

Uso de antibióticos na insuficiência renal: necessidade de ajustes posológicos e doses individualizadas

Use of antibiotics in renal failure: need for dose adjustments and individualized doses

Uso de antibióticos en insuficiencia renal: necesidad de ajustes de dosis y dosis individualizadas

Recebido: 24/11/2020 | Revisado: 25/11/2020 | Aceito: 06/12/2020 | Publicado: 09/12/2020

Fabiana Espindola Marques

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2052-7902>

Faculdade Maurício de Nassau, Brasil

E-mail: spindolafabiana25@gmail.com

Olívia Raquel Pereira de Souza

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7509-5142>

Faculdade Maurício de Nassau, Brasil

E-mail: oliviasouza8216@gmail.com

Jeamile Lima Bezerra

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6416-8772>

Faculdade Maurício de Nassau, Brasil

E-mail: jeamile@gmail.com

Jailson Carmo de Sousa

ORCID: <http://orcid.org/0000.0002.0196.0295>

Faculdade Maurício de Nassau, Brasil

E-mail: jailson51462@gmail.com

Sâmia Moreira de Andrade

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2310-2515>

Centro Universitário Santo Agostinho, Brasil

E-mail: samia.andrade27@hotmail.com

Maurício Almeida Cunha

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9752-5035>

Faculdade Pitágoras, Brasil

E-mail: mauriciocferraz@hotmail.com

José Arimatéa de Oliveira Nery Neto

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8239-1548>

Universidade Federal do Piauí, Brasil

E-mail: arineto@outlook.com

Rodrigo Luís Taminato

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9685-557X>

Universidade Federal do Goiás, Brasil

E-mail: rodrigo.luis.japa@gmail.com

Evaldo Hipólito de Oliveira

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4180-012X>

Universidade Federal do Piauí, Brasil

E-mail: evaldohipolito@gmail.com

Resumo

A alteração farmacocinética e farmacodinâmica de medicamentos, em virtude de comprometimento da função renal, é frequentemente observada. Segundo a Organização Mundial da Saúde - OMS (2015), é possível perder até 90% da função renal antes de manifestar qualquer sintoma. O objetivo deste trabalho foi confeccionar uma tabela prática para consulta de antibióticos que necessitam de ajustes em pacientes com insuficiência renal. Realizou-se um estudo documental, descritivo e analítico com abordagem qualitativa a partir da análise da farmacocinética dos antibióticos padronizados do Hospital Universitário do Piauí buscando identificar a necessidade de ajustes de doses e frequências de uso conforme a função renal do paciente. Para a execução do estudo foram consultadas referências descritas em bulas para profissionais da saúde, sendo as informações comparadas às referências descritas em guias farmacoterapêuticos dos principais hospitais de excelência do Brasil segundo o Ministério da Saúde, e o guia Standford, além de revisões de literatura. Os antimicrobianos foram organizados por classe farmacológica, descrevendo o ajuste da dose, a depender do clearance de creatina, e dose suplementar após hemodiálise. Apesar das orientações a respeito do ajuste posológico em pacientes com insuficiência renal, permanecem ainda dúvidas, pois existem outros fatores que influenciam nessa correção como o método dialítico empregado na hemodiálise que compreende: intermitente ou convencional, ultrafiltração, diálise de baixa eficiência. O presente trabalho gerou uma tabela de consulta rápida com finalidade de esclarecer dúvidas na prescrição ou dispensação dos

antimicrobianos padronizados no hospital, promovendo assim terapêutica antimicrobiana mais segura e eficiente.

Palavras chave: Insuficiência renal; Hemodiálise; Antibióticos.

Abstract

Pharmacokinetic and pharmacodynamic changes in medicinal products due to impaired renal function are frequently observed. According to the World Health Organization -WHO (2015), it is possible to lose up to 90% of renal function before manifesting any symptoms. The aim of this study was to create a practical table for consultation of antibiotics that need adjustment in patients with renal failure. A documentary, descriptive and analytical study with a qualitative approach was performed based on the pharmacokinetic analysis of standardized antibiotics at the University Hospital of Piauí, seeking to identify the need for dose adjustments and frequency of use according to the renal function of the patient. For the execution of the study, references described in package inserts for health professionals were consulted, and the information compared to references described in pharmacotherapeutic guides of the main excellence hospitals in Brazil and the Stanford guide, as well as literature reviews. Antimicrobials were organized by pharmacological class, describing dose adjustment depending on creatine clearance and supplemental dose after hemodialysis. Despite the guidelines regarding dosage adjustment in patients with renal failure, there are still doubts, as there are other factors that influence this correction such as the dialysis method used in hemodialysis that includes: intermittent or conventional, ultrafiltration, low efficiency dialysis. The present study generated a quick consultation table to clarify doubts in the prescription or dispensation of standardized antimicrobials in the hospital, thus promoting safer and more efficient antimicrobial therapy.

Keywords: Renal failure; Hemodialysis; Antibiotics.

Resumen

Con frecuencia se observan los cambios farmacocinéticos y farmacodinámicos de los fármacos, debido a la función renal alterada. Según la Organización Mundial de la Salud -OMS (2015), es posible perder hasta el 90% de la función renal antes de manifestar algún síntoma. El objetivo de este trabajo fue crear una mesa práctica de consulta de antibióticos que necesiten ajustes en pacientes con insuficiencia renal. Se realizó un estudio documental, descriptivo y analítico con enfoque cualitativo basado en el análisis de la farmacocinética de antibióticos estándar en el Hospital Universitario do Piauí, buscando identificar la necesidad

de ajustes en las dosis y frecuencia de uso de acuerdo con la función renal del paciente. Para la ejecución del estudio se consultaron las referencias descritas en los prospectos para los profesionales de la salud, comparándose la información con las referencias descritas en las guías farmacoterapéuticas de los principales hospitales de excelencia de Brasil según el Ministerio de Salud, y la guía Standford, además de las revisiones de la literatura. Los antimicrobianos se organizaron por clase farmacológica, describiendo el ajuste de la dosis, según el aclaramiento de creatina, y la dosis suplementaria después de la hemodiálisis. A pesar de las pautas de ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal, quedan dudas, ya que existen otros factores que influyen en esta corrección, como el método de diálisis utilizado en hemodiálisis, que comprende: intermitente o convencional, ultrafiltración, diálisis de baja eficacia. El presente trabajo generó una mesa de consulta rápida con el fin de aclarar dudas en la prescripción o dispensación de antimicrobianos estandarizados en el hospital, promoviendo así una terapia antimicrobiana más segura y eficiente.

Palabras clave: Insuficiencia renal; Hemodiálisis; Antibióticos.

1. Introdução

A alteração farmacocinética e farmacodinâmica de medicamentos pela função renal é causa constante em milhões de pacientes em todo o mundo. Segundo a Organização Mundial da Saúde - OMS (2015), é possível perder até 90% da função renal antes de manifestar qualquer sintoma. Pessoas com doença renal crônica (DRC) em estágio avançado podem apresentar inchaço nos tornozelos, dificuldades de concentração, diminuição do apetite, sangue na urina ou urina turva. O funcionamento dos rins de um indivíduo pode ser afetado por múltiplos fatores, como: sua idade, seu estado de saúde, o uso irracional de medicamentos.

A função renal de uma pessoa pode ser comprometida com a idade avançada pois seu metabolismo se torna mais lento, há uma perda de parte da massa muscular, o volume de água corporal diminui, conseqüentemente prejudica a eliminação de metabólitos em decorrência do acúmulo de substâncias tóxicas (Lutz et al., 2017).

A insuficiência renal é considerada um problema de saúde pública que acomete grande parte da população, principalmente se esses indivíduos se encontram hospitalizados, onde o risco aumenta devido às enfermidades e a baixa imunidade, além do elevado uso de antibióticos administrados (Melo et al., 2014).

Problemas relacionados a saúde podem ocasionar alteração de função renal, como

diabetes mellitus e hipertensão arterial sistêmica, atualmente são as doenças crônicas mais comuns, que, se não tratadas e monitoradas permanentemente, podem trazer como consequências Insuficiência renal aguda ou evoluir para cronicidade (Benichel, 2017).

Os sinais e sintomas da ~~uma~~ insuficiência renal são silenciosos levando muitas vezes a um diagnóstico tardio e de difícil controle. No estágio crítico da doença, o paciente precisa de internação hospitalar e, dependendo da gravidade, é encaminhado à uma UTI. Na maioria dos casos, quando se encontra nessa situação, a melhor alternativa é iniciar o processo de hemodiálise que se define pela filtração glomerular, onde são eliminadas substâncias tóxicas ~~dos~~ pelos rins (Rudnicki, 2014).

Inúmeros medicamentos sofrem alteração na concentração plasmática em virtude da alteração da função renal e com a terapia hemodialítica e, dentre esses, destacam-se os antimicrobianos. Complicações como a nefrotoxicidade, alteração na excreção renal e reações adversas relacionados à dose podem ocorrer, levando a uma piora do quadro do indivíduo. Nesse momento é necessário exames rotineiros para uma melhor avaliação da função renal desse paciente e para um possível ajuste de medicamentos, principalmente se internado em uma UTI onde sua situação é mais crítica e instável (Echeverri et al., 2018).

O Clearance de Creatinina é um dos exames mais realizados para avaliar a função dos rins e identificar disfunções renais. É realizado através da dosagem da creatinina no sangue e os níveis dessa substância na urina. Ela serve também para auxiliar no ajuste de doses da terapêutica antimicrobiana, contribuindo assim para uma redução da nefrotoxicidade no organismo do paciente (Sodré et al., 2014).

A maioria dos pacientes hospitalizados fazem uso de diversos tipos de antibióticos e geralmente por um longo período, isso pode levar a uma sobrecarga renal. Um dos eventos adversos mais comuns associados ao uso de antibióticos chama-se injúria renal que é a toxicidade que os rins sofrem durante o tratamento à base de antimicrobianos (Lima et al., 2015).

Segundo os argumentos mencionados, a base desse estudo foi desenvolvida a partir de antibióticos que são alterados pela função renal do paciente, bem como o ajuste de doses dos antibióticos, contribuindo assim para uma antibioticoterapia segura e eficaz.

O objetivo deste trabalho foi confeccionar um guia prático de consulta de antibióticos que necessitam de ajustes em pacientes com insuficiência renal, tomando como base o ajuste posológico conforme o Clearance de creatinina e dose suplementar pós hemodiálise quando necessário.

2. Metodologia

Realizou-se um estudo documental, descritivo e analítico com abordagem qualitativa a partir da análise da farmacocinética dos antibióticos padronizados do Hospital Universitário do Piauí (HUPI) (Pereira et al., 2018), buscando identificar a necessidade de ajustes de doses e frequências de uso conforme a função renal do paciente. Ao todo foram analisados 31 antimicrobianos, nas formas injetáveis, comprimidos, cápsula e suspensão. Foram excluídos os antifúngicos e os antiparasitários.

Para a execução do estudo foram consultadas referências descritas em bulas para profissionais da saúde publicadas no site da Agência de Vigilância Sanitária (ANVISA), dos fármacos padronizados adquiridos pelo Hospital Universitário e comparados às referências descritas em guias farmacoterapêuticos dos principais hospitais de excelência do Brasil segundo o Ministério da Saúde, (Albert Einstein, Sirio Libanês e Hospital Alemão Oswaldo Cruz), guia Stanford e revisões de literatura sobre a temática. As informações coletadas foram: ajuste posológico em paciente nefropata conservador e não conservador (em hemodiálise).

Esses dados foram então analisados e confrontados para construção de uma tabela com o intuito de auxiliar a equipe de saúde, sobre a utilização de antimicrobianos em pacientes renais. Na análise dos dados, observou-se algumas divergências entre as bulas e guias dos hospitais, mas como existem diversos tipos de fabricantes, interferências podem existir em virtude principalmente de excipientes usados na fabricação dos medicamentos.

3. Resultados e Discussão

Após a pesquisa, os antimicrobianos padronizados do Hospital Universitário do Piauí foram organizados em uma tabela por classe: aminoglicosídeos, carbapenêmicos, cefalosporinas, gliciliclinas, glicopeptídeos, lincosamidas, macrolídeos, nitroimidazólicos, oxazolidinonas, penicilinas, polimixinas, quinolonas e sulfonamidas. Foram identificados os que não necessitam de ajuste posológico independente da função renal, os que não necessitam de ajuste mas que possuem algumas recomendações, medicamentos que precisam de ajuste conforme o Clearance de creatinina e dose pós hemodiálise, comparando-os com os principais guias dos hospitais (Albert Einstein, Oswaldo Cruz e Sírío Libanês).

Primeiramente os que não necessitam de ajuste independente da função renal fazem parte a cefalexina, ceftriaxona, tigeciclina, clindamicina, polimixina e as penicilinas

(oxacilina e penicilina G). O metronidazol e linezolida não precisam de ajuste posológico, porém suas administrações devem ser feitas após hemodiálise, visto que o primeiro rapidamente é eliminado e sua meia-vida diminuída para 2 horas e 30 minutos, o segundo tem uma eliminação de 30% em uma sessão de diálise.

Na classe dos macrolídeos a azitromicina não necessita de ajuste, e se o Clearance de creatinina for <10ml/min administrar com cautela. A eritromicina que também é um macrolídeo não necessita de dose pós diálise pois seus níveis séricos não são alterados significativamente.

Em relação aos glicopeptídeos a teicoplanina até o 4º dia de tratamento não necessita de ajuste posológico, esse antibiótico não é dialisável.

Na análise foram encontrados antibióticos que não precisam de dose suplementar pós hemodiálise, como é o caso da cefalotina, cefazolina, vancomicina, polimixina. O Guia (Gilbert, 2016) recomenda no caso da vancomicina que se o Clcr for de 15-30ml/min e nos dias que antecedem a hemodiálise fazer 15mg/kg se anteceder 1 dia, 25mg/kg se anteceder 2 dias e 25mg/kg se anteceder 3 dias. Já na polimixina, nos dias sem diálise administrar 75mg dividido em 12 horas e nos dias que houver hemodiálise administrar 112,5mg. Dessa forma haverá uma cobertura contínua do antibiótico sem a necessidade de doses extras e diminuição da nefrotoxicidade. A seguir o **Quadro 1** com o ajuste posológico para pacientes com insuficiência renal e em hemodiálise.

Quadro 1. Ajuste posológico na insuficiência renal e após hemodiálise

Aminoglicosídeos

Amicacina

Dose/função renal normal	Clearance de creatinina	Ajuste posológico	Hemodiálise
	<50ml/min	a dose diária total em única dose não é aconselhável	

15mg/kg/dia dividida em 2 ou 3x/dia	Doses normais em intervalos prolongado creatinina sérica de 2mg/100ml	7,5mg/kg a cada 18 horas	administrar após hemodiálise: 5-7,5mg/kg a cada 48-72 horas - 2g cada 12-24 horas, de acordo com o nível sérico.
	Doses Reduzidas a Intervalos Fixos entre as doses	dose de ataque 7,5mg/kg Manutenção a cada 12 horas: deve-se reduzir a dose de ataque proporcionalmente à redução do clearance	

Gentamicina

Dose/função renal normal	Clearence de creatinina	Ajuste posológico pacientes acima de 60kg (dose habitual com intervalo prolongado)	Hemodiálise
3mg/kg/dia a cada 8 horas ou a cada 12 horas ou em uma única dose diária	>70	80mg(2ml) a cada 8 horas	No final de cada sessão administrar 1 a 1,7mg/kg ou dependendo da gravidade da infecção
	35-70	80mg(2ml) a cada 12 horas	
	24-34	80mg(2ml) a cada 18 horas	
	16-23	80mg(2ml) a cada 24 horas	
	10-15	80mg(2ml) a cada 26 horas	
	5-9	80mg(2ml) a cada 48 horas	
		60mg (1,5ml) pacientes com menos de 60kg	
		Ajuste posológico (redução da dose em intervalos de 8 horas após a dose inicial habitual)	
		Porcentagem da dose habitual	
≥100		100%	

6,7-8,0	80%
55-70	65%
45-55	55%
40-45	50%
35-40	40%
30-35	35%
25-30	30%
20-25	25%
15-20	20%
10-15	15%
<10	10%

Carbapenêmicos

Imipenem+cilastatina

Dose/função renal normal	Dose diária total	Clearance de creatinina Ajuste posológico			Hemodiálise
		41-70	21-40	6-20	
1g a 2g administradas em 3 ou 4 doses diárias	1g/dia	250mg a cada 8h	250mg a cada 12h	250mg a cada 12h	Administrar após a hemodiálise e a cada 12 horas a partir do final da sessão de hemodiálise.
	1,5/dia	250mg a cada 6h	250mg a cada 8h	250mg a cada 12h	
	2g/dia	500mg a cada 8h	250mg a cada 6h	250mg a cada 12h	
	3g/dia	500mg a cada 6h	500mg a cada 8h	500mg a cada 12h	
	4g/dia	700mg a cada 8h	500mg a cada 6h	500mg a cada 12h	
				≤ 5ml/min não devem receber a menos que seja instituída hemodiálise.	

Meropenem

Dose/função renal normal	Clearance de creatinina	Ajuste posológico dose (baseada na faixa de unidade de dose de 500 mg a 2,0 g a cada 8 horas)	Hemodiálise
500 mg a 1g por administração a cada 8 horas	>50ml/min	Não necessita de ajuste	Administrar dosagem adequada baseada no tipo e gravidade da infecção
	26-50ml/min	1 unidade de dose a cada 12 horas	
	10-25ml/min	1/2 unidade de dose a cada 12 horas	
	<10ml/min	1/2 unidade de dose a cada 24 horas	

Cefalosporinas

Antibióticos	Dose/função renal normal	Clearance de creatinina	Ajuste posológico	Hemodiálise
		50 – 80	Até 2g a cada 6 horas	
		25 – 50	Até 1,5g a cada 6 horas	
Cefalotina	500mg a cada 6 horas Dose máxima até 12g diários	10 – 25 20 – 10 <2	Até 1g a cada 6 horas Até 500mg a cada 6 horas Até 500ng a cada 8 horas	
Cefazolina	1g a cada 12 horas. Dose máxima ate 6g diários.	>55 35 - 54 11 - 34 <10	Dose usual Dose usual a cada 8 ou 12 horas Metade da dose usual a cada 12 horas Metade da dose usual a cada 18 ou 24 horas	
Cefoxitina	1g a cada 6 a 8 horas IV. Limite de dose: 12g	50 – 30	1 a 2g a cada 8 - 12 horas	

	por dia. Limite de dose	29 – 10	1 a 2g a cada 12 - 24 horas	Administrar uma dose
	para idosos com mais de 75 anos de idade: 2 g a cada 8 horas.	9 – 5 <5	500mg a 1g a cada 12 - 24 horas 500mg a 1g a cada 24 - 48 horas	adicional de 1 a 2g após cada sessão de hemodiálise

Cefalosporinas

Antibióticos	Dose/função renal normal	Clearance de creatinina	Ajuste posológico	Hemodiálise
Cefotaxima	1 a 2g a cada 12 horas	<10ml/min	Reduzir a dose em 50%	deve ser administrada após a sessão de diálise.
Ceftriaxona	1 a 2g/dia a cada 24h ou até 4g/dia	<10ml/min	Dose não deve ser superior a 2g/dia Não necessita de ajuste desde que a função hepática esteja preservada	
Ceftazidime	1g de 8 em 8 horas ou 2g IV ou IM de 12 em 12 horas	50 50 a 31 30 a 16 15 a 6 < 5	1g em 12 horas 1g em 24 horas 1g em 24 horas 0,5 em 24 horas 0,5 em 48 horas	A dose de manutenção apropriada, deverá ser repetida após cada sessão.


Cefepime	1g a cada 12 horas	Ajuste posológico					administrar após a diálise
		Clearance de creatinina					
		>50	2g/8h	2g/12h	2g/8h	1g/24h	500mg/12h
		30-50			2g/24h	1g/24h	500mg/24h
		11-29	2g/24h		1g/24h	500mg/24h	500mg/24h
		≤ 10	1g/24h		500mg/24h	250mg/24h	500mg/24h
		Hemodiálise	500mg/24h	500mg/24h	500mg/24h		500mg/24h

Glicilciclina

Tigeciclina

Dose/função renal normal	Clearance de creatinina	Ajuste posológico	Hemodiálise
100mg dose inicial 50mg a cada 12horas		Não necessita de ajuste	

Glicopeptídeos

Antibióticos	Dose/função renal normal	Clearance de creatinina	Ajuste posológico	Hemodiálise
Teicoplanina	Dose de ataque: 3 doses de 400mg IV a cada 12 horas	Até o 4º dia tratamento	não é necessário ajuste	
	Dose de manutenção: 400mg IV ou IM uma vez ao dia	A partir do 5º dia  40 a 60ml/min	Diminuir a dose inicial em 50% ou 100% a cada 2 dias	
		<40ml/min e em hemodiálise	Administrar 1/3 da dose inicial ou 100% a cada 3 dias	
		>80	500mg/6h ou 1g/12h	

		50 – 80	1g a cada 1-3 dias	
	500mg a cada 6 horas ou 1g a cada 12 horas	10 – 50 <10 Diminuição acentuada	1g a cada 3-7 dias 1g a cada 7-14 dias 250mg a 1g/dia	
Vancomicina		Anúria	1g a cada 7-10 dias	

Lincosamida

Clindamicina

Dose/função renal normal	Clearence de creatinina	Ajuste posológico	Hemodiálise
2400 - 2700mg em 2, 3 ou 4 doses iguais		Não necessita de ajuste	

Macrolídeos

Antibiótico	Dose/função renal normal	Clearence de creatinina	Ajuste posológico	Hemodiálise
Azitromicina IV	500mg EV/dia durante 1 a 2 dias	10-80ml/min <10ml/min	Não é necessário ajuste Administrar com cautela	
Azitromicina Via oral	1 comprimido de 500mg/dia durante 3 dias ou 1g-2g dose única	10-80ml/min <10ml/min	Não é necessário ajuste Administrar com cautela	
Claritromicina	1 g ao dia IV dividido em duas doses iguais	<30ml/min 10-50ml/min	Reduzir a dose em 50% Reduzir a dose em 75%	Administrar dose pós diálise
Eritromicina	1-2 g divididas em 1-4 doses individuais	Creatinina sérica acima de 180 µmol/l ou 2,0 mg/dl ou anúria	2g de eritromicina corresponde a 3g de eritromicina 1000 mg por dia. Esta dose diária não deve ser ultrapassada.	

Nitroimidazólico

Metronidazol

Dose/função	Clearence de creatinina	Ajuste posológico	Hemodiálise

renal normal			
500mg IV a cada 8 horas ou 1500mg em dose única		Não necessita de ajuste	Rapidamente eliminado e a meia-vida de eliminação reduzida a 2 horas e 30 minutos

Oxazolidinona

Linezolida

Dose/função renal normal	Clearance de creatinina	Ajuste posológico	Hemodiálise
600mg IV a cada 12 horas		Não é necessário ajuste	Administrar preferencialmente após diálise

Penicilinas

Antibiótico	Dose/função renal normal	Clearance de creatinina	Ajuste posológico	Hemodiálise
Ampicilina+clavulonato	1,2 g (1 g + 200 mg) IV de 8 em 8 horas	>30 mL/min	Sem mudanças de posologia	dose adicional de 600 mg (500 mg + 100 mg) IV pode ser necessária durante e no final da diálise
		10-30 mL/min	1,2 g (1 g + 200 mg) IV seguido de 600 mg (500 mg + 100 mg) IV de 12 em 12 horas	
		<10ml/min	1,2 g (1 g + 200 mg) IV seguido de 600 mg (500 mg + 100 mg) IV a cada 24 horas	
Ampicilina	500mg a cada 6 horas	>50	250-2g/6 em 6h	Administrar 1 a 2g a cada 12-24 horas
		10-50	250 - 2g em 6/6 ou 12/12	
		<10	250 - 2g12/12 ou 24/24	
Ampicilina+sulbactan	1,5 g a 12 g por dia em doses divididas a cada 6 ou 8 horas até a dose	15-29ml/min	Administrar a cada 12h	diálise intermitente, administrar após diálise:

	máxima diária de 4 g	5-14ml/min	Administrar a cada 24h	1,5-3g a cada 12-24 horas
	1,2-2,4 UI, dose única	10-50ml/min	administrar 75% da	
Benzilpenicilina benzatina		10ml/min	dose usual administrar 20-50% da dose usual	
Oxacilina	250mg a 2g,a cada 6 horas.		Não necessita de ajuste	
Penicilina G cristalina	1.000.000 a 5.000.000UI diárias, divididas em 4 intervalos de 2 a 6 horas	<10ml/min 10-50ml/min	Administrar a primeira dose completa. As doses seguintes devem corresponder a metade da dose a cada 8-10h. Administrar a primeira dose completa. As doses seguintes devem corresponder a metade da dose a cada 4-5h.	Administrar primeira dose completa. As doses seguintes devem ser reduzidas em 25- 50% administradas a cada 4-6h.
Piperacilina + tazobactam	12g de piperacilina+1,5 de tazobactam IV a cada 6 ou 8 horas	>40 20 – 40 <20	Não necessita de ajuste 12g/1,5/g dia em doses divididas 4g/500mg a cada 8 horas 8g/1g/dia em doses divididas 4g/500mg a cada 12 horas	Dose adicional de 2g/250mg após cada sessão -

Polimixinas

Polimixina

Dose/função renal normal	Clearance de creatinina	Ajuste posológico	Hemodiálise
	Normal ou >80% do normal	2,5mg/kg/dia	
1,5mg/Kg/dia a 2,5mg/kg/dia IV a cada 12h Não exceder dose diária de 2,5mg/kg/dia	<80% a >30% do normal <25% do normal	1° dia 2,5mg/kg/dia Após 1° dia: 1,0 – 1,5mg/kg/dia 1° dia 2,5mg/kg/dia	

		A cada 2 – 3 dias após o início: 1,0 – 1,5 mg/kg/dia	
	Anúria	Primeiro dia: 2,5 mg/kg/dia A cada 5 – 7 dias após o início: 1,0 mg/kg/dia	

Quinolonas

Antibióticos	Dose/função renal normal	Clearance de creatinina	Ajuste posológico	Hemodiálise
Ciprofloxacino	200mg a 400mg IV duas vezes ao dia	30-50	800mg dose máxima uma vez ao dia	Dose máxima diária de 400mg/dia após o procedimento em pacientes com clearance <30mi/min
		<30	400mg dose máxima uma vez ao dia	
Levofloxacino	250 mg, 500 mg ou 750 mg IV	50 a 80 mL/min	500mg inicial 250mg/24h após	500mg dose inicial 250mg a cada 48h dose subsequente
		20 a 49 mL/min	500mg inicial 250mg/48h após	
		10 a 19 mL/min	500mg inicial 250mg/48h após	
Infecção de pele e tecido subcutâneo/pneumonia/sinusite				
Clearance de creatinina		Ajuste posológico		Hemodiálise
Clrc de 20 a 49ml/min		750mg inicial 750mg/48h após		750mg inicial 500mg a cada 48h dose subsequente
Clrc de 10 a 19ml/min		750mg inicial 500mg/48h após		
Infecção complicada do trato urinário/pielonefrite aguda Levofloxacino				

Clearance de creatinina	Ajuste posológico	Hemodiálise
Clrc de 20ml/min Clrc de 10 a a19ml/min	Não é necessario ajuste de dose 250mg inicial 250mg/48h após	
Infecção não complicada do trato urinário	Não é necessário ajuste de dose	

Sulfonamidas

Sulfametoxazol+trimetropina

Dose/função renal normal	Clearence de creatinina	Ajuste posológico	Hemodiálise
	15 a 30ml/min	50% da dose	
Dose usual: 8 a 20mg/kg/dia de trimetoprima, EV, fracionados a cada 6 a 12 horas.	<15ml/min	Não é recomendado administrar nesse tipo de paciente	-

Legenda: 1 Bula do medicamento; 2 Guia Hospital Albert Einstein; 3 Guia Hospital Alemão Oswaldo Cruz; 4 Guia Hospital Sírio Libanês.
Fonte: Autores.

O presente trabalho teve como objetivo avaliar a necessidade de ajuste de doses de antimicrobianos para pacientes com insuficiência renal e assim confeccionar tabela para orientação de prescritores e demais profissionais de saúde do Hospital Universitário do Piauí-HUPI. A importância dessa avaliação denota na falta ou falha de informação sobre os antimicrobianos. Muitos antibióticos prescritos são depurados do organismo por meio da eliminação renal, incluindo beta-lactâmicos, aminoglicosídeos e vancomicina. Assim, no caso de pacientes com insuficiência renal, pode ocorrer aumento da concentração plasmática, em consequência de menor depuração de drogas excretadas por essa via.

O tratamento de um paciente renal deve ser avaliado sob dois aspectos: o paciente conservador, que apresenta insuficiência renal, porém, consegue controlar o quadro adotando medidas como: o controle da pressão arterial, glicemia, medicamentos, hábitos alimentares saudáveis, dessa forma retardando a piora renal. E o tratamento dialítico, no qual o paciente se encontra em um estado avançado da insuficiência renal necessitando de hemodiálise. (Souza & Oliveira, 2017).

Uma terapia antimicrobiana em indivíduos nesse estado requer muita cautela, pois o primeiro precisa de uma análise do Clearence de creatinina para um ajuste posológico correto desses medicamentos, enquanto no segundo caso, deve ser avaliado sob o aspecto da hemodiálise, ou seja, conhecer quais medicamentos são passíveis de ser excretados durante uma sessão de diálise e, se necessário, a adição de uma possível dose suplementar. Nesse caso aprazar o antimicrobiano para ser administrado após hemodiálise é a medida mais sensata. (Magalhães, 2014)

O ajuste posológico dos antibióticos por si só não garante um tratamento totalmente eficaz ao paciente. É necessário conhecimento da farmacologia desses medicamentos afim de garantir efetividade no tratamento da infecção, contribuindo assim para que não ocorra uma resistência bacteriana. Um exemplo disso é a Linezolida pertencente a classe das oxazolidinonas, antibiótico de largo espectro, de alto custo, utilizado em último recurso ao combate de *Staphylococcus aureus* resistentes à vancomicina, que se for administrado antes de uma sessão de hemodiálise, 30% é excretado, comprometendo o esquema posológico. (Pereira, *et al.*, 2018)

Apesar das orientações a respeito de ajuste posológico e dose pós hemodiálise em pacientes com insuficiência renal, permanecem ainda muitas dúvidas em relação a correta dose a ser administrada, pelo qual existem fatores que influenciam no Clearance de Creatinina, como o método dialítico empregado que compreende, hemodiálise intermitente ou convencional, ultrafiltração, diálise de baixa eficiência. O tipo de dialisador que se for de alto fluxo removerá moléculas maiores e com isso uma maior quantidade de fármaco será eliminado, a característica do próprio fármaco pois se for hidrossolúvel e de baixo peso molecular será excretado mais facilmente. (Oliveira, 2017). Assim, a terapia de substituição renal contínua ou intermitente realizada em pacientes com insuficiência renal aguda confunde a dosagem de antibióticos. A farmacocinética desses fármacos é altamente variável e regimes de dosagem relevantes para a prática institucional devem ser estabelecidos.

Um estudo realizado por Freitas, (2018), identificou nos pacientes avaliados, baixas concentrações de vancomicina ao final da sessão de diálise, o que pode levar a uma maior mortalidade em consequência de uma provável resistência bacteriana. Em relação a hemodiálise o guia Gilbert, (2016) recomenda que no dia que anteceder a diálise administrar 15mg/kg; se anteceder 2 dias administrar 25mg/kg e se anteceder 3 dias administrar 35mg/kg, ou seja, não haverá dose suplementar após diálise e sim ajustes posológicos antes das sessões de hemodiálise. Observa-se que os guias são confusos em relação a doses que devem ser implementadas em pacientes com vancomicina, sendo que alguns recomendam adotar protocolos de vancocinemia para melhor avaliar a farmacocinética clínica do fármaco e assim realizar possíveis ajustes na dose.

Dentre os aminoglicosídeos pesquisados, não é recomendada a administração da amicacina em dose diária total em uma única tomada se o Clcr for <50ml/min. Essa orientação é contrária aos estudos de Gilbert, (2016) e Frederico *et al.* (2017) que afirmam melhoria na eficácia e segurança no uso de amicacina quando administrada uma vez ao dia, inclusive com menor incidência para as reações adversas comuns: ototoxicidade,

nefrotoxicidade e neurotoxicidade. A amicacina tem ação antimicrobiana concentração-dependente, ou seja, a capacidade bactericida é mais eficaz quando são utilizadas concentrações mais elevadas, principalmente em infecções com alta carga bacteriana. Na prática hospitalar, observa-se comumente a prescrição de aminoglicosídeos em dose única diária, visto essa melhoria na relação C_{max}/CIM (Frederico *et al.*, 2017).

Ao realizar a análise da Polimixina B, os guias Albert Einstein, Alemão Oswaldo Cruz e na bula, recomenda ajuste de dose na insuficiência renal, fato que não foi orientado no guia do hospital Sírio Libanês. Somente o hospital Albert Einstein recomenda dose suplementar a hemodiálise. No guia Sanfor, orienta administração, nos dias de hemodiálise, 112,5mg/kg dividido em 12 horas e nos dias sem diálise, 75mg/kg em 12 horas.

Rojas (2018) relatou que a Polimixina B é encontrada em baixos níveis na urina, devido sofrer reabsorção nos túbulos renais, em consequência disso, sua eliminação não acontece pelos rins, fato este que pode esclarecer a não administração de dose suplementar pós diálise (Rojas, 2018). Frederico *et al.* (2017) reporta que algumas drogas não necessitam de suplementação de dose após o procedimento de hemodiálise, como a polimixina B e a levofloxacino

Os beta-lactâmicos são antimicrobianos que possuem reações adversas importantes e são um dos mais utilizados na clínica médica, por essa razão merecem uma atenção especial no seu uso, pois podem provocar convulsões se administrado em doses altas, distúrbios renais como a hipocalcemia, hepatotoxicidade. Em contra partida esses antibióticos em doses reduzidas podem provocar uma resistência bacteriana. Por tudo isso um ajuste posológico, principalmente em pacientes com lesão renal, bem realizado garante uma ampla cobertura do antibiótico, sem causar excessos do medicamento ao organismo do indivíduo (Azevedo, 2014).

A ceftriaxona não necessita de ajuste em pacientes com disfunção renal desde que a função hepática esteja preservada, pois essa cefalosporina é eliminada concomitantemente pelo rim e pelo fígado que na falta de um órgão de excreção há aumento na compensação da eliminação do medicamento pelo outro órgão de excreção Dessa forma não necessitando de dose suplementar pós hemodiálise. (Frederico *et. Al.*, 2017). Em uma depuração de creatinina

<10ml/min a dose de ceftriaxona não deve exceder 2g/dia. Na insuficiência renal aguda o tempo de meia-vida desse betalactâmico é de 5,8 a 8,7 para 11 horas e na insuficiência grave em 15 horas, valores esses considerados pouco significantes segundo (Pires & Fernandes, 2018).

Há de se considerar dentro da clínica do paciente, aqueles que tiverem insuficiência renal aguda ocasionado por sepse, pois nesse caso, além da diminuição da filtração glomerular, ocorre a diminuição da secreção tubular e reabsorção. O resultado será uma menor diminuição da depuração de drogas hidrofílicas, como antibióticos β -lactâmicos, aminoglicosídeos e glicopeptídeos, prolongando a meia vida e o potencial de toxicidade devido a elevada concentração plasmática. Nesse caso, os fármacos podem ter necessidade de ajuste de dose especiais. Na IRA induzida por sepse não está associada apenas à diminuição da filtração glomerular, mas também a secreção tubular e a reabsorção. Portanto, resultará em uma diminuição da depuração de antibióticos hidrofílicos, prolongamento da meia-vida e potencial toxicidade a partir de concentração plasmáticas elevadas de antibióticos e acumulações de metabólitos. Paciente que necessitem de uma terapia de reposição renal ou quando a IRA estiver presente, há uma necessidade de terapia individualizada e ajuste de doses para refletir essas alterações (Pereira *et al.*, 2018).

A relevância desse trabalho foi a confecção de um guia prático de ajuste posológico de antibióticos em pacientes com insuficiência renal, baseada em evidências científicas, contribuindo assim nos cuidados de diferentes profissionais para com o paciente renal, garantindo uma segurança na qualidade da assistência da instituição.

4. Considerações Finais

Os antibióticos alterados diante de uma disfunção renal, pode ter consequência negativas na clínica em virtude de subdoses, diminuindo a eficácia terapêutica e até mesmo podendo levar a uma resistência bacteriana, assim como pela superdosagem, que pode levar ao aparecimento de reações adversas medicamentosas, principalmente nefrotoxicidade.

O presente trabalho gerou uma tabela de consulta rápida que tem por finalidade esclarecer as possíveis dúvidas que possam surgir na prescrição ou dispensação dos antimicrobianos padronizados no hospital. Ressalta-se também que as informações serão mais objetivas, promovendo melhoria no conhecimento dos profissionais de saúde envolvidos, o que poderá trazer maior segurança na administração de doses, já que os ~~técnicos~~ ~~de~~ a enfermagem é uma das últimas barreiras para evitar o erro de medicação no hospital.

Contudo faz-se necessário que exista uma boa comunicação entre a equipe, no que diz respeito aos horários da administração dos antibióticos e sessões de hemodiálise, pois se ocorrer uma mudança de conduta ao paciente, e não houver comunicação entre a equipe, o

tratamento do paciente poderá ficar comprometido. Nessa tabela, contemplou-se as doses usadas em pacientes com função renal preservada, assim como de pacientes em hemodiálise.

É importante ressaltar que o presente estudo foi limitado em relação a dose suplementar pós hemodiálise de alguns antibióticos, que em algumas fontes pesquisadas sugere-se que se faça a dosagem sérica desses medicamentos após uma sessão de diálise para uma melhor abordagem posológica, apesar dessa recomendação não ser prática na instituição.

Como perspectivas de trabalhos futuros, temos uma complementação e confecção de novas tabelas sobre outros medicamentos que serão bem aceitos, como também avaliar as dosagens bioquímicas de ureia e creatinina dos pacientes em avaliação no Hospital.

Referencias

Azevedo, S. M. M. (2014). *Farmacologia dos Antibióticos Beta-lactâmicos*. Universidade Fernando Pessoa Faculdade de Ciências da Saúde, Porto, Portugal.

Benichel, C. R. (2017). *Fatores associados a lesão renal aguda em pacientes clínicos e cirurgiados de um hospital privado*. UEP .São Paulo.

Echeverri, J. & MOLANO, A. (2018). *Ajuste de fármacos y nutrición en terapias de reemplazo renal continuo*. Gaceta Médica de México.

Frederico, M. P. et al., (2017). Noções sobre parâmetros farmacocinéticos/farmacodinâmicos e sua utilização na prática médica. *Rev Soc Bras Clin Med*. 15(3):201-5.

Freitas, F. M. (2018). *Avaliação da remoção do antimicrobiano Vancomicina pelos diferentes métodos de diálise em pacientes com lesão renal aguda associada à sepse*. Universidade Estadual Paulista Júlio De Mesquita Filho Faculdade De Medicina,Botucatu.

Lima, R. Q. & Nunes, C. P. (2015). Lesão renal aguda pós uso de antibióticos. *Revista da Faculdade de Medicina de Teresópolis*; 2(1).

Lutz, B. H., Miranda, V. A. & Bertoldi, A. D. (2017). Inadequação do uso de medicamentos entre idosos em Pelotas, RS. *Revista de Saúde Pública*, 51, 52. Epub June 22, 2017. <https://doi.org/10.1590/s1518-8787.2017051006556>

Magalhães, A. P. C. F. (2014). *Insuficiência renal crônica e infecções associadas aos diferentes tratamentos*. Universidade Fernando Pessoa Porto, Portugal.

Melo, W. R., Bezerra, A. L. D. & Souza, M. N. A. (2014). Perfil epidemiológico de pacientes com insuficiência renal crônica: um estudo quantitativo C&D. *Revista Eletrônica da Fainor, Vitória da Conquista*, 7(2): 142- 156, jul./dez.

Oliveira, M. S. (2017). *Avaliação farmacocinética e farmacodinâmica de meropenem e vancomicina em pacientes submetidos a diálise estendida de baixa eficiência (SLED)* São Paulo. Tese de doutorado da faculdade de medicina da Universidade de São Paulo.

OPAS – Organização Pan-Americana de Saúde. (2015). Dia Mundial do Rim: *Saúde dos rins para todos*. Recuperado de https://www.paho.org/bireme/index.php?option=com_content&view=article&id=277:dia-mundial-do-rim-2015-saude-dos-rins-para-todos&Itemid=183&lang=en Acesso em: 15 de Setembro de 2019.

Pereira, A. F. S. et al., (2018). Evidências Da Posologia De Antimicrobianos Para Pacientes Adultos Com Disfunção Renal: Elaboração De Um Protocolo. *Revista de Administração Hospitalar e Inovação em Saúde*, 15(3) ▪ Belo Horizonte, MG ▪ JUL/SET.

Pereira A.S. et al. (2018). Metodologia da pesquisa científica. [e-book]. Santa Maria. Ed. UAB/NTE/UFSM. Recuperado de https://repositorio.ufsm.br/bitstream/handle/1/15824/Lic_Computacao_Metodologia-Pesquisa-Cientifica.pdf?sequence=1.

Pires, C. & Fernandes, A. (2018). Ceftriaxona: revisão clínica, consumo em Portugal e alertas de segurança. *Biopharmaceutical Sciences | Ciências Biofarmacêuticas Biomed Biopharm Res*; (15) 2:, 224-242.

Rojas, D. B.(2018). *Avaliação Da Nefrotoxicidade De Polimixina B E Colistimetato De Sódio Em Pacientes De Um Hospital Universitário*, Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Curso de Programa de Residência Integrada Multiprofissional em Saúde. Porto Alegre.

Rudnicki, T. (2014). Doença Renal Crônica: vivência do paciente em tratamento de hemodiálise. *Contextos Clínicos*, 7(1), 105-116. <https://dx.doi.org/10.4013/ctc.2014.71.10>

Sodré, A. B. & Oliveira, M. I. A. (2014). Estimativa da Taxa de Filtração Glomerular Através de Fórmulas. *NewsLab*, edição-122.

Souza, F. T. Z. & Oliveira, J. H. A. (2017). Sintomas Depressivos e Ansiosos no Paciente Renal Crônico em Tratamento Conservador. *Revista Psicologia e Saúde*, São Luís, v. 9, n. 3, p. 17-31, set./dez.

Porcentagem de contribuição de cada autor no manuscrito

Fabiana Epindola Marques – 15%

Olívia Raquel Pereira de Souza – 15%

Jeamile Lima Bezerra – 10%

Jailson Carmo de Sousa – 10%

Sâmia Moreira de Andrade – 10%

Maurício Almeida Cunha – 10%

José Arimatéa de Oliveira Nery Neto – 10%

Rodrigo Luís Taminato – 10%

Evaldo Hipólito de Oliveira – 10%