

Principais Reações Adversas

Relacionadas ao Uso de Antimicrobianos

Yeo Jim Kinoshita Moon

Farmacêutico Clínico – UTI neonatal e pediátrica – HE Londrina

Especialista em Saúde da Criança e do Adolescente – Pequeno Príncipe – Residência

Especialista em Saúde – Ênfase Alta Complexidade – UTI Adulto – UFSC - Residência

www.webbertraining.com



20 November 2023

Declaração de Conflito de Interesse

Declaro não ter nenhum conflito
de interesse com o conteúdo
ministrado nesta aula



Agenda

01

Introdução

Conceitos, Classificações,

03

Reações Adversas

Reações infusionais

Reações orgânicas

Outras

Casos clínicos

02

Reações Alérgicas

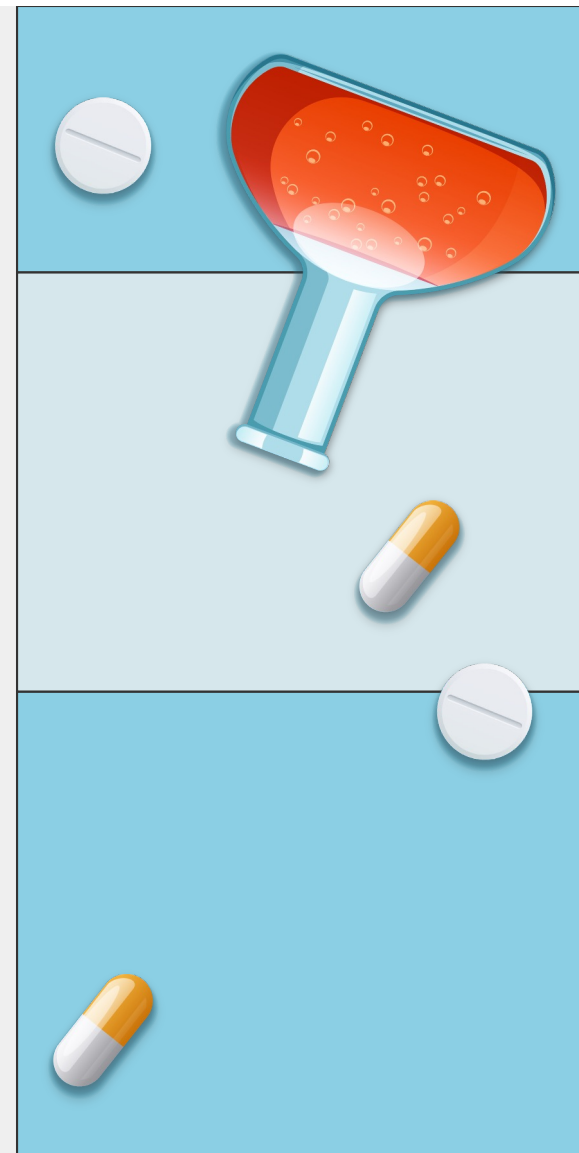
Alergias, identificação,
reações cruzadas,
dessensibilização

04

Como começar

Onde buscar

Etapas para Manejo das
RAMs



Classificação



Evento Adverso

“É um evento desfavorável que ocorre durante ou após o uso de medicamento ou outra intervenção. É importante ressaltar que para ser considerado um evento adverso, o medicamento ou a intervenção não necessariamente tem relação causal com o evento.”



Reação Adversa

“É qualquer resposta prejudicial ou indesejável, não intencional, a um medicamento, que ocorre nas doses usuais para profilaxia, diagnóstico, terapia ou para modificação de funções fisiológicas.”

**Toda Reação Adversa é um Evento Adverso,
mas nem todo Evento Adverso é uma Reação Adversa**

Farmacovigilância

“A ciência e atividades relativas à identificação, avaliação, compreensão e prevenção de efeitos adversos ou quaisquer problemas relacionados ao uso de medicamentos”. OMS

**ANÁLISE CAUSALIDADE
DAS RAMs**

Definida
Provável
Possível
Improvável

Algoritmos

Naranjo

Liverpool

Théophile



Classificação

Tabela 3. Classificação das reações adversas segundo Wills e Brown

Tipo de reação	Mnemônico	Características	Exemplos
A: Relacionado à dose	Aumento	<ul style="list-style-type: none"> • Comum • Relacionada a um efeito farmacológico da droga • Esperada • Baixa mortalidade 	<ul style="list-style-type: none"> • Efeitos tóxicos: Intoxicação digitalica; síndrome serotoninérgica com ISRSs • Efeitos colaterais: efeitos anticolinérgicos de antidepressivos tricíclicos
B: Não relacionado à dose	Bizarro	<ul style="list-style-type: none"> • Incomum • Não relacionada a um efeito farmacológico da droga • Inesperada • Alta mortalidade 	<ul style="list-style-type: none"> • Reações imunológicas: hipersensibilidade à penicilina • Reações idiossincráticas: porfiria aguda, hipertermia maligna, pseudoalergia (ex.: rash em uso de ampicilina)

Mecanismo do fármaco

Idiossincráticas

C: Relacionado à dose e ao tempo de uso	Crônico	<ul style="list-style-type: none"> • Incomum • Relacionada ao efeito cumulativo do fármaco 	<ul style="list-style-type: none"> • Supressão do eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal por corticosteróides
D: Relacionado ao tempo de uso	Atraso	<ul style="list-style-type: none"> • Incomum • Normalmente relacionado à dose • Ocorre ou aparece algum tempo após o uso do medicamento 	<ul style="list-style-type: none"> • Teratogênese (ex.: adenocarcinoma associado ao dietilestilbestrol) • Carcinogênese • Discinesia tardia
E: Abstinência	Fim do uso	<ul style="list-style-type: none"> • Incomum • Ocorre logo após a suspensão do medicamento 	<ul style="list-style-type: none"> • Síndrome de abstinência à opiáceos • Isquemia miocárdica (suspensão de

F: Falha inesperada da terapia	Falha	<ul style="list-style-type: none"> • Comum • Relacionado à dose • Frequentemente causado por interação de medicamentos 	<ul style="list-style-type: none"> beta-bloqueador) • Dosagem inadequada de anticoncepcional oral quando utilizam indutores enzimáticos
---------------------------------------	-------	---	---

Fonte: Edwards & Aronson (2000)

Doi: 10.1016/S0140-6736(00)02799-9.

Classificação – Gravidade e Frequência

Tabela 4. Classificação das reações adversas de acordo com a gravidade

Leve	Não requer tratamentos específicos ou antídotos e não é necessária a suspensão do fármaco.
Moderada	Exige modificação da terapêutica medicamentosa, apesar de não ser necessária a suspensão da droga agressora. Pode prolongar a hospitalização e exigir tratamento específico.
Grave	Potencialmente fatal, requer a interrupção da administração do medicamento e tratamento específico da reação adversa, requer hospitalização ou prolonga a estadia de pacientes já internados.
Letal	Contribui direta ou indiretamente para a morte do paciente.

Fonte: Pearson (1994)

Tabela 5. Classificação das reações adversas quanto à frequência

Muito comum	>1/10	>10%
Comum (frequente)	>1/100 e <1/10	> 1% e < 10%
Incomum (Infrequente)	>1/ 1.000 e <1/100	> 0.1% e < 1%
Rara	>1/ 10.000 e <1/ 1.000	> 0.01% e < 0.1%
Muito rara	<1/ 10.000	<0.01%

Fonte: UMC (2005)

Reações aos antimicrobianos

Do antibiotics have side effects?



Any time antibiotics are used, they can cause side effects. However, antibiotics can save lives. When you need antibiotics, the benefits outweigh the risks of side effects. If you don't need antibiotics, you shouldn't take them because they can cause harm.

Common side effects of antibiotics include:



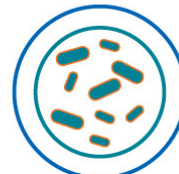
Rash



Dizziness



Nausea



Yeast Infection



Diarrhea

Get immediate medical help if you experience severe diarrhea. It could be a symptom of a **C. difficile infection** (also called **C. diff**), which can lead to severe colon damage and death. People can also have severe and life-threatening allergic reactions.

If you experience side effects, follow up with your healthcare professional.

To learn more about antibiotic prescribing and use, visit www.cdc.gov/antibiotic-use or call 1-800-CDC-INFO.

1 out of 5

medication-related visits to the emergency room are from reactions to antibiotics.



CS320411-A

Antibióticos salvam vidas, mas não são isentos de efeitos adversos

1 a cada 5 visitas ao Pronto Atendimento por causa de medicamentos está relacionado a reações ao antibiótico

Reações aos antimicrobianos

JAMA Internal Medicine | [Original Investigation](#)

Association of Adverse Events With Antibiotic Use in Hospitalized Patients

Pranita D. Tamma, MD, MHS; Edina Avdic, PharmD, MBA; David X. Li, BS; Kathryn Dzintars, PharmD; Sara E. Cosgrove, MD, MS

Estudo coorte –
1488 adultos que usaram antimicrobianos

Até 30 dias após o uso – RAM
Até 90 dias após uso - *Clostridium difficile*

20% dos pacientes – pelo menos 1 RAM
7 casos de *Clostridium difficile*

- 1- Gastrointestinal (42%)
- 2- Renais (24%)
- 3 – Hematológicas (15%)

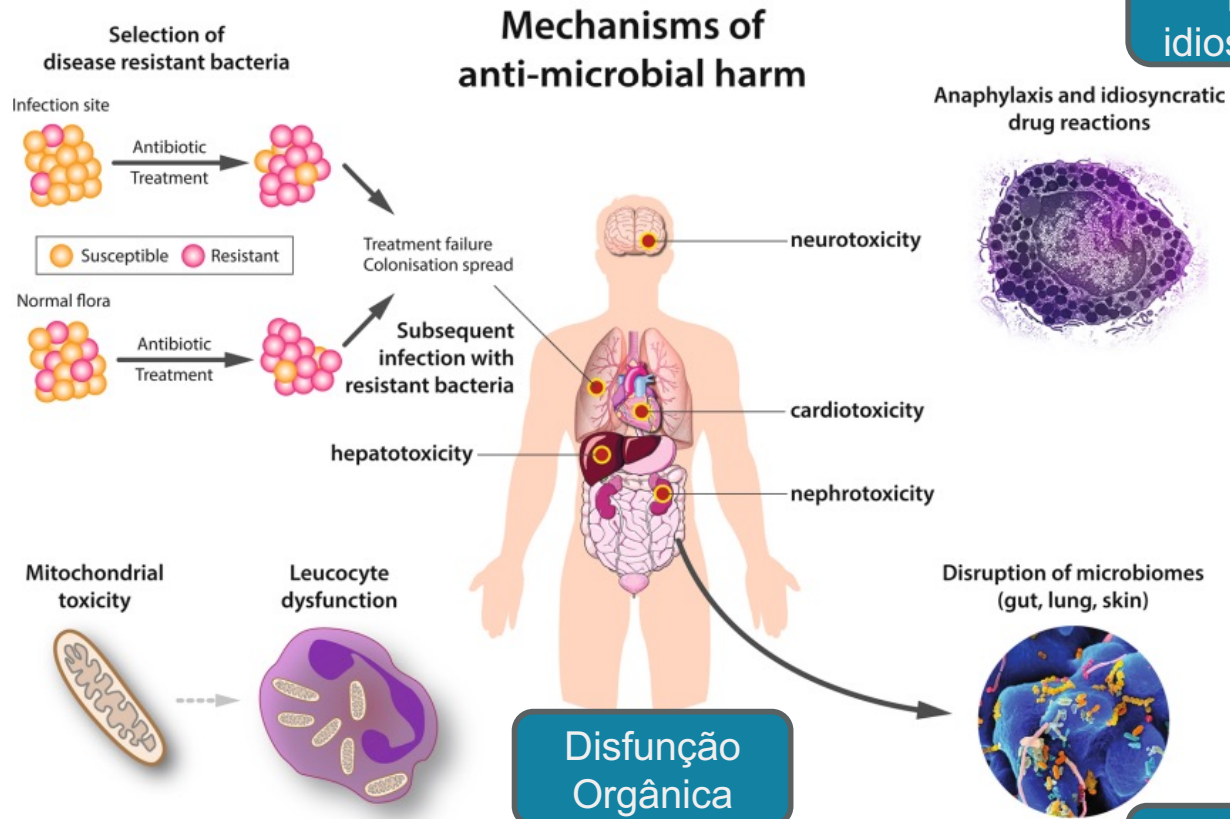


A Cada 10 dias de uso de antibiótico aumentou 3% o risco de Efeito Adverso



Mecanismos de Danos pelos Antimicrobianos

Seleção de Resistência



Alergias e reações idiossincráticas

Disfunção Leucocitária

Disbiose da flora microbiológica

Fig. 1 Summary of the mechanisms by which antimicrobials may harm patients

Reações de Hipersensibilidade

Table 1. Summary of immune-mediated antibiotic hypersensitivity reactions [1-7].

Type	Description	Pathogenesis	Onset of Reaction	Typical Clinical Findings	Commonly Associated Antibiotics	
I (Immediate)	IgE-mediated hypersensitivity	Antibiotic-specific IgE binds to Fc-epsilon-RI receptors on mast cells and basophils. Subsequent antibiotic exposure leads to mast cell and basophil degranulation	<1 h	Anaphylaxis, hives, angioedema, N/V, abdominal pain, SOB, wheezing, anxiety, confusion, chest pain, palpitations, syncope, cardiac arrest	Ceph, FQs, PCNs,	
II (Delayed)	Antibody-mediated hypersensitivity	Antibiotic binds to WBC, RBC, or platelet and acts as antigen leading to antibody (usually IgG or complement) mediated cell destruction	7-14 d	Hemolytic anemia, thrombocytopenia, neutropenia	Ceph, PCNs, SMX/TMP	
III (Delayed)	Immune complex mediated hypersensitivity	Antibiotic and IgG/IgM bind to form immune complex activate complement	7-14 d	Serum sickness *, vasculitis	Ceph (esp cefaclor), cipro, PCNs, SMX/TMP	
IV (Delayed)	Delayed type hypersensitivity	Antigen specific T-cell activation				
		IVa	Monocytic inflammation (Th1 and IFN- γ)	10-15 d	Allergic contact dermatitis	Topical neomycin, bacitracin, polymyxin
		IVb	Th2-mediated eosinophilic inflammation	2-8 wk (for DRESS)	DRESS	PCNs, Ceph, Dapsone, MinocyclineSMX/TMP, Vanco
		IVc	CD8 T cell-mediated cytotoxicity	4-28 d	SJS, TEN	FQs, Nevirapine, PCNs, SMX/TMP
IVd	T-cell-mediated neutrophilic inflammation	24-48 h	AGEP	Ampicillin, Antifungals, FQs, SMX/TMP		

AGEP: Acute generalized exanthematous pustulosis. Ceph: cephalosporins. d: days. DRESS: drug rash with eosinophilia and systemic symptoms. FQ: fluoroquinolones. h: hours. N/V: nausea/vomiting. PCNs: penicillins. RBC: red blood cell. WBC: white blood cell. SJS: Steven Johnson Syndrome. SMX/TMP: sulfamethoxazole/trimethoprim. SOB: shortness of breath. TEN: Toxic epidermal necrolysis. Vanco: vancomycin. wk: week. * Antibiotics in this group *mimic* serum sickness and cause a serum sickness-like reaction that is very similar based on symptoms but does not involve the production of immune mediated complexes.

Anafiláticas

Hipersensibilidade Tardia
Ex: Síndrome de Steven Johnson

Reações Alérgicas

Antimicrobial Stewardship & Healthcare Epidemiology (2022), 2, e86, 1–4
doi:10.1017/ash.2022.55



Concise Communication

Impact of an inpatient nurse-initiated penicillin allergy delabeling questionnaire

Hilary Bediako BA^{1,a}, Lauren Dutcher MD, MSCE^{2,3,a}, Aditi Rao PhD, RN^{4,5}, Kristen Sigafus MSN, RN⁴, Christina Harker BSN, RN⁴, Keith W. Hamilton MD² and Olajumoke Fadugba MD⁶

¹University of Pennsylvania Perelman School of Medicine, Philadelphia, Pennsylvania, ²Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, University of Pennsylvania Perelman School of Medicine, Philadelphia, Pennsylvania, ³Department of Biostatistics, Epidemiology, and Informatics, University of Pennsylvania Perelman School of Medicine, Philadelphia, Pennsylvania, ⁴Department of Nursing, Hospital of the University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania, ⁵University of Pennsylvania School of Nursing, Philadelphia, Pennsylvania and ⁶Division of Pulmonary, Allergy and Critical Care, Department of Medicine, University of Pennsylvania Perelman School of Medicine, Philadelphia, Pennsylvania

14% (33/235) pacientes eram elegíveis para desmarcação da alergia

Realizado pelo Enfermeiro líder e validado pelo médico especialista

Desmarcação da alergia

Papel importante da enfermagem na avaliação das alergias aos antibióticos

Uso de questionário para avaliação da alergia

Melhora a segurança e eficácia do tratamento, ao mesmo tempo que promove o uso racional dos antibióticos a partir do não escalonamento da terapia devido a “alergia”

Reações Alérgicas – Reações Cruzadas

Beta-lactam Antibiotic Cross-Allergy Chart

Beta-lactams	AMOXICILIN*	AMPICILIN	CLOXACILIN	PENICILIN	PIPERACILIN*	CEFADROXIL	CEFAZOLIN	CEPHALEXIN	CEFOXITIN	CEFPROZIL	CEFUROXIME	CEFIXIME	CEFOTAXIME	CEFTAZIDIME	CEFTRIAXONE	CEFEPIME	ERTAPENEM	IMIPENEM	MEROPENEM
AMOXICILIN*	█	X ¹	X ⁵	X ⁴	X ³	X ¹	█	X ¹	█	X ²	█	█	█	█	█	█	█	█	█
AMPICILIN	X ¹	█	X ⁵	X ⁴	X ³	X ²	█	X ²	█	X ²	█	█	█	█	█	█	█	█	█
CLOXACILIN	X ⁵	X ⁵	█	X ⁵	X ⁵	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
PENICILIN	X ⁴	X ⁴	X ⁵	█	X ⁵	█	█	█	X ³	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
PIPERACILIN*	X ³	X ³	X ⁵	X ⁵	█	X ³	█	X ³	█	X ³	█	█	█	█	█	█	█	█	█
CEFADROXIL	X ¹	X ²	█	█	X ³	█	█	X ¹	█	X ²	█	█	█	█	█	█	█	█	█
CEFAZOLIN	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
CEPHALEXIN	X ¹	X ²	█	█	X ³	X ¹	█	█	█	X ²	█	█	█	█	█	█	█	█	█
CEFOXITIN	█	█	█	X ³	█	█	█	█	█	█	X ²	█	█	█	█	█	█	█	█
CEFPROZIL	X ²	X ²	█	█	X ³	X ²	█	X ²	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
CEFUROXIME	█	█	█	█	█	█	█	█	X ²	█	█	X ³	X ¹	X ³	X ¹	X ²	█	█	█
CEFIXIME	█	█	█	█	█	█	█	█	█	X ³	█	█	X ³	X ³	X ³	X ³	█	█	█
CEFOTAXIME	█	█	█	█	█	█	█	█	█	X ¹	X ³	█	█	X ³	X ¹	X ¹	█	█	█
CEFTAZIDIME	█	█	█	█	█	█	█	█	█	X ³	X ³	X ³	█	█	X ³	X ³	█	█	█
CEFTRIAXONE	█	█	█	█	█	█	█	█	█	X ¹	X ³	X ¹	X ³	█	█	X ¹	█	█	█
CEFEPIME	█	█	█	█	█	█	█	█	█	X ²	X ³	X ¹	X ³	X ¹	█	█	█	█	█
ERTAPENEM	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	X ⁵	X ⁵
IMIPENEM	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	X ⁵	█
MEROPENEM	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	X ⁵	█

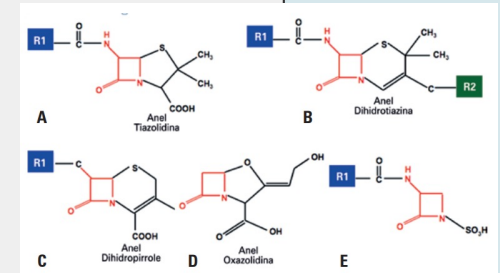
* Also applies to beta-lactamase inhibitor combinations (amoxicillin-clavulanate and piperacillin-tazobactam)

AVOID ALL beta-lactam antibiotics if:

- ICU admission related to allergy
- Delayed beta-lactam antibiotic allergy causing:
 - interstitial nephritis
 - hepatitis
 - hemolytic anemia
- Delayed severe skin allergic reactions:
 - Stevens-Johnson syndrome
 - toxic epidermal necrolysis
 - exfoliative dermatitis
 - acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)
 - drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)

LEGEND:

Penicillins	
1st Generation Cephalosporins	
2nd Generation Cephalosporins	
3rd Generation Cephalosporins	
4th Generation Cephalosporins	
Carbapenems	
█	Different structure. CONSIDERED SAFE TO PRESCRIBE
Reaction likely based on side chain:	
X ¹	Same side chain - clinical evidence of cross reaction. DO NOT PRESCRIBE
X ²	Same side chain - Theoretical risk of cross reaction, no clinical studies. DO NOT PRESCRIBE
X ³	Similar side chain - Potential for cross reaction. DO NOT PRESCRIBE
Reaction likely based on Beta-lactam ring	
X ⁴	Clinical evidence of cross reaction. DO NOT PRESCRIBE
X ⁵	Theoretical risk of cross reaction, no clinical studies. DO NOT PRESCRIBE

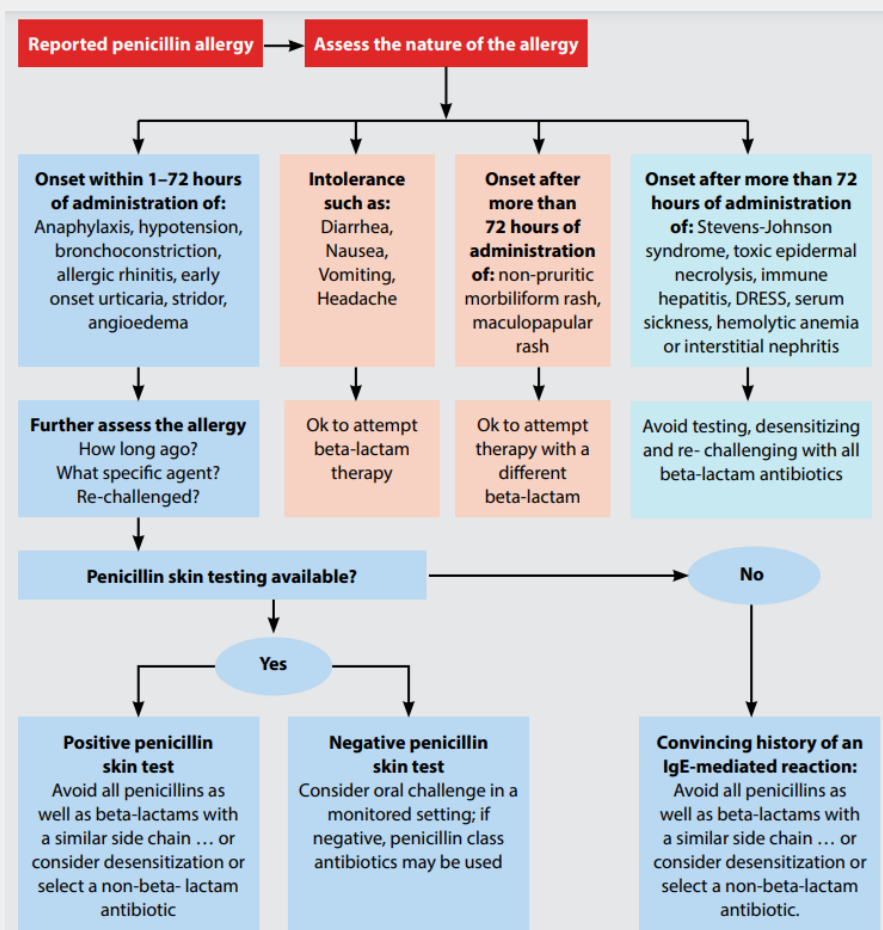


Reações Relacionadas Ao anel aromático

Reações Relacionadas A cadeia lateral



Reações Alérgicas – Reações Cruzadas



Qual a Natureza da alergia?

Quanto tempo?
Qual composto?
Teve outro contato?

Há teste de alergia?

Avaliar a cadeia lateral



Reações Alérgicas

**As perguntas a seguir devem ser realizadas pelos seguintes profissionais:
médico, farmacêutico e enfermeiro.**

❑ Para a identificação de alergia perguntar:

- O paciente é alérgico?
- O paciente apresentou alergia ao que (medicamento ou produto)?
- Qual tipo reação o paciente apresentou (sinais e sintomas)?
- Tempo que ocorreu a reação após a exposição?
- Após a reação o paciente teve contato novamente com esse produto ou medicamento?
- Qual foi o tipo de reação que o paciente apresentou no segundo contato?
- A quanto tempo ocorreu essa reação (ex: meses ou anos)?
- Algum profissional de saúde orientou a não utilizar esse medicamento?



Dessensibilização

- 1 - Não há nenhuma medicamento alternativo;
 - 2 –o medicamento envolvido é mais eficaz ou está associada a menos EA;
 - 3- medicamento tem um mecanismo único de ação.
- OBS: Indicado com precaução em pacientes de alto risco, e absolutamente contraindicado em reações tardias graves, com risco de vida. Ex; **Síndrome Stevens- Johnson.**

Administração gradual do medicamento

Pré medicação

- Difenidramina

-Dexametasona/ Hidrocortisona

Table 5. An example of the 12-step desensitization protocol using a final dose of 1000 mg.

A						
Solution:	Total Volume	Concentration	Dose			
Solution 1	100 mL	0.100 mg/mL	10 mg			
Solution 2	100 mL	1.00 mg/mL	100 mg			
Solution 3	100 mL	10.00 mg/mL	1000 mg			

B						
Step	Solution#	Rate (mL/hr)	Time (minutes)	Volume (mL)	Dose (mg)	Cumulative dose (mg)
1	1	2	15	0.5	0.050	0.050
2	1	5	15	1.25	0.125	0.175
3	1	10	15	2.5	0.25	0.425
4	1	20	15	5	0.5	0.925
5	2	5	15	1.25	1.25	2.175
6	2	10	15	2.5	2.5	4.675
7	2	20	15	5	5	9.675
8	2	40	15	10	10	19.675
9	3	10	15	2.5	25	44.675
10	3	20	15	5	50	94.675
11	3	40	15	10	100	194.675
12	3	80	60.40	80.53	805.325	1000

Data adapted from [30,33].

CHASTAIN, D.B., et al 2019. DOI: 10.3390/pharmacy7030112

Original Research

Antibiotic desensitization as a potential tool in antimicrobial stewardship programs: retrospective data analysis and systematic literature review

Alicia Rodríguez-Alarcón , Jaime Barceló-Vidal, Daniel Echeverría-Esnal, Luisa Sorli, Roberto Güerri-Fernández, Sofía Martina Ramis Fernández, ... show all

Pages 1491-1500 | Received 24 May 2022, Accepted 05 Sep 2022, Published online: 12 Sep 2022

 Cite this article  <https://doi.org/10.1080/14787210.2022.2122443>  Check for updates

97% das dessensibilizações foram um sucesso
Estratégia a ser considerada pelo time de
Stewardship

Caso Clínico

Homem 65 anos, 100 kg internado há 25 dias na UTI começou apresentar piora clínica (febre, taquicardia, taquipneia, rebaixamento do nível de consciência). Coletado hemoculturas com crescimento de *Staphylococcus aureus* resistente a oxacilina (MRSA), iniciado vancomicina dose de ataque 25mg/kg (2500mg) seguida da dose de manutenção 15mg/kg (1500mg) 12/12h. Tempo de infusão = 2 horas.

Em 15 minutos da infusão da dose de ataque apresentou rubor, eritema e prurido em face e na metade superior do tronco.

O que houve?
E o que justifica essa reação?



Reações Infusionais

Vancomicina

Infusão < 15mg/min (30 min a cada 500mg)

Cuidado na dose de ataque

- **Síndrome do Homem Vermelho (liberação de histamina)**

Anfotericina B desoxicolato

2-6 horas

Pré medicação – 30-60 min antes

- **Hipotensão, hipocalcemia, arritmias, febre e choque**

Case Report

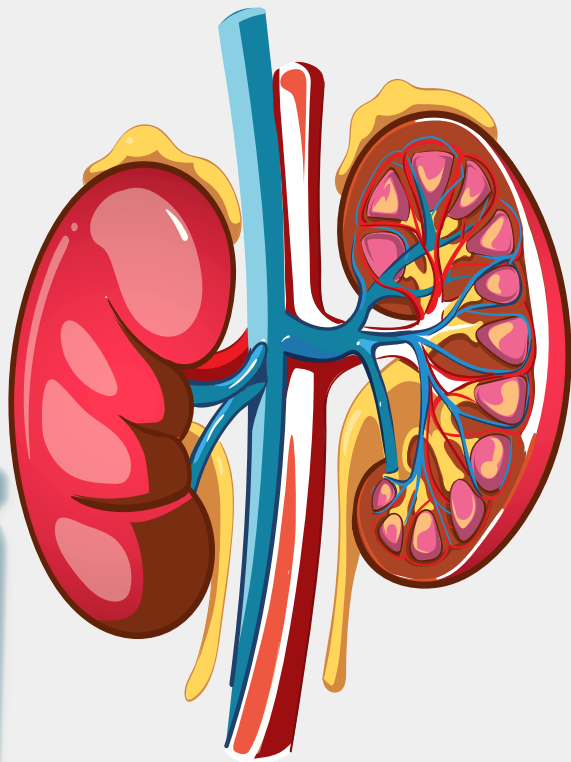
Infusion-Related Reaction Following Daptomycin Two-Minute Rapid Intravenous Administration

Celeste R. Caulder, PharmD¹; Aaron Sloan, PharmD (Candidate)²;
Yasir Ahmed, MD³; and P. Brandon Bookstaver, PharmD, BCPS (AQ-ID), AAHIVP⁴

2 horas após administração
- Vermelhidão e sensação de calor no rosto, pescoço e parte superior do tórax



Nefrotoxicidade



	Creatinina sérica	Débito urinário
Estágio 1	Creatinina acima de 0,3 mg/dL ou Aumento maior que 1,5 a 2,0 vezes (em relação ao basal)	Menor que 0,5 mL/kg/h por 6 a 12 horas
Estágio 2	Aumento maior que 2,0 a 3,0 vezes (em relação ao basal)	Menor que 0,5 mL/kg/h por mais de 12 horas
Estágio 3	Aumento maior que 3,0 vezes (em relação ao basal) ou Creatinina acima de 4,0 mg/dL com elevação aguda de 0,5 mg/dL ou Instituição de suporte renal artificial	Menor que 0,3 mL/kg/h por mais de 24 horas ou Anúria por 12 horas

IRA x Temporalidade de uso do antimicrobiano

<https://blog.medcel.com.br/post/injuria-renal-aguda>

LEVEY, Andrew S. *et al.* Nomenclature for kidney function and disease: report of a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Consensus Conference. **Kidney International**, [s. l.], v. 97, n. 6, June 2020, p. 1117-1129. Disponível em: [https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538\(20\)30233-7/fulltext](https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538(20)30233-7/fulltext). Acesso em: 29 jun. 2023.

Nefrotoxicidade

Table 1. Summary of Antimicrobial-Induced Nephrotoxicity: Mechanisms and Clinical Manifestations

Group	Medications	Mechanism	Clinical Manifestation
Antivirals	Tenofovir	Direct proximal tubule cytotoxicity	Fanconi-like syndrome ATN
	Indinavir	Intratubular crystal deposition	Nephrolithiasis
	Acyclovir	Intratubular crystal deposition	Nephrolithiasis
		Direct tubular cytotoxicity	AIN
	Foscarnet	Direct proximal tubule cytotoxicity Intraglomerular crystal deposition Downregulation of aquaporin-2	ATN Acute glomerulonephritis Nephrogenic diabetes insipidus
	Interferon	Direct proximal tubule cytotoxicity Podocyte injury Enhanced cellular immunity	ATN FSGS TMA
Antibiotics	Aminoglycosides	Direct proximal tubule cytotoxicity Direct distal tubule cytotoxicity	Fanconi-like syndrome ATN Electrolyte wasting tubulopathy
	Beta-lactams	Direct proximal tubule cytotoxicity Glomerular injury	ATN Acute glomerulonephritis
	Trimethoprim/Sulfamethoxazole	Impaired creatinine secretion ENaC inhibition	AIN Falsely elevated creatinine Hyperkalemia
	Fluoroquinolones	Tubular damage Enhanced cellular immunity/structural similarity to quinine	AIN TMA
	Vancomycin	Direct proximal tubule cytotoxicity	ATN AIN
	Daptomycin	Rhabdomyolysis	Myoglobin-induced tubulopathy Mild ATN
Antifungal	Polymyxins	Direct proximal tubule cytotoxicity	ATN
	Amphotericin B	Direct distal tubule cytotoxicity	Renal distal tubular acidosis
	Caspofungin	Direct distal tubule cytotoxicity	Mild distal tubulopathy

Abbreviations: AIN, acute interstitial nephritis; ATN, acute tubular necrosis; ENaC, epithelial sodium channels; FSGS, focal and segmental glomerular sclerosis; TMA, thrombotic microangiopathy.

Monitorar:

- Creatinina e Ureia
- Diurese
- Nível sérico do ATB (vancomicina e aminoglicosídeos)
- Uso de mais de um medicamento nefrotóxico

Nefrotoxicidade

Manejo Vancomicina:

- Aumento do tempo de infusão – Contínua* (reduz Picos de concentrações altas)
- Ajustar de dose ou frequência pelo nível sérico

Manejo Aminoglicosídeo:

- Evitar administrar > 1x dia (ex: q12h; q8h) – acúmulo do AMNG
- Ajustar dose ou frequência pelo nível sérico

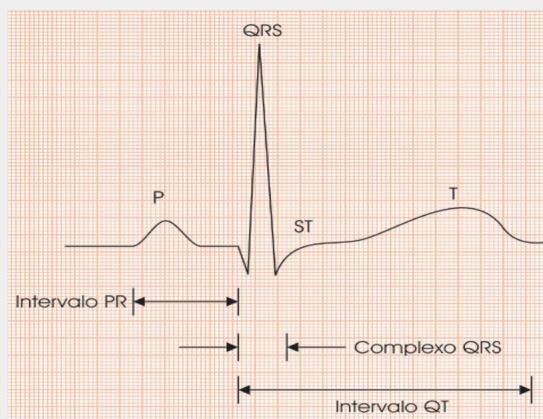
Manejo Anfotericina B desoxicolato:

- Aumentar tempo de infusão*
- Pré-infusão de 1 L de SF 0,9% antes da administração
- Ajustar dose

BARI, A.A. et al. 2011. DOI: 10.1016/j.jsps.2010.11.001
KAN, W.C. et al. 2022. DOI: 10.3390/ijms23042052
LE, J. et al. 2015 DOI: 10.1093/jpids/piu110
NOVOLA, J.M.L., 2011. DOI: 10.1038/ki.2010.337

*Incompatibilidades

Cardiotoxicidade



MEDICAMENTOS QUE PODEM PROLONGAR IQT

Antibacterianos Azitromicina (KR), Ciprofloxacino (KR), Claritromicina (KR), Eritromicina (KR), Levofloxacino (KR), Metronidazol (CR), Norfloxacino (PR), Piperacilina/Tazobactam (CR)

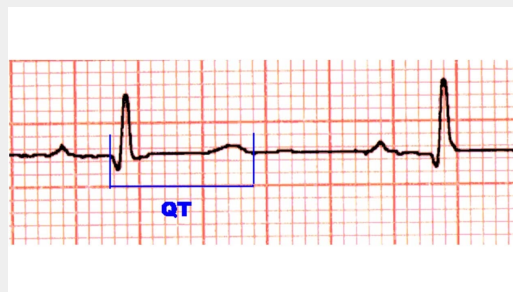
Antifúngicos Anfotericina B (CR), Cetoconazol (CR), Fluconazol (KR), Itracoazol (CR), Voriconazol (CR)

- QTc > 450ms;
- Δ QTc > 60ms ou aumento de 10% em relação ao basal.

Medications with Risk of Torsades

TdP Risk Categories

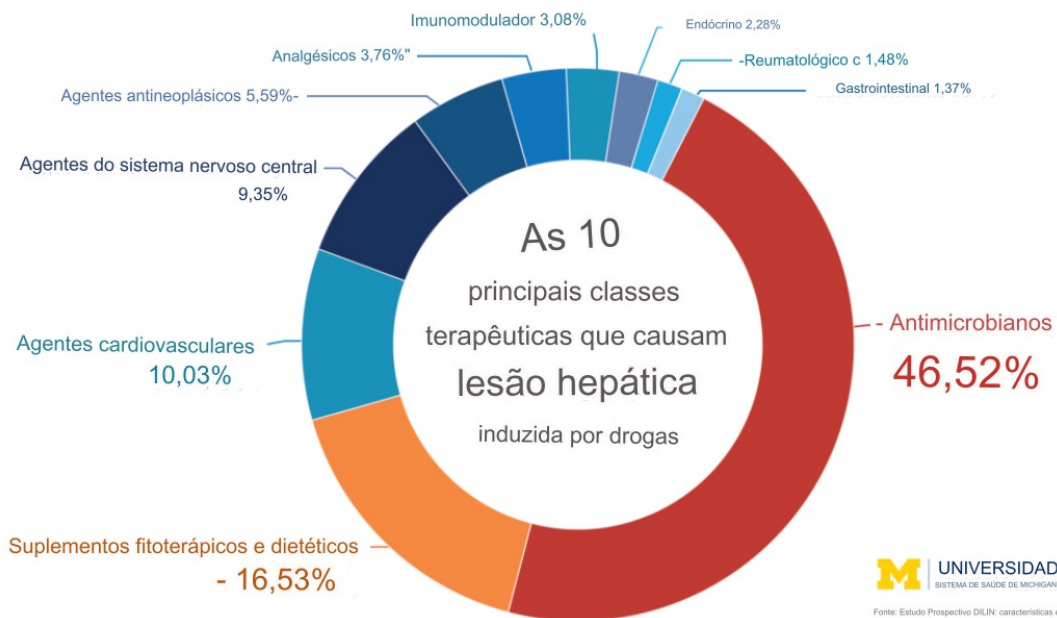
	Known Risk of TdP	Clearly associated with known risk of TdP, even when taken as recommended
	Possible Risk of TdP	Can cause QT prolongation but lacks evidence for risk of TdP when taken as recommended
	Conditional Risk of TdP	Associated with TdP but only under certain conditions such as excessive dose, other risk factors
	Drugs to Avoid in Congenital Long QT	Any medication in above risk categories and other medications that have special risk due to mechanism of action



- Monitorar:**
- Eletrocardiograma
 - Alargamento do intervalo QT
 - Eletrólitos (Ca, K e Mg)
 - Função renal e hepática

https://crediblemeds.org/application/files/8816/1580/0172/QTc_CDS_Module_Three_31_Aug_2020.pdf

Hepatotoxicidade



M UNIVERSIDADE DO
SISTEMA DE SAÚDE DE MICHIGAN

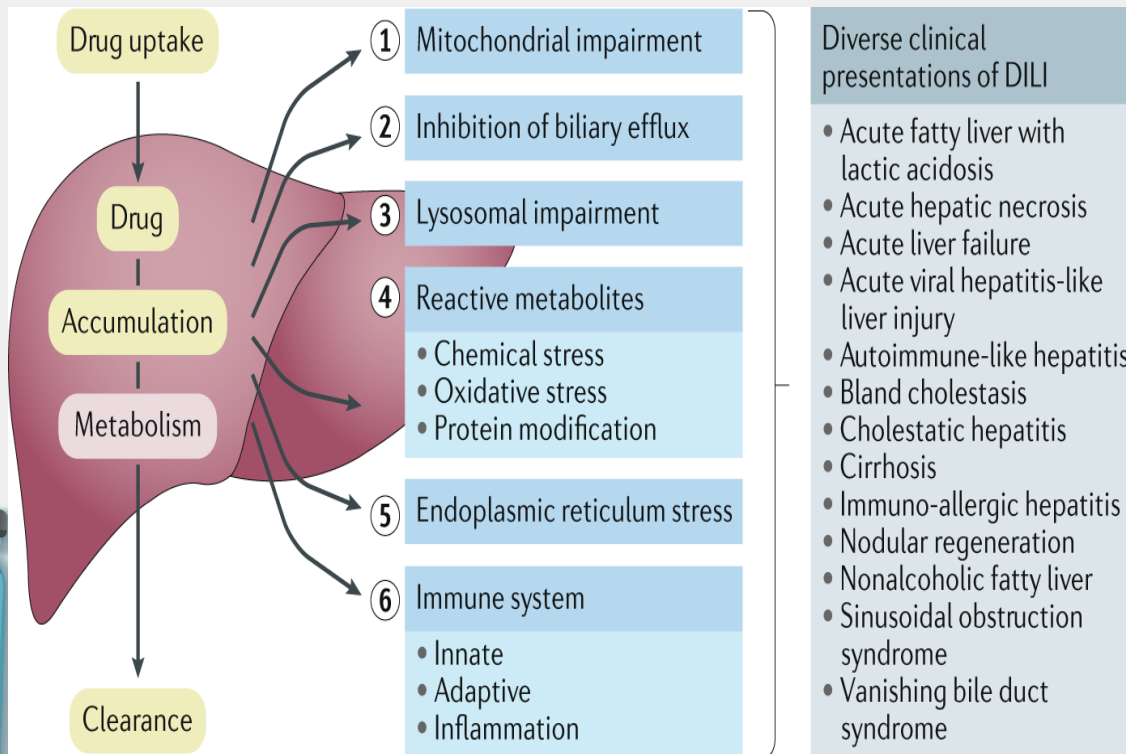
Fonte: Estudo Prospectivo DILIN características e resultados de 899 pacientes com lesão hepática induzida por medicamentos

Características e resultados de 899 pacientes com lesão hepática induzida por medicamentos: Estudo Prospectivo DILIN.

CHALASANI, N. et al. 2015. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.03.006



Hepatotoxicidade



WEAVER, R.J. et al 2019. DOI: 10.1038/s41573-019-0048-x

Monitorar:

- Bilirrubinas
- Transaminase (ALT; AST)
- Enzimas Canaliculares (Fosfatase Alcalina e Gama GT)
- Sinais e sintomas como icterícia, dor abdominal, colúria...

Ajuste:

- Dose/ frequência
- Escolha do tratamento

Hepatotoxicidade

Table 1. Patterns of Hepatic Damage Causes by Antibiotics

Antibiotic	Pattern ¹
Betalactams	
Amoxicillin	Hepatocellular, hepatic granulomas
Ampicillin	Cholestatic, vanishing bile duct syndrome.
Amoxicillin/clavulanate	Cholestatic, hepatocellular mixed, hepatic granulomas
Cloxacillin	Cholestatic
Flucoxacillin	Cholestatic, protracted cholestasis, vanishing bile duct syndrome.
Penicillin G, V	Hepatocellular, hepatic granulomas
Cephalosporins	
Ceftriaxone	Biliary sludge
Tetracyclines	
Minocycline	Autoimmune hepatitis, chronic active hepatitis, liver failure
Doxicycline	Cholestatic
Macrolides	
Erythromycin	Cholestatic, vanishing bile duct syndrome, liver failure
Azithromycin	Cholestatic
Clarithromycin	Cholestatic, acute liver failure
Telithromycin	Hepatocellular, fulminant hepatic failure

Sulphonamides	
Sulphomethoxazole and Trimethoprim-	Cholestatic, mixed, hepatic granulomas, liver failure, vanishing bile duct syndrome
Fansidar R (pyrimethamine-sulphadoxine)	Cholestatic, vanishing bile duct syndrome.
Dapsone	Hepatocellular, hepatic granulomas, fulminant hepatic failure
Quinolones	
Ciprofloxacin	Asymptomatic rise in transaminases.
Norfloxacin	Cholestatic, hepatocellular, fulminant hepatic failure, vanishing bile duct syndrome
Trovafloxacin	Hepatocellular, cholestatic, hepatic granulomas
Other Antibiotics	
Nitrofurantoin	Fulminant hepatic failure
Clindamycin	Hepatocellular, cholestatic, hepatic granulomas, chronic hepatitis
	Mixed, cholestatic

Tetraciclina
Macrolídeos
Quinolonas
Beta lactâmicos

Hepatotoxicidade – Antifungico

Antifungal Drugs and Drug-Induced Liver Injury: A Real-World Study Leveraging the FDA Adverse Event Reporting System Database

Zhi-Xuan Zhou^{1,2†}, Xue-Dong Yin^{1,2†}, Yu Zhang^{1,3†}, Qi-Hui Shao^{1,2}, Xin-Yu Mao^{1,2}, Wen-Juan Hu¹, Yun-Lin Shen^{4*}, Bin Zhao^{5*} and Zhi-Ling Li^{1*}

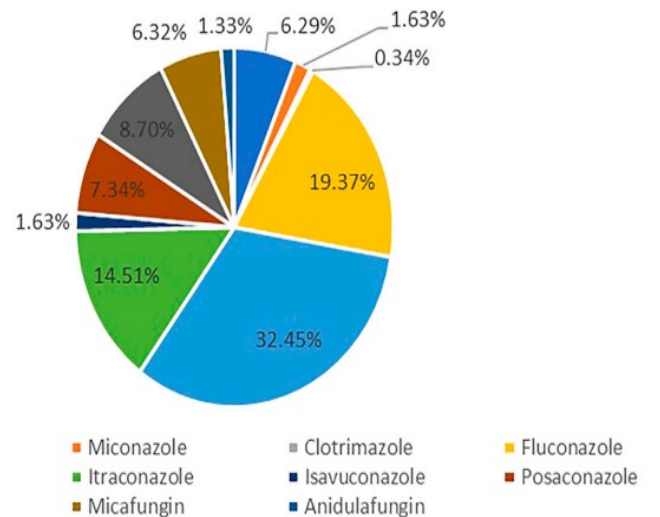


FIGURE 2 | Proportion of antifungal drugs-related liver injury.

75% - Azólicos
1- Voriconazol
2- Fluconazol
3- Itraconazol
4- Clotrimazol

Hepatotoxicidade - Antifúngicos

Table 1. Comparison of Azoles-Induced Hepatotoxicity

Azole Drug	Hepatic Injury Pattern	Approximate Incidence of Elevations in Liver Function Tests (LFTs) (%)	Toxicity Requiring Discontinuation of the Drug	Comments
Fluconazole	Cholestatic	1 – 10%	elevations in LFTs that are serious enough to warrant discontinuation of the drug appeared in 0.7% of patients	Most elevations in LFTs are transient and are resolved upon drug discontinuation. There are mixed data regarding the dose-dependency of hepatotoxicity.
Itraconazole	Cholestatic	1 – 17.4%	1.5% of patients experience elevations in LFTs that are serious enough to warrant drug discontinuation.	Elevations in LFTs may appear between 4 – 10 weeks. The hepatocellular model of toxicity may imply severe toxicity. The dose or duration dependence of itraconazole-induced hepatotoxicity is unclear.
Ketoconazole	Hepatocellular	3 – 17.5%	1 in 1,000 – 3,000 patients experiences elevations in LFTs severe enough to warrant drug discontinuation.	Most LFTs elevations are transient and resolved upon drug discontinuation, but severe hepatotoxicity risk seems to be the highest among azoles.
Posaconazole	Hepatocellular	1 – 10%	Elevations in LFTs that are rarely severe warrant discontinuation of the drug.	Elevations in LFTs are generally resolved within two weeks after drug discontinuation.
Voriconazole	Mixed, hepatocellular, and cholestatic	12 – 19%	The incidence of fulminant hepatic failure is rare.	Usually, within the first 10 – 28 days of therapy, toxicity appears and may be related to the concentration of the drug.

RAKSHAN, A. et al. 2023 DOI: 10.5812/ijpr-130336

Melhora com a descontinuação do medicamento

Neurotoxicidade

Table 1

Neurotoxicity associated with aminoglycosides and all beta-lactams, their mechanisms of neurotoxicity and risk factors

Antibiotic class	Number of publications	Neurotoxic effects	Mechanism of neurotoxicity	Risk factors
Aminoglycosides: 1. Gentamicin 2. Streptomycin 3. Amikacin 4. Tobramycin 5. Neomicin 6. Kanamycin	5: retrospective case reviews; case series; case reports	Ototoxicity-class effect Peripheral neuropathy; encephalopathy (gentamicin) Neuromuscular blockade-class effect	Activation of NMDA receptors Lysosomal abnormality; Axonal loss; Inflammatory response Inhibition of pre-synaptic quantal release of acetylcholine and binding of drug to postsynaptic receptors	Increased CNS permeability Intrathecal administration
Beta lactams- Cephalosporins: High risk agents: 1. Cefazolin 2. Cefesolis 3. Ceftriaxone 4. Cefoperazone 5. Cefepime Low risk agents: 1. Cephalexin 2. Cefatoxime 3. Ceftriaxone	24- Case reports; retrospective reviews; review articles	Encephalopathy with Triphasic waves on EEG Tardive seizures Seizures NCSE Myoclonus Asterexis	Inhibition of GABA-A release; Increased glutamate; Induction of endotoxins; Cytokine release	Renal failure Prior CNS disease Older age Excess dosage
Beta-lactams- Penicillins: 1. Benzylpenicillin 2. Penicillin G 3. Piperacillin 4. Ticarcillin 5. Ampicillin 6. Amoxicillin 7. Oxacillin	4: Case reports; case series	Seizures Tardive seizures Encephalopa Tremors	Inhibition of GABA-A receptors	Renal failure; low birth weight-neonates
Beta-lactams Carbapenems 1. Imepenem 2. Meropenem 3. Paripenem 4. Ertapenem 5. Doripenem 6. Ceftaroline	4: Case reports	Encephalopathy Seizures Myoclonus Headache	Inhibition of GABA-A receptors; Possibly binding of glutamate	Renal failure

Penetração no SNC
- Ex: Aminoglicosídeos – administração intratecal

RESEARCH
Cefepime-induced neurotoxicity: a systematic review

Fatores de Risco
- Insuficiência Renal
- Doença prévia no SNC
- Idoso
- Excesso de dose

Neurotoxicidade

Antibiotic class	Number of publications	Neurotoxic effects	Mechanism of neurotoxicity	Risk factors
Tetracyclines	1: Review article	Cranial nerve toxicity; Neuromuscular blockade; Intracranial hypotension		
Trimethoprim-Sulfametaxazole	8: case reports	Transient psychosis; encephalopathy; aseptic meningitis	CNS penetration	Advancing age; Immunocompromized
Macrolides.azalides: 1. Erythromycin 2. Clarithromycin 3. Azithromycin, 4. Dirithromycin	6: Case reports; Review articles	Ototoxicity	Damage to Cochlea	
Quinolones: 1. Ciprofloxacin 2. Norfloxacin 3. Ofloxacin 4. Gemifloxacin 5. Levofloxacin 6. Gatifloxacin	5: Case reports; case series	Psychosis Encephalopathy Seizures NCSE Orofacial dyskinesias Action myoclonus Ataxia Dysarthria Chorea	Inhibition of GABA-A receptors; Activation of NMDA receptors	Advancing age; Impaired renal function; Increased permeability of blood-brain barrier
Oxazolidinones 1. Linezolid	4: case reports; case series	Encephalopathy Bells palsy Optic neuropathy	Not known	
Streptogramins: 1. Dalfopristin-quinupristin	1: case report	Headache		
Polymixins 1. Polymyxin B 2. Colistin	5: case reports; case series; retrospective reviews	Chemical Arachnoiditis Seizures Diplopia Ataxia Paresthsias Polyneuropathy Myasthenia-like syndrome	High affinity binding to CNS Blocking acetylcholine receptors; Prolonged depolarization via calcium depletion	Co-administration of narcotics, anaesthetics, muscle relaxants; Myasthenia gravis Renal failure Cystic fibrosis
Others: 1. Clindamycin 2. Vancomycin 3. Nitrofurantoin 4. Chloramphenicol 5. Metronidazole	10: case reports; case series	Tardive dyskinesia; Extrapyramidal syndrome Ventriculitis Polyneuropathy, benign intracranial hypotension Optic neuritis Ataxia Dysphagia Peripheral neuropathy	CSF inflammatory response Cerebellar/brain stem lesions Axonal damage	Impaired renal function

Idosos:
Quinolona
Sulfametoxazol + Trimetoprom
(Bactrim)

Monitorar:
Sinais e sintomas de neurotoxicidade: convulsões, rebaixamento do nível de consciência, fraqueza muscular, perda de memória, visão ou raciocínio, ...

Manejo:
Evitar medicamento quando tem fatores de risco
Reduzir dose
Considerar outros antibióticos

Ototoxicidade



Aminoglicosídeos

Vancomicina
Macrolídeos
Cloranfenicol

Monitorar:

Audiometria
Impedanciometria/ BERA

- Dose Acumulada
- Duração da Terapia

LEIS, J.A.; RUTKA, J.A.;GOLD, W.L. 2015. DOI: 10.1503/cmaj.140339

RYBAK, L.P.; RAMKUMAR, V.; MUKHERJEA, D. 2021 DOI: 10.3389/fneur.2021.652674

Hematológica – Supressão Celular

Anemia (nível de hemoglobina <10 g/dL)

Leucopenia (contagem de leucócitos <4.500 células/μL)

Trombocitopenia (contagem de plaquetas <150 × 10³ /μL)

Table 1. Selected examples of drugs associated with idiosyncratic (type B) drug-induced myelosuppression⁽¹⁻⁴⁾

Drug class	Example(s)	Category of drug-induced myelosuppression	Comments
Antibacterials	Chloramphenicol	Aplastic or sideroblastic anaemia	Causative link between chloramphenicol eye drops and aplastic anaemia is controversial
	Isoniazid	Sideroblastic anaemia	Exacerbated by pyridoxine (vitamin B ₆) deficiency
	Linezolid	Sideroblastic cytopenia	
	Trimethoprim	Megaloblastic anaemia	Mechanism: inhibition of dihydrofolate reductase
	Zidovudine	Megaloblastic anaemia	Mechanism: interference with DNA synthesis

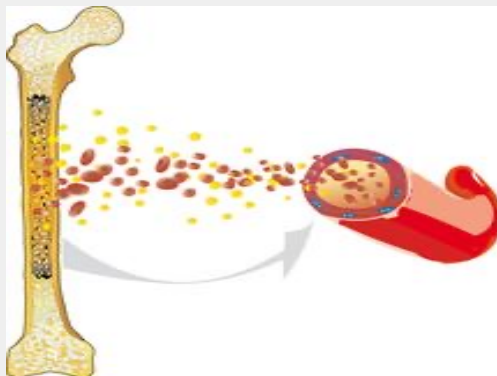
Reversible Myelosuppression With Prolonged Usage of Linezolid in Treatment of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*

Sanjana Sharma¹, Arshi Syal², Monica Gupta¹, Anita Tahlan³, Baldeep Kaur^{4, 1}

Research Article

Myelosuppression in Patients with Prolonged use of Piperacillin/Tazobactam

Ahmet Riza Sahin,¹ Ali Muhittin Tasdogan²



Monitorar:

- Hemograma
- Sinais e sintomas de sangramento (plaquetopenia)
- Função renal (Linezolid eliminada 30% via renal)

Manejo:

- Ajustar dose/frequência
- Trocar terapia/ suspender

Miotoxicidade

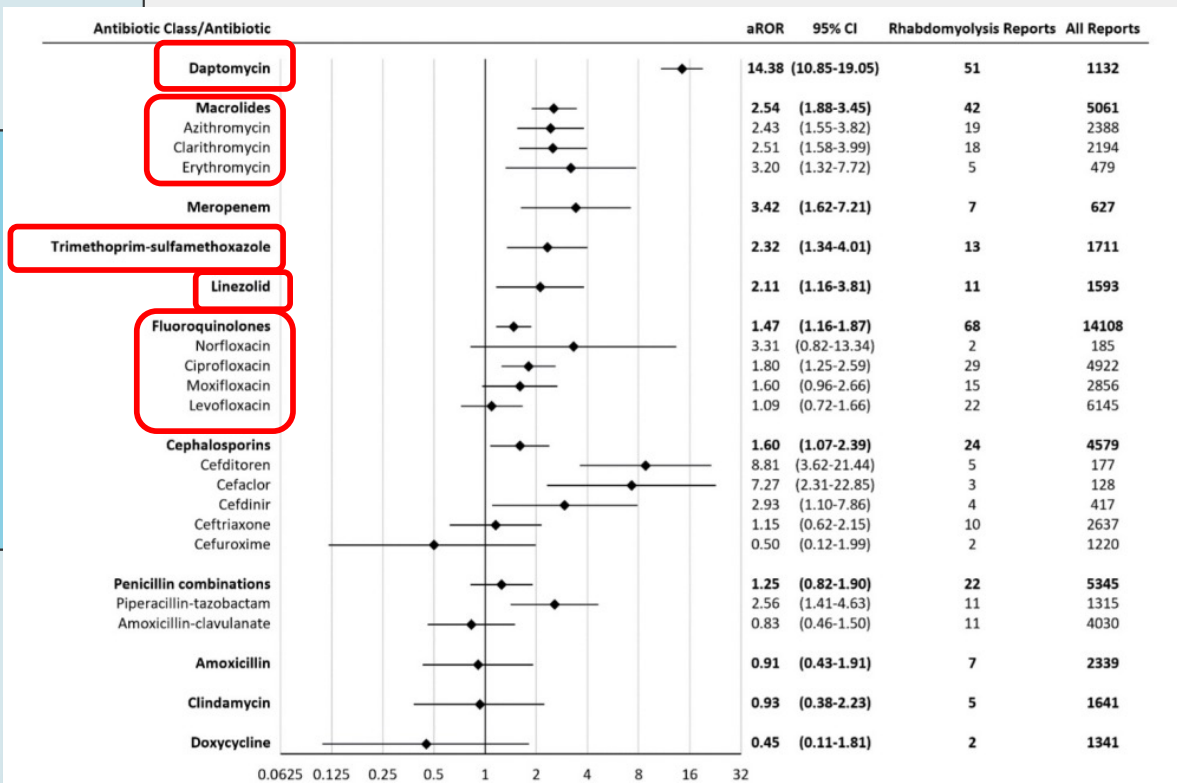


Figure 2. Adjusted Reporting Odds Ratios (aRORs) for rhabdomyolysis with antibiotics. CI = confidence interval. All statins were significantly associated with rhabdomyolysis. Rhabdomyolysis RORs (95% CI) for statins range from atorvastatin 15.09 (13.77-16.53) to simvastatin 76.29 (70.92-82.06).

Research Paper

Rhabdomyolysis Associations with Antibiotics: A Pharmacovigilance Study of the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)

Chengwen Teng^{1,2}, Courtney Baus^{1,2}, James P. Wilson³, Christopher R. Frei^{1,2,4,5}

Muscle Pain Associated with Daptomycin

Shailaja R Veligandla, Kathy R Louie, Mark A Malesker, and Philip W Smith

Monitorar:

- Sinais de miopatia (fraqueza, dor muscular...)
- Creatinofosfoquinase (CPK)
- Uso de outros medicamentos que podem causar miopatia (estatinas)
- Função Renal

Manejo:

- Ajustar dose/frequência
- Trocar terapia

Bloqueio Neuromuscular



Case Report: Respiratory paralysis associated with polymyxin B therapy

Yachan Ning¹, Yanqi Chu², You Wu², Ying Huang³, Chunmei Wang^{1*} and Li Jiang^{1*}

SOME EFFECTS OF THE AMINOGLYCOSIDE ANTIBIOTIC AMIKACIN ON NEUROMUSCULAR AND AUTONOMIC TRANSMISSION

Y. N. SINGH, I. G. MARSHALL AND A. L. HARVEY



Caso Clínico

Menina de 5 anos, internada na UTI cardíaca estável hemodinamicamente em uso de medicamento vasoativo, começou apresentar febre, coletados culturas (Hemoculturas pareadas e Urocultura) e na parcial da hemocultura cresceu um Cocos Gram Positivo, como a paciente também estava com uma disfunção renal importante equipe optou por iniciar Linezolida 30mg/kg/dia 8/8h. Evoluindo clinicamente bem dos parâmetros infecciosos.

Em determinado momento a paciente começou apresentar picos hipertensivos, equipe investiga causa e não há justificativas do ponto de vista clínico.

O que poderia ser?

Técnica de enfermagem relata à farmácia clínica que tem observado os picos hipertensivos após alguns minutos da administração da Linezolida, e questiona se há possibilidade de ser uma reação adversa

Após a suspensão da Linezolida paciente não apresentou mais hipertensão

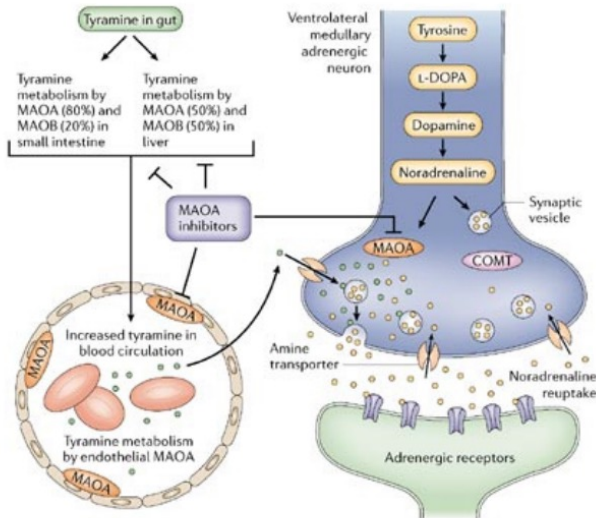


Alteração de Sinais Vitais

JAMA Network | **Open**™

Original Investigation | Pharmacy and Clinical Pharmacology
Association of Linezolid With Risk of Serotonin Syndrome in Patients Receiving Antidepressants

Anthony D. Bai, MD; Susan McKenna, BScPhM; Heather Wise, BScPhM; Mark Loeb, MD, MSc; Sudeep S. Gill, MD, MSc



Copyright © 2006 Nature Publishing Group
Nature Reviews | Neuroscience

Linezolid
Inibidora da MAO



Aumento dos níveis
séricos de catecolaminas



Picos hipertensivos
Cefaleia

Correlação entre administração e alteração
dos sinais vitais (via oral – absorção)
Excluído outras causas

frontiers | Frontiers in Surgery

Drug fever induced by antibiotics of β -lactams in a patient after posterior cervical spine surgery—A case report and literature review

Yunxiang Hu^{1,2,3*}, Jun Han^{1,2}, Lin Gao^{3†}, Sanmao Liu^{1,2} and Hong Wang^{1,2*}

¹Department of Orthopedics, Dalian Municipal Central Hospital Affiliated of Dalian Medical University, Dalian, China, ²School of Graduates, Dalian Medical University, Dalian, China, ³Department of Spine Surgery, The People's Hospital of Liuyang City, Changsha, China

Classificação – Gravidade e Frequência






Todos os Antibióticos podem estar associados com *Clostridium*


Clindamicina
Ampicilina e Amoxicilina
Cefalosporinas
Piperacilina+Tazobcatam
Meropenem
Fluorquinolonas

.....




Onde buscar a informação?

← → ↻ <https://www.vigiaccess.org>     

VigiAccess  World Health Organization [Frequently Asked Questions](#)

Note: Result is presented for the active ingredient, often including more than one brand name

 UpToDate®

Conteúdo ▾ Calculadoras Interações de Medicamentos UpToDate Pathways



Consultas / [Bulário Eletrônico](#) / [Bulário Eletrônico](#)

Resultado da Consulta de Bulário Eletrônico

Medicamento	Empresa - CNPJ	Expediente	Data de Publicação	Bula do Paciente	Bula do Profissional	Histórico de Bulas
cloridrato de oximetazolina	EMPRESA DE TESTE LTDA. (V501) - 11111111000191	0931028142	16/10/2014			DETALHAR



Linezolid contains the active ingredient **Linezolid**
There are **28 051** reports with this active ingredient

Reported potential side effects

- › Blood and lymphatic system disorders (23%, 9 611 ADRs)
- › Cardiac disorders (1%, 564 ADRs)
- › Congenital, familial and genetic disorders (0%, 33 ADRs)
- › Ear and labyrinth disorders (1%, 261 ADRs)
- › Endocrine disorders (0%, 63 ADRs)
- › Eye disorders (3%, 1 094 ADRs)
- › Gastrointestinal disorders (9%, 3 919 ADRs)
- › General disorders and administration site conditions (9%, 3 908 ADRs)
- › Hepatobiliary disorders (2%, 837 ADRs)
- › Immune system disorders (1%, 391 ADRs)
- › Infections and infestations (4%, 1 556 ADRs)
- › Injury, poisoning and procedural complications (3%, 1 135 ADRs)
- › Investigations (10%, 4 120 ADRs)
- › Metabolism and nutrition disorders (4%, 1 553 ADRs)
- › Musculoskeletal and connective tissue disorders (2%, 814 ADRs)
- › Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (0%, 89 ADRs)
- › Nervous system disorders (12%, 5 020 ADRs)
- › Pregnancy, puerperium and perinatal conditions (0%, 21 ADRs)
- › Product issues (0%, 48 ADRs)
- › Psychiatric disorders (2%, 894 ADRs)
- › Renal and urinary disorders (2%, 762 ADRs)
- › Reproductive system and breast disorders (0%, 55 ADRs)
- › Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (2%, 979 ADRs)
- › Skin and subcutaneous tissue disorders (7%, 2 927 ADRs)
- › Social circumstances (0%, 35 ADRs)
- › Surgical and medical procedures (0%, 90 ADRs)
- › Vascular disorders (1%, 580 ADRs)

▼ Vascular disorders (1%, 580 ADRs)

- Hypertension (144)
- Hypotension (101)
- Haemorrhage (56)
- Flushing (43)
- Pallor (33)
- Shock (27)
- Hot flush (17)
- Circulatory collapse (16)
- Thrombosis (14)
- Phlebitis (12)
- Deep vein thrombosis (11)
- Haemodynamic instability (11)
- Cyanosis (9)
- Haematoma (8)
- Vasculitis (8)
- Hyperaemia (7)
- Hypertensive crisis (7)
- Peripheral coldness (7)
- Orthostatic hypotension (6)



Resumindo - Manejo de RAM

1

Conhecimento das principais RAM, mecanismos e fatores de risco

2

Identificação e avaliação das alergias

3

Monitorar possíveis sinais e sintomas de RAM

4

Garantir a administração segura dos antimicrobianos

5

Manejo das RAM

6

Notificação das RAM

Obrigado!!



Yeo Jim Kinoshita Moon



yeojimoon@gmail.com

