

ARTIGO ORIGINAL

AVALIAÇÃO DO AJUSTE DE DOSE DE ANTIMICROBIANOS PELA FUNÇÃO RENAL EM UNIDADES DE TERAPIA INTENSIVA

Manoela Santos da Silva¹; Ana Mercia Silva Mascarenhas²; Tâmilis Daiane Borges Santana³
Beatriz Santos da Silva⁴; Danilo Miranda Bomfim⁵; Bianca Oliveira Souza⁶;
Lucas Brasileiro Lemos⁷; Gisele da Silveira Lemos⁸

Destques: 1. Dentre os fármacos mais nefrotóxicos, prescritos em UTI, estão os antibióticos: piperacilina + sulbactam, ampicilina + sulbactam, meropenem, teicoplanina e vancomicina. 2. Os pacientes que receberam interconsulta com o Nefrologista e avaliação do farmacêutico clínico, tiveram mais chance de realização de ajuste de dose do que aqueles que não receberam a interconsulta, mostrando a importância do acompanhamento especializado. 3. Associação entre alteração da taxa de filtração glomerular de pacientes críticos e a realização de ajuste de dose de antimicrobianos, apresentando associação significativa com o desfecho clínico dos pacientes.

PRE-PROOF

(as accepted)

Esta é uma versão preliminar e não editada de um manuscrito que foi aceito para publicação na Revista Contexto & Saúde. Como um serviço aos nossos leitores, estamos disponibilizando esta versão inicial do manuscrito, conforme aceita. O artigo ainda passará por revisão, formatação e aprovação pelos autores antes de ser publicado em sua forma final.

<http://dx.doi.org/10.21527/2176-7114.2024.48.14510>

Como citar:

da Silva MS, Mascarenhas AMS, Santana TDB, da Silva BS, Bomfim DM, Souza BO. et al. Avaliação do ajuste de dose de antimicrobianos pela função renal em unidades de terapia intensiva. Rev. Contexto & Saúde, 2024;24(48): e14510

¹ Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia. Candeias/BA, Brasil. <https://orcid.org/0000-0002-2798-7680>

² Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia. Candeias/BA, Brasil. <https://orcid.org/0000-0001-6116-5691>

³ Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia. Candeias/BA, Brasil. <https://orcid.org/0000-0003-4466-5031>

⁴ Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia. Candeias/BA, Brasil. <https://orcid.org/0000-0001-6555-6876>

⁵ Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia. Candeias/BA, Brasil. <https://orcid.org/0000-0003-0951-828X>

⁶ Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia. Candeias/BA, Brasil. <https://orcid.org/0000-0002-8786-7859>

⁷ Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia. Candeias/BA, Brasil. <https://orcid.org/0000-0001-8355-0101>

⁸ Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia. Candeias/BA, Brasil. <https://orcid.org/0000-0001-8987-0245>

RESUMO

Objetivo: Identificar os fatores associados ao ajuste de dose de antimicrobianos pela função renal em pacientes internados em Unidades de Terapia Intensiva (UTI). **Método:** Estudo transversal, descritivo-analítico, com coleta de dados referente ao período de julho a dezembro de 2019 em três UTI. Foram incluídos pacientes internados nestas unidades, com prescrição de antimicrobianos e excluídos os sujeitos com permanência menor que 24 horas na UTI e idade inferior a 18 anos. A associação entre variáveis dependentes e as independentes foi realizada por meio de análise univariada, utilizando o modelo de regressão logística binária. A magnitude da associação foi calculada usando *odds ratio* (OR) com intervalos de confiança de 95% (IC) e $p < 0,05$. **Resultados:** Do total de 290 pacientes, 55,0% eram do sexo masculino e 54,1% idosos (≥ 60 anos). Verificou-se o uso de 738 antimicrobianos. Desses, 276 necessitaram de ajuste de dose, e 99,6% foram realizados, destacando-se a Piperacilina + Tazobactam, e Ampicilina + Sulbactam, os mais frequentes. A creatinina alterada (OR=9,753 IC=6,876–13,833), interconsulta com o Nefrologista (OR=4,431 IC=3,035–6,470) e o acompanhamento farmacêutico (OR=1,415 IC=1,046-1,914), estiveram associados estatisticamente com a realização de ajuste de dose, pela taxa de filtração glomerular (TGF). Os achados revelaram significativa associação entre alteração da TFG e creatinina e a realização de ajuste de dose de antimicrobianos. **Conclusão:** Verificou-se alta realização de ajuste de dose e associação estatística entre creatinina alterada, consulta com nefrologista e acompanhamento farmacoterapêutico com a realização do ajuste, reforçando a importância de especialistas e dos farmacêuticos clínicos nas UTI.

Palavras-chave: Anti-infecciosos; Lesão renal aguda; Cálculos da dosagem de medicamentos.

INTRODUÇÃO

Com o uso das sulfamidas, em 1936, foi iniciada a era moderna do tratamento farmacológico das infecções. Com o aumento do desenvolvimento científico o uso desses fármacos foi disseminado, sendo o uso irracional um dos fatores que contribuem para o aumento da resistência microbiana, configurada como um problema de saúde pública de grande relevância^{1,2}. A resistência microbiana, caracteriza-se como uma ameaça à saúde, uma vez que, o surgimento de novos padrões de vulnerabilidade é superior ao surgimento de novos antimicrobianos (ATM)^{1,3}.

AVALIAÇÃO DO AJUSTE DE DOSE DE ANTIMICROBIANOS PELA FUNÇÃO RENAL EM UNIDADES DE TERAPIA INTENSIVA

Em Unidades de Terapia Intensiva (UTI), o uso de ATM induzindo casos de injúria renal aguda (IRA), correspondem ao efeito adverso mais comum, podendo chegar a 36,0%. Os efeitos podem ser originados das diversas classes de ATM, porém, a prevalência pode variar de acordo com alguns fatores como população estudada, dose utilizada e o tempo de tratamento^{4,5}.

O diagnóstico de IRA é frequente em UTI^{6,7}, podendo ser explicado pela diversidade de doenças que podem ocasionar alguma perda ou dano no controle da autorregulação de órgãos dos pacientes⁸. A IRA é também entendida como um sério problema de saúde uma vez que, relaciona-se a altos índices de morbidade e mortalidade, aumento no tempo de internamento e custos associados^{5,9}.

A injúria renal diminui o *clearance* plasmático dos fármacos, os quais possuem mecanismo de eliminação dependente da funcionalidade dos rins. Diante disso, os medicamentos, em especial os ATM, que são considerados como grandes causadores de resistência bacteriana e alguns como drogas nefrotóxicas, podem acumular-se no organismo se forem administrados em suas doses usuais, levando a casos de intoxicação¹⁰. Faz-se necessário, portanto, um ajuste da dose frente à função renal do paciente, pela taxa de filtração glomerular (TFG)⁷. Em estudo realizado no Centro Hospitalar da Universidade de Coimbra¹¹ 57,9% das reações adversas a medicamentos que levaram ao internamento, ou que ocorreram durante a hospitalização, poderiam ter sido evitadas, tendo a maior parte delas ocorrido, devido à falha no ajuste da dose.

Dessa forma, o objetivo deste trabalho foi identificar os fatores associados ao ajuste de dose de antimicrobianos pela função renal em pacientes internados em Unidades de Terapia Intensiva.

MÉTODOS

Tipo de estudo e local da pesquisa

Trata-se de um estudo transversal, descritivo-analítico. As informações utilizadas para este estudo foram extraídas do banco de dados da pesquisa “Cuidado Farmacêutico: avaliação do uso de medicamentos em um hospital regional”.

O estudo foi realizado em um hospital público localizado em um município na região Sudoeste da Bahia, que possui perfil de hospital porta-aberta de média e alta complexidade, tendo como principal foco o atendimento às Urgências e Emergências, e também referência em

AVALIAÇÃO DO AJUSTE DE DOSE DE ANTIMICROBIANOS PELA FUNÇÃO RENAL EM UNIDADES DE TERAPIA INTENSIVA

cirurgias ortopédicas. No momento da coleta, possuía 275 leitos, dentre os quais 29 eram de UTI (ampliado para 373 leitos, sendo 39 de UTI adulto)¹².

O referido hospital atende à população de 26 municípios, sendo referência na região sudoeste da Bahia. Realiza atendimento em urgência e emergência, com classificação de risco de acordo com o protocolo estadual¹², clínica médica, neurologia clínica, neurocirurgia, cirurgia geral e ortopedia, pediatria (urgência e emergência, enfermagem e UTI) e psiquiatria.

Amostra e critérios de inclusão e exclusão

A amostra do estudo foi composta por pacientes admitidos nas UTI que fizeram uso de qualquer classe de ATM de ação sistêmica (pertencente ao grupo J da classificação *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC) da Organização Mundial de Saúde (OMS)), durante o internamento independente do número de dias de tratamento e com tempo de permanência superior a 24 horas na UTI. Pacientes com idade inferior a 18 anos não foram incluídos na amostra, conforme Figura 1.

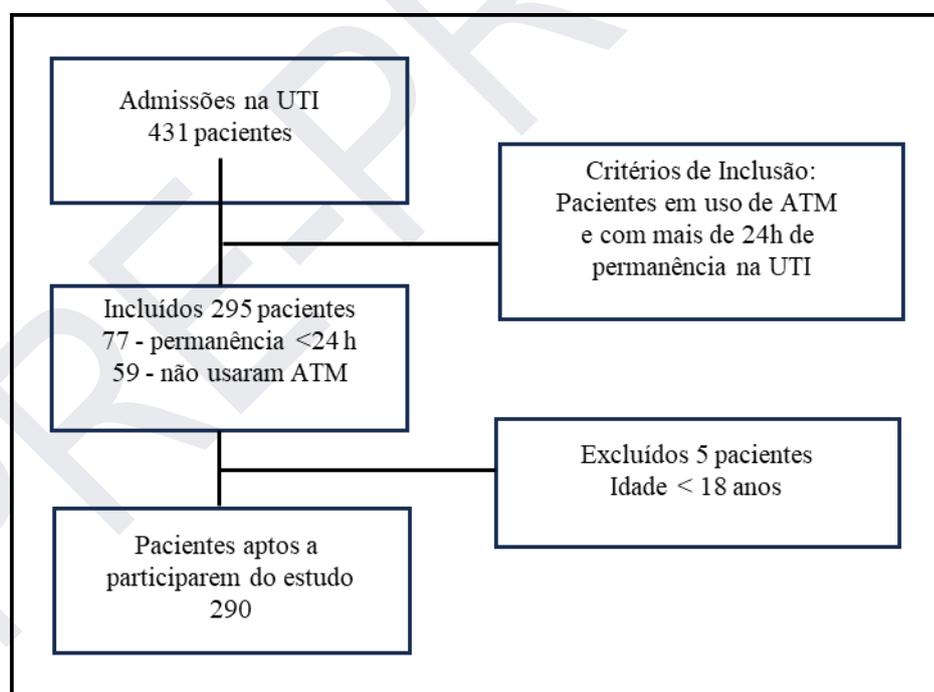


Figura 1 – Diagrama do processo de inclusão de pacientes no estudo. Bahia, Brasil.

Coleta de dados

Os dados foram coletados por meio do preenchimento de formulário próprio, elaborado para a pesquisa, tendo como fonte, o prontuário do paciente. Foi realizado um teste piloto com

o instrumento de coleta, no qual foram analisados prontuários de dez pacientes, que não fizeram parte da amostra para este estudo. A pesquisa considerou o período de julho a dezembro de 2019, e a coleta dos dados foi realizada por equipe previamente treinada.

Definições das variáveis

Variável dependente

A função renal foi avaliada por meio da TFG, calculada utilizando a equação de *Cockcroft-Gault* (CG) [CG: $(140 - \text{idade}) \times \text{peso} / (72 \times \text{creatinina}) \times 0,85$ (se mulher)]¹³, quando disponível o peso, e/ ou pela equação *CKD-EPI*¹⁴ $\text{TFG} = 141 \times \min(\text{SCR}/k, 1) \times \text{X max}(\text{SCR}/k, 1) - 1,209 \times 0,993 \text{ Idade} \times 1,018$ [se mulher] $\times 1,159$ [negro], quando disponível a raça do paciente. Ambas as calculadoras estão disponíveis no site da Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN).

A equação de CG foi escolhida por sua aceitação nacional e internacional em estudos direcionados para avaliação da função renal e em estudos com medicamentos^{15,16,17}.

O peso utilizado na equação supracitada, peso estimado, foi obtido no prontuário do paciente, coletado da anamnese nutricional, calculado de acordo com o sexo do paciente¹⁸.

A avaliação do ajuste de dose foi baseada na TFG, hierarquizada e dividida em duas categorias: alterada quando a TFG < 60 ml/min/1,73m² e não alterada quando a TFG > 60 ml/min/1,73m²¹⁹. A necessidade do ajuste de dose foi avaliada individualmente para cada ATM, baseada nas faixas de TFG.

O ajuste e a dose dos ATM foram avaliados de acordo com a bula do profissional presente no bulário eletrônico da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e com a base de dados *Micromedex*[®] *Drugdex*, acessível por aplicativo de smartphone (MICROMEDEX, 2018)²⁰. Para hemodiálise foi considerado TFG < 15 ml/min/1,73m²²¹ e a adequação do ajuste foi avaliada conforme a indicação para essa faixa de TFG.

Variáveis independentes

O valor da creatinina sérica foi categorizado em creatinina elevada quando apresentou um aumento de $\geq 0,3$ mg/dL em 48 horas ou aumento de 1,5 vezes em relação à creatinina sérica de base presumida dos últimos sete dias, em qualquer momento do internamento²¹ e

AVALIAÇÃO DO AJUSTE DE DOSE DE ANTIMICROBIANOS PELA FUNÇÃO RENAL EM UNIDADES DE TERAPIA INTENSIVA

creatinina dentro da normalidade quando a creatinina sérica apresentou-se entre 0,5 a 1,5 mg/dL, baseado no parâmetro do Laboratório da Unidade Hospitalar de estudo.

Foram coletadas variáveis sociodemográficas referentes ao sexo (feminino e masculino) e idade (categorizados nas faixas etárias 18 a 59 anos e igual ou acima de 60 anos- não idosos e idosos).

Quanto às variáveis clínicas, condições de saúde, farmacoterapia e assistência multiprofissional foram coletadas: Diabetes Mellitus (DM), Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), cardiopatia, câncer, hepatopatia e nefropatia, uso de drogas vasoativas, uso de sedativos, realização de hemodiálise, interconsulta com nefrologista e avaliação farmacêutica categorizadas qualitativamente em alternativas objetivas contendo a opção “sim” ou “não”. Já o desfecho clínico foi categorizado em óbito e não óbito (sendo este último alta, transferência ou evasão).

O uso de drogas nefrotóxicas (inibidores da enzima conversora de angiotensina - IECA, antagonistas receptor H₂, agentes poupadores de K⁺, carbapenêmicos, diurético tiazídico e osmótico, betabloqueadores, polimixinas, penicilinas, cefalosporinas, aminoglicosídeos, macrolídeos, glicopeptídeos, quinolonas, inibidor de agregação plaquetária e antiviral) foi avaliado conforme a classificação adaptada do *Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury*²¹, e categorizada em: uso durante o internamento sim ou não.

Análise dos dados

Realizou-se análise descritiva, estimando-se as frequências absolutas e relativas das variáveis categóricas e medindo-se a tendência central (média e mediana) e a dispersão (desvio-padrão e intervalo interquartil) das variáveis contínuas. Para avaliação da distribuição normal das variáveis contínuas foi utilizado o teste de *Kolmogorov-Smirnov*, considerando $p > 0,05$ distribuição normal. O teste qui-quadrado de *Pearson* e o teste exato de *Fisher* foram usados para comparar as proporções das variáveis categóricas.

A associação entre variáveis dependentes e as independentes foi realizada por meio de análise univariada, utilizando o modelo de regressão logística binária. A magnitude da associação foi calculada usando *odds ratio* (OR) com intervalos de confiança de 95% (IC) e um nível de significância de 0,05.

Considerações éticas

A referida pesquisa atendeu todos os preceitos éticos. O estudo “Cuidado Farmacêutico: avaliação do uso de medicamentos em um hospital regional” foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) da Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia, UESB, protocolo nº 4.229.023, CAAE 34826020.1.0000.0055.

RESULTADOS

Do total de 290 pacientes analisados, 55,0% eram do sexo masculino. A mediana de idade dos pacientes foi de 62 anos com intervalo interquartil de 27. A mediana de tempo de internamento foi de 9,0 dias, com intervalo interquartil de 12. A faixa etária predominante foi de ≥ 60 anos (54,51%). Com relação as comorbidades, 60,2% tinham HAS, 32,6% DM e 20,1% cardiopatia.

Verificou-se associação estatística entre a TFG alterada e a faixa etária ≥ 60 anos, em que esses pacientes apresentaram 5,158 vezes mais chance de ter alteração da TFG em comparação aos não idosos (OR=5,158, IC= 3,24 – 8,21). Outra associação verificada foi com a comorbidade cardiopatia, com chance de 4,952 vezes de apresentar TFG alterada quando comparado com aqueles que não apresentam essa comorbidade (OR=4,952, IC=2,06 – 11,92), tabela 1.

No estudo verificou-se o uso de 738 ATM, com média de $2,54 \pm DP \pm 1,36$ ATM por paciente, desses 276 necessitaram de ajuste de dose, e 99,6% foram realizados. Os ATM mais prescritos e também mais envolvidos em ajuste de dose foram a Piperacilina + Tazobactam, e Ampicilina + Sulbactam, seguidos de Teicoplanina, Vancomicina e Meropenem, Tabela 2.

AVALIAÇÃO DO AJUSTE DE DOSE DE ANTIMICROBIANOS PELA FUNÇÃO RENAL EM
UNIDADES DE TERAPIA INTENSIVA

Tabela 1 – Regressão logística binária entre variáveis sociodemográficas e clínicas e taxa de filtração glomerular referente a cada antimicrobiano utilizado por pacientes internados em Unidade de Terapia Intensiva de um hospital público de ensino. Bahia, Brasil, 2019. (N=738)

Variáveis sociodemográficas e clínicas	TFG		p-valor*	OR (IC 95%)
	Não alterada N (%)	Alterada N (%)		
Sexo				
Masculino*	166 (41,8)	231 (58,2)		1
Feminino	87 (27,8)	226 (72,2)	<0,0001	1,867 (1,359 – 2,565)
Faixa etária				
18-59 anos*	184 (56,4)	142 (43,6)		1
≥ 60 anos	69 (17,7)	321 (82,3)	<0,001	6,028 (4,291 – 8,469)
Hipertensão arterial sistêmica				
Sim*	107 (28,2)	272 (71,8)		1
Não	91 (39,7)	138 (60,3)	0,003	1,676 (1,185 – 2,370)
Diabetes Mellitus				
Sim*	49 (24,5)	151 (75,5)		1
Não	141 (36,5)	245 (63,5)	0,003	1,774 (1,209 – 2,601)
Cardiopatia				
Sim*	8 (10,0)	72 (90,0)		1
Não	127 (39,0)	199 (61,0)	<0,001	5,744 (2,676 – 12,326)
Uso de Drogas vasoativas				
Sim*	142 (30,2)	328 (69,8)		1
Não	11 (45,5)	133 (54,5)	<0,001	1,928 (1,400 – 2,654)
Uso de Sedação				
Sim*	153 (31,4)	334 (68,6)		1
Não	100 (43,7)	129 (56,3)	0,001	1,692 (1,224 – 2,339)

Fonte: Elaboração dos autores. TFG: taxa de filtração glomerular. *Regressão logística binária, p<0,05 significativo. OR: *odds ratio*. IC: intervalo de confiança 95%.

Tabela 2 – Associação entre classificação ATC nível 3 dos antimicrobianos e necessidade de ajuste de dose, conforme a TFG, em pacientes internados em Unidade de Terapia Intensiva de um hospital público de ensino. Bahia, Brasil, 2019.

ATC Nível 3	Antimicrobianos	Necessidade de Ajuste de Dose	
		Não N (%)	Sim N (%)
J01D	Meropenem Cefepime	158 (69,0)	71 (31,0)
J01C	Piperacilina + Tazobactam Ampicilina + Sulbactam	93 (52,2)	85 (47,8)
J01X	Teicoplanina, Vancomicina	86 (54,4)	72 (45,6)
J01F	Polimixina B Azitromicina Clindamicina	63 (95,5)	3 (4,5)
J01G	Amicacina Gentamicina	16(51,6)	15 (48,4)
J01M	Ciprofloxacino, Levofloxacino	9 (42,9)	12 (57,1)
J02A	Fluconazol	5 (29,4)	12 (70,6)
J01E	Sulfametoxazol/ Trimetropima	3 (75,0)	1 (25,0)
J05A	Aciclovir	3 (37,5)	5 (62,5)
J04A	RIPE (rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol)	1 (100,0)	0
A07A	Nistatina	1 (100,0)	0

Fonte: Elaboração dos autores. *Quiquadrado de *Pearson*, $p < 0,05$ significativo. ATC: *Anatomical Therapeutic Chemical Code*. TFG: taxa de filtração glomerular.

A creatinina alterada, interconsulta com o Nefrologista, avaliação farmacêutica e desfecho de óbito estão associados estatisticamente com o ajuste de dose para cada ATM, tabela 3. Os pacientes com a creatinina alterada apresentaram 9,753 vezes mais chance em realizar ajuste de dose do que aqueles com creatinina não alterada (OR=9,753, IC=6,876 – 13,833). Os

AVALIAÇÃO DO AJUSTE DE DOSE DE ANTIMICROBIANOS PELA FUNÇÃO RENAL EM
UNIDADES DE TERAPIA INTENSIVA

pacientes que receberam interconsulta com o Nefrologista, tiveram 4,431 vezes mais chance de realização de ajuste de dose do que aqueles que não receberam a interconsulta (OR=4,431, IC=3,035 – 6,470).

Tabela 3 – Regressão logística binária entre variáveis clínicas e ajuste de dose para antimicrobianos de pacientes internados em Unidade de Terapia Intensiva de um hospital público de ensino. Bahia, Brasil, 2019. (N=715)

Variáveis	Ajuste de dose ATM		p-valor*	OR (IC)
	Não N (%)	Sim N (%)		
Creatinina alterada				
Não	343 (82,3)	74 (17,5)		1
Sim	96 (32,2)	202 (67,8)	<0,001	9,753 (6,876 – 13,833)
Interconsulta Nefrologista				
Não	387 (69,1)	173 (30,9)		1
Sim	52 (33,5)	103 (66,5)	<0,001	4,431 (3,035 – 6,470)
Avaliação Farmacêutica				
Não	251 (65,2)	134 (34,8)		1
Sim	188 (57,0)	142 (43,0)	<0,001	1,415 (1,046 – 1,914)
Desfecho				
Não óbito	301 (78,4)	83 (21,6)		1
Óbito	138 (41,7)	193(58,3)	<0,001	5,072 (3,658 – 7,032)

Fonte: Elaboração dos autores. ATM: antimicrobiano. Não óbito: alta e transferência. *Regressão logística binária, $p < 0,05$ significativo. OR: *odds ratio*. IC: intervalo de confiança 95%.

Na Tabela 4, estão dispostos a classe dos fármacos nefrotóxicos, assim como o medicamento correspondente a cada subgrupo, utilizados pelos pacientes internados na UTI. Os fármacos mais prescritos foram a Ranitidina 66,7%, os pertencentes ao grupo Penicilinas e inibidores de betalactamases (Piperacilina + Sulbactam e Ampicilina + Sulbactam) 48,4% e o Carbapenêmico (Meropenem) 26,4%.

AVALIAÇÃO DO AJUSTE DE DOSE DE ANTIMICROBIANOS PELA FUNÇÃO RENAL EM
UNIDADES DE TERAPIA INTENSIVA

Tabela 4 – Distribuição da frequência das drogas nefrotóxicas utilizadas em pacientes internados em Unidade de Terapia Intensiva de um hospital público de ensino. Bahia, Brasil, 2019. (N=788)

Drogas nefrotóxicas	Fármaco	N (%)
Antagonistas receptor H2	Ranitidina	230 (29,2)
Penicilina e Inibidor de betalactamase	Piperacilina + Sulbactam Ampicilina + Sulbactam	167 (21,2)
Carbapenêmicos	Meropenem	91 (11,5)
Glicopeptídeo	Teicoplanina e Vancomicina	86 (10,9)
Inibidor de agregação plaquetária	Ácido acetilsalicílico	45 (5,7)
IECA	Captopril, Enalapril	32 (4,1)
Aminoglicosídeos	Amicacina e Gentamicina	28 (3,6)
Polimixinas	Polimixina B	23 (2,9)
Quinolonas	Cipro. e Levofloxacino	20 (2,5)
Betabloqueadores	Metoprolol	17 (2,2)
Diurético tiazídico	Hidroclorotiazida	15 (1,9)
Agentes poupadores de K ⁺	Espironolactona	15 (1,9)
Diurético osmótico	Manitol	12 (1,5)
Antiviral	Aciclovir	7 (0,9)

Fonte: Elaboração dos autores. IECA: inibidores da enzima conversora de angiotensina. K⁺: potássio. Cipro: ciprofloxacino.

DISCUSSÃO

A presente pesquisa realizada com pacientes críticos identificou, com base na função renal desses, a necessidade da realização do ajuste de dose de antimicrobianos em pacientes internados em UTI. Diante do problema de saúde pública global configurado pela resistência bacteriana, o uso racional de ATM apresenta-se como alternativa substancial na busca pela redução das taxas de infecções hospitalares e diminuição dos mecanismos de resistência microbiana, buscando reduzir as taxas de mortalidade, tempo de hospitalização e custos na terapêutica de pacientes.

Estudos referentes a toxicidade renal relatam que o potencial nefrotóxico de medicamentos usados em UTI é elevado, contribuindo na ocorrência de casos de IRA^{5,9,22}. O potencial nefrotóxico deles pode ser intensificado quando utilizados simultaneamente, como o

achado em estudo no qual mais de 70% dos pacientes que desenvolveram IRA fizeram uso de tais agentes simultaneamente, sobretudo com antimicrobianos²².

Com relação a população do estudo, os pacientes internados em UTI foram na sua maioria do sexo masculino, achado que pode ser justificado por esses não buscarem por serviços da atenção básica, quando comparado ao sexo feminino, estando assim mais vulneráveis às doenças, em especial às graves e crônicas, além de apresentarem menor expectativa de vida²³.

O envelhecimento da população tem culminado na elevação da idade média dos pacientes de UTI, visto que normalmente, os idosos apresentam doenças de maior gravidade e fazem uso dos serviços de saúde mais significativamente. Neste estudo, o grupo formado pelos pacientes com idade ≥ 60 anos representou a maioria da população, o que pode estar relacionado com as mudanças físicas que podem se combinar, predispondo condições de alto risco e de vulnerabilidade a doenças²⁴.

Esse achado corrobora com os dados da literatura, que evidencia o avanço da idade como um prognóstico independente para o desenvolvimento de casos de IRA^{5,6}. O rim apresenta alterações estruturais e funcionais que quando associadas a doenças crônicas, tornam esse grupo com maior probabilidade à IRA, por apresentarem menor funcionalidade dos rins e redução da TFG^{5,6,24}. A sua incidência varia de acordo com a condição clínica do paciente, tendo maior visibilidade nas UTI⁶.

No presente estudo as comorbidades HAS, DM e cardiopatias foram predominantes, sendo essas características clínicas, potenciais fatores de risco para o comprometimento renal; os néfrons, unidades filtrantes dos rins são lesionadas pela HAS, condição que limita ou impede a remoção de resíduos e excesso de líquido do sangue, predispondo à IRA. Enquanto isso, a DM, desencadeia aumento progressivo da excreção urinária de albumina acompanhada do declínio da filtração glomerular/*Clearance* de creatinina²⁵.

Com relação às cardiopatias, pode-se verificar a síndrome cardiorrenal (SCR) em pacientes que apresentam Insuficiência cardíaca, termo que se refere à disfunção conjunta do coração e dos rins, resultando em uma espécie de cascata de mecanismos de feedback causando danos em ambos os órgãos. O termo SCR é utilizado com frequência relacionando a interação fisiopatológica entre os dois órgãos, e podem ser divididas em "cardiorrenais", quando a disfunção cardíaca leva à disfunção renal e as "renocardíacos", quando a disfunção renal primária leva à disfunção cardíaca²⁶.

O uso de drogas vasoativas e sedativas apresentou relação significativa com a alteração da TFG dos pacientes. Resultado semelhante foi apresentado por estudo realizado em um Hospital Regional público de médio porte no município de Floriano/Piauí. A literatura evidencia o uso de drogas vasoativas como fator de risco para mortalidade em UTI, devido à instabilidade hemodinâmica dos pacientes e em função da vasoconstrição decorrente do uso dessas drogas⁸.

Estima-se que o risco em desenvolver IRA, aumenta em três vezes nos pacientes que fazem uso de ATM, em comparação aos que não o fazem⁶. Nas UTI o uso desses fármacos geralmente é feito por um tempo exacerbado, principalmente nos processos infecciosos onde há o desenvolvimento de inúmeros casos de lesões renais sendo os antimicrobianos aminoglicosídeos e as polimixinas os principais responsáveis pela perda da função renal. Caso o grau da lesão renal seja baixo, a perda da função renal pode ser reversível, porém, nos casos graves ela pode levar o paciente a óbito, sendo essa perda de função uma das causas agravantes ao estado geral do paciente⁹.

Diante do perfil nefrotóxico, essas drogas podem acumular-se no organismo quando administrados em suas doses usuais, fazendo-se necessário o ajuste da dosagem farmacológica com base na função renal do paciente^{7,27}. A prescrição dos ATM não deve ser baseada, somente, em terapia empíricas, ela deve ser realizada de forma racional, baseada em resultados laboratoriais, e não apenas em dados epidemiológicos de determinados agentes etiológicos, como ocorre usualmente, o que leva a um consumo desnecessário e excessivo, tornando propício o desenvolvimento de resistência^{28,29}.

Dos antimicrobianos prescritos neste estudo, as penicilinas de amplo espectro, glicopeptídeos e carbapenêmicos foram as classes de ATM mais envolvidas em ajuste de dose. Na literatura verifica-se esses três grupos de ATM como os mais prescritos em UTI²⁴. O uso desses fármacos pode ser justificado pelo fato de serem utilizados inicialmente como terapia empírica nos casos de infecções graves²⁹.

O grupo dos beta-lactâmicos, incluindo penicilinas, cefalosporinas, carbapenêmicos e monobactâmicos são reconhecidos como nefrotóxicos. Dentre os possíveis mecanismos de lesão, os mais comuns são representados por transporte para o tubo celular, acilação de proteínas-alvo e peroxidação lipídica. Na clínica, vários tipos de injúria renal foram descritos, incluindo glomerulonefrite, NTA (necrose tubular aguda) e NIA (nefrite intersticial aguda)³⁰.

O uso de beta-lactâmicos e a incidência de IRA não foi ainda totalmente elucidado. Contudo, penicilinas e cefalosporinas estão associadas a menos toxicidade renal quando comparadas aos carbapenêmicos. No caso da combinação de algumas penicilinas, como é o caso da piperacilina-tazobactam, quando usado juntamente com a vancomicina, há relatos de aumento significativo na incidência de IRA, em comparação com o uso da vancomicina isolada³¹.

A nefrotoxicidade tem sido uma grande preocupação para o uso de vancomicina. A literatura relata o risco aumentado de injúria renal com vancomicina. O início da IRA ocorre cerca de 4 a 8 dias de terapia, com melhora subsequente após a descontinuação da terapia medicamentosa. Os subjacentes mecanismos apoiados de vários estudos são oxidação pró-inflamatória, disfunção mitocondrial, e apoptose celular levando a lesão tubular proximal e, quando extenso, também NTA. NIA foi visto em vários pacientes, geralmente com manifestações cutâneas. A prevalência exata de NTA ou NIA ainda é desconhecida, dado baixa disponibilidade de biópsia renal, baixa qualidade do soro e biomarcadores de urina, e uso frequente de combinações de antimicrobianos com alto potencial nefrotóxico. Fatores de risco gerais incluem doença renal pré-existente, gravidade da doença e uso concomitante de medicamentos nefrotóxicos³².

No presente estudo, foi significativa a associação entre TFG, creatinina alterada e desfecho de óbito com a realização de ajuste de dose para ATM nos pacientes internados nas UTI, assim como a realização de interconsulta com nefrologista e avaliação farmacêutica, dados que relacionam-se diretamente à população estudada. A identificação precoce da IRA está diretamente relacionada ao melhor prognóstico de pacientes clínicos críticos, sendo a mensuração de marcadores biológicos as ferramentas mais utilizadas para esse diagnóstico, a partir da análise de dados laboratoriais, que sinalizam alterações agudas que interferem na função renal^{6,27}. A perda de TFG é um marcador tardio de lesão renal, por isso a aplicação de medidas contra a nefrotoxicidade, como ajuste de dose, minimização de medicamen não essenciais ou combinações particularmente tóxicas e correção de hipovolemia, devem ser implementadas. Neste estudo, a TFG e creatinina alteradas estiveram associadas com ajuste de dose^{6,27}.

Os pacientes críticos e com IRA estão sujeitos a maior morbimortalidade, assim podemos inferir que neste estudo apesar de o ajuste de dose estar relacionado com o desfecho de óbito, esta medida deve ser implementada o mais rapidamente possível para não agravar o

quadro clínico do paciente ou ainda aumentar a morbimortalidade. Estudo mostra que o monitoramento farmacológico de Vancomicina não afetou a redução da IRA (OR 1,061, 95% CI 0,948–1,187), mas reduziu a mortalidade em 30 dias (OR 0,873, 95% CI 0,821–0,929)³².

Áreas hospitalares classificadas de alto risco, como é o caso das UTI, devem ser monitoradas por um farmacêutico clínico³³. A resolução nº 675/2019³³ do Conselho Federal de Farmácia (CFF) regulamenta as atribuições do farmacêutico clínico em UTI e define como uma de suas atribuições, a análise da prescrição do paciente quanto aos aspectos legais e técnicos, de modo a promover o uso adequado de medicamentos, nutrientes e de outros produtos para a saúde³³. Goto et al. (2022)³² cita que o gerenciamento farmacológico de vancomicina para pacientes individuais, por farmacêuticos e equipe multiprofissional, foi eficaz para reduzir a IRA e a mortalidade em 30 dias.

A literatura relata que a intervenção do nefrologista, quando realizada em tempo adequado, apresenta um impacto positivo na evolução do paciente com IRA, principalmente na determinação de medidas como: ajuste da dose ou suspensão de medicamentos potencialmente nefrotóxicos, adequada reanimação volêmica e instituição mais precoce da diálise³⁴. A literatura ainda evidencia como problemática relatada pelos nefrologistas o fato de só serem chamados nas UTI em fases muito avançadas da IRA, tornando mais difíceis as alternativas de tratamento que seriam mais eficazes se, por exemplo, fossem aplicadas em estágios iniciais da lesão³⁴.

Os problemas mais importantes relacionados a pacientes com injúria renal são os erros de dosagem de medicamentos, onde uma dose inadequada pode causar toxicidade ou uma terapia ineficaz. Diante dos riscos específicos do uso de drogas nefrotóxicas, estas devem ser prescritas com cautela e as recomendações de dosagem devem ser rigorosamente seguidas. O acúmulo de fármacos e a toxicidade podem se desenvolver rapidamente se as dosagens não forem ajustadas. O ajuste correto da dose dos medicamentos na disfunção renal, contribui para menos eventos adversos, diminui os custos terapêuticos, tempo de permanência hospitalar e mortalidade, além de manter a eficácia terapêutica⁷.

As drogas nefrotóxicas com maior frequência neste estudo foram pertencentes ao grupo Antagonistas receptor H2 (ranitidina), Penicilina e Inibidor de betalactamase (Piperacilina + Tazobactam /Ampicilina + Sulbactam) e Carbapenêmico (Meropenem). A literatura relata que dentre as principais classes de risco para o desenvolvimento de IRA estão os aminoglicosídeos, os glicopeptídeos e as polimixinas²². No caso dos antimicrobianos, a nefrotoxicidade depende da concentração utilizada e do tempo de tratamento ou da profilaxia.

É possível observar como sinais da IRA com o uso de aminoglicosídeos e polimixinas, por exemplo, o aumento na concentração sérica de creatinina e uréia, hematúria, proteinúria, oligúria, glicosúria, uricosúria, hipocalcemia e hiperpotassemia, entre outras alterações eletrolíticas. No caso das polimixinas, sua toxicidade se dá pela presença dos ácidos graxos e o componente ácido d-aminobutírico no medicamento, que desencadeiam o processo de edema e lise celular por meio do aumento da permeabilidade a membrana³⁵. Com relação ao perfil nefrotóxico da polimixina B, na época em que o estudo foi realizado, o Hospital seguia a bula do medicamento em seu protocolo de ajuste de dose, e esta trazia a informação de que era necessário o ajuste da dose conforme a TFG. Porém, estudos recentes trazem que não há necessidade do ajuste no cenário de injúria renal aguda^{36, 37}.

Como limitações do presente estudo podemos citar a impossibilidade de aprofundar discussões pelo fato de não ter sido realizado o acompanhamento do paciente.

Em contrapartida, os resultados encontrados demonstram a alta frequência de alteração da TFG em pacientes críticos, assim como o uso de doses inadequadas de antimicrobianos, o que pode culminar em altas taxas de morbimortalidade, evidenciando a necessidade de estratégias voltadas para o uso racional de antimicrobianos, incluindo o ajuste de dose, além da busca por desenvolver estratégias de forma conjunta com equipe multiprofissional, a fim de garantir a segurança do paciente.

CONCLUSÃO

Neste estudo os achados revelaram significativa associação entre alteração da TFG e creatinina e a realização de ajuste de dose de antimicrobianos. Verificou-se alta realização de ajuste de dose e associação estatística entre creatinina alterada, consulta com nefrologista e acompanhamento farmacoterapêutico com a realização do ajuste, reforçando a importância de especialistas, farmacêuticos clínicos nas UTI, assim como desenvolvimento de protocolos e educação permanente de profissionais de saúde.

REFERÊNCIAS

- 1 Silva RA, Oliveira BNL, Silva LPA, Oliveira MA, Chaves GC. Resistência a Antimicrobianos: a formulação da resposta no âmbito da saúde global. *Saúde Debate* [internet]. 2020 [citado em 03 fev. 2022]; 44(126):607-623. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0103-1104202012602>. Acessado em: 03 fev. 2022.
- 2 Loureiro RJ, Roque F, Rodrigues AT, Herdeiro MT, Ramalheira E. O uso de antibióticos e as resistências bacterianas: breves notas sobre a sua evolução. *Revista Portuguesa de saúde pública* [internet]. 2016 [citado em 23 jan. 2023]; 34(1):77-84. Disponível em: DOI: 10.1016/j.rpsp.2015.11.003. Acessado em: 23 Jan. 2023.
- 3 Wang TZ, Kodiyankal RPL, Calfee DP. Antimicrobial resistance in nephrology. *Nature Reviews Nephrology*. 2019; 15(8):463-481.
- 4 Barcellos RDA, Araújo CR. Prevalência de insuficiência renal aguda em pacientes críticos internados em unidades de terapia intensiva. *Revista Espaço Ciência & Saúde* [internet]. Cruz Alta: UNICRUZ. 2019 [citado em 23 jan. 2023]; 7(1):9-16. Disponível em: <https://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/200816/001103652.pdf?sequence=1>. Acessado em 23 jan. 2023.
- 5 Lima RQ, Nunes CP. Lesão renal aguda pós uso de antibióticos. *Revista da Faculdade de Medicina de Teresópolis* [internet]. 2018 [citado em 11 out. 2022]; 2(1):172-185. Disponível em: <https://revista.unifeso.edu.br/index.php/faculdaadedemedicinadeteresopolis/article/view/597/421>. Acessado em 11 out. 2022.
- 6 Benichel CR, Meneguim S. Fatores de risco para lesão renal aguda em pacientes clínicos intensivos. *Acta Paul Enferm* [internet]. 2020 [citado em 11 out. 2022]; 33:e-APE20190064. Disponível em: <https://doi.org/10.37689/acta-ape/2020AO0064>. Acessado em 11 out. 2022.
- 7 Pereira AFS, Das Neves MC, Camargo AMS, Montandon DS. Evidências da posologia de antimicrobianos para pacientes adultos com disfunção renal: Elaboração de um protocolo. *Revista de Administração Hospitalar e Inovação em Saúde* [internet]. 2018 [citado em 11 out. 2022]; 15(3):101-112. Disponível em: DOI: <http://dx.doi.org/10.21450/rahis.v%vi%i.4689>. Acessado em 11 out. 2022.
- 8 Da Rocha Guedes J, Da Silva ES, Do Nascimento Carvalho IL, De Oliveira MD. Incidência e fatores predisponentes de insuficiência renal aguda em unidade de terapia intensiva. *Cogitare Enfermagem* [internet]. 2017 [citado em 15 out. 2022]; 22(2). Disponível em: DOI: <http://dx.doi.org/10.5380/ce.v22i2.49035>. Acessado em 15 out. 2022.
- 9 Inda-Filho JA, Ribeiro HS, Vieira EA, Ferreira AP. Epidemiological profile of acute kidney injury in critically ill patients admitted to intensive care units: A Prospective Brazilian Cohort. *Braz. J. Nephrol* [internet]. 2021 [citado em 15 out. 2022]; 43(4):580-585. Disponível em: DOI: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2020-0191>. Acessado em 15 out. 2022.
- 10 Pereira BJ, Barreto S, Gentil T, Assis LS, Soeiro E, Castro ID, Laranja SM. Risk factors for the progression of chronic kidney disease after acute kidney injury. *Brazilian Journal of*

Nephrology [internet]. 2017 [citado em 03 fev. 2022]; 39(3):239-245. Disponível em: DOI: 10.5935/0101-2800.20170041. Acessado em: 03 fev. 2022

11 Teixeira BLA. Avaliação do ajuste posológico à função renal no idoso [dissertação doutorado]. Universidade de Coimbra, 2016.

12 SESAB. Hospital Geral Prado Valadares. Jequié, 2020. Disponível em: <http://www.saude.ba.gov.br/hospital/hospital-geral-prado-valadares/>. Acessado em 03 abr. 2022.

13 Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from sérum creatinine. Nephron [internet]. 1976 [citado em 03 fev. 2022]; 16(1):31-4. Disponível em: DOI: 10.1159/000180580. Acessado em: 03 fev. 2022.

14 Inker LA, Eneanya ND, Coresh J, Tighiouart H, Wang D, Sang Y, et al. New Creatinine- and Cystatin C–Based Equations to Estimate GFR without Race. N Engl J Med 2021[citado em 15 out. 2022]; 385:1737-1749. Disponível em: DOI: 10.1056/NEJMoa2102953. Acessado em 15 out. 2022.

15 Roblin I, Sobarnitsky S, Basselin C, Vial F, Bard E, Dufrene I et al. Estimated glomerular filtration rate for drug dose adjustment: Cockcroft and Gault or abbreviated MDRD equation? Clinical biochemistry. 2009; 42(1-2):111-113. Disponível em: DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2008.09.110. Acessado em: 03 fev. 2022.

16 Andro M, Estivin S, Comps E, Gentric A. Assessment of renal function in elderly after eighty years: Cockcroft and Gault or Modification of diet in renal disease equation? Revista Med Interne [internet]. 2011 [citado em 03 fev. 2022]; 32(11):698-702. Disponível em: DOI: 10.1016/j.revmed.2010.12.010. Acessado em: 03 fev. 2022.

17 Dowling TC, Wang ES, Ferrucci L, Sorokin JD. Glomerular filtration rate equations overestimate creatinine clearance in older individuals enrolled in the Baltimore Longitudinal Study on Aging: impact on renal drug dosing. Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy [internet]. 2013 [citado em 03 fev. 2022]; 33(9):912-921. Disponível em: DOI: 10.1002/phar.1282. Acessado em: 03 fev. 2022.

18 Chumlea WC, Guo S, Roche AF, Steinbaugh ML. Prediction of body weight for the nonambulatory elderly from anthropometry. Journal of the American Dietetic Association [internet]. 1988 [citado em 03 fev. 2022]; 88(5):564-568. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0002-8223\(21\)02009-5](https://doi.org/10.1016/S0002-8223(21)02009-5). Acessado em: 03 fev. 2022.

19 Levey AS, Coresh J, Tighiouart H, Greene T, Inker LA. Measured and estimated glomerular filtration rate: current status and future directions. Nature Reviews Nephrology [internet]. 2019 [citado em 03 fev. 2022];1-14. Disponível em: DOI: 10.1038/s41581-019-0191-y. Acessado em: 03 fev. 2022.

20 Micromedex. IBM Micromedex Drug Ref. Copyright IBM Corporation, 2018.

21 KDigo. Kidney Disease Improving Global Outcomes. Clinical practice guidelines for acute kidney injury. Nephron Clinical Practice [internet]. 2012 [citado em 23 mar. 2022]; 120(4):179-184. Disponível em: DOI: 10.1159/000339789. Acessado em: 23 mar. 2022.

- 22 Benichel CR. Fatores associados à Lesão Renal Aguda em pacientes clínicos e cirúrgicos de um hospital privado [dissertação]. Botucatu –SP: Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” Faculdade de Medicina, 2017.
- 23 Cobo B, Cruz C & Dick PC. Desigualdades de gênero e raciais no acesso e uso dos serviços de atenção primária à saúde no Brasil. *Ciência & Saúde Coletiva* [internet]. 2021 [citado em 23 jan. 2023]; 26(9):4021-4032. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1413-81232021269.05732021>. Acessado em: 23 jan. 2023
- 24 Gomes RSG, Carvalho AMR, Medeiros DS, Cavalcante MG. Perfil farmacoterapêutico dos pacientes críticos de um hospital privado de alta complexidade. *Journal of Applied Pharmaceutical Sciences* [internet]. 2019 [citado em 04 abr. 2022]; (6): 159-167. Disponível em: https://16d60378-059a-451a-9c4f-571007ce2a8f.filesusr.com/ugd/e6f2ee_35a0f5565eaa492a9b42d3a781bae33f.pdf. Acessado em: 04 abr. 2022.
- 25 Da Paixão DTT, Chagas CL, De Lima WL, Da Silva MMC. Influência de fatores clínicos na Lesão renal aguda. *Ciênc. enferm.* [Internet]. 2020 [citado em 12 julho 2023];26:6. Disponível em: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-95532020000100205&lng=es.Epub02-Jul-2020.http://dx.doi.org/10.4067/s0717-95532020000100205.
- 26 Kumar, U, Wettersten N, Garimella PS. Cardiorenal Syndrome: Pathophysiology. *Cardiology clinics* [internet]. 2019 [citado em 05 mai. 2022];37(3):251–265. Disponível em: DOI: 10.1016/j.ccl.2019.04.001. Acessado em: 05 mai. 2022
- 27 Sales GTM & Foresto RD. Drug-induced nephrotoxicity. *Rev Assoc Med Bras* [internet].2020 [citado em 05 mai. 2022]; 66(SUPPL 1):82-S90. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1806-9282.66.S1.82>. Acessado em: 05 mai. 2022
- 28 Pretto CR. Repercussões das medidas que visam a promover o uso racional de antimicrobianos nos hospitais: revisão da literatura. *Revista Contexto & Saúde* [internet]. 2014 [citado em 05 mai. 2022]; 13(24/25):11-20. Disponível em: <https://doi.org/10.21527/2176-7114.2013.24-25.11-20>. Acessado em: 05 mai. 2022.
- 29 Piedade DV, Silva LAF, Lemos GS, Júnior GLV, Lemos LB. Interações medicamentosas potencias em prescrições, contendo antimicrobianos de uso restrito, de pacientes internados em um hospital no interior da Bahia. *Medicina (Ribeirão Preto)*. 2015; 48(3):295-307. Disponível em: Acessado em:
- 30 Sousa CT, Frade VP, Vieira L, Sales TLS, Gomes GKA, Sanches C. Alterações farmacocinéticas de antimicrobianos em situações especiais: uma revisão narrativa. *Revista de Ciências Médicas*. 2018 [citado em 05 mai. 2022]; 27(3):135-156. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.24220/2318-0897v27n3a4014> Acessado em: 05 mai. 2022.
- 31 Alvarez MMC. Nephrotoxicity of Antimicrobials and Antibiotics. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2020 [citado em 05 mai. 2022]; 27(1):31-37. Disponível em: DOI: 10.1053/j.ackd.2019.08.001. Acessado em: 05 mai. 2022.

32 Goto R, Muraki Y, Inose R, Kusama Y, Ono A, Koizumi R, Ishikane M, Ohmagari N. Influence of pharmacists and infection control teams or antimicrobial stewardship teams on the safety and efficacy of vancomycin: A Japanese administrative claims database study. PLoS One [internet]. 2022 [citado em 11 nov. 2022];17(9):e0274324. Disponível em: DOI: 10.1371/journal.pone.0274324. Acessado em: 11 nov. 2022.

33 Brasil. Conselho Federal de Farmácia (CFF). Resolução nº675, de 31 de Outubro de 2019. Regulamenta as atribuições do farmacêutico clínico em unidades de terapia intensiva e dá outras providências. Diário Oficial da União, 21 nov 2019. Seção 1, p. 128. Disponível em: <https://www.in.gov.br/web/dou/-/resolucao-n-675-de-31-de-outubro-de-2019-228899312> Acessado em: 11 nov. 2022.

34 Farias Filho FT, Malafaia HCS, Martins ET. Acute kidney injury diagnosis in Intensive Care Units: biomarkers or Information? Braz. J. Nephrol [internet]. 2017 [citado em 05 mai. 2022]; 39(1): 95-6. Disponível em: https://www.bjnephrology.org/wp-content/uploads/articles_xml/2175-8239-jbn-S0101-28002017000100095/2175-8239-jbn-S0101-28002017000100095.pdf. Acessado em: 05 mai. 2022.

35 Silva JA, Santos LSC. Monitorização da função renal de pacientes internados em Unidades de Terapia Intensiva em uso de antimicrobianos. Arquivo Médicos dos Hospitais e da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo [internet]. 2020 [citado em 05 mai. 2022]; 65:e32. Disponível em: <https://repositorio.usp.br/directbitstream/e28da2b5-29c8-4602-b9c9-8f231423d6a5/SANTOS%2C%20L%20S%20C%20doc%2010e.pdf>. Acessado em: 05 mai. 2022.

36 Peyko V, Cohen H. A Comparison of Adjusted Versus Unadjusted Doses of Polymyxin B Based on Renal Function and Incidence of Acute Kidney Injury. J Pharm Pract [internet]. 2020 [citado em 23 de julho de 2023]; 255-261. Disponível em: DOI: 10.1177/0897190018798881.

37 Maniara BP, Healy LE, Doan TL. Risk of Nephrotoxicity Associated With Nonrenally Adjusted Intravenous Polymyxin B Compared to Traditional Dosing. J Pharm Pract [internet]. 2020 [citado em 23 de julho de 2023]; 287-292. Disponível em: DOI: 10.1177/0897190018799261.

38 Kazmirczak AM. "Desenvolvimento de modelo farmacocinético populacional para vancomicina em pacientes adultos internados em unidade de internação clínica do Hospital Militar da área de Porto Alegre." (2022).

Submetido em: 22/5/2023

Aceito em: 22/8/2023

Publicado em: 22/2/2024

Contribuições dos autores:

Manoela Santos da Silva: Conceituação, Curadoria de dados, Análise Formal, Investigação, Metodologia, Validação de dados e experimentos, Redação do manuscrito original.

Ana Mercia Silva Mascarenhas: Conceituação, Curadoria de dados, Investigação, Supervisão, Validação de dados e experimentos.

Tamiles Daiane Borges Santana: Conceituação, Curadoria de dados, Investigação, Supervisão, Validação de dados e experimentos, Redação - revisão e edição.

Beatriz Santos da Silva: Investigação, Validação de dados e experimentos.

Danilo Miranda Bomfim: Investigação, Validação de dados e experimentos.

Bianca Oliveira Souza: Investigação, Validação de dados e experimentos.

Lucas Brasileiro Lemos: Obtenção de financiamento, Metodologia, Redação - revisão e edição.

Gisele da Silveira Lemos: Conceituação, Análise Formal, Metodologia, Administração do projeto, Disponibilização de ferramentas, Visualization, Redação do manuscrito original, Redação - revisão e edição.

Todos os autores aprovaram a versão final do texto.

Conflito de interesse: Não há conflito de interesse.

Não possui financiamento

Autora correspondente:

Gisele da Silveira Lemos

Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia

Estr. Bem Querer, Km-04 - 3293, 3391 - Campus de, Candeias/BA, Brasil. CEP 45083-900

E-mail: giselesilveiralemos@gmail.com

EDITORES:

Editor: Dra. Christiane de Fátima Colet

Editora-chefe: Dra. Adriane Cristina Bernat Kolankiewicz

Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença Creative Commons.

