

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
RESIDÊNCIA INTEGRADA MULTIPROFISSIONAL EM SAÚDE
PROGRAMA ADULTO CRÍTICO

Lara Peruzzolo Cargin

**AVALIAÇÃO DA ADEQUAÇÃO DE DOSE DE CEFEPIMA EM
PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA RENAL ADMITIDOS A UM
SERVIÇO DE EMERGÊNCIA DE UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO**

Porto Alegre
2018

Lara Peruzzolo Cargin

**AVALIAÇÃO DA ADEQUAÇÃO DE DOSE DE CEFEPIMA EM PACIENTES COM
INSUFICIÊNCIA RENAL ADMITIDOS A UM SERVIÇO DE EMERGÊNCIA DE UM
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO**

Trabalho de Conclusão apresentado à
Residência Integrada Multiprofissional em Saúde
do Hospital de Clínicas de Porto Alegre
como requisito parcial para obtenção do título de Especialista
pelo Programa Adulto Crítico

Orientador: Daniel Mendes da Silva

Porto Alegre
2018

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	4
1.1 APRESENTAÇÃO DO TEMA	4
1.2 JUSTIFICATIVA	4
1.3 QUESTÃO DE PESQUISA	5
2. REVISÃO DA LITERATURA	6
2.1 O SERVIÇO DE EMERGÊNCIA	6
2.1.1 O farmacêutico no Serviço de Emergência	7
2.2 PROGRAMAS DE <i>STEWARDSHIP</i> ANTIMICROBIANO	8
2.2.1 Programas de <i>Stewardship</i> Antimicrobiano nos Serviços de Emergência	9
2.2.2 A participação de farmacêuticos em Programas de <i>Stewardship</i> Antimicrobiano nos Serviços de Emergência	10
2.3 OTIMIZAÇÃO DE DOSE DE ANTIMICROBIANOS	11
2.3.1 Otimização de dose de antimicrobianos com base na função renal	12
2.3.2 O papel do farmacêutico na otimização de dose de antimicrobianos com base na função renal	13
2.4 CEFEPIMA	14
2.4.1 Neurotoxicidade induzida por cefepima	14
3. OBJETIVOS	17
3.1 GERAL	17
3.2 ESPECÍFICOS	17
4. ARTIGO CIENTÍFICO	18
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS	37
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	38
ANEXO A - Normas da Revista	43
ANEXO B - Carta de aceite Comitê de Ética	49

1. INTRODUÇÃO

1.1 APRESENTAÇÃO DO TEMA

Devido ao aumento da resistência bacteriana, antibióticos de amplo espectro são cada vez mais utilizados para o tratamento de infecções. O cefepima é um destes, uma cefalosporina de quarta geração frequentemente empregada no tratamento empírico de infecções nosocomiais. A excreção do cefepima é majoritariamente renal, 85% da droga é eliminada em sua forma inalterada pelos rins (MAXIPIME, 2013; BARLAM et al., 2016).

A neurotoxicidade é uma complicação associada ao uso de cefepima, caracteriza-se por diversos sintomas neurológicos, como confusão, rebaixamento do nível de consciência mioclonias e convulsões. Estudos prévios sugerem a insuficiência renal como o principal fator de risco para a neurotoxicidade induzida por cefepima, principalmente quando as doses não estão devidamente ajustadas (APPA et al., 2017; PAYNE et al., 2017).

Estratégias para promover o uso de doses adequadas de cefepima em pacientes com insuficiência renal devem ser enfatizadas, estas devem abranger todas as unidades hospitalares. Atenção especial vem sendo despendida à promoção do uso adequado nos serviços de emergência. Superlotação, incerteza diagnóstica e falta de conhecimento sobre o paciente, são situações comuns no serviço de emergência, e que tornam este ambiente propício a prescrições inadequadas de antibióticos, incluindo a cefepima, as quais comumente são continuadas nas demais unidades hospitalares e podem levar a danos ao paciente (ARRABAL-DURÁN et al., 2014; PULCINI, 2014; ASÍN-PRIETO; RODRÍGUEZ-GASCÓN; ISLA, 2015; TRINH; KLINKER, 2015; BARLAM et al., 2016; LOSIER et al., 2017).

1.2 JUSTIFICATIVA

A necessidade de ajuste de dose da cefepima de acordo com a função renal do paciente a fim de evitar a ocorrência de neurotoxicidade, bem como estratégias para promover o uso de doses adequadas estão bem descritas. Estudos que avaliam a adequação de dose de cefepima em pacientes com insuficiência renal no contexto de serviços de emergência são escassos na literatura publicada e avaliam uma pequena amostra que não pode ser considerada representativa desta população.

No Serviço de Emergência Adulto do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (EMA-HCPA) diariamente pacientes com múltiplas internações prévias e comorbidades, sendo a insuficiência renal uma delas, são admitidos para o tratamento de infecções. Muitos destes receberão tratamento com cefepima. A partir da impressão de que a cefepima é comumente prescrito em doses ou frequência inadequadas na EMA-HCPA, e considerando que estratégias podem ser empregadas a fim de corrigir tais inadequações já no início da terapia e assim evitar potenciais prejuízos aos pacientes, este estudo se justifica.

1.3 QUESTÃO DE PESQUISA

Doses adequadas de cefepima são prescritas a pacientes com insuficiência renal admitidos a EMA-HCPA?

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 O SERVIÇO DE EMERGÊNCIA

Os atuais serviços de emergência (SE) possuem suas origens na década de 50, quando começaram a ser estabelecidos nos Estados Unidos. Destinam-se a oferecer cuidados rápidos e de alta intensidade a lesões e doenças agudas que ameaçam a vida do paciente. Entretanto, em algumas situações também prestam cuidados de atenção primária para aqueles que nunca tiveram ou que haviam perdido seu vínculo com os serviços de saúde (INSTITUTE OF MEDICINE, 2007). Desta forma, os SE servem como porta de entrada para o cuidado hospitalar, prestando cuidados a populações de alto risco, como doentes em estado crítico, pacientes oncológicos e aqueles com múltiplas comorbidades. Estima-se que, anualmente, uma em cada três pessoas irá precisar de atendimento em um SE. (AWAD; COCCHIO; BRIDGEMAN, 2016).

Algumas situações são rotineiras neste serviço, como: superlotação, alta rotatividade de pacientes, interrupções frequentes, realização de tarefas simultâneas, pressão para atender pacientes rapidamente, descontinuidade no cuidado, falta de familiaridade com os pacientes e de informações sobre os mesmos, e a necessidade de tomada de decisões rápidas. Todas estas contribuem para a ocorrência de erros relacionados ao cuidado em saúde. Dentre estes erros estão aqueles relacionados aos medicamentos, que atingem até 60% dos pacientes atendidos no SE (FAIRBANKS et al., 2004; SARD et al., 2008; PATANWALA et al., 2011; LIFSHITZ et al., 2012).

É essencial que estratégias de prevenção de erros relacionados a medicamentos sejam adotadas, a fim de evitar danos a saúde do paciente, bem como o aumento de custos relacionados ao seu cuidado hospitalar (FAIRBANKS et al., 2004; INSTITUTE OF MEDICINE, 2007; BROWN et al., 2008; PATANWALA et al., 2011). A presença do farmacêutico no SE tem sido proposta como uma destas estratégias. A atuação deste profissional multiplica as barreiras de proteção ao paciente, reduzindo a chance de potenciais erros acontecerem e alcançarem o mesmo (INSTITUTE OF MEDICINE, 2000; DECLIFFORD et al., 2007; BROWN et al., 2008; ACQUISTO; HAYS, 2015; AWAD; COCCHIO; BRIDGEMAN, 2016).

2.1.1 O farmacêutico no Serviço de Emergência

Os farmacêuticos passaram a estar presentes nos SE a partir da década de 70. O aumento significativo no número de emergências que contavam com a presença deste profissional ocorreu somente a partir de 1999, após a divulgação de um relatório elaborado pelo Institute of Medicine, que identificou o SE como ambiente de alto risco para erros relacionados a medicamentos. Desde então, a atuação do farmacêutico neste ambiente também se transformou, as atividades que eram focadas apenas na distribuição, gestão do estoque e dos custos de medicamentos tornaram-se clínicas, centradas no paciente, e à beira do leito (INSTITUTE OF MEDICINE, 2000; ACQUISTO; HAYS, 2015).

Atualmente, farmacêuticos ligados ao SE estão envolvidos em diversas atividades, como: revisão de prescrições, otimização da terapia medicamentosa, participação na tomada de decisões clínicas durante *rounds*, participação em procedimentos que utilizam medicamentos de alto risco, manejo de sedação e analgesia, preparo de medicamentos, fornecimento de informações sobre medicamentos, identificação de problemas relacionados a medicamentos, monitoramento de terapias medicamentosas, obtenção de história medicamentosa, e participação em atividades de *Stewardship* antimicrobiano (EPPERT; REZNEK, 2011; PATANWALA et al., 2012; PROPER et al., 2015; DAVIS et al., 2016; ROMAN et al., 2018).

Evidencia-se que as diversas ações desenvolvidas pelo farmacêutico no SE estão fortemente relacionadas a prevenção de erros relacionados a medicamentos. Os principais erros identificados por farmacêuticos são referentes a subdose e sobredose, sendo os antimicrobianos, os fármacos que atuam no sistema nervoso central (SNC), e os anticoagulantes e trombolíticos as principais classes de fármacos envolvidas nestes erros. Como resultado desta atuação verifica-se a redução de eventos adversos e aumento na segurança no uso de medicamentos, o que contribui para a segurança do paciente, para a qualidade do cuidado em saúde, e evita aumento dos custos relacionados a internação (WYMORE et al., 2008; ROTHSCHILD et al., 2010; WEANT et al., 2010; EPPERT; REZNEK, 2011; PROPER et al., 2015; DAVIS et al., 2016, ROMAN et al., 2018).

2.2 PROGRAMAS DE *STEWARDSHIP* ANTIMICROBIANO

Infecções causadas por microorganismos resistentes têm sido reportadas em todo o mundo e estão associadas com piores desfechos clínicos, maior morbidade e mortalidade, além de contribuem para o aumento dos custos dos cuidados em saúde (TRINH; KLINKER, 2015; LOSIER et al., 2017). O aumento da resistência deve-se em parte ao uso abusivo e indevido de antimicrobianos, e é reconhecido como uma crescente ameaça à saúde, já que o surgimento de novos padrões de susceptibilidade ultrapassaram o desenvolvimento de novos antimicrobianos (LOSIER et al., 2017).

Em resposta a esta crescente resistência, o conceito de programa de *Stewardship* antimicrobiano (PSA) foi introduzido por Dale Gerding. Por consenso o programa é definido como: “conjunto de intervenções coordenadas destinadas a melhorar e mensurar o uso apropriado de agentes antimicrobianos, promovendo a seleção do regime ideal destes medicamentos, incluindo dosagem, duração da terapia e via de administração”. O programa objetiva, portanto, otimizar a terapia antimicrobiana a fim de aumentar a segurança dos pacientes, minimizar o uso inapropriado dos antimicrobianos, e prevenir o surgimento da resistência dos microorganismos (TRINH; KLINKER, 2015; BARLAM et al., 2016; PARENTE; MORTON, 2018).

Inicialmente os PSA foram implementados nas unidades de internação hospitalar e nas unidades de terapia intensiva. A expansão destes programas para outras áreas de cuidado em saúde, como os centros cirúrgicos ambulatoriais, os centros de diálise, as casas de longa permanência e os serviços de emergência é recomendada e vem ocorrendo gradualmente (TRINH; KLINKER, 2015; BARLAM et al., 2016).

Quatro recomendações principais são sugeridas para a implementação e atuação dos PSA, eles compreendem ações de intervenção, de otimização, diagnósticas, e de mensuração dos resultados. Ações de intervenção envolvem a necessidade de pré-autorizações para o uso de antimicrobianos, a revisão prospectiva das prescrições por Médicos Infectologistas ou farmacêuticos e *feedbacks* aos prescritores, a promoção de educação, e o desenvolvimento de protocolos institucionais para o uso de antimicrobianos. Ações de otimização incluem a otimização da terapia com base em princípios farmacocinéticos e farmacodinâmicos, a transição da via endovenosa (EV) para a via oral, a confirmação de alergias a antimicrobianos, e a redução do tempo de terapia. Ações relacionadas ao diagnóstico visam principalmente a aproximação entre o microbiologista e o prescritor, além do uso de testes rápidos. Por fim, a mensuração dos

resultados deve envolver o uso de antimicrobianos na forma de dias de terapia, o custo da terapia, e o impacto das diversas ações no desfecho clínico (BARLAM et al., 2016).

Os benefícios já verificados do PSA incluem melhores desfechos clínicos, redução nos eventos adversos, melhoria nas taxas de suscetibilidade antimicrobiana, e otimização do uso de recursos, com maior adesão a protocolos e menor tempo de tratamento e custo da terapia antimicrobiana (KAKI et al., 2011; OHL; ASHLEY, 2011; WAGNER et al., 2014; BARLAM et al., 2016; LOSIER et al., 2017).

2.2.1 Programas de *Stewardship* Antimicrobiano nos Serviços de Emergência

Infecções estão entre as principais causas de procura por atendimento de emergência. Estas resultam na prescrição de antimicrobianos, porém estima-se que cerca de metade destas prescrições são desnecessárias ou inapropriadas. A incerteza diagnóstica é a principal causa das prescrições desnecessárias. Já a necessidade da tomada de decisão rápida e a falta de informações sobre o histórico dos pacientes contribuem para as prescrições inapropriadas (MAY et al., 2013; DEMONCHY et al., 2014; LOSIER et al., 2017).

O impacto do uso de antimicrobianos nos SE vai muito além destes, já que as prescrições iniciadas nestes serviços rotineiramente são continuadas nas unidades de internação. Portanto, podem influenciar nas tendências de consumo de antimicrobianos e de resistência dos microrganismos na instituição. Desta forma, os SE são um importante alvo para a implementação de estratégias que buscam otimizar o uso destes medicamentos (MAY et al., 2013; PULCINI, 2014; BARLAM et al., 2016; BISHOP, 2016; DUMKOW; BEUSCHEL; BRANDT, 2017).

Algumas características dos SE impõem barreiras para a implementação de PSA nestas unidades, como a grande rotatividade de profissionais e pacientes, a variedade de condições atendidas, a incerteza diagnóstica, e a necessidade da rápida tomada de decisões (MAY et al., 2013). Apesar do reconhecimento e recomendação sobre a necessidade de implementação dos PSA nos SE, este ainda é um tópico negligenciado, e a combinação ideal dos recursos, intervenções e profissionais necessários para promover o uso apropriado de antimicrobianos neste serviço ainda é desconhecida (PULCINI, 2014).

Para o sucesso do programa as intervenções promovidas pelo PSA devem ser customizadas para as necessidades locais, comportamento dos prescritores, barreiras e recursos do SE (BARLAM et al., 2016). É importante considerar que no atendimento de emergência os

antimicrobianos de amplo espectro são muitas vezes os mais apropriados para o tratamento inicial de infecções ameaçadoras da vida, e portanto, garantir o tratamento empírico mais apropriado pode ser o principal foco dos PSA nestes serviços (MAY et al., 2013). Além disso, outras estratégias são citadas como indispensáveis para o sucesso dos PSA no SE, como o envolvimento multiprofissional, respeito a autonomia dos prescritores, integração ao fluxo de trabalho e disponibilidade para consultoria no momento da tomada de decisões (DEMONCHY et al., 2014; TRINH; KLINKER, 2015).

A implementação bem sucedida de intervenções nos SE já foi demonstrada, sendo a promoção de educação, o estabelecimento de protocolos institucionais e os *feedbacks* aos prescritores as estratégias mais descritas (LOSIER et al., 2017). As melhorias observadas envolveram a maior adesão a protocolos institucionais, o aumento da adequação das prescrição de antimicrobianos, a redução no uso de antimicrobianos, e os melhores desfechos clínicos (AKENROYE et al., 2013; JULIÁN-JIMÉNEZ et al., 2013; PERCIVAL et al., 2015).

2.2.2 A participação de farmacêuticos em Programas de *Stewardship* Antimicrobiano nos Serviços de Emergência

O sucesso dos PSAs depende de uma ação coordenada da equipe multiprofissional, já que cada membro tem o conhecimento único de sua expertise, o que fortalece a equipe. A participação dos farmacêuticos nestes programas é recomendada pela Infectious Disease Society of America, que sugere uma atuação de liderança, ao lado do Médico Infectologista (BARLAM et al., 2016).

O conhecimento deste profissional, sua boa interação multidisciplinar, seu envolvimento em comitês hospitalares, além de sua capacidade de assistir a todos os pacientes do serviço, o colocam em uma posição única para promover o uso adequado de antimicrobianos (BISHOP, 2016; PARENTE; MORTON, 2018). A contribuição do farmacêutico para o uso adequado de antimicrobianos ocorre através de diversas iniciativas, que variam de acordo com o nível de cuidado e os recursos disponíveis (BARLAM et al., 2016; LOSIER et al., 2017).

No SE foram relatadas atividades ligadas às quatro principais recomendações de implementação e atuação dos PSA. Dentre elas se destacam: a promoção da educação, o desenvolvimento de *guidelines* e protocolos institucionais, a revisão prospectiva das prescrições, os *feedbacks* aos prescritores, a promoção do escalonamento ou descalonamento do espectro e da descontinuação de terapias, a identificação de cobertura antimicrobiana

duplicada desnecessária, a adequação de doses com base em parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos, a promoção da implementação de testes de diagnóstico rápido, e a participação em comitês que avaliam os impactos das ações de PSA (BARLAM et al., 2016; BISHOP, 2016; PARENTE; MORTON, 2018).

Apesar de recente, a contribuição de farmacêuticos aos PSA nos SE já foi capaz de reduzir a duração de tratamento, o custo geral do cuidado, e os erros relacionados ao uso de antimicrobianos (DUNN et al., 2011).

2.3 OTIMIZAÇÃO DE DOSE DE ANTIMICROBIANOS

O uso de doses padronizadas de antimicrobianos pode resultar em concentrações subterapêuticas e falha terapêutica, bem como em concentrações supra terapêuticas, toxicidade e exposição desnecessária aos antimicrobianos. Ambas as situações contribuem para o desenvolvimento de resistência aos antimicrobianos e piores desfechos clínicos (ROBERTS; TACCONE; LIPMAN, 2015). A otimização de doses de antimicrobianos é uma estratégia que busca aprimorar o uso destes fármacos, e assim contribuir para a redução de efeitos adversos e da resistência bacteriana, e também para a manutenção do seu valor terapêutico (ASÍN-PRIETO; RODRÍGUEZ-GASCÓN; ISLA, 2015).

Doses terapêuticas de antimicrobianos, bem como a estimativa de parâmetros farmacocinéticos (PK), são geralmente determinados em voluntários saudáveis. No entanto, o hospedeiro de uma infecção nunca é saudável, mas sim um paciente que apresenta uma situação especial, na qual parâmetros PK, como a depuração renal, o volume de distribuição, e a ligação a proteínas plasmáticas podem estar alterados. Tais alterações podem influenciar na PK de antimicrobianos e por consequente o desfecho da terapia. Além disso, comumente doses terapêuticas não são estimadas considerando o tratamento de microorganismos resistentes. Portanto, alterações nas concentrações inibitórias mínimas de microrganismos resistentes representam uma alteração farmacodinâmica importante, e que pode influenciar na efetividade da terapia (ASÍN-PRIETO; RODRÍGUEZ-GASCÓN; ISLA, 2015; ROBERTS; TACCONE; LIPMAN, 2015).

A análise farmacocinética/farmacodinâmica (PK/PD) integra o conhecimento sobre os mecanismos envolvidos nas mudanças de concentração do antibiótico no organismo do paciente, ao conhecimento sobre os mecanismos envolvidos no efeito dos antimicrobianos junto

aos microrganismos alvo. Ademais, estuda as doses necessárias para aumentar a possibilidade de sucesso terapêutico, bem como para minimizar os efeitos adversos e surgimento de resistência. Desta forma, permite a seleção da dose ideal de cada antimicrobiano, considerando as particularidades do paciente e do processo infeccioso (ASÍN-PRIETO; RODRÍGUEZ-GASCÓN; ISLA, 2015; ROBERTS; TACCONE; LIPMAN, 2015).

A análise PK/PD visando a otimização de dose de antimicrobianos já permitiu o estabelecimento algumas práticas clínicas. Dentre elas o uso de infusões estendidas ou contínuas de beta-lactâmicos, bem como uso de doses de ataque para atingir rapidamente concentrações terapêuticas e posterior dose de manutenção definida a partir da função renal do paciente. Estas estratégias de otimização de dose foram capazes de melhorar taxas de cura clínica, minimizar a resistência antimicrobiana, e evitar a ocorrência de toxicidade (CUNHA; OPAL, 2018).

2.3.1 Otimização de dose de antimicrobianos com base na função renal

A depuração de diversos antimicrobianos, como beta-lactâmicos, glicopeptídeos, aminoglicosídeos dentre outros dependem de uma função renal normal, já que os rins são a principal via de eliminação destes. Alterações da função renal são comuns em pacientes hospedeiros de infecções e acarretam em modificações na PK dos antimicrobianos, já que sua depuração estará alterada (ONUFRAC; FORREST; GONZALEZ, 2016; LASTOURS, 2018).

A funcionalidade renal pode se apresentar aumentada, desta forma maior será a taxa de eliminação de antimicrobianos, e menores as concentrações destes no organismo. Por outro lado, uma função renal diminuída implica em menores taxas de eliminação dos antimicrobianos, e por conseguinte acúmulo e exposição desnecessária a maiores concentrações destes (ASÍN-PRIETO; RODRÍGUEZ-GASCÓN; ISLA, 2015; ONUFRAC; FORREST; GONZALEZ, 2016).

Atenção especial é dirigida a pacientes com função renal reduzida, já que apresentam alto risco de desenvolvimento de toxicidade relacionada a antimicrobianos, o que aumenta a morbidade e mortalidade destes, bem como eleva os custos relacionados ao seu cuidado. Portanto, o ajuste de dose de antimicrobianos em pacientes menor função renal deve ser enfatizado (FAHIMI; EMEMI; FAROKHI, 2012; LASTOURS, 2018).

De modo geral doses de ataque de antimicrobianos devem ser administradas a fim de que concentrações terapêuticas sejam alcançadas em um breve período de tempo. Posteriormente a dose de manutenção deve ser definida com base na função renal do paciente,

já que esta se relaciona bem com a taxa de eliminação de fármacos. Em geral, o ajuste da dose de antimicrobianos é realizado através de redução das doses, aumento do tempo de intervalo entre as doses, ou ambos (CUNHA; OPAL, 2018; LASTOURS, 2018). Não há definição sobre qual profissional deve conduzir o ajuste de dose de antimicrobianos, porém em diversos hospitais o farmacêutico é responsável por esta tarefa (BISHOP, 2016).

2.3.2 O papel do farmacêutico na otimização de dose de antimicrobianos com base na função renal

Farmacêuticos são considerados os principais promotores do uso adequado de antimicrobianos. Acredita-se que este profissional está em uma posição única para promover a otimização de dose de terapias antimicrobianas em acordo com a função renal do paciente, já que possui conhecimento farmacocinético e farmacodinâmico, treinamento clínico, e pode oferecer cuidados a todos os pacientes em sua unidade de atuação (BARLAM et al., 2016; BISHOP, 2016).

Estudos demonstram que a atuação do farmacêutico na promoção do ajuste de dose de antimicrobianos em pacientes com função renal diminuída é necessária. Isto se deve, especialmente, às grandes proporções de prescrições inadequadas encontradas, e aos prejuízos que estas podem provocar nos pacientes (ARRABAL-DURÁN et al., 2014; CABELLO-MURIEL et al., 2014). Ademais, estudos evidenciam que esta atividade do farmacêutico é capaz de reduzir a parcela de antimicrobianos prescritos em sobredose, e portanto aumentar a adequação das prescrições de pacientes com função renal reduzida (BERTSCHE et al., 2009; HASSAN et al., 2009; CABELLO-MURIEL et al., 2014; DEWITT et al., 2016). Finalmente, foi sugerido que a presença do farmacêutico na unidade e sua participação em *rounds* contribui para o aceite das recomendações de ajustes de dose pela equipe Médica e assim para maiores taxas de adequação das prescrições (BERTSCHE et al., 2009; HASSAN et al., 2009).

A orientação do farmacêutico sobre o correto ajuste de dose de antimicrobianos de acordo com a função renal reduzida do paciente contribui para redução dos efeitos adversos, redução dos custos terapêuticos e de internação, bem como redução do tempo de internação e da mortalidade, além de preservar a efetividade terapêutica (JIANG et al., 2014).

2.4 CEFEPIMA

A cefepima é uma cefalosporina de quarta geração, seu mecanismo de ação baseia-se na inibição da síntese da parede celular bacteriana. Possui amplo espectro de ação e tem grande estabilidade à hidrólise por β -lactamases, portanto torna-se bastante útil para o tratamento empírico de infecções graves em pacientes hospitalizados quando desconfia-se de microorganismos gram-positivos, *Enterobacteriaceae* e *Pseudomonas* como agentes etiológicos (HILAL-DANDAN; BRUNTON, 2015).

Este antimicrobiano está disponível para administração por via EV ou intramuscular. De forma geral, a dose recomendada para o adulto varia entre 1 a 2 gramas via EV a cada 8 ou 12 horas, dependendo do provável sítio e gravidade da infecção. Apresenta boas concentrações na urina, bile, vesícula biliar, fluído pustular e na mucosa brônquica, além de ter boa penetração no líquido cerebrospinal. Seu metabolismo é minimamente hepático, a excreção ocorre quase 100% por via renal, sendo 85% na forma de droga inalterada, portanto as doses devem ser ajustadas para pacientes com insuficiência renal (MAXIPIME, 2013; HILAL-DANDAN; BRUNTON, 2015).

Dentre suas indicações estão o tratamento das infecções intra-abdominais, do trato respiratório, de pele, do trato urinário, e neutropenia febril, além das indicações *off-label*, como meningite, osteomielite e infecções de pé diabético. De maneira geral a duração do tratamento varia entre 7 a 14 dias (BERBARI et al., 2015; HILAL-DANDAN; BRUNTON, 2015; TUNKEL et al., 2017).

Alguns eventos adversos foram reportados para este fármaco, como: reação de Coombs positiva, flebite, dor de cabeça, prurido, diarreia, náuseas, vômito, eosinofilia e febre, depressão da medula óssea e granulocitopenia, hipersensibilidade, e sintomas neurológicos (encefalopatia, afasia, mioclonia, convulsões e status epilepticus não convulsivo) (MAXIPIME, 2013; HILAL-DANDAN; BRUNTON, 2015).

2.4.1 Neurotoxicidade induzida por cefepima

Eventos adversos relacionados ao SNC, como a encefalopatia (*delirium*, confusão, coma), convulsões e status epilepticus não convulsivo, são reportados para as cefalosporinas, porém há evidências que a cefepima apresenta maior risco para a ocorrência destes (TANAKA

et al., 2013). Acredita-se que a fisiopatologia da neurotoxicidade causada pela cefepima está relacionada a inibição de receptores do ácido γ -aminobutírico (GABA), a qual se dá de maneira concentração-dependente (GRILL; MAGANTI, 2008).

A incidência idiopática de neurotoxicidade em pacientes em tratamento com cefepima foi estimada em cerca de 3% (GRILL; MAGANTI, 2011). Porém para pacientes com insuficiência renal tal incidência pode chegar a 15%. Casos reportados na literatura ocorreram majoritariamente em paciente com insuficiência renal (FUGATE et al., 2013; APPA et al., 2017). Tendo em vista que 85% da droga é eliminada em sua forma inalterada pelos rins, quando há disfunção renal a meia vida deste antimicrobiano pode aumentar de 2 para até 13 horas (MAXIPIME, 2013). Como resultado haverá elevação das concentrações séricas de cefepima, e portanto maior a fração livre da droga disponível para penetrar no SNC e possivelmente causar neurotoxicidade (GRILL; MAGANTI, 2008). Assim, torna-se necessário o ajuste de dose nestes pacientes (US FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2012; MAXIPIME, 2013). Já houveram relatos de neurotoxicidade em pacientes com insuficiência renal tratados com doses ajustadas de cefepima, porém estes são mais raros (GANGIREDDY; MITCHELL; COLEMAN, 2011; ISITAN; FERREE; HOHLER, 2017).

Além da insuficiência renal outros fatores são apontados como contribuintes para a ocorrência de neurotoxicidade quando em tratamento com cefepima, como idade avançada, distúrbios neurológicos pré-existent e uso de doses excessivas (MATTAPPALIL; MERGENHAGEN, 2014; APPA et al., 2017; PAYNE et al., 2017).

O tempo médio entre o início do tratamento com cefepima e a ocorrência dos primeiros sintomas é de 4 dias. Os principais sintomas reportados são rebaixamento do nível de consciência (47 a 80%), mioclonus (40 a 42%), confusão (42%), afasia (9 a 15%), convulsões (11 a 13%), status epilepticus não convulsivo (31%), agitação e desorientação (11% a 47%). A média de tempo entre os sintomas iniciais e o diagnóstico de neurotoxicidade é de 5 dias, isso pode ser devido ao fato de que os sintomas muitas vezes mimetizam o *delirium* ou a encefalopatia decorrente de outras causas. A realização de eletroencefalograma auxilia no diagnóstico, estima-se que em 81% dos casos diagnosticados este exame é realizado, sendo a ocorrência de ondas trifásicas indicativas de encefalopatia metabólica tóxica o padrão reportado mais frequentemente (APPA et al., 2017; PAYNE et al., 2017).

As medidas para reversão da neurotoxicidade incluem interrupção do tratamento, redução da dose, uso de uma ou mais drogas anticonvulsivantes, e realização de hemodiálise. A resolução dos sintomas ocorre em média 2 dias após a instituição de medidas, sendo este

tempo inferior quando a medida instituída foi a hemodiálise. Considera-se o reconhecimento rápido da neurotoxicidade induzida por cefepima fundamental, pois somente a adoção de medidas permite a reversão completa do quadro e previne maior morbidade e mortalidade (APPA et al., 2017; PAYNE et al., 2017).

A ocorrência de neurotoxicidade e convulsões em decorrência do mau ajuste da cefepima de acordo com a função renal já foi estudada em unidades de internação e em unidades de terapia intensiva, porém estudos semelhantes em SE não estão disponíveis (FUGATE et al., 2013).

3. OBJETIVOS

3.1 GERAL

- Verificar a adequação de dose da terapia antimicrobiana com cefepima em pacientes com insuficiência renal admitidos a EMA-HCPA.

3.2 ESPECÍFICOS

- Quantificar as recomendações realizadas a fim de promover o ajuste de dose de cefepima para a função renal dos pacientes e verificar as origens destas;
- Quantificar os ajustes de dose de cefepima para a função renal dos pacientes realizados pela equipe médica, e verificar se foram decorrentes ou não de recomendações;
- Quantificar relatos de ocorrência de neurotoxicidade nos pacientes que iniciaram terapia antimicrobiana com cefepima na EMA-HCPA;
- Verificar possibilidades de melhoria da atuação do farmacêutico na promoção de ajustes de dose da terapia antimicrobiana com cefepima.

4. ARTIGO CIENTÍFICO

As sessões “MÉTODOS”, “RESULTADOS” e “DISCUSSÃO” apresentam-se na forma de manuscrito elaborado em acordo com as normas exigidas pelo periódico *International Journal of Pharmacy Practice* para *original research papers*.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Doses inadequadas de cefepima em pacientes com insuficiência renal admitidos a EMA-HCPA foram frequentes. Recomendações feitas por farmacêuticos e por médicos infectologistas do Comitê de Controle de Infecção Hospitalar a fim de promover ajustes destas doses foram efetivas. Desta forma, ações multiprofissionais devem ser fortalecidas, já que podem prevenir a ocorrência de neurotoxicidade induzida por cefepima, e assim contribuir para o melhor cuidado do paciente, além de evitar que ocorra acréscimo à carga de trabalho da equipe de enfermagem e aos custos da internação.

Alguns casos de neurotoxicidade decorrente do uso de cefepima foram verificados, porém, estes casos parecem estar subestimados. Ações que busquem melhorar a conscientização sobre a neurotoxicidade induzida por cefepima e aprimorar seu diagnóstico, a fim de evitar que estes casos passem despercebidos, devem ser estudadas e implementadas, visto que o diagnóstico permite a tomada de medidas para o tratamento dos sintomas neurológicos, e portanto melhora o cuidado do paciente.

Apesar de efetivas, as ações multiprofissionais verificadas neste estudo não foram capazes de atingir todos os pacientes com insuficiência renal que estavam recebendo doses inadequadas de cefepima. Isto representa uma grande oportunidade para a atuação farmacêutica na promoção de ajustes de dose ainda no princípio do tratamento. Além disso, indica que estratégias adicionais para tornar a promoção de ajustes de dose mais eficaz devem ser adotadas na EMA-HCPA, como: o desenvolvimento de um guia de ajuste de dose para a função renal através da colaboração entre Médicos Infectologistas e farmacêuticos, a implementação de um programa conduzido por farmacêuticos de monitoramento para pacientes com insuficiência renal em uso de cefepima, e a inclusão de alertas na prescrição sobre a necessidade de ajuste da dose em acordo com a função renal do paciente.

Estudos adicionais, envolvendo outras unidades hospitalares, bem como outros antibióticos são necessários a fim de verificar quais estratégias são mais relevantes, quais podem ser desenvolvidas e se serão aplicáveis a rotina do HCPA.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ACQUISTO, N. M.; HAYS, D. P.. Emergency medicine pharmacy: Still a new clinical frontier. **American Journal Of Health-system Pharmacy**, v. 72, n. 23, p.2092-2096, nov. 2015.

APPA, A. A. et al. Characterizing Cefepime Neurotoxicity: A Systematic Review. **Open Forum Infectious Diseases**, v. 4, n. 4, eCollection, 2017.

ARRABAL-DURÁN, P. et al. Intervenciones farmacéuticas en las prescripciones de pacientes ingresados con insuficiencia renal crónica. **Nefrología**, n. 34, p. 710-715, out. 2014.

ASÍN-PRIETO, E.; RODRÍGUEZ-GASCÓN, A.; ISLA, A. Applications of the pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) analysis of antimicrobial agents. **Journal Of Infection And Chemotherapy**, v. 21, n. 5, p.319-329, mai 2015.

AKENROYE, A. T. et al. Impact of a Bronchiolitis Guideline on ED Resource Use and Cost: A Segmented Time-Series Analysis. **Pediatrics**, v. 133, n. 1, p.e227-e234, dez. 2013.

AWAD, N.; COCCHIO, C.; BRIDGEMAN, P. Clinical Pharmacists Are Essential to the Care of Patients in the Emergency Department. **Annals Of Emergency Medicine**, v. 3, n. 68, p.392-393, set. 2016.

BARLAM, T. F. et al. Implementing an Antibiotic Stewardship Program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. **Clinical Infectious Diseases**, v. 62, n. 10, p.e51-e77, abr. 2016.

BERBARI, E. F. et al. 2015 Infectious Diseases Society of America (IDSA) Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Native Vertebral Osteomyelitis in Adults. **Clinical Infectious Diseases**, v. 61, n. 6, p.26-46, 29 jul. 2015.

BERTSCHE, T. et al. Pro-active provision of drug information as a technique to address overdosing in intensive-care patients with renal insufficiency. **European Journal Of Clinical Pharmacology**, v. 65, n. 8, p. 823-829, mar. 2009

BISHOP, B. M. Antimicrobial Stewardship in the Emergency Department: Challenges, Opportunities, and a Call to Action for Pharmacists. **Journal Of Pharmacy Practice**, v. 29, n. 6, p.556-563, jul. 2016.

BROWN, J. N. et al. Effect of pharmacists on medication errors in an emergency department. **American Journal Of Health-system Pharmacy**, v. 65, n. 4, p.330-333, fev. 2008.

CABELLO-MURIEL, A. et al. Effectiveness of pharmacist intervention in patients with chronic kidney disease. **International Journal Of Clinical Pharmacy**, v. 36, n. 5, p. 896-903, ago. 2014.

CUNHA, C. B.; OPAL, S. M.. Antibiotic Stewardship. **Medical Clinics Of North America**, v. 102, n. 5, p.831-843, set. 2018.

DAVIS, L. C. et al. Pharmacist-driven antimicrobial optimization in the emergency department. **American Journal Of Health-system Pharmacy**, v. 73, n. 1, p.49-56, fev. 2016.

DECLIFFORD, J. et al. Impact of an Emergency Department Pharmacist on Prescribing Errors in an Australian Hospital. **Journal Of Pharmacy Practice And Research**, v. 37, n. 4, p. 284-286, dez. 2007.

DEMONCHY, E. et al. Impact of a computerized decision support system on compliance with guidelines on antibiotics prescribed for urinary tract infections in emergency departments: a multicentre prospective before-and-after controlled interventional study. **Journal Of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 69, n. 10, p. 2857-2863, jun. 2014.

DEWITT, K. M. et al. Impact of an emergency medicine pharmacist on antibiotic dosing adjustment. **The American Journal Of Emergency Medicine**, v. 34, n. 6, p. 980-984, jun. 2016.

DUMKOW, L. E.; BEUSCHEL, T. S.; BRANDT, K. L.. Expanding Antimicrobial Stewardship to Urgent Care Centers Through a Pharmacist-Led Culture Follow-up Program. **Infectious Diseases And Therapy**, v. 6, n. 3, p.453-459, ago. 2017.

DUNN, K. et al. Implementing a pharmacist-led sequential antimicrobial therapy strategy: a controlled before-and-after study. **International Journal Of Clinical Pharmacy**, v. 33, n. 2, p. 208-214, jan. 2011.

EPPERT, H. D.; REZNEK, A. J.. ASHP Guidelines on Emergency Medicine Pharmacist Services. **American Journal Of Health-system Pharmacy**, v. 68, n. 23, p.81-95, nov. 2011.

FAHIMI, F.; EMEMI, S.; FAROKHI, F. R. The rate of antibiotic dosage adjustment in renal dysfunction. **Iranian Journal of Pharmaceutical Research**, v. 11, n. 1, p. 157-161, 2012.

FAIRBANKS, R. J. et al. Clinical pharmacy services in an emergency department. **American Journal Of Health-system Pharmacy**, v. 9, n. 61, p.934-937, mai 2004.

FUGATE, J. E. et al. Cefepime neurotoxicity in the intensive care unit: a cause of severe, underappreciated encephalopathy. **Critical Care**, v. 17, n. 6, R264, 2013.

GANGIREDDY, V. G. R.; MITCHELL, L. C.; COLEMAN, T. Cefepime neurotoxicity despite renal adjusted dosing. **Scandinavian Journal Of Infectious Diseases**, v. 43, n. 10, p.827-829, mai 2011.

GRILL, M. F.; MAGANTI, R. Cephalosporin-Induced Neurotoxicity: Clinical Manifestations, Potential Pathogenic Mechanisms, and the Role of Electroencephalographic Monitoring. **Annals Of Pharmacotherapy**, v. 42, n. 12, p.1843-1850, nov. 2008.

GRILL, M. F.; MAGANTI, R. K.. Neurotoxic effects associated with antibiotic use: management considerations. **British Journal Of Clinical Pharmacology**, v. 72, n. 3, p.381-393, ago. 2011.

HASSAN, Y. et al. Impact of a Renal Drug Dosing Service on Dose Adjustment in Hospitalized Patients with Chronic Kidney Disease. **Annals Of Pharmacotherapy**, v. 43, n. 10, p.1598-1605, set. 2009.

HILAL-DANDAN, R.; BRUNTON, L. L.. Penicilinas, cefalosporinas e outros antibióticos β -lactâmicos. In: **Manual de Farmacologia e Terapêutica de Goodman & Gilman**. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2015. Cap. 53. p. 894-912.

Institute of Medicine. **Hospital-Based Emergency Care: At the Breaking Point**. Washington, DC: The National Academies Press, 2007. Disponível em: <<https://doi.org/10.17226/11621>> Acesso em: 01 out. 2017.

Institute of Medicine. **To err is human: building a safer health system**. Washington, DC: The National Academies Press, 2000. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK225182/>> Acesso em: 01 out. 2017.

ISITAN, C.; FERREE, A.; HOHLER, A. D. Cefepime induced neurotoxicity: A case series and review of the literature. **Eneurologicalsci**, v. 8, p. 40-43, set. 2017.

JIANG, S. et al. Effectiveness of pharmacist dosing adjustment for critically ill patients receiving continuous renal replacement therapy: a comparative study. **Therapeutics And Clinical Risk Management**, v. 10, p.405-412, jun. 2014.

JULIÁN-JIMÉNEZ, A. et al. Mejora del manejo de la neumonía adquirida en la comunidad en el servicio de urgencias. **Archivos de Bronconeumología**, v. 49, n. 6, p.230-240, jun. 2013.

KAKI, R. et al. Impact of antimicrobial stewardship in critical care: a systematic review. **Journal Of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 66, n. 6, p.1223-1230, abr. 2011.

LASTOURS, V. de. Faut-il proposer une adaptation posologique lors d'une antibiothérapie ? **La Revue de Médecine Interne**, v. 39, n. 3, p.171-177, mar. 2018.

LIFSHITZ, A. E. et al. Medication prescribing errors in the prehospital setting and in the ED. **The American Journal Of Emergency Medicine**, v. 30, n. 5, p.726-731, jun. 2012.

LOSIER, M. et al. A Systematic Review of Antimicrobial Stewardship Interventions in the Emergency Department. **Annals Of Pharmacotherapy**, v. 51, n. 9, p.774-790, 24 mai 2017.

MAY, L. et al. A Call to Action for Antimicrobial Stewardship in the Emergency Department: Approaches and Strategies. **Annals Of Emergency Medicine**, v. 62, n. 1, p.69-77, jul. 2013.

MATTAPPALIL, A.; MERGENHAGEN, K. A.. Neurotoxicity with Antimicrobials in the Elderly: A Review. **Clinical Therapeutics**, v. 36, n. 11, p.1489-1511, nov. 2014.

MAXIPIME: Hidrocloro de cefepime para injeção intravenosa e/ou intramuscular. Hospira, 2013. Bula de medicamento,

OHL, C. A.; ASHLEY, E. S. D. Antimicrobial Stewardship Programs in Community Hospitals: The Evidence Base and Case Studies. **Clinical Infectious Diseases**, v. 53, n. 1, p.23-28, 15 ago. 2011.

ONUFRAC, N. J.; FORREST, A.; GONZALEZ, D. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Principles of Anti-infective Dosing. **Clinical Therapeutics**, v. 38, n. 9, p.1930-1947, set. 2016.

PARENTE, D. M.; MORTON, J. Role of the Pharmacist in Antimicrobial Stewardship. **Medical Clinics Of North America**, v. 102, n. 5, p.929-936, set. 2018.

PATANWALA, A. E. et al. A Prospective, Multicenter Study of Pharmacist Activities Resulting in Medication Error Interception in the Emergency Department. **Annals Of Emergency Medicine**, v. 59, n. 5, p.369-373, maio 2012.

PATANWALA, A. E. et al. Severity and probability of harm of medication errors intercepted by an emergency department pharmacist. **International Journal Of Pharmacy Practice**, v. 19, n. 5, p.358-362, abr. 2011.

PAYNE, L. E. et al. Cefepime-induced neurotoxicity: a systematic review. **Critical Care**, v. 21, n. 1, p.1-8, nov. 2017.

PERCIVAL, K; M. et al. Impact of an antimicrobial stewardship intervention on urinary tract infection treatment in the ED. **The American Journal Of Emergency Medicine**, v. 33, n. 9, p.1129-1133, set. 2015.

PROPER, J. S. et al. Impact of clinical pharmacists in the emergency department of an Australian public hospital: A before and after study. **Emergency Medicine Australasia**, v. 27, n. 3, p.232-238, mar. 2015.

PULCINI, C. Antimicrobial stewardship in emergency departments: a neglected topic. **Emergency Medicine Journal**, v. 32, n. 7, p.506-506, out. 2014.

ROBERTS, J. A.; TACCONE, F. S.; LIPMAN, J. Understanding PK/PD. **Intensive Care Medicine**, v. 42, n. 11, p.1797-1800, set. 2015.

ROMAN, C. et al. Roles of the emergency medicine pharmacist: A systematic review. **American Journal Of Health-system Pharmacy**, v. 75, n. 11, p.796-806, mai 2018.

ROTHSCHILD, J. M. et al. Medication Errors Recovered by Emergency Department Pharmacists. **Annals Of Emergency Medicine**, v. 55, n. 6, p.513-521, jun. 2010.

SARD, B. E. et al. Retrospective Evaluation of a Computerized Physician Order Entry Adaptation to Prevent Prescribing Errors in a Pediatric Emergency Department. **Pediatrics**, v. 122, n. 4, p.782-787, out. 2008.

TANAKA, A. et al. Comparison of the prevalence of convulsions associated with the use of cefepime and meropenem. **International Journal Of Clinical Pharmacy**, v. 35, n. 5, p.683-687, jun. 2013.

TRINH, T. D.; KLINKER, K. P. Antimicrobial Stewardship in the Emergency Department. **Infectious Diseases And Therapy**, v. 4, n. 1, p.39-50, set. 2015.

TUNKEL, A. R. et al. 2017 Infectious Diseases Society of America's Clinical Practice Guidelines for Healthcare-Associated Ventriculitis and Meningitis*. **Clinical Infectious Diseases**, v. 64, n. 6, p.e34-e65, fev. 2017.

WAGNER, B. et al. Antimicrobial Stewardship Programs in Inpatient Hospital Settings: A Systematic Review. **Infection Control & Hospital Epidemiology**, v. 35, n. 10, p.1209-1228, out. 2014.

WEANT, K. A. et al. Effect of emergency medicine pharmacists on medication-error reporting in an emergency department. **American Journal Of Health-system Pharmacy**, v. 67, n. 21, p.1851-1855, out. 2010.

WYMORE, E. S. et al. Clinical pharmacist's daily role in the emergency department of a community hospital. **American Journal Of Health-system Pharmacy**, v. 65, n. 5, p.395-399, mar. 2008.

ANEXO A - Normas da Revista



Edited By: Christine Bond, University of Aberdeen, UK

Online ISSN:2042-7174

© Royal Pharmaceutical Society

Author Guidelines

Manuscript Preparation

General guidelines

- All contributing authors of a manuscript should include their full name, affiliation, postal address, telephone and email address on the title page of the manuscript. A brief description of contributions should also be listed per author. Anyone who has contributed to the manuscript but does not qualify as an author should appear as an acknowledgement on the title page. One author should be identified as the corresponding author.
- For all manuscripts non-discriminatory (inclusive) language should be used.
- Authors are urged to be succinct, to use the minimum number of tables and figures necessary and to avoid repetition of information between these two media. Given the competition for space within the journal, the length of submission in relation to its likely contribution will be taken into account with regard to acceptability. Guidelines on length are provided below.
- The pages and lines of the manuscript must be numbered.
- The word count (excluding references and the word count of the abstract) should be included on the title page of the manuscript.

Ethical guidelines

- Authors should supply a conflict of interest statement with their submitted manuscript, detailing any financial or personal relationships that may bias their work, or a declaration that they have no conflicts of interest to disclose.
- Original research studies involving animals or human volunteers must include details of ethical approval. This should include:
 - (a) the name of the Institutional Review Board or Ethics Committee that approved the study and all protocols
 - (b) the date of this approval and
 - (c) the number of the certification or document which verified approval of the study.
- If you have not needed to seek ethical approval for the work, we also require the reason for this. Papers that do not comply with internationally accepted ethical criteria will not be accepted for publication.
- Identifying details of patients and study participants should be omitted. If identifying information is essential for scientific purposes, or if there is any doubt about the adequacy of the anonymity protection used, the patient (or parent/guardian) must give written

informed consent for publication. Authors should provide this statement of informed consent upon submission of the manuscript.

- Authors are requested to follow standard reporting guidelines when reporting their studies. For example manuscripts reporting randomised controlled trials must be written in accordance with the CONSORT Statement, and systematic reviews must be written in accordance with the PRISMA guidelines. Guidelines for other study designs can be found on the EQUATOR network (<http://www.equator-network.org/>). Please complete and submit checklists and flow charts together with your articles. Checklists should be submitted as a supplementary file, and flowcharts as a figure.

Further information can be found in our Ethical Guidelines document.

This journal is a member of, and subscribes to the principles of, the Committee on Publication Ethics (COPE).

Language

Manuscripts are accepted only in English (British English). Authors whose first language is not English are recommended to ask a native speaker to proofread their manuscript before submission. Alternatively, a pre-acceptance Editing Service (comprising English language editing, translation services, manuscript formatting and figure preparation) is available and can provide you with expert help to ensure your manuscript is ready for submission. All services are paid for and arranged by the Author, and use of one of these services does not guarantee acceptance or preference for publication.

Original research papers

Original research papers should not exceed 3000 words. Manuscripts should be written in the passive voice.

Abstract

- Structured abstracts are required for all papers and should include objectives, methods, key findings and conclusions.
- Approximate length: 250 words

Keywords

No more than 5 keywords should be supplied for all papers.

Introduction

- An introduction should provide a background to the study (appropriate for an international audience) and should clearly state the specific aims of the study. Please ensure that any abbreviations and all symbols used in equations are fully defined.
- Approximate length: 500-1000 words

Methods

- This section should describe the materials and methods used in sufficient detail to allow the study to be replicated. Please include details of ethical approval in this section.
- Approximate length: 500 - 1000 words

Results

- This section should provide detailed response rates. It is essential to include statistical analyses or other indicators to enable assessment of the variance of replicates of the experiments. Data should not be repeated in figures and tables.
- Approximate length: 700 - 1000 words

Discussion

- The discussion should start with a short sharp paragraph summarising the main findings of the study.
- Followed by a critique of the strengths and limitations of the research.
- The full results should then be discussed in the context of international published literature and the contribution made to the field.
- Any policy, practice and research implications (if any) should be included.
- Approximate length: 700 - 1000 words

Conclusions

- A brief conclusions section should summarise the salient findings of the study. Authors are strongly advised to emphasise the contribution made to the field by their study in this section.
- Approximate length: 150 - 250 words

Tables

- Please keep the number of tables to a minimum.
- Tables should be numbered consecutively (Table 1, Table 2 etc) and each table must start on a separate page at the end of the manuscript.
- Each table must have a title. Each table legend, in paragraph form, should briefly describe the content and define any abbreviations used. If values are cited in a table, the unit of measurement must be stated.
- Tables should not be ruled.

Figures

- Please keep the number of figures to a minimum.
- Each figure must have a title. Each figure legend, in paragraph form, should briefly describe the content and define any abbreviations used. If values are cited in a figure, the unit of measurement must be stated. Graphs must have clearly labelled axes. A key may be included if appropriate.
- It is in the author's interest to provide the highest quality figure format possible. Please be sure that all imported scanned material is scanned at the appropriate resolution: 1200 dpi for line art, 600 dpi for grayscale and 300 dpi for colour.
- Files should be saved as one of the following formats: TIFF (tagged image file format), PostScript or EPS (encapsulated PostScript), and should contain all the necessary font information and the source file of the application (e.g. CorelDraw/Mac, CorelDraw/PC).
- Figures must be saved separate to text. Please do not embed figures in the paper file. The manuscript should indicate the position of the figures (e.g. see Figure 1) and all figures should be numbered consecutively in the order in which they appear in the paper. In multi-part figures, each part should be labelled (e.g. Figure 1(a), Figure 1(b)). The filename for a graphic should be descriptive of the graphic, e.g. Figure1, Figure2a.

- There are a limited number of colour pages within the journal's annual page allowance. Authors should restrict their use of colour to situations where it is necessary on scientific, and not merely cosmetic, grounds. Authors of accepted papers who propose publishing figures in colour in the print version should consult the Production Editor at proof stage to agree on an appropriate number of colour pages. The decision of the Publisher is final.

Authors, Acknowledgements and Funding

- Funding acknowledgements should be written in the following form: "This work was supported by the Medical Research Council [grant number xxx]"
- If the research has not been funded by any specific project grant, please include the statement: "This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors"
- Authors must adhere to the ICMJE definition of authorship http://www.icmje.org/ethical_1author.html and include on the Title Page a brief description of all contributions to the manuscript. Authors of research papers should state whether they had complete access to the study data that support the publication. Please note: Contributors who do not qualify as authors should also be listed and their particular contribution described. This information should appear as an acknowledgement on the Title Page.

References

- References in the text are cited sequentially by number. All citations in the text must appear in the reference list and vice versa. The only exceptions to this are manuscripts not yet in press or published online, papers reported at meetings, or personal communications – these should be cited only in the text, not as a formal reference. Authors should get permission from the source to cite personal communications or unpublished work.
- At the end of the manuscript, references should be listed in numerical order as they appear in the text. Serial titles should be abbreviated in accordance with the standard approved abbreviations used by PubMed or BIOSIS. One-word titles are never abbreviated. Article identifiers, such as the Digital Object Identifier (DOI) or PubMed Unique Identifier (PMID), may be included as appropriate. State the references according to the format of the following examples:

Journal references

Authors are required to archive any web references before citing them using WebCite® technology (<http://www.webcitation.org>). This is an entirely free service that ensures that cited webmaterial will remain available to readers in the future.

One author:

Szeto HH. Simultaneous determination of meperidine and normeperidine in biofluids. *J Chromatogr* 1976; 125: 503–510.

Two authors:

Vu-Duc T, Vernay A. Simultaneous detection and quantitation of O6-monoacetylmorphine, morphine and codeine in urine by gas chromatography with nitrogen specific and/or flame ionization detection. *Biomed Chromatogr* 1990; 4(2): 65–69.

Three or more authors:

Huestis MA et al. Monitoring opiate use in substance abuse treatment patients with sweat and urine drug testing. *J Anal Toxicol* 2000; 4(Suppl.3): 509–521.

Article in press:

Ladines CA et al. Impaired renal D1-like and D2-like dopamine receptor interaction in the spontaneously hypertensive rat. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2008 (in press).

Electronic publication ahead of print:

Teeuwen PHE. Doppler-guided intra-operative fluid management during major abdominal surgery: a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract* (accessed 21 November 2007, epub ahead of print).

Online serial:

Margolis PA et al. From concept to application: the impact of a community-wide intervention to improve the delivery of preventive services to children. *Pediatrics* [online] 2001; 108:e42. www.pediatrics.org/cgi/content/full/108/3/e42 (accessed 20 September 2001).

Corporate author:

The Cardiac Society of Australia and New Zealand . Clinical exercise stress testing. Safety and performance guidelines. *Med J Aust* 1996; 164: 282–284.

Anonymous author:

Anon. Coffee drinking and cancer of the pancreas. *BMJ* 1981; 283: 628.

Author with prefix and/or suffix in their name:

Humphreys Jnr, Sir Robert and Adams T. Reference style in the modern age. *J Bib Cit* 2008; 1: 1–10.

Article not in English:

Sokolov S et al. [Studies of neurotropic activity of new compounds isolated from *Rhodiola rosea* L.] *Khim Farm Zh* 1985; 19: 1367–1371 [in Russian].

Book references

Book by a single author or group of authors working together as a single author:

Cole MD, Caddy B. *The Analysis of Drugs of Abuse: An instruction manual*, 2nd edn. New York : Ellis Horwood, 1995.

An edited book:

Hoepfner E et al. eds. *Fiedler Encyclopedia of Excipients for Pharmaceuticals, Cosmetics and Related Areas*, 5th edn. Aulendorf: Editio Cantor Verlag, 2002.

An article in an edited book:

Sanders PA. Aerosol packaging of pharmaceuticals. In: Banker GS, Rhodes CT , eds. *Modern Pharmaceuticals*. New York : Marcel Dekker, 1979: 591–626.

A book in a series:

Scott RPW. Chromatographic Detectors – *Design, Function, and Operation*. Chromatographic Science Series, 73, Cazes J, ed. New York : Mercel Dekker, 1966.

Other references

Article in conference proceedings:

Dumasia MC et al. LC/MS analysis of intact steroid conjugates: a preliminary study on the quantification of testosterone sulphate in equine urine. In: Auer DE, Houghton E, eds.

Proceedings of the 11th International Conference of Racing Analysts and Veterinarians.
Newmarket : R & W Publications (Newmarket), 1966: 188–194.

Standard:

ISO 9002. *Quality Systems – Model for Quality Assurance in Production, Installation and Servicing Quality Management System.* Geneva : ISO, 1994.

Offline database or publication:

Dictionary of Natural Products. CD-ROM. London : Chapman & Hall/CRC, 2003.

Milazzo S et al. Laetrile treatment for cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, issue 2. London : Macmillan, 2006.

Dissertation:

Youssef NM . School adjustment of children with congenital heart disease. Pittsburgh , Pennsylvania : University of Pittsburgh , 1988 (dissertation).

ANEXO B - Carta de aceite Comitê de Ética



HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação

Histórico do Projeto

Projeto

2017/0625 - IMPACTO DA ATUAÇÃO FARMACÊUTICA NO AJUSTE DE DOSE DE TERAPIA ANTIMICROBIANA COM CEFEPIMÉ DE ACORDO COM A FUNÇÃO RENAL DO PACIENTE

Sigla:

Pesquisador Responsável: DANIEL MENDES DA SILVA
Data de Entrega: 24/11/2017
Origem: HCPA >> Serviço de Farmácia
Realização: HCPA >> Serviço de Emergência
Status Atual: Aprovado