

Uso de antibióticos por idosos hospitalizados e alteração na creatinina sérica

Fabiane Cristina Costa*
Matheus Araújo Assis Viudes**
Josiane Moreira da Costa***

126

Resumo

O rápido crescimento da população idosa, associado a maior expectativa de vida, está associado à maior prevalência de Doenças Crônicas Não Transmissíveis, tais como as do aparelho cardiovascular, renal e neoplasias. Grande parcela dessas patologias demanda hospitalização e seus agravos requerem o uso de antibióticos (ATB), cujo uso indiscriminado pode levar à Injúria Renal Aguda (IRA), que possui como um de seus marcadores a creatinina sérica. Portanto, o presente trabalho objetivou avaliar alterações na creatinina sérica de idosos hospitalizados submetidos à antibioticoterapia em um hospital de ensino. Trata-se de um estudo transversal onde foram identificados pacientes acima de 60 anos em um intervalo de 6 meses e que fizeram uso de ATB, bem como tiveram mensuração de sua creatinina sérica. Considerou-se as variáveis idade, gênero, tempo de internação e de utilização dos ATB, assim como valores da creatinina sérica antes e após antibioticoterapia. Um total de 796 pacientes participou do estudo, sendo 51,4% (409) do sexo masculino. A idade variou de 60 a 109 anos, com média de 74,9 (\pm 9,6). Identificou-se que tempo de internação e de uso de ATB são variáveis que interferiram na elevação da creatinina devido à antibioticoterapia, que fora observada em 75,5% dos pacientes. Os achados levam à reflexão acerca de uma possível prescrição indiscriminada de antimicrobianos e ou necessidade de implementação de estratégias que previnam a IRA em idosos.

Palavras-chave: Idoso; Antibacterianos; Prescrições; Creatinina; Insuficiência Renal.

INTRODUÇÃO

O envelhecimento populacional é um fenômeno de amplitude global previsto pela Organização Mundial de Saúde (OMS). Nesse fenômeno, o rápido crescimento da população idosa ocasiona um importante impacto nos sistemas de saúde devido à uma maior necessidade de utilização dos serviços. Nesse contexto, destaca-se o aumento dos problemas crônicos e agudos de saúde nesse subgrupo populacional, o que pode predispor os pacientes a um maior consumo de medicamentos, inclusive

os antibióticos (ATB)¹⁻².

Em relação aos ATB, esses são utilizados em cerca de 40% dos pacientes hospitalizados para fins terapêuticos e profiláticos³. Apesar de seus benefícios, esses medicamentos, quando utilizados de forma indiscriminada, podem ser nocivos à saúde do indivíduo e da comunidade, como por exemplo, favorecendo o surgimento de resistência bacteriana⁴.

Dentre as principais consequências negativas do uso de ATB, destaca-se a Injúria Renal

DOI: 10.15343/0104-7809.202044126133

* Universidade Federal de São João del-Rei - UFSJ. São João del-Rei/MG, Brasil

** Universidade Federal de Juiz de Fora - UFJF. Juiz de Fora/ MG, Brasil

*** Faculdade de Farmácia - Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte/MG, Brasil

E-mail: fabicristinacosta@hotmail.com

Aguda (IRA), em que a perda de função do órgão é refletida por meio dos níveis séricos de creatinina, além de outros parâmetros clínicos e laboratoriais⁵. . Dentre os biomarcadores disponíveis para identificação da IRA, destaca-se a ampla aplicabilidade e uso da creatinina na prática clínica, por ser um parâmetro quantitativo de função renal consagrado na literatura, além de seu baixo custo⁴.

Entende-se que as complicações relacionadas ao funcionamento renal decorrentes do uso de ATB são ainda mais significativas nos idosos, ao considerar a polifarmácia ao qual usualmente estão sujeitos, bem como as alterações fisiológicas inerentes à senescência⁶. Isso evidencia maior necessidade de acompanhamento e implementação de estratégias de prevenção aos eventuais malefícios decorrentes do uso desses fármacos nesse perfil populacional⁷.

Diante de tal contexto, o presente estudo objetivou avaliar alterações na creatinina sérica de idosos hospitalizados submetidos à antibioticoterapia em um hospital de ensino.

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo transversal, com coleta de dados no período entre 1 janeiro à 31 julho de 2014, por meio do qual identificou-se pacientes idosos em uso de ATB e os respectivos valores de creatinina sérica antes e durante a antibioticoterapia. O estudo foi desenvolvido em um hospital de ensino de grande porte, inserido na rede municipal de saúde de Belo Horizonte, Minas Gerais.

Foram identificados, por meio de geração de relatórios do sistema informatizado da instituição, todos os pacientes acima de 60 anos que estiveram internados no período em estudo, que fizeram uso de ATB e que realizaram exame

de mensuração de creatinina sérica.

Os relatórios continham registros do laboratório de análises clínicas do hospital e do prontuário eletrônico. Os dados foram registrados no programa Microsoft Excel 97-2003® para compilação, seguido de realização de análise estatística univariada.

Foram consideradas as variáveis: idade, gênero, tempo de internação, tempo de utilização dos ATB, ATB em uso e os valores da mensuração da creatinina sérica antes e após o início do uso dos ATB. Para identificação da variação na creatinina, optou-se por utilizar o maior valor de mensuração sérica após o início do uso do ATB, e compará-lo ao valor de mensuração da creatinina 24 horas antes do início do uso.

Inicialmente, obteve-se um banco de dados com 1247 pacientes. Desses, 451 foram considerados não elegíveis por apresentarem um único exame de creatinina, inviabilizando a comparação proposta pelo trabalho.

A partir dessa análise, realizou-se a subdivisão dos grupos dos pacientes de acordo com o aumento da creatinina identificado, considerando-se variações significativas a cada 0,2 mg/dL. Para a realização da análise estatística utilizou-se o teste *t de Student* para amostras independentes na comparação entre dois grupos de pacientes quanto às variáveis contínuas. O teste Qui-quadrado foi utilizado na avaliação da associação entre duas variáveis categóricas. Todos os resultados foram considerados significativos para uma probabilidade de significância inferior a 5% ($p < 0,05$), tendo 95% de confiança nas conclusões apresentadas. Neste estudo foram apresentadas as medidas descritivas Porcentagem, Mediana (Md), Média e Desvio-Padrão (DP) para descrever os resultados das variáveis estudadas.

Esse projeto obteve aprovação do comitê de ética da instituição de estudo, e recebeu o parecer consubstanciado número 1.057.180.

RESULTADOS

Foram incluídos no estudo um total de 796 pacientes, sendo 51,4% (409) do gênero masculino e 48,6% (387) feminino. A idade variou de 60 a 109 anos, com média de 74,9 (\pm 9,6), sendo que 34,8% (277) possuíam 60 a 69 anos, 32% (255) 70 a 79 anos, 26,5% (211) 80 a 89 anos e 6,7% (53) com idade acima de 90 anos.

Do total de pacientes inseridos no estudo, 601 (75,5%) apresentaram elevação da creatinina, sendo que desses, 321 (53,4%) eram do sexo masculino. A idade média foi 74,7 anos (\pm 9,6; Md = 74,0) e tempo médio de internação, em dias de 26,1 (\pm 28,2; Md = 18,0). O tempo médio de antibioticoterapia desse grupo foi 19,8 dias (\pm 22,7; Md = 13,0).

Um total de 195 (24,5%) pacientes mantiveram níveis normais de creatinina, sendo 88 (21,5%) do sexo masculino. A idade média foi de 75,6 (\pm 9,7; Md = 75,0), com tempo médio de internação de 13,2 dias (\pm 11,1; Md = 10,0). O tempo médio de antibioticoterapia nesses pacientes foi de 8,9 dias (\pm 9,5; Md = 6,0).

Do total de pacientes inseridos no estudo, 189 (23,7%) pacientes receberam cinco ou mais antibióticos com formulações diferentes, 92 (11,5%) receberam quatro, 143 (18%) três, 225 (28,3%) dois, e 147 (18,5%) receberam apenas uma.

A tabela 1 apresenta a prevalência de registro de número de ATB utilizados, por classe.

Ao analisar a elevação da creatinina conforme as variáveis gênero, idade, tempo de internação e tempo de uso de ATB, identificou-se que tempo de internação em dias e tempo de uso de ATB são variáveis que interferiram na elevação da creatinina pelo uso de ATB ($p < 0,05$) (tabela 2).

Ao analisar a variação da mensuração de creatinina por paciente, identificou-se que a maioria dos pacientes apresentou oscilação entre 2,01 e 3,00, como verificado na tabela a seguir. (Tabela 3)

A tabela 4 apresenta a elevação média da creatinina considerando o tipo de ATB utilizado.

Tabela 1 – Frequência dos ATB utilizados no período em estudo considerando agrupamento por classificação farmacológica:

| Classe farmacológica | Prevalência | |
|---|-------------|------|
| | n | % |
| Penicilina + inibidores da β -lactamase | 644 | 81 |
| Cefalosporinas de 3ª geração | 363 | 45,6 |
| Imidazólicos | 266 | 33,4 |
| Quinolonas | 224 | 28,7 |
| Glicopeptídicos | 182 | 22,9 |
| Macrolídeos | 173 | 21,7 |
| Carbapenêmicos | 168 | 21,1 |
| Aminoglicosídeos | 154 | 19,4 |
| Polipeptídeos | 134 | 16,8 |
| Cefalosporinas de 4ª geração | 103 | 12,9 |
| Cefalosporinas de 1ª geração | 98 | 12,4 |
| Penicilinas | 82 | 10,4 |
| Sulfonamidas | 44 | 5,6 |
| Lincosamidas | 36 | 4,5 |
| Oxazolidinonas | 18 | 2,3 |
| Nitrofuranos | 6 | 0,8 |
| Tetraciclina | 5 | 0,6 |

Tabela 2 – Caracterização dos pacientes segundo o gênero, idade, tempo de internação e tempo de uso de antibiótico

| Característica | Elevação da creatinina | | |
|-----------------------------|------------------------------|------------------------------|-----------|
| | Não (n = 195) | Sim (n = 601) | p |
| Gênero | | | |
| Feminino | 107 (27,6%) | 280 (72,4%) | 0,044* |
| Masculino | 88 (21,5%) | 321 (78,5%) | |
| Idade (anos) | 75,6 \pm 9,7 Md = 75,0 | 74,7 \pm 9,6 Md = 74,0 | 0,278** |
| Tempo de internação (dias) | 13,2 \pm 11,1 Md = 10,0 | 26,1 \pm 28,2 Md = 18,0 | < 0,001** |
| Tempo de antibiótico (dias) | 8,9 \pm 9,5 Md = 6,0 | 19,8 \pm 22,7 Md = 13,0 | < 0,001** |

Nota: Md (Mediana); a probabilidade de significância refere-se ao teste Qui-quadrado (*) e ao teste t de Student (**)

Tabela 3 – Caracterização dos pacientes segundo o gênero, idade, tempo de internação e tempo de uso de antibiótico

| Faixas de variações na creatinina identificadas antes e após o uso do ATB (mg/dL) | Prevalência de pacientes que apresentaram a variação | |
|---|--|-------|
| | n | % |
| Até 0,20 | 32 | 5,3 |
| 0,21 a 0,40 | 54 | 9,0 |
| 0,41 a 0,60 | 51 | 8,5 |
| 0,61 a 0,80 | 34 | 5,6 |
| 0,81 a 1,00 | 37 | 6,2 |
| 1,01 a 1,20 | 30 | 5,0 |
| 1,21 a 1,40 | 30 | 5,0 |
| 1,41 a 1,60 | 31 | 5,2 |
| 1,61 a 1,80 | 17 | 2,8 |
| 1,81 a 2,00 | 29 | 4,8 |
| 2,01 a 3,00 | 100 | 16,6 |
| 3,01 a 4,00 | 68 | 11,3 |
| 4,01 a 5,00 | 37 | 6,2 |
| Acima de 5,00 | 51 | 8,5 |
| Total | 601 | 100,0 |

Tabela 4 – Identificação da elevação da creatinina considerando os ATB administrados.

| Especificação do ATB | Elevação média da creatinina (mg/dL) ± DP | Especificação do ATB | Elevação média da creatinina (mg/dL) ± DP | Especificação do ATB | Elevação média da creatinina (mg/dL) ± DP |
|---|---|--------------------------------|---|--|---|
| Amoxicilina 1g + Ácido clavulânico 0,2 g (EV) | 2,3 ± 2,1 | Vancomicina 500mg (EV) | 3,2 ± 2,1 | Piperacilina 4g + Tazobactam 500mg (EV) | 2,9 ± 2,3 |
| Metronidazol 5mg/mL (EV) | 2,5 ± 2,0 | Meropenem 1g (EV) | 3,1 ± 2,1 | Amoxicilina 500mg + Ácido Clavulânico 125mg (VO) | 2,1 ± 2,1 |
| Ceftriaxona 1g (EV) | 2,4 ± 1,9 | Ceftazidima 1g | 2,4 ± 2,1 | Polimixina B 500.000 UI (IM) | 3,5 ± 2,1 |
| Cefepima 1g (EV) | 2,7 ± 2,2 | Claritromicina 500mg (VO) | 2,2 ± 1,7 | Cefazolina 1g (EV) | 2,9 ± 2,5 |
| Amicacina 250mg/mL (IM, EV) | 3,3 ± 2,0 | Ciprofloxacino 2mg/mL (IM, EV) | 2,6 ± 2,3 | Claritromicina 500mg (EV) | 3,1 ± 2,7 |

continua...

... continuação tabela 4.

| Especificação do ATB | Elevação média da creatinina (mg/dL) ± DP | Especificação do ATB | Elevação média da creatinina (mg/dL) ± DP | Especificação do ATB | Elevação média da creatinina (mg/dL) ± DP |
|--|---|--|---|---|---|
| Ciprofloxacino 500mg (VO) | 2,2 ± 2,2 | Metronidazol 250mg (VO) | 2,9 ± 1,8 | Oxacilina 500mg (EV) | 2,6 ± 2,0 |
| Gentamicina 40mg/mL (IM, EV) | 2,9 ± 2,0 | Levofloxacino 5mg/mL (EV) | 2,0 ± 1,4 | Ampicilina 1g + Sulbactam 500mg | 2,8 ± 1,8 |
| Clindamicina 150mg/mL | 3,0 ± 2,5 | Levofloxacino 500mg (VO) | 2,3 ± 2,4 | Norfloxacino 400mg (VO) | 1,9 ± 1,9 |
| Amoxicilina 50mg/mL + Ácido clavulânico 12,5mg/mL (VO) | 2,4 ± 2,5 | Sulfadiazina de prata 1% (Tópico) | 3,0 ± 2,2 | Ampicilina 1g (EV) | 2,4 ± 1,1 |
| Linezolid 2mg/mL (EV) | 4,3 ± 2,6 | Teicoplanina 400mg (IM, EV) | 3,5 ± 2,0 | Sulfametoxazol 400mg + Trimetoprima 80mg (VO) | 3,5 ± 2,8 |
| Ciprofloxacino 0,35% (Colírio) | 1,4 ± 1,2 | Cefotaxima 1g (EV) | 3,3 ± 2,1 | Amoxicilina 500mg (VO) | 1,5 ± 1,3 |
| Azitromicina 500mg (EV) | 3,0 ± 1,9 | Teicoplanina 200mg (IM, EV) | 2,6 ± 2,0 | Clindamicina 300mg (VO) | 2,7 ± 1,4 |
| Sulfametoxazol 80mg + Trimetoprima 16mg (EV) | 6,1 ± 1,3 | Nitrofurantoina 100mg (VO) | 3,9 ± 3,5 | Doxiciclina 100mg (VO) | 2,2 ± 0,7 |
| Azitromicina 500mg (VO) | 2,4 ± 0,5 | Rifampicina 300mg (VO) | 3,8 ± 1,8 | Amoxicilina 50mg/mL | 3,8 ± 4,0 |
| Sulfadiazina 500mg (VO) | 3,9 ± 4,9 | Benzilpenicilina benzatina 1.200.000 UI (IM) | 4,6 ± -- | Cefalexina 500mg (VO) | 1,3 ± --- |
| Benzilpenicilina potássica 5.000.000 UI (IM, EV) | 3,3 ± --- | Metronidazol 100mg/g Tópico | 4,3 ± --- | Polimixina e colistimetato sódico 1.000.000 UI (IM) | 1,2 ± --- |

DISCUSSÃO

A média do tempo de internação foi de 23 dias, sendo superior quando comparada às médias encontradas em outros estudos, que variaram de 6 a 11^{8,9}. Essa diferença pode estar associada à variação na complexidade dos hospitais em estudo. Entretanto, a média de dias de tratamento com ATB no presente trabalho foi

de 17 dias, sendo similar à observada em outras pesquisas^{3,10,11}.

Destaca-se que a maioria dos pacientes (81,5%) utilizou mais de um ATB. Apesar desse fato ser comumente identificado na literatura^{12,13}, ao considerar o subgrupo populacional em estudo, considera-se importante os profissionais

responsáveis pelo oferecimento de cuidados detenham conhecimento das interações medicamentosas e potenciais efeitos adversos dos medicamentos em uso^{1,14,15}.

Em relação à creatinina, existe uma discussão controversa na literatura sobre o seu papel como biomarcador. Diferentemente da cardiologia, em que a troponina é tida como marcador clássico de infarto agudo do miocárdio (IAM), na nefrologia há um déficit quanto a um biomarcador tão sensível e específico para a IRA^{16,17}. Entretanto, a creatinina ainda se mostra como um importante parâmetro de avaliação da perda da função renal, a qual é intrínseca ao quadro de IRA¹⁸. Portanto, a creatinina se impõe como um biomarcador confiável para o sofrimento renal, num contexto de prática clínica^{19,20}, principalmente por ser um exame fácil, de rápida execução e baixo custo²¹⁹. Ressalta-se que, outros métodos mais específicos, como por exemplo, a biópsia renal, tornam-se inviáveis e apresentam maior risco de iatrogenia.

O presente estudo avaliou que a elevação dos níveis séricos de creatinina pode refletir o padrão de nefrotoxicidade dos ATB utilizados, sendo que dados da literatura descrevem que de 40 a 50% desses fármacos apresentam esse efeito adverso²².

Dentre as cefalosporinas, as de primeira geração destacam-se com maior característica nefrotóxica, sendo que, comparativamente, as demais gerações apresentam potencial de injúria renal menor¹³. Apesar disso, as cefalosporinas de terceira geração encontradas neste estudo tiveram relação com valores séricos de creatinina anormais, indicando padrão de perda de função renal. Apesar da literatura apontar que a interrupção da antibioticoterapia pode estar associada a recuperação da função renal²²⁻²⁵, a perda da função renal durante o uso de ATB pode estar associada aos agravamentos de quadros clínicos, principalmente em um subgrupo populacional mais frágil, como os idosos.

No que diz respeito ao uso de meropenem e piperacilina associada a tazobactam, é

possível notar que, a despeito de sua relatada baixa nefrotoxicidade²⁶, tais fármacos foram responsáveis por valores de creatinina elevados. A combinação entre piperacilina e tazobactam possuem características de baixa toxicidade renal dentre o grupo das penicilinas. Porém, recomenda-se realização de exames periódicos para a avaliação das funções renais em tratamentos prolongados⁷.

Dentre os glicopeptídeos, destaca-se no estudo o uso da vancomicina. Sua eliminação é exclusivamente pela via renal, sendo que a nefrotoxicidade pode variar entre 5 a 35%. A nefrotoxicidade dessa classe farmacológica apresenta-se como um dos limitadores do seu uso, sendo recomendada a avaliação do risco benefício no momento da prescrição²⁷.

Em relação às polimixinas, essas apresentam mecanismo de ação e potencial bactericida distinto dos demais ATB utilizados no atual cenário de prática clínica brasileira, o que reduz a probabilidade de resistência cruzada e favorece seu para infecções por bactérias multirresistentes. Neste estudo foi evidenciado apenas o uso apenas de polimixina B, que apresenta potencial bactericida superior à polimixina E, mas que apresenta maior potencial nefrotóxico²⁸.

Apesar da creatinina sérica não ser um marcador direto da função renal, entende-se que a elevação dos seus níveis pode ser indicativa de uma possível lesão renal ocasionada pela antibioticoterapia^{24,29}. Identifica-se um considerável percentual de idosos (75,5%) que apresentou elevação da creatinina após a utilização dos ATB, o que aponta sobrecarga das funções renais desses pacientes. Estudos relatam que marcadores séricos simples como a creatinina são especialmente atraentes para medidas de Taxa de Filtração Glomerular³⁰.

Alguns autores relatam que os níveis séricos de creatinina não são marcadores sensíveis da função renal real em doença renal crônica, sendo que o resultado encontrado da creatinina sérica deve ser corrigido através da utilização de fórmulas que levam em consideração

características próprias do indivíduo para ser devidamente interpretado. O uso de equações desenvolvidas especificamente para a estimativa da depuração de creatinina (Cockcroft-Gault) ou da TFG e Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) tem sido defendido por muitos autores, e alguns chegam a considerar que elas oferecem resultado tão bom quanto, senão melhor, do que a medida da depuração renal da creatinina^{30,31}. Porém, como não se obteve o peso nem a superfície corporal dos pacientes em estudo, não foi possível o cálculo da depuração de creatinina pela utilização das fórmulas mencionadas, sendo uma limitação deste estudo. Outra limitação foi a não identificação dos demais medicamentos em uso, e a avaliação da possibilidade de os mesmos também ocasionarem danos renais.

O considerável número de idosos excluídos do estudo (451) por não apresentar mais de um valor de dosagem de creatinina sérica remete à necessidade de implantação de protocolos de monitoramento da função renal dos idosos que utilizam ATB no hospital em estudo por meio desse biomarcador. Esse dado também reflete

fortalecimento de ações de farmacovigilância que possam rastrear e prevenir casos de IRA provenientes do uso de ATB em idosos.

Como os tempos médios de internação e uso de ATB são variáveis que podem interferir na ocorrência de alteração da creatinina sérica, entende-se que práticas relacionadas ao uso racional de ATB, que previnam prescrições de ATB por tempo excessivo, possam contribuir para a segurança dos pacientes. Também se ressalta que a própria ocorrência de IRA é um fator que pode contribuir para o aumento do tempo de internação, o que pode desencadear no risco de ocorrência de novas infecções hospitalares, maior consumo de ATB e novos casos de IRA. Ações relacionadas a promoção da alta hospitalar segura também podem contribuir para menor tempo de internação, menor ocorrência de infecções e menor necessidade de uso de ATB.

Sugere-se a implementação de estratégias de vigilância contínua sobre as prescrições dos ATB para população idosa no hospital em estudo, para que a prevenção de agravos renais seja uma realidade.

CONCLUSÃO

Dos 796 pacientes avaliados, 601 apresentaram maior elevação da creatinina sérica após a utilização dos ATB, sendo os aminoglicosídeos, os polipeptídeos e os glicopeptídeos os principais responsáveis por tal alteração (gentamicina, polimixina, amicacina e

vancomicina). As alterações da creatinina sérica em idosos hospitalizados que utilizaram ATB é uma realidade na instituição em estudo, sendo o tempo de internação e tempo de uso de ATB variáveis relacionadas a alteração da creatinina sérica.

REFERÊNCIAS

1. Cazarim M, Araujo A. O paciente idoso sob o aspecto da utilização de antimicrobianos: repercussão ao sistema público de saúde brasileiro (SUS). *Rev Ciênc Fam Básica Apl.* 2012;25;32(3):305-11.
2. Aguiar PM, Lyra Junior DP, Silva DT, Marques TC. Avaliação da farmacoterapia de idosos residentes em instituições asilares no nordeste do Brasil. *Lat Am J Pharm.* 2008;27(3):454-9.
3. Rodrigues FD, Bertoldi AD. Perfil da utilização de antimicrobianos em um hospital privado. *Cien Saude Colet.* 2010;15(1):1239-47.
4. Baldea AJ. Effect of aging on renal function plus monitoring and support. *Surg Clin N Am.* 2015;95(1):71-83.
5. Correa L. Restrição do uso de antimicrobianos no ambiente hospitalar. *Crit Care Med.* 2001;29(6):1109-5.26.

6. Castellar JI, Kamikowski MG, Vianna LG, Nóbrega OD. Estudo da farmacoterapia prescrita a idosos em instituição brasileira de longa permanência. *Acta Medica Port.* 2007;20(3):97-105.
7. Costa JM, Martins JM, Pedroso LA, Braz CL, Reis AM. Otimização dos cuidados farmacêuticos na alta hospitalar: implantação de um serviço de orientação e referenciamento farmacoterapêutico. *Rev Bras Fam Hosp Serv Saúde.* 2014;5(1):38-41.
8. Mizoi CS, Dezoti C, Vattimo MD. Função renal de pacientes de unidade de terapia intensiva: creatinina plasmática e proteína carreadora do retinol urinário. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2010;20(4):385-93.
9. Rosa MB, Reis AM, Lima CR. A Farmácia e o controle das infecções hospitalares. Gomes MJVM, Reis AMM, organizadores. *Ciências farmacêuticas: uma abordagem em farmácia hospitalar.* 1^o ed. São Paulo: Atheneu. 2003:407-27.
10. Raveh D, Levy Y, Schlesinger Y, Greenberg A, Rudensky B, Yinnon AM. Longitudinal surveillance of antibiotic use in the hospital. *Qjm.* 2001;94(3):141-52.
11. Roque KE, Tonini T, Melo EC. Eventos adversos na unidade de terapia intensiva: impacto na mortalidade e no tempo de internação em um estudo prospectivo. *Cad Saude Publica.* 2016;32(10):1-15.
12. Louro E, Romano-Lieber NS, Ribeiro E. Adverse events to antibiotics in inpatients of a university hospital. *Rev saude publica.* 2007;41(6):1042-8.
13. Moreira IP, Amado LE, Bersani AL, Bersani-Amado CA, Caparoz-Assef SM. Principais aspectos do tratamento das infecções no idoso. *Ciênc Cuid Saude.* 2007;6(2):488-95.
14. Sodré FL, Costa JC, Lima JC. Avaliação da função e da lesão renal: um desafio laboratorial. *J Bras Patol Med Lab.* 2007;43(5):329-37.
15. Marin MJ, Cecílio LC, Perez AE, Santella F, Silva CB, Gonçalves Filho JR, Roceti LC. Caracterização do uso de medicamentos entre idosos de uma unidade do Programa Saúde da Família. *Cad Saude Publica.* 2008;24(3):1545-55.
16. Babuin L, Jaffe AS. Troponin: the biomarker of choice for the detection of cardiac injury. *Cmaj.* 2005;8;173(10):1191-202.
17. Schrezenmeier EV, Barasch J, Budde K, Westhoff T, Schmidt OT, KM. Biomarkers in acute kidney injury—pathophysiological basis and clinical performance. *Acta Physiol.* 2017;219(3):556-74.
18. Teo SH, Endre ZH. Biomarkers in acute kidney injury (AKI). *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2017;1;31(3):331-44.
19. Waikar SS, Betensky RA, Bonventre JV. Creatinine as the gold standard for kidney injury biomarker studies?. *Nephrol Dial Transpl.* 2009;24(11):3263-5
20. Wasung ME, Chawla LS, Madero M. Biomarkers of renal function, which and when?. *Clin Chim Acta.* 2015;1;438(2):350-7.
21. Peres LA, Cunha Júnior AD, Schäfer AJ, Silva AL, Gaspar AD, Scarpari DF, Alves JB, Girelli Neto R, Oliveira TF. Biomarkers of acute kidney injury. *J Bras Nefrol.* 2013;35(3):229-36.
22. Kusumota L, Rodrigues RA, Marques S. Idosos com insuficiência renal crônica: alterações do estado de saúde. *Rev Lat-Am Enferm.* 2004;12(3):525-532.
23. Passarelli MC, Jacob Filho W. Reações adversas a medicamentos em idosos: como prevê-las. *Einstein.* 2007;5(3):246-51.
24. Falagas ME, Rizos M, Bliziotis IA, Rellos K, Kasiakou SK, Michalopoulos A. Toxicity after prolonged (more than four weeks) administration of intravenous colistin. *BMC Infect Dis.* 2005;5(1):1.
25. Passarelli MC. Reações adversas a medicamentos em uma população idosa hospitalizada [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina; 2005.
26. Falagas ME, Rafailidis PI, Kasiakou SK, Hatzopoulou P, Michalopoulos A. Effectiveness and nephrotoxicity of colistin monotherapy vs. colistin-meropenem combination therapy for multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. *Clin Microbiol. Infect.* 2006;12(12):1227-30.
27. Gomes DM, Smotherman C, Birch A, Dupree L, Della Vecchia BJ, Kraemer DF, Jankowski CA. Comparison of acute kidney injury during treatment with vancomycin in combination with piperacillin/tazobactam or cefepime. *Pharmacotherapy.* 2014;34(7):662-9.
28. Kubin CJ, Ellman TM, Phadke V, Haynes LJ, Calfee DP, Yin MT. Incidence and predictors of acute kidney injury associated with intravenous polymyxin B therapy. *J Infection.* 2012 ;65(1):80-7.
29. Maldonado F, Llanos-Zavalaga F, Mayca J. Uso y prescripción de medicamentos antimicrobianos en el Hospital de Apoyo de la Merced-Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2002;19(4):181-5.
30. Dalton RN. Creatinina sérica e taxa de filtração glomerular: percepção e realidade. *J Bras Patol Med Lab.* 2011;47(1):8-11.
31. Bastos MG, Kirsztajn GM. Chronic kidney disease: importance of early diagnosis, immediate referral and structured interdisciplinary approach to improve outcomes in patients not yet on dialysis. *J Bras Nefrol.* 2011;33(1):93-108.
32. Saraiva IH, Jones RN, Erwin M, Sader HS. Avaliação da sensibilidade a antimicrobianos de 87 amostras clínicas de enterococos resistentes à vancomicina. *Rev Assoc Med Bras.* 1997;43(3): 217-222.

Recebido em setembro de 2019.
Aceito em janeiro de 2020