aquilante CL, *et al.* Evaluation of Sulfo-butylether- $\beta$ -Cyclodextrin (SBECD) Accumulation and Voriconazole Pharmacokinetics in Critically Ill Patients Undergoing Continuous Renal Replacement Therapy. Critical Care. 2015; 3;19(1):32. DOI: 10.1186/s13054-015-0753-8.
35. Batista D, Oliveira-Lemos PM. Preparing and administering medications via enteral catheters: A guideline for the clinical pharmacists and the multi-professional team. Rev Bras Farm Hosp Serv Saude. 2021;12(2). DOI: 30968/rbfhss.2021.122.0600.
36. Sedaghat B, Abbasi S, Farsaei S. Identifying the pattern and risk factors for potential medication dosing errors in chronic renal impairment of critically ill patients. Trends Pharmacol. Sci. 2021;7(4): 279-288. DOI: 10.30476/tips.2021.93228.1122.
37. Jiang SP, Zhu ZY, Wu XL, *et al.* Effectiveness of pharmacist dosing adjustment for critically ill patients receiving continuous renal replacement therapy: a comparative study. Ther Clin Risk Manag 2014; 10: 405-412. DOI: 10.2147/TCRM.S59187.
38. Jiang SP, Zhu ZY, Ma KF, *et al.* Impact of pharmacist antimicrobial dosing adjustments in septic patients on continuous renal replacement therapy in an intensive care unit. Scand J Infect Dis 2013;45(12):891-9. DOI: 10.3109/00365548.2013.827338.
39. Lazaryan M, Abu-Kishk I, Rosenfeld-Yehoshua N, *et al.* Pharmacist remote review of medication prescriptions for appropriateness in pediatric intensive care unit. Front Pharmacol. 2019; 7(243):1-7. DOI: 10.3389/fphar.2016.00243.
40. Luyckx VA, Tonelli M, Stanifer JW. A carga global da doença renal e as metas de desenvolvimento sustentável. Bull World Health Organ. 2018;96(6):414D-422D. DOI: 10.2471/BLT.17.206441.