

## *Campus Realengo*

### Curso de Graduação em Farmácia

Victoria Mendes de Lima

Implementação de uma Tabela  
de Ajuste de Dose Renal de  
Antimicrobianos em um Hospital  
Militar de Alta Complexidade

Rio de Janeiro

2021

VICTORIA MENDES DE LIMA

**IMPLEMENTAÇÃO DE UMA TABELA DE AJUSTE DE DOSE  
RENAL DE ANTIMICROBIANOS EM UM HOSPITAL MILITAR DE  
ALTA COMPLEXIDADE**

Projeto de Pesquisa apresentado ao IFRJ/campus Realengo, como cumprimento parcial das exigências para conclusão do curso.

Orientadoras: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Thais Emanuelle Tavares Pompeu e Msc. Luana de Azevedo Felício

Rio de Janeiro  
2021

L732

Lima, Victoria Mendes de

Implementação de uma Tabela de Ajuste de Dose Renal dos Antimicrobianos em um Hospital Militar de Alta Complexidade / Victoria Mendes de Lima, 2021.

41f. : il.

Trabalho de conclusão de curso (Bacharel em Farmácia) – Instituto Federal do Rio de Janeiro, 2021.

Orientador(a): Prof.<sup>a</sup> Me. Thais Emanuelle Tavares Pompeu de Lima  
Coorientador(a): Luana de Azevedo Felício.

1. Antimicrobianos. 2. Cefalosporinas. 3. Farmácia clínica. 4. Glicopeptídeos. 5. Insuficiência renal. I. Instituto Federal do Rio de Janeiro. Campus Realengo. II. Lima, Thais Emanuelle Tavares Pompeu de. III. Felício, Luana de Azevedo IV. Título.

COBIB/CReal

CDU 615

VICTORIA MENDES DE LIMA

IMPLEMENTAÇÃO DE UMA TABELA DE AJUSTE DE DOSE RENAL DE  
ANTIMICROBIANOS EM UM HOSPITAL MILITAR DE ALTA COMPLEXIDADE

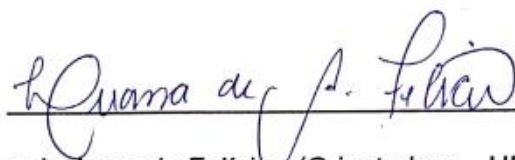
Trabalho de Conclusão de  
Curso apresentado ao Instituto  
Federal do Rio de Janeiro como  
requisito parcial para a  
obtenção do grau de Bacharel  
em Farmácia.

Aprovado em 13/10/2021.

Banca Examinadora



Prof. Dsc. Thais Emanuelle Tavares Pompeu de Lima- (Orientadora-IFRJ/ *Campus*  
Realengo)



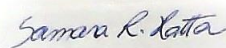
Msc. Luana de Azevedo Felício - (Orientadora – HFAG/Hospital de Força Aérea do  
Galeão)



Prof.Dsc.Elisa Suzana Carneiro Pôças-(Membro Interno-IFRJ/*Campus* Realengo)



Msc. Olavo José Vicente Neto - (Membro Externo –Hospital São Lucas – PUC/RS)



Prof.Dsc. Samara Ramalho Matta-(MembroInterno-IFRJ/*Campus* Realengo)

## AGRADECIMENTOS

A Deus, primeiramente, por ser meu guia, abençoando-me sempre e conduzindo-me pelos melhores caminhos. Gratidão por ter me concedido forças e saúde para vencer as adversidades e alcançar esta grande conquista.

Aos meus avós que me amaram e cuidaram da melhor forma, ensinando valores e princípios que levarei por toda a vida. Ao meu avô, Antônio Ferreira, que se emocionou quando me viu de jaleco pela primeira vez e a minha querida avó (já falecida), Maria José, que pulou e chorou de alegria quando contei que havia passado para a faculdade de Farmácia. Vocês são minhas maiores inspirações, amo vocês!

Aos meus pais, Charleston Ozorio e Jordana Angelica, pelo amor, carinho e apoio em toda a minha trajetória. Obrigada por me fazerem acreditar que sou capaz de realizar meus sonhos.

A minha família (tão grande que fica até difícil citar nomes), em especial meus primos Mirella Mendes, Maria Carla Ozorio e Matheus Mendes, que sempre torceram por mim e me apoiaram nos momentos de dificuldade. Sem a irmandade e cumplicidade de vocês, essa trajetória teria sido mais difícil.

Ao meu namorado Raí Martins, por todo amor, cuidado, conselho, força e palavras de estímulo. Obrigada por estar ao meu lado em todos os momentos, por me acalmar e apontar o caminho quando tudo parece estar perdido. Com você, tudo fica mais leve. Te amo!

Aos meus amigos, em especial Gabriel Lopes e Pedro Nicolau, que acompanharam de perto essa loucura toda que é a graduação em Farmácia, sempre me apoiando e torcendo por mim.

Aos amigos que o IFRJ me apresentou, em especial João, Leticia, Camila Valério, Fernanda, Thais Alves, Thais Barbosa, Martielle, Daniela e Pamela, que eu pude compartilhar risos, descontrações, desesperos e até uns biscoitos.

A toda equipe da Farmácia Hospitalar do HFAG, hospital que foi o berço para a minha jornada em Farmácia Hospitalar/clínica, que eu tenho um enorme carinho e gratidão por todos que contribuíram em meu crescimento profissional e pessoal. Aqui, gostaria de citar: Sub Rogéria, Rosângela, Fátima, Sardinha, sub Sheila, Douglas, Jardim, Luiz, Lelacher, Neto, Conde, Bruna, Daniele, Vargas, Luana, Luquetti, Milla, Cristiano, Josué, Mazzei, Gamelheira, Damasceno, Pompeu, Milhomem, Monique, Mafra, Leilane, Flávia, Monteiro, Cap Machado e Cap Marcelle.

A equipe do LabCBroM, LAC-IPPMG, Hospital Municipal Francisco da Silva Telles e Perinatal, pela oportunidade de estágio e consequente aprendizado nas diferentes áreas da farmácia.

Às minhas orientadoras Luana Felício e Thais Pompeu, por terem aceitado este desafio e me acompanhado do início ao fim. Vocês tiveram papel fundamental na elaboração deste trabalho. Luana, obrigada por me apresentar a Farmácia Clínica, ramo tão encantador, e por você ser minha inspiração. Que eu possa sempre contar com o privilégio da amizade de vocês.

Aos membros da banca examinadora, Prof. Dsc. Elisa S. C. Pôças, Msc. Olavo J. V. Neto e Prof. Dsc. Samara R. Matta, que dedicaram seu tempo e conhecimento para enriquecer este trabalho.

A todos os professores e funcionários do IFRJ que contribuíram para a minha formação e amadurecimento profissional, em especial Karina Barbosa e Andressa Rodrigues, duas bibliotecárias que eu sempre conversava ao buscar ou devolver livros na biblioteca. Karina, obrigada por me salvar nas loucuras da ABNT.

A todas as pessoas do meu convívio que, embora eu não tenha citado nominalmente aqui, me ajudaram a ser uma pessoa melhor.

A todos que mencionei acima, sou muito grata por tê-los em minha vida e desejo o melhor que a vida pode oferecer.

LIMA, Victoria Mendes. 41 f. Trabalho de Conclusão de Curso. Graduação em Farmácia, Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio de Janeiro (IFRJ), Campus Realengo, Rio de Janeiro, RJ, 2021.

## RESUMO

A insuficiência renal é caracterizada como uma condição clínica onde os rins perdem a capacidade de efetuar suas funções básicas. Pode ser classificada em aguda (IRA), quando ocorre súbita e rápida perda da função renal, ocorrendo em dias ou até mesmo horas, ou crônica (IRC), quando a perda ocorre de forma progressiva e irreversível. Sendo assim, a avaliação do *clearance* de creatinina é um indicador específico da função renal, principalmente da filtração glomerular, sendo o principal marcador laboratorial utilizado para avaliação da função renal. Os antimicrobianos das classes das cefalosporinas e dos glicopeptídeos são amplamente utilizados em hospitais. Cerca de 40% dos pacientes internados fazem uso destes, seja para profilaxia de alguma infecção ou para indicações terapêuticas e o seu uso inadequado tem proporcionado um aumento no surgimento e proliferação de microorganismos resistentes, aumentando o tempo de internação e os gastos hospitalares sendo, então, uma preocupação a nível mundial. Considerando os riscos de nefrotoxicidade, potencial risco de subdose e superdose em pacientes com IRA/IRC e efeitos colaterais descritos pelos autores e sabendo da importância do ajuste de dose e monitoramento dos medicamentos em geral, principalmente dos antimicrobianos, emerge o interesse em construir uma tabela de ajuste de dose renal dos antimicrobianos pertencentes às classes das cefalosporinas e dos glicopeptídeos, objetivando orientar os profissionais de saúde em Unidades de Terapia Intensiva. Além disso, a elaboração de uma tabela de ajuste de dose renal de antimicrobianos contribui para que as condutas dos diferentes profissionais de saúde diante de pacientes com disfunções renais sejam mais equânimes, proporcionando segurança na assistência e melhoria da qualidade institucional. Vale ressaltar, também, que a presença do farmacêutico clínico em UTI pode impactar na redução de custos de pacientes sépticos, conforme demonstrado em no estudo de Al Raiisi *et al.* (2019), em que houve um impacto de 34,7% da economia total após a validação de prescrição de antimicrobianos e uma economia de 2.345,98 dólares de custos de medicamentos por paciente. Os antimicrobianos foram responsáveis por 64,5% da economia total de custos. Por fim, a implementação de uma tabela de ajuste renal de antimicrobianos possibilita a redução de erros e custos para a instituição, pois evita posologias inadequadas, além de garantir uma terapêutica segura ao paciente com injúria renal, visto que é direcionada aos pacientes com a função renal preservada, em seus vários níveis de disfunção renal, e para os pacientes em terapia renal substitutiva.

**Palavras-chave:** antimicrobianos; cefalosporinas; farmácia clínica; glicopeptídeos; insuficiência renal; vancomicina.

Lima, Victoria Mendes. Implementação de uma Tabela de Ajuste de Dose Renal de Antimicrobianos em um Hospital Militar de Alta Complexidade. 41 f. Trabalho de Conclusão de Curso. Graduação em Farmácia, Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio de Janeiro (IFRJ), Campus Realengo, Rio de Janeiro, RJ, 2021.

## ABSTRACT

Kidney failure is characterized as a clinical condition where the kidneys lose their ability to carry out their basic functions. It can be classified as acute (AKF), when there is sudden and rapid loss of renal function, occurring within days or even hours, or chronic (CKF), when the loss occurs in a progressive and irreversible manner. The assessment of creatinine clearance is a specific indicator of renal function, especially glomerular filtration, being the main laboratory marker used to assess renal function. Antimicrobials, like cephalosporin and glycopeptide are widely used in hospitals. About 40% of hospitalized patients use these, either for the prophylaxis of an infection or for therapeutic indications, and their inappropriate use has provided an increase in the emergence and proliferation of resistant microorganisms, increasing time of hospitalization and hospital expenses, being therefore a worldwide concern. Faced with this problem, there is an interest in building a table for adjusting the renal dose of antimicrobials belonging to the classes of cephalosporins and glycopeptides, aiming to help and guide health professionals. Considering the risks of nephrotoxicity, potential risk of underdose and overdose in patients with AKF/CKF and side effects described by the authors and knowing the importance of dose adjustment and monitoring of medications in general, especially antimicrobials, the interest in building a table emerges. The adjustment of the renal dose of antimicrobials belonging to the classes of cephalosporins and glycopeptides, aiming to guide health professionals in Intensive Care Units is also important. In addition, the elaboration of a table for adjusting the renal dose of antimicrobials also contributes for the behavior of different health professionals in dealing with patients with renal dysfunction is more equitable, providing security in care and improvement in institutional quality. It is also important emphasizing that the presence of a clinical pharmacist in the ICU can impact positively in the cost reduction of septic patients. There was a 34.7% impact of the total savings after antimicrobial prescription validation and a \$2,345.98 drug cost savings per patient. Antimicrobials accounted for 64.5% of the total cost savings. Finally, this table for adjusting of antimicrobials doses enables the reduction of errors and costs for the institution, as it avoids inappropriate dosages, in addition to ensuring safe therapy for the patient with kidney injury, as it is aimed at patients with preserved renal function, at its various levels of renal dysfunction, and either for patients in renal replacement therapy.

**Key words:** antimicrobials; cephalosporins; clinical pharmaceutical care; glycopeptides; kidney failure; vancomycin.



## **LISTA DE FIGURAS**

- Figura 1 - Etapas da farmacocinética e da farmacodinâmica.....17
- Figura 2- Fluxograma do processo de seleção dos artigos pesquisados. O número de artigos em cada etapa está indicado entre parênteses.....24

## **LISTA DE TABELAS**

Tabela 1: Tabela de Ajuste Renal dos Antimicrobianos das classes das Cefalosporinas e dos Glicopeptídeos .....	31
--	----

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AUC	Área sob a curva
CG	Cockcroft-Gault
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
$C_{max}$	Concentração máxima
DPAC	Diálise Peritoneal Ambulatorial Contínua
DPA	Diálise Peritoneal Automatizada
DPI	Diálise Peritoneal Intermitente
GABA	Ácido gama-aminobutírico
HD	Hemodiálise
IRA	Insuficiência Renal Aguda
IRC	Insuficiência Renal Crônica
ITU	Infecção do Trato Urinário
IV	Intravenosa
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
MRSA	<i>Staphylococcus aureus</i> resistente à metilina
PBP <sub>s</sub>	Proteínas de Ligação à Penicilina
PRMs	Problemas Relacionados aos Medicamentos
SNC	Sistema Nervoso Central
SRA	Suporte Renal Agudo
$T_{1/2}$	Tempo de meia vida
TFG	Taxa de Filtração Glomerular
TGI	Trato Gastrointestinal
TR	Transplante Renal
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
Vd	Volume de distribuição
VISA	<i>Staphylococcus aureus</i> com resistência intermediária à vancomicina

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	12
1.1 INSUFICIÊNCIA RENAL: DIAGNÓSTICO E PARÂMETROS LABORATORIAIS .....	12
1.2 FARMACOCINÉTICA DOS MEDICAMENTOS .....	16
1.3 MECANISMO DE AÇÃO DAS CEFALOSPORINAS E DOS GLICOPEPTÍDEOS .....	18
1.4 O IMPACTO DA ADMINISTRAÇÃO DE ANTIMICROBIANOS EM PACIENTES RENAI CRÍTICOS .....	19
1.5 A IMPORTÂNCIA DA FARMÁCIA CLÍNICA NO ACOMPANHAMENTO DE PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA RENAL EM USO DE ANTIMICROBIANOS .....	21
<b>2 DESENVOLVIMENTO</b> .....	22
2.1 OBJETIVOS .....	22
2.1.1 Geral .....	22
2.1.2 Específicos .....	22
2.2 METODOLOGIA .....	23
2.2.1 Construção do Levantamento Bibliográfico .....	23
2.2.2 Construção da Tabela de Ajuste de Dose Renal dos Antimicrobianos das Classes das Cefalosporinas e dos Glicopeptídeos .....	23
2.3 RESULTADOS E DISCUSSÃO .....	25
2.3.1 Resultado da Revisão Bibliográfica .....	25
2.3.2 Mecanismo de Nefrotoxicidade das Cefalosporinas e dos Glicopeptídeos .....	26
2.3.3 Risco de Subdose, Superdose e Efeitos Colaterais .....	28
2.3.4 Discussão da Tabela de Ajuste Renal dos Antimicrobianos das classes das Cefalosporinas e dos Glicopeptídeos .....	30
2.3.5 Importância do Farmacêutico Clínico Hospitalar em Unidades De Terapia Intensiva .....	33
<b>3 CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	35
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	36

## 1 INTRODUÇÃO

### 1.1 INSUFICIÊNCIA RENAL: DIAGNÓSTICO E PARÂMETROS LABORATORIAIS

Os rins executam diversas funções, tais como a filtração, reabsorção, homeostase, funções endócrinas e metabólicas, tendo como função principal a manutenção da homeostasia, regulando o meio interno através da reabsorção de substâncias e íons filtrados nos glomérulos e, também, realizando a excreção de outros componentes (SODRÉ; COSTA; LIMA, 2007).

A insuficiência renal é caracterizada como uma condição clínica onde os rins perdem a capacidade de efetuar suas funções básicas, sendo classificada em aguda (IRA), quando ocorre súbita e rápida perda da função renal, ocorrendo em dias ou até mesmo horas ou crônica (IRC), quando a perda ocorre de forma progressiva e é irreversível (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015).

De acordo com a Sociedade Brasileira de Nefrologia, a insuficiência renal está associada com a redução do ritmo de filtração glomerular e/ou volume urinário, podendo ocorrer distúrbios no controle do equilíbrio hidroeletrólítico e ácido-básico (YU *et al.*, 2007).

Indivíduos acometidos com IRA necessitam de uma avaliação clínica e laboratorial. Clinicamente, utiliza-se como marcadores laboratoriais a creatinina sérica e a taxa de filtração glomerular (TFG), sendo os principais parâmetros utilizados. Adicionalmente, também pode-se utilizar a ureia, excreção fracionada de sódio e a proteinúria. Embora a uremia e a diminuição do débito urinário também possam ser utilizados, tais marcadores possuem pouca sensibilidade e especificidade em detectar alterações renais no início da lesão renal, sobressaindo os critérios laboratoriais (BASTOS; KIRSZTAJN, 2011).

Além dos marcadores laboratoriais supracitados, a história clínica e exames complementares como o hemograma, ureia, sódio, potássio, cálcio, gasometria venosa e análise do sedimento urinário também são realizados para confirmar a IRA. Como exames complementares, pode-se realizar ultrassonografia de rins e vias

urinárias e quando não há causa identificada, realiza-se a biópsia renal (MIARELLI; FREZZA; OKINO, 2018).

A creatinina é o resultado do metabolismo da creatina e fosfocreatina musculares. Ou seja, a creatinina é sintetizada nos rins, fígado e pâncreas e transportada para outros órgãos como músculo e cérebro, onde é fosforilada a fosfocreatina, através da reação catalisada pela creatina quinase. A sua produção e liberação pelos músculos são constantes e dependem pouco da atividade física, da ingesta e do catabolismo proteico usuais. Após a sua liberação pelos músculos, a creatinina é excretada exclusivamente pelo rim. Como esta substância é livremente filtrada (não se conjuga a proteínas plasmáticas), não é reabsorvida pelos túbulos renais e apenas uma pequena fração é secretada (15%). A quantidade filtrada, então, é semelhante à quantidade excretada. Devido a isso, pode-se afirmar que o *clearance* de creatinina reflete, portanto, com bastante aproximação, a filtração glomerular (RIELLA, 2018).

A lesão renal crônica indica um diagnóstico clínico e sindrômico causado pela perda progressiva e irreversível das funções renais, sendo caracterizada pela degradação das funções bioquímicas e fisiológicas derivadas do acúmulo dos catabólitos (toxinas urêmicas). Isso poderá acarretar em alterações do equilíbrio hidroeletrólítico e ácido-básico, acidose metabólica, hipovolemia, hipercalemia, hiperfosfatemia, anemia e distúrbio hormonal, hiperparatireoidismo, infertilidade, retardo no crescimento, entre outras (RIBEIRO *et al.*, 2008)

Os estágios das lesões renais crônicas são classificados de acordo com o nível de comprometimento da função renal, podendo ser expressos de acordo com a TFG. O estágio I é caracterizado por uma TFG  $\geq 90$  mL/min/1,73m<sup>2</sup>. Já o estágio II, enquadra-se entre 89 e 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup>. Por sua vez, o estágio III configura-se entre 59 e 30 mL/min/1,73m<sup>2</sup> e o estágio VI, a TFG varia entre 29 e 15 mL/min/1,73m<sup>2</sup>. Por fim, uma TFG menor que 15 mL/min/1,73m<sup>2</sup> enquadra-se no estágio V (ALVES, 2012). A prevalência da TFG abaixo de 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup> aumenta gradativamente com a idade, e no caso de uma progressão veloz da doença renal, a TFG pode reduzir cerca de 10 a 20 mL por ano (SNYDER; PENDERGRAPH, 2005).

Quando o indivíduo alcança o quinto estágio da IRC, os rins já não conseguem realizar tão bem suas funções. Sendo assim, utiliza-se outras opções terapêuticas, como hemodiálise (HD), transplante renal (TR) e diálise peritoneal - que se divide em

ambulatorial contínua (DPAC), automatizada (DPA) e intermitente (DPI), visando proporcionar o bem-estar do paciente (ROMÃO JÚNIOR *et al.*, 1995).

A avaliação do *clearance* de creatinina é um indicador específico da função renal, principalmente da filtração glomerular, que tem como função medir a velocidade com que os rins retiram a creatinina do sangue. Isso justifica o motivo deste teste, além de mensurar a TFG, ser utilizado para avaliação da função renal (FISHBACH, 2010).

Mensurar o *clearance* de creatinina é a metodologia mais simples de avaliar a filtração glomerular. A estimativa da TFG, através das fórmulas que levam em consideração os dados antropométricos do paciente como, por exemplo, o peso, a idade, o gênero e a etnia, oferece resultados tão confiáveis quanto a medida da depuração renal da creatinina (NETA *et al.*, 2012).

Dentre as equações utilizadas para estimar o *clearance* de creatinina, em adultos, existem a de *Cockcroft-Gault* (CG), o estudo *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) e a *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI), sendo esta última a mais utilizada (BRITO; OLIVEIRA; SILVA, 2016).

A equação de *Cockcroft-Gault* (CG) permite o ajuste renal de acordo com a área de superfície corporal em sua versão simplificada, onde necessita apenas de dados relacionados à idade, peso e gênero, além da creatinina sérica. A principal limitação da CG é a ausência de padronização para área de superfície corporal, dificultando a sua utilização em diferentes populações que ainda necessitam de um estudo mais detalhado (CORREA *et al.*, 2018).

A equação (1) de CG pode ser descrita como:

**Clearance de creatinina (mL/min)** =  $(140 - \text{idade}) \times \text{Peso (kg)} \div \text{Creatinina sérica} \times 0,81 \times (0,85 \text{ se mulheres})$

(1)

A equação MDRD, para estimativa da TFG, foi criada com base nos dados do estudo *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) em pacientes com doença renal crônica e não incluiu indivíduos saudáveis. Ela estima a TFG, usando a creatinina sérica, idade, raça e gênero, a fim de observar as diferenças causadas pela massa muscular. A MDRD pode estimar melhor a função renal em pacientes idosos, apresentando uma predição confiável da TFG. Em contrapartida, a precisão desta equação é significativamente reduzida quando a TFG aumenta. Além disso, como

esta pode ser aplicada a diferentes grupos étnicos, utilizando diversas variáveis, seus cálculos tornam-se muito complexos para a rotina de um laboratório. Sendo assim, é indispensável o conhecimento aplicado em matemática ou, então, um programa de computação capaz de realizar os cálculos necessários (BRITO; OLIVEIRA; SILVA, 2016).

A equação (2) MDRD pode ser descrita como:

$$\text{TFG (mL/min/1,73m}^2\text{)} = 186,3 \times (\text{creatinina sérica mg/dL})^{-1,154} \times \text{idade}^{-0,203} \times (1,210 \text{ se negro}) \times (0,742 \text{ se mulher})$$

(2)

O grupo *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI) desenvolveu, a partir de uma coorte que analisou indivíduos saudáveis e indivíduos portadores de doença renal crônica, uma nova equação, sendo esta uma variação da fórmula do MDRD, conhecida como CKD-EPI. Ela utiliza as mesmas variáveis que a equação do MDRD (idade, gênero, etnia e creatinina sérica), mas, comparativamente, apresenta melhor desempenho e previsão de desfechos adversos sendo, então, a mais utilizada. Além disso, ela possui um menor viés e maior precisão quando comparada ao estudo MDRD, principalmente nas faixas de TFG inferiores a 60mL/min/1,73m<sup>2</sup> priorizando, assim, o seu uso clínico (MAGACHO *et al.*, 2012).

A equação (3) de CKD-EPI pode ser descrita como:

**Mulheres:**  $\text{TFG} = 141 \times \text{minimum (Creatinina sérica} \div 0,7\text{)}^{-0,329} \times \text{maximum (Creatinina sérica} \div 0,7\text{)}^{-1,209} \times 0,993^{\text{idade}} \times 1,018 \times (1,159 \text{ se negra})$

(3)

**Homens:**  $\text{TFG} = 141 \times \text{minimum (Creatinina sérica} \div 0,9\text{)}^{-0,411} \times \text{maximum (Creatinina sérica} \div 0,9\text{)}^{-1,209} \times 0,993^{\text{idade}} \times (1,159 \text{ se negros})$

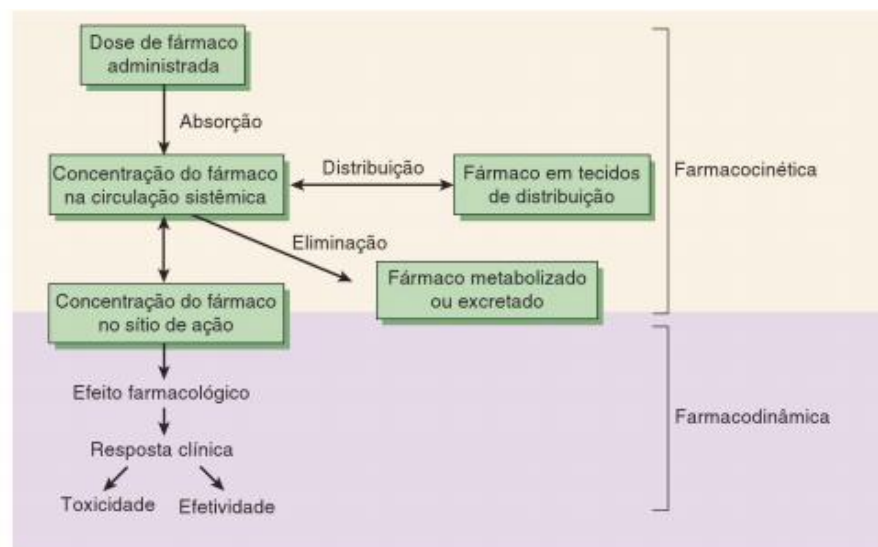
(3)



## 1.2 FARMACOCINÉTICA DOS MEDICAMENTOS

A farmacocinética é o estudo dos processos de absorção, distribuição, metabolização (também conhecido como biotransformação) e excreção dos fármacos (Figura 1). Tais processos ocorrem de forma simultânea, acarretando uma curva de concentração *versus* tempo. Os parâmetros farmacocinéticos de maior relevância são o pico plasmático, que representa a concentração máxima ( $C_{max}$ ), a meia-vida ( $t_{1/2}$ ), dada pelo tempo que o medicamento leva para reduzir sua concentração plasmática à metade, independente da dose administrada, e a área sob a curva (AUC, do inglês *area under the curve*), que representa a medida fiel da quantidade do medicamento que penetra no sangue. Além dos parâmetros citados anteriormente, também é importante mencionar a ligação proteica, o volume de distribuição ( $V_d$ ) e o *clearance*. (FEDERICO *et al.*, 2017).

Figura 1 - Etapas da farmacocinética e da farmacodinâmica.



Fonte: Katzung e Trevor (2017).

A absorção pode ser definida como o processo de transferência do medicamento, a partir do local de administração, para a corrente sanguínea. Alguns fatores como o fluxo sanguíneo do trato gastrointestinal (TGI), pH, motilidade gástrica, dieta e presença de outras substâncias e o tipo de formulação farmacêutica podem interferir no processo de absorção do medicamento (SECOLI, 2001).

Após alcançar a circulação sistêmica, o fármaco é distribuído a todos os tecidos corporais de forma desigual, visto que há distinção na perfusão sanguínea, ligação a tecidos (devido ao conteúdo lipídico), pH de determinada região e a permeabilidade das membranas celulares. O equilíbrio de distribuição entre o sangue e o tecido é atingido rapidamente em áreas altamente vascularizadas. Em tecidos com baixa perfusão, como o muscular e o adiposo, a distribuição é baixa, principalmente quando este tem uma alta afinidade pelo fármaco. Sendo assim, o acúmulo de fármacos nos tecidos ou compartimentos corporais, pode prolongar o seu tempo de ação, visto que o tecido libera o fármaco acumulado de acordo com a diminuição da concentração plasmática (LE, 2019).

Concomitantemente à distribuição, dá-se início ao processo de metabolização, onde ocorrem dois tipos de reações básicas, também conhecidas como reações fase I e fase II. A primeira inclui reações bioquímicas, como oxidação, redução e hidrólise, culminando em modificações a níveis moleculares no fármaco. A segunda, por sua vez, ocorre a conjugação do grupo funcional dos fármacos às moléculas endógenas, sendo catalisadas por enzimas ou sistemas enzimáticos. O fígado é o principal sítio de metabolização dos compostos ativos, visto que ele possui um vasto sistema microsomal. Pulmões, rins, mucosa intestinal, pele e plasma sanguíneo também participam deste processo (SILVA, 1994).

A eliminação é a soma dos processos de remoção de um fármaco administrado em um indivíduo. O principal órgão responsável pela metabolização é o fígado, enquanto o rim é o principal órgão participante da excreção. Substâncias polares ou seus metabólitos são filtrados nos rins e posteriormente excretados na urina, não sofrendo reabsorção. Vale ressaltar que o pH urinário influencia diretamente na excreção, visto que uma urina básica facilita a eliminação de medicamentos fracamente ácidos, e uma urina ácida permite a eliminação de medicamentos fracamente básicos. Qualquer disfunção significativa, em qualquer órgão, pode acarretar o acúmulo de fármacos, ou até mesmo, de seus metabólitos, podendo atingir uma concentração tóxica (GARZA; PARK; KOCZ, 2020).

### 1.3 MECANISMO DE AÇÃO DAS CEFALOSPORINAS E DOS GLICOPEPTÍDEOS

Os antimicrobianos das classes das cefalosporinas e dos glicopeptídeos são amplamente utilizados em hospitais. Cerca de 40% dos pacientes internados fazem uso destes, seja para profilaxia de alguma infecção ou para indicações terapêuticas. No âmbito hospitalar, a maior parte é administrada por via endovenosa, visando respeitar as condições físicas dos pacientes que ali se encontram. O seu uso inadequado tem proporcionado um aumento no surgimento e proliferação de microorganismos resistentes, aumentando o tempo de internação e os gastos hospitalares sendo, então, uma preocupação a nível mundial (RODRIGUES; BERTOLDI, 2010).

As cefalosporinas são os beta-lactâmicos bactericidas de maior uso clínico, sendo subdivididas em: primeira geração (cefazolina, cefalotina e cefalexina), as quais possuem um menor espectro de ação, tendo o uso predominante para o tratamento de infecções causadas por bactérias Gram-positivas; segunda geração (cefuroxima e cefoxitina), possuindo maior atividade para Gram-negativas quando comparada com a anterior; terceira geração (ceftriaxona, ceftazidima e cefotaxima), as quais possuem seu espectro de ação voltado para Gram-negativas, tendo maior resistência as cefalosporinases e, por último, as de quarta geração (cefepime e cefpiroma), apresentando um maior espectro de ação, com capacidade de atuar sobre bactérias Gram-positivas e Gram-negativas. Além das descritas, existem as cefalosporinas de quinta geração, como a ceftarolina e o ceftobiprole (TAVARES, 2015).

A ceftarolina possui o mesmo mecanismo de ação das cefalosporinas citadas acima. Em sinergismo com vancomicina e daptomicina, ela se torna mais ativa contra *Staphylococcus aureus* não suscetível a daptomicina e *Staphylococcus aureus* com resistência intermediária à vancomicina (VISA). Além disso, sua ação contra MRSA é bem elucidada e também diminui a atração entre as células de biofilme e as superfícies porosas devido a uma alteração na carga da membrana celular. Diferentemente da ceftarolina, o ceftobiprole garante a inibição da PBP2a, proteína ligadora responsável pela resistência do *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA). Essa cefalosporina de 5ª geração apresenta eficácia no tratamento de infecções causadas por bactérias Gram negativas e outras bactérias Gram positivas multirresistentes, como o *Enterococcus sp.* e o *Streptococcus pneumoniae* (BATISTA *et al.*, 2015).

As cefalosporinas, assim como os outros beta-lactâmicos, interferem na síntese de parede celular da bactéria, inibindo a reação de transpeptidação. Elas se ligam covalentemente às proteínas de ligação à penicilina (PBPs), ocupam o sítio da D-Alanina e, assim, impedem a formação do peptidoglicano (constituente principal da parede celular), culminando em um efeito bactericida. A excreção é feita majoritariamente pelos rins, principalmente por secreção tubular. Sendo assim, a sua administração deve ser cautelosa pelo risco de o paciente desenvolver uma nefrotoxicidade. Além disso, outros efeitos adversos que podem ser citados são a hipersensibilidade semelhante à das penicilinas e, em alguns casos, diarreia (KATZUNG; TREVOR, 2017).

Os antimicrobianos pertencentes à classe dos glicopeptídeos, como a vancomicina e a teicoplanina, têm sido os fármacos de primeira escolha no tratamento de infecções por bactérias Gram-positivas resistentes a diversos antimicrobianos. O mecanismo de ação é baseado na inibição da síntese de parede celular bacteriana. Eles se ligam covalentemente à extremidade terminal D-Alanina do pentapeptídeo peptidoglicano em crescimento. Sendo assim, ocorre a inibição da enzima transglicosilase, impedindo que ocorra o alongamento do peptidoglicano e a ligação cruzada. O peptidoglicano fica enfraquecido, deixando a bactéria suscetível a lise (GUIMARÃES; MOMESSO; PUPO, 2010)

Com relação aos efeitos adversos, os glicopeptídeos podem apresentar febre, eritemas, flebite no local da administração, ototoxicidade, nefrotoxicidade e reações de hipersensibilidade. A vancomicina, por sua vez, pode apresentar um efeito adverso conhecido como síndrome do homem vermelho ou síndrome do pescoço vermelho, dada pela liberação exacerbada de histamina (RANG; DALE, 2020).

#### 1.4 O IMPACTO DA ADMINISTRAÇÃO DE ANTIMICROBIANOS EM PACIENTES RENAI CRÍTICOS

Doenças renais são capazes de impactar diretamente no processo de excreção dos medicamentos, dificultando-os. Conforme ocorre a diminuição da função renal, em detrimento da idade, a excreção torna-se cada vez menos eficiente, e os ajustes de doses dos medicamentos podem ser necessários. Além da disfunção renal,

algumas doenças que afetam o fluxo sanguíneo renal ou o fluxo urinário também podem influenciar na eliminação dos medicamentos (ASCONAPÉ, 2014).

Em pacientes críticos portadores de Insuficiência Renal Aguda, faz-se necessária a adoção de medidas que visam reduzir a mortalidade e os custos. Dentre as ações de maior relevância, destaca-se a administração precoce de antimicrobianos. Vale ressaltar que, em quadros como o de sepse, há variações de volume de distribuição e de depuração, podendo afetar a concentração do antimicrobiano e, em casos de pacientes que utilizam suporte renal agudo (SRA), pode haver remoção do antimicrobiano pelas membranas dialisadoras, acarretando o risco de dose subterapêutica, podendo levar a uma resistência bacteriana. Portanto, administrar a dose adequada do medicamento é a chave principal para evitar o surgimento de resistência bacteriana ou infecção por patógenos oportunistas e, assim, reduzir o índice de mortalidade (FREITAS *et al.*, 2016).

No Brasil, a hemodiálise é a terapia renal substitutiva mais prevalente, sendo amplamente difundida nos portadores de Insuficiência Renal Crônica. Para isto, utiliza-se o emprego de cateteres ou fístulas arteriovenosas. O tratamento hemodialítico é realizado por vias de acesso ao sistema vascular expondo, portanto, o paciente renal ao risco de contrair infecções por micro-organismos que colonizam a pele ou pelos que, eventualmente, podem vir a contaminar o equipamento e as soluções perfundidas (FRAM *et al.*, 2009)

Uma das limitações associadas ao tratamento da Doença Renal Crônica é o aparecimento de infecções devido à formação de biofilmes nos cateteres utilizados pelos doentes. Como o metabolismo e excreção de muitas drogas apresentam-se alterados nestes indivíduos com IRC, não é recomendado o uso de fármacos em doses consideradas altas, principalmente os excretados majoritariamente pelos rins ou os potencialmente nefrotóxicos (MEDEIROS *et al.*, 2014).

Em pacientes transplantados, a frequência de Infecções do Trato Urinário (ITU) ocorre principalmente nos primeiros três meses após o transplante, acometendo cerca de 35% a 80% dos pacientes. Os agentes infecciosos podem ser adquiridos a partir do rim do doador, da lesão cirúrgica, do uso de cateteres urinários e, também, do ambiente hospitalar. A maioria das ITUs são assintomáticas, embora a melhora do quadro clínico só ocorre após o uso correto de antimicrobianos (HEILBERG; SCHOR, 2003).

## 1.5 A IMPORTÂNCIA DA FARMÁCIA CLÍNICA NO ACOMPANHAMENTO DE PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA RENAL EM USO DE ANTIMICROBIANOS

A farmácia clínica pode ser definida como a área do currículo farmacêutico aliada à atenção do paciente com ênfase na farmacoterapia, desenvolvendo um serviço direcionado para a promoção da saúde, tendo como base diretrizes terapêuticas pautadas em evidências, intervindo e contribuindo de forma positiva na prescrição médica em aspectos técnicos e econômicos, com o objetivo de obter melhores resultados clínicos aos pacientes (MARTÍN-CALERO *et al.*, 2004).

A equipe de farmácia clínica hospitalar atua junto à equipe interdisciplinar em prol do paciente, fornecendo informações toxicológicas e farmacológicas sobre os medicamentos, como dose, frequência, horários e via de administração, auxiliando a equipe no ajuste de dose dos medicamentos indicados para pacientes com insuficiência renal e assim, contribuindo para a redução dos Problemas Relacionados aos Medicamentos (PRMs). Tais intervenções trazem benefícios diretos ao paciente, influenciando na qualidade do tratamento e contribuindo para que o mesmo tenha sucesso em sua terapêutica (CASE; PAPARELLA, 2007; CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA, 2021).

O desenvolvimento e a implantação de uma tabela de ajuste de dose dos antimicrobianos administrados por via Intravenosa (IV), conforme a função renal dos pacientes, pela equipe de Farmácia Clínica, torna-se essencial, pois minimiza os erros relacionados à administração de antimicrobianos e contribui para a melhoria do cuidado de pacientes internados em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) de diversos hospitais. Além disso, fornece maior segurança para o prescritor, reduzindo a possibilidade de ocorrer a administração de doses subterapêuticas ou tóxicas para pacientes portadores de insuficiência renal.

Outro fator que favoreceu a escolha do tema é que a utilização da tabela de ajuste renal da dose dos antimicrobianos pode impactar financeiramente e logisticamente na gestão hospitalar, de forma a promover o uso racional e seguro dos medicamentos, evitando desperdícios e, possivelmente, reduzindo o tempo de internação hospitalar do paciente, contribuindo para uma terapêutica adequada.

## **2 DESENVOLVIMENTO**

### **2.1 OBJETIVOS**

#### **2.1.1 Geral**

Construir uma tabela de ajuste de dose renal dos antimicrobianos pertencentes às classes das cefalosporinas e dos glicopeptídeos, objetivando orientar os profissionais de saúde das Unidades de Terapia Intensiva (UTI).

#### **2.1.2 Específicos**

- Descrever os benefícios da antibioticoterapia adequada em pacientes com insuficiência renal.
- Ressaltar a importância do serviço de farmácia clínica direcionada aos pacientes com insuficiência renal.

## 2.2 METODOLOGIA

### 2.2.1 Construção do Levantamento Bibliográfico

Para a realização deste trabalho de revisão bibliográfica, foram utilizados instrumentos de consultas, como periódicos, revistas e artigos científicos, das seguintes bases de dados eletrônicas: SciELO, PubMed e LILACS. A fase da coleta de dados dos artigos ocorreu nos meses de maio a outubro de 2021 e o período de busca foi limitado entre os anos 2010 e 2021. As palavras-chave utilizadas durante a pesquisa foram: “antimicrobianos”, “cefalosporinas”, “glicopeptídeos”, “farmácia clínica”, “insuficiência renal” e “vancomicina”, sendo pesquisadas nos idiomas português, espanhol e inglês. Com o objetivo de ampliar o campo de pesquisa, tais palavras-chave foram utilizadas isoladas e em diferentes associações, com auxílio dos operadores booleanos “AND” e “OR”. Além disso, elas foram padronizadas de acordo com o MeSH/Decs, com a finalidade de melhorar a busca dos artigos.

A pesquisa da literatura inicialmente foi realizada com enfoque nos artigos publicados nas áreas de nefrologia, farmacologia e farmácia clínica hospitalar e, através da leitura dos títulos dos trabalhos, houve a exclusão de alguns trabalhos salvos. A exclusão foi baseada na análise do título, posterior análise do resumo e análise dos artigos na íntegra. Após este filtro, os artigos de maior relevância para o tema proposto foram utilizados na construção deste trabalho de revisão.

### 2.2.2 Construção da Tabela de Ajuste de Dose Renal dos Antimicrobianos das Classes das Cefalosporinas e dos Glicopeptídeos

Para a construção da tabela de ajuste renal dos antimicrobianos das classes das cefalosporinas e dos glicopeptídeos, inicialmente foi realizado um levantamento de todos os antimicrobianos padronizados em um hospital militar de alta complexidade. Posteriormente, somente os medicamentos pertencentes às classes das cefalosporinas e glicopeptídeos foram listados. Como representante das cefalosporinas, foram listados a cefazolina, cefepime, cefalotina, ceftazidima, ceftriaxona, ceftarolina e cefuroxima. Já dos Glicopeptídeos, tem-se vancomicina e a teicoplanina.



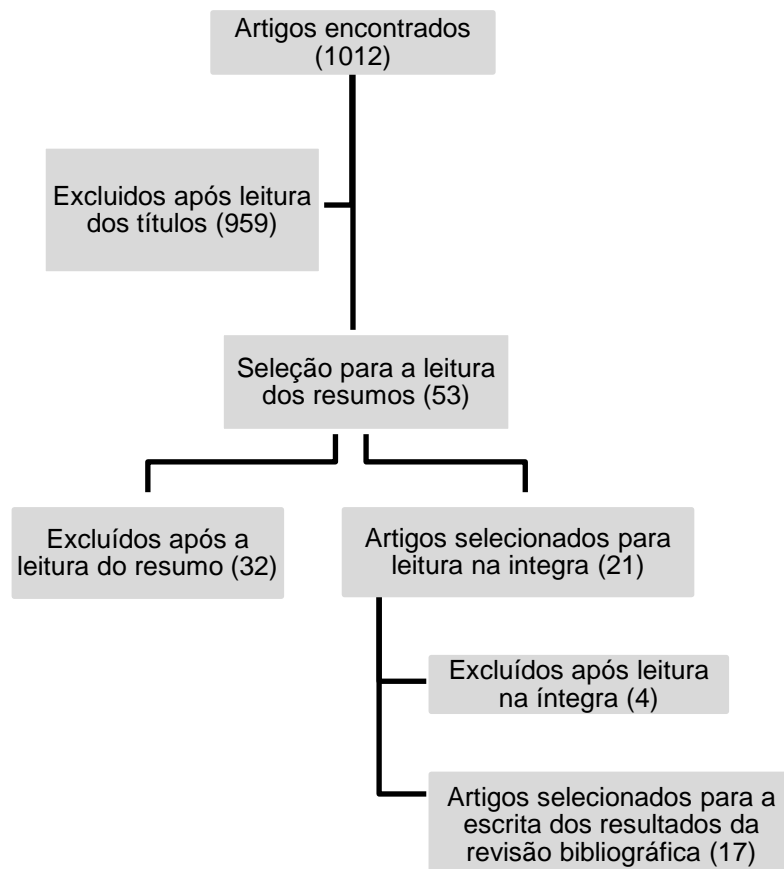
A pesquisa primária foi realizada no livro GUIA SANFORD para Terapia Antimicrobiana (2017), onde começou a estruturação inicial da tabela propriamente dita em Microsoft Word, nos moldes das tabelas e medicamentos presentes no livro citado. A fim de comparar e complementar dados, bases de dados como *Micromedex* e *Up to Date* também foram utilizadas, bem como bula dos medicamentos.

## 2.3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 2.3.1 Resultado da Revisão Bibliográfica

Utilizando as palavras-chave “antimicrobianos”, “cefalosporinas”, “glicopeptídeos”, “farmácia clínica”, “insuficiência renal” e “vancomicina” isoladas e com diferentes associações, nos idiomas português, espanhol e inglês, no período de busca entre 2010 e 2021, foram encontrados, ao todo, 1.012 artigos, sendo 981 do PubMed, 6 do SciELO e 25 do LILACS. Após a leitura dos títulos e resumos, 959 foram excluídos por serem repetidos ou não estarem de acordo com o assunto de interesse, permanecendo 17 artigos que compuseram os resultados da presente revisão. Destes, 8 eram em português, 8 em inglês e 1 em espanhol. O detalhamento desta etapa está explicitado no fluxograma abaixo (FIGURA 2).

Figura 2 - Fluxograma do processo de seleção dos artigos pesquisados. O número de artigos em cada etapa está indicado entre parênteses.



### 2.3.2 Mecanismo de Nefrotoxicidade das Cefalosporinas e dos Glicopeptídeos

Segundo Downes *et al.* (2020), a nefrotoxicidade ocasionada por medicamentos em geral, incluindo os antimicrobianos, é responsável por cerca de 20% a 60% dos casos de lesão renal aguda em pacientes hospitalizados, estando diretamente relacionada ao aumento da morbimortalidade em crianças e adultos. A lesão renal, por sua vez, varia de acordo com o agente causador, o mecanismo de lesão e o local que foi afetado no rim.

Morales (2010) afirma que a relação entre a toxicidade e a doença renal é dupla. A doença renal, quando associada à disfunção renal existente, pode afetar o processo de eliminação de substâncias cujo acúmulo promove a toxicidade e, por outro lado, os medicamentos comumente usados podem produzir danos renais, levando a alterações no equilíbrio hidroeletrólítico e ácido-básico corporais e diminuição da filtração glomerular.

A nefrotoxicidade induzida pelos medicamentos em geral pode ser classificada como dependente ou independente da dose. Downes *et al.* (2020) aborda a classificação de Rawlins e Thompson (1991), mais aceita atualmente, como parâmetro de Reação Adversa a Medicamentos (RAM). A toxicidade dependente da dose, também conhecida como reações do tipo A, é previsível e pode ser alusiva ao efeito farmacológico do princípio ativo. Sendo assim, a insuficiência renal aguda acarretada por medicamentos com estas características está ligada ao grau de exposição ao fármaco ao longo do tempo e os parâmetros farmacocinéticos associados à nefrotoxicidade. Então, este tipo de problema pode ser mitigado por redução de dose ou até mesmo interrupção da terapia. Com relação à toxicidade independente de dose, também chamada de reações do tipo B, são idiossincráticas e podem ocorrer a qualquer momento durante a terapia, variando de paciente para paciente. Elas têm como reação adversa mais comum a reação de hipersensibilidade e, no caso da insuficiência renal aguda, para identificar que a causa principal foi o medicamento, este tem que ser administrado pelo menos 24h antes das alterações da função renal, tais como as taxas de creatinina sérica e/ou redução do débito urinário (DOWNES *et al.*, 2020; RAWLINS; THOMPSON, 1991).

Em contrapartida, Nolin e Himmelfarb (2010), afirmam que existem vários mecanismos de nefrotoxicidade induzida por fármacos, podendo haver variações entre os fármacos ou entre as classes, sendo geralmente classificados com base no

componente histológico do rim afetado. Por exemplo, o potencial nefrotóxico das cefalosporinas varia de acordo com a concentração intracortical, ou seja, o equilíbrio criado nas células tubulares através do transporte ativo, secreção e reabsorção, que determinará o desenvolvimento de nefrotoxicidade desta classe de antimicrobianos. Algumas peculiaridades de medicamentos pertencentes às classes das cefalosporinas são citadas por Fanos e Cuzzolin (2008), como a ocorrência de nefrite intersticial aguda em decorrência do uso de cefalosporinas de primeira geração, como a cefalexina e cefalotina e de segunda geração, como a cefoxitina.

A vancomicina, fármaco pertencente à classe dos glicopeptídeos, é amplamente utilizada contra bactérias gram-positivas, porém, segundo Sales e Foresto (2020), pode ser a causa de IRA em 5 a 15% dos pacientes que fazem uso deste medicamento. Doses diárias acima de 4g, associação com outros medicamentos nefrotóxicos, tempo de tratamento superior a 14 dias e alta concentração sérica, mesmo em níveis terapêuticos (15 a 20mg/L) podem ser fatores de risco específicos que promovem um aumento da ocorrência de IRA, segundo o mesmo autor.

O mecanismo de lesão da vancomicina não é totalmente definido, mas de acordo com Kane-Gill *et al.* (2014), acredita-se que a vancomicina prejudica a função mitocondrial de células tubulares renais, fazendo com que haja um aumento do consumo de oxigênio dessas células, gerando estresse oxidativo. Com isso, ocorre uma isquemia tubular e um aumento precoce da creatinina sérica, quando comparado a outros fármacos nefrotóxicos. Alguns estudos presentes no artigo de Kane-Gill *et al.* (2014), afirmam que a teicoplanina, apesar de pertencer também à classe dos glicopeptídeos, é um medicamento mais seguro, pois apresenta um risco menor de nefrotoxicidade, mas não há uma unanimidade quanto a essa informação.

Além do mecanismo de nefrotoxicidade da vancomicina supracitado, Bugano *et al.* (2011) afirmam que este fármaco também se acumula no interior dos lisossomos presentes nas células tubulares, inibindo várias enzimas como, por exemplo, a esfingomielinase, levando a vacuolização e necrose. Estudos presentes neste mesmo artigo também expõem que 10,7% dos pacientes tratados com vancomicina desenvolveram nefrotoxicidade, enquanto apenas 4,8% dos tratados com teicoplanina apresentaram IRA. Porém, segundo o artigo, os métodos utilizados nesta meta-análise não foram bem descritos, o que torna questionável tal resultado (BUGANO *et al.*, 2011).

### 2.3.3 Risco de Subdose, Superdose e Efeitos Colaterais

De acordo com a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), para a realização de uma antibioticoterapia adequada, deve-se levar em consideração o peso do paciente, função renal (*clearance* de creatinina, por exemplo), local e gravidade da infecção e o potencial de toxicidade do fármaco. Caso ocorra a administração de doses subterapêuticas, há o favorecimento de resistência bacteriana, visto que a dose inadequada não erradica todas as bactérias patogênicas, e as remanescentes podem vir a se multiplicar e se disseminar novamente (ANVISA, 2008).

Freitas *et al.* (2016) afirmam que, em pacientes internados em Unidades de Terapia Intensiva, a sepse é a causa de 30 a 60% dos óbitos, visto que a mesma pode culminar em falência de vários órgãos, dentre eles os rins. Quando ocorre a falência renal, a mortalidade pode chegar a 70%. A sepse é a principal etiologia da IRA em pacientes críticos, e metade destes pacientes necessitam de Suporte Renal Agudo (SRA), ou seja, hemodiálise ou diálise peritoneal. Sendo assim, a administração precoce de antimicrobianos faz-se necessária, visando diminuir a mortalidade e consequente diminuição de custos. No paciente séptico, ocorrem variações de volume de distribuição e depuração, podendo afetar diretamente a concentração do antimicrobiano. Nos pacientes que utilizam SRA, ocorre uma remoção pelas membranas dialisadoras, resultando em risco de dose subterapêutica e consequente resistência ao antimicrobiano, visto que os medicamentos hidrofílicos, sem carga, com pequeno Vd e baixa ligação às proteínas plasmáticas possuem maior probabilidade de serem removidos por diálise extracorpórea, então, visando evitar o surgimento de resistência bacteriana, infecção por micro-organismos oportunistas e reduzir a mortalidade, é de grande importância o uso de doses adequadas de antimicrobianos (FREITAS *et al.*, 2016).

Outra questão que precisa ser considerada em pacientes com função renal reduzida é o risco elevado de superdose e aumento da ocorrência dos efeitos adversos associados ao uso de antimicrobianos, visto que o rim é o principal órgão responsável pela excreção de fármacos. De acordo com Tanaka *et al.* (2013), se os beta-lactâmicos como, por exemplo, as cefalosporinas não forem ajustados corretamente, podem ocorrer efeitos colaterais no Sistema Nervoso Central (SNC), como encefalopatia, confusão, mioclonia e convulsões, tendo o cefepime como o

fármaco de maior potencial para a ocorrência de tais efeitos adversos. Acredita-se que a fisiopatologia da neurotoxicidade secundária ao cefepime é dose-dependente e pode ser justificada pela inibição de receptores do ácido gama-aminobutírico (GABA). Aproximadamente 3% dos pacientes em tratamento com cefepime apresentaram neurotoxicidade. Em contrapartida, em indivíduos com insuficiência renal, tais valores podem chegar a 15% (TANAKA *et al.*, 2013).

Com relação à vancomicina, apesar de seu amplo uso na prática clínica, duas indagações surgem com relação à sua eficácia e segurança. Filippone *et al.* (2017) afirmam que, em pacientes críticos, ocorre uma alteração a nível farmacocinético, o que pode culminar em uma concentração sérica subterapêutica e surgimento de resistência bacteriana, possibilitando o aumento da mortalidade. Em acréscimo, com relação à segurança, seria sobre o seu principal efeito colateral, a nefrotoxicidade, com risco de desenvolvimento de IRA e complicações a curto e longo prazo.

Considerando os graus distintos de disfunções orgânicas e alterações fisiopatológicas de pacientes críticos, Ye *et al.* (2014) discutem acerca da monitorização terapêutica de medicamentos, como a vancomicina, como uma ferramenta importante para atingir maiores taxas de eficácia clínica e menores taxas de nefrotoxicidade. Sabendo disso Ye *et al.* (2014), recomendam que a monitorização do nível sérico da vancomicina deva ser realizada em pacientes com alto risco de disfunção renal, em estado crítico, os que estejam recebendo doses elevadas do medicamento ou em tratamento por mais de 3 a 5 dias, e em uso concomitante de outras drogas nefrotóxicas, obesos ou com baixo peso corporal, gestantes e crianças, com IRC prévia ou IRA ou ainda que estejam em terapia dialítica.

Quanto à monitorização sérica de vancomicina, também chamada de vancocinemia, esta deve ser realizada quando ocorre o estado de equilíbrio, ou seja, com pelo menos três doses já infundidas de 12 em 12h. Para garantir o estado de “vale” (dosagem sérica de vancomicina realizada antes da infusão da próxima dose), deve-se coletar a amostra 30 a 60 minutos antes da administração da próxima dose. Além deste protocolo, Ye *et al.* (2014) também afirmam que frequência de monitorização pode ser realizada semanalmente para pacientes que se encontram hemodinamicamente estáveis. No caso dos pacientes instáveis, ocorre uma monitorização mais frequente (em alguns casos até diariamente), levando esta decisão em consideração ao julgamento clínico.

### **2.3.4 Discussão da Tabela de Ajuste Renal dos Antimicrobianos das classes das Cefalosporinas e dos Glicopeptídeos**

Os principais desafios enfrentados pelos pacientes com insuficiência renal, principalmente durante a hospitalização, são os erros de dosagem de medicamentos, visto que uma dose inadequada pode ocasionar uma toxicidade ou uma terapia ineficaz. Alahdal e Elberry (2012) afirmam que, para evitar tais agravantes em indivíduos com insuficiência renal, os medicamentos precisam ser individualizados sempre que possível, visando otimizar os resultados terapêuticos. Sendo assim, as principais abordagens são aumentar o intervalo entre as doses ou reduzi-los.

Considerando os riscos de nefrotoxicidade, potencial risco de subdose e superdose em pacientes com IRA/IRC e efeitos colaterais acima descritos pelos autores e sabendo da importância do ajuste de dose e monitoramento dos medicamentos em geral, principalmente dos antimicrobianos, faz-se necessário a utilização de uma tabela de ajuste de dose renal dos antimicrobianos das classes das cefalosporinas e dos glicopeptídeos, com o objetivo de minimizar tais riscos (PEREIRA *et al.*, 2019).

Para tanto, foi construída a tabela abaixo (TABELA 1), a partir de fontes de pesquisa como o livro GUIA SANFORD para Terapia Antimicrobiana (2017), bases de dados como *Micromedex* e *Up to Date* e a bula dos medicamentos.

Os antimicrobianos descritos na TABELA 1 foram escolhidos de acordo com os padronizados em um Hospital Militar de Alta Complexidade. Pereira *et al.* (2019) explicitam que, quando se tratar de um hospital público, a padronização dos medicamentos é realizada com base nos resultados de um estudo aprofundado da epidemiologia local. Sendo assim, os antimicrobianos escolhidos devem ser eficientes para conseguir combater as principais patologias locais, tendo também um preço acessível ao hospital. Por este motivo, a tabela não abrange todos os antimicrobianos das classes das cefalosporinas e dos glicopeptídeos presentes no mercado atual.

Tabela 1: Tabela de Ajuste Renal dos Antimicrobianos das classes das Cefalosporinas e dos Glicopeptídeos

ANTIBIÓTICO	Função Renal Normal	CLEARANCE DE CREATININA (CICr), ml/min			HEMODIÁLISE	CAPD
		>50→90	10→50	<10		
<b>CEFALOSPORINAS</b>						
<b>Cefazolina</b>	1-2 g 8h/8h	1-2 g 8h/8h	1-2 g 12h/12h	1-2 g 24h-48h	1-2 g 24h-48h (dose extra 0,5g 1g após diálise)	500mg 12h/12h
<b>Cefalotina</b>	2g, 6h/6h	<b>Se CICr 50-80:</b> 2g 6h/6h	<b>Se CICr 25-50:</b> 1,5g 6h/6h; <b>Se CICr 10-25:</b> 1g 6h/6h	<b>Se CICr 2-10:</b> 500mg 6h/6h; <b>Se CICr &lt;2,</b> 500mg 8h/8h	Sem registro	Sem registro
<b>Cefepime</b>	2g, 8h/8h	<b>Se CICr &gt;60:</b> 2g 8h-12h	<b>Se CICr 11-29:</b> 2g 24h; <b>Se CICr 30-60:</b> 2g 12/12h.	1g, 24h	1g 24h (Dose extra de 1g após diálise)	1-2g, 48h
<b>Ceftarolina</b>	600mg 12h/12h	600mg 12h/12h	<b>Se CICr 15-30:</b> 300mg 12h/12h; <b>Se CICr 30-50:</b> 300mg 12h/12h	200mg 12h/12h	200mg 12h/12h	Sem registro
<b>Ceftazidima</b>	2g, 8h/8h	2g, 8h-12h	2g 12h-24h	2g, 24h-48h	2g 24h-48h (Dose extra de 1g após diálise)	Sem registro
<b>Ceftriaxona</b>	1g 2g 12h-24h	1g 2g 12h-24h	1g 2g 12h-24h	1g 2g 12h-24h	1g 2g 12h-24h	1g 2g 12h-24h
<b>Cefuroxima</b>	750mg 1,5g 8h/8h	750mg 1,5g 8h/8h	750mg 1,5g  8h-12h	750mg 1,5g 24h	750mg-1,5g, 8h-12h (Dar dose do dia após a diálise)	750mg 1,5g, 24h
<b>GLICOPEPTIDEOS</b>						
<b>Vancomicina</b>	1g, 12h/12h	1g, 12h/12h	1g, 24h-96h	7,5mg/kg, a cada 48h-72h	1g, 4-7 dias	1g, 4-7 dias
<b>Teicoplanina</b>	6mg/kg 24h	6mg/kg 24h	6mg/kg 48h	6mg/kg 72h	6mg/kg, 72h (Dar dose do dia após a diálise)	6mg/g, 72h

LEGENDAS		
<b>CAPD:</b> Diálise Peritoneal Ambulatorial Contínua	<b>h:</b> horas	<b>Kg:</b> quilogramas <b>g:</b> gramas <b>mg:</b> miligramas
<b>mL:</b> mililitros	<b>min:</b> minutos	

Fonte: Elaboração própria baseada no livro GUIA SANFORD para Terapia Antimicrobiana (2017).

A tabela contempla as doses dos antimicrobianos de acordo com a função renal preservada, em seus vários níveis de disfunção renal, e também para os pacientes em terapia renal substitutiva, como hemodiálise (HEMO) e diálise peritoneal ambulatorial contínua (CAPD). São considerados portadores de IRA leve indivíduos com *clearance* de creatinina maior que 50mL/min. *Clearance* de creatinina entre 50mL/min até 10mL/min são enquadrados os indivíduos com IRA moderada e valores



de *Clearance* de creatinina menor que 10mL/min são os indivíduos mais críticos, com IRA grave. Essa classificação, então, é essencial para determinar a necessidade ou não de ajuste de dose do medicamento, levando em consideração o nível de comprometimento renal do indivíduo (GILBERT *et al.*, 2017).

Kane-Gill *et al.* (2014) afirmam que no ambiente hospitalar, a permanência de pacientes com IRA é 2,4 vezes superior quando comparados aos pacientes sem IRA. Além disso, com relação a taxa de mortalidade em indivíduos hospitalizados em Unidades de Terapia Intensiva, 60% dos pacientes com IRA vão à óbito e, quando estes necessitam de algum tipo de terapia renal substitutiva, esta taxa atinge aproximadamente 80% dos pacientes.

Tendo em vista os dados demonstrados, Lopes *et al.* (2018) complementam que o período de internação hospitalar depende de vários fatores, tais como a natureza da doença base, as necessidades terapêuticas decorrentes das complicações, além da evolução clínica e possíveis agravos que podem ocorrer com o paciente. Devido à gravidade clínica, a permanência média de internação na UTI dos pacientes com IRA é alta, refletindo, também, na elevada mortalidade.

De acordo com Souza *et al.* (2017), o hospital é um dos locais críticos para a seleção e disseminação de cepas microbianas resistentes, principalmente em UTIs. Este fato pode ser justificado devido à uma combinação de ocorrências: permanência de pacientes imunocomprometidos, uso intensivo e prolongado de antimicrobianos e ocorrência de infecções hospitalares por bactérias patogênicas multirresistentes. Diante desta problemática, a construção de uma tabela de ajuste de dose renal dos antimicrobianos, é uma estratégia significativa, que resulta em melhoria da prescrição. Outra estratégia interessante se baseia no cálculo da Dose Diária Definida (DDD) que pode fornecer uma base para avaliações da racionalidade e aspectos econômicos do uso dos medicamentos, consolidando um consumo real de antimicrobianos por unidade de internação. A utilização da dose adequada de antimicrobianos pode contribuir para a redução do tempo de hospitalização e de reações adversas (SOUZA *et al.*, 2017).

Em conformidade com Pereira *et al.* (2018), a elaboração de uma tabela de ajuste de dose renal de antimicrobianos, contribui para que as condutas dos diferentes profissionais de saúde diante de pacientes com disfunções renais sejam mais equânimes, proporcionando segurança na assistência e melhoria da qualidade institucional. Souza *et al.* (2017) acrescentam que a uniformização dos cuidados,

a educação permanente em saúde, o diagnóstico precoce e a intervenção rápida também possibilitam aos profissionais prestar cuidado de boa qualidade técnica, além de melhorarem as condições clínicas e diminuir a mortalidade.

### **2.3.5 Importância do Farmacêutico Clínico Hospitalar em Unidades De Terapia Intensiva**

Al Raiisi *et al.* (2019) trazem a informação de que os serviços de farmácia clínica hospitalar contribuem significativamente para que a equipe multidisciplinar ofereça cuidados seguros, eficazes e econômicos aos pacientes. Estudos apontados neste mesmo artigo afirmam que a presença do farmacêutico clínico em UTI pode impactar na redução de custos de pacientes sépticos, onde a eficácia da prescrição de antimicrobianos foi responsável por 34,7% da economia total. Além disso, este trabalho também mostrou que o programa de ajuste de dose dos antibióticos realizado por farmacêuticos em UTIs proporcionou uma economia de custos de medicamentos por paciente de 2.345,98 dólares, com os antibióticos sendo responsáveis por 64,5% de todas as economias de custos (AL RAIISI *et al.*, 2019).

A intervenção farmacêutica é definida como o conjunto de ações executadas nos serviços de saúde para garantir que a assistência terapêutica integral seja prestada a população de acordo com seus fatores individuais e coletivos, visando a proteção, prevenção e recuperação da saúde. Santos *et al.* (2017) relatam que o acompanhamento sistemático da terapia medicamentosa realizado pelo farmacêutico clínico, também chamado de conciliação medicamentosa, pode contribuir para o uso racional de medicamentos, garantindo a segurança e custo-efetividade no processo de utilização dos medicamentos e refletindo em melhores resultados durante a farmacoterapia.

Segundo Silva *et al.* (2012), após um estudo realizado no ambiente de UTI de um hospital universitário, foi explicitado que o erro ao intervalo de dose é o tipo mais comum de erro observado nas prescrições (35,56%), e grande parte dos erros estavam relacionados à necessidade de ajuste de dose para pacientes com insuficiência renal. O processo de validação de prescrição médica, onde o farmacêutico clínico analisa a mesma de acordo com fármaco, dose, posologia, via

de administração, frequência de administração, interações medicamentosas, aprazamento, diluição, tempo de infusão e duplicidade terapêutica ou medicamentosa podem minimizar erros de medicação, evitar reações adversas a medicamentos e garantir o sucesso clínico (SILVA *et al.*, 2012).

Além da validação de prescrição médica, o farmacêutico clínico também realiza o acompanhamento farmacoterapêutico. De acordo com Ye *et al.* (2014), a ficha de acompanhamento farmacoterapêutico é uma ferramenta individual, que fornece dados do prontuário e da prescrição do paciente. Nela, encontram-se dados do paciente, como nome completo, leito onde está internado, número do prontuário, data da admissão hospitalar. Encontram-se, também, dados sobre a condição clínica do mesmo, farmacoterapia e exames laboratoriais, dentre eles, a creatinina. O farmacêutico clínico, por sua vez, ao preencher os dados da ficha, também calculará o *clearance* de creatinina. Caso haja alguma divergência entre a prescrição e o ajuste de dose ideal de acordo com o *clearance* de creatinina, caberá ao farmacêutico entrar em contato com o médico e realizar as intervenções farmacêuticas necessárias (YE *et al.*, 2014). A inserção do farmacêutico clínico em Unidades de Terapia Intensiva torna-se essencial, visto que minimiza os erros relacionados a administração dos antimicrobianos e contribui para a redução dos custos hospitalares. Sendo assim, o farmacêutico clínico é capaz de atuar de forma individual, conforme a necessidade de cada paciente, impactando na melhoria do cuidado dos pacientes internados na UTI.

### 3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente trabalho possibilitou a construção de uma tabela de ajuste de dose renal dos medicamentos pertencentes às classes das cefalosporinas e glicopeptídeos, que tem por finalidade orientar os profissionais de saúde e esclarecer possíveis dúvidas que podem surgir durante a prescrição ou dispensação dos antimicrobianos pertencentes às classes supracitadas, padronizados no hospital. A tabela de ajuste de dose é direcionada aos pacientes com a função renal preservada, em seus vários níveis de disfunção renal, e também para os pacientes em terapia renal substitutiva.

Esta ferramenta possibilita a redução de erros e custos para a instituição, pois evita posologias inadequadas, além de garantir uma terapêutica segura ao paciente com injúria renal. A presença do farmacêutico clínico em Unidades de Terapia Intensiva tem um impacto positivo para a equipe multidisciplinar, que reflete, também, no paciente beira-leito.

Os antimicrobianos explicitados na tabela são frequentemente indicados para pacientes graves em quadros infecciosos causados por bactérias multirresistentes, então, utilizar a dose correta do medicamento pode mudar o desfecho clínico do indivíduo, bem como seu quadro evolutivo. Sendo assim, pode-se dizer que a tabela de ajuste de dose renal das cefalosporinas e dos glicopeptídeos é uma ferramenta de suma importância para os profissionais de saúde, visto que doses em desacordo com a literatura, bem como a inexistência do ajuste de dose quando este se fizer necessário, podem levar a um impacto significativamente desfavorável na evolução clínica do paciente.

## REFERÊNCIAS

- ALAHDAL, A. M.; ELBERRY, A. A. Evaluation of applying drug dose adjustment by physicians in patients with renal impairment. **Saudi Pharmaceutical Journal**, v. 20, n. 3, p. 217-220, 2012.
- AL RAIISI, F.; STEWART, D.; FERNANDEZ-LLIMOS, F.; SALGADO, T. M.; MOHAMED, M; F.; CUNNINGHAM, S. A prática da farmácia clínica no cuidado do paciente com Doença Renal Crônica: uma Revisão Sistemática. **Jornal Internacional de Farmácia Clínica**. v. 41, n.3, p.630-666, abr. 2019.
- ALVES, A. V. F. R. **Manual de Processos de Trabalho da Unidade de Nefrologia**. Universidade Estadual de Campinas, SP. Série Manuais do Hospital de Clínicas da UNICAMP, 2012. 142p. Disponível em: [https://intranet.hc.unicamp.br/manuais/nefrologia\\_processos.pdf](https://intranet.hc.unicamp.br/manuais/nefrologia_processos.pdf) Acesso em: 17 mar. 2021.
- ASCONAPÉ, J. J. Uso de drogas antiepilépticas em doença hepática e renal. **Handbook of Clinical Neurology**. v. 119, p. 417-432, jan. 2014.
- BASTOS, M.G. KIRSZTAJN, G. M. Doença renal crônica: importância do diagnóstico precoce, encaminhamento imediato e abordagem interdisciplinar estruturada para melhora do desfecho em pacientes ainda não submetidos à diálise. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**. São Paulo, v. 33, n. 1, p. 93-108, mar. 2011.
- BATISTA, B.G; RAUBER, J.M; BRUSCHI, J.B; D'AZEVEDO, P.A. Novas cefalosporinas como alternativa no tratamento de infecções por *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA). **Revista de Epidemiologia e Controle da Infecção**. Rio Grande do Sul, v. 5. n. 2, abr/jun. 2015.
- BRITO, T. N. S; OLIVEIRA, A. R. A.; SILVA, A. K. C. **Taxa de filtração glomerular estimada em adultos: características e limitações das equações utilizadas**. Disponível em: [sbac.org.br/rbac/wp-content/uploads/2016/05/ARTIGO-1\\_RBAC-48-1-2016-ref.-370-corr.pdf](http://sbac.org.br/rbac/wp-content/uploads/2016/05/ARTIGO-1_RBAC-48-1-2016-ref.-370-corr.pdf). Acesso em: 10 mar. 2021.
- BUGANO, D. D. G.; CAVALCANTI, A. B; GONCALVES, A. R.; ALMEIDA, C. S.; SILVA, E. Meta-análise Cochrane: teicoplanina versus vancomicina para infecções suspeitas ou confirmadas. **Einstein**. São Paulo, v. 9, n. 3, jul-set 2011.
- CASE, L. L.; PAPARELLA, S. Safety benefits of a clinical pharmacist in the emergency department. **Journal Emergency Nursing**. v. 33, n.6, p.564-566, dez. 2007. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18035174/>. Acesso em 6 abr. 2021.
- CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA. Resolução nº 585, de 29 de agosto de 2013. Regulamenta as atribuições clínicas do farmacêutico e dá outras providências. **Diário Oficial da União**. Brasília, 2013. Disponível em: <http://www.cff.org.br/userfiles/file/resolucoes/585.pdf>. Acesso em: 30 mai. 2021.

CORREA, D. C. M.; SAATKAMP, C. J.; MARTINS, N. V. N.; PILONI, R. M.; PEREIRA, A. M. N.; SILVA, R. S.; SANTOS, L. A. Equação de Cockcroft Gault (CG) e Clearance de Creatinina (CC). **Saúde e Meio Ambiente - Revista Interdisciplinar**. v. 7, n. 1, p. 91-103, jan./jun. 2018

DOWNES, K.J.; HAYES, M.; FITZGERALD, J.C.; PAIS, G. M.; LIU, J.; ZANE, N. R.; GOLDSTEIN, S. L.; SCHEETZ, M.H.; ZUPPA, A. F. Mecanismos de nefrotoxicidade induzida por antimicrobianos em crianças. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**. v. 75, n.1, pag. 1-13. jan 2020.

FANOS, V.; CUZZOLIN, L. Causes and manifestations of nephrotoxicity. **Comprehensive Pediatric Nephrology**, v.7, n.12, p. 1003-1016. ago. 2008.

FEDERICO, M. P.; SAKATA, R. A. P; PINTO, P. F. C.; FURTADO, G. H. C. Noções sobre parâmetros farmacocinéticos/farmacodinâmicos e sua utilização na prática médica. **Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica** v.15, n.3, p.201-205, jan. 2017.

FILIPPONE, E.; KRAFT, W.; FARBER, J. A nefrotoxicidade da vancomicina. **Farmacologia Clínica & Terapêutica**, v. 102, n.3, p. 459–469. 2017.

FISCHBACH, F. **Manual de enfermagem: exames laboratoriais e diagnósticos**. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010.

FRAM, D.S.; TAMINATO, M.; FERREIRA, D.; NEVES, L.; BELASCO, A. G. S; BARBOSA, D.A. Prevenção de infecções de corrente sanguínea relacionadas a cateter em pacientes em hemodiálise. **Acta Paulista de Enfermagem**. v. 22 (Especial Nefrologia), p. 564-568, out. 2009.

FREITAS, F. M.; ZAMONER, W; GARMS, D. S. S.; OLIVEIRA, M. G.; BALBI, A. L.; PONCE, D. **O uso de antimicrobianos em pacientes sépticos com lesão renal aguda**. UNESP, 2016. Disponível em: [www.scielo.br/pdf/jbn/v39n3/pt\\_0101-2800-jbn-39-03-0323.pdf](http://www.scielo.br/pdf/jbn/v39n3/pt_0101-2800-jbn-39-03-0323.pdf). Acesso em: 22 mar. 2021.

GARZA, A. Z.; PARK, S. B.; KOCZ, R. **Eliminação de drogas**. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547662/>. Acesso em: 18 mar. 2021.

GILBERT, D. N.; CHAMBERS, H. F.; ELIOPOULOS, G. M.; SAAG, M.S.; PAVIA, A.T.; BLACK, D.; FREEDMAN, D.O.; KIM, K.; SCHWARTZ, B. S. **GUIA SANFORD para Terapia Antimicrobiana**, 47<sup>a</sup> ed. [S. l.], 2017. 268p.

GUIMARÃES, D. O.; MOMESSO, L. S.; PUPO, M. T. Antibióticos: Importância Terapêutica e Perspectivas para a Descoberta e Desenvolvimento de Novos Agentes. **Química Nova**, v. 33, n. 3, p.667-679, 2010.

HEILBERG, I.P.; SCHOR, N. Abordagem diagnóstica e terapêutica na infecção do trato urinário: ITU. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v.1, n.49, p. 109-116, ago. 2003.

KANE-GILL, S.L.; SILEANU, F.E.; MURUGAN, R.; TRIETLEY, G.S.; HANDLER, S.M.; KELLUM, J.A. Fatores de risco para lesão renal aguda em idosos com doença crítica: um estudo de coorte retrospectivo. **Jornal americano de doenças renais: o jornal oficial da National Kidney Foundation**. vol. 65, n.6, p. 860-869. Jun. 2015

KATZUNG, B. G.; TREVOR, A. J. **Farmacologia básica e clínica**. 13ª ed. Porto Alegre: McGraw-Hill, 2017. 1202 p.

LE, J. **Distribuição do fármaco aos tecidos**. Manual MSD para Profissionais da Saúde, 2019. Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt-br/profissional/farmacologia-clinica/farmacocinetica/distribuição-do-fármaco-aos-tecidos>. Acesso em: 15 mar. 2021.

LOPES, D.; SCHRAN, L. S.; OLIVEIRA, J. L. C.; OLIVEIRA, R. B. S. R.; FERNANDES, L. M. Fatores de risco/causais para insuficiência renal aguda em adultos internados em terapia intensiva. **Enfermagem Brasil**, v. 17, n.4, p. 336-345, jan. 2018.

MAGACHO, E. J. C.; PEREIRA, A. C.; MANSUR, H. N.; BASTOS, M. G. **Nomograma para a Estimação da Taxa de Filtração Glomerular baseado na Fórmula CKD-EPI**. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/jbn/v34n3/v34n3a17.pdf>. Acesso em: 12 mar. 2021.

MARTÍN-CALERO, M.J; MACHUCA, M.A; MURILLO, M.D.A; CANSINO, J.A; GASTELURRUTIA, M.A.B; FAUS, M.J. Structural Process and Implementation Programs of Pharmaceutical Care in Different Countries. **Current Pharmaceutical Design** v. 10, n. 31, p. 3969-3985, out. 2004.

MEDEIROS, N.H.; NEVES, R.R.A.; AMORIM, J. N. C.; MENDONÇA, S. M. S. A Insuficiência Renal Crônica e suas Interferências no Atendimento Odontológico – Revisão De Literatura. **Revista de Odontologia da Universidade da Cidade de São Paulo**, v.3, n.26, p.232-242, set-dez 2014.

MIARELLI, C. P.; FREZZA, G; OKINO, V. T. Lesão Renal Aguda. **Revista Qualidade HC**. Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, USP, 2018. Disponível em: <https://www.hcrp.usp.br/revistaqualidade/uploads/Artigos/209/209.pdf>. Acesso em 29 mar 2021.

MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015. Insuficiência renal crônica. **Biblioteca Virtual em Saúde**. Disponível em: [bvs.saude.gov.br/dicas-em-saude/2083-insuficiencia-renal-cronica](https://bvs.saude.gov.br/dicas-em-saude/2083-insuficiencia-renal-cronica). Acesso em 3 mar. 2021.

MORALES, B. J. Drogas nefrotóxicas. **Revista Médica Clínica Las Condes**, v. 21, n. 4, p. 623-628. out. 2010 v.3

NETA, D. S. R.; BRANDÃO, D. B.; SILVA, F. C. O.; SANTOS, T. M. M. G.; SILVA, G. R. F. Avaliação renal de hipertensos pela *clearance* de creatinina num centro de saúde de Teresina-PI, Brasil. **Revista de Enfermagem Referência**. v.3, n. 6, p. 25-31, dez. 2011.

NOLIN, T. D.; HIMMELFARB, J. Mechanisms of Drug-Induced Nephrotoxicity. **Handbook of Experimental pharmacology**, v. 196, p. 111-130. set. 2010.

PEREIRA, A. F. S.; NEVES, M. C.; CAMARGO, A. M. S.; MONTANDON, D. S. Evidências da Posologia de Antimicrobianos para Pacientes Adultos com Disfunção Renal: Elaboração de um Protocolo. **Revista de Administração Hospitalar e Inovação em Saúde**. vol. 15, n.3, p. 101-112, jan.2019.

RANG, H.P; DALE, M.M. **Farmacologia**. Elsevier, 9. ed, 2020.

RAWLINS, M. D.; THOMPSON, J. W. Mechanisms of adverse drug reactions. In: DAVIES, D. M. (org.). **Textbook of adverse drug reactions**. Oxford: Oxford University Press, 4 ed., p. 18-45, 1991.

RIBEIRO, R.C.H.M; OLIVEIRA, G.A.S.A; RIBEIRO, D.F; BERTOLIN, D C; CESARINO, C.B; LIMA, L.C.E.Q; OLIVEIRA, S.M. Caracterização e etiologia da insuficiência renal crônica em unidade de nefrologia do interior do Estado de São Paulo. **Acta Paulista de Enfermagem**. v. 21, 2008. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ape/a/WJ9WvT4KzNYXj4XmvRnxnMs/?lang=pt>. Acesso em 24 mai. 2021

RIELLA, M. C. **Princípios de Nefrologia e Distúrbios Hidroeletrólíticos**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2018.

ROBERTS, J. A.; LIPMAN, J. Dosagem Antibacteriana na UTI. **Clinical Pharmacokinet** v.45, p.755-773, 2006. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.2165/00003088-200645080-00001#citeas>. Acesso em: 20 mar. 2021.

RODRIGUES, F.A.; BERTOLDI, A.D. Perfil da utilização de antimicrobianos em um hospital privado. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 15, p.1239-1247, fev. 2010.

ROMÃO JUNIOR, J.E.; CRUZ, J.; PRAXEDES, J.N.; CRUZ, H.M.M. Insuficiência renal crônica. **Nefrologia**. São Paulo: Sarvier, 1995.

SALES, G. T. M.; FORESTO, R. D. Nefrotoxicidade Induzida por Drogas. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 66, n.1. jan. 2020.

SANTOS, S. L. F.; PESSOA, C. V.; ALVES, H. H. S.; BORGES, R. N.; BARROS, K. B. N. T. Papel do farmacêutico no uso racional de antibióticos. **RSC online**. v. 6, n.1, p 79 -88, ago. 2017.



SECOLI, S. R. Interações medicamentosas: fundamentos para a prática clínica da enfermagem. **Revista Escola de Enfermagem da USP**, v. 35, n. 1, p. 28-34, mar. 2001.

SILVA, L.O.G.; OLIVEIRA, A.I.M.; ARAÚJO, I.B; SALDANHA, V. Erros de prescrição em uma unidade de terapia intensiva e o papel do farmacêutico. **Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde**, v. 3, n.3, p. 6-10, set. 2012.

SILVA, P. **Farmacologia**. 4.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1994. 1450p.

SNYDER, S.; PENDERGRAPH, B. Detection and evaluation of chronic kidney disease. **Interventions**, v. 100, n. 1, p. 24-25, 2005.

SODRÉ, F. L.; COSTA, J. C. B.; LIMA, J. C. C. Avaliação da função e da lesão renal: um desafio laboratorial. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 43, n. 5, p. 329-337, out. 2007.

SOUZA, F.C.; BARONI, M.M.F.; ROESE, F.M. Perfil de utilização de antimicrobianos na unidade de terapia intensiva de um hospital público. **Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde**, v. 8, n.4, p. 37-44, out./dez. 2017.

TANAKA, A.; TAKECHI, K.; WATANABE, S.; TANAKA, M.; SUEMARU, K.; ARAKI, H. Comparação da prevalência de convulsões associadas ao uso de cefepime e meropenem. **Jornal Internacional de Farmácia Clínica**, v. 35, n. 5, p.683- 687, jun. 2013.

TAVARES, W. **Antibióticos e Quimioterápicos para o Clínico**. 3. ed. São Paulo: Atheneu, 2015.

USO de Antimicrobianos em Populações Especiais. **ANVISA**. [S./], 2018.

Disponível em:

[https://www.anvisa.gov.br/servicosaude/controlere/rede\\_rm/cursos/atm\\_racional/modulo4/conceitos\\_renal3.htm](https://www.anvisa.gov.br/servicosaude/controlere/rede_rm/cursos/atm_racional/modulo4/conceitos_renal3.htm). Acesso em: set. 2021.

YE, Z-K.; LI, C.; ZHAI, S-D. Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring of Vancomycin: A Systematic Review. **PLoS ONE**, v.9, n.6, jun. 2014

YU, L.; SANTOS, B. F. C.; BURDMANN, E. A.; SUASSUNA, J. H. R.; BATISTA, P. B. P. Insuficiência Renal Aguda. **Comitê de Insuficiência Renal Aguda da Sociedade Brasileira de Nefrologia**. 2007. Disponível em:

[https://arquivos.sbn.org.br/uploads/Diretrizes\\_Insuficiencia\\_Renal\\_Aguda.pdf](https://arquivos.sbn.org.br/uploads/Diretrizes_Insuficiencia_Renal_Aguda.pdf)  
Acesso em: 02 mar. 2021