

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE FARMÁCIA**

MARIA CLARA PADOVANI DE SOUZA

**FARMACOTERAPIA ANTIFÚNGICA SISTÊMICA EM UM HOSPITAL
DE ENSINO: ESTUDO DE UTILIZAÇÃO E SEGURANÇA**

**Belo Horizonte
2015**

MARIA CLARA PADOVANI DE SOUZA

**FARMACOTERAPIA ANTIFÚNGICA SISTÊMICA EM UM
HOSPITAL DE ENSINO: ESTUDO DE UTILIZAÇÃO E
SEGURANÇA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Medicamentos e Assistência Farmacêutica.

Área de concentração: Medicamentos e Assistência Farmacêutica.

Orientador: Prof. Dr. Adriano Max Moreira Reis

**Belo Horizonte
2015**

S719f

Souza, Maria Clara Padovani.

Farmacoterapia antifúngica sistêmica em um hospital de ensino: estudo de utilização e segurança / Maria Clara Padovani de Souza. – 2015.

117 f. : il.

Orientador: Adriano Max Moreira Reis.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Farmácia, Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica.

1. Fungos – Infecções – Teses. 2. Medicamentos – Utilização – Teses. 3. Medicamentos – Interações – Teses. 4. Medicamentos – Reações adversas – Teses. I. Reis, Adriano Max Moreira. II. Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Farmácia. III. Título.

CDD:615.704

UFMG

Reitor

Prof. Jaime Arturo Ramírez

Vice-Reitora

Prof^a. Sandra Regina Goulart Almeida

Pró-Reitor de Pós-Graduação

Prof. Rodrigo Antônio de Paiva Duarte

Pró-Reitor de Pesquisa

Prof^a. Adelina Martha dos Reis

FACULDADE DE FARMÁCIA

Diretor

Prof. Gerson Antônio Pianetti

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA

Coordenador

Prof^a. Djenane Ramalho de Oliveira

Sub-Coordenador

Prof. Augusto Afonso Guerra Júnior

Colegiado

Prof^a. Djenane Ramalho de Oliveira

Prof^a. Micheline Rosa Silveira

Prof^a. Maria das Graças Braga Ceccato

Prof^a. Eli Iola Gurgel Andrade

Prof^a. Cristina Mariano Ruas Brandão

Prof^a. Juliana Alvares

Prof. Augusto Afonso Guerra Júnior

Prof^a. Mariângela Leal Cherchiglia

Discente Felipe Ferré

Discente Haliton Alves de Oliveira Junior



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICAMENTOS E ASSISTENCIA
FARMACEUTICA

UFMG

FOLHA DE APROVAÇÃO

Farmacoterapia antifúngica sistêmica em um hospital de ensino: estudo de utilização e segurança

MARIA CLARA PADOVANI DE SOUZA

Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em MEDICAMENTOS E ASSISTENCIA FARMACEUTICA, como requisito para obtenção do grau de Mestre em MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA, área de concentração MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA.

Aprovada em 09 de julho de 2015, pela banca constituída pelos membros:

Prof. Adriano Mar Moreira Reis - Orientador
Faculdade de Farmácia da UFMG

Profa. Cristiane Aparecida Menezes de Padua
Faculdade de Farmácia da UFMG

Profa. Elisângela da Costa Lima Dellamora
Faculdade de Farmácia da UFRJ

Belo Horizonte, 9 de julho de 2015.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao Senhor Jesus por ser o condutor de tudo em minha vida e à interseção de Nossa Senhora em cada etapa.

Aos meus queridos pais Dalva e Jadir e ao meu irmão Guilherme pelo amor incondicional, amparo e força em tudo que faço.

Ao meu esposo Isaías, pelo carinho, paciência e cumplicidade no meu dia a dia.

Ao meu orientador Prof. Dr. Adriano Max Moreira Reis, por ter aceitado encarar mais esse desafio comigo, por tanta dedicação, disposição e ensinamentos transmitidos.

À Andrezza Gouvêa, acadêmica que contribuiu muito para que tudo se concretizasse.

Ao Hospital das Clínicas da UFMG e à Maria Salete Neme por ter viabilizado a realização do curso.

Aos meus companheiros de trabalho do HC/UFMG, em especial à Aline Xavier, Adriana Gonçalves, Lêni Anchieta, Márcia Vieira e Mateus Westin por todo o apoio.

À Yasmin Oliveira e a todos os meus acadêmicos do HC/UFMG pelo incentivo constante.

Ao pessoal do SAME – HC/UFMG, em especial Neuza, Maria Helena e Sérgio pelo acolhimento durante as coletas.

À Mariza, funcionária da biblioteca Campus Saúde UFMG, por sua atenção e disponibilidade.

Ao pessoal do NTI - HC/UFMG, em especial à Thábata por sua prontidão.

À Faculdade de Farmácia da UFMG e aos professores por todo o conhecimento transmitido.

À Profa. Dra. Maria Aparecida Martins e à Profa. Dra. Maria Auxiliadora Parreiras pelas contribuições e sugestões dadas na minha qualificação.

Ao Silas Rosado, da Secretaria do Programa Medicamentos e Assistência Farmacêutica pelo suporte.

Aos meus colegas do programa PPGMAF, em especial Ludmila, Nayara e Kátia pelos momentos vividos no curso.

Aos meus familiares e amigos por terem compreendido a minha ausência durante todo esse período.

E a todos que contribuíram para que tudo isso fosse possível. Muito obrigada!

“A satisfação está no esforço e não apenas na realização final.”

(Mahatma Gandhi)

RESUMO

Souza MCP. **Farmacoterapia antifúngica sistêmica em um hospital de ensino: estudo de utilização e segurança.** 2015 117 f. Dissertação (Mestrado). Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2015.

As micoses invasivas estão associadas com um alto índice de morbidade e mortalidade, especialmente em pacientes hospitalizados. O uso inapropriado de antifúngicos pode resultar em eventos adversos, exposição desnecessária, elevação de custos e aumento da resistência microbiana. Os objetivos do estudo foram analisar o perfil de utilização de antifúngicos sistêmicos, verificar a adesão aos protocolos de tratamento, determinar a frequência de interações medicamentosas e reações adversas a medicamentos (RAM) e investigar os fatores associados a RAM com antifúngicos em pacientes internados em um hospital de alta complexidade. O estudo transversal investigou 183 prontuários de pacientes em uso de antifúngico sistêmico por mais de 24 horas, com um tempo de internação superior a cinco dias. Os antifúngicos foram qualificados segundo o quarto nível da *Anatomical Therapeutic Chemical Classification* (ATC). A adesão aos protocolos de tratamentos foi avaliada com relação à indicação, à dose e às interações medicamentosas. Analisaram-se as interações medicamentosas utilizando o *DRUG-REAX* e a causalidade das RAM empregando o Algoritmo de Naranjo. A gravidade das RAM também foi avaliada. Os dados foram analisados por meio de estatísticas descritivas, análise univariada e regressão logística multivariada. A casuística foi composta por 105 (57,4%) pacientes do sexo masculino, com mediana de idade de 43 anos. Foram identificados 214 episódios de infecções fúngicas, para os quais foram estabelecidos 320 tratamentos, sendo 163 (50,9%) preemptivos, 63 (19,7%) alvos, 56 (17,5%) empíricos e 38 (11,9%) profiláticos. Os antifúngicos sistêmicos prescritos com maior frequência foram fluconazol 170 (53,1%); voriconazol 43 (13,4%); e anfotericina B desoxicolato 36 (11,3%). A adesão global aos protocolos de tratamento foi 29,4%. A adesão ao tratamento quanto à indicação foi apropriado em 269 (84,1%); quanto à dose em 217 (67,8%); e quanto à interação significativa em 151 (47,2%). Aproximadamente 30,0% dos pacientes apresentaram pelo menos uma RAM envolvendo antifúngicos. Foram detectadas 96 RAM, sendo a maior parte de causalidade possível 63 (65,6%). Quanto à gravidade foram moderadas em 87 (90,6%). As RAM mais frequentes foram reação infusional, hipocalcemia, nefrotoxicidade e hepatotoxicidade. Anfotericina B e voriconazol foram associados com RAM de maior impacto clínico. Foram identificadas 11 (11,4%) RAM relacionadas a interações medicamentosas. No modelo logístico multivariado, os seguintes fatores permaneceram associados à ocorrência de RAM: o diagnóstico de neoplasia, a duração da internação e o uso de 13 ou mais medicamentos. O perfil de utilização dos antifúngicos sistêmicos no hospital investigado com predomínio de fluconazol e o emprego dos novos antifúngicos é compatível com as características clínicas dos pacientes. A dose do antifúngico prescrita e a presença de interações medicamentosas potenciais foram os determinantes das inadequações na farmacoterapia antifúngica. RAM induzidas por interações medicamentosas envolvendo antifúngicos não foram frequentes, porém clinicamente importantes. A ocorrência de RAM em pacientes em terapia antifúngica apresenta uma associação positiva com diagnóstico de neoplasias, internação prolongada e número de medicamentos utilizados concomitantemente com antifúngicos.

Palavras-chave: infecção fúngica invasiva; antifúngico sistêmico; terapia medicamentosa; interação medicamentosa; reação adversa a medicamento.

ABSTRACT

Souza MCP. **Systemic antifungal drug therapy in a teaching hospital: utilization study and safety.** 2015 117 f. Master's thesis. Faculty of Pharmacy, Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, 2015.

Invasive fungal diseases are associated with a high rates of morbidity and mortality, particularly for hospitalized patients. Inappropriate use of antifungal agents may result in adverse events, unnecessary exposure, higher costs and increased microbial resistance. The aims of this study were to analyze the profile of systemic antifungal, to verify the adherence to treatment protocols, to determine the frequency of drug interactions and adverse drug reactions (ADRs) and to investigate the factors associated with ADRs with the use of systemic antifungal drugs in patients admitted to a high-complexity hospital. This cross-sectional study involved the investigation of 183 medical records of patients receiving systemic antifungal therapy for more than 24 hours with a length of stay of longer than five days. Antifungal drugs were labeled using the fourth level of the Anatomical Therapeutic Chemical Classification System (ATC). The adherence to treatment protocols was evaluated for indication, dosage and drug interactions. Drug interactions were analyzed using the DRUG-REAX software. ADR causality was classified using the Naranjo algorithm. ADR severity was also evaluated. Data were analyzed with descriptive statistics and univariate analysis and multivariate logistic regression. A total of 183, 105 (57.4%) patients were males. The median age was 43 years. There were 214 episodes of infection identified and were established 320 treatments. Of these treatments, 163 (50.9%) were preemptive, 63 (19.7%) were targets, 56 (17.5%) were empirical and 38 (11.9%) were prophylactic. The systemic antifungal drugs prescribed more frequently were fluconazole 170 (53.1%), followed by voriconazole 43 (13.4%) and amphotericin B deoxycholate 36 (11.3%). The overall adherence to treatment protocol was 29.4%. The adherence of the indication were found to be appropriate in 269 (84.1%). Dosage were found to be appropriate in 217 (67.8%) and significant drug interaction in 151 (47.2%). Approximately 30.0% of patients had at least one ADR involving antifungals. Ninety-six ADRs were detected. Regarding the causality 63 (65.6%) were classified as possible. The majority of the ADRs 87 (90.6%) was of moderate severity. The main ADRs observed were an infusion reaction, hypokalaemia, nephrotoxicity and hepatotoxicity. Amphotericin B and voriconazole were associated with ADRs of major clinical impact. Eleven (11.4%) of the 96 ADRs were related to drug interactions. In the multivariate logistic model the following three factors were independently associated with the occurrence of ADRs caused by antifungal drug use: neoplasm diagnosis, length of hospital stay and the use of ≥ 13 drugs. The prevalence of the use of fluconazole and new antifungals were compatible with the clinical characteristics of patients. The antifungal prescribed dosage and the presence of potential drug interactions were determinants of inadequacies in antifungal drug therapy. ADR related drug interactions involving antifungals were infrequent but clinically important. The ADR occurrence in patients receiving antifungal therapy were associated with a diagnosis of cancer, length of hospital stay and number of drugs used concomitantly with antifungals.

Key words: invasive fungal infection; systemic antifungal; drug therapy; drug interaction; adverse drug reaction.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Classes e espectros de ação dos antifúngicos sistêmicos.....	20
---	----

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Critérios para avaliação da adesão aos protocolos de tratamento antifúngico	40
--	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AKIN	Acute Kidney Injury Network
ALT	Alanina Aminotransferase
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AST	Aspartato Aminotransferase
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical Classification
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CID	Classificação Internacional de Doenças
COEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CYP450	Citocromo P450
CYP3A4	Subtipo citocromo P450
FAPEMIG	Fundação de Apoio a Pesquisa de Minas Gerais
FDA	Food and Drug Administration
HIV	Human Immunodeficiency Virus
IC	Intervalo de Confiança
IDSA	Infectious Diseases Society of America
IQR	Intervalo Interquartilico
J02AA	Antibióticos
J02AB	Imidazólicos
J02AC	Triazólicos
J02AX	Outros antifúngicos de uso sistêmico
mg	Miligrama
mg/dL	Miligrama por decilitro
n	Número
PCR	Reação em Cadeia da Polimerase
p	Valor p
pH	Potencial Hidrogeniônico
RAM	Reação Adversa a Medicamento
RNI	Razão Normalizada Internacional
SCIH	Serviço de Controle de Infecção Hospitalar
SIDA	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
WHO	World Health Organization
%	Percentual

SUMÁRIO

1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS	14
1.1 Infecções fúngicas invasivas	14
1.2 Diagnóstico das infecções fúngicas	16
1.3 Fármacos antifúngicos de uso sistêmico	17
1.4 Terapia antifúngica na prática clínica hospitalar	20
1.5 Estudos de utilização de antifúngicos sistêmicos	23
1.6 Uso Racional de antifúngicos sistêmicos	24
1.7 Segurança de antifúngicos sistêmicos	26
2 OBJETIVOS	31
2.1 Objetivo geral	31
2.2 Objetivos específicos	31
3 MÉTODOS	32
3.1 Delineamento do estudo	32
3.2 Local do estudo	32
3.3 População do estudo	33
3.3.1 Amostragem	33
3.3.2 Critérios de seleção	34
3.4 Procedimento de coleta de dados	35
3.4.1 Instrumentos de coleta de dados	35
3.4.2 Operacionalização da coleta de dados	37
3.4.2.1 Caracterização demográfica e clínica dos pacientes	37
3.4.2.2 Caracterização da infecção fúngica	38
3.4.2.3 Caracterização da terapia antifúngica	39
3.4.2.4 Classificação das estratégias terapêuticas	39
3.4.2.5. Avaliação da adesão aos protocolos de tratamento antifúngico	40
3.4.2.6 Segurança da terapia antifúngica	41
3.5 Banco de dados	44
3.6 Análise estatística	44
3.6.1 Análise descritiva	44
3.6.2 Análise univariada	44
3.6.3 Regressão logística	44

3.7 Procedimentos éticos	45
4 ARTIGO DE RESULTADOS	46
4.1 Artigo 1 - Estudo de utilização de antifúngicos sistêmicos em um hospital de alta complexidade	46
4.2 Artigo 2 - Adverse drug reactions in patients receiving systemic antifungal therapy at a high-complexity hospital	68
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS	89
6 CONCLUSÕES	92
7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	93
APÊNDICES	103
APÊNDICE A - INSTRUMENTO PARA OPERACIONALIZAÇÃO DA COLETA DE DADOS	104
APÊNDICE B - INSTRUMENTO PARA A AVALIAÇÃO DAS REAÇÕES ADVERSAS	109
ANEXOS	115
ANEXO A - Folha de aprovação no Comitê de Ética em Pesquisa	116
ANEXO B - Comprovante de submissão do artigo à revista	117

1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS

1.1 Infecções fúngicas invasivas

As micoses invasivas estão associadas com altos índices de morbidade e mortalidade, especialmente em pacientes hospitalizados (METZKE *et al.*, 2012). A frequência de doenças fúngicas invasivas e o surgimento de novas espécies de fungos patogênicos têm aumentado significativamente ao longo das últimas duas décadas (MUÑOZ *et al.*, 2012; PFALLER; PAPPAS; WINGARD, 2006).

Várias razões têm sido propostas para o aumento de infecções fúngicas invasivas, incluindo fatores que influenciam o estado imunológico dos pacientes, procedimentos invasivos, avanços tecnológicos (EGGIMANN; GARBINO; PITTET, 2003). Dentre os principais fatores de risco para o desenvolvimento de infecções fúngicas graves, destacam-se: transplante de células-tronco hematopoiéticas ou de órgãos sólidos; grandes procedimentos cirúrgicos; terapia renal substitutiva, permanência prolongada em unidade de terapia intensiva (UTI); uso de cateter venoso central; ventilação mecânica e outras medidas invasivas; terapia imunossupressora ou antineoplásica; antibioticoterapia recente e a nutrição parenteral. Os pacientes com deficiência imunológica hereditária, neutropênicos e portadores do vírus da imunodeficiência humana (HIV) são também propensos às infecções fúngicas, assim como pacientes com diabetes *mellitus*, neoplasias, doenças hematológicas malignas, infecções fúngicas prévias, mucosite, sepse, desnutrição e grandes queimados. Os extremos etários prematuros e idosos também são grupos de risco (ALONSO *et al.*, 2009; CLARK; HAJJEH, 2002; De PAUW *et al.*, 2008; DIMOPOULOS *et al.*, 2013; MAERTENS; VREBOS; BOOGAERTS, 2001; MUSKETT *et al.*, 2011; PFALLER; PAPPAS; WINGARD, 2006; RAMÍREZ *et al.*, 2012; RICHARDSON, 2005).

Os pacientes recém-nascidos e pediátricos apresentam fatores de risco exclusivos às infecções fúngicas, devido aos seus sistemas imunológicos imaturos e a falta de base fisiológica para enfrentar infecções (HEGAZI *et al.*, 2014). Diferenças

anatômicas e fisiológicas entre os pacientes pediátricos e adultos podem alterar a susceptibilidade a infecções causadas por diferentes espécies de fungos (EGUNSOLA *et al.*, 2013; OLIVEIRA; SEVERO, 2009).

A incidência e a prevalência de micoses sistêmicas continuam sendo um importante problema nosocomial, afetando especialmente pacientes em cuidados intensivos, imunocomprometidos e de unidades onco-hematológicas (RAMÍREZ *et al.*, 2012). De Pauw e Viscoli (2011) estimaram que aproximadamente 7,0% dos episódios de febre que ocorrem durante a neutropenia, podem ser atribuídos a infecções fúngicas invasivas. Os fungos foram responsáveis por 20,9% dos microorganismos recuperados de culturas positivas de pacientes internados em unidades intensivas na Europa Ocidental (VINCENT *et al.*, 2009).

Os fungos estão sendo cada vez mais reconhecidos como os principais patógenos em pacientes criticamente enfermos, sejam do tipo leveduriformes ou filamentosos, dos quais se destacam *Candida spp*; *Cryptococcus spp*; *Aspergillus spp*; *Fusarium spp*; *Zygomycetes* e *Scedosporium spp* (HUSAIN *et al.*, 2003; MARR *et al.*, 2002). A maior parte dos episódios de infecções fúngicas invasivas é ocasionada por espécies de *Candida spp* e *Aspergillus spp* (MUÑOZ *et al.*, 2012).

Em ambiente hospitalar a infecção por *Candida spp* responde por aproximadamente 80,0% das infecções fúngicas, incluindo hematológicas, do trato urinário e do sítio cirúrgico. A mortalidade atribuída às infecções hematológicas ocasionadas por *Candida spp* varia de 25,0% a 50,0% (GUDLAUGSSON *et al.*, 2003; MORACE; BORGHI, 2010). As principais espécies de *Candida spp* responsáveis pelas candidemias são *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida krusei*, *Candida parapsilosis* e *Candida tropicalis*; porém a *Candida albicans* ainda é o agente causador mais comum (PFALLER; DIEKEMA, 2007). A incidência de candidemia em hospitais públicos no Brasil é de aproximadamente 2,5 casos por 1000 admissões hospitalares, uma razão considerada, duas a dez vezes, maior que o registrado em hospitais da Europa e similar aos países vizinhos (COLOMBO *et al.*, 2006).

Até então considerada uma causa rara de infecção, espécies de *Aspergillus spp* surgiram como importantes causas de morbidade e mortalidade em pacientes

imunocomprometidos (WALSH *et al.*, 2008). A aspergilose invasiva constitui atualmente a causa pneumônica mais comum de mortalidade infecciosa, especialmente em pacientes submetidos a transplante de células hematopoiéticas e é uma importante razão das doenças respiratórias oportunistas disseminadas em outros pacientes imunocomprometidos (MARR *et al.*, 2002). Dentre as espécies de *Aspergillus spp* que são patogênicas, destacam-se *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus flavus* e *Aspergillus niger* (ENOCH; LUDLAM; BROWN, 2006). Em um programa de vigilância de 18 meses, envolvendo 18 UTI italianas, ocorreram apenas 12 (0,2%) casos de infecção por *Aspergillus spp* em uma amostra de 5.561 pacientes, porém, a mortalidade entre esses pacientes foi de 60,0% (MONTAGNA *et al.*, 2013). Em outro estudo, pesquisadores identificaram 7,0% dos 127 pacientes com infecção por *Aspergillus spp*, entre os quais a taxa de mortalidade foi de 80,0% (MEERSSEMAN *et al.*, 2004).

1.2 Diagnóstico das infecções fúngicas

O rápido diagnóstico de infecções fúngicas continua a ser um desafio, porque não há muitos sinais e sintomas clínicos específicos. O diagnóstico precoce e o início imediato da terapia são cruciais na melhora do prognóstico dos pacientes e na diminuição da mortalidade advinda das infecções fúngicas (DIMOPOULOS *et al.*, 2013; MIKOLAJEWSKA; SCHWARTZ; RUHNKE, 2012).

Fundamentalmente, o diagnóstico micológico é obtido por microscopia e pelo exame em cultivo de um espécime clínico. A microscopia tem o objetivo de visualizar o fungo em sua morfologia parasitária. A cultura tem por finalidade isolar o fungo em cultivo para posterior identificação. Para que seja realizado o diagnóstico, é necessário que, de acordo com a infecção suspeita, seja colhido e encaminhado o espécime clínico apropriado, transportado, processado e cultivado convenientemente. A interpretação dos achados deve ser baseada nas características clínicas e epidemiológicas. A história clínica do paciente, exame físico acurado, observação continuada do quadro, bem como um detalhado perfil epidemiológico, são pontos importantes da avaliação micológica (OLIVEIRA; SEVERO, 2009).

Em grande parte dos casos, há dificuldades na comprovação do agente etiológico e no diagnóstico precoce dos pacientes, devido à falta de sensibilidade e especificidade de exames de cultura, falta de padronização de exames histopatológicos e demora nos resultados (OSTROSKY-ZEICHNER, 2012). Por causa das dificuldades em relação ao diagnóstico; métodos sorológicos como a concentração de glucanos, galactomanana, detecção de antígenos fúngicos e a reação em cadeia da polimerase (PCR), foram desenvolvidos nos últimos anos. Exames radiológicos também podem ser combinados aos laboratoriais para auxiliar no diagnóstico (ASLAN *et al.*, 2015; DIMOPOULOS *et al.*, 2013).

1.3 Fármacos antifúngicos de uso sistêmico

Ao longo do tempo, várias estratégias têm sido empregadas na tentativa de reduzir a incidência das doenças fúngicas invasivas (SCHNEIDER *et al.*, 2012). Historicamente, tendo atividade limitada a poucos fármacos, as sulfonamidas iniciaram, por volta de 1940, o tratamento para pacientes com micoses sistêmicas. Na década de 1950 foi disponibilizada a anfotericina B, que permaneceu por longo tempo como padrão ouro de tratamento para infecções fúngicas invasivas, porém com vários efeitos tóxicos, como nefrotoxicidade e reações infusionais agudas (CHANDRASEKAR, 2011; COLOMBO *et al.*, 2013).

Entre 1970 e 1980, houve a introdução da classe dos imidazólicos (cetoconazol e miconazol). O fluconazol foi introduzido posteriormente (1990); um triazólico com melhor biodisponibilidade oral e distribuição nos tecidos e menor toxicidade. Porém, devido a pouca atividade do fluconazol para fungos oportunistas como *Aspergillus spp* e *Fusarium spp* e ao surgimento de resistência intrínseca às espécies *Candida krusei* e *Candida glabrata*, alternativas com espectro mais amplo, como o itraconazol, foram introduzidas. Apesar de melhor atividade, o itraconazol apresentou problemas na absorção e eventos adversos gastrintestinais, o que limitou a sua utilização (LEWIS, 2011; MARTINEZ, 2006).

Entre 1995 e 1999 surgiram as formulações lipídicas da anfotericina B, visando reduzir a toxicidade da formulação convencional, mas mantiveram o mesmo

espectro de ação. A introdução dos triazólicos voriconazol (2002) e posaconazol (2006) foi considerada um avanço no tratamento de pacientes imunocomprometidos, devido ao espectro de ação mais amplo; melhor efetividade no tratamento de aspergilose invasiva, fusariose e *Mucorales spp*; e à disponibilidade para administração oral. Os inconvenientes mais marcantes desses fármacos são o aumento da variabilidade farmacocinética e o risco de interações medicamentosas (DIMOPOULOS *et al.*, 2013; LEWIS, 2011).

A classe das equinocandinas surgiu em seguida, apresentando mecanismo de ação diferenciado, o que conferiu menor toxicidade e menor potencial para interações medicamentosas; porém com atividade limitada para espécies de *Cryptococcus spp*, *Fusarium spp*, *Scedosporium spp* e *Mucorales spp* e disponíveis somente para administração endovenosa (CHANDRASEKAR, 2011; MARTINEZ, 2006).

Atualmente, as classes de antifúngicos que são aprovadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para o tratamento de infecções fúngicas invasivas, incluem os imidazólicos (cetoconazol); os triazólicos (fluconazol, itraconazol, voriconazol e posaconazol); os poliênicos (anfotericina B desoxicolato e as formulações lipídicas: anfotericina B lipossomal e anfotericina B complexo lipídico); as equinocandinas (micafungina, caspofungina e anidulafungina) (COLOMBO *et al.*, 2013).

Os poliênicos se ligam ao ergosterol, presente na membrana da célula fúngica, criando poros que permitem a fuga de componentes, conduzindo à sua morte. Todas as espécies de *Candida spp* (exceto *Candida lusitanae* e *Candida guilliermondii*), *Zygomycetes*, *Aspergillus spp* e *Cryptococcus spp* são susceptíveis à anfotericina B. O desenvolvimento de resistência é raro (ZARAGOZA *et al.*, 2008). As formulações lipídicas de anfotericina B apresentam boa atividade fungicida e eficiência semelhante à convencional, porém com menos efeitos adversos (ELLIS, 2008).

Os azólicos diminuem a síntese de ergosterol da membrana celular do fungo, mediante a inibição de enzimas do citocromo P450 (CYP450) fúngico. O fluconazol, em contraste com itraconazol e voriconazol, não é ativo contra *Aspergillus spp*. Os azólicos, com exceção ao posaconazol, não são ativos contra *Zygomycetes spp*. O voriconazol apresenta espectro de ação mais amplo, porém não deve ser utilizado

no tratamento empírico para *Candida glabrata* resistente ao fluconazol, devido ao risco de resistência cruzada. O espectro do itraconazol inclui *Aspergillus spp.* O fluconazol continua sendo mais frequentemente utilizado devido à sua tolerabilidade, segurança e custo (DIMOPOULOS *et al.*, 2013; ZARAGOZA *et al.*, 2008).

As equinocandinas são compostos lipopeptídicos que agem inibindo a síntese da glucana da parede celular dos fungos. Inibem especialmente a glucana sintase, enzima que forma o polímero da glucana, ocorrendo entrada de água pela parede defeituosa e lise osmótica com consequente morte do microrganismo. O espectro de ação inclui *Candida spp* e *Aspergillus spp*, mas não *Zygomycetes spp* e *Cryptococcus spp*. Equinocandinas tem ação fungicida contra *Candida spp*, mas não contra *Aspergillus spp* (CHANDRASEKAR, 2011; PAPPAS *et al.*, 2009).

A flucitocina é um antifúngico que apresenta ampla atividade contra a maioria das espécies de *Candida spp*, raramente é utilizada em monoterapia, sendo associada com anfotericina B, especialmente em pacientes com meningite e endocardite; no entanto, não é um fármaco disponível no Brasil (PAPPAS *et al.*, 2009).

A figura 1 mostra as classes e os espectros de ação dos antifúngicos de uso sistêmico, denominados como anfotericina (AMB), anidulafungina (ANID), caspofungina (CAS), flucitosina (5-FC), fluconazol (FLU), itraconazol (ITRA), micafungina (MICA), posaconazol (POSA), voriconazol (VORI). Os blocos não pontilhados representam os antifúngicos e as espécies para as quais foi demonstrada eficácia clínica e microbiológica. Blocos com linhas pontilhadas indicam gêneros / espécies em que a resistência é comum. A ausência de bloco demonstra a falta de atividade do medicamento para determinado fungo.

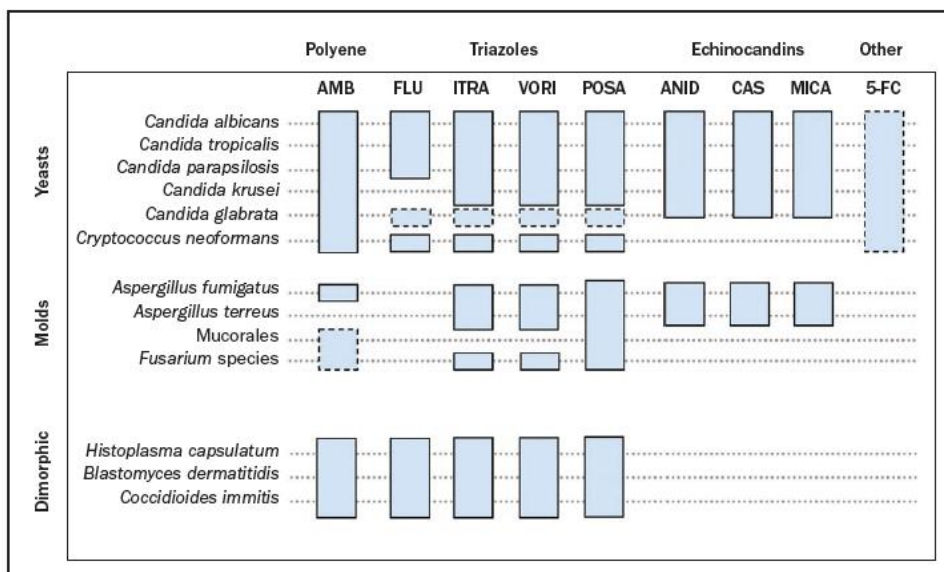


Figura 1 – Classes e espectros de ação dos antifúngicos sistêmicos

Fonte: (LEWIS, 2011, p.808)

1.4 Terapia antifúngica na prática clínica hospitalar

As estratégias de terapia antifúngica podem ser profilática, empírica, preemptiva e terapia alvo ou de escolha. O tipo de estratégia a ser escolhida depende das condições clínicas do paciente, fatores de risco, procedimentos executados, tratamento prévio com outros antimicrobianos, sinais e sintomas de infecção e resultados de exames diagnósticos realizados (ZARAGOZA *et al.*, 2008).

A profilaxia é definida como terapêutica inicial de pacientes com alto risco de desenvolver doença fúngica invasiva, mas sem sinais ou sintomas de doença fúngica e com resultados laboratoriais micológicos negativos (MAERTENS *et al.*, 2011; NIVOIX *et al.*, 2012).

O tratamento empírico tem o objetivo de tratar a infecção fúngica antes de sua progressão para doença evidente. É definido como a administração de antifúngicos em pacientes neutropênicos, com febre persistente, apesar do uso de antibacteriano de amplo espectro por quatro a sete dias, ou com febre recidivante, sem nenhum sinal ou sintoma de doença fúngica invasiva ou na ausência de resultados micológicos positivos. Em não neutropênicos, é definido como tratamento iniciado em pacientes criticamente febris, com fatores de risco para desenvolver micose

invasiva, sem nenhuma outra causa para febre (DIMOPOULOS *et al.*, 2013; MAERTENS *et al.*, 2011).

A estratégia preemptiva tem o objetivo de tratar uma suspeita inicial de doença fúngica invasiva, usando dados clínicos ou radiológicos ou marcadores laboratoriais (SCHNEIDER *et al.*, 2012; ZARAGOZA *et al.*, 2008). Terapia alvo é determinada para tratamento de infecções fúngicas diagnosticadas por resultado de cultura (NIVOIX *et al.*, 2012).

Os fármacos antifúngicos sistêmicos disponíveis na prática clínica apresentam espectros e mecanismos de ação diferentes. Em consequência, os parâmetros farmacocinéticos, farmacodinâmicos, eficácia clínica, tolerabilidade, vias de administração, interações medicamentosas potenciais, perfil de segurança e custo variam segundo a classe química ou propriedades específicas de cada fármaco. O conhecimento das referidas particularidades, influencia na escolha do medicamento apropriado para diferentes situações clínicas (ANDES; LEPAK, 2012; NIVOIX *et al.*, 2012).

Deve-se levar também em consideração as características do paciente como doenças de base, fatores de risco, tratamentos concomitantes, comprometimento renal e história prévia de infecção fúngica (DIMOPOULOS *et al.*, 2013; LORTHOLARY *et al.*, 2004). O local de infecção também é um aspecto importante na seleção porque alguns antifúngicos têm limitação na distribuição em locais anatomicamente privilegiados, tais como o sistema nervoso central e fluido vítreo (LEWIS, 2011).

No entanto, mesmo selecionando-se o regime terapêutico adequado, a exposição do medicamento pode ser insuficiente no local da infecção, devido à variabilidade farmacocinética, podendo contribuir para o fracasso do tratamento. A distinção entre a colonização e infecção pode ser difícil, e problemas de diagnóstico podem atrasar o início do tratamento antifúngico. Quando a espécie ainda não foi identificada, uma análise da epidemiologia e fatores de risco regionais podem fornecer pistas sobre o patógeno mais provável. Um crescente conjunto de evidências aponta para uma associação entre seleção inapropriada precoce de um antifúngico e os resultados

clínicos agravados (ZILBERBERG *et al.*, 2010). Por outro lado, uma exposição excessiva a antifúngicos, pode levar a altas concentrações, resultando em maior toxicidade (ANDES; LEPAK, 2012; ANDES, 2013; DIMOPOULOS *et al.*, 2013).

O uso inapropriado de antifúngicos pode resultar em exposição desnecessária, eventos adversos, aumento da resistência microbiana e elevação de custos. Nos serviços de saúde o uso adequado de antifúngicos é essencial para controle e prevenção das infecções relacionadas a assistência à saúde (GROSS *et al.*, 2015; NIVOIX *et al.*, 2012). Nesse contexto, o uso racional de medicamentos é uma medida importante (AQUINO, 2008).

A alta morbimortalidade associada às doenças fúngicas, combinada com aprimoramento das ferramentas de diagnóstico, tem impulsionado o uso excessivo de antifúngicos, incluindo os fármacos mais novos, nas últimas duas décadas (ANANDA-RAJAH; SLAVIN; THURSKY, 2012).

A maior parte dos estudos aponta o fluconazol como o fármaco mais frequentemente prescrito, apesar da introdução no mercado de novas substâncias, tais como posaconazol, anidulafungina e micafungina. No entanto, esse consumo está em declínio. A anfotericina B desoxicolato também apresenta redução de consumo em relação às formulações lipídicas. O aumento do consumo de antifúngicos mais recentes tem suas vantagens e também os seus inconvenientes. Por exemplo, o predomínio do uso de fluconazol pode levar a um aumento na prevalência de fungos inerentemente resistentes como *Candida krusei* e *Candida glabrata*. O aumento do consumo de caspofungina foi associado a uma elevação da incidência de candidemia por *Candida parapsilosis*, bem como, uma redução em *Candida tropicalis* e *Candida glabrata* (GAREY *et al.*, 2007; GROSS *et al.*, 2015; ZARB *et al.*, 2012).

Estudos envolvendo a utilização de antifúngicos são escassos na literatura; a maior parte aborda o tratamento de infecções fúngicas isoladas ou está restrito a determinados tipos de pacientes como onco-hematológicos, unidades intensivas ou cirúrgicas. Apesar de poucas, as publicações sobre o uso de antifúngicos têm

demonstrando claras deficiências no padrão de prescrição (ANANDA-RAJAH; SLAVINB; THURSKY, 2012).

1.5 Estudos de utilização de antifúngicos sistêmicos

O uso de medicamentos antifúngicos em pacientes adultos e pediátricos em áreas de alto risco foi avaliado em um estudo na Espanha em 2008. As indicações, doses ou duração do tratamento, foram inapropriadas em 83 (55,3%) dos 120 casos (RAMÍREZ *et al.*, 2012). Outro estudo realizado nos centros de transplantes de órgãos sólidos na Espanha em 2009, concluiu que a adesão dos médicos com relação às recomendações no tratamento e profilaxia de infecções fúngicas foi fraca (MUÑOZ *et al.*, 2012).

Um estudo realizado em um hospital universitário, de nível terciário na Tailândia verificou que a incidência global de uso inapropriado de antifúngico foi de 74,0%. A terapêutica antifúngica inapropriada foi identificada em 29 (51,0%) dos 57 pacientes no momento das primeiras administrações de antifúngicos; em 31 (54,0%) no momento em que os resultados microbiológicos de laboratório tornaram-se disponíveis; e, em 38 (67,0%) no momento da alta do paciente. Notavelmente, 21 (72,0%) dos 29 pacientes que receberam inicialmente um antifúngico inadequado continuaram a recebê-lo até na alta hospitalar. As razões mais comuns para que o uso de antifúngico fosse considerado impróprio foram: administração desnecessária (em 31,0% dos 42 pacientes); falta de ajuste posológico em disfunção renal (em 29,0% dos 42 pacientes); dose inadequada e / ou desnecessária e duração prolongada (em 7,0% dos 42 pacientes) (SUTEPVARNON *et al.*, 2008).

Em um estudo realizado na França, em um hospital de atenção terciária, verificou-se a adesão às recomendações de protocolos para o uso de antifúngicos. O estudo incluiu 133 pacientes, para os quais foram instituídos 199 tratamentos. Com relação à indicação, 130 (65,0%) das escolhas de antifúngicos foram apropriadas; 26 (13,0%) foram discutíveis e 43 (22,0%) foram consideradas inapropriadas. Quanto à dose, 124 (62,0%) foram consideradas apropriadas, 33 (17,0%) das terapias foram discutíveis, e 42 (21,0%) foram consideradas inapropriadas (NIVOIX *et al.*, 2012). No

Brasil um estudo de utilização de fluconazol em UTI identificou uma frequência de utilização elevada e intervalos de administração inadequados (SALCI *et al.*, 2013).

Tratamentos antifúngicos sistêmicos geralmente são prescritos por um longo período, responsáveis por uma proporção considerável de custos hospitalares, e algumas vezes o uso é irracional (MONDAIN *et al.*, 2013; ZARB *et al.*, 2012). Estudos utilizando dados administrativos demonstraram que os antifúngicos contribuíram em 7,0% a 15,0% dos custos totais de tratamento de pacientes com infecções fúngicas, mas isso ainda pode estar subestimado. (ANANDA-RAJAH; SLAVINB; THURSKY, 2012). Além disso, os dados de vários estudos mostraram que as taxas de mortalidade em 30 dias e os custos de cuidado aumentaram significativamente quando a terapêutica antifúngica empírica foi tardia ou inadequada (YANG *et al.*, 2014).

1.6 Uso Racional de antifúngicos sistêmicos

Para auxiliar na prática da prescrição dos medicamentos para os vários tipos de doenças fúngicas invasivas, foram desenvolvidos protocolos de tratamento (LORTHOLARY *et al.*, 2004). A *Infectious Diseases Society of America* (IDSA), entidade científica norte americana na área de infectologia, publicou documentos com informações para a abordagem de infecções fúngicas, que abrangem diretrizes de prática visando fornecer recomendações para o tratamento dos diferentes tipos de infecções (PAPPAS *et al.*, 2009).

Essas diretrizes são informações elaboradas sistematicamente para ajudar a equipe médica a decidir a respeito do tratamento apropriado para circunstâncias clínicas específicas. Para cada tipo de infecção são determinados, o objetivo, as opções de tratamento, resultados, evidências, benefícios e malefícios. Para isso, realiza-se ampla revisão de todos os estudos randomizados, controlados e estudos observacionais publicados na literatura em língua inglesa, utilizando a base de dados *Pubmed*. Recomendações finais são discutidas e determinadas por consenso que reúne especialistas no tratamento de cada tipo de infecção. O processo inclui uma ponderação sistemática da qualidade da evidência e do grau de recomendação.

As publicações são revisadas periodicamente. Os atributos de uma boa diretriz são validade, confiabilidade, reprodutibilidade, aplicabilidade e flexibilidade clínica, clareza, processo multidisciplinar, documentação das evidências (PAPPAS *et al.*, 2009; PERFECT *et al.*, 2010; STEVENS *et al.*, 2005; WALSH *et al.*, 2008). Essas diretrizes passaram a ser referência para a racionalidade da prescrição antifúngica.

A Sociedade Brasileira de Infectologia, a Sociedade Paulista de Infectologia e a Sociedade Brasileira de Medicina Tropical considerando alta incidência de infecções ocasionadas por *Candida spp* no Brasil e a importância de uma terapêutica efetiva e segura elaboraram um protocolo específico para esse tipo de micose (COLOMBO *et al.*, 2013).

As tentativas para corrigir o uso inadequado de medicamentos antifúngicos devem ser focadas em intervenções educativas (SUTEPVARNON *et al.*, 2008). A gestão hospitalar de antimicrobianos, muitas vezes, tem se direcionado somente para antibacterianos, enquanto antifúngicos têm sido amplamente negligenciados (ANANDA-RAJAH; SLAVIN; THURSKY, 2012).

Além dos protocolos, outra estratégia de caráter educativo são as auditorias das prescrições. Os programas de auditoria de antifúngicos reconhecidos internacionalmente como *antifungal stewardship* são programas sistemáticos que promovem o uso de antifúngico por meio da seleção de fármacos baseada no perfil do paciente, microorganismo alvo, segurança, custo e probabilidade de surgimento e expansão de resistência (MICALLEF *et al.*, 2015). Diante da complexidade da prescrição de um antifúngico, o desenvolvimento de *antifungal stewardship* é uma estratégia efetiva para otimizar o uso com redução de gastos, sem comprometer a qualidade do cuidado prestado (LÓPEZ-MEDRANO *et al.*, 2013; MONDAIN *et al.*, 2013; VALERIO *et al.*, 2015).

Um estudo realizado em um Centro de Atenção Terciária na Tailândia, sobre o impacto do programa de educação e gestão para uso de antifúngicos em candidíase, identificou que, 307 de 591 (52,0%) pacientes, receberam um antifúngico inapropriado na prescrição inicial; 276 (47,0%) foram identificados no momento em que os resultados laboratoriais se tornaram disponíveis; e 219 (37,0%)

foram identificados no momento da alta hospitalar. Cerca de 50,0% dos 307 pacientes receberam antifúngicos inapropriados durante todo o regime hospitalar. Foi demonstrado ainda que antes da intervenção educativa, 493 (71,0%) dos 694 pacientes receberam antifúngicos prescritos de forma inapropriada, comparados a 98 de 412 (24,0%) de pacientes no período pós-intervenção ($p < 0,001$) (APISARNTHANARAK; YATRASERT; MUNDY, 2010).

Estratégias institucionais como a adoção de protocolos nacionais e internacionais aliados ao contexto local e a implantação de programas de supervisão da prescrição e da utilização, são medidas importantes para promover uma utilização racional de antifúngicos e por consequência resultados clínicos otimizados. Idealmente, as diretrizes devem estar disponíveis aos profissionais de saúde, em meio físico, em sistema computadorizado de suporte ou na *intranet* do hospital. É importante também o acesso aos especialistas em doenças infecciosas, sejam médicos ou farmacêuticos clínicos. A integração na tomada de decisões, processos e fluxos de trabalho é importante para melhorar a qualidade das prescrições (ANANDARAJA; SLAVIN; THURSKY, 2012).

A seleção adequada de um antifúngico, não envolve apenas a escolha da substância ativa para determinado tipo de fungo. É de suma importância a verificação das comorbidades, das disfunções orgânicas do paciente e dos medicamentos utilizados concomitantemente, a fim de evitar a ocorrência de interações medicamentosas e/ou o desenvolvimento de eventos adversos (METZKE *et al.*, 2012).

1.7 Segurança de antifúngicos sistêmicos

A segurança de medicamentos antifúngicos pode ser influenciada pela gravidade da doença do paciente e pela dificuldade de separar os efeitos advindos da terapia medicamentosa, com aqueles decorrentes do progresso da infecção ou ocasionados pela(s) doença(s) subjacente(s) (FISCHER *et al.*, 2005).

A segurança e tolerabilidade do tratamento com medicamentos antifúngicos melhoraram consideravelmente com o lançamento dos novos antifúngicos. No

entanto, uma parcela de pacientes continua utilizando esquemas terapêuticos longos e combinados a outros medicamentos, o que os predispõe a um maior risco de desenvolver eventos adversos. No momento da escolha dos antifúngicos sistêmicos e do tipo de esquema terapêutico, devem ser considerados os efeitos adversos relacionados à infusão, a nefrotoxicidade, a hepatotoxicidade, disfunções orgânicas, reações cutâneas, e possibilidade de ocorrência de interações medicamentosas. O conhecimento dos mecanismos envolvidos nas interações medicamentosas e nos eventos adversos é fundamental para a otimização do tratamento de pacientes que necessitam de terapia antifúngica (BRÜGGEMANN *et al.*, 2009; LEWIS, 2011).

As classes de antifúngicos diferem em suas propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas e na forma de interagir com outros medicamentos. Os antifúngicos podem produzir efeitos tóxicos aditivos, reduzir a eliminação renal, inibir a biotransformação e interferir no transporte ativo de vários medicamentos. Assim como existem alguns medicamentos que podem influenciar negativamente a disponibilidade sistêmica dos antifúngicos por alteração do pH ou indução do metabolismo. Os poliênicos, nas formulações de anfotericina B interagem com outros medicamentos, sobretudo por redução da sua eliminação renal. Os azólicos interagem com outros medicamentos, principalmente por meio da inibição da sua biotransformação ou afetando sua distribuição e/ou sua eliminação. As equinocandinas têm uma menor propensão para interações farmacocinéticas com outros medicamentos (EGGER *et al.*, 2010; GUBBINS; HELDENBRAND, 2010).

Os antifúngicos azólicos exibem uma ampla variedade de interações fármaco-fármaco. Eles são um substrato para inibidores do CYP450, bem como para inibidores de transportadores de membrana, como a P-glicoproteína. A inibição ou indução de enzimas do CYP450 podem alterar a farmacocinética dos medicamentos envolvidos. O risco deste tipo de interação farmacocinética, que ocorre entre um antifúngico azólico e outras classes de medicamentos, pode ser diferente, dependendo do indivíduo, dos fármacos envolvidos e número de medicamentos prescritos. O fluconazol e o voriconazol apresentam várias interações medicamentosas, especialmente com os medicamentos presentes nos esquemas terapêuticos de pacientes imunossuprimidos e internados em unidades críticas, por exemplo, ciclosporina, tacrolimus, varfarina, fenitoína, benzodiazepínicos e

rifampicina. A compreensão da farmacocinética e da farmacodinâmica desses fármacos é importante para aperfeiçoar as escolhas e posologias (ANDES; PASCUAL; MARCHETTI, 2009; BRÜGGEMANN *et al.*, 2009; DIMOPOULOS *et al.*, 2013; SÁNCHEZ; COLLADO, 2012).

A combinação de antifúngicos em um mesmo esquema terapêutico, não é uma prática habitual. Segundo o IDSA, o papel da terapia de combinação é incerto e merece estudos mais aprofundados, por isso, não é recomendada rotineiramente. Contudo, dependendo do contexto do paciente, um antifúngico adicional pode ser acrescentado à terapia inicial, devendo-se observar ajustes de doses, interações medicamentosas, potencial tóxico e relação custo-benefício (WALSH *et al.*, 2008).

O desfecho de uma interação medicamentosa pode promover o aumento da ocorrência de efeitos adversos de um fármaco ou reduzir a sua efetividade. Muitas interações apresentam manifestações clínicas de início lento e podem ser erroneamente interpretadas como novas doenças, dificultando seu manejo adequado. A identificação de interações medicamentosas de relevância clínica e seu monitoramento é uma tarefa multidisciplinar e tem por objetivo estabelecer tratamentos mais efetivos, minimizar as complicações e os efeitos adversos indesejáveis, diminuindo o tempo de internação, os custos hospitalares e melhorando a assistência ao paciente (BRÜGGEMANN *et al.*, 2009).

Os eventos adversos envolvendo antifúngicos ainda são frequentes, especialmente em pacientes expostos a tratamentos prolongados, em uso de polifarmacoterapia, que apresentam disfunção renal, hepática e outras comorbidades (WADE *et al.*, 2013).

Dentre os antifúngicos, existem aqueles com maior potencial para ocasionar eventos adversos. A anfotericina B apresenta alta toxicidade renal dose dependente, na maior parte dos pacientes que a utiliza. A toxicidade pode se manifestar como decréscimo do fluxo sanguíneo renal, com aumento da creatinina sérica, acidose tubular e redução plasmática de potássio, sódio e magnésio. Reações infusionais são muito comuns durante a administração de anfotericina B e podem manifestar-se como febre, calafrios, taquicardia, descontrole na pressão arterial, náuseas, vômitos

e taquipnéia (GIROIS *et al.*, 2006; HAMILL, 2013). As formulações lipídicas de anfotericina B apresentam menor toxicidade renal comparada à desoxicolato, mantendo a mesma atividade, porém, o alto custo dessas formulações lipídicas limita o acesso a esses medicamentos (EGGER *et al.*, 2010; KARIMZADEH *et al.*, 2013; WADE *et al.*, 2013). É importante observar também a maior propensão para hepatotoxicidade das formulações lipídicas de anfotericina B assim como dos azólicos (WANG *et al.*, 2010).

Em um estudo realizado em Boston para avaliação da hepatotoxicidade de antifúngicos, de um total de 587 pacientes, 123 apresentaram hepatotoxicidade. Nestes pacientes, anfotericina B lipossomal e fluconazol foram associados com o aumento do risco de hepatotoxicidade. Porém, a magnitude do risco de dano foi maior para anfotericina B lipossomal (FISCHER *et al.*, 2005). Uma revisão sistemática de 39 ensaios clínicos controlados e randomizados abrangendo 9000 pacientes em tratamento de infecção fúngica invasiva identificou que o uso de itraconazol e voriconazol foi associado com um maior risco de dano hepático, comparados ao fluconazol e às equinocandinas (WANG *et al.*, 2010).

As consequências econômicas, clínicas, o perfil de segurança, as interações medicamentosas e as reações adversas devem ser considerados ao prescrever um antifúngico visando melhorar os desfechos, a relação de equivalência e de efetividade entre os antifúngicos (WADE *et al.*, 2013).

Um estudo, realizado com pacientes hematológicos e oncológicos na Alemanha, verificou que durante a hospitalização, os pacientes receberam uma média de 14 medicamentos concomitantes em adição à terapia antifúngica. Dos 147 pacientes avaliados, 67,0% foram expostos a pelo menos uma das 22 interações medicamentosas potenciais identificadas envolvendo combinações com antifúngicos. A razão de pacientes que experimentou pelo menos um evento adverso medicamentoso variou entre 56,0% e 66,0% nos quatro grupos de antifúngicos analisados (METZKE *et al.*, 2012).

A prática terapêutica em infecções fúngicas, foi avaliada em unidades hematológicas e intensivas de um hospital universitário da França e verificou que para 78,0% dos pacientes, os antifúngicos sistêmicos foram iniciados concomitantemente a outros

fármacos nefrotóxicos. Dos 56 pacientes, com disfunção renal, ocorreu lesão renal aguda em 37 e piora da doença renal pré-existente em 19 (LORTHOLARY *et al.*, 2004).

Em um hospital universitário da Suíça, dos 120 pacientes submetidos a transplante de células-tronco hematopoiéticas envolvidos no estudo, 30,0% receberam no mínimo um antifúngico. Foram relatados 122 eventos adversos durante a terapia com antifúngicos, detectados em 32 dos 36 pacientes. Identificou-se um total de 57 interações medicamentosas potenciais associadas ao uso de antifúngicos em 86% dos pacientes. A maior parte dos eventos compreendeu distúrbios eletrolíticos e / ou anormalidades da função renal e / ou hepática. Cerca de 30,0% dos eventos adversos foram causados por interações medicamentosas (EGGER *et al.*, 2010).

Existem poucos dados sobre os programas de manejo de antifúngicos em instituições hospitalares nacionais. Sendo assim, avaliar a utilização dos antifúngicos em uma instituição hospitalar de grande porte e alta complexidade se reveste de especial relevância, pois a frequência das infecções fúngicas invasivas é crescente. Além disso, investigar a racionalidade e a segurança da terapia antimicrobiana é importante para a saúde pública devido à necessidade de ações para a prevenção de eventos adversos e de resistência microbiana. Nesse sentido o estudo visou analisar o perfil de utilização e a segurança de antifúngicos sistêmicos, focando-se na adesão aos protocolos de tratamento, no perfil das interações e reações adversas induzidas por esses medicamentos.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Analisar o perfil de utilização e a segurança de medicamentos antifúngicos sistêmicos em pacientes internados em um hospital público de ensino.

2.2 Objetivos específicos

- Realizar a caracterização demográfica e clínica dos pacientes que utilizam antifúngicos.
- Verificar a adequação das prescrições dos antifúngicos sistêmicos aos protocolos de tratamento.
- Determinar a frequência das interações potenciais entre os antifúngicos sistêmicos e os medicamentos constantes na farmacoterapia dos pacientes no período de internação.
- Identificar as reações adversas associadas ao uso de antifúngicos sistêmicos e determinar a gravidade e a causalidade.
- Identificar as reações adversas a antifúngicos sistêmicos relacionadas a interações medicamentosas.
- Identificar os fatores envolvidos na ocorrência das reações adversas a antifúngicos.

3 MÉTODOS

3.1 Delineamento do estudo

Trata-se de estudo descritivo, observacional e transversal. Os estudos transversais têm como finalidade descrever características de uma população delimitada, em um período de tempo específico, em que a exposição e o efeito são avaliados simultaneamente; independente do status da exposição. Esse tipo de estudo pode ser utilizado para avaliar o uso de medicamentos e os desfechos relacionados à sua utilização, como reações adversas e interações medicamentosas (BONITA; BEAGLEHOLE; KJELLSTROM, 2010; MENEZES DE PÁDUA, 2013).

3.2 Local do estudo

O estudo foi desenvolvido em um hospital geral, público e de ensino, localizado em Belo Horizonte, Minas Gerais. Trata-se de um hospital integrado ao Sistema Único de Saúde e referência municipal e estadual no atendimento de pacientes com doenças de média e alta complexidade, que tem como pilares o ensino, a pesquisa e a assistência. A instituição possui aproximadamente 500 leitos, abrangendo entre outras especialidades infectologia, hematologia, oncologia, pediatria, neonatologia, transplante de células tronco-hematopoiéticas e de órgãos sólidos (SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE, 2014).

O sistema de distribuição de medicamentos é individualizado direto, e a prescrição é realizada por meio eletrônico. A instituição possui um Serviço de Controle de Infecção Hospitalar - SCIH, que realiza auditoria global, prospectiva e informatizada das prescrições dos antimicrobianos, inclusive dos antifúngicos. Para que a equipe médica prescreva um antifúngico é necessário preencher, no sistema de prescrição eletrônica, um formulário com a justificativa técnica para utilização do medicamento, com informações clínicas, microbiológicas e parâmetros laboratoriais relevantes. A auditoria disponibiliza canais de comunicação com os prescritores para orientação sobre antifúngicos e outros antimicrobianos. Para os antifúngicos de custo elevado

(por exemplo, formulações lipídicas de anfotericina B, voriconazol e equinocandinas) o serviço de farmácia comunica com a auditoria e somente após a sua aprovação é iniciado o tratamento. Para alguns deles é necessária também a aprovação da alta administração. A avaliação pelo médico auditor do SCIH é realizada em até 24 horas e para a farmácia fornecer o medicamento no primeiro dia é necessário o preenchimento da justificativa. Nos dias subsequentes, a farmácia fornece o medicamento somente se autorizado pelo auditor do SCIH, observando dose e duração definidas. O SCIH publicou um manual de antimicrobianos em que constam as diretrizes para o uso de antifúngicos no hospital.

3.3 População do estudo

3.3.1 Amostragem

A população foi composta por prontuários de pacientes internados no período de janeiro a dezembro de 2013, no hospital investigado. De acordo com o programa o OpenEpi versão 2.0, utilizado para cálculo amostral, a casuística estimada foi de 183 prontuários de pacientes.

O cálculo amostral foi realizado com base nas seguintes premissas: Intervalo de confiança de 95%, erro de 0,05 e 50% de prevalência; segundo estatística de teste sobre uma proporção (DEAN; SULLIVAN; SOE, 2013; LUIZ; MAGNANINI, 2009). Foi considerado para o cálculo, um universo finito de 347 prontuários, referente ao número de pacientes em uso de antifúngicos sistêmicos em um período de 12 meses. Os pacientes em uso de antifúngicos, elegíveis ao estudo foi feita por meio do sistema de prescrição eletrônica, que possui filtros específicos para a identificação de medicamentos utilizados em determinado período.

A prevalência de 50% foi escolhida para os cálculos, porque a prevalência de inadequação em prescrições de antifúngicos e de reações adversas decorrentes de seu uso, em hospitais de alta complexidade, é pouco conhecida. Nesses casos, recomenda-se a utilização do valor máximo para a prevalência, maximizando-se, assim, o tamanho da amostra (LUIZ; MAGNANINI, 2009).

O prontuário de paciente, submetido a múltiplas internações foi incluído no estudo, considerando-se somente a primeira internação do ano em que foi utilizada a terapia antifúngica. Os prontuários que compuseram a amostra foram selecionados empregando-se o método de amostragem aleatória simples, por meio de uma tabela de números aleatórios gerada no OpenEpi versão 2.0. No método de amostragem aleatória é realizado um sorteio entre todos os elementos do sistema de referência. É um tipo de amostragem probabilística, em que todos os elementos da população têm a mesma chance de pertencer à amostra (SIQUEIRA, 2011). No caso do estudo, o sistema de referência foi a lista de pacientes em uso de antifúngicos sistêmicos no período do estudo.

3.3.2 Critérios de seleção

Foram incluídos no estudo, pacientes atendidos no hospital investigado no período de janeiro a dezembro de 2013, independente da faixa etária; com um tempo de internação superior a cinco dias; em uso de antifúngico sistêmico por mais de 24 horas, exceto quando o protocolo de uso do antifúngico preconizava tratamento em dose única como na vulvovaginite. Foram excluídos pacientes em uso de antifúngicos sistêmicos para o tratamento de leishmaniose, por se tratar de protocolo específico.

A escolha do tempo de permanência superior a cinco dias se deve a maior probabilidade de ocorrência de situações de interesse para o estudo, como suspeitas de infecções fúngicas (PAPPAS *et al.*, 2009). Além disso, segundo Strom (2000), pacientes hospitalizados em um período maior que cinco dias, tem mais probabilidade de apresentar eventos adversos, comparados àqueles internados por tempo menor.

Os antifúngicos sistêmicos, nas apresentações injetável e/ou oral, avaliados no estudo foram: anfotericina B desoxicolato, anfotericina B complexo lipídico, anfotericina B lipossomal, anidulafungina, caspofungina, cetoconazol, fluconazol, itraconazol, micafungina, posaconazol e voriconazol. Os referidos antifúngicos são todos os incluídos na lista de padronização de medicamentos do hospital. A única

exceção é o posaconazol, que, apesar de não estar incluído, pode ser prescrito ocasionalmente como medicamento não padronizado, para situações específicas.

3.4 Procedimento de coleta de dados

A coleta de dados foi realizada no Serviço de Arquivo Médico e Estatística da instituição, por meio de análise documental retrospectiva das informações disponíveis nos prontuários dos pacientes e no sistema de patologia e medicina laboratorial da instituição.

Para a coleta de dados nos prontuários dos pacientes foram utilizadas as seções: registro de admissão na instituição; anamnese; história pregressa; evolução clínica; prescrições de medicamentos; exames laboratoriais; anotações da equipe de enfermagem; nota de alta, transferência ou óbito. Os resultados de exames laboratoriais também foram consultados no sistema de patologia e medicina laboratorial. Foram coletados dados referentes às características demográficas, clínicas e farmacoterápicas, relevantes para a avaliação do uso e da segurança envolvendo antifúngicos.

3.4.1 Instrumentos de coleta de dados

Foram desenvolvidos dois instrumentos, um denominado “Instrumento para operacionalização da coleta de dados” (Apêndice A) e outro denominado “Instrumento para a avaliação das reações adversas” (Apêndice B).

O “Instrumento para operacionalização da coleta de dados” foi constituído das seguintes seções e variáveis:

- I. Caracterização demográfica e clínica do paciente** - subdividida em características gerais do paciente; fatores predisponentes à infecção fúngica; e diagnóstico da infecção fúngica. As variáveis derivadas dessa seção abrangeram categóricas nominais: sexo; unidade de internação de origem; diagnóstico principal; comorbidades (doença hepática, renal,

respiratória); desfecho da internação; fatores predisponentes a infecção fúngica; tipo de infecção fúngica apresentada; diagnósticos laboratoriais utilizados (testes diretos, indiretos) e seus resultados; agente etiológico; localização da infecção; e variáveis quantitativas discretas: idade e tempo de permanência na internação.

II. Caracterização da terapia antifúngica - as variáveis categóricas nominais derivadas dessa seção foram: medicamento antifúngico utilizado; via de administração; estratégia da terapia antifúngica (alvo, preemptiva, profilática, empírica); presença de associação de antifúngicos; uso concomitante de fármaco nefrotóxico; uso concomitante com fármaco hepatotóxico; e variável quantitativa, discreta: tempo de utilização de antifúngicos em dias.

III. Adesão ao protocolo – as variáveis categóricas nominais derivadas dessa seção foram: indicação; dose; interação medicamentosa; adesão ao protocolo.

IV. Segurança da Terapia Antifúngica – subdividida em interação medicamentosa e reação adversa a medicamento (RAM) envolvendo antifúngico. Essa seção abrangeu as variáveis categóricas nominais: tipo de interação envolvendo antifúngicos; ocorrência de RAM; tipo de RAM; medicamento envolvido; causalidade; gravidade; RAM resultante de interação medicamentosa; e as variáveis quantitativas, discretas: número de medicamentos utilizados concomitantemente com cada antifúngico; número total de interações medicamentosas envolvendo antifúngicos.

Foram consideradas variáveis reposta do estudo a adesão aos protocolos de tratamento e a ocorrência de RAM; as demais foram explicativas.

O “Instrumento para avaliação das reações adversas” foi constituído das seguintes informações: peso e altura do paciente; motivos da internação; doença de base; fator que desencadeou o início do uso de antifúngico; presença de insuficiências orgânicas; relato de história prévia de problemas relacionados ao uso de antifúngicos nos últimos 12 meses; história clínica pregressa; resumo da evolução clínica hospitalar e das hipóteses diagnósticas; medicamentos de uso domiciliar; terapia antifúngica utilizada na internação; medicamentos utilizados antes e após a

terapia antifúngica; medicamentos utilizados concomitantemente com a terapia antifúngica na internação; principais resultados de exames laboratoriais; avaliação de possíveis reações adversas relacionadas ao uso de antifúngicos. Após a identificação ou não das reações adversas, os resultados foram registrados no “Instrumento para operacionalização da coleta de dados”, na seção “Segurança da Terapia Antifúngica”.

Um estudo piloto foi realizado no período de junho a julho de 2014, com o objetivo de testar e adequar o instrumento de coleta de dados e a metodologia utilizada.

3.4.2 Operacionalização da coleta de dados

3.4.2.1 Caracterização demográfica e clínica dos pacientes

As informações referentes à caracterização demográfica dos pacientes (sexo, idade), assim como o tempo de permanência, desfecho da internação e unidade de internação de origem, foram extraídas do registro de admissão e da nota de alta, transferência ou óbito. As características clínicas (diagnóstico, comorbidades e fatores predisponentes à infecção fúngica, tipo de infecção fúngica suspeita) foram retiradas da anamnese, da história pregressa, da evolução clínica, das anotações da equipe de enfermagem. Os diagnósticos dos pacientes foram classificados segundo a Classificação Internacional de Doenças (CID10).

Foram considerados como fatores predisponentes, situações clínicas ou condutas que poderiam colocar o paciente em risco para desenvolver as infecções fúngicas, baseado em dados da literatura: neutropenia; transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas; transplante de órgãos sólidos; uso prolongado de corticosteróides; uso de imunossupressores de célula T; imunodeficiência grave; uso de terapia antineoplásica; síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA); grande procedimento cirúrgico recente; diabetes *mellitus*; nutrição parenteral; doença neoplásica; doença hematológica maligna; medidas invasivas (cateter venoso central, cateter vesical, ventilação mecânica); infecção fúngica prévia; uso recente ou atual de antibacteriano; terapia renal substitutiva; mucosite; sepse; desnutrição;

permanência prolongada em terapia intensiva (ALONSO *et al.*, 2009; CLARK; HAJJEH, 2002; De PAUW *et al.*, 2008; DIMOPOULOS *et al.*, 2013; MAERTENS; VREBOS; BOOGAERTS, 2001; MUSKETT *et al.*, 2011; PFALLER; PAPPAS; WINGARD, 2006; RAMÍREZ *et al.*, 2012; RICHARDSON, 2005).

Na avaliação dos fatores de risco, foram considerados os seguintes critérios:

- Neutropenia: exame dos neutrófilos indicando menos de 500 células/mm³ por período maior que 10 dias;
- Uso prolongado de corticosteróides: administração antes do uso de antifúngicos por um período mínimo de sete dias ou administração prolongada durante o uso de antifúngicos;
- Uso de imunossupressores de célula T ou antineoplásicos: uso nos últimos 90 dias antes ou durante o uso dos antifúngicos;
- Infecção fúngica prévia: infecções fúngicas ocorridas até seis meses antes da internação de interesse e com uso de antifúngicos sistêmicos;
- Uso recente ou atual de antibacterianos: uso antes da internação (até 30 dias antes) e no momento da internação de interesse, desde que antes ou concomitante ao uso de antifúngicos;
- Permanência prolongada em terapia intensiva: permanência maior que cinco dias na internação de interesse; se antes do uso de antifúngico. Caso tenha havido uma internação anterior recente, consideraram-se os últimos 30 dias.

(ALONSO *et al.*, 2009; CLARK; HAJJEH, 2002; De PAUW *et al.*, 2008; DIMOPOULOS *et al.*, 2013; MAERTENS; VREBOS; BOOGAERTS, 2001; MUSKETT *et al.*, 2011; PFALLER; PAPPAS; WINGARD, 2006; RAMÍREZ *et al.*, 2012; RICHARDSON, 2005).

3.4.2.2 Caracterização da infecção fúngica

Foram considerados episódios de infecção, uma suspeita da presença de infecção fúngica no paciente, relatada no prontuário pela equipe médica, com ou sem a sua comprovação por meio de exame diagnóstico e para a qual foram prescritos tratamentos com medicamentos antifúngicos.

O tipo de infecção fúngica suspeita foi obtido a partir da anamnese e da evolução clínica. Os resultados de exames laboratoriais utilizados para o diagnóstico das infecções fúngicas e para a identificação de agente etiológico (microscopia, cultura e anatomopatológico) foram consultados no sistema de patologia e medicina laboratorial ou no prontuário quando disponíveis. Os resultados dos exames de imagem foram extraídos de relatos da equipe médica descritos na evolução clínica ou do próprio laudo do exame anexado ao prontuário. A informação sobre a suspeita de localização da infecção foi extraída da evolução clínica ou dos resultados de exames laboratoriais, dependendo do material colhido para análise.

3.4.2.3 Caracterização da terapia antifúngica

Episódios de tratamento foram definidos como o uso contínuo de um antifúngico sistêmico durante a internação considerando fármaco, dose, via de administração e tempo de utilização. Foram registrados todos os episódios de tratamento de antifúngicos prescritos para o paciente na internação investigada. As vias das prescrições utilizadas para consulta estavam anexadas ao prontuário do paciente. Os antifúngicos foram classificados pelo quarto nível da *Anatomical Therapeutic Chemical Classification* – ATC (WHO, 2015). Os medicamentos usados concomitantemente com os antifúngicos foram registrados, identificando-se os nefrotóxicos e hepatotóxicos conforme literatura especializada (BENTLEY; CORWIN; DASTA, 2010; DRUG-REAX, 2015; NAUGHTON, 2008; SCHETZ *et al.*, 2005; TEJADA CIFUENTES, 2010).

3.4.2.4 Classificação das estratégias terapêuticas

As estratégias terapêuticas antifúngicas foram classificadas segundo suas indicações; para as quais foram adotadas as seguintes definições (DIMOPOULOS *et al.*, 2013; MAERTENS *et al.*, 2011; NIVOIX *et al.*, 2012; ZARAGOZA *et al.*, 2008):

- Profilática: terapêutica inicial de pacientes com alto risco de desenvolver doença fúngica invasiva, mas sem sinais ou sintomas de doença fúngica e com resultados laboratoriais micológicos negativos.

- Empírica: administração de antifúngicos em pacientes neutropênicos, com febre persistente, apesar do uso de antibacteriano de amplo espectro por quatro a sete dias, ou com febre reincidente, sem nenhum sinal ou sintoma de doença fúngica invasiva ou na ausência de resultados micológicos positivos. Em não neutropênicos, é definido como tratamento iniciado em pacientes criticamente febris, com fatores de risco para desenvolver doença fúngica invasiva, sem nenhuma outra causa para febre.
- Preemptiva: tratamento de uma suspeita inicial de doença fúngica invasiva, usando dados clínicos ou radiológicos ou marcadores laboratoriais.
- Alvo: tratamento de infecções fúngicas diagnosticadas por resultado de cultura positiva.

3.4.2.5 Avaliação da adesão aos protocolos de tratamento antifúngico

A avaliação da adesão aos protocolos de tratamento foi realizada baseada em Nivoix (2012) considerando-se os critérios indicação, dose e ocorrência de interações medicamentosas potenciais. O quadro 1 sumariza os critérios.

Quadro 1 – Critérios para avaliação da adesão aos protocolos de tratamento antifúngico

Classificação	Indicação	Dose	Interação
Apropriado	Segue orientações do protocolo, adaptadas a dados micológicos.	Apropriada ou com margem menor ou igual a 10%, quando respeitado o limite de dose recomendado e ajustes posológicos para disfunção renal e hepática.	Antifúngico não apresenta interação potencial com medicamentos utilizados concomitantemente. O antifúngico apresenta interação potencial com gravidade moderada, mas foi realizada monitorização clínica e/ou ajuste de dose quando requerido.
Discutível	Não segue protocolo, mas tem evidência na literatura ou não existe alternativa adequada.	Com margem menor ou igual 25%; ausência de sobrecarga de dose de acordo com a função renal e hepática; não descontinuação ou ajuste de dose em caso de eventos adversos relatados.	Antifúngico apresenta interação potencial com gravidade moderada, e não foi realizada monitorização clínica e/ou ajuste de dose quando requerido.
Inapropriado	Seleção inadequada do antifúngico com relação ao protocolo; com os dados micológicos; mesmo com existência de alternativa adequada.	Dose maior que 25%; não suspensão quando evento relatado; quando disponibilidade de uma alternativa adequada.	Antifúngico apresenta interação potencial com medicamentos concomitante, grave ou contra-indicada. O antifúngico é utilizado com medicamento concomitante que resulte em falha terapêutica do antifúngico. Utilização concomitante de antifúngicos do mesmo, subgrupo químico da classificação ATC.

Os protocolos de tratamento utilizados no estudo como referência para a análise de indicações e doses foram da *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) para infecções por *Aspergillus spp*, *Candida spp*, *Cryptococcus spp* e *Fusarium spp* (PAPPAS *et al.*, 2009; PERFECT *et al.*, 2010; STEVENS *et al.*, 2005; WALSH *et al.*, 2008) e o protocolo brasileiro de tratamento de candidíase (Sociedade Brasileira de Infectologia, Sociedade Paulista de Infectologia, Sociedade Brasileira de Medicina Tropical (COLOMBO *et al.*, 2013). A base de dados *DRUGDEX* (Micromedex® Truven Health Analytics) e informações científicas com nível de evidência elevado foram consultados nas sessões de indicações e doses quando os protocolos não dispunham das mesmas (DRUGDEX, 2015). Para análise da adequação de indicação de anfotericina B em formulações lipídicas, considerou-se também o protocolo da instituição, que recomenda o uso preferencial para pacientes que desenvolveram previamente nefrotoxicidade, reação infusional e outros eventos adversos graves à anfotericina B convencional (UFMG/ SCIH-HC, 2012).

Foi considerado apropriado, o tratamento que apresentou conformidade nos três critérios (indicação, dose e interação medicamentosa); discutível, quando havia um ou mais dos critérios classificados como discutível; e inapropriado, quando um ou mais critérios foram considerados inapropriados.

3.4.2.6 Segurança da terapia antifúngia

As interações medicamentosas potenciais foram detectadas utilizando-se o *software DRUG-REAX* (Micromedex® Truven Health Analytics), disponível no Portal CAPES. Estudos comparativos, de bases de dados especializadas em identificação de interações medicamentosas, demonstraram que o *software DRUG-REAX* apresenta adequada sensibilidade e especificidade na identificação de interações, sendo aplicável na prática assistencial e em investigações científicas (ABARCA *et al.*, 2004; DRUG-REAX, 2015; VONBACH *et al.*, 2008). Foram incluídas no estudo apenas as interações classificadas quanto à gravidade em contra-indicada, grave e moderada. Nas interações consideradas contra-indicadas, os medicamentos são contra-indicados para uso concomitante; nas graves, a interação pode representar risco à vida e / ou requerer intervenção médica para diminuir ou evitar eventos

adversos graves; as moderadas podem resultar em exacerbação do problema de saúde do paciente e/ou requerer uma alteração no tratamento (DRUGDEX, 2015).

Visando identificar RAM relacionada ao uso de antifúngicos, ocorrida durante a internação do paciente, foram analisadas as prescrições de medicamentos, os exames laboratoriais, as anotações da equipe de enfermagem e os registros da evolução clínica. Neste estudo foi considerada RAM qualquer reação nociva e não intencional, que ocorre nas doses normalmente usadas para fins de profilaxia, diagnóstico, terapia ou modificação de função fisiológica (WHO, 2011).

A coleta de dados nos prontuários foi complementada com informações acessadas no sistema informatizado de patologia e medicina laboratorial do hospital. A consulta a essas seções visou identificar parâmetros clínicos, sintomas, queixas, complicações e ocorrências relatadas nos prontuários, que poderiam ser interpretados como RAM relacionadas a uso de antifúngico, conforme descrito por Foster (2008); Morimoto (2004); Otero e Domínguez-Gil (2000). As informações foram registradas no “Instrumento para avaliação das reações adversas” e analisadas. As possíveis RAM para cada medicamento foram consultadas na base de dados DRUGDEX (Micromedex® Truven Health Analytics) (DRUGDEX, 2015).

A causalidade das RAM foi verificada empregando-se o algoritmo de Naranjo (NARANJO *et al.*, 1981). Segundo o Algoritmo de Naranjo a força da relação causal das RAM pode ser classificada em:

- Definida: tem uma sequência cronológica, resposta conhecida, confirmada pela melhora ao suspender e piora ao reintroduzir o medicamento.
- Provável: segue os mesmos critérios anteriores, porém não houve reintrodução.
- Possível: segue os mesmos critérios das anteriores, porém, além de não ter reintrodução, o evento pode ser confundido com características clínicas do paciente e / ou uso de outras terapias.
- Duvidosa: não segue nenhum dos critérios. Não foram incluídas no estudo as RAMs classificadas como duvidosas.

A causalidade é a probabilidade de uma reação adversa ser consequência do uso de um medicamento, quando se refere a um caso individual. É um julgamento

clínico, sem necessariamente ter a certeza absoluta sobre as causas, mas baseado nos critérios preditivo (conhecimento prévio), temporal e diagnóstico (DIAS, 2008; EDWARDS; ARONSON, 2000).

A gravidade das RAM foi classificada em: Leve: sem necessidade de qualquer terapia; Moderada: requer uma mudança de terapia ou necessidade de um tratamento específico; Grave: traz potencial risco à vida; evento pode levar ao prolongamento da hospitalização ou à mudança para um nível mais elevado de cuidados; potencialmente fatal (HARTWIG; SIEGEL; SCHNEIDER, 1992).

Na análise de RAM foram adotadas as seguintes definições:

- Nefrotoxicidade - Aumento de creatinina sérica de 1,5 a 2 vezes em relação ao valor anterior ao início do tratamento ou aumento de 0,3 mg/dL no valor absoluto, em 48 horas durante o tratamento. Esses parâmetros foram baseados na Classificação *Acute Kidney Injury Network* (AKIN) para definição de injúria renal aguda (MEHTA *et al.*, 2007).
- Hepatotoxicidade - Elevação de cinco vezes os valores de alanina aminotransferase (ALT), de aspartato aminotransferase (AST) ou de fosfatase alcalina em relação ao valor antes do início do tratamento ou de três vezes o valor do limite superior de referência do exame (GORSKI *et al.*, 2011; SMITH *et al.*, 2006; TEJADA CIFUENTES, 2010).
- Hipocalemia ou Hipomagnesemia - nível plasmático do eletrólito abaixo do limite inferior do exame.
- Reação infusional - foi incluída quando a RAM estava registrada na evolução médica ou nas anotações de enfermagem ou a descrição de sintomas era compatível com reação relacionada à infusão do antifúngico (febre, tremores, calafrios, náuseas, vômitos e descontrole pressórico) (DRUG-REAX, 2015).
- Sangramento - alteração da razão normalizada internacional (RNI) maior que 6,0 (HÉBERT *et al.*, 2015).

Foram identificados os pacientes cujas RAMs estavam relacionadas à manifestação clínica de interações medicamentosas.

3.5 Banco de dados

As informações coletadas foram registradas em um banco de dados elaborado no *software* Epidata, versão 3.1.

3.6 Análise estatística

3.6.1 Análise descritiva

A análise descritiva foi realizada determinando-se as frequências, absoluta e percentual para as variáveis categóricas; medidas de tendência central (média, mediana) e medidas de dispersão (desvio padrão, coeficiente de variação e intervalo interquartilico - IQR) para as variáveis quantitativas.

3.6.2 Análise univariada

As variáveis explicativas categóricas foram comparadas com as variáveis respostas realizando-se o teste qui-quadrado de Pearson. As variáveis quantitativas explicativas, por exemplo, tempo de permanência, número de medicamentos concomitantes e tempo de utilização da terapia antifúngica, foram substituídas por variáveis categóricas, com pontos de corte definidos pela mediana, para posteriormente ser aplicado o teste qui-quadrado de Pearson para a comparação com as variáveis repostas. O intervalo de confiança utilizado em ambas foi de 95% e a significância de 0,05.

3.6.3 Regressão logística

As variáveis explicativas que obtiveram um valor de $p \leq 0,25$ na análise univariada foram incluídas no modelo de regressão logística para a comparação com a variável resposta “ocorrência de RAM”. No modelo final, permaneceram as variáveis explicativas que mantiveram um valor de $p < 0,05$. A adequação do modelo final foi

avaliada pelo teste de Hosmer e Lemeshow. A análise estatística univariada e a regressão logística foram realizadas empregando o software *Statistical Package for Social Sciences®* (SPSS®), versão 21.

3.7 Procedimentos éticos

O Projeto foi aprovado pela Gerência de Ensino e Pesquisa da instituição e pelo Comitê de Ética em Pesquisa (COEP) da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), em 16 de abril de 2014, sob o número CAAE – 29513614.3.0000.5149, parecer 619.733 (Anexo1). O estudo foi conduzido segundo critérios e princípios éticos estabelecidos pela Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012, que aprova as diretrizes e as normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos (BRASIL, 2012). Em virtude da natureza da coleta de dados retrospectiva e documental, a investigação apresentou risco mínimo, pois não houve abordagem direta ou intervenções junto aos pacientes e aos profissionais, o que isentou a necessidade de aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Além disso, a confidencialidades dos dados foi mantida.

4 ARTIGO DE RESULTADOS

4.1 Artigo 1 – Preparado para submissão ao Periódico *Infection*

Título: Estudo de utilização de antifúngicos sistêmicos em um hospital de alta complexidade

Resumo

Objetivo: O objetivo do estudo foi analisar o perfil de utilização de antifúngicos de uso sistêmico e a adesão aos protocolos de tratamento de infecções fúngicas em um hospital de ensino no Brasil.

Método: Estudo transversal que investigou 183 prontuários de pacientes em uso de antifúngico sistêmico por mais de 24 horas, com um tempo de internação superior a cinco dias. Os antifúngicos foram classificados segundo o quarto nível da classificação anatômica, terapêutica, química (ATC). Os tratamentos foram analisados com relação à indicação, à dose e às interações medicamentosas. Realizou-se análise estatística descritiva e univariada.

Resultados: O total de tratamentos estabelecidos para os 214 episódios de infecção foi 320, sendo 163 (50,9%) preemptivos, 63 (19,7%) alvos, 56 (17,5%) empíricos e 38 (11,9%) profiláticos. Os antifúngicos sistêmicos prescritos com maior frequência foram fluconazol 170 (53,1%), voriconazol 43 (13,4%) e anfotericina B desoxicolato 36 (11,3%). A adesão global aos protocolos de tratamento foi de 29,4%. A adesão quanto à indicação foi apropriada em 269 (84,1%), quanto à dose em 217 (67,8%) e quanto à interação significativa em 151 (47,2%).

Conclusão: O perfil de utilização de antifúngicos com predomínio de fluconazol e emprego de novos fármacos reflete a complexidade assistencial do hospital. A dose do antifúngico prescrita e a presença de interações medicamentosas potenciais foram os determinantes das inadequações na farmacoterapia antifúngica.

Palavras chave: antifúngico sistêmico; infecção fúngica invasiva; interação medicamentosa.

Introdução

A frequência de doenças fúngicas invasivas e o surgimento de novas espécies de fungos patogênicos têm aumentado significativamente ao longo das últimas duas décadas. A incidência, a prevalência e os altos índices de morbidade e mortalidade de micoses sistêmicas continuam sendo um importante problema nosocomial, especialmente em pacientes de alto risco, hematológicos e oncológicos [1-4]. A maior parte dos episódios de infecções fúngicas invasivas é ocasionada por espécies de *Candida spp* e *Aspergillus spp* [5,6].

Na abordagem clínica das infecções invasivas empregam-se diversas classes de antifúngicos sistêmicos. A incorporação dos novos antifúngicos na prática clínica tem implicações importantes para o cuidado ao paciente porque facilita o emprego das estratégias de abordagem como a profilática, empírica, preemptiva e a terapia alvo [1]. Porém, a disponibilidade dos novos antifúngicos com espectro ampliado, maior segurança e eficácia tem contribuído para o aumento da sua utilização, muitas vezes de forma inadequada [4,7,8]. O uso inapropriado desses medicamentos pode resultar em exposição desnecessária, eventos adversos, aumento da resistência microbiana e elevação de custos [1,2,9]. Esses novos antifúngicos apresentam diferenças no espectro de ação, dose, via de administração e interações medicamentosas sendo essencial o conhecimento farmacoterápico dos medicamentos e do manejo clínico das infecções fúngicas para garantir o uso adequado [8]. Os tratamentos com novos antifúngicos sistêmicos são muito caros e geralmente prescritos por períodos prolongados [10].

Na perspectiva de contribuir para prescrição adequada dos medicamentos para os vários tipos de doenças fúngicas invasivas, foram desenvolvidos protocolos nacionais e internacionais baseados em evidências científicas [11,12]. Estudos de utilização em diferentes cenários assistenciais demonstraram o uso inadequado de antifúngicos [1,10,13,14]. Investigações sobre a utilização de antifúngicos em hospitais brasileiros, são escassas e restritas ao emprego de alguns antifúngicos em unidades específicas [15]. O objetivo do estudo foi analisar o perfil de utilização de antifúngicos sistêmicos e a adesão aos protocolos de tratamento em um hospital público de ensino, de média e alta complexidade.

Material e Métodos

Cenário e Delineamento

Estudo descritivo, observacional e transversal, desenvolvido em um hospital público e de ensino, localizado na região sudeste do Brasil. O hospital possui aproximadamente 500 leitos e presta assistência de média a alta complexidade, abrangendo entre outras especialidades infectologia, hematologia, oncologia, pediatria, neonatologia, transplante de células tronco-hematopoiéticas e de órgãos sólidos. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição.

O Serviço de Controle de Infecção Hospitalar do hospital investigado realiza auditoria prospectiva informatizada das prescrições dos antifúngicos de uso sistêmico. Para o médico prescrever um antifúngico é necessário preencher no sistema informatizado de prescrição eletrônica um formulário com a justificativa clínica para utilização do medicamento com informações clínicas, microbiológicas e parâmetros laboratoriais relevantes. A auditoria disponibiliza canais de comunicação com os prescritores para orientação sobre antifúngicos e outros antimicrobianos. Para antifúngicos de custo elevado (formulações lipídicas de anfotericina B, voriconazol e equinocandinas) o serviço de farmácia comunica com a auditoria e somente após a aprovação é iniciado o tratamento.

Pacientes

Foram incluídos no estudo, pacientes internados no hospital investigado no período de janeiro a dezembro de 2013, com tempo de internação superior a cinco dias, independente da faixa etária, em uso de antifúngico sistêmico por mais de 24 horas, exceto quando o protocolo de uso do antifúngico preconizava tratamento em dose única como na vulvovaginite. Foram excluídos pacientes em uso de antifúngicos para tratamento de leishmaniose. Considerou-se para o cálculo amostral um universo finito de 347 prontuários referentes ao número de pacientes em uso de antifúngicos sistêmicos em um período de 12 meses, identificados pelo sistema de prescrição eletrônica do hospital. Sendo assim, a casuística estimada foi de 183 prontuários de pacientes, baseando-se nas seguintes premissas: intervalo de confiança de 95%, margem de erro de 0,05 e 50% de prevalência. O cálculo amostral e a aleatorização dos prontuários dos pacientes foram realizados utilizando-se o programa OpenEpi versão 2.0.

Coleta de dados

As informações foram coletadas utilizando-se um instrumento desenvolvido especificamente para o estudo e tendo o prontuário do paciente como principal fonte de consulta. Para a verificação dos fatores predisponentes à infecção fúngica, dos exames laboratoriais e de imagem utilizados em seu diagnóstico, assim como entender a sua evolução e os tratamentos adotados, foram analisadas as prescrições de medicamentos, os exames laboratoriais, as anotações da equipe de enfermagem e os registros da evolução clínica do paciente. A coleta de dados nos

prontuários foi complementada com informações acessadas no sistema informatizado de patologia e medicina laboratorial do hospital. Os diagnósticos dos pacientes foram qualificados segundo a Classificação Internacional de Doenças (CID10).

Foram considerados episódios de infecção, uma suspeita da presença de infecção fúngica no paciente, relatada no prontuário pela equipe médica, com ou sem a sua comprovação por meio de exame diagnóstico e para a qual foram prescritos tratamentos com medicamentos antifúngicos. Episódios de tratamento foram definidos como o uso contínuo de um antifúngico sistêmico durante a internação considerando fármaco, dose e via de administração. Foram registrados todos os episódios de infecção e de tratamento com antifúngicos na internação investigada. Quando o paciente apresentou múltiplas internações, somente a primeira do ano, com uso de antifúngicos foi incluída no estudo. Os antifúngicos foram classificados pelo quarto nível da *Anatomical Therapeutic Chemical Classification* – ATC [16]. Os medicamentos usados concomitantemente com os antifúngicos também foram registrados.

Classificação das estratégias terapêuticas

As estratégias terapêuticas para indicação dos antifúngicos foram classificadas empregando as seguintes definições [1,17]:

- Profilática: terapêutica inicial de pacientes com alto risco de desenvolver doença fúngica invasiva, mas sem sinais ou sintomas de doença fúngica e com resultados laboratoriais micológicos negativos.
- Empírica: administração de antifúngicos em pacientes neutropênicos, com febre persistente, apesar do uso de antibacteriano de amplo espectro por quatro a sete dias, ou com febre reincidente, sem nenhum sinal ou sintoma de doença fúngica invasiva ou na ausência de resultados micológicos positivos. Em não neutropênicos, é definido como tratamento iniciado em pacientes criticamente febris, com fatores de risco para desenvolver doença fúngica invasiva, sem nenhuma outra causa para febre.
- Preemptiva: tratamento de uma suspeita inicial de doença fúngica invasiva, usando dados clínicos ou radiológicos ou marcadores laboratoriais.

- Alvo: tratamento de infecções fúngicas diagnosticadas por resultado de cultura positiva.

CrITÉRIOS para avaliação da adesão aos protocolos de tratamento antifúngico

A avaliação da adesão aos protocolos de tratamento foi realizada baseada em Nivoix (2012) considerando-se os critérios indicação, dose e ocorrência de interações medicamentosas potenciais [1]. A tabela 1 sumariza os critérios:

Tabela 1 – CrITÉRIOS para avaliação da adesão aos protocolos de tratamento antifúngico

Classificação	Indicação	Dose	Interação
Apropriado	Segue orientações do protocolo, adaptadas a dados micológicos.	Apropriada ou com margem menor ou igual a 10%, quando respeitado o limite de dose recomendado e ajustes posológicos para disfunção renal e hepática.	Antifúngico não apresenta interação potencial com medicamentos utilizados concomitantemente. O antifúngico apresenta interação potencial com gravidade moderada, mas foi realizada monitorização clínica e/ou ajuste de dose quando requerido.
Discutível	Não segue protocolo, mas tem evidência na literatura ou não existe alternativa adequada.	Com margem menor ou igual 25%; ausência de sobrecarga de dose de acordo com a função renal e hepática; não descontinuação ou ajuste de dose em caso de eventos adversos relatados.	Antifúngico apresenta interação potencial com gravidade moderada, e não foi realizada monitorização clínica e/ou ajuste de dose quando requerido.
Inapropriado	Seleção inadequada do antifúngico com relação ao protocolo; com os dados micológicos; mesmo com existência de alternativa adequada.	Dose maior que 25%; não suspensão quando evento relatado; quando disponibilidade de uma alternativa adequada.	Antifúngico apresenta interação potencial com medicamentos concomitantes, grave ou contra-indicada. O antifúngico é utilizado com medicamento concomitante que resulte em falha terapêutica do antifúngico. Utilização concomitante de antifúngicos do mesmo, subgrupo químico da classificação ATC.

Os protocolos de tratamento utilizados no estudo como referência para a análise de indicações e doses foram da *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) para infecções por *Aspergillus spp*, *Candida spp*, *Cryptococcus spp* e *Fusarium spp* [12] e o protocolo brasileiro de tratamento de candidíase (Sociedade Brasileira de Infectologia, Sociedade Paulista de Infectologia, Sociedade Brasileira de Medicina Tropical [11]. O *DRUGDEX* (Micromedex® Truven Health Analytics) e informações científicas com nível de evidência elevado foram consultados nas sessões de indicações e doses quando os protocolos não dispunham das mesmas [18]. Para análise da adequação de indicação de anfotericina B em formulações lipídicas, considerou-se também o protocolo da instituição, que recomenda o uso preferencial

para pacientes que desenvolveram previamente nefrotoxicidade, reação infusional e outros eventos adversos graves à anfotericina B convencional.

As interações medicamentosas potenciais foram detectadas utilizando-se o *software DRUG-REAX* (Micromedex® Truven Health Analytics) [19]. Foram incluídas no estudo apenas as interações classificadas quanto à gravidade em contra-indicada, grave e moderada.

Foi considerado apropriado, o tratamento que apresentou conformidade nos três critérios (indicação, dose e interação); discutível, quando havia um ou mais dos critérios classificados como discutíveis; e inapropriado, quando um ou mais critérios foram classificados como inapropriados.

Análise estatística

A análise descritiva foi realizada determinando-se as frequências, absoluta e percentual para as variáveis categóricas; medidas de tendência central (média, mediana) e medidas de dispersão (desvio padrão, coeficiente de variação e intervalo interquartil - IQR) para as variáveis quantitativas. A análise estatística foi realizada no *software Statistical Package for Social Sciences®* (SPSS®), versão 21.

Resultados

Um total de 183 pacientes em terapia antifúngica sistêmica e que preencheram os critérios estabelecidos, foram incluídos no estudo, sendo 105 (57,4%) do sexo masculino; 13 eram recém-nascidos e lactentes, e 33 eram pacientes pediátricos (idade 1 ano e menores de 18 anos). A mediana de idade foi de 43 anos, com um mínimo de 5 dias e máximo de 85 anos.

As principais unidades de internação de origem dos pacientes incluídos no estudo foram clínica médica de adultos 64 (35,0%); onco-hematologia 26 (14,2%); clínica médica pediátrica 23 (12,6%); transplante de células tronco hematopoiéticas 20 (10,9%); transplante de órgãos sólidos 18 (9,8%). Os diagnósticos mais frequentes segundo o CID10 foram: neoplasias 73 (39,9%); algumas doenças infecciosas e parasitárias 30 (16,4%); doenças do sangue e dos órgãos hematopoiéticos e alguns

transtornos imunitários 11 (6,0%); e doenças do aparelho digestivo 11 (6,0%). A mediana do tempo de permanência na hospitalização foi de 41 dias (IQR=38) e 36 (19,7%) dos pacientes tiveram óbito como desfecho da internação.

Foram identificados 214 episódios de infecções fúngicas, suspeitas ou confirmadas, no período, ocasionados por *Candida spp* em 180 (84,1%), seguida por *Aspergillus spp* em 29 (13,6%), *Fusarium spp* em 2 (0,9%), *Cryptococcus spp* em 1 (0,5%) e outras em 2 (0,9%). Essas infecções estavam localizadas principalmente na corrente sanguínea 69 (32,2%); no trato oral e digestivo 53 (24,8%); no pulmão 30 (14,0%) e no sistema urinário 28 (13,1%).

Exames de microscopia foram solicitados para 153 (71,5%) dos episódios de infecções, sendo que em 37 (24,2%) desses exames identificaram-se leveduras. O exame de imagem foi solicitado para 36 (16,8%) e em 25 (69,4%) evidenciaram-se características sugestivas de infecção fúngica. A cultura foi solicitada para 203 (94,8%) e identificaram-se 52 (25,6%) de resultados positivos para fungos.

Dentre os 52 resultados de cultura positivos, a *Candida spp* foi encontrada com maior frequência 49 (94,2%), sendo a *Candida albicans* identificada em 24 (48,9%); seguida da *Candida tropicalis* em 9 (18,4%); *Candida parapsilosis* em 7 (14,3%); *Candida glabrata*, *Candida krusei* e *Candida kefyr* em 6 (12,2%).

O total de tratamentos estabelecidos para as infecções foi 320, sendo 163 (50,9%) preemptivos, 63 (19,7%) alvos, 56 (17,5%) empíricos e, 38 (11,9%) profiláticos. A tabela 1 mostra os antifúngicos sistêmicos prescritos classificados pelo quarto nível ATC e os mais frequentes foram: fluconazol 170 (53,1%); voriconazol 43 (13,4%) e anfotericina B desoxicolato 36 (11,2%). O medicamento posaconazol não foi prescrito para os pacientes no período do estudo. A via parenteral foi utilizada em 174 (54,4%) dos tratamentos, seguida pela via oral 136 (42,5%), vias nasogástrica e nasoentérica 6 (1,8%) e outras 4 (1,3%).

A associação de antifúngicos por mais de cinco dias ocorreu em dois casos, mas não houve associação de fármacos da mesma classe terapêutica. As associações

encontradas envolviam anfotericina B complexo lipídico com voriconazol e anfotericina B lipossomal com voriconazol.

Os medicamentos foram estratificados quanto às estratégias de terapia antifúngica na tabela 2. A maior parte dos medicamentos foi prescrita como terapia preemptiva. A exceção foi a anfotericina B desoxicolato que em 17 (47,2%) dos casos foi prescrita como terapia empírica e a anfotericina B complexo lipídico com 8 (42,1%), também empírica.

Entram Tabelas 1,2

Em 94 (29,4%) dos tratamentos houve adesão global aos protocolos. A proporção de adesão quanto à indicação foi apropriada em 269 (84,1%); quanto à dose em 217 (67,8%) e; quanto à interação significativa em 151 (47,2%) (Tabela 3).

Com relação à estratégia da terapia antifúngica considerando-se os três critérios para adesão aos protocolos: indicação, dose e interação medicamentosa identificou-se que, na profilática 35 (92,1%) dos 38 episódios de utilização estavam inapropriados quanto à interação medicamentosa.

Na análise dos medicamentos segundo os critérios, evidenciou-se que o fluconazol e o itraconazol no critério interação em 101 (59,4%) e 2 (66,7%) foram inapropriados, respectivamente (Tabela 4).

Entre as principais indicações inapropriadas dos antifúngicos, destacam-se: micafungina e fluconazol para aspergilose; cetoconazol e itraconazol para endoftalmite ocasionada por *Candida spp*; cetoconazol para fusariose; micafungina para candidíase urinária; fluconazol para *Candida krusei*.

Com relação à dose, a maior parte estava inapropriada devido à dose prescrita estar diferente da faixa recomendada para determinada indicação, via, peso e faixa etária do paciente ou devido à falta de ajuste de dose para pacientes com comprometimento renal. Evidenciou-se também um caso de dose baixa de fluconazol para paciente com *Candida glabrata*.

As interações medicamentosas consideradas contra-indicadas e que levaram às inadequações desse critério, envolveram principalmente os antifúngicos fluconazol e voriconazol. Os medicamentos utilizados concomitantemente foram ondansetrona, ritonavir, metadona, quetiapina, lopinavir, haloperidol, atazanavir, claritromicina e tacrolimus. Foram também identificadas interações que podem acarretar inefetividade da terapia antifúngica: fluconazol e rifampicina; itraconazol e rifampicina; itraconazol e isoniazida; caspofungina e dexametasona; itraconazol e omeprazol; itraconazol e ranitidina.

Entram Tabelas 3,4

Discussão

A utilização de antifúngicos no hospital investigado mostrou que somente cerca de um terço dos tratamentos analisados preencheram os critérios para uma terapia adequada considerando a indicação, a dose e as interações medicamentosas. É crescente na literatura o número de estudos sobre a utilização de antifúngicos em hospitais e a avaliação de adesão a protocolos, especialmente da IDSA. As taxas de uso inadequado de antifúngicos, nos estudos publicados, variaram de 26,9 a 74,0%. Os estudos apresentam diferenças em relação às classes de antifúngicos, às infecções fúngicas, às características dos pacientes incluídos nas investigações e os critérios de avaliação da adesão aos protocolos [1,3,8,10,13,14], sendo necessária cautela ao estabelecer comparações. Esse resultado do estudo sugere que o uso inadequado de antifúngicos também é um problema na instituição avaliada e que há a necessidade de ações para otimizar o uso desses antimicrobianos.

Para melhor compreender a dimensão do uso inapropriado de antifúngicos no hospital investigado é necessário analisar separadamente os três critérios empregados na avaliação da adequação da terapia antifúngica. Em relação à indicação da terapia antifúngica a frequência de tratamentos adequados foi superior a 80,0%, valor diferente dos estudos prévios, para esse parâmetro, em que a adesão mais elevada foi de 65,0%, no estudo de Nivoix (2012) e que apresenta delineamento e características semelhantes ao do presente estudo [1]. Em relação a adequação da dose, a proporção também foi elevada e de acordo com os demais

estudos. O hospital possui auditoria de antifúngicos, fato que pode influenciar no alto índice de adesão aos protocolos em relação à indicação e à dose.

Os programas de auditoria de antifúngicos reconhecidos internacionalmente como *antifungal stewardship* são programas sistemáticos que promovem o uso de antifúngico por meio da seleção do fármaco baseado no perfil do paciente, microorganismo alvo, segurança, custo e probabilidade de surgimento e expansão de resistência [20]. Diante da complexidade da prescrição de um antifúngico, o desenvolvimento de *antifungal stewardship* é uma estratégia efetiva para otimizar o seu uso com redução de gastos, sem comprometer a qualidade do cuidado prestado e prevenindo eventos adversos [8,9,10].

As situações de indicações inapropriadas de antifúngicos somente não envolveram anidulafugina. Algumas inapropriações abrangeram indicações ainda em elucidação, como foi o caso da utilização de micafungina e fluconazol para aspergilose. Segundo o IDSA, o fluconazol não é ativo contra aspergilose invasiva. O medicamento de primeira escolha para aspergilose é o voriconazol. Micafungina apresenta atividade contra espécies de *Aspergillus spp*, mas não são aprovadas para essa indicação, e as doses ainda não foram estabelecidas. Não há estudos clínicos randomizados que comprovem a eficácia de micafungina para a aspergilose [12,21,22]. Outra indicação inadequada da micafungina foi para tratamento de candidíase urinária. Para cistite causada por *Candida spp*, o fluconazol é o fármaco de primeira escolha, pois é muito solúvel em água, basicamente excretado na urina na forma ativa e atinge facilmente níveis urinários que excedem a concentração inibitória mínima para a maior parte das cepas de *Candida spp*. Para pacientes com hipersensibilidade ao fluconazol, pode-se utilizar alternativamente a anfotericina B desoxicolato. Os especialistas não recomendam o uso de equinocandinas para infecções do parênquima renal devido ao número limitado de dados clínicos e às baixas concentrações urinárias [12].

O cetoconazol foi indicado inapropriadamente para fusariose cujo tratamento depende das espécies e da sua susceptibilidade. A maior parte dos tratamentos inclui apenas as formulações de anfotericina B e voriconazol, ou a combinação de ambos [23]. O itraconazol e o cetoconazol foram incorretamente indicados para

endoftalmite por *Candida spp.* Entre os azólicos, o fluconazol tem maior penetração no corpo vítreo, por esse motivo é preferencial no tratamento de infecções intraoculares causadas por *Candida spp.*, ao passo que, para o itraconazol existem poucos estudos sobre a sua aplicação em candidíase invasiva, como é o caso da endoftalmite [12]. O uso do cetoconazol está mais restrito a dermatomicoses e outras; mas sua eficácia para utilização sistêmica é limitada [11].

Entre as duas indicações de fluconazol para *Candida krusei* uma foi considerada inadequada, pois o tratamento foi estabelecido com esse fármaco mediante resultado prévio de cultura. A *Candida krusei* é naturalmente resistente ao fluconazol. O IDSA e o protocolo brasileiro de candidíase recomendam que o tratamento seja descontinuado após a identificação da cepa e que uma alternativa farmacológica seja escolhida [11,12].

A inadequação do fluconazol para um paciente com *Candida glabrata* foi atribuída à falta de ajuste da dose para essa indicação, considerando que a *Candida glabrata* é menos susceptível ao fluconazol. O IDSA recomenda ajuste de dose de 6 mg/kg para 12 mg/kg ou troca do antifúngico [11]. Séries de casos publicados na literatura registram que 50,0% das cepas de *Candida glabrata* têm suscetibilidade reduzida ao fluconazol e que 10,0% a 20,0% são resistentes ao fármaco [11]. Um estudo realizado nos Estados Unidos, em 2007, identificou a necessidade de melhoria nas práticas de prescrição do fluconazol em pacientes portadores de candidemia, especialmente com as espécies *Candida krusei* e *Candida glabrata* [14]. Para muitos casos, o voriconazol tem se demonstrado sensível [24].

A maior frequência de terapia empírica para a anfotericina B desoxicolato e complexo lipídico pode ser atribuída ao perfil dos pacientes com neutropenia, para os quais o protocolo institucional indica anfotericina B desoxicolato como primeira escolha e anfotericina B complexo lipídico como uma das alternativas.

A inadequação da estratégia profilática com relação à interação medicamentosa pode ser relacionada especialmente ao medicamento fluconazol, indicado para 35 das 38 profilaxias, sobretudo em transplantes de células tronco-hematopoiéticas e de órgãos sólidos como o fígado, e que apresenta alta susceptibilidade para

interações medicamentosas. Os pacientes submetidos a transplante de células-tronco hematopoéticas são expostos por períodos prolongados a regimes terapêuticos que envolvem diferentes classes terapêuticas, com potencial para interação medicamentosa, o que pode afetar o sucesso do procedimento, e conduzir a um aumento da mortalidade. Um estudo com 40 pacientes em transplante de células-tronco hematopoiéticas identificou que o fluconazol foi utilizado em 100,0% dos casos e estava entre os medicamentos mais envolvidos com as interações medicamentosas (33,4%), algumas delas contra-indicadas [25].

Poucos estudos avaliaram adequação da terapia antifúngica, considerando interações medicamentosas entre os antifúngicos e os medicamentos utilizados concomitantemente no período de internação. Em um estudo francês, um dos critérios utilizados para verificação da adequação foi a existência de interações medicamentosas e identificou-se que 94,0% dos 199 tratamentos estavam adequados quanto a esse parâmetro, 4,0% discutíveis e 2,0% inapropriados. Não foram encontradas interações medicamentosas de gravidade contra-indicada, porém o *software* utilizado para a identificação das interações não foi o *DRUG-REAX* [1].

A maioria dos protocolos não apresenta as interações medicamentosas ou somente cita exemplos. No protocolo brasileiro de tratamento de candidíases constam exemplos de interações medicamentosas, mas sem apresentar a significância clínica. Nessa investigação, as interações medicamentosas foram identificadas empregando-se o *software DRUG-REAX*, o que amplia o número de interações detectadas. As interações medicamentosas são potenciais e a significância clínica foi a adotada pelo *software*. Para os antifúngicos o *DRUG-REAX* apresenta um número significativo de interações de gravidade moderada e contra indicada [19].

A complexidade da farmacoterapia dos pacientes estudados determina o emprego de múltiplos medicamentos aumentando as chances de interações com antifúngicos. O fluconazol e o voriconazol foram os antifúngicos mais envolvidos com interações medicamentosas. Antifúngicos azólicos, exibem uma ampla variedade de interações fármaco-fármaco. Eles são um substrato para inibidores do citocromo P450 (CYP450), bem como para inibidores de transportadores de membrana, como a P-glicoproteína. A inibição ou indução de enzimas do CYP450 podem alterar a

farmacocinética dos medicamentos usados concomitantemente [26,27]. Evidenciaram-se também interações farmacodinâmicas potenciais relativas ao aumento do intervalo QT com azólicos em uso concomitante com ondansetrona, tacrolimus, ritonavir, metadona, quetiapina, lopinavir, haloperidol, atazanavir e claritromicina. Essas interações são consideradas contra indicadas ou graves, mas identificaram-se também interações classificadas como moderadas cuja consequência é a alteração do intervalo QT [19].

A administração concomitante de dois ou mais fármacos que prolongam o intervalo QT pode conferir risco aditivo para esse prolongamento e progressão para *Torsade de Point* devido a interações farmacocinéticas que aumentem o nível plasmático do fármaco que induz alteração do intervalo QT ou de natureza farmacodinâmica que potencialize o efeito [28-30]. Estudos farmacoepidemiológicos observacionais demonstraram que a interação medicamentosa é um fator de risco importante para eventos adversos com fármacos que alteram o intervalo QT [28,31].

O *CredibleMeds* é uma base de dados *on line* com atualização periódica e corpo editorial, que disponibiliza informação sobre medicamentos que apresentam risco de prolongamento do intervalo QT [32,33]. Segundo o *CredibleMeds*, o fluconazol é classificado como um fármaco com risco conhecido e o voriconazol como risco condicional. As interações contra indicadas pelo *DRUG-REAX* envolviam a presença de dois fármacos com risco conhecido. A interação mais frequente foi fluconazol e ondansetrona em virtude do grande número de pacientes onco-hematológicos presentes na casuística.

Interações importantes e que comprometiam a efetividade do tratamento foram identificadas, envolvendo caspofungina, itraconazol e fluconazol. A administração concomitante de itraconazol ou fluconazol com medicamentos indutores enzimáticos do CYP450 (isoenzima 3A4), como a rifampicina e isoniazida, não é recomendada, visto que reduz a concentração plasmática dos antifúngicos e consequentemente compromete a sua atividade. O uso desses dois indutores potentes do CYP3A4 deve ser evitado duas semanas antes e durante o tratamento com antifúngicos azólicos, a menos que os benefícios superem os riscos. Se a administração concomitante for necessária, deve-se monitorar a efetividade do tratamento e/ou

aumentar a dose dos antifúngicos. A relevância clínica de interações farmacocinéticas depende da isoforma do citocromo, da sua potência de inibição e de indução e do processo de metabolismo dos fármacos utilizados concomitantemente [19,27].

A interação de itraconazol e omeprazol ou itraconazol e ranitidina prejudica a absorção do itraconazol, resultando em diminuição de sua concentração plasmática [27]. Quando for necessária a administração concomitante de itraconazol e um inibidor de bomba de prótons ou um bloqueador de H₂, estes devem ser administrados pelo menos uma hora antes ou duas horas após a itraconazol. A administração simultânea de caspofungina e dexametasona não é recomendada, pois resulta em menor concentração plasmática de caspofungina, devido à sua eliminação renal aumentada durante a terapêutica concomitante com dexametasona, que é um indutor do *clearance* do medicamento por mecanismo ainda não totalmente elucidado. Quando for necessário que a caspofungina e a dexametasona sejam administradas no mesmo esquema, deve-se considerar o uso de uma dose diária de 70mg de caspofungina [19].

Identificou-se o uso concomitante de anfotericina B em formulações lipídicas e voriconazol para o tratamento de aspergilose. Segundo o IDSA, o papel da terapia de combinação no tratamento de aspergilose invasiva é incerto e merece estudos mais aprofundados, por isso, não é recomendada rotineiramente. Contudo, dependendo do contexto do paciente, um antifúngico adicional pode ser acrescentado à terapia inicial, devendo-se observar ajustes de doses, interações medicamentosas, potencial tóxico e relação custo-benefício [34].

Os fungos encontrados com maior frequência no estudo foram *Candida spp* e *Aspergillus spp*. Até agora considerada uma causa rara de infecção, espécies de *Aspergillus spp* surgiram como importantes causas de morbidade e mortalidade em pacientes imunocomprometidos [34].

A prevalência das espécies de *Candida albicans*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis* coincide com séries de casos relatados no Brasil que confirmaram as referidas espécies como sendo as mais prevalentes em pacientes hospitalizados. A

Candida parapsilosis é um importante agente de candidemia, responsável por 15,0% a 30,0% dos casos, em estudos publicados no Brasil, em pacientes de várias faixas etárias [12]. A *Candida glabrata* é um importante patógeno hospitalar, representando entre 5,0% a 8,0% dos episódios de fungemia em hospitais públicos da América Latina [11]; no presente estudo identificou-se essa espécie somente em duas culturas.

Esse padrão de prevalência de infecções pode explicar o perfil de utilização de antifúngicos como o fluconazol e a anfotericina B desoxicolato, permanecendo entre os mais prescritos, apesar da disponibilidade dos novos fármacos, em concordância com outros estudos [1,4,7,8]. Um diferencial da utilização de antifúngicos no hospital investigado é o emprego de anfotericina B desoxicolato entre os fármacos mais utilizados e com proporção elevada de adesão ao protocolos. Na instituição é incentivado o uso da anfotericina B desoxicolato e há critérios definidos para a utilização de formulações lipídicas, o que pode explicar esse resultado. Essa estratégia visa redução de custo com antifúngicos e garantia do emprego das formulações lipídicas em situações clínicas definidas, nas quais a efetividade clínica e a segurança apresenta evidências de superioridade em relação a anfotericina B desoxicolato. As inadequações com formulações lipídicas foram em número reduzido refletindo um resultado positivo da *stepwardship antifungal* do hospital.

É importante conhecer o uso de antifúngicos e a sua segurança em diferentes grupos etários. Os pacientes recém-nascidos e pediátricos apresentam fatores de risco exclusivos às infecções fúngicas, devido aos seus sistemas imunológicos imaturos e a falta de base fisiológica para enfrentar infecções [35]. O uso adequado dos antifúngicos é importante na prevenção e tratamento da infecção na presença de prematuridade e imunossupressão, visto que, especialmente em neonatos de baixo peso, as infecções fúngicas estão associadas com uma mortalidade de 30,0% à 40,0%. Um estudo multicêntrico realizado na Europa, em unidades neonatais, revelou que 206 (42,0%) dos 371 pacientes receberam o antifúngico dentro do intervalo de doses recomendado pelas diretrizes; e doses subterapêuticas foram prescritas em 416 casos (47,0%) [36]. Por isso, ao se avaliar a adesão aos protocolos, foram consideradas as especificidades e os ajustes de doses recomendados para as referidas faixas etárias.

A estratégia de terapia preemptiva tem o objetivo de tratar uma suspeita inicial de doença fúngica invasiva, usando dados clínicos ou radiológicos ou marcadores laboratoriais e pode reduzir a chance de eventos adversos, custo e possibilidade de resistência associada com tratamentos empíricos não seletivos, na impossibilidade de adoção de uma terapia alvo [17]. A alta frequência encontrada de terapias preemptivas no estudo pode ser explicada pelo número significativo de exames microbiológicos e de imagem solicitados para subsidiar a escolha da estratégia de tratamento. A terapia alvo foi o segundo tipo de estratégia mais frequente adotada no estudo. Em grande parte dos casos, há dificuldades na comprovação do agente etiológico e no diagnóstico precoce dos pacientes, devido à falta de sensibilidade e especificidade de exames de cultura, falta de padronização de exames histopatológicos e demora nos resultados [37,38].

A seleção adequada de um antifúngico, não envolve apenas a escolha da substância ativa para determinado tipo de fungo. É de suma importância a verificação das comorbidades, disfunções orgânicas do paciente e os medicamentos utilizados concomitantemente, a fim de evitar a ocorrência de interações medicamentosas e/ou o desenvolvimento de eventos adversos. Resultados como esse demonstram a importância da incorporação da avaliação de interações medicamentosas juntamente aos protocolos de tratamento, devido ao impacto clínico que podem gerar para o paciente [1].

A investigação da adesão aos protocolos de tratamentos antifúngicos abrangendo vários perfis de pacientes, faixas etárias e fármacos de todas as classes do nível 4 da ATC são aspectos que devem ser valorizados nesse estudo. Entretanto os resultados devem ser avaliados considerando as suas limitações. A realização do estudo em um único hospital restringe a generalização dos resultados, assim como o seu desenvolvimento em um hospital de média e alta complexidade, cujos resultados podem não ser aplicáveis em instituições menos complexas. A coleta de dados secundários e retrospectivos pode gerar viés na análise devido possibilidade de registros faltosos e incompletos nas evoluções médicas e exames laboratoriais. Apesar dessas limitações, o estudo abre a possibilidade de investigações futuras em diferentes hospitais, contribuindo para promoção do uso seguro e racional, assim como a prevenção de resistência fúngica.

No geral, conclui-se que o perfil de utilização de antifúngicos com predomínio de fluconazol e emprego dos novos fármacos pode ser atribuído às características clínicas dos pacientes incluídos no estudo. A dose prescrita e as interações medicamentosas potenciais foram fatores determinantes para o percentual de inadequações com relação à adesão aos protocolos de tratamento no hospital. Dentre as interações medicamentosas, se destacaram as contra indicadas envolvendo o fluconazol e as moderadas envolvendo o voriconazol e o fluconazol.

Para garantir maior segurança e evitar falhas terapêuticas na terapia antifúngica é recomendável que o *stepwardship antifungal* explicita as interações medicamentosas clinicamente relevantes e as estratégias de manejo das mesmas, nas diretrizes institucionais para prescrição de antifúngicos. A análise das interações envolvendo antifúngico pelo farmacêutico é uma outra estratégia que otimiza as ações já existentes e amplia a participação desse profissional no *stepwardship antifungal*. Para alcançar resultados de impacto, o *stepwardship antifungal* deve contar com um trabalho integrado do farmacêutico clínico e dos médicos auditores do serviço de controle de infecções hospitalares, assim como o apoio da comissão de farmácia e terapêutica e da administração do hospital [8]. A ampliação das atividades do farmacêutico clínico no *antifungal stewardship* e a identificação de estratégias efetivas para divulgação das interações medicamentosas contra indicadas são uma das oportunidades para otimizar a utilização de antifúngico no hospital.

Financiamento

Não houve financiamento específico para o estudo.

Declaração de conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Padrões éticos

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição.

Tabela 1 – Caracterização da terapia antifúngica

Classificação ATC Nível 4	Antifúngico	Número de Tratamentos	%
		74	23,1
Antibióticos (J02AA)	Anfotericina B Desoxicolato	36	11,2
	Anfotericina B Lipossomal	19	5,9
	Anfotericina B Complexo Lipídico	19	5,9
		216	67,5
Trizólicos (J02AC)	Fluconazol	170	53,1
	Voriconazol	43	13,4
	Itraconazol	03	0,9
Imidazólicos (J02AB)		03	0,9
	Cetoconazol	03	0,9
		27	8,4
Outros antifúngicos de uso sistêmico (J02AX)	Micafungina	14	4,4
	Caspofungina	09	2,8
	Anidulafungina	04	1,2
	Total	320	100

Tabela 2 – Estratégia de terapia antifúngica por medicamento

Medicamento	Número de tratamentos	Percentual			
		Alvo	Preemptivo	Profilático	Empírico
Anfotericina B desoxicolato	36	25,0	25,0	2,8	47,2
AnfotericinaB lipossomal	19	15,8	73,7	0,0	10,5
AnfotericinaB complexo lipídico	19	21,1	36,8	0,0	42,1
Anidulafungina	4	0,0	75,0	0,0	25,0
Caspofungina	9	0,0	77,8	0,0	22,2
Cetoconazol	3	33,3	66,7	0,0	0,0
Fluconazol	170	22,4	47,6	20,6	9,4
Itraconazol	3	0,0	66,7	0,0	33,3
Micafungina	14	35,7	50,0	0,0	14,3
Voriconazol	43	7,0	72,0	4,7	16,3

Tabela 3 – Avaliação da adesão global por critério de avaliação, por antifúngico e por estratégia de terapia

		Apropriado		Discutível		Inapropriado	
	n	n	%	n	%	n	%
Critério de avaliação							
Indicação	320	269	84,1	41	12,8	10	3,1
Dosagem	320	217	67,8	18	5,6	85	26,6
Interação medicamentosa	320	151	47,2	49	15,3	120	37,5
Global	320	94	29,4	53	16,6	173	54,1
Antifúngico							
Anfotericina B desoxicolato	36	31	86,1	2	5,6	3	8,3
AnfotericinaB complexo lipídico	19	8	42,1	9	47,4	2	10,5
AnforericinaB Lipossomal	19	11	57,9	7	36,8	1	5,3
Fluconazol	170	27	15,9	14	8,2	129	75,9
Voriconazol	43	5	11,6	17	39,5	21	48,8
Itraconazol	3	0	0,0	0	0,0	3	100,0
Cetoconazol	3	0	0,0	0	0,0	3	100,0
Caspofungina	9	5	55,6	2	22,2	2	22,2
Micafungina	14	4	28,6	1	7,1	9	64,3
Anidulafungina	4	2	50,0	2	50,0	0	0,0
Estratégia de terapia antifúngica							
Alvo	63	20	31,7	9	14,3	34	54,0
Preemptiva	163	45	27,6	33	20,2	85	52,1
Profilática	38	2	5,3	0	0,0	36	94,7
Empírica	56	26	46,4	12	21,4	18	32,1

Tabela 4 – Adesão estratificada por critério e por medicamento

	Anfo B dex	Anfo B lipo	Anfo B CL	Anidula	Caspo	Ceto	Fluco	Itra	Mica	Vorico
Número de tratamentos	36	19	19	4	9	3	170	3	14	43
Indicação	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%
Adequada	94,4	73,7	57,9	50,0	55,6	0,0	93,5	66,7	42,9	83,7
Aceitável	5,6	26,3	36,8	50,0	44,4	0,0	5,3	0,0	35,7	16,3
Inadequada	0,0	0,0	5,3	0,0	0,0	100,0	1,2	33,3	21,4	0,0
Dose	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%
Adequada	88,9	78,9	84,2	100,0	77,8	100,0	60,6	100,0	35,7	67,4
Aceitável	2,8	10,5	10,5	0,0	22,2	0,0	5,3	0,0	0,0	9,3
Inadequada	8,3	10,5	5,3	0,0	0,0	0,0	34,1	0,0	64,3	23,3
Interação	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%
Adequada	94,4	73,7	89,5	100,0	77,8	33,3	28,2	33,3	100,0	23,3
Aceitável	2,8	26,3	10,5	0,0	0,0	33,3	12,4	0,0	0,0	46,5
Inadequada	2,8	0,0	0,0	0,0	22,2	33,3	59,4	66,7	0,0	30,2

AnfoB dex= Anfotericina B desoxicolato; AnfoB lipo= Anfotericina B lipossomal; Anfotericina B CL= Anfotericina B complexo lipídico; Anidula= Anidulafungina; Caspo=Caspofungina; Ceto=Cetoconazol; Fluco= Fluconazol; Itra= Itraconazol; Mica = Micafungina; Vorico= Voriconazol.

Referências

1. Nivoix Y, Launoy A, Lutun P, Moulin JC, Pang KAP, Fornecker LM, et al. Adherence to recommendations for the use of antifungal agents in a tertiary care hospital. *J Antimicrob Chemother.* 2012; 67:2506-13.
2. Metzke B, Neubauer WC, Hieke S, Jung M, Wäsch R, Engelhardt M. Use of systemic antifungals in daily clinical practice in the haematology and oncology setting: results of a prospective observational analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2012; 21:953-63.
3. Ramírez E, García-Rodríguez J, Borobia AM, Ortega JM, Lei S, Barrios-Fernández A, et al. Use of antifungal agents in a pediatric and adult high-risk areas. *Eur.Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2012; 31:337-47.
4. Gross BN, Steib-Bauert M, Kern WV, Knoth H, Borde JP, Krebs S, et al. Hospital use of systemic antifungal drugs: a multi-center surveillance update from Germany. *Infection.* 2015; 1-7.
5. Muñoz P, Rojas L, Cervera C, Garrido G, Fariñas MC, Valerio M, et al. Poor compliance with antifungal drug use guidelines by transplant physicians: a framework for educational guidelines and an international consensus on patient safety. *Clin. Transplant.* 2012; 26:87-96.
6. Pfaller MA, Pappas PG, Wingard JR. Invasive Fungal Pathogens: Current Epidemiological Trends. *Clin Infect Dis.* 2006; 43:S.3-14.
7. Zarb P, Amadeo B, Muller A, Drapier N, Vankerckhoven V, Davey P, et al. Antifungal therapy in European hospitals: data from the ESAC point-prevalence surveys 2008 and 2009. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18:E389-95.
8. Valerio M, Muñoz P, Rodríguez CG, Caliz B, Padilla B, Fernández-Cruz A, et al. Antifungal stewardship in a tertiary-care institution: a bedside intervention. *Clin Microbiol Infect.* 2015;23:S1198-743.
9. López-Medrano F, San Juan R, Lizasoain M, Catalán M, Ferrari JM, Chaves F, et al. A non-compulsory stewardship programme for the management of antifungals in a university-affiliated hospital. *Clin Microbiol Infect.* 2013;19:56-61.
10. Mondain V, Lieutier F, Hasseine L, Gari-Toussaint M, Poiree M, Lions C, et al. A 6-year antifungal stewardship programme in a teaching hospital. *Infection.* 2013; 4:621-28.
11. Colombo AL, Guimarães T, Camargo LF, Richtmann R, Queiroz-Telles Fd, Salles MJ, et al. Brazilian guidelines for the management of candidiasis – a joint meeting report of three medical societies: Sociedade Brasileira de Infectologia, Sociedade Paulista de Infectologia and Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. *Braz J Infect Dis.* 2013; 7:283-312.
12. Pappas PP, Kauffman CA, Andes D, Benjamin Jr. DK, Thierry F, Calandra TF, et al. Clinical Practice Guidelines for the Management of Candidiasis: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2009; 48:503-35.
13. Sutejvarnon A, Apisarnthanarak A, Camins B, Mondy K, Fraser VJ. Inappropriate use of antifungal medications in a tertiary care center in Thailand: a prospective study. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2008; 29:370-73.
14. Garey KW, Pai MP, Suda KJ, Turpin RS, Rege MD, Mingo DE, et al. Inadequacy of fluconazole dosing in patients with candidemia based on Infectious Diseases Society of America (IDSA) guidelines. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2007;16:919-27.
15. Salci TP, Gimenes M, dos Santos CA, Svidzinski TI, Caparroz-Assef SM. Utilization of fluconazole in an intensive care unit at a university hospital in Brazil. *Int J Clin Pharm.* 2013; 35:176-80.

16. World Health Organization (WHO). ATC/DDD Index 2015. Available from: <http://www.whocc.no/atcddd/indexdatabase/>. / Accessed 10 fev. 2015.
17. Maertens J, Marchetti O, Herbrecht R, Cornely OA, Flückiger U, Frère P, et al. European guidelines for antifungal management in leukemia and hematopoietic stem cell transplant recipients: summary of the ECIL 3-2009 update. *Bone Marrow Transplant*. 2011;46:709-18.
18. Drugdex® System: DRUGDEX® System (electronic version). Truven Health Analytics, Greenwood Village, Colorado, USA. Available at: <http://www-micromedexsolutions.com.ez27.periodicos.capes.gov.br/> (cited: *month/day/year*)./Accessed 20 abr. 2015.
19. Drug-reax® System: DRUG-REAX® System (electronic version). Truven Health Analytics, Greenwood Village, Colorado, USA. Available at: <http://www-micromedexsolutions.com.ez27.periodicos.capes.gov.br/> (cited: *month/day/year*)./Accessed 20 abr. 2015.
20. Micallef C, Aliyu SH, Santos R, Brown NM, Rosembert D, Enoch DA. Introduction of an antifungal stewardship programme targeting high-cost antifungals at a tertiary hospital in Cambridge, England. *J Antimicrob Chemother*. 2015;70:1908-11.
21. Enoch DA, Idris SF, Aliyu SH, Micallef C, Sule O, Karas JA. Micafungin for the treatment of invasive aspergillosis. *J Infect*. 2014;68:507-26.
22. Cornely OA, Meems L, Herbrecht R, Viscoli C, van Amsterdam RG, Ruhnke M. Randomised, multicentre trial of micafungin vs. an institutional standard regimen for salvage treatment of invasive aspergillosis. *Mycoses*. 2015;58:58-64.
23. Nucci M, Anaissie E. *Fusarium* Infections in Immunocompromised Patients. *Clin Microbiol Rev*. 2007; 695-704.
24. Garey KW, Neuhauser MM, Bearden DT, Cannon JP, Lewis RE, Gentry LO, et al. Evaluation of antifungals in the surgical intensive care unit: a multi-institutional study. *Mycoses*. 2006; 49:226-31.
25. Trevisan DD, Silva JB, Oliveira HC, Secoli SR, Lima MH. Prevalence and clinical significance of potential drug-drug interaction in hematopoietic stem cell transplantation. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2015; 75:393-400.
26. Andes D, Pascual A, Marchetti O. Antifungal therapeutic drug monitoring: established and emerging indications. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53:24-34.
27. Brüggemann RJ, Alffenaar JW, Blijlevens NM, Billaud EM, Kosterink JG, Verweij PE, et al. Clinical relevance of the pharmacokinetic interactions of azole antifungal drugs with other coadministered agents. *Clin Infect Dis*. 2009; 48:1441-58.
28. Tay KY, Ewald MB, Bourgeois FT. Use of QT-prolonging medications in US emergency departments. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2013:1995-2009.
29. Lin YL, Hsian CL, Wu YC, Kung MF. Electrophysiologic, Pharmacokinetic, and pharmacodynamic values indicating a higher risk of torsades de pointes. *J Clin Pharmacol*. 2011;51:819-29.
30. Lin YL, Kung MF. Magnitude of QT prolongation associated with a higher risk of torsades de pointes. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2009;18:235-39.
31. Jardin CG, Putney D, Michaud S. Assessment of drug-induced torsade de pointes risk for hospitalized high-risk patients receiving QT-prolonging agents. *Ann Pharmacother*. 2014;48:196-202.
32. Azcert. CredibleMeds.org. [internet] 2013. [citado 2015 Abr 20]. Available from: <http://www.crediblemeds.org/>Accessed 3 jan 2015.
33. Woosley RL, Romero K. Assessing cardiovascular drug safety for clinical decision-making. *Nat Rev Cardiol*. 2015;10:330-37.

34. Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, Herbrecht R, Kontoyiannis DP, Marr KA, et al. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2008;46:327-60.
35. Hegazi M, Abdelkader A, Zaki M, El-Deek B. Characteristics and risk factors of candidemia in pediatric intensive care unit of a tertiary care children's hospital in Egypt. *J Infect Dev Ctries*. 2014;8:624-34.
36. Lestner JM, Versporten A, Doerholt K, Warris A, Roilides E, Sharland M, et al. Systemic antifungal prescribing in neonates and children: outcomes from the Antibiotic Resistance and Prescribing in European Children (ARPEC) Study. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59:782-89.
37. Ostrosky-Zeichner L¹. Invasive mycoses: diagnostic challenges. *Am J Med*. 2012 Jan;125(1 Suppl):S14-24. doi: 10.1016/j.amjmed.2011.10.008.
38. Schneider T, Halter J, Heim D, Passweg J, Stern M, Tichelli A, et al. Pre-emptive diagnosis and treatment of fungal infections-evaluation of a single-centre policy. *Clin Microbiol Infect*. 2012; 18:189-94.

4.2 Artigo 2 – Submetido ao Journal of Antimicrobial Chemotherapy

Comprovante de submissão (Anexo 2).

Título: Adverse drug reactions in patients receiving systemic antifungal therapy at a high-complexity hospital

Objectives: The aim of the present study was to determine the frequency of adverse drug reactions (ADRs) associated with the use of systemic antifungal drugs in patients hospitalized at a high-complexity hospital. Additionally, factors associated with ADRs were investigated.

Methods: This cross-sectional study involved the investigation of 183 medical records of patients receiving systemic antifungal therapy for more than 24 hours with a length of stay of longer than five days. Antifungal drugs were classified using the fourth level of the Anatomical Therapeutic Chemical Classification System. ADR causality was classified using the Naranjo algorithm. Drug interactions were assessed using DRUG-REAX software. Data were analyzed with descriptive statistics and univariate and multivariate logistic regression.

Results: A total of 53 (29.0%) patients had at least one ADR involving antifungals. Ninety-six ADRs were detected. Regarding the causality 63(65.6%) were classified as possible. The majority of the ADRs [87 (90.6%)] were of moderate severity. The main ADRs observed were an infusion reaction in 24 (25.0%) patients, hypokalaemia in 22 (22.9%), nephrotoxicity in 18 (18.7%), and hepatotoxicity in 15 (15.6%). Amphotericin B and voriconazole were associated with ADRs of major clinical impact. Eleven (11.4%) of the 96 ADRs were related to drug interactions. The following three factors were independently associated with the occurrence of ADRs caused by antifungal drug use: neoplasm diagnosis [odds ratio (OR)=3.9 (1.9-7.9)], length of hospital stay [OR=2.2 (1.1-4.5)] and the use of ≥ 13 drugs [OR=3.4 (1.6-7.2)].

Conclusions: Our study revealed positive associations between the occurrence of ADRs and diagnosis of a neoplasm, the length of hospital stay and the use of multiple drugs concomitant with antifungals. These factors should be considered in antifungal stewardship, among other actions, to promote the rational use of antifungal agents.

Key words: antifungal therapy, antifungal agents, adverse drug reaction, drug interaction, drug utilization.

Introduction

Invasive fungal diseases are associated with high rates of morbidity and mortality, particularly for hospitalized patients. The incidences and prevalences of these diseases remain important nosocomial problems, particularly affecting high-risk patients in intensive care and those with severe haematological and oncological conditions.¹⁻⁴

The use of systemic antifungal drugs is essential for the prevention and treatment of these invasive fungal diseases. Different antifungal drugs have different spectra of action, mechanisms of action, clinical efficacies, tolerabilities, routes of administration, potential drug-drug interactions, safety profiles and costs.^{2,3} The introduction of new antifungals to the market with broad-spectrum activities over the last decade has increased the availability of these agents, which exhibit improved safety and efficacy.^{3,4} Appropriate use of these novel agents has important implications for patient care and for health care-associated infection control.³ Inappropriate use of antifungal agents may result in adverse events, unnecessary exposure, higher costs and increased microbial resistance.¹⁻⁴

Investigations of the safety of antifungal agent use in hospitals are rare and restricted to oncology and haematology settings and haematopoietic stem cell transplant units.^{2,5} Antifungal drugs are associated with important drug interactions, especially pharmacokinetic interactions involving the inhibition of cytochrome P450 enzymes; however, there is little knowledge about the negative clinical consequences of these interactions. It is important to know more about the adverse drug reactions (ADRs) induced by new systemic antifungal drugs as well as about the safety profiles of the different amphotericin B formulations in different clinical practice settings.^{6,7}

The aim of this study was to determine the frequency of ADRs associated with the use of systemic antifungal drugs in patients admitted to a high-complexity hospital. Factors associated with ADRs were also investigated.

Methods

Study Design and Setting

This cross-sectional, retrospective study was developed at a public teaching hospital located in south-eastern Brazil. This hospital has approximately 500 beds and provides tertiary care, encompassing infectious diseases, haematology, oncology, paediatrics, neonatology, and haematopoietic stem cell and solid organ transplantation, among other specialties. This study was approved by the University's Institutional Review Board.

Patients

Patients of all ages who were treated at the investigated hospital during the period from January to December 2013 with a length of stay of more than five days and who received systemic antifungal treatment for over 24 hours were included in this study. Patients who received a single antifungal dose for vulvovaginitis treatment as established in the antifungal treatment protocol were also included. Patients were excluded if they had received an antifungal agent for the treatment of leishmaniasis. A total of 347 medical records corresponding to the number of patients who used systemic antifungal drugs over a period of 12 months identified by the computerized physician order entry system of the hospital were considered to sample size calculations. The estimated sample size was 183 patient records based on the following assumptions: a confidence interval of 95%, a margin of error of 0.05 and an ADR prevalence of 50%. The sample size calculation and randomization of patients' medical records were performed using OpenEpi version 2.0 program.

Data Collection

Data related to the clinical evolution and pharmacotherapy of the patients were collected using a data collection form developed specifically for this study. The patients' medical records were the main information sources. The diagnoses of the patients were classified according to International Classification of Diseases (ICD-10).

Treatment episodes were defined as the continued use of a systemic antifungal agent during hospitalization, and the antifungal drug used as well as the dose and route of administration were considered. We recorded all episodes of antifungal treatment prescribed to the patients. For patients with multiple hospitalizations with antifungal use, only the first treatment of the year was included in the study. Antifungal drugs were classified using the fourth level of the Anatomical Therapeutic Chemical Classification (ATC) System.⁸ Drugs used concomitantly with antifungal agents were recorded, and those that were nephrotoxic or hepatotoxic were identified by searches of the relevant specialized literature.⁹⁻¹²

To identify ADRs related to the use of antifungals that occurred during patient hospitalization, we analyzed drug prescriptions, laboratory tests, nursing notes and clinical evolutions. The data collected from the medical records was complemented

by information accessed from the hospital's computerized system of pathology and laboratory medicine. Causality of ADRs was verified by employing the Naranjo algorithm.¹³ ADRs classified as doubtful by the Naranjo algorithm were not included in the study. ADR severity was classified as follows: (1) mild, with no need for any therapy; (2) moderate, requiring a change of drug, with a need for specific treatment; (3) severe, involving a potentially life-threatening event leading to prolonged hospitalization or a shift to a high level of care and possible morbidity or death.¹⁴

In ADR analysis, the following definitions were adopted:

Nephrotoxicity – A serum creatinine level of 1.5 to 2 times higher than that observed prior to the initiation of treatment or an increase of 0.3 mg/dL in the absolute serum creatinine level over the 48 hours of treatment. These parameters were based on the classification of the Acute Kidney Injury Network (AKIN) to define acute kidney injury.¹⁵

Hepatotoxicity - Increases in the levels of alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST) and alkaline phosphatase to five times those observed before treatment or to three times the upper limit of the reference exam performed before treatment.¹⁶

Hypokalaemia or hypomagnesaemia – A plasma electrolyte level of below the lower limit of the laboratory test.

Infusion reaction - Included when the ADR registered in the medical records or in the nursing notes or description of symptoms was consistent with an infusion-related reaction to an antifungal agent (fever, shaking, chills, nausea, vomiting and uncontrolled blood pressure).⁹

Potential drug interactions were detected using DRUG-REAX software (Micromedex® Truven Health Analytics).¹⁷ Only those drug interactions that were contra-indicated or serious or moderate in severity were included in the study. Patients with ADRs that were related to drug interactions were identified.

Statistical Analysis

The response variable in this study was the occurrence of an ADR. The explanatory variables were as follows: the patients' demographic characteristics (gender), clinical conditions (diagnosis and comorbidities), pharmacotherapeutic characteristics (the

duration of use of the antifungal agent, the number of drugs used simultaneously with the antifungal agent, and the use of nephrotoxic or hepatotoxic drugs), length of hospital stay and outcome of hospitalization (discharge or death).

Descriptive analysis was performed by determining the absolute and per cent frequencies for categorical variables, and measurements of central tendency (mean and median) and dispersion (standard deviation and interquartile range) were calculated for quantitative variables. Categorical and quantitative explanatory variables were compared with the variable responses by performing Pearson's chi-square test. A 95% confidence interval and significance level of 0.05 were used.

The explanatory variables with a $p \leq 0.25$ as shown by univariate analyses were included in the logistic regression model along with the variables considered to be clinically relevant. Only the variables that maintained a p value of <0.05 were included in the final model. The goodness of fit of the final model was assessed by the Hosmer-Lemeshow test. Statistical analyses were performed using Statistical Package for Social Sciences® software (SPSS) version 21.

Results

A total of 183 patients who received systemic antifungal therapy and met the established criteria were included in the study. Of these patients, 105 (57.4%) were males, 13 were newborns or infants, and 33 were paediatric patients (between 1 and 18 years of age). The median age was 43 years, with a minimum of 5 days and maximum of 85 years.

The number of patients who experienced at least one ADR was 53 (29.0%). The number of ADRs related to antifungals as classified by the fourth level of the ATC system was 96. Among the analyzed antifungals, only anidulafungin, ketoconazole and itraconazole did not cause an ADR (Table 1).

With regard to the causality between the antifungal agent used and the ADR as determined by the Naranjo algorithm, causalities for 63 (65.6%) ADRs were classified as possible, those for 28 (29.2%) were classified as probable, and those for 5 (5.2%)

were classified as definite. Based on the classifications of severity, the observed ADRs were determined to be of clinical importance, with 3 (3.1%) classified as serious, 87 (90.6%) as moderate and 6 (6.3%) as mild. Among the 53 patients who experienced an ADR, 24 (45.3%) had more than one ADR. The maximum number of ADRs experienced by one patient was five. The patients with multiple ADRs were distributed as follows: 13 (24.5%) with 2 ADRs, 5 (9.4%) with 3 ADRs, 4 (7.5%) with 4 ADRs and 2 (3.8%) with 5 ADRs.

Among the 183 patients included in this study, the most frequent diagnoses according to the ICD-10 were as follows: neoplasms in 73 (39.9%) patients; infectious and parasitic diseases in 30 (16.4%); diseases of the blood and blood-forming organs and certain disorders involving the immune system in 11 (6.0%); and diseases of the digestive system in 11 (6.0%).

Table 1 shows the antifungal agents that were found to cause ADRs, as classified according to the fourth level chemical subgroup of the ATC. Of the 96 identified ADRs, antibiotics (J02AA) were associated with 71 (73.9%), triazoles (J02AC) with 21 (21.8%), and other systemic antifungals (J02AX) with 4 (4.2%). There was no evidence of ADRs in patients using imidazole derivatives (J02AB).

The antifungal most often associated with ADRs in this study was amphotericin B deoxycholate, which resulted in ADRs in 44 (45.8%) patients, followed by amphotericin B lipid complex, which caused ADRs in 17 (17.7%) patients, and fluconazole, which resulted in ADRs in 13 (13.5%) patients, as shown in Table 1. Considering the number of treatments and the number of patients exposed to each antifungal agent, the frequency of ADRs associated with fluconazole use was low, but those associated with amphotericin B deoxycholate and amphotericin B lipid complex use occurred at higher frequencies (Table 2).

The ADR most frequently detected was an infusion reaction in 24 (25.0%) patients, followed by hypokalaemia in 22 (22.9%) patients, nephrotoxicity in 18 (18.7%) and hepatotoxicity in 15 (15.6%). Table 3 lists the ADRs and antifungals involved.

Enter Tables 1, 2, 3

A total of 155 (84.7%) of the 183 patients were exposed to at least to one interaction between an antifungal and another drug. A total of 96 combinations of one antifungal agent and one other drug were identified that resulted in an interaction. The number drug interactions was 601. The antifungal agent that was most frequently involved in drug interactions was fluconazole, corresponding with 480 (79.9%) interactions. Fluconazole was found to most frequently interact with ondansetron, prednisone, sulfamethoxazole / trimethoprim and tramadol.

Analysis of the patients' clinical histories showed that 11 (11.4%) of the 96 ADRs were related to drug interactions. Nephrotoxicity and hypokalaemia were the ADRs mostly frequent involved in drug interactions. Table 4 shows the drug interactions and resulting ADRs.

The variables with a p value of <0.25 as determined by univariate analyses were included in the logistic regression model, as shown in Table 5. Adjusted analysis revealed that the diagnosis of a neoplasm was independently associated with ADR occurrence [OR=3.9 (1.9-7.9)], in addition to hospitalization for over 41 days [OR=2.2 (1.1-4.5)]. Among the factors associated with pharmacotherapy, only the number of drugs administered concomitantly with the antifungal agent remained in the final logistic regression model [OR=3.4 (1.6-7.2)].

Enter Tables 4, 5

Discussion

In this study, an ADR related to antifungal use occurred in approximately 30.0% of the patients, and positive associations between ADR occurrence and neoplasm diagnosis and prolonged hospital stay were detected. The number of concomitant medications used with the antifungal agents was also found to be positively associated with ADR occurrence.

National and international studies addressing the safe use of antifungals in hospitals are scarce in the literature and are restricted to oncology and haematology settings and to haematopoietic stem cell transplant units. The occurrence of ADRs has been

described in 32 of 36 patients receiving antifungals and transplanted haematopoietic stem cells in a study conducted at a Swiss hospital, while the frequency of ADRs in onco-haematology patients treated at a German hospital ranged from 56.0% to 66.0% for the four antifungal groups analyzed.^{2,5} Methodological differences in the investigations, the analyzed antifungals and patient complexity would complicate any comparison of these results with our own. These differences also explain the variable ADR prevalences that have been reported.

The ADR profile detected in the present study reflects current knowledge about the safety of systemic antifungals and the prevalences of adverse reactions induced by amphotericin B deoxycholate, amphotericin B lipid complex and voriconazol.^{2,5,7,18-20} Observational studies investigating the use of antifungal agents in different care settings contribute to clarification of the risk-benefit balance for these antimicrobials.

The main ADR detected was an infusion reaction related to administration, mainly involving antifungals classified as polyene antibiotics (J02AA). Similar to previous clinical trials, which have reported frequencies of infusion reactions ranging from 34.0 to 51.0%,¹⁸ infusion reactions were common in the patients investigated in this study. Amphotericin B is naturally produced by the actinomycetes *Streptomyces nodosus*. As a microbial product, it is recognized by a toll-like receptor (TLR-2) and by a transmembrane signalling protein (CD14) on the surface of mononuclear cells. Through intracellular signalling pathways, amphotericin B induces the expression of genes encoding pro-inflammatory cytokines, including interleukin (IL)-1 β , tumour necrosis factor (TNF) α , IL-6, interleukin 1 receptor antagonist (IL-1ra), the chemokine IL-8, monocyte chemotactic protein (MCP)-1 and macrophage inflammatory protein (MIP) 1 β , which are the main determinants of toxicity associated with the acute infusion reaction related to administration of amphotericin B.⁷ The synthesis of IL-1 β as induced by amphotericin B deoxycholate occurs after two to six hours, a time interval similar to that observed in patients with an infusion reaction during drug administration.^{21,22,23}

The low incidence of infusion reactions associated with liposomal amphotericin B use observed in our study is explained by the fact that liposomes are of small size and are negatively charged, and they deflect the normal macrophage response from pro-

inflammatory to an anti-inflammatory cytokine profile, by shifting TLR-2 to TLR-4. This change results in a decrease in the up-regulation of pro-inflammatory cytokines and the attenuation of infusion-related reactions.^{7,24} In this study, the frequency of infusion reactions observed in the patients receiving amphotericin B lipid complex was slightly higher than that identified with use of amphotericin B deoxycholate, in agreement with previous studies.

The lipid stabilized amphotericin B aggregate appears as very large ribbon-like structures by the formation of an amphotericin B-lipid complex adopts with a diameter of 1.6-1.1 μm that has the capacity to be recognized by macrophages in the blood and to be sequestered by the mononuclear phagocyte system. *In vitro*, unlike amphotericin B deoxycholate, the amphotericin B lipid complex does not stimulate the pro-inflammatory signalling molecules TLR-2 and CD14 and therefore, it neither down-regulates macrophages nor affects the expression of genes encoding pro-inflammatory cytokines. However, no reduction in infusion reactions, as expected based on properties observed in *in vitro* studies, was observed in our study, in agreement with the results of previous clinical trials.^{7,25} Infusion reactions associated with echinocandin (J02AX) use among the patients in this study were uncommon and occurred at a lower frequency than infusion reactions associated with polyenic antibiotic (J02AA) use, which is also in accordance with the findings of previous studies.¹⁸

The nephrotoxicity is a factor limiting the use of amphotericin B, which is associated with substantial morbidity, mortality, and elevated healthcare costs.^{7,26} During the infusion of amphotericin B, vasoconstriction of the afferent renal arterioles occurs, resulting in decreases in renal blood flow and the glomerular filtration rate. Kidney cells are highly exposed to amphotericin B, which explains the high nephrotoxicity of this drug. The cellular uptake of amphotericin B in renal tubular cells is a consequence of endocytosis of the serum amphotericin B-cholesterol complex due to the abundance of LDL receptors and scarcity of HDL receptors on these cells.^{7,27,28} The physicochemical characteristics of lipid formulations underlie the higher distribution of amphotericin B in the HDL fraction. Consequently, the amphotericin B-lipid complex is directed into renal tubular cells due to the relative lack of HDL receptors.^{7,28}

Therefore, the high prevalence of nephrotoxicity resulting from amphotericin B deoxycholate use and the single occurrence connected with liposomal amphotericin B use in the hospital was expected, considering the safety advantages of this drug resulting from the pharmaceutical development of these lipid formulations. The high costs of lipid formulations limit access to these drugs, which are generally used as a treatment option for patients with nephrotoxicity resulting from use of amphotericin B deoxycholate or from previous renal dysfunction. To optimize treatment, nephroprotective agents are being investigated to prevent or reduce nephrotoxicity resulting from amphotericin B deoxycholate use.²⁹ The use of amphotericin B deoxycholate should be avoided in patients with impaired renal function or in those with an increased risk of developing renal dysfunction, such as elderly patients, those using other nephrotoxic drugs, or those with unstable haemodynamics.^{30,31}

Electrolytic potassium and magnesium disorders are also among the most frequent ADRs induced by amphotericin B deoxycholate. Thus, the serum potassium level should be monitored periodically during treatment with amphotericin B, and potassium supplementation should be provided. These measures should be adopted during the early treatment phase and are important to prevent severe electrolyte abnormalities.³²⁻³⁴

Hepatotoxicity was mainly induced by triazoles in this study, and voriconazole was associated with the highest number of cases. Hepatotoxicity was also caused by fluconazole, caspofungin and liposomal amphotericin B. A systematic review of 39 randomized controlled trials, including 9000 patients treated for invasive fungal infections, has shown that the use of fluconazole and echinocandins is associated with a lower incidence of adverse hepatic events and a decreased risk of treatment discontinuation. Notably, itraconazole and voriconazole have been associated with an increased risk of liver damage.³⁵

In a US study conducted to evaluate antifungal hepatotoxicity in patients undergoing haematopoietic stem cell transplantation, a total of 587 patients were evaluated, 123 (20.9%) of whom experienced hepatotoxicity. In these patients, liposomal amphotericin B and fluconazole were associated with an increased risk of hepatotoxicity, regardless of the medical characteristics or the other medications

used. However, the magnitude of the risk of injury was higher for patients receiving liposomal amphotericin B.²⁰ A major risk factor for hepatotoxicity is the concomitant use of an antifungal agent with a cytochrome CYP3A4 inhibitor or another hepatotoxic drug.³⁶

The complex pharmacotherapy associated with the concomitant use of multiple drugs increases the likelihood of drug interactions and ADRs in patients with fungal infections.^{2,36-38} A number of drug interactions involving antifungals have been identified and are largely related to fluconazole. Azole antifungal agents have the potential to cause interactions, most often by inhibiting cytochrome P3A4.^{6,39} In this study, pharmacokinetic interactions were detected, with fluconazole inhibiting the metabolism of drugs such as omeprazole, ondansetron and tramadol.

A drug interaction can promote the increased occurrence of ADRs or reduce a drug's effectiveness.^{6,39} In studies of hospitalized patients, approximately 17.0% of ADRs have been shown to be mainly caused by drug interactions. Further, among 37 patients undergoing haematopoietic stem cell transplantation, 30.0% of ADRs have been demonstrated to be potentially caused by drug interactions.⁵ Analysis of drug-drug interactions among systemic antifungal drugs conducted at a hospital in France, involving patients with cancer, haematological diseases and HIV infection, detected 116 potential drug interactions, including 22 (18.9%) interactions involving the clinical manifestations of nephrotoxicity and hypokalaemia associated to amphotericin B.³⁸ The frequency of ADRs induced by drug interactions determined at this hospital was 11.4%, but the majority of these interactions involved fluconazole.

Cyclosporine was one of the drugs that interacted with antifungal agents, resulting in greater numbers of ADRs, such as nephrotoxicity when used in combination with deoxycholate amphotericin B, fluconazole or voriconazole and hepatotoxicity when used in combination with fluconazole. Tacrolimus also was found to interact with fluconazole, causing ADRs. Cyclosporine and tacrolimus are associated with nephrotoxicity, primarily because they alter intraglomerular haemodynamics.¹¹ To minimize ADRs, doses of cyclosporine and tacrolimus should be adjusted, and the serum levels of these drugs in patients should be monitored.^{5,9,17}

Another interaction that resulted in clinically relevant adverse reactions (cardiotoxicity) was that between voriconazole and ondansetron. Co-administration of voriconazole with drugs that are metabolized by cytochrome P3A4 and that may prolong the QT interval, such as ondansetron, can lead to serious consequences due to the additive effects of both drugs on the QT interval. If concomitant therapy is truly necessary, then electrocardiographic monitoring is recommended.^{6,9,17}

The interaction of liposomal amphotericin B with dexamethasone and that of liposomal amphotericin with hydrocortisone, as well as with other corticosteroids, resulting in hypokalaemia could lead to reactions of moderate severity. If simultaneous administration is necessary, serum electrolytes and cardiac function should be monitored. Frequently, an interaction may occur due to the need for the preparation of patients using corticosteroids to prevent reactions during amphotericin B administration.^{9,17}

Concomitant administration of fluconazole and warfarin may cause a serious reaction and should be performed with caution, as it may result in an increased international normalized ratio (INR) and may thus expose patients to an increased risk of bleeding. When possible, fluconazole should be replaced by another antifungal agent.⁹ The clinical manifestation of the interaction between fluconazole and warfarin as identified in our study. The INR a patient was greater than 7, resulting in bleeding.

An important strategy to prevent ADRs is the identification of risk factors. Age was not included in univariate analyses in this study because of the large age variation due to the inclusion of neonatal, paediatric and adult patients and the higher proportion of adults. Knowledge of the proper use and safety of antifungals in different age groups is important. The ADRs that developed during hospitalization occurred more frequently in the adult patients, despite the increased susceptibility of paediatric patients to these reactions. This paradox needs to be further investigated with the adoption of a more robust study design encompassing variations in types of therapy and the pharmacotherapy requirements of different age groups. Individuals of older age, especially those over 65, have a higher frequency of ADRs due to physiological and pharmacokinetic changes associated with ageing and the use of multiple medications.⁴⁰ The association of ADRs with age is controversial in the

literature, as there are studies describing an association as well as those reporting its absence.^{37,41-43}

Being female has been found to be a predictor of ADRs in hospitalized patients. Comorbidities, hormonal factors, the chronic use of drugs and variation in cytochrome P450 activity are factors that explain the higher incidence of ADRs in women.^{37,41} However, this study did not identify an association between ADRs and gender.

The length of hospital stay was independently associated with the occurrence of ADRs. The length of stay has been investigated and described in the literature as a risk factor for the occurrence of these reactions.³⁷ In the multivariate logistic model, the remaining risk factors included a diagnosis of neoplasm, the length of hospital stay and the use of multiple drugs. The use of an increasing number of drugs has been well correlated with an increasing probability of ADRs, especially in patients with complex clinical conditions that affect antifungal agent administration. The clinical impact of ADRs contributes to prolonged hospital stays, resulting in higher costs and compromising patient safety.^{37,41,42}

Neoplasms in patients are associated with various clinical factors that require an antifungal prescription, and comorbidities requiring multiple medications predispose patients to drug interactions and ADRs.^{1,2} Considering the widespread use of antifungal agents in clinical practice and the fact that cancer patients often are excluded from clinical trials, the importance of identifying antifungal agents that cause ADRs and drug interactions in these patients is clear.² Thus, the association identified here between neoplasm diagnosis and ADRs is important because it adds knowledge about antifungal safety in this group of patients, demonstrating the risk of ADRs and the need for preventive strategies and monitoring.

Strategies for ADR prevention in patients using antifungals include multidisciplinary actions to optimize their use and to reduce the risk factors associated with ADRs. Stewardship programs are important for promoting the rational use of antifungals and patient safety, in addition to a reduction in drug resistance and the improvement of control of healthcare-related infections. The definition of treatment protocols based

on scientific evidence is also an impact strategy that contributes to reduced costs.⁴⁴⁻⁴⁶ The computerized physician order entry system integrated with the decision support systems that provide information on drug interactions and adverse reactions customized according to the clinical condition of the patient and are available in real time is also a measure that contributes to patient safety. The therapeutic monitoring of antifungal drugs, especially voriconazole and itraconazole, has been suggested as a means to monitor toxicity and to ensure for safe and effective plasma drug levels. Evidence-based clinical guidelines are essential for the incorporation of therapeutic drug monitoring into clinical practice.^{18,47,48} Knowledge of the cytochrome CYP2C19 polymorphism affecting voriconazole metabolism may also increase the tendency to incorporate pharmacogenomics when optimizing treatment with this antifungal agent.^{18,47}

This investigation of ADRs caused by antifungal drugs covered all of the drug classes of the fourth level of the ATC and included patients in different care units, and these are the strengths of this study. Given the complexities of the ADR determinants and the methodology used, the results should be evaluated in the context of the study limitations. The collection of secondary and retrospective data may generate a bias in analysis of ADRs due to the possibility of obtaining missing and incomplete medical records. The exclusion of ADRs classified by the Naranjo algorithm as having dubious causality may have underestimated ADR frequency. Further, the development of the study at a single hospital restricts the generalizability of the results.

Despite these limitations, the findings of this study support the optimization of systemic antifungal drug therapy safety. Future investigations may be conducted at different hospitals. These findings also contribute to the understanding of the factors associated with the occurrence of ADRs caused by antifungals and to the promotion of safe and rational antifungal use, as well as the prevention of fungal resistance.

In conclusion, amphotericin B and voriconazole were the antifungals most often associated with adverse reactions of substantial clinical impact. Infusion reactions during administration, hypokalaemia, nephrotoxicity and hepatotoxicity were the most common adverse reactions observed. The number of ADRs associated with drug

interactions was small, suggesting that clinical manifestations of drug interactions that cause harm to patients do not frequently occur during antifungal therapy.

The occurrence of ADRs associated with antifungal use was positively associated with the diagnosis of a neoplasm, a prolonged hospital stay and the number of drugs used concomitantly with an antifungal. These risk factors should be considered in the development of treatment guidelines, antifungal stewardship programs and other actions to promote the rational use of antifungal agents. In current medical practice, the use of systemic antifungal drugs in hospitals is increasing, and the findings of this study contribute important information to promote the rational use and safety of antifungal therapy.

Acknowledgements

We thank the Dean of the Federal University of Minas Gerais and support the General-FAPEMIG Gerais Research Foundation for providing the scientific initiation scholarship.

Funding

No funding was provided.

Conflicts of interest

No conflicts of interest exist.

Table 1- Characterization of antifungal therapies and adverse drug reactions

Classification ATC	Antifungal	Treatment Number	%	ADR Number	%
Antibiotic (J02AA)	Amphotericin B	74	23.1	71	73.9
	Deoxycholate	36	11.2	44	45.8
	Liposomal Amphotericin B	19	5.9	10	10.4
	Amphotericin B Lipid Complex	19	5.9	17	17.7
Trizolic Derivatives (J02AC)		216	67.5	21	21.8
	Fluconazole	170	53.1	13	13.5
	Voriconazole	43	13.4	9	9.4
	Itraconazole	03	0.9	-	-
Imidazole Derivatives (J02AB)		03	0.9	-	-
	Ketoconazole	03	0.9	-	-
Other antimycotics for systemic use (J02AX)		27	8.4	4	4.2
	Micafungin	14	4.4	1	1.0
	Caspofungin	09	2.8	2	2.1
	Anidulafungin	04	1.2	-	-
	Total	320	100	96	100

Table 2- Frequencies of adverse drug reactions stratified by antifungal drug

Antifungal	Treatment Number	ADR	ADR Number	Percentage relative to those exposed to the antifungal
Amphotericin B Deoxycholate	36	Infusion Reaction	12	33.3
		Hypokalaemia	16	44.4
		Nephrotoxicity	10	27.8
		Hypomagnesaemia	05	13.9
		Cutaneous Reactions	01	2.7
Amphotericin Lipid Complex	19	Infusion Reaction	07	36.8
		Hypokalaemia	03	15.8
		Nephrotoxicity	04	21.0
		Hypomagnesaemia	03	15.8
Liposomal Amphotericin B	19	Infusion Reaction	03	15.8
		Hypokalaemia	03	15.8
		Nephrotoxicity	01	5.3
		Hypomagnesaemia	02	10.5
		Hepatotoxicity	01	5.3
Fluconazole	170	Hepatotoxicity	08	4.7
		Sleepiness	01	0.6
		Nephrotoxicity	02	1.2
		Bleeding	01	0.6
		Over-Sedation	01	0.6
Voriconazole	43	Hepatotoxicity	05	11.6
		Cardiotoxicity	01	2.3
		Blurred Vision	01	2.3
		Cutaneous Reaction	01	2.3
		Nephrotoxicity	01	2.3
Caspofungin	09	Infusion Reaction	01	11.1
		Hepatotoxicity	01	11.1
Micafungin	14	Infusion Reaction	01	7.1
Anidulafungin	04	None ADR	-	-
Ketoconazole	03	None ADR	-	-
Itraconazole	03	None ADR	-	-

Table 3- Profile of adverse drug reactions associated with antifungal use identified in 183 patients

Adverse Drug Reaction	Antifungal Drug Involved	n	%
Infusion Reaction	Amphotericin B Deoxycholate Amphotericin B Lipid Complex Liposomal Amphotericin B Caspofungin Micafungin	24	25.0
Hypokalaemia	Amphotericin B Deoxycholate Amphotericin B Lipid Complex Liposomal Amphotericin B	22	22.9
Nephrotoxicity	Amphotericin B Deoxycholate Amphotericin B Lipid Complex Liposomal Amphotericin B Voriconazole Fluconazole	18	18.7
Hepatotoxicity	Fluconazole Voriconazole Caspofungin Liposomal Amphotericin B	15	15.6
Hypomagnesaemia	Amphotericin B Deoxycholate Amphotericin B Lipid Complex Liposomal Amphotericin B	10	10.4
Sleepiness	Fluconazole	01	1.0
Cardiotoxicity	Voriconazole	01	1.0
Bleeding	Fluconazole	01	1.0
Cutaneous Reaction	Amphotericin B Deoxycholate Voriconazole	02	2.1
Blurred Vision	Voriconazole	01	1.0
Over-sedation	Fluconazole	01	1.0
Total		96	100.0

Table 4 – Frequencies of adverse drug reactions related to drug-drug interactions

Adverse Drug Reaction	Drug-Drug Interaction	n	%
Nephrotoxicity	Amphotericin B Deoxycholate + Cyclosporine Fluconazole + Cyclosporine Voriconazole + Cyclosporine Fluconazole + Tacrolimus	04	36.4
Hypokalaemia	Liposomal Amphotericin B + Dexamethasone Liposomal Amphotericin B + Hydrocortisone	02	18.2
Hepatotoxicity	Fluconazole + Cyclosporine	01	9.1
Bleeding	Fluconazole + Warfarin	01	9.1
Over-sedation	Fluconazole + Fentanyl	01	9.1
Sleepiness	Fluconazole + Tramadol	01	9.1
Cardiotoxicity	Voriconazole + Ondansetron	01	9.1
	Total	11	100.0

Table 5 - Univariate and multivariate analyses of factors associated with adverse drug reactions

Variable	Adverse Drug Reaction		Univariate Analysis		Multivariate Analysis ¹	
	Yes n (%)	No n (%)	OR (CI 95%)	p value	OR (CI 95%)	p value
Gender						
Female	19	59	0.7(0.3-1.3)	0.237		
Male	34	71	1		----	----
Length of Hospital Stay						
≥41 days	34	57	2.3(1.2- 4.4)	0.013	2.2(1.1-4.5)	0.03
<41days	19	73	1		1	
Hospitalization Outcome						
Death	16	20	2.4(1.1-5.1)	0.022		
Discharge	37	110	1		----	-----
Admission Diagnosis						
Neoplasms						
yes	32	42	3.2(1.6-6.2)	0.000	3.9(1.9-7.9)	0.000
no	21	88	1		1	
Co-Morbidity						
Liver Disease						
yes	3	21	0.3(0.09-1.1)	0.056		
no	50	109	1		----	-----
Drug Therapy						
Hepatotoxic Drug						
yes	50	113	2.5(0.7-8.9)	0.145		
no	03	17	1		----	-----
Concomitant drugs used with antifungal						
≥13	37	56	3.1(1.5-6.1)	0.001	3.4(1.6-7.2)	0.001
<13	16	74	1		1	
Length of antifungal use						
≥9 days	36	60	2.5(1.2-4.8)	0.007		
<9 days	17	70	1		----	-----

¹Hosmer-Lemeshow test: $\chi^2=3.48$; degrees of freedom=6; p=0.75 OR: odds ratio; CI: confidence interval

References

1. Gross BN, Steib-Bauert M, Kern WV *et al.* Hospital use of systemic antifungal drugs: a multi-center surveillance update from Germany. *Infection* 2015; 1-7.
2. Metzke B, Neubauer WC, Hieke S *et al.* Use of systemic antifungals in daily clinical practice in the haematology and oncology setting: results of a prospective observational analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012; **21**:953-63.
3. Nivoix Y, Launoy A, Lutun P *et al.* Adherence to recommendations for the use of antifungal agents in a tertiary care hospital. *J Antimicrob Chemother* 2012; **67**:2506-13.
4. Ramírez E, García-Rodríguez J, Borobia AM *et al.* Use of antifungal agents in a pediatric and adult high-risk areas. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012; **31**:337-47.
5. Egger SS, Meier S, Leu C *et al.* Drug interactions and adverse events associated with antimycotic drugs used for invasive aspergillosis in hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant* 2010; **45**:1197-1203.
6. Brüggemann RJM, Alffenaar JWC, Blijlevens NMA *et al.* Clinical relevance of the pharmacokinetic interactions of azole antifungal drugs with other coadministered agents. *Clin Infect Dis* 2009; **48**:1441-58.
7. Hamill RJ. Amphotericin B Formulations: A Comparative Review of Efficacy and Toxicity. *Drugs* 2013; **73**:919-34.
8. World Health Organization (WHO). ATC/DDD Index 2015. Available from: <http://www.whocc.no/atcddd/indexdatabase/> Accessed 20 June 2014.
9. DRUG-DEX® System (electronic version). Truven Health Analytics, Greenwood Village, Colorado, USA. Available at: <http://www-micromedexsolutions-com.ez27.periodicos.capes.gov.br/> Accessed 10 Mar 2014.
10. Schetz M, Dasta J, Goldstein S *et al.* Drug-induced acute kidney injury. *Curr Opin Crit Care* 2005; **11**:555-65.
11. Bentley ML, Corwin HL, Dasta J. Drug Induced acute kidney injury in the critically ill adult: Recognition and prevention strategies. *Crit Care Med* 2010; **38** Suppl3:S169-74.
12. Smith E, Desmond P. Prescribing in patients with abnormal liver function tests. *Aust Fam Physician* 2013; **42**:30-3.
13. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM *et al.* A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981; **30**:239-45.
14. Hartwig SC, Siegel J, Schneider PJ. Preventability and severity assessment in reporting adverse drug reactions. *Am J Hosp Pharm* 1992; **49**:2229-32.
15. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV *et al.* Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007; **11**:R31.
16. Gorski E, Esterly JS, Postelnick M *et al.* Evaluation of hepatotoxicity with off-label oral-treatment doses of voriconazole for invasive fungal infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; **55**:184-89.
17. DRUG-REAX® System (electronic version). Truven Health Analytics, Greenwood Village, Colorado, USA. Available at: <http://www-micromedexsolutions-com.ez27.periodicos.capes.gov.br/> Accessed 10 Mar 2014.

18. Chau MM, Kong DC, van Hal SJ *et al.* Consensus guidelines for optimising antifungal drug delivery and monitoring to avoid toxicity and improve outcomes in patients with haematological malignancy. *Intern Med J* 2014; **44**:1364-88.
19. Cronin S, Chandrasekar PH. Safety of triazole antifungal drugs in patients with cancer. *J Antimicrob Chemother* 2010; **65**:410-16.
20. Fischer MA, Wolfgang C, Winkelmayer WC *et al.* The Hepatotoxicity of Antifungal Medications in Bone Marrow Transplant Recipients. *Clin Infect Dis* 2005; **41**:301–07.
21. Ben-Ami R, Lewis RE, Kontoyiannis DP. Immunopharmacology of Modern Antifungals. *Clinical Infectious Diseases* 2008; **47**:226-35.
22. Eriksson U, Seifert B, Schaffner A. Comparison of effects of amphotericin B deoxycholate infused over 4 or 24 hours: randomised controlled trial. *BMJ* 2001; **322**:579-82.
23. Adler-Moore J, Proffitt RT. AmBisome: liposomal formulation, structure, mechanism of action and pre-clinical experience. *Antimicrob Chemother* 2002;**49**: Suppl 1:21-30.
24. Bellocchio S, Gaziano R, Bozza S *et al.* Liposomal amphotericin B activates antifungal resistance with reduced toxicity by diverting toll-like receptor signalling from TLR-2 to TLR-4. *J Antimicrob Chemother* 2005; **55**:214-22.
25. Simitopoulou M, Roilides E, Dotis J *et al.* Differential Expression of Cytokines and Chemokines in Human Monocytes Induced by Lipid Formulations of Amphotericin B. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; **49**:1397-1403.
26. Wade RL, Chaudhari P, Natoli JL *et al.* Nephrotoxicity and other adverse events among inpatients receiving liposomal amphotericin B or amphotericin B lipid complex. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2013; **76**:361-67.
27. Krieger M. The use of amphotericin B to detect inhibitors of cellular cholesterol biosynthesis. *Anal Biochem* 1983; **135**:383-91.
28. Wasan KM, Rosenblum MG, Cheung L *et al.* Influence of lipoproteins on renal cytotoxicity and antifungal activity of amphotericin B. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; **38**:223-27.
29. Karimzadeh I, Khalili H, Farsaei S *et al.* Role of diuretics and lipid formulations in the prevention of amphotericin B-induced nephrotoxicity. *Eur J Clin Pharmacol* 2013; **69**:1351-68.
30. Álvarez-Lerma F, Soriano MC, Rodríguez M *et al.* Impact of liposomal amphotericin B on renal function in critically ill patients with renal function impairment. *Rev Esp Quimioter* 2012; **25**:206-15.
31. Lortholary O, Charlemagne A, Bastides F *et al.* A multicentre pharmacoepidemiological study of therapeutic practices in invasive fungal infections in France during 1998-1999. *J Antimicrob Chemother* 2004; **54**:456-64.
32. Malani PN, Depestel DD, Riddell J *et al.* Experience with community-based amphotericin B infusion therapy. *Pharmacotherapy*. 2005; **25**:690-97.
33. Girois SBF, Chapuis E, Decullier BGP. Adverse effects of antifungal therapies in invasive fungal infections: review and meta-analysis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006; **25**:138-49.
34. Usami E, Kimura M, Kanematsu T *et al.* Evaluation of hypokalemia and potassium supplementation during administration liposomal-amphotericin B. *Exp Ther Med* 2014; **7**:941-46.
35. Wang JL, Chang CH, Young-Xu Y *et al.* Systematic review and meta-analysis of the tolerability and hepatotoxicity of antifungals in empirical and definitive therapy for invasive fungal infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; **54**:2409-19.

36. Raschi E, Poluzzi E, Koci A *et al.* Assessing liver injury associated with antimycotics: Concise literature review and clues from data mining of the FAERS database. *World J Hepatol* 2014; **6**:601-12.
37. Krähenbühl-Melcher A, Schlienger R, Lampert M *et al.* Drug related problems in hospitals: a review of the recent literature. *Drug Saf* 2007; **30**:379-407.
38. Depont F, Vargas F, Dutronc H *et al.* Drug-drug interactions with systemic antifungals in clinical practice. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007; **16**:1227-33.
39. Trevisan DD, Silva JB, Oliveira HC *et al.* Prevalence and clinical significance of potential drug-drug interaction in hematopoietic stem cell transplantation. *Cancer Chemother Pharmacol* 2015; **75**:393-400.
40. Khan LM. Comparative epidemiology of hospital-acquired adverse drug reactions in adults and children and their impact on cost and hospital stay-a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol* 2013;**69**:1985-96.
41. Atuah KN, Hughes D, Pirmohamed M. Clinical pharmacology: special safety considerations in drug development and pharmacovigilance. *Drug Saf* 2004; **27**:535-54.
42. Evans RS, Loyd JF, Stoddard GJ *et al.* Risk factors for adverse drug events: a 10-year analysis. *Ann Pharmacother* 2005; **39**:1161-68.
43. Merle L, Laroche ML, Dantoine T *et al.* Predicting and preventing adverse drug reactions in the very old. *Drugs Aging* 2005; **22**:375-92.
44. Ananda-Rajaha MR, Slavinb MA, Thursky KT. The case for antifungal stewardship. *Curr Opin Infect Dis* 2012; **25**:107-15.
45. Micallef C, Aliyu SH, Santos R *et al.* Introduction of an antifungal stewardship programme targeting high-cost antifungals at a tertiary hospital in Cambridge England. *J Antimicrob Chemother* 2015.
46. Mondain V, Lieutier F, Hasseine L *et al.* A 6-year antifungal stewardship programme in a teaching hospital. *Infection* 2013; **41**:621-28.
47. Gautier-Veyret E, Fonrose X, Tonini J *et al.* Variability of voriconazole plasma concentrations after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: impact of cytochrome p450 polymorphisms and comedications on initial and subsequent trough levels. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; **59**:2305-14.
48. Karthaus M, Lehrnbecher T, Lipp HP *et al.* Therapeutic drug monitoring in the treatment of invasive aspergillosis with voriconazole in cancer patients an evidence-based approach. *Ann Hematol* 2015; **94**:547-56.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O estudo permitiu conhecer as características dos pacientes em uso de antifúngicos sistêmicos em um hospital terciário, o padrão de prescrição desses medicamentos, o grau de adesão dos prescritores aos protocolos de tratamento, assim como os principais motivos para as inadequações considerando a indicação, dose e interações medicamentosas. Em relação a segurança demonstrou o perfil das interações medicamentosas, das RAM relacionadas aos antifúngicos e dos fatores associados a sua ocorrência.

A introdução de novos antifúngicos sistêmicos durante a última década revolucionou o tratamento das infecções fúngicas invasivas, especialmente em pacientes imunocomprometidos, trazendo fármacos com espectro de ação mais ampliado como o caso do voriconazol e do posaconazol; e melhor tolerabilidade como é o caso das formulações lipídicas de anfotericina B e das equinocandinas. A inclusão desses novos fármacos na prática clínica contribuiu para a melhoria no manejo de infecções, sobretudo em pacientes com insuficiências orgânicas; histórico de eventos adversos ou falta de resposta aos tratamentos, considerando ainda que a maior parte deles tem quadro clínico complexo.

No entanto, apesar das vantagens evidentes desses novos medicamentos, no momento da escolha da terapia, há a necessidade de se avaliar o sítio da infecção, características farmacocinéticas e farmacodinâmicas, espectro de ação, risco de ocorrência de eventos adversos, além da história clínica do paciente, das comorbidades e do custo do tratamento. Deve-se considerar também que os antifúngicos lançados há mais tempo, continuam sendo tratamento de escolha para uma diversidade de infecções fúngicas, como é o caso do fluconazol e da anfotericina B, nem sempre sendo necessário o emprego de um novo fármaco.

Os protocolos de tratamento visam assegurar efetividade e segurança no uso dos antifúngicos e são fundamentados em evidências científicas. Na instituição avaliada, identificaram-se inadequações quanto aos protocolos, principalmente em relação à dose prescrita e às interações medicamentosas.

A complexidade da farmacoterapia dos pacientes estudados determina o emprego de múltiplos medicamentos aumentando as chances de interações com antifúngicos que podem resultar em inefetividade terapêutica ou maior toxicidade. Algumas das interações identificadas eram de gravidade contra indicada, envolvendo especialmente os azólicos; dentre as quais destacaram-se aquelas que podem levar à falha do tratamento e ao risco de indução de cardiotoxicidade. Outras interações resultaram em nefrotoxicidade, hepatotoxicidade e aumento da Razão Normalizada Internacional - RNI com consequente sangramento, sendo também de gravidade relevante.

Poucos estudos incluíram interações medicamentosas entre os antifúngicos e os medicamentos utilizados concomitantemente no período de internação para avaliação da adequação da terapia antifúngica. A maioria dos protocolos não apresenta as interações medicamentosas e sua significância clínica. Resultados como esse demonstram a importância da incorporação das interações medicamentosas nas diretrizes de tratamento antifúngico, devido ao impacto clínico que podem gerar para o paciente.

O diagnóstico de neoplasias, a internação prolongada e o número de medicamentos utilizados concomitantemente com antifúngicos foram fatores associados à ocorrência de RAM nos pacientes em terapia antifúngica sistêmica. Para a prevenção de RAM durante o tratamento com antifúngicos é importante conhecer os fatores que comprometem a segurança da terapêutica.

Os programas de auditoria de antifúngicos, a elaboração e divulgação de protocolos institucionais de tratamento fundamentados em evidências científicas são ferramentas importantes para a educação dos profissionais e para a garantia de prescrições direcionadas à situação clínica, contribuindo para a efetividade e segurança do tratamento.

Sugere-se assim que as interações medicamentosas potenciais, as RAM de importância clínica e os fatores associados à ocorrência de RAM, identificados por meio do estudo, assim como as condutas para a prevenção de RAM sejam incorporados nas diretrizes dos programas de auditoria de antifúngicos.

A análise das interações envolvendo antifúngicos pelo farmacêutico também é uma estratégia que pode otimizar os programas e ampliar a participação desse profissional no manejo, no gerenciamento e no acompanhamento da utilização de antifúngicos no hospital. Para isso, faz-se necessário otimizar o sistema informatizado de prescrição, integrando-o com ferramentas de suporte a decisão que disponibilizem informações sobre interações medicamentosas e reações adversas. Para que as ações tenham sucesso é necessário um trabalho integrado, colaborativo e multiprofissional, com a participação de um farmacêutico clínico.

Na prática clínica atual é crescente a utilização de antifúngicos sistêmicos em hospitais, especialmente em pacientes em situações críticas sendo importante analisar a sua adequação aos protocolos nacionais e internacionais. Os achados desse estudo oferecem contribuições importantes para a compreensão dos fatores predisponentes à utilização inadequada e problemas de segurança na farmacoterapia antifúngica. O estudo apresenta subsídios para o desenvolvimento de ações a fim de otimizar a utilização e segurança da farmacoterapia antifúngica sistêmica e abre a possibilidade de investigações futuras em diferentes hospitais, contribuindo para ampliar o conhecimento dos fatores associados com a ocorrência de RAM envolvendo antifúngicos e para promoção do seu uso seguro e racional, assim como a prevenção de resistência fúngica.

6 CONCLUSÕES

O perfil de utilização dos antifúngicos sistêmicos no hospital investigado com predomínio de fluconazol e emprego dos novos antifúngicos é compatível com a complexidade e características clínicas dos pacientes. A dose do antifúngico prescrita e a presença de interações medicamentosas potenciais foram os determinantes de inadequações na farmacoterapia antifúngica com relação aos protocolos de tratamento.

A anfotericina B e o voriconazol foram os antifúngicos mais associados com RAM de impacto clínico. RAM induzidas por interações medicamentosas envolvendo antifúngicos não foram frequentes, porém, clinicamente relevantes.

A ocorrência de RAM em pacientes em terapia antifúngica apresenta uma associação positiva com diagnóstico de neoplasias, internação prolongada e número de medicamentos utilizados concomitantemente com antifúngicos.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABARCA, J. *et al.* Concordance of severity ratings provided in four drug interaction compendia. **J. Am. Pharm. Assoc.**, Washington, v.44, n.2, p.136-141, 2004.

ALONSO, S. *et al.* Estudio piloto de utilización de antifúngicos sistémicos en el Hospital Clínico San Carlos. Propuesta de un método de estudio. **Rev. Esp. Quimioter.**, Madrid, v. 22, n. 3, p.127-134, 2009.

ANANDA-RAJAH, M. R.; SLAVIN, M.A.; THURSKY, K.T. The case for antifungal stewardship. **Curr Opin Infect Dis**, Victoria, v.25, n.1, p.107-115, 2012.

ANDES, D. Optimizing antifungal choice and administration. **Curr Med Res Opin**, Madison, v. 29, sl. 4, p.13-18, 2013.

ANDES, D.; LEPAK, A. Antifungal Therapeutic Drug Monitoring Progress: Getting It Right the First Time. **Clin Infect Dis**, Madison, v. 55, n.3, p. 391-393, 2012.

ANDES, D.; PASCUAL, A.; MARCHETTI, O. Antifungal Therapeutic Drug Monitoring: Established and Emerging Indications. **Antimicrob Agents Chemother**, Madison, v. 53, n. 1, p. 24-34, 2009.

APISARNTHANARAK, A.; YATRASERT, A.; MUNDY, L.M. Impact of education and an antifungal stewardship program for candidiasis at a Thai tertiary care center. **Infect Control Hosp Epidemiol**, Pratumthani, v.31, n.7, p.722-727, 2010.

AQUINO, D.S. Why rational drug use must be a priority? **Cien Saude Colet**, Recife, v.13, p. 733-736, 2008.

ASLAN, M. *et al.* Potential of polymerase chain reaction and galactomannan for the diagnosis of invasive aspergillosis in patients with febrile neutropenia. **Mycoses**, Eskisehir, v.58, n.6, p.343-349, 2015.

BENTLEY, M.L.; CORWIN, H.L.; DASTA, J. Drug-induced acute kidney injury in the critically ill adult: recognition and prevention strategies. **Crit Care Med**, Roanoke, v.38, sl.6, p. 69-74, 2010.

BONITA, R.; BEAGLEHOLE, R.; KJELLSTROM, T. Tipos de Estudo. In: _____. **Epidemiologia Básica**. 2ed. São Paulo: Santos, 2010. p.39-44.

BRASIL. Resolução n. 466, de 12 de dezembro de 2012. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 13 jun. 2013. Seção 1, p.59. Disponível em: < <http://sintse.tse.jus.br/documentos/2013/Jun/13/cns-resolucao-no-466-de-12-de-dezembro-de-2012>>. Acesso: 03 dez. 2013.

BRÜGGEMANN, R.J. *et al.* Clinical relevance of the pharmacokinetic interactions of azole antifungal drugs with other coadministered agents. **Clin Infect Dis**, Nijmegen, v.48, n.10, p.1441-1458, 2009.

CHANDRASEKAR, P. Management of invasive fungal infections: a role for polyenes. **J Antimicrob Chemother**, Detroit, v.66, n.3, p.457-465, 2011.

CLARK, T.A.; HAJJEH, R.A. Recent trends in the epidemiology of invasive mycoses. **Curr Opin Infect Dis**, Atlanta, v.15, n.6, p.569-574, 2002.

COLOMBO A.L. *et al.* Epidemiology of candidemia in Brazil: a nationwide sentinel surveillance of candidemia in eleven medical centers. **J Clin Microbiol**, São Paulo, v.44, n.8, p. 2816-2823, 2006.

COLOMBO, A.L., *et al.* Brazilian guidelines for the management of candidiasis - a joint meeting report of three medical societies: Sociedade Brasileira de Infectologia, Sociedade Paulista de Infectologia and Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. **Braz J Infect Dis**, São Paulo, v.7, n.3, p. 283-312, 2013.

DEAN, A.G; SULLIVAN, K.M; SOE, M.M. **OpenEpi**: Open Source Epidemiologic Statistics for Public Health. Versão. www.OpenEpi.com, updated 2013/04/06. Available at <http://www.openepi.com/v37/Menu/OE_Menu.htm>. Accessed 15 fev. 2014.

De PAUW, B.E, *et al.* Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. **Clin Infect Dis**, Nijmegen, v.46, n.12, p.1813-21, 2008.

De PAUW B.E.; VISCOLI, C. Managing invasive fungal infections: relying on clinical instincts or on a rational navigation system? **J Antimicrob Chemother**, Nijmegen, sl.66, p.155-158, 2011.

DIAS, M. F. Introdução à farmacovigilância. In: STORPIRTIS, S. (Org.). **Farmácia clínica e atenção farmacêutica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008. p.46-62.

DIMOPOULOS, G. *et al.* How to select an antifungal agent in critically ill patients. **J Crit Care**, Athens, v. 28, n.5, p.717-727, 2013.

DRUGDEX System: DRUGDEX® System (electronic version). Truven Health Analytics, Greenwood Village, Colorado, USA. Available at: <<http://www-micromedexsolutions.com.ez27.periodicos.capes.gov.br/>> Accessed 20 abr. 2015.

DRUG-REAX System: DRUG-REAX® System (electronic version). Truven Health Analytics, Greenwood Village, Colorado, USA. Available at:< <http://www-micromedexsolutions.com.ez27.periodicos.capes.gov.br/>> Accessed 20 abr. 2015.

EDWARDS, I. R.; ARONSON, J. K. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. **Lancet**, London, v.356, n.9237, p.1255-1259, 2000.

EGGER, S.S. *et al.* Drug interactions and adverse events associated with antimycotic drugs used for invasive aspergillosis in hematopoietic SCT. **Bone Marrow Transplant**, Basel, v. 45, n.7, p. 1197-1203, 2010.

EGGIMANN, P.; GARBINO, J.; PITTET, D. Epidemiology of Candida species infections in critically ill non-immunosuppressed patients. **Lancet Infect Dis**, Geneva, v.3, n.11, p.685-702, 2003.

EGUNSOLA, O. *et al.* Safety of fluconazole in paediatrics: a systematic review, **Eur J Clin Pharmacol**, Derby, v.69, n.6, p.1211-1221, 2013.

ELLIS, M. New dosing strategies for liposomal amphotericin B in high-risk patients. **Clin Microbiol Infect**, Al-Ain, v.14, sl.4, p.55-64, 2008.

ENOCH, D.A.; LUDLAM, H.A.; BROWN, N.M. Invasive fungal infections: a review of epidemiology and management options. **J. Med. Microbiol.**, Hills Road, v.55, n.7, p.809-818, 2006.

FISCHER, M.A. *et al.* The hepatotoxicity of antifungal medications in bone marrow transplant recipients. **Clin Infect Dis**, Boston, v. 41, n.3, p.301-307, 2005.

FORSTER, A. J. *et al.* The impact of adverse events in the intensive care unit on hospital mortality and length of stay. **BMC Health Serv. Res.**, Toronto, v.259, p.1-8, 2008.

GAREY, K.W. *et al.* Inadequacy of fluconazole dosing in patients with candidemia based on Infectious Diseases Society of America (IDSA) guidelines. **Pharmacoepidemiol Drug Saf.**, Houston, v.16, n.8, p.919-927, 2007.

GIROIS, S. B. F. *et al.* Adverse effects of antifungal therapies in invasive fungal infections: review and meta-analysis. **Eur J Clin Microbiol Infect Dis**, Lyon, v.25, n.2, p.138-149, 2006.

GORSKI, E. *et al.* Evaluation of hepatotoxicity with off-label oral-treatment doses of voriconazole for invasive fungal infections. **Antimicrob Agents Chemother**, Chicago, v.55, n.1, p.184-89, 2011.

GROSS, B.N. *et al.* Hospital use of systemic antifungal drugs: a multi-center surveillance update from Germany. **Infection.**, Freiburg, p.1-7, 2015.

GUBBINS, P.O.; HELDENBRAND, S. Clinically relevant drug interactions of current antifungal agents. **Mycoses**, Markham, v.53, n.2, p.95-113, 2010.

GUDLAUGSSON, O. *et al.* Attributable mortality of nosocomial candidemia, revisited. **Clin Infect Dis**, Iowa City, v.37, n.9, p.1172-1177, 2003.

HAMILL, R.J. Amphotericin B formulations: a comparative review of efficacy and toxicity. **Drugs**, Houston, v.73, n.9, p.919-934, 2013.

HARTWIG, S.C.; SIEGEL, J.; SCHNEIDER, P.J. Preventability and severity assessment in reporting adverse drug reactions. **Am J Hosp Pharm.**, Columbus, v.49, n.9, p.2229-2232, 1992.

HÉBERT, G. *et al.* Evaluating iatrogenic prescribing: Development of an oncology-focused trigger tool. **Eur J Cancer**, Paris, v.51, p.427-435, 2015.

HEGAZI, A.M. *et al.* Characteristics and risk factors of candidemia in pediatric intensive care unit of a tertiary care children's hospital in Egypt. **J Infect Dev Ctries**, Jeddah. v.8, n.5, p.624-634, 2014.

HUSAIN, S. *et al.* Opportunistic mycelial fungal infections in organ transplant recipients: emerging importance of non-Aspergillus mycelial fungi. **Clin Infect Dis**, Pittsburgh, v.37, n.2, p.221-229, 2003.

KARIMZADEH, I. *et al.* Role of diuretics and lipid formulations in the prevention of amphotericin B-induced nephrotoxicity. **Eur J Clin Pharmacol**, Tehran, v.69, n.7, p.1351-1368, 2013.

KLEIN, C.H.; BLOCH, K.V. Estudos seccionais. In: MEDRONHO, R.A. **Epidemiologia**. São Paulo: Atheneu, 2009. p.193-219.

LEWIS, R.E. Current concepts in antifungal pharmacology. **Mayo Clin Proc**, Houston, v. 86, n. 8, p.805-817, 2011.

LÓPEZ-MEDRANO, F. *et al.* A non-compulsory stewardship programme for the management of antifungals in a university-affiliated hospital. **Clin Microbiol Infect**, Madrid, v.19, n.1, p.56-61, 2013.

LORTHOLARY, O. *et al.* A multicentre pharmacoepidemiological study of therapeutic practices in invasive fungal infections in France during 1998-1999. **J.Antimicrob. Chemother**, Paris, v. 54, n.2, p. 456-464, 2004.

LUIZ, R.R.; MAGNANINI, M.M.F. O tamanho da amostra em investigações epidemiológicas. In: MEDRONHO, R.A. **Epidemiologia**. São Paulo: Atheneu, 2009. p. 415-427.

MAERTENS, J. *et al.* European guidelines for antifungal management in leukemia and hematopoietic stem cell transplant recipients: summary of the ECIL 3-2009 update. **Bone Marrow Transplant**, Leuven, v.46, n.5, p.709-718, 2011.

MAERTENS, J.; VREBOS, M.; BOOGAERTS, M. Assessing risk factors for systemic fungal infections. **Eur J Cancer Care (Engl)**, v.10, n.1, p.56-62, 2001.

MARR, K.A. *et al.* Epidemiology and outcome of mould infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. **Clin Infect Dis**, Seattle, v.34, n.7, p.909-917, 2002.

MARTINEZ, R. An update on the use of antifungal agents. **J. bras. pneumol.**, São Paulo, v. 32, n.5, p. 449-60, 2006.

MEERSSEMAN, W. *et al.* Invasive aspergillosis in critically ill patients without malignancy. **Am J Respir Crit Care Med**, Leuven, v.170, n.6, p.621-625, 2004.

MEHTA, R.L. *et al.* Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve

outcomes in acute kidney injury. **Crit Care**, San Diego, v.11, n.2, r.31, p.1-8, 2007.

MENEZES DE PÁDUA, C.A. Aspectos conceituais e abordagens metodológicas em farmacoepidemiologia. In: ACURCIO, F.A. (org.). **Medicamentos: Políticas, Assistência Farmacêutica, Farmacoepidemiologia e Farmacoeconomia**. Belo Horizonte: Coopmed, 2013. p.88-99.

METZKE, B. *et al.* Use of systemic antifungals in daily clinical practice in the haematology and oncology setting: results of a prospective observational analysis. **Pharmacoepidemiol Drug Saf**, Freiburg, v.21, n.9, p.953-963, 2012.

MICALLEF, C. *et al.* Introduction of an antifungal stewardship programme targeting high-cost antifungals at a tertiary hospital in Cambridge, England. **J Antimicrob Chemother**, Cambridge, v.70, n.6, p.1908-1911, 2015.

MIKOLAJEWSKA, A.; SCHWARTZ, S.; RUHNKE, M. Antifungal treatment strategies in patients with haematological diseases or cancer: from prophylaxis to empirical, pre-emptive and targeted therapy. **Mycoses**, Berlin, v.55, n.1, p.2-16, 2012.

MONDAIN, V. *et al.* A 6-year antifungal stewardship programme in a teaching hospital. **Infection**, Nice, v.41, n.3, p.621-628, 2013.

MONTAGNA, M.T. *et al.* Epidemiology of invasive fungal infections in the intensive care unit: results of a multicenter Italian survey (AURORA Project). **Infection**, Bari, v.41, n.3, p.645-653, 2013.

MORACE, G.; BORGHI, E. Fungal infections in ICU patients: epidemiology and the role of diagnostics. **Minerva Anestesiol**, Milan, v.76, n.11, p.950-956, 2010.

MORIMOTO, T. *et al.* Adverse drug events and medication errors: detection and classification methods. **Qual Saf Health Care**, Boston, v.13, n.4, p.306-314, 2004.

MUÑOZ, P. *et al.* Poor compliance with antifungal drug use guidelines by transplant physicians: a framework for educational guidelines and an international consensus on patient safety. **Clin Transplant**, Madrid, v.26, n.1, p.87-96, 2012.

MUSKETT, H. *et al.* Risk factors for invasive fungal disease in critically ill adult patients: a systematic review. **Critical Care**, v.15, n.287, 2011.

NARANJO, C.A. *et al.* A method for estimating the probability of adverse drug

reactions. **Clin Pharmacol Ther**, Toronto, v.30, n.2, p.239-245, 1981.

NAUGHTON CA. Drug-Induced nephrotoxicity. **Am Fam Physician**, Fargo, v.78, n.6, p.743-50, 2008.

NIVOIX, Y. *et al.* Adherence to recommendations for the use of antifungal agents in a tertiary care hospital. **J Antimicrob Chemother**, Strasbourg, v.67, n.10, p.2506-2513, 2012.

OLIVEIRA, F.M.; SEVERO, L.C. Micoses. In: VERONESI, R. **Tratado de infectologia**. 4ed. São Paulo: Atheneu, 2009. p.1415-1430.

OSTROSKY-ZEICHNER L. Invasive mycoses: diagnostic challenges. **Am J Med**, Houston, v.125, sl.1, p.14-24, 2012.

OTERO, M.J.; DOMÍNGUEZ-GIL, A. Acontecimientos adversos por medicamentos: una patología emergente. **Farm. Hosp.**, Madrid, v.24, n.4, p.258-266, 2000.

PAPPAS, P.G. *et al.* Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. **Clinical Infectious Diseases**, Birmingham, v.48, n.5, p.503-535, 2009.

PERFECT, J.R. *et al.* Clinical Practice Guidelines for the Management of Cryptococcal Disease: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. **Clin Infect Dis**, Durham, v.50, p.291-322, 2010.

PFALLER, M.A.; PAPPAS, P.G.; WINGARD, J.R. Invasive Fungal Pathogens: Current Epidemiological Trends. **Clin Infect Dis**, Iowa City, v.43, sl.1, p.S3-S14, 2006.

PFALLER, M.A.; DIEKEMA, D.J. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. **Clin Microbiol Rev**, Iowa City, v.20, n.1, p.133-63, 2007.

RAMÍREZ, E. *et al.* Use of antifungal agents in a pediatric and adult high-risk areas. **Eur J Clin Microbiol Infect Dis**, Madrid, v.31, n.3, p.337-347, 2012.

RICHARDSON, M.D. Changing patterns and trends in systemic fungal infections. **J Antimicrob Chemother**, Helsinki, v.56, sl.1, p.i5-i11, 2005.

SALCI, T.P. *et al.* Utilization of fluconazole in an intensive care unit at a university hospital in Brazil. **Int J Clin Pharm**, Maringá, v.35, n.2, p.176-180, 2013.

SÁNCHEZ O.D.; COLLADO, C.I. Interacciones farmacológicas de los antibióticos y antifúngicos. In: BRUMOS, L.G (org). **Introducción a las interacciones farmacológicas**. 1 ed. Palma de Marloca: Sociedad Espanola de Farmacia Hospitalaria, 2012. p.246-255.

SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE – Datasus: Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde CNESnet. Disponível em: http://cnes.datasus.gov.br/Exibe_Ficha_Estabelecimento.asp?VCo_Unidade=3106200027049. Acesso em: 18 jan. 2014.

SCHETZ, M. *et al.* Drug-induced acute kidney injury. **Curr Opin Crit Care**, Gasthuisberg, v.11, n.6, p.555-565, 2005.

SCHNEIDER, T. *et al.* Pre-emptive diagnosis and treatment of fungal infections-evaluation of a single-centre policy. **Clin Microbiol Infect**, Kaohsiung, v.18, n.2, p.189-194, 2012.

SIQUEIRA, A.L. Planejamento de estudos na área da saúde. In: ____ **Estatística na área da saúde: conceitos, metodologia, aplicações e prática computacional**. Belo Horizonte: Coopmed, 2011.p.44.

SMITH, K. M. *et al.* Prevalence and characteristics of adverse drug reactions in neurosurgical intensive care patients. **Neurosurgery**, Lexington, v.58, n.3, p.426-433, 2006.

STEVENS, D.L. *et al.* Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Skin and Soft-Tissue Infections. **Clin Infect Dis**, Boise, v.41, p.1373-406, 2005.

STROM, B.L. Pharmacoepidemiology. 3ed. Chinchester: John Wiley & Sons, 2000. 874p.

SUTEPVARNON, A. *et al.* Inappropriate use of antifungal medications in a tertiary care center in Thailand: a prospective study. **Infection Control and Hospital Epidemiology**, Pratumthani, v.29, n.4, p.370-373, 2008.

TEJADA CIFUENTES, F. Hepatotoxicidad por Fármacos. **Rev Clin Med Fam**, Albacete, v.3, n.3, p.177-191, 2010.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS. Serviço de Controle de Infecção Hospitalar. **Guia de utilização de antimicrobianos e recomendações para prevenção de infecções relacionadas à assistência à saúde**. 2 ed. Belo Horizonte: 2012.

VALERIO, M. *et al.* Antifungal stewardship in a tertiary-care institution: a bedside intervention. **Clin Microbiol Infect**, Madrid, pii: S1198-743, 2015.

VINCENT, J.L. *et al.* International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. **JAMA**, Brussels, v.302, n.21, p.2323-2329, 2009.

VONBACH, P. *et al.* Evaluation of frequently used drug interaction screening programs. **Pharm World Sci**, Baden, v.30, n.4, p.367-374, 2008.

WADE, R.L. *et al.* Nephrotoxicity and other adverse events among inpatients receiving liposomal amphotericin B or amphotericin B lipid complex. **Diagn Microbiol Infect Dis**, Culver City, v.76, n.3, p.361-367, 2013.

WADE, R. L. *et al.* Comparison of Adverse Events and Hospital Length of Stay Associated With Various Amphotericin B Formulations. **P T**, Culver City, v.38, n.5, p.278-287, 2013.

WALSH, T.J. *et al.* Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. **Clin Infect Dis**, Bethesda, v.46, n.3, p.327-360, 2008.

WANG, J.L. *et al.* Systematic review and meta-analysis of the tolerability and hepatotoxicity of antifungals in empirical and definitive therapy for invasive fungal infection. **Antimicrob Agents Chemother**, Kaohsiung, v.54, n.6, p.2409-2419, 2010.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). ATC/DDD Index 2015. Available at: <http://www.whocc.no/atc/atc_ddd_index/> Accessed: 20 fev. 2014.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Pharmacovigilance and safety of medicines. **The World Medicines Situation 2011**. Geneva, 2011. Available at: <<http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s18771en/s18771en.pdf>. > Accessed: 01 fev. 2014.

YANG, Z.T. *et al.* Epidemiology, species distribution and outcome of nosocomial *Candida* spp. bloodstream infection in Shanghai. **BMC Infect Dis**, Shanghai, v.6, n.14, p.241, 2014.

ZARB, P. *et al.* Antifungal therapy in European hospitals: data from the ESAC point-prevalence surveys 2008 and 2009. **Clin Microbiol Infect**, Malta, v.18, n.10, p.E389-395, 2012.

ZARAGOZA, R. *et al.* Multidisciplinary approach to the treatment of invasive fungal infections in adult patients. Prophylaxis, empirical, preemptive or targeted therapy, which is the best in the different hosts? **Ther Clin Risk Manag**, Valencia, v.4, n.6, p.1261-1280, 2008.

ZILBERBERG, M.D. *et al.* Inappropriate empiric antifungal therapy for candidemia in the ICU and hospital resource utilization: a retrospective cohort study. **BMC Infect Dis**, Goshen, v.3, n.10, p.150, 2010.

APÊNDICES

APÊNDICE A

APÊNDICE A - INSTRUMENTO PARA OPERACIONALIZAÇÃO DA COLETA DE DADOS

Ficha nº _____ Número na pesquisa:

CARACTERIZAÇÃO DEMOGRÁFICA E CLÍNICA	
CARACTERÍSTICAS GERAIS DO PACIENTE	
Iniciais do Paciente: _____ Número do Prontuário: _____	
Sexo: 1() Feminino 2() Masculino 3() Não Identificado	
Idade: _____ (em anos, se maior que 1ano) e _____ dias (se RN ou lactentes)	
Tempo de permanência em dias: _____	
Unidade de Internação de origem: 1() Clínica médica 2() Clínica Pediátrica 3() Neonatologia 4() Clínica cirúrgica 5() Clínica Cirúrgica Pediátrica 6() Terapia Intensiva 7() Terapia Intensiva Pediátrica 8() Onco-hematologia 9() Onco- Hematologia Pediátrica 10() Transplantes de órgãos sólidos 11() Transplante de Medula Óssea 12() Oftalmologia 13() Outras	
CID do Diagnóstico Principal: _____ Descrição: _____	
Comorbidades: Doença hepática 1() Sim 2() Não Doença renal 1() Sim 2() Não Doença respiratória 1() Sim 2() Não	
Desfecho da internação 1() Alta 2() Óbito	
FATORES PREDISPOENTES À INFECÇÃO FÚNGICA	
Neutropenia - < 500 células /mm ³ por mais de 10 dias	1() Sim 2() Não
Transplante de medula óssea alogênico	1() Sim 2() Não
Transplante de órgãos sólidos	1() Sim 2() Não
Uso Prolongado de corticosteróides (Se Aspergilose ver especificidade)	1() Sim 2() Não
Uso de imunossupressores de célula T últimos 90 dias	1() Sim 2() Não
Imunodeficiência Grave (Doença granulomatosa crônica, Imunodef. grave combinada)	1() Sim 2() Não
Uso de terapia antineoplásica	1() Sim 2() Não
AIDS	1() Sim 2() Não
Grande procedimento cirúrgico recente	1() Sim 2() Não
Diabetes <i>mellitus</i>	1() Sim 2() Não
Nutrição parenteral	1() Sim 2() Não
Doença neoplásica	1() Sim 2() Não
Doença hematológica maligna	1() Sim 2() Não
Cateter venoso central	1() Sim 2() Não
Cateter vesical	1() Sim 2() Não
Ventilação mecânica	1() Sim 2() Não
Infecção fúngica prévia	1() Sim 2() Não
Uso recente ou atual de antibacteriano	1() Sim 2() Não
Terapia renal substitutiva	1() Sim 2() Não
Mucosite	1() Sim 2() Não
Sepse	1() Sim 2() Não
Desnutrição	1() Sim 2() Não
Permanência prolongada em terapia intensiva (>5 dias)	1() Sim 2() Não

DIAGNÓSTICO DA INFECÇÃO FÚNGICA			
INFECÇÃO FÚNGICA 1			
Infecção/Tipo 1()Aspergilose 2()Candidíase 3()Fusariose 4()Cryptococose 5()Outras			
Testes laboratoriais Diretos			
Anatomo patológico	1()Sim 2()Não	Resultado 1()Positivo 2()Negativo 99() Não se aplica	
Microscopia	1()Sim 2()Não	Resultado 1()Positivo 2()Negativo 99() Não se aplica	
Cultura	1()Sim 2()Não	Resultado 1()Positivo 2()Negativo 99() Não se aplica	
Indiretos			
Exame de imagem	1()Sim 2()Não	Resultado 1()Positivo 2()Negativo 99() Não se aplica	
Agente etiológico: ()Código _____ 98()Não identificado 99()Não se aplica			
Localização da infecção: 1()Sangue 2()Sistema urinário 3()Sistema Nervoso Central 4()Pulmão 5()Pele/Mucosas 6()Seios paranasais 7()Olho 8()Trato genital 9()Trato oral/digestivo 10()Ossos/articulações 11()Intrabdominal 12()Cardiovascular 13()Meninges 14()Outros 15()Não identificado 99()Não se aplica			

INFECÇÃO FÚNGICA 2			
Infecção/Tipo 1()Aspergilose 2()Candidíase 3()Fusariose 4()Cryptococose 5()Outras			
Testes laboratoriais Diretos			
Anatomo patológico	1()Sim 2()Não	Resultado 1()Positivo 2()Negativo 99() Não se aplica	
Microscopia	1()Sim 2()Não	Resultado 1()Positivo 2()Negativo 99() Não se aplica	
Cultura	1()Sim 2()Não	Resultado 1()Positivo 2()Negativo 99() Não se aplica	
Indiretos			
Exame de imagem	1()Sim 2()Não	Resultado 1()Positivo 2()Negativo 99() Não se aplica	
Agente etiológico: ()Código _____ 98()Não identificado 99()Não se aplica			
Localização da infecção: 1()Sangue 2()Sistema urinário 3()Sistema Nervoso Central 4()Pulmão 5()Pele/Mucosas 6()Seios paranasais 7()Olho 8()Trato genital 9()Trato oral/digestivo 10()Ossos/articulações 11()Intrabdominal 12()Cardiovascular 13()Meninges 14()Outros 15()Não identificado 99()Não se aplica			

INFECÇÃO FÚNGICA 3			
Infecção/Tipo 1()Aspergilose 2()Candidíase 3()Fusariose 4()Cryptococose 5()Outras			
Testes laboratoriais Diretos			
Anatomo patológico	1()Sim 2()Não	Resultado 1()Positivo 2()Negativo 99() Não se aplica	
Microscopia	1()Sim 2()Não	Resultado 1()Positivo 2()Negativo 99() Não se aplica	
Cultura	1()Sim 2()Não	Resultado 1()Positivo 2()Negativo 99() Não se aplica	
Indiretos			
Exame de imagem	1()Sim 2()Não	Resultado 1()Positivo 2()Negativo 99() Não se aplica	
Agente etiológico: ()Código _____ 98()Não identificado 99()Não se aplica			
Localização da infecção: 1()Sangue 2()Sistema urinário 3()Sistema Nervoso Central 4()Pulmão 5()Pele/Mucosas 6()Seios paranasais 7()Olho 8()Trato genital 9()Trato oral/digestivo 10()Ossos/articulações 11()Intrabdominal 12()Cardiovascular 13()Meninges 14()Outros 15()Não identificado 99()Não se aplica			

INFECÇÃO FÚNGICA 4			
Infecção/Tipo 1()Aspergilose 2()Candidíase 3()Fusariose 4()Cryptococose 5()Outras			
Testes laboratoriais Diretos			
Anatomo patológico	1()Sim 2()Não	Resultado 1()Positivo 2()Negativo 99() Não se aplica	
Microscopia	1()Sim 2()Não	Resultado 1()Positivo 2()Negativo 99() Não se aplica	
Cultura	1()Sim 2()Não	Resultado 1()Positivo 2()Negativo 99() Não se aplica	
Indiretos			
Exame de imagem	1()Sim 2()Não	Resultado 1()Positivo 2()Negativo 99() Não se aplica	
Agente etiológico: ()Código _____ 98()Não identificado 99()Não se aplica			
Localização da infecção: 1()Sangue 2()Sistema urinário 3()Sistema Nervoso Central 4()Pulmão 5()Pele/Mucosas 6()Seios paranasais 7()Olho 8()Trato genital 9()Trato oral/digestivo 10()Ossos/articulações 11()Intrabdominal 12()Cardiovascular 13()Meninges 14()Outros 15()Não identificado 99()Não se aplica			

CARACTERIZAÇÃO DA TERAPIA ANTIFÚNGICA**ANTIFÚNGICO 1** _____

Via: 1()parenteral 2()oral 3()nasogástrica 4()nasoentérica 5()ostomias 6()pulmonar 7()outras

Tempo de utilização do antifúngico em dias: _____

Estratégia da terapia antifúngica 1:

1()Alvo 2()Preemptiva 3()Profilática 4()Empírica

Utilizou associação de antifúngicos concomitante: 1()Sim 2()Não

Uso concomitante de fármaco nefrotóxico: 1()Sim 2()Não

Uso concomitante de fármaco hepatotóxico 1()Sim 2()Não

ANTIFÚNGICO 2 _____

99()Não se aplica

Via: 1()parenteral 2()oral 3()nasogástrica 4()nasoentérica 5()ostomias 6()pulmonar 7()outras

Tempo de utilização do antifúngico em dias: _____

Estratégia da terapia antifúngica 2:

1()Alvo 2()Preemptiva 3()Profilática 4()Empírica

Utilizou associação de antifúngicos concomitante: 1()Sim 2()Não

Uso concomitante de fármaco nefrotóxico: 1()Sim 2()Não

Uso concomitante de fármaco hepatotóxico 1()Sim 2()Não

ANTIFÚNGICO 3 _____

99()Não se aplica

Via: 1()parenteral 2()oral 3()nasogástrica 4()nasoentérica 5()ostomias 6()pulmonar 7()outras

Tempo de utilização do antifúngico em dias: _____

Estratégia da terapia antifúngica 3:

1()Alvo 2()Preemptiva 3()Profilática 4()Empírica

Utilizou associação de antifúngicos concomitante: 1()Sim 2()Não

Uso concomitante de fármaco nefrotóxico: 1()Sim 2()Não

Uso concomitante de fármaco hepatotóxico 1()Sim 2()Não

ANTIFÚNGICO 4 _____

99()Não se aplica

Via: 1()parenteral 2()oral 3()nasogástrica 4()nasoentérica 5()ostomias 6()pulmonar 7()outras

Tempo de utilização do antifúngico em dias: _____

Estratégia da terapia antifúngica 4:

1()Alvo 2()Preemptiva 3()Profilática 4()Empírica

Utilizou associação de antifúngicos concomitante: 1()Sim 2()Não

Uso concomitante de fármaco nefrotóxico: 1()Sim 2()Não

Uso concomitante de fármaco hepatotóxico 1()Sim 2()Não

ANTIFÚNGICO 5 _____

99()Não se aplica

Via: 1()parenteral 2()oral 3()nasogástrica 4()nasoentérica 5()ostomias 6()pulmonar 7()outras

Tempo de utilização do antifúngico em dias: _____

Estratégia da terapia antifúngica 5:

1()Alvo 2()Preemptiva 3()Profilática 4()Empírica

Utilizou associação de antifúngicos concomitante: 1()Sim 2()Não

Uso concomitante de fármaco nefrotóxico: 1()Sim 2()Não

Uso concomitante de fármaco hepatotóxico 1()Sim 2()Não

ADESÃO AO PROTOCOLO				
ANTIFÚNGICO 1 _____				
Indicação segundo protocolo IDSA	1()Apropriada	2()Discutível	3()Inapropriada	
Dose segundo protocolo do IDSA	1()Apropriada	2()Discutível	3()Inapropriada	
Interação clinicamente significativa	1()Apropriada	2()Discutível	3()Inapropriada	99()Não se aplica
Adesão ao protocolo: 1() Apropriada 2 () Discutível 3()Inapropriada				
ANTIFÚNGICO 2 _____ 99()Não se aplica				
Indicação segundo protocolo IDSA	1()Apropriada	2()Discutível	3()Inapropriada	
Dose segundo protocolo do IDSA	1()Apropriada	2()Discutível	3()Inapropriada	
Interação clinicamente significativa	1()Apropriada	2()Discutível	3()Inapropriada	99()Não se aplica
Adesão ao protocolo: 1() Apropriada 2 () Discutível 3()Inapropriada				
ANTIFÚNGICO 3 _____ 99()Não se aplica				
Indicação segundo protocolo IDSA	1()Apropriada	2()Discutível	3()Inapropriada	
Dose segundo protocolo do IDSA	1()Apropriada	2()Discutível	3()Inapropriada	
Interação clinicamente significativa	1()Apropriada	2()Discutível	3()Inapropriada	99()Não se aplica
Adesão ao protocolo: 1() Apropriada 2 () Discutível 3()Inapropriada				
ANTIFÚNGICO 4 _____ 99()Não se aplica				
Indicação segundo protocolo IDSA	1()Apropriada	2()Discutível	3()Inapropriada	
Dose segundo protocolo do IDSA	1()Apropriada	2()Discutível	3()Inapropriada	
Interação clinicamente significativa	1()Apropriada	2()Discutível	3()Inapropriada	99()Não se aplica
Adesão ao protocolo: () Apropriada 2 () Discutível 3()Inapropriada				
ANTIFÚNGICO 5 _____ 99()Não se aplica				
Indicação segundo protocolo IDSA	1()Apropriada	2()Discutível	3()Inapropriada	
Dose segundo protocolo do IDSA	1()Apropriada	2()Discutível	3()Inapropriada	
Interação clinicamente significativa	1()Apropriada	2()Discutível	3()Inapropriada	99()Não se aplica
Adesão ao protocolo: () Apropriada 2 () Discutível 3()Inapropriada				
SEGURANÇA DA TERAPIA ANTIFÚNGICA				
INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA ENVOLVENDO ANTIFÚNGICO				
Interação medicamentosa: 1 () Sim () Não - –Selecionar NÃO SE APLICA as variáveis de interação				
Número de medicamentos utilizados concomitantemente ao antifúngico 1: _____				
Número de medicamentos utilizados concomitantemente ao antifúngico 2: _____ 99() Não se aplica				
Número de medicamentos utilizados concomitantemente ao antifúngico 3: _____ 99() Não se aplica				
Número de medicamentos utilizados concomitantemente ao antifúngico 4: _____ 99() Não se aplica				
Número de medicamentos utilizados concomitantemente ao antifúngico 5: _____ 99() Não se aplica				
Número total de interações: _____				

INTERAÇÕES ENVOLVENDO ANTIFÚNGICOS			
	Medicamento 1	Medicamento 2	
1			() 99 Não se aplica
2			() 99 Não se aplica
3			() 99 Não se aplica
4			() 99 Não se aplica
5			() 99 Não se aplica
6			() 99 Não se aplica
7			() 99 Não se aplica
8			() 99 Não se aplica
9			() 99 Não se aplica
10			() 99 Não se aplica
11			() 99 Não se aplica
12			() 99 Não se aplica
13			() 99 Não se aplica
14			() 99 Não se aplica
15			() 99 Não se aplica
16			() 99 Não se aplica
17			() 99 Não se aplica
18			() 99 Não se aplica
19			() 99 Não se aplica
20			() 99 Não se aplica

REAÇÃO ADVERSA A MEDICAMENTO ENVOLVENDO ANTIFÚNGICOS	
Ocorreu reação adversa:	
1() Sim	
2() Não –Selecionar NÃO SE APLICA em todas as variáveis da seção tipo de RAM	
Tipo de reação adversa / medicamento envolvido	
1. _____ 99() Não se aplica Causalidade: 1() Definida 2() Provável 3() Possível 99() Não se aplica Gravidade: 1() Leve 2() Moderada 3() Grave 4() Letal 99() Não se aplica Resultante de interação medicamentosa: 1() Sim 2() Não 99() Não se aplica	
2. _____ 99() Não se aplica Causalidade: 1() Definida 2() Provável 3() Possível 99() Não se aplica Gravidade: 1() Leve 2() Moderada 3() Grave 4() Letal 99() Não se aplica Resultante de interação medicamentosa: 1() Sim 2() Não 99() Não se aplica	
3. _____ 99() Não se aplica Causalidade: 1() Definida 2() Provável 3() Possível 99() Não se aplica Gravidade: 1() Leve 2() Moderada 3() Grave 4() Letal 99() Não se aplica Resultante de interação medicamentosa: 1() Sim 2() Não 99() Não se aplica	
4. _____ 99() Não se aplica Causalidade: 1() Definida 2() Provável 3() Possível 99() Não se aplica ca Gravidade: 1() Leve 2() Moderada 3() Grave 4() Letal 99() Não se aplica Resultante de interação medicamentosa: 1() Sim 2() Não 99() Não se aplica	
5. _____ 99() Não se aplica Causalidade: 1() Definida 2() Provável 3() Possível 99() Não se aplica Gravidade: 1() Leve 2() Moderada 3() Grave 4() Letal 99() Não se aplica Resultante de interação medicamentosa: 1() Sim 2() Não 99() Não se aplica	

APÊNDICE B

APÊNDICE B - INSTRUMENTO PARA A AVALIAÇÃO DAS REAÇÕES ADVERSAS

Ficha nº: _____		Número na pesquisa: _____	
Informações Gerais			
Peso: _____ kg		Altura: _____ cm	
História Clínica			
Motivos da internação:			
Doença de base:			
Fator que desencadeou o início do uso de antifúngico:			
Presença de insuficiências orgânicas: ☐ Hepática ☐ Renal ☐ Pancreática ☐ Imunossupressão ☐ Diabetes ☐ Alergias			
Relato de história previa de problemas relacionados ao uso de medicamentos antifúngicos nos últimos 12 meses: ☐ Sim ☐ Não Qual?			
História Clínica Progressiva:			
Continua ()			
Resumo da Evolução Clínica Hospitalar e Hipóteses Diagnósticas			
Datas	Relatos		
Continua ()			

Farmacoterapia					
Medicamento de uso domiciliar : informar dose apenas para Sinvastatina e AAS					
Terapia antifúngica					
Medicamento	Dose Ataque /manutenção	Via	Intervalo	Início	Término
Medicamentos utilizados na internação antes da terapia antifúngica					
Medicamentos utilizados na internação após suspensão da terapia antifúngica (7dias após)					
Observações:					

Medicamentos utilizados concomitantemente com a terapia antifúngica na internação

[illegible]

Continua ()

ALGORITMO DE NARANJO			
PERGUNTA	SIM	NÃO	NÃO SABE
Existem relatos conclusivos sobre esta reação? (Descrito na literatura)	1	0	0
A reação apareceu após administração do fármaco suspeito?	2	-1	0
A reação desapareceu quando o fármaco foi suspenso ou quando um antagonista específico foi administrado?	1	0	0
A reação reapareceu quando o fármaco foi readministrado?	2	-1	0
Existem causas alternativas que poderiam ter causado essa reação?	-1	2	0
A reação reapareceu com a introdução de um placebo?	-1	1	0
O fármaco foi detectado no sangue ou outros fluidos biológicos em concentrações tóxicas?	1	0	0
A reação aumentou com dose maior ou diminuiu quando foi reduzida a dose?	1	0	0
O paciente tem história de reação semelhante com o mesmo fármaco ou similar em alguma exposição prévia?	1	0	0
A reação adversa foi confirmada por qualquer evidência objetiva?	1	0	0

Causalidade	Pontuação	Observações
Definida	≥ 9	
Provável	5 - 8	
Possível	1 - 4	
Duvidosa / improvável	≤ 0	

Terminologia da RAM	Gravidade*	Causalidade***

* L= leve; M= moderada; G= grave; O= óbito ** P= plausível; I= implausível*** D= definida; Pr= provável; Po= possível; I= improvável ou duvidosa (de acordo com o algoritmo de Naranjo)

ANEXOS

ANEXO A**Folha de aprovação no Comitê de Ética em Pesquisa**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP**

Projeto: CAAE – 29513614.3.0000.5149

**Interessado(a): Prof. Adriano Max Moreira Reis
Departamento de Produtos Farmacêuticos
Faculdade de Farmácia- UFMG**

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 16 de abril de 2014, o projeto de pesquisa intitulado **"Farmacoterapia antifúngica sistêmica em um hospital de ensino: estudo de utilização e segurança"**.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.


**Profa. Maria Teresa Marques Amaral
Coordenadora do COEP-UFMG**

ANEXO B

Comprovante de submissão do artigo à revista científica

OXFORD
UNIVERSITY PRESS

Journal of Antimicrobial Chemotherapy

Adverse drug reactions in patients receiving systemic antifungal therapy at a high-complexity hospital

Journal:	<i>Journal of Antimicrobial Chemotherapy</i>
Manuscript ID:	JAC-2015-0935
Manuscript Type:	Original Article
Date Submitted by the Author:	09-Jun-2015
Complete List of Authors:	de Souza, Maria Clara; Universidade Federal de Minas Gerais, Hospital das Clínicas dos Santos, Andreza; Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Farmácia Reis, Adriano Max; Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Farmácia
Keywords:	Antifungal therapy, antifungal agents, adverse drug reaction, drug interaction, Drug utilization

SCHOLARONE™
Manuscripts