

Farmácia clínica no ajuste de dose de medicamentos em terapia renal substitutiva

Autores:

Douglas Nuernberg De Matos

Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Samantha Zamberlan Leyraud

Especialista em Farmacologia e

Toxicologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rio Grande do Sul

Resumo

A atuação do farmacêutico clínico é desafiada cotidianamente pelos mais diferentes cenários de atuação. Nos estabelecimentos hospitalares, em especial os hospitais gerais e de alta complexidade, o farmacêutico encontra pacientes cujo manejo é desafiador. Os pacientes em terapia renal substitutiva apresentam maior complexidade para o manejo da farmacoterapia, uma vez que a farmacocinética dos medicamentos poderá estar intensamente alterada. Assim, este trabalho trata-se de uma revisão da literatura cujo objetivo é consolidar o conhecimento atual sobre o ajuste de dose de medicamentos em pacientes em terapia renal substitutiva, necessário ao farmacêutico clínico que atua principalmente em hospitais. Através desta revisão é possível situar-se sobre como orientar as equipes multiprofissionais em relação ao ajuste de dose de medicamentos, bem como avaliar adequadamente a farmacoterapia dos pacientes e executar intervenções farmacêuticas assertivas. É importante notar que esta revisão não finaliza o tema, mas lança grande luz sobre ele, uma vez que a literatura consultada é a referência para equipes de farmacêuticos em nefrologia e terapia intensiva em hospitais de grande complexidade.

Palavras-chave: Terapia de Substituição Renal Contínua. Hemodiálise. Hospital. Nefrologia. Doença renal.

DOI: 10.58203/Licuri.21403

Como citar este capítulo:

MATOS, Douglas Nuenberg; LEYRAUD, Samantha Zamberlan. Farmácia clínica no ajuste de dose de medicamentos em terapia renal substitutiva. In: SILVA, Maria José das Neves (Org.). **Abordagens integrativas em Saúde: explorando dimensões físicas e emocionais**. Campina Grande: Licuri, 2023, p. 19-29.

ISBN: 978-65-85562-14-0

INTRODUÇÃO

A efetividade e a toxicidade dos medicamentos são relacionadas a sua concentração no organismo. Muitos fatores que interferem na concentração do medicamento no organismo estão alteradas em pacientes críticos e, particularmente, naqueles com IRA em terapia renal substitutiva contínua (MUELLER; GOLPER, 2023).

O ajuste de dose de medicamentos para pacientes em terapia renal substitutiva contínua mostra-se desafiador, indo além da simples remoção extracorpórea e incluindo, por exemplo, *clearance* não renal, função renal residual, alterações no volume de distribuição e taxa de ligação às proteínas plasmáticas (como na hipoproteïnemia). Os erros no ajuste de dose podem levar ou à toxicidade ou à subdose, o que é ainda mais relevante nos quadros de sepse acompanhados de falência renal aguda (MUELLER; PASKO; SOWINSKI, 2003; PEA *et al.*, 2007).

Para muitos fármacos, alguns ou mesmo todos os parâmetros farmacocinéticos estão alterados no paciente crítico e as inter relações são desconhecidas. Nestas circunstâncias, o julgamento médico e farmacêutico deve ser utilizado para prever o comportamento farmacocinético de determinado medicamento. Deve ser utilizado o conhecimento disponível sobre o fármaco, a classe a que pertence, aspectos físico-químicos e aspectos farmacocinéticos nos pacientes com função renal preservada (ASHLEY; DUNLEAVY; CUNNINGHAM, 2019).

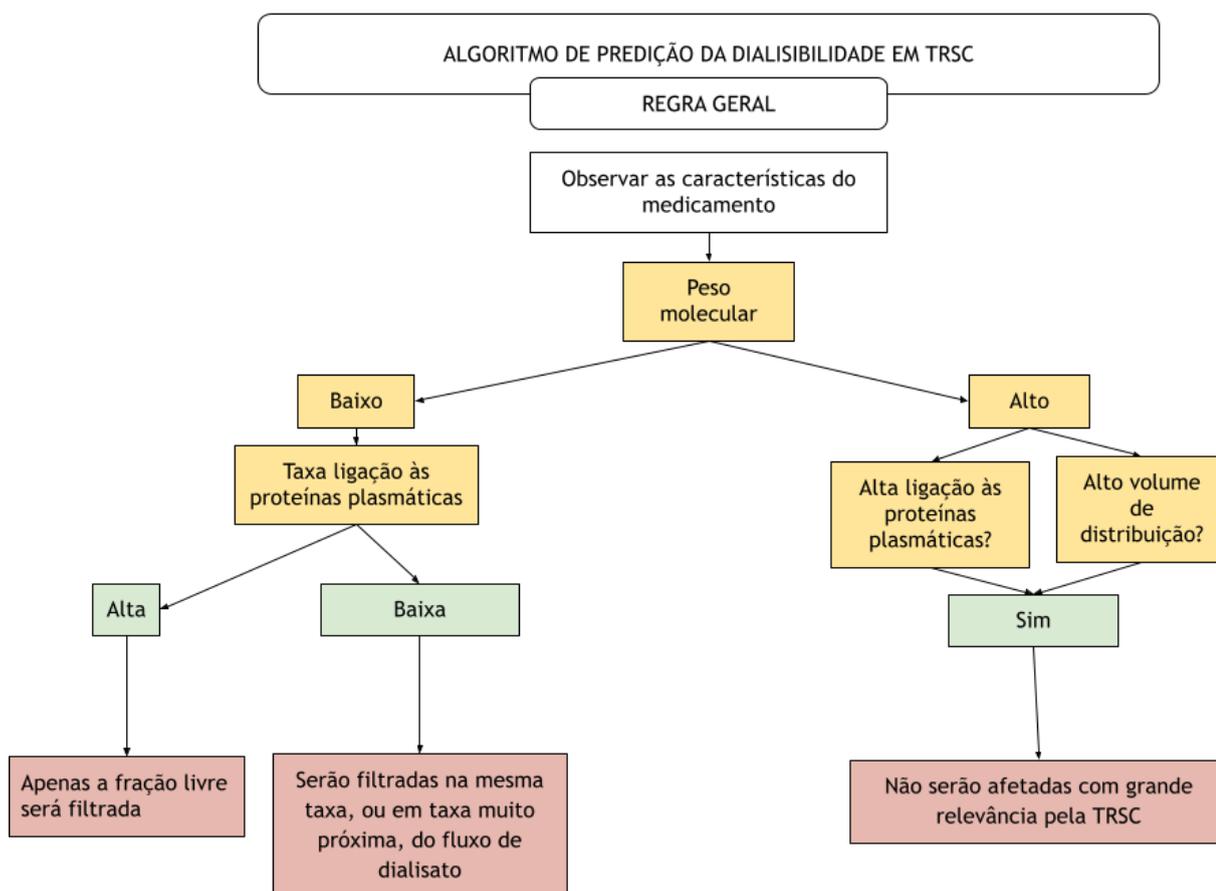
Este estudo trata-se de uma revisão da literatura cujo objetivo é consolidar o conhecimento atual sobre o ajuste de dose de medicamentos em pacientes em terapia renal substitutiva, necessário ao farmacêutico clínico que atua principalmente em hospitais.

AJUSTE DE DOSE DE MEDICAMENTOS PARA PACIENTES EM TERAPIA RENAL SUBSTITUTIVA CONTÍNUA

É necessário observar clinicamente a evolução do paciente pois, em um cenário em que a função renal está mudando rapidamente, uma medida de taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) pode não ser capaz de demonstrar claramente a necessidade do caso.

Em pacientes com injúria renal aguda, a queda da função renal é tão rápida e severa que o pacientes devem receber as doses de medicamentos ajustadas para TFGe menor de que 10 mL/min. O oposto é verdade em pacientes cuja função renal está melhorando rapidamente, como na recuperação da injúria renal aguda ou imediatamente pós-transplante renal (CERVELLI; RUSS, 2019).

Como regra geral para o ajuste de dose durante terapia renal substitutiva contínua (TRSC) pode-se utilizar a seguinte estratégia, genericamente (figura 1): para medicamentos cujo efeito é observável, como analgésicos, sedativos e vasopressores, a dose deve ser titulada conforme a resposta clínica desejada. Drogas com alto peso molecular, que tenham alta ligação às proteínas plasmáticas ou com elevados volumes de distribuição não serão afetadas com grande relevância pela TRSC (LEWIS; MUELLER, 2016).



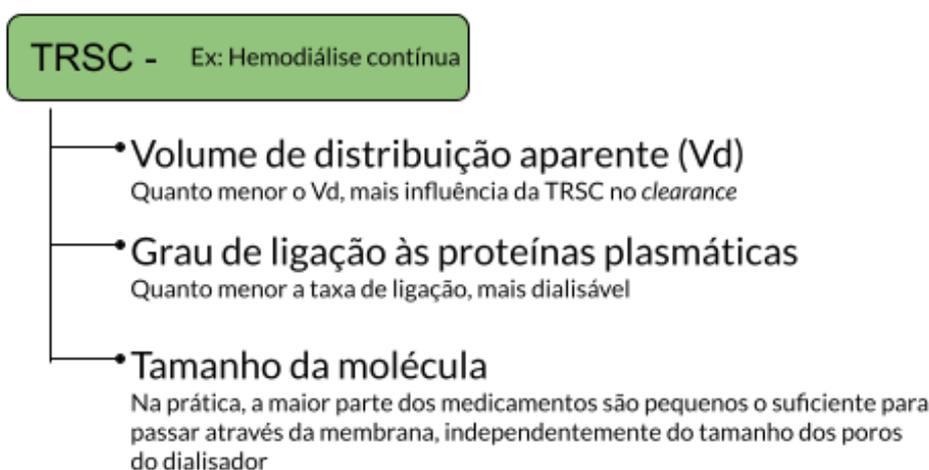
TRSC: terapia renal substitutiva contínua.

Adaptado de (CERVELLI; RUSS, 2019)

Figura 1. Algoritmo de predição da dialisabilidade em terapia renal substitutiva contínua

Por outro lado, drogas cujo peso molecular é menor (Figura 2) e que não têm alta ligação às proteínas plasmáticas serão filtradas na mesma taxa, ou em taxa muito próxima, do fluxo de dialisato, para as drogas que têm ligação às proteínas plasmáticas, o *clearance* deve ser estimado levando-se em consideração a porcentagem da fração não ligada. Aqueles medicamentos para os quais haja monitoramento de nível sérico, o ajuste deverá ser feito baseando-se no perfil farmacocinético observado. É necessário salientar, entretanto, que as publicações que estimam o ajuste de dose de medicamentos podem não ser exatamente precisos em uma determinada modalidade de TRSC e na dose de diálise que está sendo utilizada (LEWIS; MUELLER, 2016).

Características do medicamento que influenciam no *clearance* em TRSC



TRSC: terapia renal substitutiva contínua.

Figura 2. Características do medicamento que influenciam no clearance em terapia renal substitutiva contínua. Adaptado de (CERVELLI; RUSS, 2019).

LIGAÇÃO ÀS PROTEÍNAS PLASMÁTICAS

Alguns fármacos podem ligar-se extensivamente às proteínas plasmáticas. A fração livre (não-ligada) de um fármaco é usualmente a fração responsável pelo efeito farmacológico. Se a ligação às proteínas plasmáticas é reduzida por qualquer motivo, maior será a proporção da fração livre e, conseqüentemente, espera-se aumento da atividade do fármaco (CERVELLI; RUSS, 2019).

A ligação às proteínas plasmáticas pode estar alterada em pacientes com disfunção renal, especialmente quando a albumina sérica está reduzida, como na síndrome nefrótica, ou quando as toxinas urêmicas deslocam os fármacos do seu sítio de ligação. Predizer a alteração do efeito farmacológico neste cenário é altamente difícil, uma vez que se, por exemplo, o paciente estiver com hipoalbuminemia haverá mais fração livre de um fármaco altamente ligado às proteínas plasmáticas mas, também, haverá mais fármaco para ser metabolizado, e excretado ou dialisado (CERVELLI; RUSS, 2019).

De modo geral, a diálise peritoneal é a menos eficiente na remoção de medicamentos e a hemodiálise intermitente (HDi) a mais eficiente. Entretanto ao levar consideração a curta duração das sessões de hemodiálise intermitente e a frequência habitual de sessões 3 vezes na semana, esta demonstra menos efetividade do que a TRSC ou as intermitentes estendidas na remoção de toxinas e medicamentos ao curso de uma semana. A TRSC também permite que haja redistribuição do fármaco dos tecidos para o plasma sanguíneo. É preciso observar que ajustes de dose para HDi levarão, na maior parte das vezes, em subdose significativa se o paciente estiver submetido a TRSC (VONDRACEK; TEITELBAUM; KISER, 2021).

CÁLCULO DE CLEARANCE

Na ausência de dados de farmacocinética utilizando equipamentos e filtros similares, a informação sobre o fluxo de hemofiltração veno-venosa contínua (CVVH) e o coeficiente de filtração do fármaco (ou *sieving coefficient*) (SC) (Tabela 1) são importantes para estimar o *clearance* da CVVH para, então, verificar a dose de manutenção prevista de acordo com a TGFe, utilizando-se a fórmula abaixo (MUELLER; GOLPER, 2023):

$$\text{Taxa de clearance de soluto (mL/minuto)} = \text{UFR (mL/minuto)} \times \text{SC (coeficiente de filtração do fármaco)}$$

Onde CVVH significa hemofiltração venovenosa contínua e UFR a velocidade de ultrafiltração ou *ultrafiltration rate*).

O cálculo acima assume que o fluido de reposição é infundido após o hemofiltro (MUELLER; GOLPER, 2023).

Tabela 1. Coeficiente de filtração de fármacos em hemofiltração (MUELLER; GOLPER, 2023)

Antimicrobianos			Outros fármacos		
Fármaco	SC	Fração livre	Fármaco	SC	Fração livre
Aciclovir	0.9	0.9	Ciclosporina	0.6	0.1
Amicacina	0.9	0.9	Diazepam	0.02	0.02
Ampicilina	0.7	0.8	Digoxin	0.9	0.8
Anfotericina	0.3	0.1	Fenitoína	0.4	0.2
Cefoxitina	0.6	0.5	Fenobarbital	0.8	0.6
Ceftazidima	0.9	0.9	Lidocaína	0.2	0.4
Ciprofloxacino	0.8	0.7	Metamizol	0.4	0.4
Ganciclovir	0.9	1.0	Procainamida	0.9	0.9
Gentamicina	0.8	0.9	Ranitidina	0.8	0.8
Imipenem	1.0	0.8	Teofilina	0.9	0.9
Levofloxacina	0.8	0.8			
Linezolida	0.8	0.7			
Metronidazol	0.8	0.8			
Ofloxacino	0.3	0.7			
Oxacilina	0.02	0.05			
Penicilina	0.7	0.5			
Piperacilina	0.7	0.7			
Sulfametoxazol	0.9	0.6			
Vancomicina	0.8	0.9			

As características da TRSC que afetam a depuração do medicamento incluem características da membrana do dialisador/hemofiltro (em grande parte permeabilidade) e condições operacionais (ou seja, configurações de taxa de fluxo) (MUELLER; GOLPER, 2023).

ALGORITMO PARA DEFINIÇÃO DE DOSE DE MANUTENÇÃO DE MEDICAMENTOS EM TERAPIA RENAL SUBSTITUTIVA CONTÍNUA

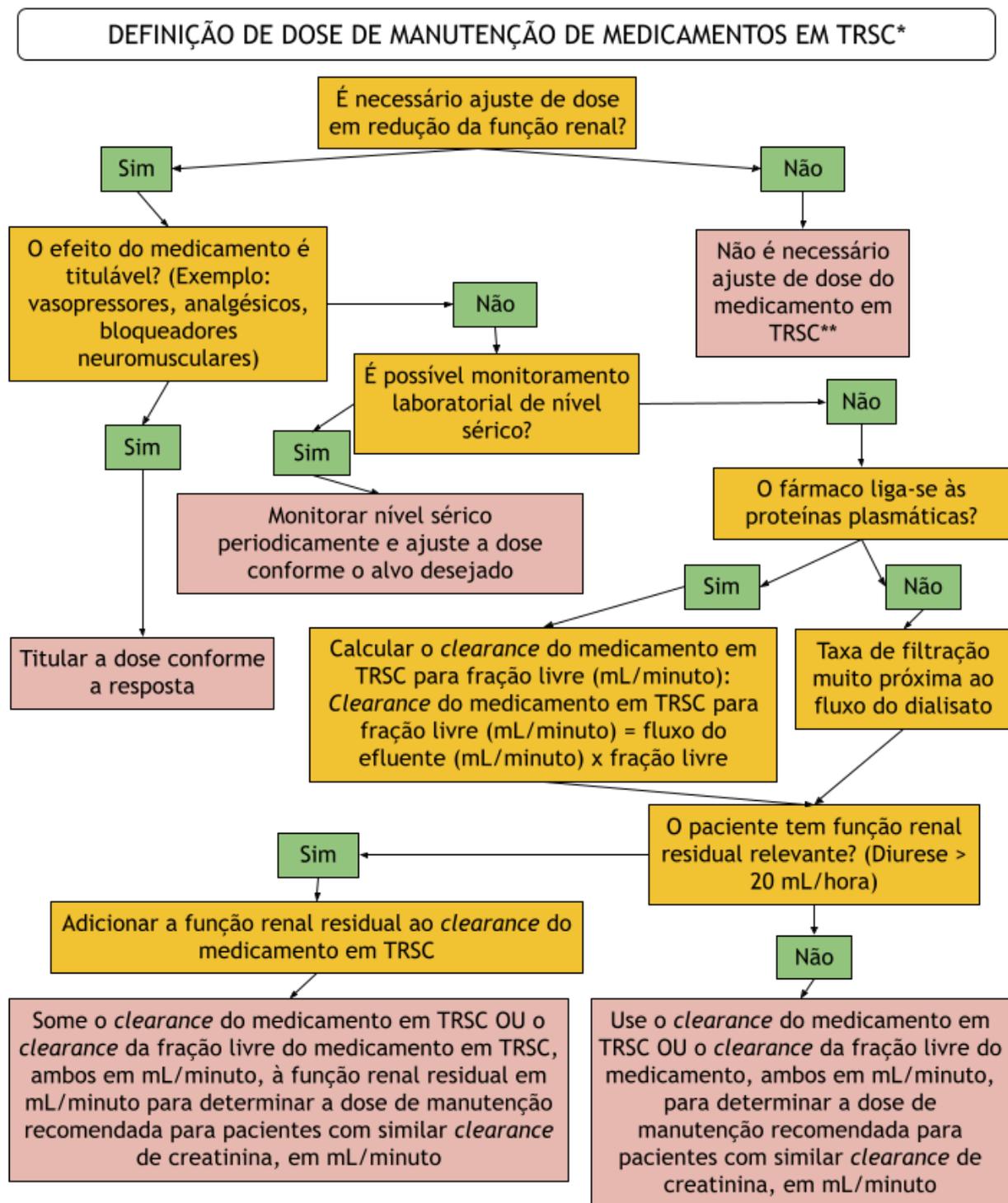
O fluxograma de decisão abaixo (Figura 3) é útil para medicamentos cujo peso molecular é menor 2000 daltons. Medicamentos cujo peso molecular esteja entre 2000 e 15000 daltons são de difícil predição quanto ao clearance, entretanto, são poucos os fármacos cujo peso molecular está nesta faixa (MUELLER; GOLPER, 2023).

Um deles, a insulina, possui 5805 daltons, mas seu efeito é titulado conforme a resposta clínica desejada. Há pouco ou nenhum clearance para fármacos com peso molecular acima de 15000 daltons e, os que têm este peso molecular, usualmente são agentes biológicos, como anticorpos monoclonais e antagonistas de receptores solúveis e cuja dose-alvo é definida pelo efeito clínico desejado ou são administrados em dose única (MUELLER; GOLPER, 2023).

Para muitos medicamentos (analgésicos, sedativos, vasopressores), titulamos a dose com base na resposta clínica. Para medicamentos para os quais não há uma resposta clínica observável a seguir, titulamos a dose com base nas concentrações plasmáticas.

Para medicamentos que não podem ser titulados de acordo com a resposta clínica nem facilmente medidos, estimamos a dose com base na depuração da TRSC e na função renal residual. A depuração estimada do TRSC deve ser modificada com base no grau de ligação às proteínas (Mueller; Golper, 2023)

As modalidades contínuas de terapia renal substitutiva geralmente utilizam membranas de filtração (figura 4) com poros capilares maiores e também contam com envolvimento de transporte convectivo de solutos. Assim, a TRSC geralmente permite a filtração de moléculas grandes, com até 5000 daltons. Medicamentos com elevado volume de distribuição e ligação às proteínas plasmáticas previnem a filtração na TRSC (CERVELLI; RUSS, 2019) .



* Este algoritmo refere-se apenas ao ajuste de dose de manutenção dos medicamentos, e não à dose de ataque. Deve ser levado em consideração que alguns pacientes podem necessitar de outros ajustes de dose como, por exemplo, no caso das disfunções hepáticas ou outras comorbidades.

** Fármacos cujo *clearance* é prioritariamente devido ao metabolismo hepático ou gastrointestinal e não possuem metabólitos com efeitos farmacológicos significativos com excreção renal, não requerem ajuste para função renal reduzida ou TRSC.

Adaptado de (MUELLER; GOLPER, 2023).

Figura 3. Fluxograma para definição de dose de manutenção de medicamentos em pacientes em terapia renal substitutiva contínua.

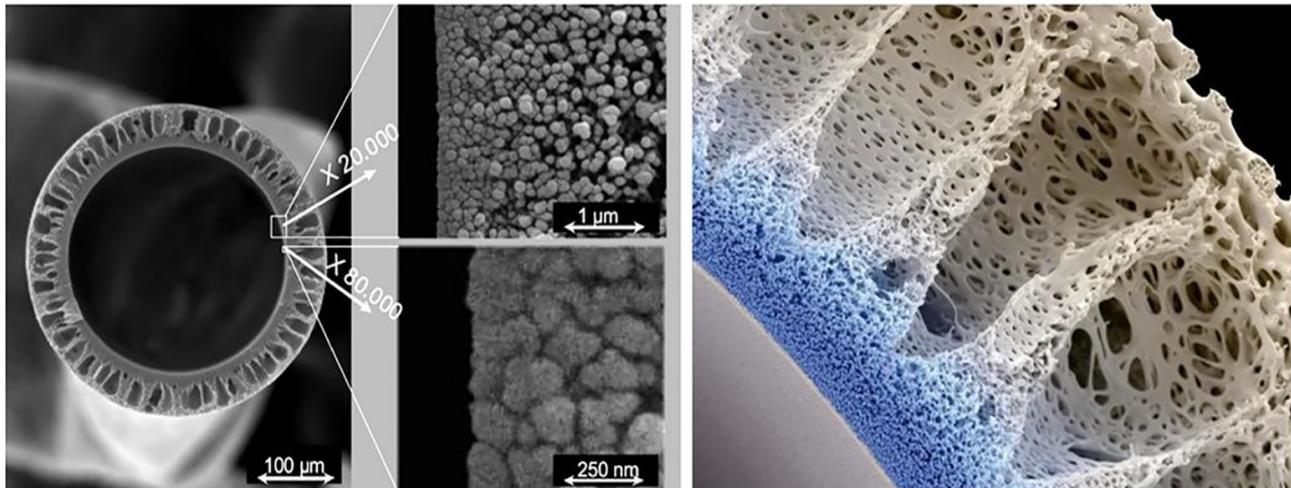


Figura 4. Características estruturais de um dialisador de corte médio. Imagens de microscopia eletrônica da fibra capilar (esquerda), camada interna (meio) e parede externa (direita). Adaptado de (REIS *et al.*, 2021).

É possível estimar que para os pacientes em TRSC, 20 litros diários de filtrado correspondem a uma TFG_e de aproximadamente 14 mL/min e a dose dos medicamentos deverá ser calculada de acordo com esta TFG_e (MARSHALL; JUNCOS, 2019).

O monitoramento do nível sérico de medicamentos de baixo índice terapêutico deverá ser realizado com frequência no início da TRSC até que haja certo padrão de estabilidade. Um dia de TRSC é comparável, de modo geral, com uma sessão de hemodiálise intermitente para fins de remoção de medicamentos (MARSHALL; JUNCOS, 2019).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O domínio do conteúdo discutido até aqui é altamente relevante para posicionar e orientar o farmacêutico clínico sobre como orientar as equipes multiprofissionais em relação ao ajuste de dose de medicamentos, bem como avaliar adequadamente a farmacoterapia dos pacientes e executar intervenções farmacêuticas assertivas. É importante notar que esta revisão não finaliza o tema, mas lança grande luz sobre ele, uma vez que a literatura consultada é a referência para equipes de farmacêuticos em nefrologia e terapia intensiva em hospitais de grande complexidade.

REFERÊNCIAS

ASHLEY, C.; DUNLEAVY, A.; CUNNINGHAM, J. (org.). **The renal drug handbook: the ultimate prescribing guide for renal practitioners**. 5th editioned. Boca Raton London New York: CRC Press, 2019.

CERVELLI, M.; RUSS, G. R. Principles of Drug Therapy, Dosing, and Prescribing in Chronic Kidney Disease and Renal Replacement Therapy. *Em: FEEHALLY, J. et al. (org.). Comprehensive clinical nephrology*. Sixth editioned. Edinburgh: Elsevier, 2019.

LEWIS, S. J.; MUELLER, B. A. Antibiotic Dosing in Patients With Acute Kidney Injury: “Enough But Not Too Much”. *Journal of Intensive Care Medicine*, [s. l.], v. 31, n. 3, p. 164-176, 2016.

MARSHALL, M. R.; JUNCOS, L. Management of Acute Kidney Injury and Intensive Care Unit Nephrology. *Em: FEEHALLY, J. et al. (org.). Comprehensive clinical nephrology*. Sixth editioned. Edinburgh: Elsevier, 2019. p. 838.

MUELLER, B. A.; GOLPER, T. A. **Drug removal in continuous kidney replacement therapy**. [S. l.], 2023. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/drug-removal-in-continuous-kidney-replacement-therapy>. Acesso em: 5 nov. 2023.

MUELLER, B. A.; PASKO, D. A.; SOWINSKI, K. M. Higher Renal Replacement Therapy Dose Delivery Influences on Drug Therapy. *Artificial Organs*, [s. l.], v. 27, n. 9, p. 808-814, 2003.

PEA, F. *et al.* Pharmacokinetic Considerations for Antimicrobial Therapy in Patients Receiving Renal Replacement Therapy: *Clinical Pharmacokinetics*, [s. l.], v. 46, n. 12, p. 997-1038, 2007.

REIS, T. *et al.* Disruptive technologies for hemodialysis: medium and high cutoff membranes. Is the future now?. *Brazilian Journal of Nephrology*, [s. l.], 2021. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-28002021005033301&lng=en&nrm=iso&tlng=en. Acesso em: 5 nov. 2023.

VONDRACEK, S. F.; TEITELBAUM, I.; KISER, T. H. Principles of Kidney Pharmacotherapy for the Nephrologist: Core Curriculum 2021. **American Journal of Kidney Diseases**, [s. l.], v. 78, n. 3, p. 442-458, 2021.