



ANTIBIOTERAPIA DE INFEÇÕES POR BACTÉRIAS GRAM-NEGATIVO MULTIRRESISTENTES

As bactérias patogénicas, outrora suscetíveis aos agentes antimicrobianos, estão a tornar-se cada vez mais resistentes aos mesmos. Adicionalmente, os cuidados de saúde enfrentam atualmente problemas causados por novos agentes patogénicos (de ambientes não clínicos) e que apresentam pouca suscetibilidade aos antibióticos (AB) atuais. Causa de especial preocupação é a multiresistência a antibióticos adquirida dentro do grupo das bactérias Gram-negativo (BGN), pela falta de opções terapêuticas que condiciona e pela elevada morbimortalidade que provoca.^{1,2}

Na Europa, de acordo com o último relatório do *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC), 0,3%, 11,7% e 18,1% das estirpes isoladas em amostras invasivas de *Escherichia coli* (*E. coli*), *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) e *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*), respetivamente, apresentavam resistência a carbapenemos. Em relação à *K. pneumoniae*, 7,9% das estirpes apresentavam resistência combinada a cefalosporinas de 3.^a geração, aminoglicosídeos (AG), fluoroquinolonas (FQ) e carbapenemos. De igual modo, em relação à *P. aeruginosa*, 3,5% das estirpes apresentavam resistência combinada a piperacilina/tazobactam (P/T), ceftazidima, AG, FQ e carbapenemos. Já para as estirpes de *Acinetobacter spp.*, a percentagem de resistência combinada a FQ, AG e carbapenemos foi de 66,6%.³

Em Portugal, os valores estimados de taxas de resistência em estirpes invasivas não são melhores, tendo sido reportado em 2021 resistência combinada a três ou mais grupos de AB de 5,1%, 20,6%, 12,7% e 8,5% para *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* e *Acinetobacter spp.* respetivamente.³

As bactérias Gram-negativo multiresistentes (BGN-MDR) definem-se por não serem suscetíveis a pelo menos um fármaco de três ou mais classes de AB, estando as infeções por elas causadas associadas a maior mortalidade.^{4,6}

As *Enterobacterales* resistentes a Carbapenemos (CRE), *Acinetobacter baumannii* resistente a car-

bapenemos (CRAB) e *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenemos (CRPA) foram identificadas pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como bactérias de prioridade crítica para as quais são necessárias terapêuticas urgentes. Juntamente com os microrganismos ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter spp.*), são responsáveis pela maioria das infeções com maior risco de vida. As infeções por CRE, CRAB e CRPA são frequentemente precedidas por colonização, daí a utilidade da sua deteção precoce para identificar os doentes com maior risco de desenvolver infeção. No entanto, a terapêutica antimicrobiana apenas deve ser iniciada na presença de sintomas de infeção, já que a colonização nem sempre se correlaciona com infeção invasiva ou ativa. No caso específico da *P. aeruginosa*, atualmente, é mais utilizada a designação *Pseudomonas aeruginosa* Difícil de Tratar (PA-DTR), se resistente a todos os seguintes AB: P/T, ceftazidima, cefepima, aztreonam, meropenem, imipenem-cilastatina, piprofloxacina e levofloxacina. Nas infeções por PA-DTR, *Stenotrophomonas maltophilia* e CRAB é essencial distinguir entre colonização e infeção, porque o uso desnecessário de antibioterapia vai contribuir para a emergência de resistências e dano potencial aos doentes.^{4,5,7,8}

Os fatores de risco para infeções por BGN-MDR são a existência de curso de AB no último mês e infeção ou colonização por BGN-MDR nos últimos seis meses. Adicionalmente, também a idade avançada, comorbilidades, como imunossupressão, hospitalização recente ou prolongada no último ano, uso de dispositivos invasivos e viagem recente a locais com elevada prevalência de BGN-MDR representam um risco acrescido. A escolha da antibioterapia empírica deve ter em conta, além destes fatores relacionados com o doente, a epidemiologia de resistência antimicrobiana a nível local e nacional, o local provável de infeção, os microrganismos provavelmente envolvidos e consequências potenciais de AB

iniciais ineficazes, incluindo risco de mortalidade. A dose deve ser otimizada tendo em conta as características do doente, do AB e fatores microbiológicos, como a concentração inibitória mínima (CIM) e suscetibilidade local.^{5,9-12} No tratamento dirigido destas infeções, recomenda-se, sempre que possível, a utilização de um único antibiótico, idealmente com espectro estreito, que cubra a BGN-MDR identificada e com menor probabilidade de desenvolver resistências e/ou efeitos adversos.¹⁰

A duração de tratamento de uma infeção por BGN-MDR depende da gravidade da doença, resposta clínica, tipo e local de infeção e controlo de foco. A presença de BGN-MDR não deve, por si só, influenciar a duração da antibioterapia. Aplica-se o princípio habitual de descalção perante melhoria clínica em doente hemodinamicamente estável, controlo de foco, ausência de problemas relacionados com absorção gastrointestinal e suscetibilidade demonstrada a AB oral.^{5,9-11}

Os novos antibióticos com atividade demonstrada em BGN-MDR são os descritos na Tabela 1*.

Mais detalhadamente, importa saber que:

Ceftolozano/Tazobactam (C/T): deve ser reservado para PA-DTR. Demonstra atividade contra bactérias produtoras de β -lactamase de espectro estendido (ESBL), podendo ser considerado como opção poupadora de carbapenemos em locais com elevada prevalência de BGN-ESBL.^{7,14-19}

Ceftazidima/Avibactam (C/A): é a escolha preferencial para infeções por BGN produtoras de carbapenemases OXA-48 e *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC), sendo também útil nas bactérias produtoras de ESBL e nas PA-DTR.^{6-7,14,16-18}

Cefiderocol: tem um largo espectro de ação, sendo particularmente interessante contra as bactérias produtoras de metalo β -lactamases (MBL) e PA-DTR, mas tem associado um alerta de maior mortalidade em doentes críticos com infeções por BGN-MDR.^{4,6-9,14-20}

TABELA 1. RESUMO DA ATIVIDADE DOS NOVOS ANTIBIÓTICOS CONTRA BGN-MDR.

Antibiótico	Enterobacterales				<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Acinetobacter baumannii</i>	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
	Beta-lactamase classe A (ex: KPC)	Beta-lactamase classe B (ex: MBL)	Beta-lactamase classe C (ex: AmpC)	Beta-lactamase classe D (ex: OXA-48)			
Ceftazidima / avibactam	+	-	+	+	+	-	-
Ceftolozano/ tazobactam	-	-	+/-	-	+	-	-
Cefiderocol	+	+	+	+	+	+	+
Imipenem/ cilastatina/ relebactam	+	-	+	-	+	-	-
Meropenem/ vaborbactam	+	-	+	-	+/-	-	-
Plazomicina	+	+/-	+	+	+/-	-	-
Eravaciclina	+	+	+	+	-	+	+

(Adaptado: referências 13-15). Legenda: + ativo; - inativo; +/- atividade variável.

* Para efeitos do presente artigo apenas se apresentam AB com autorização de introdução no mercado na União Europeia e que podem, se não comercializados em Portugal, ser adquiridos através de uma Autorização de Utilização Excepcional.

Meropenem/Vaborbactam (M/V): apresenta uma boa distribuição no organismo, incluindo no pulmão, sendo eliminado rapidamente pelo rim, atingindo elevadas concentrações na urina. Pode ser uma alternativa a C/A para BGN-CRE.^{6,9,14,16-19,21}

Imipenem/Cilastatina/Relebactam (I/C/R): atinge bons níveis no plasma e pulmão, sendo excretado principalmente a nível renal na forma inalterada. Pode ser utilizado como poupador de colistina nas infeções por PA-DTR.^{6,9,14,16-19}

Eravaciclina: apresenta elevada biodisponibilidade e baixo potencial de interações, sendo excretada principalmente nas fezes e urina. Pode ser uma alternativa à tigeciclina em infeções por BGN-MDR, não devendo ser usada em monoterapia em pielonefrites ou bacteriémia.^{6,16,17}

Além destes novos AB, alguns dos “antigos” AB continuam a ter um lugar no tratamento de infeções por BGN-MDR:

Tigeciclina: útil em BGN-CRE e CRAB, preferencialmente em combinação. Não se recomenda em infeções do trato urinário (ITU) nem na bacteriémia, por não atingir níveis necessários à atividade terapêutica. No contexto de BGN-MDR, deve ser utilizada em alta dose.^{5,6,8,16,20}

Fosfomicina: particularmente ativa contra *E. coli*. A formulação intravenosa (IV) deve ser usada apenas em combinação pela vulnerabilidade à resistência adquirida.^{6,8,16}

AG: fármacos hidrofílicos com baixo volume de distribuição e difusão pobre em alguns tecidos e fluidos, como sistema nervoso central (SNC), pulmão, osso e humor aquoso. A atividade bactericida é dependente de concentração, devendo usar-se, preferencialmente, em regime de intervalo alargado, e apresentam efeito pós-antibiótico. A excreção é essencialmente renal, atingindo concentrações urinárias muito superiores às plasmáticas, pelo que podem ser utilizados em monoterapia em ITU (incluindo ITU complicadas - ITUc) por BGN-MDR, se necessário durante cinco dias. Fora do trato urinário, os AG em monoterapia para infeções por BGN-CRE estão associados a elevada mortalidade. Na maior parte dos casos,

os AG podem ser suspensos em dois a três dias. Apresentam toxicidade renal, auditiva e neuromuscular, sendo que o risco de nefrotoxicidade aumenta em tratamentos que excedam cinco a sete dias. Amicacina e tobramicina são as mais indicadas para infeções por *Acinetobacter baumannii*. Na terapêutica empírica num doente crítico com sépsis, em que se suspeite de BGN-MDR, o AG preferencial é a amicacina.^{6,8,16,21}

Polimixinas: habitualmente consideradas como terapêutica de resgate pela sua nefrotoxicidade. Nas infeções invasivas por BGN-CRE, as polimixinas devem ser usadas em combinação com outro AB ao qual a bactéria seja suscetível. Atualmente, é recomendado evitar o uso de AB inalados na prática clínica pelo baixo nível de evidência sobre eficácia e elevado potencial para efeitos adversos. Pela baixa penetração no SNC, pode associar-se administração intratecal de colistimetato à terapêutica IV para meningite ou ventriculite por BGN-MDR.²²

RECOMENDAÇÕES TERAPÊUTICAS

Seguidamente, abordam-se as atuais orientações de tratamento de infeções pelas principais BGN-MDR (Figura 1).

Enterobacterales

Antes do surgimento dos novos β-lactâmicos com inibidores de β-lactamases, as recomendações para o tratamento de infeções invasivas por CRE consistiam na combinação de dois agentes com atividade demonstrada *in vitro*: polimixinas, tigeciclina, carbapenemos, AG e fosfomicina. No entanto, a maioria destes antibióticos tem limitações no que respeita à toxicidade e farmacocinética subótima em alguns locais de infeção.^{13,14,20,21} Nas infeções graves por *Enterobacterales* resistentes a cefalosporinas de 3.^a geração, recomendam-se carbapenemos. Não se deve utilizar tigeciclina, cefoxitina nem cefepima. Em ITU não complicadas, pode considerar-se Sulfametoxazol/Trimetoprim (SMX-TMP), enquanto em ITUc sem choque séptico, recomenda-se um curso de AG de curta duração.²⁰

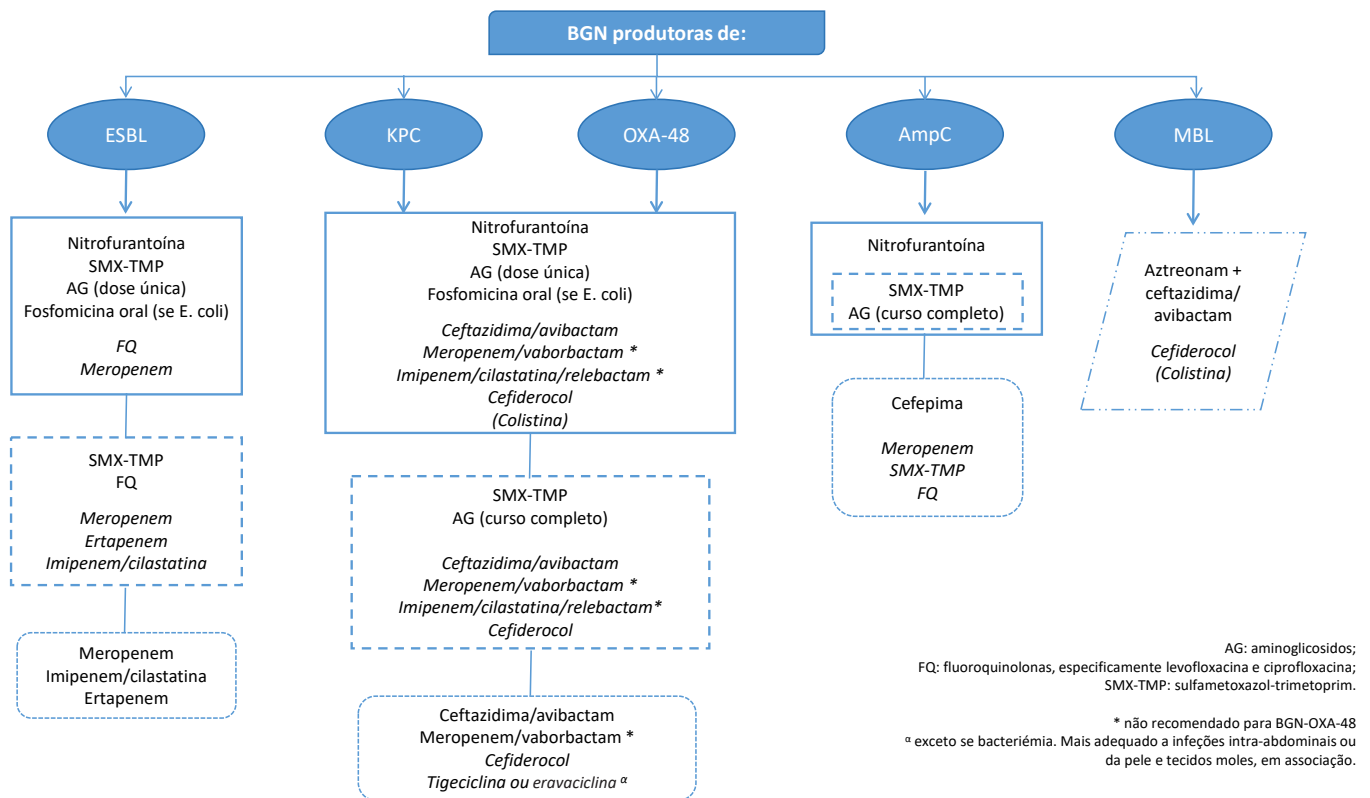
•ESBL

Na cistite não complicada por BGN-ESBL, não se recomenda amoxicilina + ácido clavulânico (AAC) nem doxiciclina. No que respeita à P/T, não sendo a opção mais adequada, se tiver sido iniciada empiricamente e houver resposta clínica, não é necessário alterar o antibiótico nem prolongar a duração da terapêutica. Nas ITUc ou pielonefrite, não se recomenda fosfomicina, nitrofurantoína nem doxiciclina. Em infeções fora do trato urinário, a transição oral deve ser para SMX-TMP ou FQ, desde que suscetível. Nas bacteriémias, não se recomenda transitar para AAC, nitrofurantoína, fosfomicina nem doxiciclina. A P/T não é recomendada neste contexto, mesmo que o teste de sensibilidade a AB (TSA) indique suscetibilidade. Cefepima e cefoxitina também não são recomendadas.^{5,8,11,21} Os novos antibióticos (C/A, M/V, I/C/R e cefiderocol), embora eficazes, devem ser reservados para BGN-CRE. Relativamente ao C/T, apesar de demonstrar boa atividade contra ESBL *in vitro*, o seu desempenho *in vivo* pode não ser adequado, já que a efetividade de tazobactam pode ser reduzida perante uma elevada expressão de ESBL ou pela presença de diferentes ESBL e outras β-lactamases. Assim, não se recomenda a sua utilização no tratamento de infeções por BGN produtoras de ESBL.⁵

• AmpC

As *Enterobacterales* com risco moderado a alto de produzir β-lactamases AmpC clinicamente importantes são *E. cloacae*, *Klebsiella aerogenes* e *Citrobacter freundii*. Estas β-lactamases são induzidas por, e hidrolisam, muitos dos antibióticos β-lactâmicos. Mesmo que o TSA demonstre suscetibilidade a cefalosporinas de 3.^a geração, elas não devem ser utilizadas no tratamento de infeções por estas BGN-MDR. A exceção é a cistite não complicada, em que se pode considerar a ceftriaxona pela suficiente excreção urinária. Nas infeções invasivas, se a CIM estiver entre 4 e 8 mg/L, há uma maior probabilidade da BGN coproduzir ESBL além de AmpC, pelo que pode considerar-se meropenem nesta

FIGURA 1. RECOMENDAÇÕES PARA O TRATAMENTO DE INFECÇÕES POR BGN-MDR.^{5,9,16,20,21}



Legenda: Linha contínua - antibioterapia adequada a cistite não complicada; linha descontinua - ITUc ou pielonefrite; linha ponteadas - infecções fora do trato urinário. Para as BGN-MBL, não há opções distintas consoante o local de infecção. A itálico assinalam-se as terapêuticas alternativas às preferenciais. {} : última opção a considerar.

circunstância, apesar de os dados disponíveis serem limitados.^{5,10}

Em infecções causadas por *Serratia marcescens*, *Morganella morganii* e *Providencia spp.* com elevada carga bacteriana e difícil controlo de foco, como endocardite ou infecções do SNC, é recomendado usar cefepima, mesmo com suscetibilidade demonstrada no TSA a cefalosporinas de 3.^a geração.⁵

De entre os novos antibióticos, C/T não é recomendado neste contexto, uma vez que o tazobactam parece ser menos eficaz a proteger os β-lactâmicos da hidrólise por AmpC do que os novos inibidores de β-lactamases.⁵

• CRE

As BGN-CRE definem-se como resistentes a pelo menos um carbapenemo, ou produtoras de uma carbapenemase. Mesmo que o TSA apresente suscetibilidade aos β-lactâmicos “antigos”, estes não devem ser usados, exceto em infecções não graves.^{8,9,19,20}

No tratamento dirigido de infecções por estas CRE, a terapêutica combinada não é rotineiramente recomendada caso esteja demonstrada suscetibilidade a um dos novos β-lactâmicos. Embora a combinação empírica aumente a probabilidade de ter, pelo menos, um agente ativo em doentes, não há evidência do benefício adicional da continuação da associação para o doente.^{5,15,21}

Como expectável, já foram identificados casos de resistência aos novos AB β-lactâmicos, pelo

que, num doente com curso recente de um dos novos AB β-lactâmicos, por exemplo C/A, que apresente sinais de sépsis, deve utilizar-se outro antibiótico, nomeadamente M/V ou vice-versa.^{5,12} Em infecções por BGN-MBL, o aztreonam é o antibiótico de escolha porque resiste à hidrólise por estas enzimas. Contudo, é inativado por bactérias produtoras de ESBL, AmpC e KPC, produzidas frequentemente por BGN que expressam MBL, daí que a terapêutica recomendada seja a combinação de C/A com aztreonam. Caso nenhuma das opções esteja disponível ou seja tolerada, pode combinar-se M/V ou I/C/R com aztreonam, desde que não haja expressão de OXA-48.^{5,7-9,14-17,20}

PA-DTR

A resistência aos carbapenemos está relacionada com o seu consumo, devendo estes ser reservados para estirpes resistentes aos β-lactâmicos. O meropenem é preferido ao imipenem, pelo menor risco de induzir resistência. Caso a *P. aeruginosa* demonstre suscetibilidade aos β-lactâmicos “antigos” e resistência a carbapenemos, os primeiros devem ser usados em perfusão prolongada para tentar preservar os novos AB.^{5,12,15} À semelhança de infecções por CRE, a terapêutica combinada dirigida não é rotineiramente recomendada caso esteja demonstrada suscetibilidade a um dos novos β-lactâmicos. A terapêutica combinada pode ser considerada em endocardite e bacteriemia em doentes de elevado risco. Existindo associação de um AG, a tobramicina

é preferida à gentamicina.^{5,12}

De entre os novos antibióticos, os fármacos mais adequados são C/T, C/A ou I/C/R, e em alternativa cefiderocol. C/A demonstra aparentemente menor atividade *in vitro* contra PA-DTR do que C/T, pelo que não será o fármaco preferencial, havendo disponibilidade de ambos. Não se recomenda fosfomicina, tigeciclina, eravaciclina nem M/V. As polimixinas são a opção de último recurso.^{5,6,12,19,20}

Na cistite não complicada, recomenda-se preferencialmente C/T, C/A, I/C/R ou cefiderocol. As alternativas preconizadas são dose única de AG (tobramicina ou ampicacina) e colistina. Para ITUc ou pielonefrite, deve usar-se C/T, C/A, I/C/R ou cefiderocol. Em infecções fora do trato urinário, recomenda-se C/T, C/A ou I/C/R. Cefiderocol surge como alternativa, e polimixina B apenas em associação. No caso de PA-DTR que produza MBL, o cefiderocol é o antibiótico adequado.^{5,12}

Atualmente, não se encontra evidência suficiente para recomendar, a favor ou contra, combinações de C/A, C/T ou cefiderocol.²⁰

Caso não haja suscetibilidade a nenhum fármaco, deve usar-se o β-lactâmico com menor CIM face ao *breakpoint* definido, em associação com AG ou, em alternativa, com polimixinas.^{5,12}

Não se recomendam AB nebulizados para infecções respiratórias a PA-DTR, por ser provável que não tenham uma distribuição ou penetração suficiente no tecido pulmonar de forma a exercer atividade bactericida, uma vez que as formulações

disponíveis não foram desenvolvidas especificamente para via inalatória. Além disso, o benefício não está demonstrado e há efeitos adversos associados, nomeadamente broncoconstrição.⁵

Stenotrophomonas maltophilia

A. S. maltophilia é uma BGN aeróbia que produz biofilmes e fatores de virulência que permitem a colonização e infecção de hospedeiros vulneráveis, por exemplo, com doença hematol- oncológica ou pulmonar subjacente. Embora possa causar doença grave, frequentemente não é claro se é um agente colonizante ou patogénico. É intrinsecamente resistente a vários antibióticos, nomeadamente AG, carbapenemos e ceftazidima, mas habitualmente suscetível a SMX-TMP e ocasionalmente a FQ.^{3,13} As últimas recomendações europeias não contemplam esta bactéria, mas as americanas referem que o *standard of care* não é evidente, havendo duas abordagens possíveis:

a) Uso de dois agentes entre SMX-TMP (8 a 12 mg/kg/dia em TMP), levofloxacina, minociclina/tigeciclina (alta dose) ou cefiderocol;
b) Combinar C/A e aztreonam em infecção moderada a grave, com instabilidade clínica, intolerância ou resistência às opções anteriores descritas. A combinação deve ser mantida até melhoria clínica, não sendo recomendada monoterapia com levofloxacina. As polimixinas não são recomendadas neste contexto.⁵

Acinetobacter baumannii

Esta BGN é habitualmente resistente a vários AB, mas o subgrupo de resistentes aos carbape-

nemos (CRAB) tem um impacto considerável nos cuidados de saúde, pelas escassas opções de tratamento.⁵

Tanto as orientações europeias como as americanas recomendam terapêutica de combinação com pelo menos dois agentes ativos *in vitro* em infecções graves:

a) Preferencialmente, alta dose de ampicilina/sulbactam em combinação com outro agente, como uma tetraciclina (alta dose), AG ou polimixinas;
b) Não são recomendadas combinações de polimixina com meropenem ou rifampicina;
c) Não se recomenda meropenem, elevada dose de imipenem/cilastatina, fosfomicina, rifamicinas ou antibióticos nebulizados associados a terapêutica IV.^{4,6,8,21}

Relativamente aos AB para combinação, salienta-se que: nas tetraciclina, a minociclina é preferida à tigeciclina; os carbapenemos não são sugeridos em combinação dupla, apenas se adicionado um terceiro agente; a colistina não deve ser usada em monoterapia, mas é uma opção nas ITU.⁵

As orientações internacionais divergem essencialmente em dois pontos: a nível europeu, não se recomenda o uso de cefiderocol, mas prevê-se a utilização de carbapenemos em perfusão prolongada, em regime de combinação, se a CIM de meropenem for inferior a 8 mg/L; as recomendações americanas não contemplam carbapenemos desta forma, mas admitem o cefiderocol como opção de reserva, limitada ao tratamento de infecções CRAB refratárias a outros antibióticos, e sempre como parte de um regime de combinação.^{5,20}

Numa infecção por BGN resistente a todos os antibióticos conhecidos, deve utilizar-se aquele ao qual terá maior suscetibilidade, expressa pela menor CIM face ao *breakpoint* definido.²⁰

Além de antibióticos, estão em investigação outras opções que possam ser efetivas no tratamento de infecções por BGN-MDR, nomeadamente, nanopartículas, péptidos antimicrobianos, bacteriófagos e o sistema de edição de genes CRISPR-Cas. Contudo, todos apresentam limitações e são necessários mais estudos para concluir sobre a real utilidade neste contexto.^{4,6,7}

Para tratar adequadamente as infecções por BGN-MDR é, assim, fundamental a utilização racional dos novos, mas também dos “antigos” antibióticos, reduzindo a prescrição desnecessária e a eventual toxicidade para os doentes, preservando a atividade dos antibióticos ao longo do tempo e limitando o desenvolvimento e disseminação de resistências.^{13,17}

DINA MENDES

Farmacêutica Especialista em Farmácia

Hospitalar

Hospital de Egas Moniz, Unidade Local de Saúde de Lisboa Ocidental, E.P.E.

JOÃO RIJO

Farmacêutico Especialista em Farmácia

Hospitalar

Hospital de Egas Moniz, Unidade Local de Saúde de Lisboa Ocidental, E.P.E.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Martinez JL, Fajardo A, Garmendia L, et al. A global view of antibiotic resistance. *FEMS Microbiol Rev*. 2009; 33(1): 44-65. doi: 10.1111/j.1574-6976.2008.00142.x.
- Munita JM, Arias CA. Mechanisms of Antibiotic Resistance. *Microbiol Spectr*. 2016; 4(2): 10. 10.1128/microbiolspec.VMBF-0016-2015. doi: 10.1128/microbiolspec.VMBF-0016-2015.
- European Centre for Disease Prevention and Control and World Health Organization. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2023 - 2021 data. Stockholm (SE): ECDC, WHO; 2023 Apr 14.
- Mancuso G, De Gaetano S, Midiri A, Zummo S, Biondo C. The Challenge of Overcoming Antibiotic Resistance in Carbapenem-Resistant Gram-Negative Bacteria: "Attack on Titan". *Microorganisms*. 2023; 11(8): 1912. doi: 10.3390/microorganisms11081912.
- Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, Mathers AJ, van Duin D, Clancy CJ. Infectious Diseases Society of America 2023 Guidance on the Treatment of Antimicrobial Resistant Gram-Negative Infections. *Clin Infect Dis*. 2023; ciad428. doi: 10.1093/cid/ciad428.
- Bassetti M, Garau J. Current and future perspectives in the treatment of multidrug-resistant Gram-negative infections. *J Antimicrob Chemother*. 2021; 76 (Suppl 4):iv23-iv37. doi: 10.1093/jac/dkab352.
- Vranciuc CO, Gheorghie I, Dobre EG, et al. Emerging Strategies to Combat β -Lactamase Producing ESKAPE Pathogens. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(22): 8527. doi: 10.3390/ijms21228527.
- Hughes S, Gilchrist M, Heard K, Hamilton R, Shedd J. Treating infections caused by carbapenemase-producing Enterobacterales (CPE): a pragmatic approach to antimicrobial stewardship on behalf of the UKCPA Pharmacy Infection Network (PIN). *JAC Antimicrob Resist*. 2020; 2(3): dlaa075. doi: 10.1093/jacamr/dlaa075.
- Quale J, Spelman D. Carbapenem-resistant E. coli, K. pneumoniae and other Enterobacterales (CRE). In: Hooper DC, Hall KK. UpToDate. [Internet]. Waltham (MA): UpToDate Inc; 2024. [atualizado 2024 Feb 27; citado 2024 Mai 10]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/carbapenem-resistant-e-coli-k-pneumoniae-and-other-enterobacterales-cre?search=Carbapenem-resistant%20E%20coli%20%20K%20pneumoniae%20%20and%20other%20Enterobacterales%20%28CRE%29&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1
- Yassin A, Huralaska M, Pogue JM, Dixit D, Sawyer RG, Kaye KS. State of the Management of Infections Caused by Multidrug-Resistant Gram-Negative Organisms. *Clin Infect Dis*. 2023; 77(9): e46-e56. doi: 10.1093/cid/ciad499.
- Hooper DC. Extended-spectrum beta-lactamases. In: Hexton DJ, Hall KK. UpToDate. [Internet]. Waltham (MA): UpToDate Inc; 2024. [atualizado 2024 Feb 6; citado 2024 Mai 10]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/extended-spectrum-beta-lactamases?search=Extended-spectrum%20beta-lactamases&source=search_result&selectedTitle=1%7E84&usage_type=default&display_rank=1
- Kanj SS. Principles of antimicrobial therapy of Pseudomonas aeruginosa infections. In: Calderwood SB, Hall KK. UpToDate. [Internet]. Waltham (MA): UpToDate Inc; 2024. [atualizado 2024 Feb 6; citado 2024 Mai 10]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/principles-of-antimicrobial-therapy-of-pseudomonas-aeruginosa-infections?search=Principles%20of%20antimicrobial%20therapy%20of%20Pseudomonas%20aeruginosa&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1
- Doi Y. Treatment Options for Carbapenem-resistant Gram-negative Bacterial Infections. *Clin Infect Dis*. 2019; 69 (Suppl 7): S565-S575. doi: 10.1093/cid/ciz830.
- Bassetti M, Magnè F, Giacobbe DR, Bini L, Vena A. New antibiotics for Gram-negative pneumonia. *Eur Respir Rev*. 2022; 31(166): 220119. doi: 10.1183/16000671019-2022.
- Kanj SS, Bassetti M, Kiratipin P, et al. Clinical data from studies involving novel antibiotics to treat multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2022; 60(3): 106633. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2022.
- Chou A, Welch E, Hunter A, Trautner BW. Antimicrobial Treatment Options for Difficult-to-Treat Resistant Gram-Negative Bacteria Causing Cystitis, Pyelonephritis, and Prostatitis: A Narrative Review. *Drugs*. 2022; 82(4): 407-438. doi: 10.1007/s40265-022-01676-5.
- Bassetti M, Peghin M, Vena A, Giacobbe DR. Treatment of Infections Due to MDR Gram-Negative Bacteria. *Front Med (Lausanne)*. 2019; 6: 74. doi: 10.3389/fmed.2019.00074.
- Yusuf E, Bax H, Verkaik NJ, van Westreenen M. An Update on Eight "New" Antibiotics against Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacteria. *J Clin Med*. 2021; 10(5): 1068. doi: 10.3390/jcm10051068.
- Matlock A, Garcia JA, Moussavi K, Long B, Liang SY. Advances in novel antibiotics to treat multidrug-resistant gram-negative bacterial infections. *Intern Emerg Med*. 2021; 16(8): 2231-2241. doi: 10.1007/s11739-021-02749-1.
- Paul M, Carrara E, Retamar P, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) guidelines for the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli (endorsed by European society of intensive care medicine). *Clin Microbiol Infect*. 2022; 28(4): 521-547. doi: 10.1016/j.cmi.2021.11.025.
- Thy M, Timsit JF, de Montmolin E. Aminoglycosides for the Treatment of Severe Infection Due to Resistant Gram-Negative Pathogens. *Antibiotics (Basel)*. 2023; 12(5): 860. doi: 10.3390/antibiotics12050860.
- Tsuiji BT, Pogue JM, Zavascki AP, et al. International Consensus Guidelines for the Optimal Use of the Polymyxins: Endorsed by the American College of Clinical Pharmacy (ACCP), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), Infectious Diseases Society of America (IDSA), International Society of Anti-infective Pharmacology (ISAP), Society of Critical Care Medicine (SCCM), and Society of Infectious Diseases Pharmacists (SIDP). *Pharmacotherapy*. 2019; 39(1): 10-39. doi: 10.1002/phar.2209.

PROBLEMAS RELACIONADOS COM MEDICAMENTOS QUE DETERMINAM UM EPISÓDIO DE URGÊNCIA HOSPITALAR

Os problemas relacionados com medicamentos (PRM) são uma causa comum de episódios de urgência hospitalar (UrgH), e representam uma proporção importante de todas as admissões hospitalares.¹

O tema “PRM que determinam episódios de urgência” (muitas vezes descrito como admissões hospitalares relacionadas com medicamentos) apresenta-se amplamente explorado na literatura científica, observando-se referência a diferentes valores de ocorrência (incidência e prevalência), com peso significativo (3-64%), dependendo da metodologia de deteção e monitorização, das definições e classificações de PRM, da população incluída no estudo e do tamanho da amostra, entre outras variáveis.²⁻⁵ Um estudo transversal multicêntrico, que incluiu 13 hospitais de Espanha, avaliou 772 doentes na UrgH, dos quais 57 (7,4%) recorreram a um dos serviços de urgência por PRM.¹

Num estudo de seis meses, realizado em dois grandes hospitais gerais de Merseyside (Inglaterra), 6,5% dos internamentos foram devidos a PRM. A mediana de internamento foi de oito dias, representando 4% da capacidade de internamento hospitalar. O custo anual projetado de tais admissões no *National Health Service* (NHS) foi ≤ £466 milhões (€706 milhões, \$847 milhões). A mortalidade foi de 0,15%. A maioria dos PRM foi considerada definitivamente ou possivelmente evitável.⁶ A falta de uniformidade na linguagem utilizada para descrever os distintos eventos decorrentes da utilização de medicamentos (PRM) constitui um problema a nível mundial. As diferentes definições e classificações utilizadas têm evidenciado divergências nas publicações, dificultando a interpretação e a comparação dos resultados obtidos nos diversos estudos. Neste sentido, importantes esforços têm sido feitos para se

chegar a uma terminologia consensual.^{7,8} O Segundo Consenso de Granada (2002) definiu PRM como sendo: “problemas de saúde, entendidos como resultados negativos, vinculados ao processo de uso de medicamentos que, produzidos por diversas causas, conduzem à não obtenção do objetivo terapêutico ou ao aparecimento de efeitos não desejados”.^{3,9} Ou seja, um PRM é um evento ou circunstância envolvendo terapêutica medicamentosa que interfere, real ou potencialmente, com os resultados esperados em saúde.¹⁰

Os PRM são dispostos em três categorias, seguindo os princípios básicos da farmacoterapia (de acordo com o Segundo Consenso de Granada - Tabela 1): necessidade/indicação (PRM 1 e PRM 2), efetividade (PRM 3 e PRM 4) e segurança (PRM 5 e PRM 6).^{3,9} Alguns eventos podem ser classificados em mais de uma categoria, como é o caso das Reações Adversas a Medicamentos (RAM).

TABELA 1: CATEGORIAS DE PRM DE ACORDO COM A CLASSIFICAÇÃO DO SEGUNDO CONSENSO DE GRANADA (2002).^{3,9}

Tipo de PRM	
NECESSIDADE	PRM 1: O doente sofre um problema de saúde em consequência de não receber um medicamento de que necessita.
	PRM 2: O doente sofre um problema de saúde em consequência de receber um medicamento de que não necessita.
EFETIVIDADE	PRM 3: O doente sofre um problema de saúde em consequência de uma inefetividade não quantitativa do medicamento.
	PRM 4: O doente sofre um problema de saúde em consequência de uma inefetividade quantitativa do medicamento.
SEGURANÇA	PRM 5: O doente sofre um problema de saúde em consequência de uma insegurança não quantitativa de um medicamento.
	PRM 6: O doente sofre um problema de saúde em consequência de uma insegurança quantitativa de um medicamento.

A aceção de um PRM estende-se a diferentes tipos de eventos, nomeadamente às RAM, estando, contudo, em muitas situações, relacionado com Erros de Medicação (EM).^{6,11,12}

NATUREZA E EXTENSÃO DOS PRM

Os PRM que levam a episódios de UrgH podem ter naturezas diversas e apresentar

extensões distintas, sendo alguns mais recorrentes do que outros.

As RAM estão entre as causas mais frequentes de ocorrência de PRM, sendo responsáveis por cerca de 5-10% das admissões hospitalares; a sua frequência estará sempre dependente do desenho do estudo.^{2,4}

Por exemplo, num estudo retrospectivo realizado via serviço de urgência num hospital

universitário (República Checa), a prevalência de hospitalizações relacionadas com RAM, em doentes idosos internados, foi de 12% [Intervalo de Confiança (IC) 95% 8–15], sendo os grupos farmacológicos mais representativos os antitrombóticos e os diuréticos.¹⁰ As RAM são respostas prejudiciais e não intencionais a medicamentos, que ocorrem em doses normalmente usadas em profila-

xia, diagnóstico ou tratamento de doenças. Assume-se que ocorreu uma RAM quando os sintomas e sinais do doente são considerados possível, provável ou definitivamente relacionados (imputação denexo de causalidade) com a administração de um medicamento.^{4,13,14}

As RAM são difíceis de reconhecer. Os eventos associados são maioritariamente inespecíficos, pelo que apenas a relação causal com a medicação pode levar à identificação de uma suspeita de RAM. A título de exemplo, as quedas e o delírio são eventos frequentes, mas, em grande parte das vezes, conseguem ser atribuídos ao uso de medicamentos.⁴

Entre os sintomas mais comuns que envolvem PRM por RAM, encontram-se queixas relacionadas com o trato gastrointestinal e sintomas que afetam o sistema nervoso central, em que se incluem, entre outros achados: dor abdominal, náusea, vômito, hematémese, melena, vertigem e síncope.⁴ Uma revisão sistemática e meta-análise de estudos observacionais, publicados entre 2012 e 2021, que avaliou a prevalência e/ou as causas de episódios de UrgH relacionados com PRM, destaca como categorias mais frequentemente envolvidas as perturbações gastrointestinais, distúrbios eletrolíticos, eventos hemorrágicos e desordens renais e urinárias.²

Num estudo observacional multicêntrico, realizado na Sicília (Itália), num período de um ano (junho/2013 a maio/2014), cujo objetivo foi descrever a frequência, a gravidade e a evitabilidade das RAM notificadas em quatro serviços de urgência, as reações alérgicas (64%) foram a causa mais frequente de RAM, seguidas por efeitos neurológicos (10,2%) que resultaram, respetivamente, em 1,9% e 37,3% de casos evitáveis.¹⁵

Entre as causas mais comuns de ocorrência de PRM destacam-se também os EM.³ Um EM é um evento evitável que, de um modo real ou potencial, pode levar ao uso inadequado de um medicamento e que está relacionado com todos os processos ligados ao circuito do medicamento, podendo estar associado, por exemplo, à prescrição, comunicação, validação, transcrição, preparação, distribuição, dispensa, ensino do doente, administração, monitorização, etc. Quando, por exemplo, um doente recebe um medicamento errado, na dose errada, no momento errado e/ou através da via errada, este facto poderá resultar num evento sério que exija uma intervenção médica imediata (com eventual episódio de UrgH).^{6,11,14}

Em diferentes estudos, uma das causas que surge destacada diz respeito à não adesão ao tratamento, sempre que exista incumprimento do regime terapêutico prescrito, em que no limite estará o abandono do tratamento, situação que pode alterar a condição médica

de base, tornando necessária a hospitalização (com eventual episódio de UrgH).⁷

Num estudo retrospectivo, realizado no serviço de urgência de um hospital de Oslo (Noruega), de abril/2017 a maio/2018, que incluiu 402 doentes, com uma mediana de idade de 67 anos [Interquartile Range (IQR) 27, intervalo 19-96], com uma mediana de quatro medicamentos regulares (IQR 6, intervalo 0-19), 79 dos doentes observados (19,7%) apresentavam PRM, em que as causas mais comuns foram as RAM (72,2%) e a não adesão (16,5%).¹⁶

As interações medicamentosas estão muitas vezes referidas como uma causa frequente de admissões hospitalares, particularmente na população geriátrica. Tal pode ocorrer quando os medicamentos são tomados em conjunto, potenciando ou reduzindo os efeitos esperados.¹⁷

No estudo anteriormente mencionado (República Checa), entre os 812 idosos internados, 46% (IC 95% 43-50) foram expostos a interações medicamentosas clinicamente significativas, que, na maioria das vezes, incluíam combinações de medicamentos antitrombóticos.¹⁰

Outra das causas destacadas é a sobredosagem, que acontece sempre que se verifica a administração de uma dose excessiva de um medicamento, seja de modo accidental (por exemplo, num erro de administração) ou intencional (por exemplo, numa tentativa de suicídio).¹⁸

Num estudo transversal multicêntrico com a duração de três anos (2020-2022), realizado em 32 hospitais de Espanha, avaliaram-se 4752 doentes, dos quais 366 (7,7%) recorreram ao serviço de urgência por PRM. A prevalência, nos diferentes hospitais, variou de 0 a 16,7%. Relativamente à natureza dos PRM observados: 198 (54,2%) não estavam relacionados com EM, 80 (21,2%) foram sobredosagens, 40 (11,0%) foram por falta de adesão ao tratamento, 24 (6,6%) foram devidos a falta de tratamentos necessários, 13 (3,6%) foram interações medicamentosas, 8 (2,2%) foram subdosagens, e 3 (0,8%) foram erros de administração de medicamentos.¹⁹ A extensão da gravidade dos PRM que levam a episódios de UrgH pode variar desde eventos leves a graves, que impliquem internamento prolongado e cuidados intensivos, podendo estar, no limite, associados a mortalidade.

Num estudo retrospectivo, realizado em 94 serviços de urgência de hospitais localizados em cinco regiões de Itália, num período compreendido entre janeiro de 2017 e dezembro de 2018, foram analisadas as RAM que levaram a um episódio de UrgH. Num universo de 61 855 RAM relacionadas com episódios de UrgH, 18 918 (30,6%) resultaram em hos-

pitalização. Das 61 855 RAM reportadas, 30 343 (49,0%) foram caracterizadas como graves e 160 (0,3%) resultaram em óbito.²⁰

GRUPOS POPULACIONAIS MAIS AFETADOS POR PRM

A literatura destaca as principais características populacionais responsáveis por uma maior frequência de PRM.

No que diz respeito ao género, muitos estudos referem uma maior frequência de PRM no sexo feminino, em que as gestantes são as mais suscetíveis. As diferenças, relativamente ao sexo masculino, devem-se, muito provavelmente, a uma maior exposição das mulheres a medicamentos e também a suscetibilidades intrínsecas.^{3,7,20}

A idade constitui um fator importante para o aparecimento de PRM. A idade pediátrica, em que o processo de maturação ainda não está concluído, considera-se um grupo etário de elevada suscetibilidade aos PRM, nomeadamente a erros relacionados com a dosagem e com a administração de medicamentos.⁷

Um estudo de coorte retrospectivo, que decorreu num hospital universitário de Modena (Itália), analisou as visitas ao serviço de urgência de crianças até aos 14 anos, entre 2007 e 2014. Num total de 147 643 doentes foram encontradas 497 consultas relacionadas com medicamentos, 54% delas em crianças até aos dois anos. Os PRM mais frequentes foram o uso de medicamentos sem indicação aprovada (*off label*) (51%), RAM (30,3%), dosagens supratrapêuticas (13,2%) e seleção inadequada de medicamentos (4,5%).²¹

Ainda em relação à idade, a prevalência de PRM é superior na faixa etária dos 65 ou mais anos (idosos), pelas modificações fisiológicas que acompanham o processo de envelhecimento, que originam alterações farmacocinéticas e farmacodinâmicas, a existência de doenças associadas e pela exposição a um maior número de fármacos.^{3,7}

Em linha com o anteriormente referido, os doentes diagnosticados com uma ou mais condições médicas, doenças crónicas, como por exemplo insuficiência renal e insuficiência hepática, hipersensibilidade, histórico de alergias a medicamentos e RAM prévias, entre muitos outros fatores relacionados com os medicamentos, como seja o grau de ligação às proteínas plasmáticas, apresentam um risco aumentado de complicações relacionadas com medicamentos.^{3,7}

A ocorrência de PRM descrita varia com o número de medicamentos prescritos em concomitância, sendo mais frequentes em doentes ditos polimedicados, que associam cinco ou mais medicamentos.^{3,20}

Uma revisão de literatura que incluiu 16 estudos, que avaliaram PRM que determi-

naram episódios de UrgH, publicados entre 2012 e 2017, destaca como principais fatores relacionados o sexo feminino, a idade avançada (idosos), a presença de múltiplas comorbidades e a polifarmácia.²²

Genericamente, o risco de PRM encontra-se aumentado devido a uma combinação de vários fatores.⁷

MEDICAMENTOS MAIS FREQUENTEMENTE IMPLICADOS EM PRM

Os doentes sob terapêutica crónica necessitam de seguimento/acompanhamento por parte da equipa de saúde; contudo, o atendimento continuado nem sempre acontece, por deficiências dos sistemas de saúde. Deste modo, a monitorização, os ajustes terapêuticos, etc., não se efetuam e os PRM que possam surgir, no curso do tratamento, são resolvidos recorrendo a serviços de urgência (um episódio de UrgH).³

A lista de medicamentos mais frequentemente implicados em PRM que determinam um episódio de UrgH, pode variar enormemente, dependendo de múltiplos fatores: da população estudada, das características individuais dos doentes, das práticas de prescrição médica nos diferentes contextos de saúde, entre outras.⁴

Entre os medicamentos identificados como mais frequentemente implicados em PRM que determinam episódios de UrgH, estão agentes anticoagulantes/antiagregantes e anti-hipertensores.⁴

Outros exemplos de medicamentos cardiovasculares são os antiarrítmicos, bloqueadores beta e bloqueadores dos canais de cálcio, que podem causar bradicardia, hipotensão, insuficiência cardíaca descompensada e distúrbios do ritmo cardíaco.⁴

Anticoagulantes, como a varfarina e a heparina, podem causar hemorragias graves se a dose não for adequada ou se houver interações com outros medicamentos.⁴

Outros exemplos de medicamentos ou grupos de medicamentos associados a PRM, nomeadamente RAM, que determinam episódios de urgência:

- Medicamentos psicotrópicos, como antidepressores, antipsicóticos e benzodiazepinas, podem causar sedação excessiva, confusão mental, hipotensão, arritmias cardíacas, convulsões e até mesmo coma.
- Opioides, como a morfina, a codeína e a oxicodeona, podem causar depressão respiratória, sedação excessiva, obstipação grave, dependência e sobredosagem.
- Medicamentos antiepiléticos, como a carbamazepina, a fenitoína e o ácido valproílico, podem causar sedação excessiva, ataxia, tremores e distúrbios cognitivos, do equilíbrio e da marcha.

- Medicamentos hipoglicemiantes, como a insulina e os antidiabéticos orais, podem causar hipoglicemia grave, sobretudo se a dose não for a adequada ou se se observarem interações.

- Os antibióticos, como as quinolonas, as cefalosporinas e os macrólidos, podem causar reações alérgicas graves, diarreia grave (incluindo colite pseudomembranosa por *Clostridium difficile*) e hepatotoxicidade.⁴

Numa meta-análise que incluiu 42 artigos, cujas publicações decorreram entre janeiro/1988 e agosto/2015, 14 dos estudos identificaram medicamentos responsáveis por internamentos, em que os anti-inflamatórios não esteroides (AINE) foram uma das classes mais frequentemente associada (2,5-33,3%). Outros exemplos de medicamentos ou grupos de medicamentos relacionados a PRM foram os bloqueadores beta (1,8-66,7%), os antibióticos (1,1-22,2%), os anticoagulantes orais (3,3-55,6%), a digoxina (1,6-18,8%), os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) (5,5-23,4%), medicamentos oncológicos (1,5-9,1%), os bloqueadores dos canais de cálcio (1,0-8,3%), os opioides (1,5-18,8%) e os antidiabéticos orais (4,5-22,2%).²³

ESTRATÉGIAS DE PREVENÇÃO E GESTÃO DE PRM

Os PRM representam uma importante preocupação em saúde pública, com graves implicações para a qualidade de vida dos doentes e para a sustentabilidade dos sistemas de saúde.³

O *National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention* (NCCMERP) refere como consequências dos PRM o aumento das admissões hospitalares, o prolongamento dos internamentos, uma menor satisfação dos doentes e o aumento dos custos associados ao tratamento.^{4,11} São necessárias estratégias eficazes de prevenção e gestão dos PRM para reduzir o peso das suas repercussões na eficácia e segurança dos medicamentos e melhorar os resultados em saúde.⁴

No relatório de “Redução de EM” (Portugal), partilhado em fevereiro/2022, a *European Collaborative Action on Medication Errors and Traceability* (ECAMET) concluiu existirem áreas essenciais com necessidade de intervenção, de forma a reduzir os PRM (EM), identificando como principais barreiras para oportunidades de melhoria o baixo financiamento, o baixo número de profissionais de saúde, a falta de formação especializada e a falta de evidência de PRM (EM).²⁴

A consciencialização de profissionais de saúde e doentes sobre PRM, nos cuidados de rotina, é importante e não deve ser subvalorizada.⁴ As principais metodologias aplicadas à identificação e prevenção de PRM foram desenvol-

vidas para o seguimento farmacoterapêutico em regime de ambulatório, em que o contacto periódico com o doente possibilita uma recolha de dados mais exaustiva e completa, permitindo o conhecimento e a vigilância do uso dos medicamentos.^{3,11}

A destacar, a necessidade de oferta de um acompanhamento médico continuado, pelo sistema público de saúde, que garanta a resolução de qualquer problema que surja durante o tratamento.^{3,9}

Neste processo de melhoria, outros fatores a considerar são o acesso ao perfil farmacoterapêutico completo e a adoção de uma metodologia de reconciliação terapêutica exequível.³

Os serviços de urgência, por intermediarem os cuidados primários e o ambiente hospitalar, constituem um observatório privilegiado para identificar, avaliar e propor medidas que minimizem o impacto dos PRM na saúde pública.³

A promoção de estudos epidemiológicos sobre PRM, na admissão hospitalar, que identifiquem metodologias de pesquisa e fatores de risco, pode contribuir para elaboração de estratégias de prevenção.⁷

A análise sistematizada dos potenciais eventos adversos pode contribuir para a identificação de falhas no sistema, ou nos processos, geradoras de PRM, e, por conseguinte, sugerir mecanismos capazes de os intercepar, como seja a deteção precoce de PRM.^{3,7}

Admite-se existir necessidade de adaptação da classificação de PRM para uso na rotina dos serviços de urgência.³

O acesso a métodos computacionais, como a inteligência artificial e *machine learning*, constitui uma mudança de paradigma. O recurso a estas tecnologias possibilita melhorar desempenhos através de análises rápidas, completas, e da previsão precisa de potenciais falhas de segurança no uso de medicamentos.²⁵

O recurso a métodos computacionais possibilitaria uma visão mais aprofundada e precisa sobre a incidência, a prevalência e as causas, no que diz respeito à evitabilidade, associadas aos PRM, fatores de risco do doente e especificidades ligadas à farmacogenética, permitindo uma melhor compreensão da segurança dos medicamentos e contribuindo para prevenir e gerir a extensão do problema.^{4,11}

MIRIAM CAPOULAS ^{1,2}

CÁTIA ABRANTES ²

¹Farmacêutica Hospitalar no Hospital da Luz de Lisboa

²Farmacêutica Hospitalar no Hospital Beatriz Ângelo, Unidade Local de Saúde de Loures-Odivelas, EPE

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ruiz-Ramos J, Santolaya-Perrin R, Garcia-Martin MA, Sempere-Serrano P, Alonso-Diaz M, Calderón-Hernanz B, SEFH's REDFASTER Working Group. Prevalence of adverse drug events in emergency departments. FARM-URG multi-center project. *Farm Hosp.* 2021; 45(4):176-179. doi: 10.7399/fh11596
2. Haerdtlein A, Debold E, Rottenkolber M, Boehmer AM, Pudritz YM, Shahid F, et al. Which Adverse Events and Which Drugs Are Implicated in Drug-Related Hospital Admissions? A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2023; 12(4):1320. doi:10.3390/jcm12041320
3. Dall'Agnol RSA, Albring DV, Castro MS, Heineck I. Problemas relacionados com medicamentos em serviço de emergência de hospital universitário do sul do Brasil. Estudo piloto. *Acta Farm Bonaer.* 2004; 23(4):540-5.
4. Schurig AM, Böhme M, Just KS, Scholl C, Dormann H, Plank-Kiegele B, et al. Adverse Drug Reactions (ADR) and Emergencies. The Prevalence of Suspected ADR in Four Emergency Departments in Germany. *Dtsch Arztebl Int.* 2018; 115:251-8. doi: 10.3238/arztebl.2018.0251
5. Hedman A. AT-HARM10 vs. OPERAM DRA Adjudication Guide - Assessment of Medication Related Hospital Admissions. Uppsala University. 2020 [accedido a 13-5-2024]. Disponível em: <http://www.diva-portal.org/smash/record.jsf?pid=diva2%3A1414064&dswid=2089>
6. Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18,820 patients. *BMJ.* 2004; 329:15-9. doi:10.1136/bmj.329.745615
7. Rissato MAR. Eventos Adversos Relacionados a Medicamentos no Contexto Hospitalar: Revisão da Literatura. Dissertação apresentada para obtenção do título de Mestre em Saúde Pública. Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo. 2005 [accedido a 13-5-2024]. Disponível em: https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/6/6135/tde-10062022-171726/publico/MTR_1370_Rissato_2005.pdf
8. Van den Bernt PMLA, Egberts ACG. Drug-related problems: definitions and classification. *EJHP Practice.* 2007; 13: 62-64.
9. Santos HM, Ferreira PI, Ribeiro PL, Cunha I. Introdução ao Seguimento Farmacoterapêutico. GICUF. ULHT. 2007.
10. Očovská Z, Maříková M, Kočí J and Vlček J. Drug-Related Hospital Admissions via the Department of Emergency Medicine: A CrossSectional Study from the Czech Republic. *Front. Pharmacol.* 2022; 13:899151. doi: 10.3389/fphar.2022.899151
11. Alghamdy MS, Randhawa MA, Al-Wahhas MH, Al-Jumaan MA. Admissions for drug-related problems at the Emergency Department of a University Hospital in the Kingdom of Saudi Arabia. *J Family Community Med.* 2015; 22(1):44-48. doi: 10.4103/2230-8229.149590
12. Bohórquez-Moreno C, Manotas-Castellar M, Ríos-Paternina A, Hernández-Bello L. Errores de medicación en pacientes hospitalizados: una revisión sistemática. *Ars Pharm.* 2021; 62(2):203-218. doi.org/10.30827/ars.v62i2.16166
13. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee. Good practice guide on recording, coding, reporting and assessment of medication errors. European Medicines Agency. 2015 [accedido a 13-5-2024]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/good-practice-guide-recording-coding-reporting-and-assessment-medication-errors_en.pdf
14. Budnitz DS, Shehab N, Lovegrove MC, Geller AI, Lind JN, Pollock DA. US Emergency Department Visits Attributed to Medication Harms. *JAMA.* 2021; 326(13):1299-1309. doi:10.1001/jama.2021.13844
15. Lo Giudice I, Mocciano E, Giardina C, Barbieri MA, Cicala G, Giofrè-Florio M, et al. Characterization and preventability of adverse drug events as cause of emergency department visits: a prospective 1-year observational study. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2019; 20(21). doi:10.1186/s40360-019-0297-7
16. Nymoen LD, Björk M, Flatebø TE, Nilsen M, Godø A, Øie E, Viktil KK. Drug related emergency department visits: prevalence and risk factors. *Intern Emerg Med.* 2022; 17:1453-1462. doi: 10.1007/s11739-022-02935-9
17. Letinier L, Pujade I, Duthoit P, Evrard G, Salvo F, Gil-Jardine C, Pariente A. Emergency department admissions induced by drug-drug interactions in the elderly: A cross-sectional study. *Clin Transl Sci.* 2022 Jun;15(6):1472-1481. doi: 10.1111/cts.13262. Epub 2022 Mar 22. PMID: 35244984; PMCID: PMC9199869.
18. Athavale V, Green C, Lim KZ, Wong C, Tiruvoipati R. Characteristics and outcomes of patients with drug overdose requiring admission to Intensive Care Unit. *Australasian Psychiatry.* 2017;25(5):489-493. doi:10.1177/1039856217706824
19. Ruiz-Ramos J, GRUPO REDFASTER-SEFH. Drug-related problems as reason for emergency department visit: 3 years of the FARM-URG registry. *Int J Pharm Pract.* 2023; 31:417-422. doi: 10.1093/ijpp/riad022
20. Lombardi N, Crescioli G, Bettiol A, Tuccori M, Capuano A, Bonaiuti R, Mugelli A, Venegoni M, Vighi GD, Vannacci A, MEREFAAPS Study group. Italian Emergency Department Visits and Hospitalizations for Outpatients' Adverse Drug Events: 12-Year Active Pharmacovigilance Surveillance (The MEREFAAPS Study). *Front Pharmacol.* 2020; 11(412). doi:10.3389/fphar.2020.00412
21. Rosafio C, Paioli S, Del Giovane C, Cenciarelli V, Viani N, Bertolani P, Iughetti L. Medication-related visits in a pediatric emergency department: an 8-years retrospective analysis. *Ital J Pediatr.* 2017; 43(55). doi:10.1186/s13052-017-0375-7
22. Ayalew MB, Tegegn HG, Abdela OA. Drug Related Hospital Admissions: A Systematic Review of the Recent Literatures. *Bull Emerg Trauma.* 2019; 7(4):339-346. doi: 10.29252/beat-070401
23. Oscanoa TJ, Lizaraso F, Carvajal A. Hospital admissions due to adverse drug reactions in the elderly: a meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol.* 2017; 73:759-770. doi:10.1007/s00228-017-2225-3
24. Ipsos. Redução de Erros de Medicação. European Collaborative Action on Medication Errors and Traceability. 2022 [accedido a 13-5-2024]. Disponível em: https://ecamet.eu/wp-content/uploads/2022/03/21016698-IN0107-EAASM-Medication-errors_Portugal_v1_intclintuse_EN-PT_Tapp.pdf
25. Yang S, Kar S. Application of artificial intelligence and machine learning in early detection of adverse drug reactions (ADRs) and drug-induced toxicity. *Artificial Intelligence Chemistry.* Dec 2023; 1(2): 100011. doi. org/10.1016/j.aichem.2023.100011

FICHA TÉCNICA

Publicação trimestral de distribuição gratuita da Ordem dos Farmacêuticos. Diretor: Helder Mota Filipe. Conselho Editorial: Ana Paula Mendes (editora); Ana Cabral; Aurora Simão; Francisco Batel Marques; Joana Amaral; João Gonçalves; J.A. Aranda da Silva; Manuel Morgado; Rita Oliveira; Rute Varela e Teresa Soares. Os artigos assinados são da responsabilidade dos respetivos autores.

Morada: Rua da Sociedade Farmacêutica n.º 18 - 1169-075 Lisboa - WWW.ORDEMARMACEUTICOS.PT. ISSN: 2184-9072