

**EVENTOS ADVERSOS A ANTIBIÓTICOS EM
PACIENTES INTERNADOS NO SETOR DE
CLÍNICA MÉDICA DO HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO REGIONAL DE MARINGÁ –
PR**

Estela Louro

Dissertação de mestrado apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública
da Faculdade de Saúde Pública da Universidade
de São Paulo para obtenção do Título de Mestre
em Saúde Pública.

Área de concentração: Serviços de Saúde
Pública

Orientadora: Prof^a. Dra. Nicolina Silvana
Romano Lieber

**São Paulo
2004**



45150 / 2009 doc

Autorizo, exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta dissertação, por processos fotocopiadores.

Assinatura:

Data:

RESUMO

Louro E. Eventos adversos a antibióticos em pacientes internados no setor de clínica médica do Hospital Universitário Regional de Maringá – PR. São Paulo; 2004. [Dissertação de Mestrado – Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo].

Introdução: Os eventos adversos a medicamentos (EAM) constituem um problema grave de saúde pública, causando hospitalização, aumento do tempo de internação e óbito, elevando os gastos com saúde. Os antibióticos estão entre os medicamentos mais consumidos no meio hospitalar, embora de excepcional valor, se destacam entre as classes medicamentosas que mais causam EAM. **Objetivo:** Pesquisar a ocorrência de eventos adversos a antibióticos em pacientes internados no setor de Clínica Médica do Hospital Universitário Regional de Maringá (HUM). **Métodos:** Foi realizado um monitoramento intensivo, prospectivo, de setembro de 2002 a fevereiro de 2003, avaliando-se os prontuários dos pacientes internados na clínica médica do HUM, que fizeram uso de antibióticos. **Resultados:** Dos 87 pacientes estudados, 62,1% pertenciam ao sexo masculino e 37,9% ao feminino, na sua maioria idosos (58,6%). Observou-se uma média de prescrição de 1,6 antibióticos por paciente, sendo que 10,3% fizeram uso de 4 ou mais antibióticos. Nas 135 prescrições de antibióticos foram encontrados 23 diferentes antimicrobianos, sendo as cefalosporinas (34,1%) o grupo mais freqüente, seguido das penicilinas (20,0%) e quinolonas (17,8%). Quanto ao uso, considerou-se incorretas: 2 (2,3%) indicações, 4 (4,6%) doses, 26 (29,8%) tratamentos com duração inadequada e 1 (1,1%) administração. A via intravenosa foi a mais utilizada (88,5%). Observou-se uma freqüência de 5,5% de eventos adversos preveníveis, 3,4% de eventos não preveníveis e 87 eventos potenciais. **Conclusões:** EAM são comuns e na maior parte evitáveis. Programas de farmacovigilância hospitalar multidisciplinares, são necessários para dimensionar a realidade dos EAMs e para propor estratégias que diminuam sua ocorrência.

Descritores: Farmacovigilância. Reações adversas a medicamentos. Antimicrobianos.

SUMMARY

Louro E. **Eventos adversos a antibióticos em pacientes internados no setor de Clínica Médica do Hospital Universitário Regional de Maringá-PR.** [Adverse events of antibiotics in inpatients in the clinical medicine section of the Hospital Universitário Regional de Maringá – PR]. São Paulo (BR); 2004 [Masters dissertation – Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo].

Introduction: Adverse drug events (ADE) constitute a serious problem for public health, causing hospitalisation, increasing length of stay and death rate, and raising spending on health. Antibiotics are among the medicines most used in the hospital environment, but in spite of their exceptional value, they stand out among the classes of medicines that cause the most ADE. **Objective:** To study the occurrence of adverse events of antibiotics in inpatients in the Clinical Medicine Section of the Hospital Universitário Regional de Maringá (HUM). **Method:** Prospective and intensive monitoring was conducted from September 2002 to February 2003, evaluating clinical medicine inpatient records in HUM, who were using antibiotics. **Results:** Of the 87 patients studied, 62.1% were male and 37.9% were female, most of who were elderly people (58.6%). An average prescription of 1.6 antibiotics per patient was observed, with 10.3% using 4 or more antibiotics. In the 135 prescriptions for antibiotics, 23 antimicrobials were found; with cephalosporins the most frequent group (34.1%), then penicillins (20.0%) and quinolons (17.8%). Concerning application, the following were considered incorrect: 2 (2.3%) prescriptions, 4 (4.6%) doses, 26 (29.8%) treatments with inadequate duration and 1 (1.1%) administration. The intravenous route was the most frequently used (88.5%). Frequencies of 5.5% for preventable adverse events, 3.4% for non-preventable adverse events and 87 potential adverse events were observed. **Conclusions:** ADE are common and the majority are avoidable. Programmes of multidisciplinary hospital pharmacovigilance are necessary for measuring the reality of ADE and to suggest strategies that can reduce their occurrence.

Keywords: Pharmacovigilance. Adverse drugs reaction. Antimicrobial.

ÍNDICE

1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Eventos Adversos e medicamentos	3
1.1.1 Inefetividade como evento adverso	6
1.1.2 Intoxicação como evento adverso	6
1.1.3 Interação medicamentosa como evento adverso	7
1.2 Reações adversas a medicamentos	8
1.2.1 Classificação das reações adversas a medicamentos	9
1.3 Eventos adversos a antibióticos	12
1.4 Monitorização de eventos adversos a medicamentos	13
1.5 Justificativa	16
2 OBJETIVOS	17
2.1 Objetivo geral	17
2.2 Objetivos específicos	17
3 MATERIAL E MÉTODOS	18
3.1 Caracterização da área de estudo	18
3.2 População de estudo	20
3.3 Critérios de inclusão e exclusão	22
3.4 Critérios para avaliação do uso de antibióticos	22
3.5 Critérios para a detecção de eventos adversos a antibióticos	25
3.6 Análise dos dados	25
3.7 Aspectos éticos	26
4 RESULTADOS	27

5 DISCUSSÃO	44
6 CONCLUSÕES	52
7 REFERÊNCIAS	54
8 ANEXOS	66
Anexo 1 – Ficha de coleta de dados	A1
Anexo 2 – Protocolo de tratamento de pneumonias	A2
Anexo 3 – Algoritmo de Naranjo e col.	A3
Anexo 4 – Pesquisa Bibliográfica	A4
Anexo 5 – Tempo de tratamento	A5

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Distribuição dos pacientes internados na Clínica Médica do Hospital Universitário Regional de Maringá – PR, que utilizaram antibióticos, segundo a faixa etária, setembro de 2002 a fevereiro de 2003.....27

Tabela 2 – Diagnósticos segundo capítulos da CID 10, que levaram a prescrição de antibióticos na Clínica Médica do Hospital Universitário Regional de Maringá – PR, setembro de 2002 a fevereiro de 2003.....29

Tabela 3 – Frequência da prescrição de antibióticos na Clínica Médica do Hospital Universitário Regional de Maringá – PR, setembro de 2002 a fevereiro de 2003.....30

Tabela 4 – Associações de classes de antibióticos prescritas na Clínica Médica do Hospital Universitário Regional de Maringá – PR, setembro de 2002 a fevereiro de 2003.....31

Tabela 5 – Interações medicamentosas potenciais entre antibióticos e outros fármacos prescritos, e os efeitos possíveis bem como sua severidade, observadas na Clínica Médica do Hospital Universitário Regional de Maringá – PR, setembro de 2002 a fevereiro de 2003.....32

Tabela 6 – Resultado das culturas realizadas na Clínica Médica do Hospital
Universitário Regional de Maringá – PR, setembro de 2002 a fevereiro de 2003.....**33**

Tabela 7 – Adesão ao protocolo de terapia antimicrobiana nas infecções brônquicas
e pleuropulmonares na Clínica Médica do Hospital Universitário Regional de
Maringá – PR, setembro de 2002 a fevereiro de 2003.....**33**

Tabela 8 – Avaliação da prescrição de antibióticos segundo indicação, objetivo do
uso, dose, posologia e tempo de tratamento na Clínica Médica do Hospital
Universitário Regional de Maringá – PR, setembro de 2002 a fevereiro de 2003.....**36**

Tabela 09 – Tempo de tratamento inadequado segundo diagnóstico e antibiótico
prescrito na Clínica Médica do Hospital Universitário Regional de Maringá-PR,
setembro de 2002 a fevereiro de 2003. (n=23).....**37**

Tabela 10 – Procedimentos e instrumentalizações observados na Clínica Médica do
Hospital Universitário Regional de Maringá – PR, setembro de 2002 a fevereiro de
2003. (n=87).....**41**

Tabela 11 – Eventos adversos a antibióticos observados na Clínica Médica do
Hospital Universitário Regional de Maringá – PR, setembro de 2002 a fevereiro de
2003. (n=87).....**42**

Tabela 12 – Eventos adversos potenciais a antibióticos observados na Clínica Médica do Hospital Universitário Regional de Maringá – PR, setembro de 2002 a fevereiro de 2003. (n=87).....**43**

À minha família:
Beatriz, Sergio, Fernando, Neusa,
Sanny, Ligia, Helena e Maria da Graça,
pelo amor incondicional e por serem grandes
incentivadores do meu trabalho.

AGRADECIMENTOS

Em especial à Prof.^a Dr.^a Nicolina Silvana Romano Lieber, que com sua experiência, sabedoria e paciência, soube conduzir-me na realização deste trabalho.

À Dr.^a Marcia Arias Wingeter, por contribuir, sempre prontamente, na análise dos tratamentos antimicrobianos, sem a qual este trabalho não seria possível.

Ao programa de Pós-Graduação da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, pela oportunidade oferecida, possibilitando capacitação e a realização deste trabalho.

Ao Departamento de Farmácia e Farmacologia e a Universidade Estadual de Maringá, pela oportunidade oferecida para a realização deste trabalho.

Ao Hospital Universitário Regional de Maringá, por permitir e apoiar a realização deste trabalho.

Ao setor de Clínica Médica - enfermagem, medicina e estudantes - pela convivência e auxílio quando necessário.

Aos funcionários do Serviço de Prontuário do Paciente, pela inestimável ajuda e colaboração quando precisei dos seus serviços.

Aos colegas do Serviço de Farmácia Hospitalar do HUM, pela convivência e ajuda no decorrer do trabalho.

À farmacêutica Maria de Almeida Rocha Rissato, pela contribuição com o material bibliográfico.

À Prof^a. Dr^a. Isolde T. Santos Previdelli, do Departamento de Estatística da UEM, pela sua grande contribuição na orientação estatística.

À Prof^a. Dr^a. Wladithe Organ de Carvalho, do Departamento de Enfermagem da UEM, pela orientação na elaboração do banco de dados.

À Prof^a. Dr^a. Gun Brigitta Bergsten Mendes e Prof^a. Dr^a. Grace Pfaffenbach, pelas sugestões que enriqueceram o trabalho.

Às minhas colegas de trabalho, Prof^a. Msc. Simone Tomás Gonçalves e Prof^a. Msc. Gisleine Elisa Cavalcante da Silva, por assumirem minhas atividades quando necessitei.

Aos colegas do curso de pós-graduação, principalmente Marcia, Marcia Sayuri, Simone, Carmen e Benedito, pelo prazer da convivência durante as aulas.

Aos aqui não nominados, que de alguma forma contribuíram direta ou indiretamente para a elaboração deste trabalho.

1 INTRODUÇÃO

A terapêutica farmacológica atual é uma prática relativamente recente. No começo do século XIX a maioria dos medicamentos era de origem natural, de estrutura química e natureza desconhecidas. A partir da década de 40 se iniciou a introdução massiva de novos fármacos que traziam possibilidades de cura até então inimagináveis, sobretudo no campo das enfermidades infecciosas. Atualmente as especialidades farmacêuticas ocupam a maior parte das vendas das farmácias, enquanto que há quarenta anos não representavam nem 25% das vendas de medicamentos (LAPORTE e TOGNONI 1993).

A introdução de número tão elevado de novos fármacos no mercado nas últimas décadas, bem como seu amplo uso, tem aberto novas possibilidades terapêuticas. Entretanto apesar da melhoria das condições de vida da população, os medicamentos também são responsáveis por um grande número de problemas de saúde. ROZENFELD (1998) destaca como a vigilância epidemiológica aos eventos adversos causados pela farmacoterapia passou a ser uma preocupação constante dos serviços de saúde como estratégia de controle da qualidade de saúde da população.

Segundo AMATO NETO (2000), os antibióticos ocupam atualmente um dos primeiros lugares no receituário médico e cerca de 50% dos gastos com medicamentos, em hospitais gerais, são destinados à compra de antimicrobianos. Tornando-se reconhecidamente abusivo o uso destes fármacos, que são indicados, muitas vezes, sem necessidade ou com imprecisão.

Os antibióticos, amplamente utilizados no meio hospitalar, têm sido relacionados a uma variedade de reações indesejáveis no organismo, tais como: agranulocitose, anemia

aplástica, tromboflebite, infiltrados pulmonares, nefrotoxicidade, hepatotoxicidade, ototoxicidade, febre, confusão mental, alucinação, náusea, vômitos, diarreia, enterocolite, estomatite, choque anafilático e Síndrome de Stevens Johnson, entre outras (AMATO NETO 2000; MICROMEDEX 2002).

Em hospitais os antimicrobianos representam a segunda classe de medicamentos mais prescritos, estimando-se que apenas 40 a 50% do seu uso é apropriado (DUNCAN 1997), e que a maior parte das prescrições são desnecessárias ou as doses são inapropriadas (CHETLEY & HEALTH ACTION INTERNATIONAL-EUROPA 1994).

FONSECA (2002) relata 20 estudos realizados nas últimas décadas demonstrando a problemática do uso inadequado e abusivo dos antimicrobianos em hospitais.

Informações sobre a indicação apropriada, seleção da dose, ajuste de dose nos casos de falência renal ou hepática e a duração da terapia são questões preponderantes para o uso adequado dos antimicrobianos. Infelizmente estes itens fazem parte constante das dúvidas que os profissionais da saúde têm na hora da prescrição (GOSS 1997).

A irracionalidade no uso de antimicrobianos leva a um aumento da resistência dos microrganismos, aumento das reações adversas e também eleva os custos assistenciais.

A prevalência da terapia empírica e a resistência dos prescritores em mudar o antimicrobiano quando recebem os resultados do antibiograma, oferecendo a possibilidade de uso de um antimicrobiano mais adequado a situação, seu uso indiscriminado, desnecessário, sua indicação incorreta, dose e tempo de tratamento inadequados, vem corroborar a importância de programas de controle efetivos sobre o uso de antimicrobianos em hospitais (ROSA e col. 2000).

1.1 Eventos adversos a medicamentos

Os eventos adversos relacionados a medicamentos (EAM) são considerados problemas de saúde e são definidos como: “Qualquer injúria, dano ou lesão que afeta a saúde do paciente. Causado pelo uso de medicamento ou pela falta do uso, quando necessário, que interfere ou pode interferir nos resultados terapêuticos esperados e na qualidade de vida do usuário, podendo ser efeito novo ou piora de outro que resulte em sintoma, percebido por qualquer membro da equipe de saúde ou pelo próprio paciente” (BATES e col. 1997; ASHP.1993; SENST e col. 2001; CORRER 2002; CFF 2003). A presença do dano ou sintoma é, portanto, condição necessária para caracterização do evento adverso ou problema relacionado ao medicamento.

Os EAM são classificados em *erro de medicação e reação adversa a medicamento*.

Erro de Medicação (EM) é qualquer evento evitável que, de fato ou potencialmente, pode levar ao uso inadequado de medicamento. Esse conceito implica que o uso inadequado pode ou não lesar o paciente, e não importa se o medicamento se encontra sob o controle de profissionais de saúde ou do paciente enquanto consumidor. O erro pode estar relacionado à prática profissional, produtos usados na área de saúde ou procedimentos, incluindo problemas de comunicação, prescrição, dispensação, administração, educação e monitorização dos medicamentos. Esta definição expressa a possibilidade de prevenção dos erros (NCCMERP 1998; OTERO LÓPES e col 2003). Os EM representam uma parcela significativa dos eventos adversos que provocam danos aos pacientes, felizmente a maioria destes não chegam a causar lesões ou prejuízos sérios a saúde (LEAPE e col. 1991; ROSA 2002; FORTESCUE e col. 2003).

Reação Adversa a Medicamento (RAM) é definida pela OMS (WHO 1969) como: *“Qualquer efeito prejudicial ou indesejado não intencional que se apresente após a administração de doses de medicamentos normalmente utilizadas em seres humanos, para profilaxia, diagnóstico ou tratamento de uma enfermidade”*. Esta definição exclui as reações resultantes de superdosagens acidentais ou intencionais, envenenamento ou abuso e expressa o risco inerente com os medicamentos quando usados corretamente.

Os **eventos adversos a medicamentos** podem ser classificados também de acordo com a possibilidade de prevenção (ROSA 2003):

- **Evento Adverso Prevenível:** é qualquer evento causado por erros que poderia ser evitado mediante meios atualmente disponíveis podendo ser informações, tecnologias ou sistemas. Supõe-se, portanto, o erro e o acontecimento do dano.
- **Evento Adverso Não Prevenível:** é o evento que ocorre apesar do uso correto dos medicamentos (dano sem erro). São, por definição, as reações adversas a medicamentos.

Desta forma as reações adversas são eventos adversos não associados com um erro, sendo classificadas como EAM não preveníveis e os EM são, por definição, preveníveis (SENST e col. 2001; ROSA 2002).

Embora muitos autores tenham relatado que a maioria dos EAM são potencialmente preveníveis (HARTWIG e col. 1992; PEARSON e col. 1994; BATES e col. 1995; CLASSEN e col. 1997; BATES e col. 1999; MARTÌN e col. 2002), a verdadeira taxa depende de diversos fatores, entre eles: o tipo de atendimento prestado pelo hospital, geral ou especializado, a forma de organização do serviço de farmácia, a definição dos critérios de inclusão nos estudos e a definição do que é considerado EAM (KANJANARAT e col. 2003).

Um **Evento adverso potencial** é definido como um erro de medicação que poderia causar um dano, mas não ocorreu porque foi interceptado antes de chegar ao paciente, ou por uma questão de probabilidade (AHSP 1993; ROSA 2002). A análise dos eventos potenciais é útil, pois permite identificar pontos de falha do sistema ou procedimentos que podem gerar erros e, por conseguinte, gerar mecanismos para interceptar os erros (OTERO LÓPES e col 2003).

A ocorrência de eventos adversos é comum em pacientes hospitalizados e os medicamentos são a principal causa destes eventos (LEAPE e col 1991; KELLOGG e HAVENS 2003). Estima-se que as reações adversas estão entre a 4ª e a 6ª maior causa de mortalidade nos EUA (CLASSEN e col. 1997; WHO 2002a).

BATES e col. (1995) observaram que 12% dos eventos relacionados a medicamentos traziam risco de vida, 30% foram considerados sérios e 1% foram fatais e não eram passíveis de prevenção. A percentagem de internações hospitalares decorrentes de reações adversas a medicamentos é de aproximadamente 10% (WHO 2002a).

Vários autores relataram que entre 20% a 75% dos eventos adversos envolvendo medicamentos eram potencialmente preveníveis (HARTWIG e col. 1992; PEARSON e col. 1994; BATES e col. 1995; BATES e col. 1999; MARTÍN e col. 2002).

Estimou-se em mais de 76,6 bilhões de dólares os custos do sistema de saúde americano com morbidade e mortalidade relacionadas a medicamentos em 1995 (JONHNSON e BOOTAMN 1995), e em aproximadamente 2.000 dólares o custo adicional associado aos pacientes hospitalizados com evento adverso, aumentando em aproximadamente 1,5 dias a permanência hospitalar (BATES e col. 1997; CLASSEN e col. 1997; SENST e col 2001; KUCURKANSLAN e col 2003).

Ainda com relação à definição de EAM, podemos considerar a **ineficácia ou fracasso terapêutico**, as **intoxicações** e as **interações medicamentosas** como eventos adversos.

1.1.1 Inefetividade como evento adverso

A **inefetividade de um medicamento** pode se dar por baixa qualidade farmacêutica, interação com outros medicamentos, uso inapropriado, resistência ou tolerância ao medicamento ou, ainda, por mau cumprimento do tratamento. MARTÍN e col (2002) encontraram que 5,6% dos internamentos por EAM são decorrentes de fracasso terapêutico e que 91% destes eventos ocorrem por mau cumprimento como a não adesão ao tratamento*. SENST e col. (2001) em estudo envolvendo 4 hospitais nos EUA identificaram que 69% das admissões por EAM eram decorrentes de não adesão ao tratamento.

1.1.2 Intoxicação como evento adverso

Em relação às **intoxicações**, os médicos devem avaliar a possibilidade de os sinais e sintomas de um paciente terem sido causados por substâncias tóxicas presentes no meio ambiente ou administradas como agentes terapêuticos (CLASSEN 1991).

* Adesão ao tratamento: concordância entre a prescrição e o comportamento do paciente (ROCHA JÚNIOR 1997).

De acordo com dados do SINITOX (Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas), em 2001, os medicamentos representaram 27,27% das intoxicações humanas por agente tóxico, sendo que as crianças menores de 5 anos foram as maiores vítimas (SINITOX 2001).

MARTÍN e col (2002), em estudo realizado no serviço de urgência do Hospital de Clínicas de Barcelona, observaram que 0,4% dos atendimentos por problemas relacionados a medicamentos foram motivados por intoxicações voluntárias.

1.1.3 Interação medicamentosa como evento adverso

As interações medicamento-medimento podem ser definidas como uma resposta, farmacológica ou clínica, que ocorre devido à administração de uma combinação de medicamentos, sendo esta resposta diferente do efeito esperado dos fármacos quando atuam isoladamente. Este fenômeno, que ocorre quando os efeitos farmacodinâmicos ou farmacocinéticos são alterados pela introdução de um outro fármaco, pode ser provocado por antagonismo, sinergismo ou idiosincrasia (FUCHS e WANNMACHER 1998).

Existem diversas classificações para as interações medicamentosas mas a que apresenta 5 níveis é a mais utilizada, sendo que somente as 3 primeiras classes possuem importância clínica (TRATO 2002):

- Classe 1: grave e bem documentada;
- Classe 2: moderada com documentação suspeita, provável ou bem documentada;
- Classe 3: leve com documentação suspeita, provável ou bem documentada.

1.2 Reações adversas a medicamentos

A expansão da terapêutica farmacológica, nos anos 40, foi acompanhada por um número crescente de RAM, algumas das quais graves. Porém, foi a partir de 1961, com o advento da talidomida que a OMS assumiu papel ativo nas discussões sobre medidas para a organização de sistemas nacionais para a notificação espontânea e a avaliação das possíveis reações adversas (LAPORTE e col.1993). Desde então, vários países têm adotado sistema de farmacovigilância hospitalar, tendo sido desenvolvidos vários modelos, visando a maior segurança possível no uso dos medicamentos (LAPORTE 1993).

As reações adversas a medicamentos (RAMs) constituem um problema grave de saúde pública, pois, são causas significativas de hospitalização, de aumento do tempo de permanência hospitalar, e até mesmo óbito, elevando consideravelmente os gastos com saúde (CARANASOS 1974; HALLAS 1996; BATES e col. 1997; CLASSEN 1997; LAZAROU e col. 1998; LAGNAOUI e col. 2000; POUYANNE e col. 2000).

Estudos epidemiológicos realizados nos Estados Unidos, relatam que RAM ocorrem em 10 a 20% dos pacientes hospitalizados, sendo que a incidência de reações sérias (aquelas que podem resultar em morte, prolongamento da hospitalização ou re-hospitalização, ou incapacidade permanente ou severa), é de 6,7%. Estima-se que, em 1994, nos EUA, 106.000 pacientes hospitalizados apresentaram RAM fatal. De 3 a 6% das admissões hospitalares são decorrentes de RAM, com custo anual estimado em 3 bilhões de dólares (LAZAROU e col 1998). A maioria das RAM são preveníveis (HARTWIG e col. 1992; PEARSON e col. 1994; BATES e col. 1995; BATES e col. 1999).

No Brasil, em estudo realizado por PFAFFENBACH e col. (2002) em hospital universitário terciário no ano de 1999, RAM foram responsáveis ou tiveram participação em 6,6% das internações.

1.2.1 Classificação das reações adversas a medicamentos

O diagnóstico de uma RAM faz parte de uma ampla possibilidade de diagnósticos em um paciente. Se este estiver utilizando medicamentos, o diagnóstico diferencial deve incluir a possibilidade de uma reação adversa (EDWARDS e ARONSON 2000).

Quanto ao **mecanismo de produção** de uma RAM, a classificação mais empregada é a de Rawlins e Thompson (DAVIES 1977), que agrupa as reações adversas em dois grupos principais, as do tipo A – que são relacionadas à dose – e as do tipo B – que não estão relacionadas à dose.

As reações do **tipo A** se devem a ações farmacológicas normais, porém aumentadas. Elas são as mais comuns, são farmacologicamente preveníveis, são dose-dependentes, têm alta incidência e morbidade e baixa mortalidade. O tratamento pode ser por meio do ajuste da dose, substituição por um fármaco similar, porém mais seletivo, ou, administrando-se um medicamento que antagonize os efeitos indesejáveis do agente primário.

As reações do **tipo B** se devem aos efeitos anormais ou bizarros dos fármacos e não estão relacionadas à dose. Estas reações não são farmacologicamente previsíveis, são raras,

têm incidência e morbidade baixas, entretanto, apresentam uma alta mortalidade. O tratamento deve ser feito por meio da retirada do fármaco.

Atualmente, outras quatro categorias são descritas: as reações do tipo C, D, E e F (EDWARDS e ARONSON 2000; WHO 2000).

As reações do **tipo C** ou crônicas são dose-dependente e tempo-dependente. Geralmente são raras e estão relacionadas a doses cumulativas dos fármacos.

As reações do **tipo D** ou tardias são tempo-dependentes, incomuns, geralmente são dose-dependentes e ocorrem ou se tornam aparentes algum tempo depois do uso do fármaco.

As reações do **tipo E** ou de retirada são raras e ocorrem logo após a suspensão do medicamento.

As reações do **tipo F** ou falha estão relacionadas a uma falta de efeito inesperada da terapia. São comuns, dose-dependente e frequentemente causadas por uma interação medicamentosa.

De acordo com a **gravidade**, as RAMs podem ser classificadas em **leves** – quando não requerem tratamentos específicos ou antídotos e não é necessária a suspensão do fármaco (náusea, vômito e diarreias); **moderadas** – quando exigirem mudanças na terapêutica medicamentosa, e apesar de não ser necessária a suspensão do fármaco, podem levar a hospitalização ou prolongamento da internação e exigir tratamento específico; **graves** – requerem a interrupção da administração do fármaco e podem exigir tratamento específico da reação adversa, a hospitalização ou o prolongamento do internamento, sendo potencialmente fatais; e **letais** – quando contribuem direta ou indiretamente para a morte do paciente (NARANJO 1981).

KARCH e LASAGNA (1975), classificaram as reações adversas de acordo com a **relação causa-efeito** para o medicamento suspeito em cinco tipos:

1) **Definida**: uma reação que segue uma sequência cronológica razoável após a administração do medicamento ou da obtenção de níveis séricos ou tissulares, apresenta um padrão conhecido de resposta ao fármaco em questão, confirma-se com a melhora do sintoma quando suspenso e reaparece com a repetição da exposição ao medicamento;

2) **Provável**: uma reação que segue uma sequência cronológica razoável após a administração do medicamento ou da obtenção de níveis séricos ou tissulares, apresenta um padrão conhecido de resposta, confirma-se com a suspensão do medicamento, porém não se administra novamente e não pode ser explicada mediante as características conhecidas da enfermidade que apresenta o paciente;

3) **Possível**: uma reação que segue uma seqüência cronológica razoável após a administração do medicamento ou da obtenção de níveis séricos ou tissulares, apresenta um padrão conhecido de resposta, porém, poderia explicar-se pelas características conhecidas da enfermidade que apresenta o paciente ou outras terapias concomitantes;

4) **Condicional**: uma reação que segue uma seqüência cronológica razoável após a administração do medicamento ou da obtenção de níveis séricos ou tissulares, não segue uma resposta padrão conhecida para o medicamento, e, também não pode ser razoavelmente explicada pelas características conhecidas da enfermidade que apresenta o paciente;

5) **Duvidosa**: qualquer reação que não siga os critérios citados acima.

A OMS atualmente recomenda uma classificação que difere pouco da apresentada acima: certa, provável, possível, improvável, condicional/inclassificável e não-classificável (WHO 2000).

Quanto aos **fatores que predispõe a RAM**, alguns grupos da população são particularmente susceptíveis ao aparecimento destas. Dentre eles podemos observar: as variações genéticas presentes nas diferentes **raças**; o **sexo** – as mulheres em geral e as gestantes em especial, são mais susceptíveis do que os homens; os extremos de **idade** – neonatos, crianças e os idosos; algumas **patologias** – como a insuficiência renal e hepática; **hipersensibilidade** – pacientes com histórico de alergias a medicamentos; **reações adversas prévias**; e outros fatores – como o **grau de ligação às proteínas plasmáticas**, os **veículos** utilizados nas formulações farmacêuticas e a **polimedicação**. O uso de medicamentos por pacientes que apresentam tais fatores exige uma cuidadosa monitoração clínica e avaliação benefício/risco de acordo com a gravidade do quadro, com as reações adversas e com o grau de comprometimento do paciente (DAVIES 1977; MAGALHÃES e CARVALHO 2000).

1.3 Eventos adversos a antibióticos

Segundo conceito original de Waksman em 1942, os antibióticos são substâncias elaboradas por seres vivos, geralmente microscópicos, dotados de atividade antimicrobiana, atuando como tóxicos seletivos, em pequenas concentrações (AMATO NETO 2000).

Vários estudos realizados em outros países relatam que os antibióticos estão entre os grupos medicamentosos que mais causam eventos adversos (CASE e col. 1986; LEAPE e col. 1991; BATES e col. 1995; MUNOZ e col. 1998; LAGNAOUI e col. 2000).

No Brasil, poucos estudos têm sido publicados nesta área. Em 1999, COELHO e col., também apontaram os antibióticos como a causa mais frequente de RAMs nos pacientes internados em quatro hospitais públicos do Ceará.

No Hospital Universitário Regional de Maringá-PR (HUM), desde 1996, vem sendo desenvolvido um projeto com a finalidade de detectar RAM e nos resultados preliminares os antibióticos mostraram ser o principal grupo causador de reações adversas (PAINKO e col. 1997; DI PIERI e col. 1997; BONETTI e col. 2002; NISHIYAMA 2002).

1.4 Monitorização de eventos adversos a medicamentos

A partir da última década, tem havido um crescimento da consciência de que os domínios da farmacovigilância devem ser estendidos além da detecção de novos sinais* com relação à segurança do uso de medicamentos. A globalização, o consumismo, o acesso à internet e a explosão do livre comércio e da comunicação transpondo fronteiras tem resultado em uma mudança no acesso a todos os produtos medicinais e a informação sobre o uso destes. Assim, atualmente a OMS define a *farmacovigilância* como “*a ciência ou as atividades relacionadas à detecção, determinação e prevenção dos eventos adversos ou qualquer outro possível problema relacionado a medicamento*”. Incluindo toda tecnologia relativa à saúde: vacinas, produtos derivados do sangue, biotecnologia, fitoterapia e a medicina tradicional (WHO 2002b).

* Sinal: informação notificada sobre a possível relação causal entre um evento adverso e um medicamento, podendo esta relação ser desconhecida ou com documentação incompleta prévia (WHO 2002b).

A OMS também define *monitorização de medicamentos* como um processo sistemático de notificação, registro e avaliação das RAM, provenientes de medicamentos utilizados com ou sem prescrição. Esta deve basear-se na detecção de RAM já conhecidas e também nas novas descobertas, e nas reações graves e inesperadas, as quais devem ser identificadas o mais cedo possível (WHO 1969).

Assim, um programa de monitorização dos eventos adversos pode ser estabelecido da mesma forma que os estabelecidos para RAM: através de: **notificação espontânea** de suspeita de RAM por farmacêuticos, médicos, enfermeiros ou pacientes; segmento sistematizado de **monitorização intensiva** concorrente ou prospectiva para medicamentos ou pacientes com alto risco para RAM; e, um sistema de monitorização concorrente através da vigilância do uso de medicamentos considerados **antídotos** (p. e., anti-histamínicos, adrenalina e corticosteróides), comumente utilizados para o tratamento dos sintomas das RAM (ASHP 1989).

Apesar de ser um método bastante utilizado e recomendado, o sistema de notificação espontânea, apresenta baixos níveis de detecção de RAMs quando comparado ao sistema de monitorização intensiva, devido a baixa notificação por parte dos profissionais da área da saúde. Portanto, uma associação das estratégias supra citadas é utilizada para obtenção de melhores resultados (ASHP 1989; CASE e GUZZETTI 1986; FLETCHER 1991; EDWARDS 1997).

O envolvimento do farmacêutico e do serviço de farmácia hospitalar junto à equipe multidisciplinar, no programa de monitorização, é essencial para o bom funcionamento deste, auxiliando na prevenção e detecção das reações adversas (GARDNER e WATSON 1970; ASHP 1989; LEAPE e col. 1999).

Apesar da dificuldade de reconhecer como tal uma RAM produzida por um medicamento, seu diagnóstico e a possibilidade de preveni-la melhoram se o prescritor conhecer bem o fármaco administrado. Por outro lado, o médico deve pensar sempre na possível etiologia farmacológica ante qualquer quadro. Este é o único modo de melhorar o reconhecimento clínico dos efeitos indesejáveis produzidos por medicamentos (LAPORTE e CAPELLÁ 1993).

O Brasil, até o ano de 2001 ainda não possuía um sistema nacional de farmacovigilância, o que vinha dificultando o acesso a dados sobre a ocorrência de RAM em nosso País. Entretanto, no dia 8 de maio do mesmo ano, o Ministério da Saúde publicou no Diário Oficial a Portaria nº 696, que regulamenta a criação do Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos (CNMM), sediado na Agência Nacional de Vigilância Sanitária. A partir de então, o Brasil passou a integrar o Sistema Internacional de Farmacovigilância com sede em Uppsala, na Suécia (ANVISA 2001a; Brasil 2001).

A ANVISA também criou a Unidade de Coordenação de Vigilância Sanitária em Hospitais (UHOSP), ligada a Gerência-Geral de Segurança Sanitária de Produtos de Saúde Pós-Comercialização (GGSPS), para coordenar o Comitê Organizador de Vigilância Sanitária em Hospitais (COVISAH) e introduziu um programa de farmacovigilância em 100 hospitais-sentinela no ano de 2002 (ANVISA 2001b).

1.5 Justificativa

Considerando que os EAM constituem um problema grave de saúde pública e que no Brasil existem poucos trabalhos realizados nesta área, faz-se necessária uma avaliação da ocorrência de eventos adversos a antibióticos em nosso País.

Neste sentido, esta pesquisa realizada em um hospital universitário brasileiro, é uma contribuição ao conhecimento dos eventos adversos a antimicrobianos em nosso meio.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Pesquisar a ocorrência de eventos adversos a antibióticos em pacientes internados no setor de Clínica Médica do Hospital Universitário Regional de Maringá.

2.2 Objetivos Específicos

- Verificar a frequência de possíveis eventos adversos quanto ao uso de antibióticos segundo indicação, dose, via de administração, posologia, tempo de duração do tratamento e administração, em pacientes internados no setor de Clínica Médica do Hospital Universitário Regional de Maringá;
- Verificar a presença de possíveis interações medicamentosas com antibióticos em pacientes internados no setor de Clínica Médica do Hospital Universitário Regional de Maringá;
- Verificar a presença de reações adversas a antibióticos em pacientes internados no setor de Clínica Médica do Hospital Universitário Regional de Maringá.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Caracterização da área de estudo

A cidade de Maringá, fundada pela Companhia Melhoramentos Norte do Paraná em 1947, possuía em 2000, 288.653 habitantes, segundo Censo Demográfico (FUNDAÇÃO IBGE 2001).

A 15^a Regional de Saúde compreende 30 municípios, sendo Maringá a sede da Macro Região 4.

Atualmente a cidade possui uma rede com 27 núcleos integrados de saúde (NIS), 10 hospitais privados e 2 públicos, o Hospital e Maternidade Municipal e o Hospital Universitário Regional de Maringá.

O Hospital Universitário Regional de Maringá é um órgão suplementar da Universidade Estadual de Maringá (UEM), atendendo a população de Maringá e dos outros 29 municípios da 15^a Regional de Saúde, prioritariamente.

O atendimento à população teve início em junho de 1989 com implantação de uma unidade piloto, denominada então de Pronto Socorro Municipal. Desde então, houve expansão significativa da estrutura física e de recursos humanos.

O HUM coloca à disposição do Sistema Único de Saúde (SUS), 104 leitos de internação, nas Unidades de Pediatria, Clínica Cirúrgica, Clínica Médica, Ginecologia e Obstetrícia, Berçário, UTI Neonatal, UTI Pediátrica e UTI Geral, além de 20 leitos para observação no Pronto Atendimento. Conta, em sua estrutura, com Centro Cirúrgico, Ambulatório Médico e de Enfermagem para a assistência à saúde da Comunidade

Universitária, Ambulatório de Especialidades, além dos serviços de radiologia, hemodiálise, laboratório de análises clínicas e o Hemocentro Regional de Maringá, incorporado ao HUM em 1992, após convênio entre a Secretaria de Estado da Saúde do Paraná e a UEM.

Em sua estrutura organizacional, é dirigido por uma Superintendência à qual estão subordinadas 5 diretorias, sendo elas: Diretoria Médica, Diretoria de Enfermagem, Diretoria Administrativa, Diretoria do Hemocentro e Diretoria de Análises Clínicas e Farmácia Hospitalar.

A Farmácia Hospitalar está constituída por 8 setores: o setor administrativo, o setor de dispensação de medicamentos, duas farmácias satélites, a central de abastecimento farmacêutico (CAF), o setor de diluição de germicidas, o setor de preparo de nutrição parenteral e o Serviço de Informação de Medicamentos (SIM). O Serviço de Farmácia Hospitalar conta com 6 farmacêuticos efetivos e apoio de 3 docentes da Disciplina de Farmácia Hospitalar e de 1 docente da Disciplina de Farmacologia, lotados no Departamento de Farmácia e Farmacologia da UEM.

O HUM participa do projeto Hospitais-Sentinela da ANVISA desde o ano 2002, e vem desenvolvendo um programa de farmacovigilância intra-hospitalar que conta com a participação de médicos, farmacêuticos, enfermeiros e estagiários dos cursos da área de saúde.

3.2 População de estudo

Foi realizado um segmento prospectivo, descritivo, durante o período de seis meses (setembro de 2002 a fevereiro de 2003), dos pacientes internados no setor de Clínica Médica do HUM.

A Clínica médica atende pacientes adultos e conta com 15 leitos, com uma taxa de ocupação média de 85%.

Os pacientes que fizeram uso de antibióticos foram selecionados por meio da segunda via das prescrições médicas que chegaram ao serviço de farmácia hospitalar, de acordo com a ordem de internação.

Foi realizado um monitoramento intensivo durante todo o período de internação do paciente. O acompanhamento foi realizado por meio da revisão dos prontuários e os dados anotados em uma ficha padronizada (anexo 1), que incluiu os seguintes dados:

- a) variáveis gerais: idade, sexo, diagnóstico, período de internação, período de permanência no estudo;
- b) variáveis relativas aos medicamentos: antibióticos prescritos, total de antibióticos prescritos, outros medicamentos prescritos, total dos medicamentos prescritos;
- c) variáveis relativas ao uso de antibiótico: indicação, objetivo do uso, dose, via de administração, posologia, duração do tratamento com antibiótico, associação de antibióticos, cultura e antibiograma, adesão ao protocolo de tratamento de pneumonias e outras doenças pleuropulmonares (anexo 2);

- d) variáveis relativas à presença de eventos adversos: eventos relacionados ao processo de prescrição e administração do antibiótico, sinais e sintomas apresentados pelo paciente, possíveis interações medicamentosas e reações adversas a medicamentos;
- e) variáveis do paciente avaliadas laboratorialmente ou por imagem: exames laboratoriais, raio-x, ultra-sonografia, tomografia e outros exames por imagem;
- f) variáveis relativas aos procedimentos invasivos: uso de cateter venoso, periférico, cateter venoso central, drenos, sonda nasogástrica ou nasoenteral, sonda vesical, entubação, ventilação artificial, diálise e hemotransfusões.

Foi dada atenção especial a possíveis sinais de EAM como troca ou suspensão do antibiótico, exames laboratoriais alterados e uso de medicamentos considerados antídotos.

Os sinais e sintomas relatados nos prontuários dos pacientes foram discutidos com a médica infectologista chefe da Clínica Médica e do Serviço de Controle de Infecção Hospitalar (SCIH) para estabelecer a possibilidade de um EAM, contribuindo para o diagnóstico diferencial das RAM.

Quando possível, foi estabelecida relação causal das RAM utilizando-se o Algoritmo de Naranjo (NARANJO e col. 1981) (anexo 3).

3.3 Critérios de inclusão e exclusão

Inclusão

Pacientes internados no setor de Clínica Médica do Hospital Universitário Regional de Maringá no período de 01 de setembro de 2002 a 28 de fevereiro de 2003, que fizeram uso de antibióticos para tratamento de infecções bacterianas.

Exclusão

Foram excluídos os pacientes provenientes da UTI, pacientes com tempo de permanência no estudo menor que 48 horas e pacientes que usaram antibióticos para tratamento de outras formas microbianas (fungos e protozoários).

3.4 Critérios para a avaliação do uso de antibióticos

Os critérios utilizados foram baseados em pesquisa bibliográfica no banco de dados Micromedex Volume-114 (2002), Drug Information (ASHP 2002) e Drug Interaction Facts (TRATO 2002), para cada antibiótico prescrito (anexos 4 e 5).

Foram consideradas as seguintes variáveis:

I. Indicação:

- Correta: concorda com o uso da terapia antimicrobiana
- Incorreta: não concorda com o uso da terapia antimicrobiana

II. Objetivo do uso:

- Terapêutico
- Profilático

III. Cultura e antibiograma:

- Positiva com realização de antibiograma
- Negativa
- Não realizada

VI. Dose:

- Correta: de acordo com a dose preconizada em literatura
- Incorreta: diferente da dose preconizada em literatura
- Não verificado: quando a indicação foi considerada incorreta

V. Via de administração

- Via oral
- Via intravenosa
- Via intramuscular
- Outra

VI. Posologia

- Correta: de acordo com posologia preconizada em literatura
- Incorreta: diferente da posologia preconizada em literatura

- Não verificado: quando a indicação foi considerada incorreta

VII. Duração do tratamento

- Correto: tempo igual ao preconizado na literatura
- Incorreto: tempo inferior ou superior ao preconizado na literatura
- Não avaliado: paciente transferido, alta a pedido ou óbito
- Não verificado: quando a indicação foi considerada incorreta

VIII. Associação de antibióticos

- Sinergismo: associação de antibióticos bactericidas
- Antagonismo: associação de antibióticos bactericidas e bacteriostáticos
- Adição: associação de antibióticos bacteriostáticos
- Outras possíveis interações

IX. Administração do antibiótico

- Correta: quando foi registrada a administração no horário prescrito
- Incorreta: quando não foi registrada a administração no horário prescrito, sem justificativa
- Não verificado: quando a indicação foi considerada incorreta

X. Tratamento de Pneumonias

- Prescrição de acordo com protocolo
- Prescrição não baseada no protocolo

3.5 Critérios para detecção de eventos adversos a antibióticos

- **Evento adverso prevenível:** um evento que tenha sido causado por erros que poderiam ser evitados considerando a prescrição e a administração do antibiótico e que causaram danos ao paciente (indicação, dose, posologia, tempo de tratamento, administração e interações medicamentosas)
- **Evento adverso não prevenível:** um evento que tenha ocorrido apesar da prescrição e do uso corretos do medicamento (reação adversa a antibióticos)
- **Evento adverso potencial:** um evento que tenha sido detectado porém não causou dano ao paciente (indicação, dose, posologia, tempo de tratamento, administração e possíveis interações medicamentosas)

3.6 Análise dos dados

Os dados foram organizados em um banco de dados utilizando-se o programa Statistica, versão 5.0.

Os medicamentos foram classificados utilizando-se a Anatomical Therapeutic Chemical Classification Index (ATC), do WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (WHOa 1997). Neste sistema de classificação os medicamentos são

distribuídos de acordo com órgãos ou sistemas onde exercerão sua ação e por suas características terapêuticas e químicas.

Os diagnósticos foram classificados de acordo com o código internacional de doenças CID10 (1993).

Para verificar se os eventos adversos suspeitos eram conhecidos e descritos em literatura, foi utilizado o Drugdex Drug Evaluation (MICROMEDEX, 2002).

As RAM foram descritas utilizando-se a terminologia do World Health Organization Adverse Reaction Terminology (WHO-ART), desenvolvida para padronizar a descrição destas reações (WHO 1997).

A causalidade entre uma RAM e um medicamento foi avaliada utilizando-se o algoritmo de Naranjo e col. (1981).

3.7 Aspectos éticos

O estudo seguiu os requisitos da Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde do Brasil (BRASIL 1996), que regulamenta pesquisas envolvendo seres humanos.

A pesquisa não apresentou riscos aos pacientes, pois envolveu apenas a consulta aos prontuários dos mesmos, e os resultados fornecerão subsídios para a formulação de uma terapia antimicrobiana mais racional.

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (COEP) da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo e pelo Comitê Permanente de Ética em Pesquisa envolvendo Seres Humanos (COPEP) da Universidade Estadual de Maringá.

4 RESULTADOS

No período de 01 de setembro de 2002 a 28 de fevereiro de 2003 foi acompanhado o internamento de 258 pacientes que deram entrada no setor de Clínica Médica do Hospital Universitário Regional de Maringá. Destes, foram excluídos 44 pacientes provenientes da UTI, 6 pacientes que utilizaram antibiótico para tratamento de infecções causadas por fungos ou protozoários, 7 pacientes que utilizaram antibiótico, mas permaneceram internados no setor por um tempo inferior a 48 horas e 114 que não utilizaram antibióticos durante o internamento. Portanto, atenderam aos critérios de inclusão 87 pacientes.

Dos pacientes avaliados, 62,1% eram do sexo masculino e 37,9% do sexo feminino, sendo a média de idade 59,5 anos (15-92) com desvio padrão de 20,8, e a moda de idade de 75 anos (Tabela 1).

Tabela 1 - Distribuição dos pacientes internados na Clínica Médica do Hospital Universitário Regional de Maringá - PR, que utilizaram antibióticos, segundo a faixa etária, setembro de 2002 a fevereiro de 2003.

Faixa etária	Numero de Pacientes	%
15 — 19 anos	6	6,9
20 — 59 anos	30	34,5
60 — 92 anos	51	58,6
Total	87	100

O tempo médio de internamento destes pacientes foi de 10,8 dias (2-39), com desvio padrão de 7,2 e a média de duração da terapia antimicrobiana foi de 9,0 dias (2-37), com desvio padrão de 6,0. Para os pacientes que não usaram antibiótico o tempo médio de internação foi de 6,4 dias (1-26).

A média de diagnósticos por paciente foi de 3,5 diagnósticos (1-6), com desvio padrão de 1,4. Os diagnósticos mais freqüentes que levaram ao uso de antibióticos segundo a classificação internacional das doenças (CID10, 1993), foram: doenças do aparelho respiratório (44,2%), doenças do aparelho genitourinário (25,6%) e doenças infecciosas (12,4%) conforme a Tabela 2.

Foi constatada a prescrição de 23 tipos diferentes de antibióticos, como apresentado na Tabela 3. Verificaram-se associações de antibióticos as quais estão apresentadas na Tabela 4. Observou-se que 28,7% (25) dos pacientes fizeram uso de 2 ou mais antibióticos. A média de antibióticos prescritos por paciente foi de 1,6 antibióticos (1-6), com desvio padrão de 1,0.

Na Tabela 5 são apresentadas as possíveis interações entre antibióticos e outros fármacos. Na mesma tabela são listados os possíveis efeitos das interações e sua severidade, de acordo com a literatura. Foram observadas a ocorrência de 39 prescrições, sendo Betalactâmicos+Heparina a mais utilizada (28 vezes) seguida por Quinolonas+Diuréticos de Alça (6 vezes). A primeira apresenta um grau de severidade moderado e a segunda um grau leve.

O exame de cultura foi solicitado para 30 pacientes, entretanto a prescrição só pode se basear nos resultados de antibiogramas de 8 culturas positivas (Tabela 6).

Tabela 2 – Diagnósticos, segundo capítulos da CID 10, que levaram a prescrição de antibióticos na Clínica Médica* do Hospital Universitário Regional de Maringá -PR, setembro de 2002 a fevereiro de 2003.

Diagnósticos	n	%	Doenças
Capítulo 1: Algumas doenças infecciosas e parasitárias	14	12,4	Erisipela (4), Septicemia (3), Meningite meningocócica (1), Meningite bacteriana (1), Gastroenterite (3), Tuberculose (1), Síndrome infecciosa (não especificada) (1)
Capítulo 2: Neoplasias (Tumores)	3	2,7	Doença mieloproliferativa crônica (1), Neoplasia benigna de paratireóide (1), Carcinoma de esôfago (1)
Capítulo 4: Doenças endócrinas, nutricionais e metabólicas	4	3,5	Hiperparatireoidismo (1), complicações circulatórias periféricas (3)
Capítulo 8: Doenças do ouvido e da apófise mastoide	1	0,9	Otite média aguda supurativa (1)
Capítulo 9: Doenças do aparelho circulatório	2	1,8	Endocardite infecciosa aguda (1), Embolia e trombose de veia não especificada (1)
Capítulo 10: Doenças do aparelho respiratório	50	44,2	Pneumonia (38), Doença pulmonar obstrutiva crônica (2), Derrame pleural (5), Derrame intersticial (1), Amigdalite aguda (1), Abscesso pulmonar (1), Piotorax (2)
Capítulo 11: Doenças do aparelho digestivo	2	1,8	Pancreatite aguda (1), Cirrose hepática (1)
Capítulo 12: Doenças da pele e do tecido subcutâneo	6	5,3	Úlcera de decúbito (2), Celulite (2), Piodermite (1), Psoríase (1)
Capítulo 13: Doenças do sistema osteomuscular e do tecido conjuntivo	1	0,9	Artrite piogênica (1)
Capítulo 14: Doenças do aparelho genitourinário	29	25,6	Infecção do trato urinário (19), Síndrome nefrótica (1), Pielonefrite (4), Orquite (2), Insuficiência renal crônica (2), Glomerulonefrite rapidamente progressiva (1)
Capítulo 20: Causas externas de morbidade e mortalidade	1	0,9	Exposição ao fogo (1)
Total	113*	100	

* Houveram pacientes com mais de um diagnóstico

Tabela 3 – Frequência da prescrição de antibióticos na Clínica Médica do Hospital Universitário Regional de Maringá -PR, setembro de 2002 a fevereiro de 2003.

Antibióticos	ATC	Frequência	
		n	%
Ceftriaxona	J01DA13	27	20,0
Cefalotina	J01DA03	18	13,3
Ampicilina+Sulbactam	J01CR01	17	12,5
Ciprofloxacino	J01MA02	17	12,5
Norfloxacino	J01MA06	7	5,1
Amicacina	J01GB06	7	5,1
Ampicilina	J01CA01	6	4,4
Gentamicina	J01GB03	6	4,4
Clindamicina	J01FF01	5	3,7
Claritromicina	J01FA09	4	3,0
Meropenem	J01DH02	3	2,2
Metronidazol	J01XD01	3	2,2
Vancomicina	J01XA01	3	2,2
Amoxicilina	J01CA04	2	1,5
Sulfametoxazol+Trimetoprima	J01EE01	2	1,5
Ceftazidima	J01DA11	1	0,8
Isoniazida	J04AC01	1	0,8
Cloranfenicol	J01BA01	1	0,8
Oxacilina	J01CF04	1	0,8
Penicilina G cristalina	J01CE01	1	0,8
Pirazinamida	J04AK01	1	0,8
Rifampicina	J04AB02	1	0,8
Tetraciclina	J01AA07	1	0,8
Total		135	100

Tabela 4 – Associações de classes de antibióticos prescritas e possíveis interações na Clínica Médica do Hospital Universitário Regional de Maringá -PR, setembro de 2002 a fevereiro de 2003.

Associações de classes de antibióticos	Interação	Frequência	
		n	%
Betalactâmicos + Aminoglicosídeos	Aumento do risco de nefrotoxicidade e Sinergismo	9	33,4
Betalactâmicos + Macrolídeos	Inativação dos betalactâmicos	4	14,8
Betalactâmicos + Lincosamidas	Antagonismo	2	7,4
Betalactâmicos + Nitroimidazóis	Sinergismo	1	3,7
Betalactâmicos + Quinolonas	Sinergismo	2	7,4
Betalactâmicos + Aminoglicosídeos + Lincosamidas	Antagonismo	2	7,4
Betalactâmicos + Aminoglicosídeos + Nitroimidazóis	Sinergismo	2	7,4
Betalactâmicos + Quinolonas + Glicopeptídeos	Sinergismo	1	3,7
Carbapenêmicos + Glicopeptídeos	Sinergismo	2	7,4
Carbapenêmicos + Lincosamidas	Antagonismo	1	3,7
Rifampicina + Isoniazida + Pirazinamida	Aumento do risco de hepatotoxicidade	1	3,7
Total		27	100

Fonte: Micromedex 2002; Drug Information 2002; Drug Interection Facts 2002

Tabela 5 – Interações medicamentosas potenciais entre antibióticos e outros fármacos prescritos, e os efeitos possíveis bem como sua gravidade, observadas na Clínica Médica do Hospital Universitário Regional de Maringá -PR, setembro de 2002 a fevereiro de 2003.

Antibióticos	Fármacos	n	Possíveis efeitos	Gravidade
Betalactâmicos	Heparina	28	Aumento do risco de sangramento	Moderada
Quinolonas	Diuréticos de alça	6	Aumento dos efeitos farmacológicos da quinolona	Leve
Claritromicina	Omeprazol	1	Aumento da concentração sérica do omeprazol	Leve
Nitroimidazóis	Fenitoína	1	Aumento do nível sérico de fenitoína	Moderada
Aminoglicosídeos	Diuréticos de alça	1	Aumento do risco de nefrototoxicidade	Severa
Quinolonas	Propranolol	1	Diminuição do metabolismo hepático do propranolol	Moderada
Quinolonas	Fenitoína	1	Diminuição dos níveis séricos da fenitoína	Moderada
Total		39		

Fonte: Drug Interaction Facts, 2002; Micromedex, 2002

Tabela 6 – Resultado das culturas realizadas na Clínica Médica do Hospital Universitário Regional de Maringá -PR, setembro de 2002 a fevereiro de 2003.

Culturas	Frequência	
	n	%
Positivo	8	9,2
Negativo	22	25,3
Não realizado	57	65,5
Total	87	100

Dos 43 casos diagnosticados com doenças do trato respiratório, 86,0% (37) foram tratados com base no protocolo para tratamento de pneumonias existente no hospital (Tabela 7).

Tabela 7 – Adesão ao protocolo de terapia antimicrobiana nas infecções brônquicas e pleuropulmonares na Clínica Médica do Hospital Universitário Regional de Maringá-PR, setembro de 2002 a fevereiro de 2003.

Protocolo	Frequência	
	n	%
Sim	37	86,0
Não	6	14,0
Total	43	100

Os resultados da avaliação da prescrição de antibióticos segundo indicação, objetivo do uso, dose, posologia e tempo de tratamento são apresentados na Tabela 8.

A indicação do tratamento com antibiótico foi considerada incorreta em dois casos. O primeiro caso com objetivo terapêutico foi prescrito Cefalotina para um paciente com diagnóstico de carcinoma de esôfago, sem sinais clínicos e laboratoriais que indicassem infecção. No segundo caso, paciente com hiperparatireoidismo e carcinoma de paratireóide, foi prescrita Tetraciclina durante 9 dias com objetivo profilático antes da realização de biópsia óssea para investigação de dor em membro inferior esquerdo. Não foi encontrada em literatura descrição para esta indicação.

A dose dos antimicrobianos foi considerada incorreta em 4 prescrições de Aminoglicosídeos, onde havia a necessidade de redução da dose, como descrito a seguir:

Caso 1. Paciente do sexo feminino, com 81 anos de idade, diagnosticada com erisipela em membro inferior direito, hipertensão arterial e Diabetes Mellitus tipo II ambas controladas, foi prescrito Cefalotina 1g + Amicacina 1g. Após início do tratamento com a associação de antibióticos referida, observou-se elevação dos níveis séricos de creatinina com cálculo do clearance de creatinina em 51%. Assim, a dose de Amicacina foi considerada incorreta, sendo reduzida à metade, devido às características fisiopatológicas, doença de base e idade avançada da paciente.

Caso 2. Paciente do sexo masculino, com 88 anos de idade, diagnosticado com pneumonia comunitária, Diabetes Mellitus tipo II descompensada, hipertensão arterial, insuficiência respiratória e história de internações anteriores devido à nefrite, foi prescrito Ceftriaxona 1g + Clindamicina 600 mg + Amicacina 1g. Foi evidenciado aumento da creatinina sérica após

a introdução da Amicacina, sendo a dose considerada elevada devido às características fisiopatológicas, doença de base e idade avançada da paciente.

Caso3. Paciente do sexo masculino, com 77 anos de idade, diagnosticado com erisipela em membro inferior esquerdo, artrite piogênica em joelho esquerdo, hipertensão arterial, Diabetes Mellitus do tipo II e insuficiência renal crônica, foi prescrito Cefalotina 1g + Gentamicina 180 mg. Após o início do tratamento observou-se elevação acentuada dos níveis séricos de creatinina (1,05 a 9,75) e uréia, prescrevendo-se Ceftriaxona 1g em substituição ao tratamento anterior. A dose de Gentamicina foi considerada incorreta devido às características fisiopatológicas, doença de base e idade avançada da paciente, causando um agravamento da função renal, necessitando-se hemodiálise.

Caso 4. Paciente do sexo masculino, com 79 anos de idade, diagnosticado com pneumonia comunitária, infecção do trato urinário hospitalar, Diabetes Mellitus do tipo II e insuficiência venosa periférica, foi prescrito Ceftriaxona 1g + Clindamicina 600 mg + Amicacina 1g, após o sexto dia substituiu-se os dois primeiros antibióticos por Ciprofloxacino 400mg. A dose de Amicacina foi considerada incorreta devido às características fisiopatológicas e idade avançada da paciente.

Quanto à administração dos antibióticos, somente 1 (1,1%) foi considerada incorreta e com relação à via de administração, apenas 11 pacientes fizeram uso de antimicrobianos pela via oral. Entretanto, em 6 destes foi utilizada a via parenteral para administração de outros fármacos. Assim, a via de administração mais utilizada foi a intravenosa em 77 (88,5%) pacientes.

Tabela 8 – Avaliação da prescrição de antibióticos segundo indicação, objetivo do uso, dose, posologia e tempo de tratamento no setor de Clínica Médica, HUM-UEM, Maringá-PR, setembro de 2002 a fevereiro de 2003.

Indicação	Objetivo				Dose						Posologia						Tempo de tratamento							
	Terapêutico		Profilático		Correta		Incorreta		Não verificado ¹		Correta		Incorreta		Não verificado ¹		Adequado		Não adequado		Não avaliado ²		Não verificado ¹	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Correta	85	97,8	0	0,0	81	93,1	4	4,6	0	0,0	85	97,8	0	0,0	0	0,0	50	57,5	23	26,4	12	13,8	0	0,0
Incorreta	1	1,1	1	1,1	0	0,0	0	0,0	2	2,3	0	0,0	0	0,0	2	2,3	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2	2,3
Total	87		100,0		87		100,0				87		100,0				87		100,0					

¹ Quando a indicação foi considerada incorreta, os itens dose, posologia, e tempo de tratamento não foram verificados.

² O tempo de tratamento não pode ser avaliado para os pacientes que foram transferidos de setor ou de instituição, que tiveram alta a pedido ou foram a óbito.

Tabela 09 – Tempo de tratamento inadequado segundo diagnóstico e antibiótico prescrito na Clínica Médica do Hospital Universitário Regional de Maringá-PR, setembro de 2002 a fevereiro de 2003. (n=23)

Diagnósticos	n	%	Antibióticos	n	Tempo Tratamento (dias)
Pneumonia	11	47,8	Ampicilina	1	5
			Ampicilina+Sulbactam	7	5-8
			Ceftriaxona	2	4
			Ceftriaxona+Claritromicina	1	7
Abscesso pulmonar	1	8,7	Ciprofloxacino	1	6
DPOC ¹	1	4,3	Ampicilina+Sulbactam	1	6
Síndrome Nefrótica	1	4,3	Cefalotina	1	7
Pielonefrite	2	4,3	Ciprofloxacino	1	5
			Norfloxacino	1	3
Pielonefrite+ITU ²	1	4,3	Ciprofloxacino	1	6
ITU	1	4,3	Norfloxacino	1	5
ITU+Orquite	1	4,3	Norfloxacino	1	4
ITU+Gastroenterite	1	4,3	Ciprofloxacino	1	3
Gastroenterite	1	4,3	Ampicilina	1	4
Piodermite+Celulite	1	4,3	Cefalotina	1	4
Úlcera de decúbito	1	4,3	Cefalotina	1	8
Total	23	100			

¹Doença pulmonar obstrutiva crônica

²Infecção do trato urinário

O tempo de tratamento não foi adequado em 23 (26,4%) casos, descritos na Tabela 9.

Dos 83 pacientes que fizeram uso de cateter venoso periférico, 12 (13,8%) apresentaram flebite no local da punção. Os demais procedimentos - sondagem, entubação traqueal, nutrição artificial entre outros - estão descritos na Tabela 10.

Foram detectados 4 eventos adversos preveníveis e 3 não preveníveis conforme Tabela 11 e 87 eventos adversos potenciais apresentados na Tabela 12.

Quanto aos eventos adversos preveníveis, considerou-se 1 (1,1%) dose incorreta de aminoglicosídeo descrita acima (caso 3) pois esta causou alterações fisiopatológicas no paciente com agravamento da função renal, sendo evidenciadas alterações clínicas e laboratoriais (elevação da creatinina sérica) durante o período de internamento, havendo a necessidade de hemodiálise.

As 3 (3,4%) interações medicamentosas foram decorrentes da associação entre betalactâmicos e aminoglicosídeos descritos a seguir:

Interação 1: Paciente do sexo masculino, com 69 anos de idade, diagnosticado com complicações circulatórias periféricas devido a Diabetes Mellitus do tipo II e hipertensão arterial, foi prescrito Cefalotina 1g + Gentamicina 160 mg, evidenciando-se um agravamento da função renal através de sintomas e provas laboratoriais alteradas (elevação dos níveis séricos de creatinina).

Interação 2: Paciente do sexo masculino, com 88 anos de idade, com diagnóstico de pneumonia comunitária, prescreveu-se Cefalotina 1g + Gentamicina 60 mg, evidenciando-se um agravamento da função renal através de sintomas e provas laboratoriais alteradas (elevação dos níveis séricos de creatinina).

Interação 3. Paciente do sexo masculino, com 68 anos de idade, com diagnóstico de pneumonia comunitária, doença pulmonar obstrutiva crônica e anemia, foi tratado com Ceftriaxona 1g por 6 dias, associando-se Amicacina 500mg por mais 4 dias, após a qual evidenciou-se um agravamento da função renal através de sintomas e provas laboratoriais alteradas (elevação dos níveis séricos de creatinina).

Quanto aos eventos adversos não preveníveis, encontrou-se 3 (3,4%) reações adversas as quinolonas que são descritas a seguir:

RAM 1. Paciente do sexo feminino, com 38 anos de idade, com diagnóstico de pielonefrite e infecções do trato urinário de repetição, iniciou tratamento com ciprofloxacino 200mg intravenoso sendo substituído por Ciprofloxacino 250 mg via oral, apresentou dor epigástrica acompanhada de náuseas, sudorese e taquicardia após ingestão do referido medicamento.

RAM 2. Paciente do sexo masculino, com 15 anos de idade, com infecção do trato urinário e Diabetes Mellitus do tipo I descompensada, tratado com Norfloxacin 400 mg por via oral apresentou dor epigástrica sempre após ingestão do antibiótico.

RAM 3. Paciente do sexo feminino, com 36 anos de idade, com diagnóstico de pielonefrite aguda e anemia, tratada com Norfloxacin 400mg por via oral, apresentou dor epigástrica após ingestão do antibiótico.

Quanto aos eventos potenciais, isto é aqueles que não chegaram a causar dano ao paciente, destaca-se 2 (2,2%) indicações incorretas, onde não havia necessidade de uso de antimicrobianos, dose incorreta em 3 (2,2%) pacientes, tempo de tratamento inadequado em 23 (26,4%), administração incorreta em 1 (1,1%) e possíveis interações medicamentosas em 55 (63,2%).

Tabela 10 – Procedimentos e instrumentalizações observados na Clínica Médica do Hospital Universitário Regional de Maringá-PR, setembro de 2002 a fevereiro de 2003. (n=87)

Procedimento	Frequência	
	n	%
Cateter venoso periférico	83	95,4
Sonda nasogástrica	14	16,1
Cateter venoso central	10	11,5
Entubação traqueal+ventilação mecânica	7	8,0
Sondagem vesical	6	6,9
Dreno de tórax	5	5,7
Oxigênio	11	12,6
Nutrição enteral	6	6,9
Nutrição parenteral	1	1,2
Hemodiálise	3	3,4
Hemotransfusão	18	20,7

Tabela 11 – Eventos adversos a antibióticos observados na de Clínica Médica do Hospital Universitário Regional de Maringá-PR, setembro de 2002 a fevereiro de 2003. (n=87)

Evento adverso	Frequência	
	n	%
Prevenível		
Interação medicamentosa	3/87	3,4
Dose incorreta	1/87	1,1
Não prevenível		
Reação adversa	3/87	3,4
Total	7	8,0

Tabela 12 – Eventos adversos potenciais* a antibióticos observados na de Clínica Médica do Hospital Universitário Regional de Maringá-PR, setembro de 2002 a fevereiro de 2003. (n=87)

Evento adverso	Frequência	
	n	%
Potencial		
Indicação incorreta	2/87	2,3
Dose incorreta	3/87	3,5
Tempo tratamento inadequado	23/87	26,4
Administração incorreta	1/87	1,1
Possível interação medicamentosa	55/87	63,2
Total	87	100

* Houveram pacientes com mais de um evento adverso potencial

5 DISCUSSÃO

Os antimicrobianos estão entre os medicamentos mais consumidos do arsenal terapêutico e a sua utilização embora de excepcional valor prático, pode trazer sérios prejuízos para o paciente, para instituição e para o sistema de saúde pública (SILVA 1998).

A complexidade das patologias atendidas no HUM, um hospital terciário e universitário, pode levar a um número maior de prescrições de antibióticos. Encontrou-se uma média de 3,5 diagnósticos por paciente e em alguns casos os pacientes chegaram ao hospital com infecção em mais de um sítio anatômico (p.e. pneumonia e infecção do trato urinário) ou desenvolveram infecção hospitalar durante o internamento. Observou-se que a média de prescrição foi de 1,6 antibióticos/paciente, dado semelhante a outro estudo sobre o uso destes medicamentos desenvolvido no Hospital das Clínicas da UNICAMP, em 2000, onde a média foi de 1,74 antibióticos/paciente (FONSECA 2002).

A moda de idade dos pacientes internados foi de 75,0 anos, medida esta que melhor expressa esta variável, já que 58,6% dos pacientes eram idosos.

O tempo médio de internamento destes pacientes foi de 10,8 dias, semelhante ao observado por SHAPIRO (1979) e FONSECA (2002) que relatam uma média de 10 e 10,7 dias respectivamente. O tempo médio de duração da terapia antimicrobiana foi de 9 dias e para os pacientes que não fizeram uso de antimicrobianos o tempo de internamento foi menor 6,4 dias.

Foram encontrados 23 diferentes antimicrobianos, sendo o mais utilizado a Ceftriaxona (20,0%), seguido pela Cefalotina (13,3%), Ampicilina+Sulbactam e o Ciprofloxacino com 12,5% cada. Ceftriaxona e Ampicilina+Sulbactam são fármacos de

primeira escolha para o tratamento de doenças do aparelho respiratório, responsáveis por 43,8% dos diagnósticos, de acordo com o protocolo existente na instituição (anexo 6).

As cefalosporinas (34,1%) foram o grupo mais prescrito, seguido pelas penicilinas (20,0%), quinolonas (17,8%), aminoglicosídeos (9,6%), lincosamidas (3,7%) e macrolídeos (2,9%). Dados do Ministério da Saúde sobre o consumo de antibióticos em hospitais brasileiros (até 300 leitos), prestadores de serviços para o Sistema Único de Saúde, também mostram as cefalosporinas (31,1%) como o grupo mais prescrito, seguido pelas penicilinas (25,4%) (PRADE e col. 1995). Em estudo semelhante realizado em Salt Lake City nos Estados Unidos, em 1990, as cefalosporinas foram os antibióticos mais frequentes, responsáveis por 45,3% do total de antimicrobianos prescritos (HUTH e BURKE 1996). CASTRO e col. (2002), em um estudo realizado em um hospital universitário em Porto Alegre observaram que o grupo mais utilizado foi penicilinas (39,6%), seguido por cefalosporinas (15,0%), aminoglicosídeos (14,4%), sulfonamidas (12,8), glicopeptídeos e lincosamidas (3,1%).

Foi prescrito apenas um antimicrobiano para 62 (71,3%) pacientes e o uso de 2 ou mais antibióticos foi observado em 25 (28,7%). Nove pacientes (10,3%) fizeram uso de 4 ou mais antibióticos. Este valor está acima do observado por FONSECA (2002) em cujo estudo 7,5% do total de pacientes estudados foram expostos a 4 ou mais antimicrobianos. De forma ideal, o regime antimicrobiano deve constar de um único agente anti-infeccioso, devido aos potenciais problemas associados ao uso de várias drogas, tais como: toxicidade exacerbada, seleção de flora multi-resistente, antagonismo bacteriano, desrepressão de beta-lactamases mediadas por cromossomos, aumento dos custos assistenciais, falsa sensação de segurança, entre outros (SILVA 1998). Entretanto, o uso de vários antibióticos é comum,

especialmente em pacientes críticos, onde a utilização indiscriminada serve como justificativa para situações de difícil controle (THOMAS e col. 1996)

As associações mais evidenciadas foram Betalactâmicos+Aminoglicosídeos (33,3%) e Betalactâmicos+Macrolídeos (14,8%). Embora estes tipos de associações estejam indicados pelo protocolo de tratamento de pneumonias do HUM, apresentam problemas de interações como aumento do risco de nefrotoxicidade (Betalactâmicos+Aminoglicosídeos) e antagonismo bacteriano (Betalactâmicos+Macrolídeos). Outras associações observadas durante o estudo também são passíveis de causarem antagonismo: Betalactâmicos+Lincosamidas, Betalactâmicos+Aminoglicosídeos+Lincosamidas e Carbapenêmicos+Lincosamidas.

Os prescritores só puderam se basear no resultado de antibiogramas em 8 pacientes cujos resultados das culturas foram positivos. Das 30 culturas solicitadas, 22 apresentaram resultado negativo. Para a antibioticoterapia ser efetiva, muitas vezes é fundamental a identificação dos agentes causais, entretanto a efetividade de um regime empírico será maior quando o espectro de agentes etiológicos for previsível, como é o caso das pneumonias comunitárias e infecções urinárias não complicadas (SILVA 1998; AMATO NETO 2000). Neste estudo, das 43 complicações pulmonares que levaram ao uso do antibiótico, 32 eram pneumonias comunitárias. Das 19 infecções do trato urinário, foi solicitada urocultura para 8 casos, mas em apenas 3 conseguiu-se isolar o agente causal. Para as demais, a prescrição baseou-se nos resultados de exames bacterioscópicos.

Como citado anteriormente, o HUM possui um protocolo para tratamento de pneumonias e doenças pleuropulmonares elaborado pela Comissão de Controle de Infecção Hospitalar e Serviço de Controle de Infecção Hospitalar. Neste estudo observou-se que dos 43 casos de complicações do trato pulmonar, 37 (86,0%) foram tratadas com base no

protocolo, sugerindo um alto grau de adesão por parte dos prescritores. Este fato pode ter ocorrido por se tratar de um hospital escola, onde existe maior atenção ao processo educativo. O estabelecimento de protocolos do uso de antimicrobianos é uma estratégia restritiva que geralmente resulta em melhoria da prescrição quando existe supervisão de especialista na área (ROSA e col. 2000).

Quanto ao uso dos antibióticos foram consideradas incorretas 2 indicações, 1 com objetivo do uso terapêutico e 1 profilático, sendo este caso o único uso com objetivo profilático observado no estudo.

A dose foi considerada incorreta em 4 (4,6%) casos, devido às condições fisiopatológicas, doença de base e idade dos pacientes, requerendo uma diminuição na concentração da dose. Os dados diferem do estudo realizado por LESAR e col. (1997) para identificar e quantificar a frequência de erros de medicamentos relacionados à prescrição, em hospital terciário universitário de Albany nos Estados Unidos. Os autores encontraram erros de dose devido a condições fisiopatológicas do paciente em 13,9% das prescrições, com antibióticos constituindo a classe de medicamentos com maior frequência de erros (39,7%).

O tempo de tratamento foi considerado não adequado em 23 (26,4%) casos e 12 (13,8%) não puderam ser avaliados pois os pacientes foram transferidos de setor ou instituição, ou tiveram alta a pedido, ou foram a óbito. Neste estudo encontrou-se apenas tempos inferiores ao recomendado em literatura.

Somente em um paciente a administração foi considerada incorreta, pois não apresentava justificativa para a não administração registrada no prontuário. Este resultado sugere a atenção especial da enfermagem na administração destes fármacos, por se tratar de

uma classe de medicamentos onde a ação farmacológica está intimamente ligada a continuidade do tratamento, com manutenção de níveis séricos adequados.

A principal via de administração observada foi a intravenosa 77 (88,5%), sendo que dos 11 pacientes que receberam a antibioticoterapia por via oral, em 6 a via parenteral foi utilizada para administração de outros fármacos. A troca, quando possível, de antimicrobianos intravenosos por orais, deve ser incentivada pelos programas de controle de infecção hospitalar e principalmente pela farmácia hospitalar, pois é preciso considerar os custos e riscos associados a esta via, tais como flebite, celulite, bacteremia e aumento da taxa de permanência (ROSA e col. 2000). Durante o estudo foi observada a ocorrência de flebite em 12 pacientes (13,8%), entretanto, este achado não pode ser correlacionado somente ao uso de antibióticos, pois outros medicamentos também foram infundidos pela mesma via, além de outros fatores associados que também poderiam estar causando este quadro, tais como o tempo de cateterização e as condições de higiene do local da punção.

Vários procedimentos e instrumentalizações foram verificados nos 87 pacientes acompanhados neste estudo, entre eles desta-se o uso de cateter venoso periférico (95,4%), hemotransfusão (20,7%), sonda nasogástrica (16,1%), oxigênio (12,6%), cateter venoso central (11,5%) e sonda vesical (6,9%). FONSECA (2002) demonstra em seu estudo de adequação do uso de antibióticos e fatores de risco para infecção hospitalar em enfermarias do Hospital das Clínicas da UNICAMP, que a transfusão sanguínea, a cateterização urinária, a cateterização vascular central e periférica, foram os principais fatores de risco para o desenvolvimento de infecções hospitalares. Embora este não tenha sido o foco principal deste estudo, lembra-se que a ocorrência de 13,2% (15) de infecções hospitalares foi observada nos diagnósticos que levaram ao uso de antibióticos. Talvez estas possam estar associadas à algumas das principais causas deste tipo de infecção que são: condição

clínica do paciente, utilização excessiva de procedimentos invasivos, uso irracional de antimicrobianos, falta de vigilância epidemiológica adequada e métodos de proteção anti-infecciosa ineficazes ou inexistentes (ROSA e col. 2000).

Quanto às interações entre antibióticos observadas e consideradas preveníveis podem ser resultado de falta de conhecimento sobre as interações medicamento-medimento, conforme observado por LEAPLE e col. (1995) em um estudo em que analisaram EAM, destacaram que a falta de conhecimento sobre as interações medicamento-medimento foi causa relacionada a erros de medicação em 4% das prescrições avaliadas.

A RAM observada em 3 pacientes é bem conhecida e encontra-se descrita em literatura (MICROMEDEX 2002). Pode ser classificada em tipo A quanto ao mecanismo de ação, como moderada com relação à severidade e como provável quanto à causalidade e, contrariando a maioria dos estudos nesta área, todas ocorreram em indivíduos jovens. Estudo realizado por CLASSEN e col. (1991), em hospital universitário terciário mostrou que 90% das reações adversas detectadas apresentavam gravidade moderada.

Com relação as possíveis interações medicamentosas consideramos as 39 possíveis entre antibióticos e outros fármacos e aquelas decorrentes de 16 associações entre antibióticos.

Todos os eventos observados já estão amplamente discutidos em literatura, desta forma pode-se considerar que todos eles poderiam ser evitados. Isto ressalta a importância da implantação de programas de farmacovigilância hospitalar como uma medida de prevenção aos eventos adversos a medicamentos.

Não encontrou-se estudos referentes à pesquisa de eventos adversos relacionados exclusivamente a antibióticos, entretanto pode-se citar alguns onde os antimicrobianos

figuram entre os primeiros grupos farmacológicos a apresentarem problemas relacionados ao seu uso.

Assim, CLASSEN e col. (1991) utilizando vigilância informatizada, verificaram que dos 631 EAM identificados, 23,3% (171) eram relacionados ao uso de antibióticos, constituindo a segunda classe de medicamentos que mais causaram eventos adversos.

BATES e col. (1995) em um estudo de coorte prospectivo em dois hospitais terciários do estado de New York, nos Estados Unidos, incluindo enfermarias clínicas e cirúrgicas, observaram que os antibióticos foram a segunda classe de medicamentos com mais eventos adversos. Dos 247 EAM encontrados, 24% (59) eram devido ao uso de antibióticos, e destes 6 eram preveníveis e 53 não preveníveis (RAM).

MUÑOZ e col. (1998) em um serviço de urgências de um hospital em Vizcaya, Espanha, encontraram reações adversas causadas por antibióticos em 14,5% dos 705 casos detectados, onde 31% destas RAMs eram de severidade moderada e as reações mais comuns estavam relacionadas ao sistema digestivo (36,6%), como observado neste trabalho.

LAGNAOUI e col. (2000) em um estudo de coorte prospectivo em um hospital universitário de Bordeaux na França, observaram uma frequência de 26,15% de RAMs em 444 pacientes acompanhados durante a hospitalização. Oitenta por cento das RAMs poderiam ter sido evitadas. Os antibióticos também foram responsáveis pela maior parte dos efeitos gastrointestinais e hepáticos.

Algumas das limitações deste estudo foram o número restrito de pacientes observados em uma enfermaria, a coleta de dados a partir dos prontuários dos pacientes internados e a participação de apenas um farmacêutico e um médico.

A enfermagem é o grupo de profissionais da saúde que mantém um contato mais próximo e frequente com o paciente, tendo condições de perceber mais rapidamente quando

um sinal ou sintoma pode estar relacionado ao uso de medicamentos. CLASSEN e col. (1991) apontam o pessoal da enfermagem como a classe de profissionais que mais notificou a suspeita de eventos adversos em estudo realizado nos Estados Unidos.

Alguns estudos apontam a participação do farmacêutico como uma das estratégias que mais dão resultados quanto à detecção de eventos ou reações adversas a medicamentos. LEAPE e col (1999) e KUCUKANSLAN e col (2003) reportaram redução de 66% e 78%, respectivamente, nas taxas de EAM preveníveis após a participação do farmacêutico nas visitas médicas.

Apesar de terem sido encontradas somente 3 reações adversas, pode-se notar que os prescritores tem dificuldades para apontar medicamentos como causa de problemas quando avaliam o quadro sintomático e laboratorial dos pacientes. As reações adversas a medicamentos sempre devem ser consideradas um diagnóstico diferencial, e prescritores devem ser preparados para suspeitar de causas relacionadas ao uso de medicamentos.

Programas de monitorização e notificação de EAM incentivam a vigilância destes eventos, facilitando a documentação, a promoção de notificação, promovendo mecanismos para o uso seguro de medicamentos em pacientes de risco e estimulando o processo de educação dos profissionais da área da saúde em reconhecer eventos potenciais (ASHP 1989). Um programa eficaz de farmacovigilância hospitalar, com a participação de equipe multidisciplinar abrangendo todos os setores dos hospitais se faz necessário para que se possa dimensionar a realidade dos eventos adversos a medicamentos e para buscar estratégias que diminuam sua ocorrência.

6 CONCLUSÕES

1. Dos 87 pacientes estudados, 62,1% eram do sexo masculino e 37,9% do sexo feminino, na sua maioria idosos (58,6%).

2. A média de prescrição foi de 1,6 antibióticos por paciente, sendo que 10,3% fizeram uso de 4 ou mais antibióticos enquanto permaneceram internados.

3. Nas 135 prescrições de antibióticos foram encontrados 23 diferentes antimicrobianos, sendo as cefalosporinas (34,1%) o grupo prescrito mais freqüentemente, seguido das penicilinas (20,0%) e quinolonas (17,8%).

4. As associações de antibióticos mais evidenciadas foram Betalactâmicos+Aminoglicosídeos (33,3%) e Betalactâmicos+Macrolídeos (14,8%).

5. O diagnóstico mais freqüente foi doenças do trato respiratório (43,8%) e o tratamento seguiu o protocolo da instituição em 86,0% dos casos.

6. A prescrição de antimicrobianos só pode se basear no resultado de antibiograma em 8 casos, pois das 30 culturas solicitadas, 22 tiveram resultado negativo.

7. Foi observada uma freqüência de 5,5% de eventos adversos preveníveis, 3,4% de eventos não preveníveis e dos 87 eventos potenciais, 63,2% foram interações medicamentosas potenciais.

8. As RAM observadas foram do tipo A quanto ao mecanismo de ação, moderadas quanto à gravidade e prováveis quanto a causalidade.

9. O maior envolvimento de farmacêuticos com a equipe multiprofissional poderia ajudar a diminuir a freqüência de EAM no ambiente hospitalar.

10. A ocorrência de EAM em hospitais poderia ser menor se prescritores considerassem o uso de medicamentos como causa de patologias para um diagnóstico diferencial.

11. Programas de farmacovigilância hospitalar, com a participação de equipe multidisciplinar são necessários para dimensionar a realidade dos eventos adversos a medicamentos e para a proposição de estratégias que diminuam sua ocorrência.

7 REFERÊNCIAS

Amato Neto V. Princípios práticos gerais para o uso clínico de antibióticos. In: AMATO NETO V. et al. **Antibióticos na prática médica**. 5^a ed. São Paulo: Roca; 2000. p. 1-14.

[ANVISAa] Agência Nacional de Vigilância Sanitária. País com centro para notificar reação adversa. **Boletim Informativo** 2001; (8): 6.

[ANVISA b] Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Anvisa amplia ações de vigilância de efeitos adversos em hospitais. **Boletim Informativo** 2001; (11): 4-5.

[ASHP] American System Health Pharmacy. ASHP guidelines on adverse drug reaction monitoring and reporting. **Am J Hosp Pharm** 1989; 46: 336-7.

[ASHP] American System Health Pharmacy. ASHP guidelines on preventing medication error in hospital. 1993. [on line] http://www.ashp.org/best_practices/medmis/medication. [2003 dez 17].

[ASHP] American System Health Pharmacy. **Drug Information**. American Society of Health System Pharmacy; 2002

Bates DW, Cullen DJ, Laird N, Petersen LA, Small SD, Servi D, et al. Incidence of adverse drug events and potential adverse drug event: implications for prevention. **JAMA** 1995; 274: 29-34.

Bates DW, Spell N, Cullen DJ, Burdick E, Laird N, Petersen LA, et al. The costs of adverse drug events in hospitalized patients. **JAMA** 1997; 277: 307-11.

Bates DW, Miller EB, Cullen DJ, Burdick L, Williams L, Laird N, et al. Patient risk factors for adverse drug events in hospitalized patients. **Arch Intern Med** 1999; 159: 2553-60.

Bonetti MFS, Böhm ACF, Nishiyama P. Perfil das suspeitas de reações adversas registradas por acadêmicos de um projeto de extensão, no período de 1996-2000. **Rev Brás epidemiol Supl Esp** 2002. 489-90.

Brasil. Resolução n. 196, de 10 de outubro de 1996. Regulamenta pesquisas envolvendo seres humanos. **Conselho Nacional de Saúde**, Brasília; 1996.

Brasil. Ministério da Saúde. Portaria n. 696 de 7 de maio de 2001. Dispões sobre implantação do Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, Brasília; 08 maio 2001. sec 1, p. 14.

Caranasos GJ, Stewart RB, Cluff LE. Drug-induced illness leading to hospitalization. **JAMA** 1974; 228: 713-17.

Case RL, Guzzetti PJ. A survey of adverse drug reaction reporting programs in select hospitals. **Hosp Pharm** 1986; 21: 423-34.

Castro MS, Pilger D, Ferreira MBC. *et al.* Tendências na utilização de antimicrobianos em um hospital universitário, 1990-1996. **Rev Saúde Pública** 2002, 36(5): 553-558.

[CFF] Conselho Federal de Farmácia. Consenso de atenção farmacêutica: proposta. **Rev Pharmacia Brasileira**. 2003; 37:17-19.

Chetley A. & Health Action International. Antibióticos: la crisis de los antibióticos. In: Chetley A. & Health Action International - HAI Europa. **Medicamentos Problema**. 2 ed. Amisterdam: 1994; p.105-144.

CID-10. Classificação Internacional de Doenças. Décima revisão. RGM do Brasil. 1993.

Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS, Lloyd JF, Burke JP. Adverse drug events in hospitalized patients: excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. **JAMA** 1997; 277: 301-6.

Coêlho HL, Arrais PSD, Gomes AP. Sistema de farmacovigilância do Ceará: um ano de experiência. **Cad Saúde Pública** 1999; 15(3): 631-40.

Correr, CJ. Os problemas relacionados aos medicamentos no contexto da atenção farmacêutica: uma avaliação de conceitos. 2002; 32: 73-8.

Ducan RA. Controlling use antimicrobial agents. **Infect Control Hosp Epidemiol.** 199; 18(4):260-66.

Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. **Lancet** 2000; 356: 1255-59.

Edwards IR. Who cares about pharmacovigilance? **Eur J Clin Pharmacol** 1997; 53: 83-8.

Fletcher AP. Spontaneous adverse drug reaction reporting vs event monitoring: a comparison. **J R Soc Med** 1991; 84: 341-4.

Fonseca MRCC. **Adequação do uso de antibióticos e os fatores de risco para infecção hospitalar nas enfermarias do Hospital das Clínicas da UNICAMP.** Campinas; 2002. [Tese de Doutorado – Universidade Estadual de Campinas].

Fortescue EB, Kaushal R, Landigran CP, Mckenna KJ, Clapp MD, Federico, F et al. Prioritizing strategies for preventing medication errors and adverse drug events in pediatrics inpatients. **Pediatrics.** 2003; 111 (4): 722-29.

Fuchs FD, Wannmcher L. **Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional.** Rio de janeiro: Guanabara Koogan; 1998.

Gardner P, Watson LJ. Adverse drug reactions: a pharmacist-based monitoring system. **Clin Pharmacol Ther.** 1970; 11(6): 802-7.

Gross PA. The potential for clinical guidelines to impact appropriate antimicrobial agent use. **Infect Dis Clin of North America.** 1997; 11(4):803-13.

Hallas J. drug related hospital admissions in subspecialties of internal medicine. **Dan Med Bull** 1996; 43 (2): 141-55.

Hartwig SC, Siegel J, Schneider PJ. Preventability and severity assessment in reporting adverse drug reactions. **Am J Hosp Pharm** 1992; 49: 2229-32.

Huth TS, Burke JP. Infections and antibiotic use in a community hospital, 1971-1990. **Infect Control Hosp Epidemiol.** 1991; 12:525-34.

Fundação IBGE. Tabela – População residente, por sexo e situação do domicílio, população residente de 10 anos ou mais de idade, total, alfabetizada e taxa de alfabetização, segundo os municípios. **Censo 2000** [on line]; Disponível em <http://www.ibge.gov.br/ibge/estatistica/populacao/censo2000/universo.php?tipo=31&paginaAtual=1&uf=41&letra=M> [2002 fev 5]

Johnson JA; Bootman JL. Drug-related morbidity and mortality: a cost-of-illness model. **Arch Intern Med.** 1995; 155 (18):1949-56.

Kanjanarat P, Winterstein AG, Johns TE, Hatton RC, Gonzalez-Rothi R, Segal R. Nature of preventable adverse drug events in hospitals: A literature review. **Am J Health Syst Pharm.** 2003; 60:1750-8.

Karch FE, Lasagna L. Adverse drug reactions: a critical review. **JAMA** 1975; 234(12): 1236-41.

Kellogg VA, Havens DS. Adverse events in acute care: an integrative literature review. **Research in Nursing & Health.** 2003; 26:398-408.

Kucukarslan SN, Peters M, Mlynarek M, Nafziger DA. Pharmacists on rounding teams reduce preventable adverse drug events in hospital general medicine units. **Arch Intern Med.** 2003; 163: 2014-18.

Lagnaoui R, Moore N, Fach J, Longy-Boursier M, Bégaud B. Adverse drug reactions in a department of systemic diseases-oriented internal medicine: prevalence, incidence, direct costs and avoidability. **Eur J Clin Pharmacol** 2000; 55: 181-6.

Laporte JR. Farmacovigilancia en el hospital. In: Laporte JR, Tognoni G. **Principios de epidemiología del medicamento.** 2^a ed. Barcelona: Masson-Salvat; 1993. p. 219-31.

Laporte JR, Baksaas I, Lunde PKM. General background. In: Dukes MNG. **Drug utilization methods: methods and uses.** Geneva: Publicaciones Regionales de la OMS, Serie Europea No. 45, 1993. p. 5-22.

Laporte JR, Capellá D. mecanismos de producción y diagnóstico clínico de los efectos indeseables producidos por medicamentos. In: Laporte JR, Tognoni G. **Principios de epidemiología del medicamento**. 2ª ed. Barcelona: Masson-Salvat; 1993. p. 95- 109.

Laporte JR, Tognoni G. Estudios de utilización de medicamentos y de farmacovigilancia. In: Laporte JR, Tognoni G. **Principios de epidemiología del medicamento**. 2ª ed. Barcelona: Masson-Salvat; 1993. p.1-24.

Lazarou J, Romezanz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. **JAMA** 1998; 279: 1200–5.

Leape LL. System analysis of adverse drg events. **JAMA**. 1995; 274 (1):35-43.

Leape LL, Brennan TA, Laird N, Lawthers AG, Localio AR, Barnes BA, et al. The nature of adverse events in hospitalized patients: results of the Harvard Medical Practice Study II. **N Engl J Med** 1991; 324(6): 377-84.

Leape LL, Cullen DJ, Clapp MD, Burdick E, Demonaco HJ, Erickson JI, Bates DW. Pharmacist participation on physician rounds and adverse drug events in the intensive care unit. **JAMA** 1999; 282(3): 267-70.

Magalhães SMS, Carvalho WS. Reações adversas a medicamentos. In: Gomes MJVM, Reis AMM. **Ciências farmacêuticas: uma abordagem em farmácia hospitalar**. São Paulo: Editora Atheneu; 2000. p. 125-45.

Martin MT, Codina C, Tuset M, Carné X, Nogué S, Ribas J. Problemas relacionados con la medicación como causa del ingreso hospitalario. **Med Clin (Barc)**. 2002; 118 (6):205-10.

Micromedex – **Drug evaluation** [CD ROM]. Vol. 114. Colorado: Thomson Healthcare Corporate Headquarters; 2002.

Munoz MJ, Ayani I, Rodriguez-Sasiain JM, Gutierrez G, Aguirre C. Monitorización en un servicio de urgencias de reacciones adversas causadas por medicamentos en niños y adultos. **Clin Med (Barc)**. 1998; 111(3):92-8.

Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. **Clin Pharmacol Ther**. 1981; 30(2):239-4.

Nishiyama P, Bonetti MFS, Böhm ACF, Margonato FB. Experiência de farmacovigilância no Hospital Universitário Regional de Maringá, Estado do Paraná. **Acta Scientiarum**. 2002; 24(3):749-55.

[NCCMERP] National Coordinating Council For Medication Error Reporting And Prevention. **Taxonomy of medication errors**. 1998. [on line] <http://www.nccmerp.org/public/aboutmederror.htm> [2003 dez 9].

Otero López MJ, Codina Jané C, Tamés Alonso MJ, Pérez Encinas M. Errores de medicación: estandarización de la terminología y clasificación. **Farm Hosp.** 2003; 27 (3): 137-149.

Pearson TF, Pittman DG, Longley JM, Grapes ZT, Vigliotti DJ, Mullis SR. Factors associated with preventable adverse drug reactions. **Am J Hosp Pharm** 1994; 51: 2268-72.

Pfaffenbach G, Carvalho OM, Bergsten-Mendes G. Reações adversas a medicamentos como determinantes da admissão hospitalar. **Rev Assoc Med Bras** 2002; 48(3): 237-41.

Pouyanne P, Haramburu F, Imbs JL, Bégaud B. Admissions to hospital caused by adverse drug reactions: cross sectional incidence study. **BMJ** 2000; 320: 1036.

Prade SS, Oliveira ST, Rodriguez R, Nunes FA, Netto EM, Felix JQ, et al. Estudo brasileiro da magnitude das infecções hospitalares em hospitais terciários. **Rev Cont Inf Hosp.** 1995; 2:11-25.

Rawlins MD, Thompson JW. Pathogenesis of adverse drug reactions. In: Davies DM., editor. **Textbook of adverse drug reactions.** Oxford: Oxford University Press; 1977. p. 10-27.

Rosa MB. **Erros de medicação em um hospital de referência de minas gerais, 2001.** Belo Horizonte; 2002. [Dissertação de mestrado-Universidade Federal de Minas Gerais].

Rosa MB, Reis AMM, Lima CR. A farmácia no controle das infecções hospitalares. In: Gomes MJVM, Reis AMM. **Ciências farmacêuticas: uma abordagem em farmácia hospitalar**. São Paulo: Editora Atheneu; 2000. p. 407-27.

Rosa MB, Perini E. Erros de medicação: quem foi? **Rev Assoc Méd Bras**. 2003; 49(3): 335-41.

Rocha Júnior MA. Compliance. In: Paulo LG, Zanini AC. Compliance sobre o encontro paciente-médico. São Paulo: IPEX Editora; 1997. p. 51-66.

Rozenfeld S. Farmacovigilância: elementos para a discussão e perspectivas. **Cad Saúde Pública**. 1998; 14(2)237-63

Senst BL, Ahusim LE, Genest RP, Cosentino LA, Ford CC, Little JA, et al. Practical approach to determining cost and frequency of adverse drug events in a health care network. **Am J Health Syst Pharm**. 2001; 58 (12): 1126-32.

Shapiro M, Townsend TR, Rosner B, Kass EH. Use of antimicrobial drugs in general hospitals II. Analysis of patterns of use. **J Infect Dis**. 1979; 139(6):698-706.

Silva EU. Princípios gerais do uso de antimicrobianos. In: Starling CEF, Silva EU. **Controle de infecções hospitalares**. Belo Horizonte: Associação Mineira de Estudos e Controle de Infecções Hospitalares; 1998. v.5.

[SINITOX] Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas. Tabela 7 – Casos registrados de intoxicação humana por agente tóxico e faixa etária. Brasil; 2001 [on line]. Disponível em: <http://www.fiocruz.br/sinitox> [2004 jan 26].

Thomas M, Govil S, Moses BV, Joseph A. Monitoring of antibiotic use in a primary and tertiary care hospital. **J Clin Epidemiol.** 1996; 49(2):251-4.

Trato DS. **Drug Interections facts.** Saint Louis: Facts and Comparisons; 2002.

[WHO] World Health Organization. **International Drug Monitoring: the Role of the Hospital.** Geneva; 1969. (WHO-Technical Reports Series N.º 425).

[WHO]a World Health Organization. **Anatomical Therapeutic Chemical Classification Index (ATC) whit DDD's 1997. Who Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology.** Oslo; 1997.

[WHO]b World Health Organization. **Adverse Drug Reaction Terminology (WHO-ART). Who Collaborating Centre for International Drug Monitoring.** Uppsala; 1997.

[WHO] World Health Organization. **Safety monitoring of medical products: guidelines forsetting up and running a pharmacovigilance centre.** Uppsala: the Uppsala Monitoring Centre; 2000.

[WHO]a World Health Organization. **Safety of medicines: a guide to detecting and reporting adverse drug events reaction.** Geneva; 2002. [on line] <http://www.opas.org.br/medicamentos/docs/esd-safety.pdf> [2003 dez 17].

[WHO]b World Health Organization. **The importance of pharmacovigilance: safety monitoring of medical products.** United Kingdom; 2002. [on line] <http://www.who.int/medicines/library/qms/ip-booklet.pdf> [2003 dez 17].

8 ANEXOS

NOTIFICAÇÃO DE SUSPEITA DE EVENTOS ADVERSOS A ANTIBIÓTICOS**IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE**

Nome:..... Nº Registro:..... Leito:.....
 Sexo: Masculino Feminino Data de nascimento:...../...../..... Idade:.....
 Peso:..... Altura:.....
 Endereço:..... Fone:.....
 Bairro:..... Cidade..... CEP:.....
 Data de admissão:...../...../..... Data da alta:...../...../..... Período de internação.....dias.
 Período de permanência no estudo:.....dias

DIAGNÓSTICO

Diagnósticos:

.....

CID: Médico..... CRM.....

ANTIBIÓTICOS

Antibiótico	Dose	Via Adm.	Início	Término	Duração	Motivo do uso

OUTROS MEDICAMENTOS

Medicamento	Dose	Via Adm.	Início	Término	Duração	Motivo do uso

HISTÓRIA CLÍNICA RELEVANTE

Gravidez Sim Não Não se aplica Disfunção Renal Hepática

Alergias:.....

RAMs prévias:.....

Outros:.....

.....

.....

DESCRIÇÃO DO EAM

Reação:.....

Início da reação: Término:..... Duração:

Medicamento suspeito:

Condutas:

Medicamento suspenso → melhora sem melhora desconhecida

Continuou com a medicação

Alterou posologia

Tratamento específico Qual?.....

Prolongou internação

Conduta desconhecida

Outros.....

Reexposição:

Sim → Reaparecimento dos sintomas Sim Não

Não

Desconhecida

Resultados:

Recuperado Sim Não

Alta

Sequelas Sim Não

Óbito

Ameaça a vida

Transferência

Incapacitação

Classificação:

Definida

Leve

Tipo A

Provável

Moderada

Tipo B

Possível

Grave

Prevenível

Duvidosa

Letal

Não prevenível

Evento Adverso

Prevenível

Não prevenível

Potencial

Observações:.....

.....

PNEUMONIA COMUNITÁRIA EM ADULTOS

SÍNDROME INFECCIOSA E PRINCIPAIS ETIOLOGIAS	TRATAMENTO	ANTIMICROBIANO
PNEUMONIA COMUNITÁRIA GRUPO I casos leves indivíduos abaixo de 60 anos sem comorbidade - & - <i>S. pneumoniae, H. influenzae, M. catarralis, Virus, , Chlamydia Mycoplasma pneumoniae</i>	AMBULATORIAL	AMOXACILINA
	AMBULATORIAL QUADRO COMPATÍVEL COM PNEUMONIA ATÍPICA: (sintomas arrastados, febre baixa, tosse oligoprodutiva, infiltrado intersticial difuso, manifestações extrapulmonares)	1ª opção DOXICICLINA
		2ª opção: CLARITROMICINA
ENFERMARIA	AMPICILINA	
PNEUMONIA COMUNITÁRIA GRUPO II casos moderados indivíduos acima de 60 anos com ou sem comorbidade -&- <i>S. pneumoniae, H. influenzae, Bacilos aeróbios gran neg, S. aureus. : Legionella, Mycoplasma e Chlamydia</i>	AMBULATORIAL EXACERBAÇÃO AGUDA DE BRONQUITE CRÔNICA	1ª opção: AMOXACILINA CLAVULANATO
		2ª opção: CEFALOSPORINA DE 2ª GERAÇÃO CEFUROXIMA AXETIL
	ENFERMARIA	1ª opção: AMPICILINA-SULBACTAN
		2ª opção CEFALOSPORINAS DE 2ª GERAÇÃO: CEFUROXIME
	AMBULATORIAL OU ENFERMARIA: PNEUMONIA ATÍPICA	1ª opção DOXICICLINA
2ª opção: CLARITROMICINA		
PNEUMONIA COMUNITÁRIA GRUPO III casos moderados com dois ou mais critérios de hospitalização -&- <i>S. pneumoniae, H. influenzae, Bacilos aeróbicos gran neg. Polimicrobianos, Staphylococcus aureus Legionella, Mycoplasma, , Chlamydia</i>	ENFERMARIA	CEFALOSPORINA DE 3ª GERAÇÃO: CEFTRIAXONE
	ENFERMARIA SUSPEITA DE PNEUMONIA ATÍPICA	1ª opção <u>ASSOCIAR DOXICICLINA</u>
		2ª opção: <u>ASSOCIAR CLARITROMICINA</u>
	ENFERMARIA SUSPEITA DE PNEUMONIA POR ANAERÓBIOS	<u>ASSOCIAR CLINDAMICINA</u>
PNEUMONIA COMUNITÁRIA GRUPO IV casos graves com critérios de hospitalização em U.T.I. -&- <i>S. pneumoniae, , bacilos aeróbicos gran neg., S. aureus, Legionella, Mycoplasma, Pseudomonas aeruginosa</i>	ENFERMARIA	CEFALOSPORINA DE 3ª GERAÇÃO: CEFTRIAXONE <u>ASSOCIADO A CLARITROMICINA</u>
	ENFERMARIA SUSPEITA DE PNEUMONIA POR PSEUDOMONAS (Fibrose Cística ou Neutropênicos) :	CEFALOSPORINA DE 3ª GERAÇÃO ANTI-PSEUDOMONAS CEFTAZIDIME : <u>ASSOCIADO A AMICACINA</u>

PNEUMONIA HOSPITALAR

SÍNDROME INFECCIOSA E PRINCIPAIS ETIOLOGIAS	TRATAMENTO	ANTIMICROBIANO
PNEUMONIA HOSPITALAR GRUPO I Início até o 5º dias de internação Casos Leves ou Moderados Sem Fatores de Risco Associados -&- <i>Pneumococcus</i> <i>Haemophyls influenzae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i>	ENFERMARIA	MONOTERAPIA COM CEFALOSPORINA DE 3ª GERAÇÃO: CEFTRIAXONE
PNEUMONIA HOSPITALAR GRUPO II Início após o 5º dias de internação Casos Leves ou Moderados -&- <i>Klebsiella sp.</i> , <i>Serratia sp.</i> , <i>Proteus sp.</i> , <i>E. coli</i> , <i>Enterobacter sp.</i> <i>e Staphylococcus. aureus.</i>	ENFERMARIA (Casos Sem Fatores de Risco Associados)	CEFTRIAXONE <u>ASSOCIADO A AMICACINA</u>
	CIRURGIA ABDOMINAL ou suspeita de BRONCOASPIRAÇÃO (ampliar cobertura para anaeróbios)	<u>ASSOCIAR CLINDAMICINA</u>
	VENTILAÇÃO MECÂNICA acima de 48 H (ampliar cobertura para <i>Pseudomonas</i>)	<u>SUBSTITUIR CEFTRIAXONE POR CEFTAZIDIME</u>
	TRAUMA CRÂNIO, DIABETES MELLITO, INSUF. RENAL CRÔNICA (suspeita envolvimento de <i>S. aureus</i>)	<u>SUBSTITUIR A CEFALOSPORINA POR CIPROFLOXACIN</u>
PNEUMONIA HOSPITALAR GRUPO III Casos Graves -&- <i>Pseudomonassp.</i> , <i>Acinetobacter sp.</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> metilino resistente (MRSA)	UNIDADE TERAPIA INTENSIVA	CEFALOSPORINA DE 3ª GER. ANTI PSEUMONAS: CEFTAZIDIME <u>ASSOCIADO A AMICACINA</u> <u>ASSOCIADO A VANCOMICINA</u>

SÍNDROME INFECCIOSA E PRINCIPAIS ETIOLOGIAS	TRATAMENTO	ANTIMICROBIANO
PNEUMONIA NEONATAL Em crianças menores de 1 semana --&-- <i>Streptococcus</i> do grupo B <i>Escherichia coli</i> Outros Bacilos Gran neg. entéricos <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Chlamydia trachomatis</i>	HOSPITALAR	1ª opção: <u>PENICILINA G CRISTALINA ASSOCIADA A AMICACINA</u>
		2ª opção: <u>AMPICILINA ASSOCIADA A AMICACINA</u>
PNEUMONIA COMUNITÁRIA EM CRIANÇAS ENTRE 1 SEMANA E 2 MESES DE VIDA --&-- <i>Streptococcus</i> do grupo B <i>Escherichia coli</i> Outros Bacilos Gran neg. entéricos <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Staphylococcus aureus e Vírus</i>	HOSPITALAR PARA CASOS MODERADOS	<u>PENICILINA G CRISTALINA ASSOCIADA A AMICACINA</u>
	HOSPITALAR PARA CASOS GRAVES	<u>OXACILINA ASSOCIADA A AMICACINA</u>
	HOSPITALAR PARA CASOS GRAVES COM MENINGITE	<u>CEFALOSPORINA DE 3ª GERAÇÃO = CEFOTAXIMA</u>
PNEUMONIA COMUNITÁRIA EM CRIANÇAS ENTRE 2 MESES E 5 ANOS --&-- <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Chlamydia trachomatis</i> Vírus REAVALIAÇÃO DE 48 H	AMBULATORIAL PARA CASOS LEVES	1ª opção: PENICILINA PROCAINA 2ª opção: AMOXACILINA
	HOSPITALAR PARA CASOS MODERADOS	<u>PENICILINA G CRISTALINA</u>
	HOSPITALAR PARA CASOS GRAVES (Associado ou não a meningite)	<u>PENICILINA G CRISTALINA ASSOCIADO A CLORANFENICOL</u>
	HOSPITALAR PARA CASOS COM PRESENÇA DE DERRAME PLEURAL: (Punção e/ou Drenagem torácica)	<u>PENICILINA G CRISTALINA</u>
	PIORA CLÍNICA EM 48 H APÓS DRENAGEM TORÁCICA	<u>SUBSTITUIR POR OXACILINA ASSOCIADO A CLORANFENICOL</u> (até verificar resultado de cultura do líquido pleural)
	PIORA CLÍNICA EM 48 H NA AUSÊNCIA DE DERRAME PLEURAL: CASOS MODERADOS :	<u>CLORANFENICOL</u>
	PIORA CLÍNICA EM 48 H NA AUSÊNCIA DE DERRAME PLEURAL: CASOS GRAVES:	<u>SUBSTITUIR POR OXACILINA ASSOCIADO A CLORANFENICOL</u>

SÍNDROME INFECCIOSA E PRINCIPAIS ETIOLOGIAS	TRATAMENTO	ANTIMICROBIANO	
PNEUMONIA COMUNITÁRIA EM CRIANÇAS ACIMA DE 5 ANOS <i>Streptococcus pneumoniae Staphylococcus aureus Mycoplasma Vírus</i>	AMBULATORIAL CASOS LEVES (com revisão em 48 h):	1ª opção: PENICILINA BENZATINA 2ª opção: PENICILINA PROCAINA 3ª opção: AMOXACILINA	
	AMBULATORIAL presença de sinais de PNEUMONIA ATÍPICA:	1ª opção: ERITROMICINA 2ª opção: CLARITROMICINA	
	HOSPITALAR PARA CASOS MODERADOS	PENICILINA G CRISTALINA	
	HOSPITALAR PARA CASOS GRAVES (Associado ou não a meningite)	PENICILINA G CRISTALINA	
	HOSPITALAR NA PRESENÇA DE DERRAME PLEURAL: (Punção e/ou Drenagem torácica)	PENICILINA G CRISTALINA	
	PIORA CLÍNICA EM 48 H APÓS DRENAGEM TORÁCICA	SUBSTITUIR POR OXACILINA (até verificar resultado de cultura do líquido pleural)	
	REAVALIAÇÃO DE 48 H	PIORA CLÍNICA EM 48 H NA AUSÊNCIA DE DERRAME PLEURAL:	CEFALOSPORINA DE 3ª GERAÇÃO CEFTRIAXONA

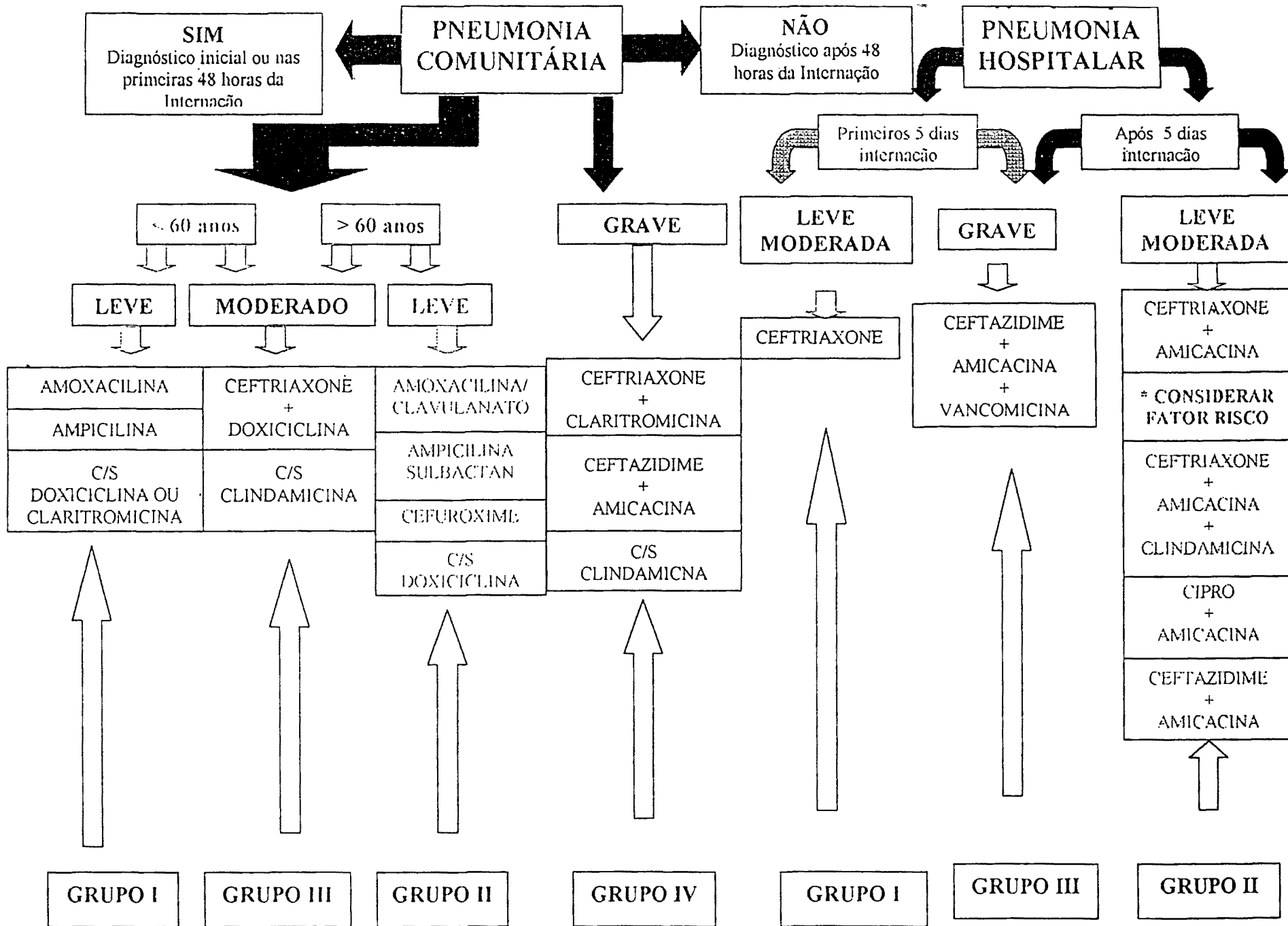
CRITÉRIOS PARA INTERNAÇÃO HOSPITALAR

- ✈ A presença de dois ou mais critérios indica maior risco e se impõe a internação
- A falência de órgãos indica a necessidade de UTI.

- Idade maior que 65 anos
- Presença de doença de base (Insuficiência Cardíaca Congestiva, D.P.O.C. , Diabete Mellitus, Insuficiência Renal, Hepatopatia Crônica, Esplenectomizados)
- Suspeita de aspiração de conteúdo gástrico
- Alcoolismo, desnutrição ou alteração do estado mental
- Frequência respiratória > 30 rpm
- PA sistólica < 90 mmHg ou diastólica < 60 mmHg
- Presença de Foco infeccioso à distância (artrite, endocardite)
- Hemoglobina < 9 g/dl, Leucócitos < 4.000 ou > 30.000
- PaO₂<60 mmHg ou PaCO₂>50 mmHg , respirando ar ambiente
- Nível de Creatinina > 1,2 mg/dl
- Envolvimento radiológico de mais de um lobo, presença de cavitação ou derrame pleural, aumento da lesão radiológica mesmo com o tratamento
- Necessidade de Ventilação Mecânica

CRITÉRIOS PARA PNEUMONIA GRAVE

- Frequência Respiratória > 35 rpm
- Falência Respiratória (Necessidade de FIO₂ > 35% para manter Sat. O₂ acima de 90%)
- Necessidade de Ventilação Mecânica
- Envolvimento radiológico de Múltiplos Lobos ou aumento da Opacidade radiológica em mais de 50 % nas primeiras 48 horas após o início do tratamento
- Choque (P. A. Sistólica < 90 mmHg e/ou P.A. Diastólica < 60 mmHg)
- Necessidade do uso de Drogas Vasopressoras por mais de 4 horas
- Oligúria (diurese < 20 ml/h ou Insuficiência Renal)



ALGORÍTIMO DE NARANJO E COLS.

	Sim	Não	Não Sabe	Pontuação
1. Existem relatos anteriores sobre a RAM?	+1	0	0	
2. A RAM apareceu após o medicamento ter sido administrado?	+2	-1	0	
3. A RAM melhorou quando o tratamento foi suspenso ou se administrou um antagonista “específico”?	+1	0	0	
4. A RAM apareceu com a reexposição ao medicamento ?	+2	-1	0	
5. Existem outras explicações que não o medicamento para esta reação?	-1	+2	0	
6. A reação reapareceu quando se administrou um placebo ?	-1	+1	0	
7. O medicamento se detectou no sangue (ou outro fluido) em concentrações tóxicas ?	+1	0	0	
8. A reação foi mais severa quando se aumentou a dose, ou menos severa quando se diminuiu ?	+1	0	0	
9. O paciente já apresentou uma reação similar a outros medicamentos do mesmo grupo em uma exposição prévia?	+1	0	0	
10. O evento adverso foi confirmado por meio de uma evidência objetiva ?	+1	0	0	
Pontuação Total:				

Provada ≥ 9

Provável 5 – 8

Possível 1 – 4

Duvidosa ≤ 0

AMICACINA

Trata-se de um aminoglicosídeo semi-sintético.

1.INDICAÇÕES

É indicada para tratamento de infecções causadas por microorganismos Gram negativos. Quando combinadas com cefalosporinas e penicilinas são efetivas contra *Pseudomonas aeruginosa*.

Tratamento de infecções nosocomiais graves e associadas a beta-lactâmicos em terapia empírica para granulocitopenia.

2.POSOLOGIA

A dose de 15 mg/Kg/dia dividida em 2 a 3 doses em intervalos de 8 a 12h por injeção intramuscular ou intravenosa.

O ajuste de dose é requerido quando existir comprometimento renal e cirrose alcoólica.

A duração da terapia é de 7 a 10 dias e de 3 a 5 dias em casos menos graves.

Infecção do trato respiratório: com fibrose cística, de 5 a 7,5 mg/Kg a cada 8h.

Infecção do trato urinário: 250 mg duas vezes ao dia pode ser usado.

A dose máxima não pode exceder 1,5g quando houver falência renal.

3.REAÇÕES ADVERSAS

Freqüentes casos de ototoxicidade e nefrotoxicidade. Eosinofilia, bloqueio neuromuscular com subsequente paralisia respiratória em pacientes usando anestesia ou relaxantes musculares. Náusea e vômitos.

Purpura, rash, urticaria, dermatite exfoliativa e alopecia são reações dermatológicas comuns.

4.INTERAÇÕES

Furosemida: aumento do risco de nefrotoxicidade e ototoxicidade.

Penicilinas: inativação do aminoglicosídeo *in vivo* e *in vitro*, diminuindo a eficácia.

Vancomicina: aumento do risco de nefrotoxicidade.

AMPICILINA

Trata-se de uma penicilina semi-sintética.

1.INDICAÇÕES

É indicada para casos de meningite, otite media, infecções do trato urinário, infecções estreptocócicas, ruptura de membranas de prematuros e infecções respiratórias.

2.POSOLOGIA

Endocardite : 12 g/dia, administradas por infusão continua ou divididos em 4 doses. A cada 6 horas. A duração do tratamento varia de 4-6 semanas. Aminoglicosídeos ou Gentamicina podem ser combinados com Ampicilina.

Infecção do trato GI e GU (gastrintestinal e geniturinário): 500 mg a cada 6 h. (IM ou IV) por 48-72 h. após o paciente cessar os sintomas ou obter evidencias de erradicação bacteriana. Doses maiores e/ou terapia por varias semanas podem ser necessários em infecções severas.

Meningite bacteriana: recomenda-se uma dose inicial IV, seguida por doses IM a cada 3-4 h. num total de 8-14 g/dia. A terapia com Ampicilina deve ser continuada por, pelo menos, 48-72 h. após o paciente cessar os sintomas ou houver indício de erradicação bacteriana.

Infecção do trato respiratório: recomenda-se adm. 250-500 mg (IV ou IM) a cada 6 horas por 48-72 h. após o paciente cessar os sintomas ou haver indícios de erradicação bacteriana. Para infecções por *Streptococcus beta hemolíticos* recomenda-se tratar por 10 dias, como forma de prevenir a febre reumática aguda ou glomerulonefrite. Podem ser necessárias altas doses por várias semanas em casos de infecções severas.

Uretrite aguda: recomenda-se adm. 500 mg duas vezes ao dia por um dia em homens com uretrite devido à infecção por *Neisseria gonorrhoeae*. Se houver complicações como prostatite e epididimite a terapia pode ser prolongada e mais intensa.

Dose máxima diária é de 14 g.

TAXAS RECOMENDADAS PARA INFUSÃO

DOSE	TEMPO DE ADM.
250 mg	3 to 5 minutos
500 mg	3 to 5 minutos
1 g	no mínimo, 10-15 min *
2 g	no mínimo, 10-15 min *

■* adm. em tempos menores pode causar convulsões.

DOSES RECOMENDADAS PARA CASOS DE FALÊNCIA RENAL

Pacientes com falência renal leve (Velocidade de filtração glomerular , VFG, > 50 mL/min) : Ampicilina a cada 6 h.

Pacientes com falência renal moderada (VFG de 10-15 mL/min) : Ampicilina a cada 6-12 h.;

Pacientes com falência renal severa (VFG < 10 mL/min) : Ampicilina a cada 12-16 h.

DIALISE PERITONEAL

A dose de Ampicilina recomendada para pacientes fazendo diálise peritoneal é de 250 mg a cada 12 h.

3. REAÇÕES ADVERSAS

As penicilinas em geral causam náusea, vômito, cefaléia e candidíase oral ou vaginal. Ainda pode ocorrer agranulocitose, trombocitopenia, neutropenia, nefrite intersticial, tromboflebite, convulsões com altas doses, reações cutâneas a anafilaxia.

4. INTERAÇÕES

Misturas extemporâneas de beta lactâmicos (Penicilinas e Cefalosporinas) com aminoglicosídeos podem resultar em inativação substancial mútua. Portanto, devem ser administrados separadamente, com 1 hora de intervalo, no mínimo.

Quando Penicilinas e Aminoglicosídeos são administradas separadamente, por vias diferentes, pode ocorrer diminuição sérica do Aminoglicosídeo. Isso é importante clinicamente quando o paciente é insuficiente renal, pois a excreção de ambos fica comprometida.

Ampicilina interage com Alopurinol.

AMPICILINA/SULBACTAM

Trata-se de uma associação racional de um derivado semi-sintético da penicilina – Ampicilina- e um agente inibidor da beta lactamase bacteriana – Sulbactam, que não possui atividade antibacteriana quando adm. Sozinho. Porém, confere um aumento no espectro antimicrobiano da Ampicilina.

1. INDICAÇÕES

Infecções do trato respiratório, incluindo sinusite, otite média epiglótite; pneumonias bacterianas; infecções do trato urinário, incluindo pielonefrite; infecções intra abdominais; colecistite; septicemia bacteriana, infecções de pele e tecidos moles, infecções ósseas e das articulações e infecções gonocócicas.

2. POSOLOGIA

O fabricante recomenda doses de 1,5 g (1g de Ampicilina/0,5 g de Sulbactam) ou 3g (2g Ampicilina/1g Sulbactam) IV a cada 6 h, não excedendo 4 g de Sulbactam/dia. A administração pode ser IV lenta, 10-15 min, ou infusão, 50-100 mL de água estéril para injeção, 15-30 min.

O tempo de tratamento para infecções respiratórias está entre 10 dias; 8-16 dias para infecções em tecidos moles e articulações e infecção urinária utiliza dose única.

Há relatos de um hospital que adotou um protocolo para Ampicilina/Sulbactam baseado na idade, peso e clearance de creatinina do paciente:

Dose de Ampicilina/Sulbactam	Idade - anos	Peso - Kg	Clearance de creatinina
1,5 g a cada 6 h	< 65	< 80	normal
1,5 g a cada 8 h	≥65	≥80	normal
3 g a cada 6-8 h		> 80	normal
Intervalo entre doses de 12 h			15-29 mL/min/1,73m ²
Intervalo entre doses de 24 h			5-14 ml/min/1,73m ²

O fabricante recomenda um tempo mínimo de 10-15 min. Para a adm. IV direta e de 15-30 min. Para adm. Da solução diluída com 50-100 mL de solução compatível.

Para pacientes com insuficiência renal, recomenda-se ajustar a dose de acordo com o clearance de creatinina:

<u>Clearance (mL/min/1.73 m(2))</u>	<u>Dosagem (Sulbactam/Ampicilina)</u>
≥ 30	1.5-3 g Q6-8H
15-29	1.5-3 g Q12H
5-14	1.5-3 g Q24H

3. REAÇÕES ADVERSAS

Similares às da Ampicilina, sendo os mais comuns, diarreia e rash maculopapular.

4. INTERAÇÕES

Idem a Ampicilina.

Cloranfenicol ou Eritromicina ou Sulfonamidas ou Tetraciclina, ou seja, drogas bacteriostáticas podem interferir no efeito bactericida das penicilinas durante o tratamento de meningite ou outra situação que exija um rápido efeito bactericida.

Penicilinas podem produzir resultados falso-positivos de glicose na urina.

IMIPENEM/CILASTATINA

Trata-se de uma associação de um derivado da Tienamicina – Imipenem – com espectro antimicrobiano mais amplo e mais potente que os outros antibióticos β lactâmicos, com a Cilastatina, que reduz o metabolismo do Imipenem por inibição da dehidropeptidase, aumentando, assim, a disponibilidade do antimicrobiano.

1.INDICAÇÕES

Infecções causadas por microorganismos multirresistentes. Pode ser usado sozinho ou combinada com aminoglicosídeos em infecções mistas severas, incluindo infecções pulmonares, intra-abdominais e de tecidos moles. Imipenem é a cefalosporina de terceira geração mais potente contra *Pseudomonas aeruginosa*.

2.POSOLOGIA

Normalmente, administram-se doses com razão de 1:1, que vão de 250 mg/250 mg a 1 g/ 1 g IV a cada 6-8 h, dependendo da severidade da infecção.

Doses de 250-500 mg devem ser infundidas entre 20-30 min, enquanto doses de 750-1000 g , entre 40-60 min. Pode ocorrer náusea, então a taxa de infusão deve ser mais lenta.

A dose diária IV não deve exceder 50 mg/Kg ou 4 g.

Em casos de deficiência renal, recomenda-se reduzir a dosagem e fazer suplementação da mesma após hemodiálise.

Recomenda-se administrar doses < 501 mg em 100 mL de NaCl 0,9%; e doses > 501 mg em 250 mL de NaCl 0,9% em período superior a 1 h.

A alternativa mais eficiente para manter a atividade antibiótica ótima em pacientes com doença terminal renal, submetido a hemodiálise por longo período, foi a de administrar 500 mg a cada 12 h.

O tempo de tratamento de septicemia é de 2-41 dias; 30 dias para infecções de tecidos moles e ossos; 2 semanas para fibrose cística; 20-60 dias para endocardite; para infecções ginecológicas são quatro dias, no mínimo; pneumonia, 5-40 dias; peritonite, 5 dias e trato urinário, 5-23 dias.

3.REAÇÕES ADVERSAS

Flebite, exantema, prurido, urticária, náusea, vomito, diarreia, neutropenia, eosinofilia, trombocitopenia, cefaléia, colite pseudomembranosa.

4.INTERAÇÕES

Interage com ciclosporina, causando neurotoxicidade e com Teofilina, aumentando a toxicidade da mesma (náusea, vomito, convulsões e palpitações)

MEROPENEM

É um antibiótico carbapenêmico sintético.

1.INDICAÇÕES

Demonstra eficácia comparável ao Imipenem/Cilastatina em infecções intra-abdominais e em tecidos moles. É usado também em neutropenia febril, infecções

do trato urinário e meningite. Para tratar a exacerbação pulmonar aguda, em pacientes com fibrose cística, é designado como droga órfã.

2.POSOLOGIA

As doses usuais são de 05-1g g IV a cada 8 h. Em casos de insuficiência renal é necessário ajustar a dose.

Neutropenia febril (pacientes oncológicos apresentando neutropenia) e Infecções intra abdominais (apendicite complicada e peritonite) – 1 g IV a cada 8h de 5-10 dias;

Meningite – 2 g IV a cada 8 h por 10 dias;

Infecções de pele e tecidos moles – 0,5 g IV a cada 8 h por 6 dias;

Infecções do trato urinário – 0,5 g IV a cada 12 h.

Doses em casos de falência renal

Nessa situação, ocorre aumento da meia vida de eliminação, do Meropenem e de seu metabolito ativo, e diminuição de clearance de creatinina.

CLEARANCE DE CREATININA –mL/min	DOSE RECOMENDADA
> 50	Não necessita de ajuste
26-50	1 g a cada 12h
10-25	500 mg a cada 12 h
<10	500 mg a cada 24h

3.REAÇÕES ADVERSAS

Cefaléia, náusea, dor abdominal, diarreia e provas de função hepática anormais. Induz, menos provavelmente, a convulsões que o Imipenem.

4.INTERAÇÕES

É incompatível com Aciclovir, Gluconato de Cálcio, Diazepam, Doxicilina, vitaminas, Ondansetron e Zidovudina, portanto não devem ser misturados.

CLINDAMICINA

Trata-se de uma lincosamina, ou seja, um antibiótico semi-sintético derivado da Lincomicina.

1.INDICAÇÕES

Bactérias gram positivas aeróbias e anaeróbias.

2.POSOLOGIA

600-1200 mg/dia IV igualmente divididos e administrados a cada 6,8 ou 12 h, não ultrapassando 4,8 g/dia. Para infecções mais severas recomenda-se 1200-2700 mg/dia divididos em 2,3 ou 4 doses.

A taxa de infusão não deve exceder 300 mg/min e o limite é de 1200 mg/hora. Doses de 300 e 600 mg devem ser diluídas em 50 mL de glicose 5%, enquanto doses de 900-1200 mg em 100 mL .

A dose precisa ser diminuída em casos de insuficiência hepática.

3.REAÇÕES ADVERSAS

Leucopenia, anemia, trombocitopenia, diarreia, colite pseudomembranosa, esofagite, hepatotoxicidade e rash cutâneo.

4. INTERAÇÕES

Clindamicina é incompatível com Alopurinol, Aminofilina, Cálcio, Ceftriaxona, Ciprofloxacino, Fluconazol, Gentamicina, Magnésio, Pentobarbital, Fenobarbital, Fenitoína, Ranitidina, Tiopental, Tobramicina e nutrição Parenteral total.

CLARITROMICINA

Trata-se de um antibiótico macrolídeo.

1.INDICAÇÕES

Infecções do trato respiratório superior e inferior, infecções dérmicas e infecções causadas por *Mycobacterium avium*. É também utilizada combinada para o tratamento de úlceras duodenais causadas pelo *Helicobacter pylori*.

2.POSOLOGIA

Usualmente, as doses são de 250-500 mg VO duas vezes ao dia.

Exacerbação da bronquite crônica por *H. influenzae* e *h. parainfluenzae* – 500 mg a cada 12 horas por 7-14 dias; por *M.catarrhalis* e *S. pneumoniae* – 250 mg a cada 12 h por 7-14 dias;

Faringite e tonsilite – 250 mg a cada 12 h por 10 dias.

3.REAÇÕES ADVERSAS

Diarreia, náusea e dor abdominal. Usar com cautela em paciente alérgicos a antibióticos macrolídeos.

4.INTERAÇÕES

Claritromicina interage , aumentando os níveis plasmáticos, de : Alfentanil, Carbamazepina, Cisaprida, Ciclosporina, Benzodiazepínicos, Ranitidina, Teofilina, Itraconazol, Prednisona, Metilprednisolona, Desloratadina e Omeprazol.

Cimetidina pode aumentar a absorção de Claritromicina.

GENTAMICINA

É um antibiótico aminoglicosídeo indicado para tratar infecções severas causadas por microorganismos gram negativos e , primariamente, infecções por Pseudomonas.

1.INDICAÇÕES

Infecções por gram negativos (infecções complicadas do trato urinário, bacteremia e infecções intra abdominais). Têm provado ser útil em infecções respiratórias, endoftalmites, osteomielite, infecções por Serratia, meningite antibiótico resistente.

2.POSOLOGIA

A dose recomendada é de 3 mg/Kg/dia IV dividida em 3 doses, administradas a cada 8 h. a dose máxima é de 5 mg/Kg/dia para pacientes com função renal normal.

Também tem sido utilizada uma única dose diária, que varia entre 5-7 mg/Kg para pacientes que possuem clearance de creatinina ≥ 60 mL/min. Essa terapia apresenta risco de desenvolvimento de reação contra endotoxinas.

Para pacientes com insuficiência renal, recomenda-se um ajuste da dose:

VELOCIDADE DE FILTRAÇÃO GLOMERULAR - VFG - mL/min	POSOLOGIA
≥ 50	60-90% da dose normal a cada 8-12 h
10-50	30-70% da dose normal a cada 12h
< 10	20-30% da dose normal a cada 24-48 h

Em idosos, a dose máxima recomendada é de 5 mg/Kg/dia.

3.REAÇÕES ADVERSAS

Oto e nefrotoxicidade. Pode ocorrer bloqueio neuromuscular. Produz hipomagnesemia e hipocalcemia. Raros choques anafiláticos e casos isolados de discrasias sangüíneas foram relatados.

4.INTERAÇÕES

Gentamicina é incompatível com Aloprurinol, Aminofilina, Anfotericina B, Ampicilina, Cefotaxima, Clindamicina, Dopamina, Eritromicina, Furosemida, Heparina, Lidocaina, Solução para diálise peritoneal e Sulfadiazina, entre outros.

ISONIAZIDA

É um agente micobactericida e bactericida para organismos extra e intracelulares.

1.INDICAÇÕES

Agente de primeira escolha para tratamento da tuberculose pulmonar e extra pulmonar.

2.POSOLOGIA

A dose usual em adultos é 300mg por via oral ou 5mg/Kg/dia dada em uma única dose. Também pode ser usada em dose única de 15mg/Kg/dia num total de 900mg duas vezes por semana.

3.REAÇÕES ADVERSAS

Neuropatia periférica e hepatotoxicidade são as reações mais freqüentes. Os pacientes devem ser monitorados para evidenciar hepatotoxicidade.

4.INTERAÇÕES

Monitorar os pacientes quando utilizada em associação com rifampicina e pirazinamida, devido aos efeitos hepatotóxicos.

RIFAMPICINA

Rifampicina é um derivado semi-sintético da rifamicina.

1.INDICAÇÕES

Rifampicina é um antibiótico de primeira escolha (juntamente com isoniazida e pirazinamida) para o tratamento de tuberculose pulmonar e extra pulmonar. É também o medicamento indicado para profilaxia de portadores de meningococos.

Também é utilizada no tratamento de endocardites bacterianas, meningite bacteriana, infecções ortopédicas e infecções fúngicas quando utilizada com outros antifúngicos.

A atividade bacteriana inclui estafilococos, a maioria dos estreptococos, *H influenzae*, *Neisseria spp*, *Legionella spp*, *Listeria*, *Mycobacterium spp*; Enterococos e bacilos aeróbicos gram-negativos são geralmente resistentes.

2.POSOLOGIA

A dose usual em adultos é 600mg/dia. A duração do tratamento varia de acordo com a infecção que está sendo tratada. Ajustes de doses devem ser considerados em pacientes com comprometimento hepático.

3.REAÇÕES ADVERSAS

Hepatite secundária a rifampicina sozinha ou em combinação com isoniazida são freqüentes. Todos os pacientes devem ser monitorados para sinais e sintomas de toxicidade hepática.

Trombocitopenia, anemia hemolítica, dor de cabeça, tontura, parestesia, diarreia, colite pseudomembranosa, insuficiência renal aguda ou crônica e reações cutâneas têm sido reportadas.

4.INTERAÇÕES

A associação com isoniazida e pirazinamida aumenta os efeitos hepatotóxicos.

Pode diminuir as concentrações plasmática de dexametazona, diazepam, fenitoína, enalapril, verapamil, warfarina e digoxina.

PIRAZINAMIDA

É uma pirazina sintética com atividade micobactericida.

1.INDICAÇÕES

É um agente de primeira escolha para o tratamento da tuberculose. Também apresenta bastante efetividade para infecções micobacterianas atípicas.

2.POSOLOGIA

A dose usual no tratamento da tuberculose é de 15 a 30 mg/Kg/dia até no máximo 2g por dia. Pode também ser dada em doses de 50 a 70 mg/Kg/dia duas ou três vezes na semana. Para pacientes com SIDA, doses de 20 a 30mg/Kg/dia tem

apresentado sucesso. A redução da dose é recomendada em pacientes com comprometimento renal.

3.REAÇÕES ADVERSAS

toxicidade hepática tem sido evidenciada em tratamentos com doses elevadas. Pode elevar os níveis de ácido úrico e precipitar ataques de gota. Artralgia, pelagra, acne, fotosensibilidade e raramente anemia sideroblástica.

4.INTERAÇÕES

Redução dos níveis séricos de ciclosporina, e aumentar os níveis de fenitoína.

TETRACICLINA

Trata-se de um agente bacteriostático.

1.INDICAÇÕES

Infecções causadas por bactérias gram positivas e negativas,ou seja, infecções do trato respiratório, urinário, prostatite e diarreia do viajante. Também é usada para tratar infecções por clamídia, micoplasma e como agente esclerosante para efusões pleurais e pericárdicas. Ainda pode ser usadas associada para tratamento de *H. pylory*.

2.POSOLOGIA

250-500 mg IV a cada 6 h. Entretanto, o uso de tetraciclina não é recomendado devido à existência de drogas mais eficientes e menos tóxicas.

Os produtos de degradação da tetraciclina podem causar síndrome de Fanconi, afetando a função renal do paciente.

A dose deve ser diminuída e o intervalo aumentado em casos de insuficientes renais:

VGF – mL/min	Intervalo entre doses
≥50	8-12 h
10-50	12-24 h
<10	24h, porém, evitar usar tetraciclina.

Evitar, quando possível, a utilização de tetraciclina em pacientes com doença hepática. Para estes casos, a dose máxima é de 1g/dia.

3. REAÇÕES ADVERSAS

Os efeitos mais comuns são dose dependentes: náusea, vômito, fotossensibilidade e candidíase vaginal.

4. INTERAÇÕES

Tetraciclina é incompatível com soluções de Acetilcisteína, Amicacina, Anfotericina B, Ampicilina, Cálcio, Cefalosporinas, Clorotiazida, Cotrimoxazol, Dimenidrinato, Difenidramina, Eritromicina, Heparina, Hidrocortisona, Meperidina, Metildopa, Metilpredisolona, Metoclopramida, Morfina, Multivitaminas, Nitrofurtoína, Oxacilina, Penicilina G, Fenobarbital, Fenitoína, Polimixina B, Riboflavina, Bicarbonato de Sódio, Sulfadiazina, Teofilina, Tiopental, nutrição parenteral, vitaminas do complexo B e Varfarina.

AMOXICILINA

Trata-se de uma penicilina semi-sintética.

1. INDICAÇÕES

Infecções de pele, do trato urinário, respiratório, otite média, ruptura prematura de membrana em prematuros.

2. POSOLOGIA

500 mg VO a cada 8h ou 875 mg a cada 12 h ou dose única de 3g - para casos de gonorréia.

A dose deve ser ajustada se o paciente for insuficiente renal:

VFG – mL/min	POSOLOGIA
≤ 10	250-500 mg a cada 24 h
10-30	250-500 mg a cada 12 h
<30	Não receber 875 mg

Durante a hemodiálise, o paciente deve receber 250 ou 500 mg a cada 24h e, ainda, deve-se administrar dose adicional durante e após a diálise.

3.REAÇÕES ADVERSAS

Pancitopenia, diarreia, cólicas abdominais, colite pseudomembranosa, nefrite intersticial, reações cutâneas, como urticária e reação de hipersensibilidade.

4.INTERAÇÕES

Amoxicilina não é compatível, em solução, com Ciprofloxacino.
Alopurinol.

OXACILINA

Trata-se de uma penilina com espectro de ação similar ao da penicilina G, com a vantagem de ser resistente à penicilinasé. Logo, oxacilina pode ser administrada em situações em que a penicilina G não é efetiva.

1.INDICAÇÕES

Infecções por Staphylococcus resistentes à penicilina G, como em infecções de pele, tecidos moles, trato respiratório, geniturinário, ossos e articulações.

2.POSOLOGIA

250-500 mg IV a cada 4-6 h.
Em infecções severas a dose pode ser de 1 g ou mais, chegando a 8 g/dia.

3.REAÇÕES ADVERSAS

Neutropenia, agranulocitose, convulsões, hepatite e reações alérgicas.

4. INTERAÇÕES

Oxacilina é incompatível com Amicacina, Bicarbonato de Sódio e Teofilina, em solução.

CEFALOTINA

Trata-se de uma cefalosporina de primeira geração.

1.INDICAÇÕES

Infecções do trato urinário e infecções por *Streptococcus* sp.

2.POSOLOGIA

500 mg IV a cada 6 h são indicados para pneumonia, furunculose com celulite e maioria das infecções do trato urinário;

2 g IV a cada 4h são usados em infecções muito severas que envolvam risco de morte;

1 g IV a cada 6 h é recomendado para pacientes portadores de fibrose cística com infecção pulmonar causada por *Staphylococcus aureus*;

Cefalotina pode ser administrada por infusão intermitente, diluída a 100 mg/mL, em tempo superior de 3-5 min, podendo, também, ser administrada em "Y".

Para infusão contínua, recomenda-se diluir doses de até 1 g e maiores que 1 g em 50 e 100 mL de glicose 5%, respectivamente, e administrar em tempo superior a 30 min.

Em casos de falência renal, a dose deve ser ajustada, dependendo do clearance de creatinina. A dose de ataque é igual para todos, 1-2g, porém as doses de manutenção são dadas pela tabela:

CLEARANCE DE CREATININA – mL/min	DOSE RECOMENDADA	INTERVALO
50-80	Até 2 g	6 h
25-50	Até 1,5	6 h
10-25	1 g	6 h
2-10	0,5	6 h
< 2	0,5	8 h ou mais

Para pacientes com VFG > 10 mL/min, o intervalo de doses deve ser aumentado de 6 h para 8 h, enquanto que, para pacientes com VFG < 10 mL/min, o intervalo deve ser de 12 h.

3.REAÇÕES ADVERSAS

Ágranulocitose, anemia hemolítica, trombocitopenia, flebite, colite pseudomembranosa, diarreia, falência renal, nefrite, hepatite colestatica, dor no local da injeção, reações alérgicas e náusea.

4.INTERAÇÕES

Com aminoglicosídeos.

CEFTRIAXONA

Trata-se de uma cefalosporina de terceira geração. Possui atividade frente Enterobacteriaceae similar à Cefotaxima. É a única cefalosporina de terceira geração com ½ vida longa, podendo ser administrada uma vez ao dia.

1.INDICAÇÕES

Meningite causada por gram negativos e infecções por Enterobacteriaceae multirresistente.

2.POSOLOGIA

1-2 g IV uma vez ao dia ou 0,5-1g a cada 12 h, com dose máxima de 4 g/dia.
2 g IV a cada 24 h para endocardite com duração de 4 semanas.
1 g IV a cada 24h é recomendado para infecções gonocócicas disseminadas
1 – 2 g IV a cada 12 h para endocardite ou meningite por *Neisseria gonorrhoeae*. O tratamento dura de 10-14 dias para meningite e até 4 semanas para a endocardite.
0,5-1 g IV a cada 12-24 h para infecções do trato urinário.

Em casos de pacientes com falência renal, o ajuste da dose não se faz necessário, a não ser que exista uma disfunção hepática concomitante. Autores sugerem que não há necessidade de ajustar a dose se a mesma for igual ou menor que 2 g.

Em casos de pacientes submetidos à hemodiálise venovenosa contínua, recomenda-se uma dose empírica de manutenção de 125-175 mg a cada 12 h (para pacientes com clearance de creatinina \leq 10 mL/min). 1 g IV a cada 4 h é o suficiente para manter a concentração plasmática até a próxima sessão de hemodiálise. Para diálise peritoneal, recomenda-se 750 mg a cada 12 h.

Recomenda-se administrar 1 g em 50 mL de glicose 5% em tempo superior a 30 min (concentração final entre 10-40 mg/mL). Doses entre 1,5-2 g, se dadas por injeção direta, o tempo deve ser de 2-3 min.

3.REAÇÕES ADVERSAS

Distúrbios gastrintestinais, como diarreia, são os efeitos mais comuns; leucopenia, cefaléia, depressão, testes hepáticos e renais podem estar aumentados. Ainda pode haver dor e/ou flebite no local da aplicação.

Pseudotifite – anorexia, dor epigástrica, náusea e vômito – ocorre em maiores proporções quando Ceftriaxona é administrada em bolus em tempo de 3-5 min.

4.INTERAÇÕES

A mistura de Ceftriaxona, Vancomicina e Fluconazol é fisicamente incompatível. Quando houver a necessidade de serem administrados concomitantemente por infusão intermitente, recomenda-se administrar um a um, podendo utilizar-se da mesma via com a exigência de que a mesma seja lavada com líquido diluente compatível no intervalo entre as administrações.

Não é recomendado misturar Ceftriaxona com Labetalol.

CIPROFLOXACINO

É um agente antimicrobiano pertencente ao grupo das fluoroquinolonas. Possui atividade frente a vários patógenos gram positivos e negativos, inclusive contra cepas multirresistentes.

1.INDICAÇÕES

Para vários tipos de infecções, inclusive pelas causadas pelo Bacillus anthracis, uma “arma biológica” utilizada por bioterroristas.

2.POSOLOGIA

Infecções em ossos e articulações, trato respiratório inferior, pele e tecidos moles:

intensidade leve a moderada - 400 mg IV a cada 12 h;

severa a complicada - 400 mg IV a cada 8 h;

Neutropenia febril - empírico: 400 mg IV a cada 8 h, combinados com 50 mg/Kg de Piperacilina, 50 mg/Kg a cada 4 h, não excedendo 24 g/dia. A duração é de 7-14 dias.

Infecções intra-abdominais : 400 mg IV a cada 12h, associada a Metronidazol parenteral;

Prostatite bacteriana crônica, sinusite e septicemia: 400 mg IV a cada 12 h;

Infecções do trato respiratório inferior: leve-moderada - 400 mg IV a cada 12 h;

Severa – complicada – 400 mg IV a cada 8 h.*

Tularemia - 400 mg IV a cada 12 h por 10 dias;

Infecções no trato urinário: leve – moderada – 200 mg IV a cada 12h

Severa – complicada - 400 mg IV a cada 12 h.

* Ciprofloxacino deve ser um agente de segunda escolha para terapia contra pneumonia comunitária adquirida, devido à resistência que pode haver e/ou se desenvolver.

A administração deve ser feita através de infusão acima de 60 minutos, a uma concentração final de 1-2 mg/mL. Isso serve para diminuir o desconforto e a irritação venosa.

Para pacientes com insuficiência renal, as doses devem ser readequadas:

Clearance de Creatinina (mL/min)/(mL/seg)	Dose
5-29/0.08-0.48	200-400 mg - 18 to 24 h

3.REAÇÕES ADVERSAS

Podem ocorrer distúrbios gastrintestinais, convulsões, hematúria, reações anafiláticas, aumento das transaminases hepáticas e flebite.

Estudos demonstram que tendinite ou ruptura de tendão, efeitos no SNC, como alucinações, são efeitos que tendem ocorrer com mais freqüência em idosos.

4.INTERAÇÕES

Ciprofloxacino tem baixa solubilidade em pH alcalino. Portanto, pode ocorrer cristalúria se o pH urinário exceder 7,0.

Aminofilina ou Teofilina utilizadas concomitantemente com Ciprofloxacino, têm seu metabolismo hepático e clearance diminuídos. Provavelmente pela inibição competitiva pelos sítios de ligação no sistema Citocromo P450, resultando em aumento da $\frac{1}{2}$ vida de eliminação e da concentração sérica de Amino ou Teofilina, e, logo, aumentando o risco de toxicidade relativa às mesmas.

Ciprofloxacino quando administrada concomitantemente com Fenitoína, reduz em 34-80% a quantidade de fenitoína no plasma.

A administração de Varfarina com Ciprofloxacino potencializa o efeito anticoagulante da primeira e eleva o risco de hemorragia. Para tais casos, recomenda-se monitoramento da coagulação.

Ciprofloxacino é incompatível com Aminofilina, amoxicilina, Cefepima, Clindamicina, dexametasona, furosemida, heparina e fenitoína e deve ser administrada em via separada ou sozinha pela mesma via de acesso venoso.

NORFLOXACINO

Também é um antimicrobiano da classe das fluoroquinolonas.

1.INDICAÇÕES

Infecções não complicadas do trato urinário, gonorréia não complicada, diarréia e prostatite aguda e crônica.

2.POSOLOGIA

Diarréia infecciosa – 400 mg VO a cada 8 h por 5 dias. Dose máxima de 1,2 g/dia;

Gonorréia endocervical ou uretral – 800 mg VO em dose única;

Prostatite aguda e crônica – 400 mg VO a cada 12 h por 8 dias;

Infecções urinárias :complicadas (Escherichia coli, Klebsiella peuminiae oi Proteus mirabilis) – 400 mg VO a cada 12 h por 3 dias;

Não complicadas – 400 mg VO a cada 12 h por 7-10 dias.

A administração deve ser feita com um copo cheio de água e com o estomago vazio.

3.REAÇÕES ADVERSAS

Cristaluria tem sido relatada com o uso de 400 mg, duas vezes ao dia. Para evitar, a ingesta de líquidos deve ser suficiente para manter o volume da urina entre 1200 -1500 mL/dia em adultos, além de evitar alimentos e/ou medicamentos que deixem o pH urinário alcalino.

Norfloxacino é, especialmente, um inibidor competitivo com os AINES por ligações aos receptores GABAérgicos. O resultado dessa inibição por ambas as partes já resultou em casos relatados de convulsões. Logo, a administração concomitante de AINES com quinolonas pode aumentar o risco de estimulação do SNC e de ocorrerem convulsões.

Assim como a Ciprofloxacino, a Norfloxacino também aumenta os efeitos anticoagulantes da Varfarina.

Podem ocorrer distúrbios gastrintestinais, convulsões, hematúria, reações anafiláticas, aumento das transaminases hepáticas e flebite.

Estudos demonstram que tendinite ou ruptura de tendão, efeitos no SNC, como alucinações, são efeitos que tendem ocorrer com mais freqüência em idosos.

VANCOMICINA

É um antibiótico glicopeptideo tricíclico.

1.INDICAÇÕES

É a droga de escolha para tratamento de infecções severas devido a cepas meticilina resistentes de Staphylococcus aureus e coagulase negativa estafilococcica. É também a droga eleita para Corynebacterium jeikeium resistente e cepas multirresistentes de Staphylococcus pneumoniae. Usado em pacientes alérgicos a penicilinas ou cefalosporinas ou β lactâmicos.

2.POSOLOGIA

Para infecções por gram positivos – 7,5 mg/Kg ou 500 mg a cada 6 h, ou então, 15 mg/Kg ou 1 g a cada 12 h. a dose máxima é de 3-4 g/dia;

Meningite – 2-4 g divididos em 2 -4 doses iguais. Vancomicina tem pouca penetração no SNC.

A concentração máxima da solução para infusão não deve ultrapassar 5 mg/mL e taxa de infusão não deve exceder 10 mL/min. Administrar em tempo superior a 60 min.

Nota: após uma dose de ataque de 750-1000 mg mas não menos que 15 mg/Kg, pacientes com insuficiência renal podem necessitar de adequação da dose, que é feita seguindo a tabela abaixo. Contudo, o ajuste ideal das doses é dado pela concentração sérica de Vancomicina.

Clearance de Creatinina (mL/min)/(mL/seg)	Dose IV
> 80/1.33	Doses normais, sem ajuste
50–80/0.83–1.33	1 g - 1 to 3 dias
10–50/0.17–0.83	1 g - 3 to 7 dias
< 10/0.17	1 g - 7 to 14 dias

Pacientes fazendo hemodiálise devem receber 500 mg IV a cada 48-96 h.

3.REAÇÕES ADVERSAS

Hipotensão e rubor podem ocorrer devido a rápida taxa de infusão. Outras possíveis reações são eritema, urticária e prurido. Tromboflebite, febre, neutropenia , nefrotoxicidade e Síndrome do Homem Vermelho também podem ocorrer.

Pacientes idosos têm maior incidência de diminuição da função renal, propiciando excesso da concentração sérica. Por causa disso, os mesmos possuem maior risco de ototoxicidade (perda da audição) e nefrotoxicidade induzidas por Vancomicina.

Os sintomas que possivelmente indicam ototoxicidade, nefrotoxicidade e colite pseudomembranosa são: dores ou cólicas abdominais severas, sensibilidade abdominal, alteração da frequência da micção e o volume de urina, diarreia aquosa e severa, podendo ter sangue, sonolência, febre, aumento da sede, perda de apetite, diminuição da audição, náuseas, vômitos, zumbidos e tinidos nos ouvidos e fraqueza.

4.INTERAÇÕES

aminoglicosídeos, Anfotericina B, Acido Acetil Salicílico, Bacitracina, Ciclosporina, Furosemida, Polimixinas utilizadas associadas à Vancomicina ou durante o tratamento, podem aumentar o potencial de ototoxicidade e

nefrotoxicidade. A perda auditiva pode ser reversível, progressiva ou definitiva, sendo, normalmente, permanente.

Há relatos de agentes anestésicos ou Vecuronium causando hipotensão, Vancomicina dependente, e evidenciando depressão neuromuscular. Contudo, não há efeito significativo se a Vancomicina for administrada antes ou depois da indução. Recomenda-se administrar a por infusão de 60 min, antes da indução para minimizar os riscos de aumentar o potencial hipotensor e bloqueio neuromuscular.

Anti-histamínicos podem mascarar os sintomas de ototoxicidade, como tinnitus, vertigem e tontura.

Vancomicina pode aumentar os níveis séricos de uréia.

Vancomicina é incompatível com soluções alcalinas e pode precipitar com metais pesados. Incompatível com Aminofilina, Amobarbital, Aztreonam, Cloranfenicol, Clorotiazida, Dexametasona, Heparina, Meticilina, Fenobarbital e Bicarbonato de Sódio.

Não misturar com Albumina, Cefepima, Ceftazidima, Penicilina G, Piperacilina/Tazobactam. Administrar em locais separados.

SULFAMETOXAZOL/TRIMETOPRIMA

Trata-se de uma associação de antimicrobianos que possui ação sinérgica, pois permite o bloqueio seqüencial de duas enzimas bacterianas compreendidas na síntese de ácido fólico, essencial para a formação do DNA bacteriano.

1. INDICAÇÃO

Infecções do trato urinário, respiratório superior, diarreia infecciosa.

2. POSOLOGIA

Dose de Sulfametoxazol - mg	Dose de Trimetoprima - mg	Intervalo entre doses - h
10,0 - 12,5	2,0 - 2,5	6
13,3 - 16,7	2,7 - 3,3	8
20,0 - 25,0	4,0 - 5,0	12

Infundir em tempo superior a 60 -90 min. Evitar infusão in bolus e IM.

Pacientes com insuficiência renal, devem ter suas doses ajustadas.

O consumo de líquidos deve ser suficiente para manter um volume urinário de, pelo menos, 1200 mL/dia.

Clearance de Creatinina (mL/min)/(mL/seg)	Dose
>30/0.50	Dose usual para adultos
15–30/0.25–0.50	1/2 da dose usual
<15/0.25	Não se recomenda a administração desse medicamento

3.REAÇÕES ADVERSAS

Discrasia sangüínea, diarréia, pancreatite, nefrotoxicidade, urolitíase, hepatotoxicidade, reações de hipersensibilidade, rash cutâneo, necrose epidérmica tóxica, Síndrome de Steven Johnson. Pode ocorrer, ainda, depressão da medula óssea, acarretando plaquetopenia com ou sem púrpuras. Observa-se uma incidência maior de púrpuras em idosos que fazem uso de diuréticos tiazídicos concomitante ao uso de sulfametoxazol/Trimetoprima.

4.INTERAÇÕES

Anticoagulantes, anticonvulsivantes ou hipoglicemiantes orais competem pelo metabolismo e por sítios de ligação nas proteínas plasmáticas com Sulfametoxazol/Trimetoprima. Logo, aumentam, ou prolongam os efeitos e/ou a toxicidade da sulfa, se administrados concomitantemente.

Sulfametoxazol/Trimetoprima interage com medicamentos hepatotóxicos e pode ocorrer aumento da incidência de hepatotoxicidade se forem administrados juntos ou com intervalo muito pequeno entre eles.

Rifampicina pode aumentar a eliminação e diminuir, portanto, a $\frac{1}{2}$ vida de eliminação da associação em questão.

Diuréticos tiazídicos aumentam a incidência de trombocitopenia com púrpuras.

A administração concomitante de Sulfametoxazol/Trimetoprima diminui a eficácia dos antidepressivos tricíclicos

METRONIDAZOL

Trata-se de um antimicrobiano imidazólico sintético com atividade antiptozoária, além da antibacteriana.

1.INDICAÇÕES

Tratamento de infecções por anaeróbios, giardíase, abscessos hepáticos e disenteria amebiana. Tricomoníase, infecções por *Entamoeba histolytica*, vaginose bacteriana e rosácea.

2.POSOLOGIA

Para infecções por anaeróbios, recomenda-se uma dose de ataque de 15 mg/Kg IV, seguida por 7,5 mg/kg a cada 6 h por 7-10 dias. Infecções nos ossos e articulações, trato respiratório inferior e coração requerem um maior tempo de tratamento.

A dose máxima diária é de 4 g.

Antes, de administrar a droga, esta deve ser diluída em 250 mL de glicose 5% e , então, infundida acima de 1 h. Administrá-la sozinha. Injeções in bolus devem ser evitadas devido ao baixo pH (0,5-2,0).

Para pacientes com clearance de creatinina menor que 10 mL/min, a dose deve ser reduzida a 50% da dose prescrita.

3.REAÇÕES ADVERSAS

Diarréia, tontura, perda de apetite, náusea e vômito, além de leucopenia, convulsões e neuropatia periférica (ocorrida com o prolongamento da terapia). A urina pode ficar escurecida, porém não há significado clínico.

4.INTERAÇÕES

Metronidazol com Anticoagulantes, inibe o metabolismo enzimático dos últimos, por isso, é necessário controlar o tempo de protrombina em pacientes que fazem uso concomitante dessas drogas.

Cimetidina reduz o metabolismo hepático do Metronidazol.

Pode ocorrer diminuição do clearance de fenitoína e a concentração plasmática da mesma pode aumentar devido ao uso concomitante com Metronidazol.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS CONSULTADAS

[ASHP] American System Health Pharmacy. **Drug Information**. American Society of Health System Pharmacy; 2002

Micromedex – **Drug evaluation** [CD ROM]. Vol. 114. Colorado: Thomson Healthcare Corporate Headquarters; 2002.

Silva EU. Princípios gerais do uso de antimicrobianos. In: Starling CEF, Silva EU. **Controle de infecções hospitalares**. Belo Horizonte: Associação Mineira de Estudos e Controle de Infecções Hospitalares; 1998. v.5.

Trato DS. **Drug Interactions facts**. Saint Louis: Facts and Comparisons; 2002.

Tempo de Tratamento

Doença	Tempo de tratamento recomendado
Erisipela	Até 3 dias após desaparecimento do processo inflamatório
Septicemia	14 a 21 dias
Meningite meningocócica	No mínimo 7 dias
Meningite bacteriana	10 a 21 dias
Gastroenterite	3 a 5 dias
Tuberculose	6 meses
Complicações circulatórias periféricas (pé diabético)	10 a 14 dias casos complicados: 14 a 28 dias
Otite média aguda supurativa	10 a 14 dias casos leves: 5 a 7 dias
Endocardite infecciosa aguda	De acordo com o germe isolado e evolução clínica
Pneumonia e outras complicações pulmonares	10 a 14 dias
Amigdalite aguda	5 a 10 dias
Pancreatite aguda	7 a 14 dias
Úlcera de decúbito	14 a 28 dias
Celulite	Até 3 dias após desaparecimento do processo inflamatório
Piodermite	10 a 14 dias
Queimado	De acordo com o germe isolado e evolução clínica
Artrite piogênica	14 a 21 dias
ITU	7 dias não complicada: 3 a 5 dias
Síndrome nefrótica	14 dias
Pielonefrite	14 dias
Orquite	7 a 14 dias
Piotórax (Empiema pleural)	14 a 28 dias
Infecção intra-abdominal	7 a 14 dias

Observação: avaliar quadro clínico e laboratorial do paciente.

O tempo de tratamento deverá levar em conta o germe isolado, quando possível, e a evolução clínica do paciente, podendo o tempo de tratamento variar de um caso para outro.