

Artigo Original

Open Access

Ajuste de dose dos medicamentos de acordo com a taxa de filtração glomerular em pessoas idosas internadas em unidade de terapia intensiva

Tamiles Borges SANTANA¹ , Ana Silva MASCARENHAS² , Manoela Santos SILVA³ , Beatriz Silva SANTOS³ , Bianca Oliveira SOUZA³ , Danilo Bomfim MIRANDA³ , Nara Sousa SANTOS³ , Diana Silva LOPES³ , José Oliveira CARNEIRO³ , Tuany Santos SOUZA³ , Lucas Brasileiro LEMOS³ , Gisele Silveira LEMOS³ 

¹Departamento de Saúde. Universidade Estadual de Feira de Santana, Feira de Santana - BA;

²Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas. Universidade Estadual de Feira de Santana, Feira de Santana - BA;

³Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia, Jequié - BA.

Autor correspondente: Santana TB, tdb Santana@uefs.br

Data de submissão: 13-02-2025 Data de reapresentação: 17-04-2025 Data de aceite: 16-05-2025

Revisão por pares duplo cego

Resumo

Objetivo: Este estudo teve como objetivo avaliar o ajuste de dose de acordo com a taxa de filtração glomerular em idosos internados em Unidades de Terapia Intensiva. **Métodos:** Trata-se de um estudo de corte transversal retrospectivo, realizado com pacientes com idade ≥ 60 anos admitidos em Unidades de Terapia Intensiva de um hospital público. Para avaliação dos medicamentos que necessitavam de ajuste de dose conforme a taxa de filtração glomerular (TFG) foi considerada a primeira prescrição após 48 horas de admissão na UTI. Foram avaliados todos os medicamentos que necessitam de ajuste de dose de acordo com a TFG, durante todo o período de hospitalização do paciente na UTI, assim como os exames de creatinina para cálculo da TFG no dia do uso do medicamento para então avaliar a necessidade de realização de ajuste de dose individualmente para cada medicamento. **Resultados:** Entre os 189 pacientes analisados, foram identificados 757 medicamentos que exigiam ajuste de dose com base na TFG, distribuídos entre 38 fármacos diferentes. Destes, 55,4% realmente necessitavam de ajuste durante a hospitalização, mas apenas 16,7% receberam a adequação da dose. Dos medicamentos prescritos, que necessitam de ajuste de dose baseados na taxa de filtração glomerular, que não receberam esse ajuste: 68,9% foram para pacientes com nefropatia, 84,4% para pacientes que apresentaram creatinina alterada e que foram a óbito, 73,3% para pacientes que fizeram hemodiálise, 86,8% para pacientes que foram avaliados pelo farmacêutico e 74,7% para pacientes que foram avaliados pelo nefrologista. **Conclusão:** Este estudo identificou que o ajuste de dose de acordo com a taxa de filtração glomerular dos idosos internados em UTI, foi realizado na sua grande maioria para antibióticos, deixando, porém, os outros medicamentos que agem no aparelho cardiovascular, digestivo e metabólico sem ajuste de dose.

Palavras-chave: Unidade De Terapia Intensiva; Idoso; Cálculos da Dosagem de Medicamento.

Adjustment of drug dosage according to glomerular filtration rate in elderly people admitted to intensive care units

Abstract

Objective: This study aimed to evaluate dose adjustment based on glomerular filtration rate in elderly patients admitted to Intensive Care Units. **Methods:** This is a retrospective cross-sectional study conducted with patients aged ≥ 60 years admitted to Intensive Care Units of a public hospital. To evaluate medications requiring dose adjustment according to glomerular filtration rate (GFR), the first prescription after 48 hours of ICU admission was considered. All medications requiring dose adjustment based on GFR were evaluated throughout the patient's hospitalization period in the ICU, as well as creatinine tests for calculating GFR on the day of medication use, to assess the need for dose adjustment individually for each medication. **Results:** Among the 189 patients analyzed, 757 medications requiring dose adjustment based on GFR were identified, distributed among 38 different drugs. Of these, 55.4% actually required adjustment during hospitalization, but only 16.7% received dose adjustment. Of the prescribed medications that require dose adjustment based on glomerular filtration rate and did not receive this adjustment: 68.9% were for patients with nephropathy, 84.4% for patients with altered creatinine who died, 73.3% for patients who underwent hemodialysis, 86.8% for patients who were evaluated by a pharmacist, and 74.7% for patients who were evaluated by a nephrologist. **Conclusion:** This study identified that dose adjustment based on glomerular filtration rate in elderly patients admitted to the ICU was mostly performed for antibiotics, leaving other medications that act on the cardiovascular, digestive, and metabolic systems without dose adjustment.

Keywords: Intensive Care Units; Aged; Drug Dosage Calculations.



Introdução

As modificações fisiológicas decorrentes do envelhecimento caracterizam-se por mudanças psicológicas, sociais, genéticas e biológicas.¹ Dentre essas, destaca-se o comprometimento da função renal de filtração devido às alterações estruturais e funcionais, como redução no tamanho do rim, diminuição do número de glomérulos e alterações vasculares,² o que pode resultar em um menor fluxo sanguíneo renal e na redução da Taxa de Filtração Glomerular (TFG).³

Os idosos são responsáveis por 52% das internações em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) no Brasil, com uma taxa de mortalidade de cerca de 62%⁴, sendo que, cerca de 20 a 40% dos idosos que são hospitalizados em UTI evoluem com injúria renal aguda (IRA).^{5,6,7}

Atualmente, a IRA é diagnosticada com base na elevação de biomarcadores séricos ou um declínio no débito urinário.^{8,9} Sua incidência é maior na população idosa do que em populações mais jovens, e a idade é um importante fator preditivo de mortalidade para esses pacientes.¹⁰ Além das alterações renais relacionadas à idade, múltiplas comorbidades crônicas, complicações decorrentes da gravidade do paciente, uso de polifarmácia, exposição a medicamentos nefrotóxicos (definidos como aqueles capazes de causar injúrias ou danos às células renais), estresse oxidativo, hipovolemia e cirurgia também podem aumentar o risco de desenvolver IRA em idosos em UTI.^{11,12}

Na China, a incidência de IRA foi de 15,4% em pacientes de 65 a 80 anos e de 22,22% em pacientes com mais de 80 anos, sendo que os pacientes idosos foram mais propensos a serem expostos a medicamentos nefrotóxicos. Em 38,6% dos casos no grupo de 65 a 80 anos e 51,4% no grupo de idosos com mais de 80 anos a IRA foi possivelmente induzida por medicamentos.¹³ Um estudo realizado em um hospital terciário em São Paulo analisou 130 pacientes com mais de 70 anos diagnosticados com IRA. As causas nefrotóxicas foram encontradas em 35% desta população. A mortalidade entre os idosos com IRA foi de aproximadamente 53%, especialmente elevada em casos de oligúria, necessidade de diálise, internação em UTI e pós-operatório cirúrgico.¹⁴

As alterações fisiológicas supracitadas também podem alterar a farmacocinética dos medicamentos, que consequentemente podem reduzir ou aumentar a dose efetiva, a frequência de administração, a duração do tratamento e/ou a escolha do medicamento.¹⁵ Nesta perspectiva, alguns medicamentos apresentam indicação para ajuste de dose em pacientes idosos, com necessidade de ajuste posológico de acordo com o ritmo de filtração glomerular do paciente para evitar reações adversas a medicamentos e/ou agravamento da injúria renal.¹⁶

Neste sentido, torna-se importante o reconhecimento do risco do declínio precoce da função renal de filtração, que permitirá intervenções para prevenção e tratamento de resultados adversos. Diante do exposto, este estudo se propôs avaliar o ajuste de dose de acordo com a taxa de filtração glomerular em idosos internados em Unidades de Terapia Intensiva.

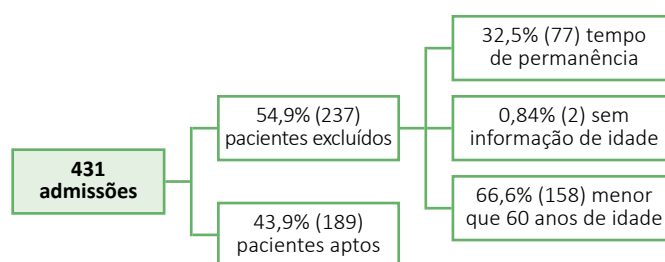
Métodos

Trata-se de um estudo observacional e exploratório com delineamento transversal retrospectivo. As informações utilizadas para este estudo foram extraídas do banco de dados da pesquisa “Cuidado Farmacêutico: avaliação do uso de medicamentos em um hospital regional”.

O estudo foi realizado em um hospital público localizado na região do médio Rio de Contas, com perfil porta-aberta de média e alta complexidade, referência em traumatologia, ortopedia, tendo como principal foco o atendimento às Urgências e Emergências. No período do estudo, o hospital possuía 275 leitos, dentre os quais 29 eram de UTI. O referido hospital atende à população de 27 municípios, sendo referência na região supracitada.¹⁷

A população do estudo foi composta por pacientes idosos admitidos na UTI. Os critérios de inclusão foram: todos os pacientes internados nestas unidades, com idade ≥ 60 anos, de ambos os sexos. Foram excluídos os indivíduos com permanência menor que 24 horas na UTI, conforme figura 1.

Figura 1 . Diagrama do processo de inclusão dos pacientes no estudo. Bahia, Brasil, 2019.



Fonte: Elaboração dos autores.

Os dados foram coletados por meio do preenchimento de um formulário próprio elaborado para a pesquisa, tendo como fonte o prontuário do paciente. Foi realizado um teste piloto com o instrumento de coleta, no qual foram analisados prontuários de dez pacientes, que não fizeram parte da amostra. A pesquisa considerou os pacientes admitidos nas UTI no período de julho a dezembro de 2019, e a coleta dos dados foi realizada de agosto de 2020 a abril de 2021, por uma equipe previamente treinada.

A variável dependente foi o ajuste de dose, sendo esta categorizada em sim ou não. A categorização do ajuste de dose foi baseada na TFG, que foi hierarquizada em alterada e não alterada, considerando a necessidade do ajuste de dose individualmente para cada medicamento, de acordo com a TFG (clearance de creatinina) e baseado nas faixas de TFG conforme indicado em bases de dados.¹⁷ Nos casos de divergência, levou-se em consideração os ajustes de dose do *Uptodate*[®], por ser uma base online e atualizada.

A TFG foi calculada utilizando a equação de Cockcroft-Gault (CG) [CG: (140-idade) x peso / (72 x creatinina) x 0,85 (se mulher)]¹⁸ quando disponível o peso, e/ou pela equação do *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI),¹⁹ quando disponível a raça do paciente. Ambas encontram-se acessíveis pelo site da Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN). O peso utilizado na equação de CG, foi o peso estimado, coletado na aba de anamnese nutricional, disponível no prontuário do paciente, e calculado de acordo com o sexo do paciente.²⁰

A equação de CG foi escolhida por sua aceitação nacional e internacional em estudos com idosos direcionados para avaliação da função renal de filtração^{21,22} e na prática clínica, as diretrizes de KDIGO recomendam a fórmula CKD-EPI para estimativa da TFG.²³

Para avaliação dos medicamentos que necessitavam de ajuste de dose conforme a TFG foi considerada a primeira prescrição após 48 horas de admissão na UTI. Na qual incluiu, todos os medicamentos prescritos, inclusive medicamentos classificados como “se necessário” e “a critério médico”, excluindo-se as soluções parenterais de grande volume, soluções para nebulização e a insulina em escala móvel.

Os medicamentos foram classificados de acordo com o primeiro, quarto e quinto níveis da *Anatomic Therapeutic Chemical (ATC)*, criado pela *World Health Organization Collaborating Center for Drug Statistics Methodology*.²⁸

A necessidade ou não de adequação da dose e a dose recomendada para o ajuste dos medicamentos foram avaliados individualmente e foram classificados em adequada ou inadequada.

Foram avaliados todos os medicamentos que necessitam de ajuste de dose de acordo com a TFG, durante todo o período de hospitalização do paciente na UTI, assim como os exames de creatinina para cálculo da TFG no dia do uso do medicamento para então avaliar a necessidade de realização de ajuste de dose individualmente para cada medicamento.

O valor da creatinina sérica foi categorizado em: creatinina elevada para pacientes que apresentaram um aumento de $\geq 0,3$ mg/dL em 48 horas ou aumento de 1,5 vezes em relação à creatinina sérica de base presumida dos últimos sete dias; e creatinina dentro da normalidade para pacientes que apresentaram a creatinina sérica entre 0,5 a 1,5 mg/dL, baseado nos valores de referência do laboratório da unidade hospitalar.²⁵

A faixa etária foi categorizada em três grupos: de 60 a 69 anos, de 70 a 79 anos e ≥ 80 anos, e o sexo em feminino e masculino.

As condições de saúde foram coletadas do prontuário e avaliadas levando em consideração as informações: tabagista (sim, não ou sem informação), etilista (sim, não ou sem informação), diabetes mellitus (sim, não ou sem informação), hipertensão arterial sistêmica (sim, não ou sem informação), cardiopatia (sim, não ou sem informação), nefropatia (sim, não ou sem informação) e alergias (sim, não ou sem informação).

As hipóteses diagnósticas foram coletadas do prontuário, do dia da admissão na UTI e foram avaliadas levando em consideração a Classificação Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde, 10ª Revisão (CID-10).

O uso de polifarmácia excessiva foi considerado como não ou sim e categorizado em: uso < 10 medicamentos e o uso ≥ 10 , respectivamente.²⁶ O uso de medicamentos potencialmente inapropriados para idosos (MPI) foi identificado nas prescrições por meio de consulta aos critérios de *Beers* atualizados em 2019,²⁷ onde caracterizou-se em sim ou não, sendo considerados os medicamentos listados nas seguintes categorias:

(A) medicamentos que são potencialmente inapropriados para a maioria dos adultos mais velhos, foi considerado uso de MPI a presença em prescrição de qualquer um dos medicamentos desta lista;

(B) medicamentos que devem ser usados com cautela, a prescrição de qualquer medicamento dessa lista foi considerado como presença de MPI;

(C) medicamentos que devem ser evitados ou ter sua dosagem reduzida com base na função renal de filtração, o uso de pelo menos um dos medicamentos listados associado a depuração de *clearance* creatinina do paciente abaixo dos limiares indicados foi considerado como um MPI.

A avaliação farmacêutica foi categorizada em sim ou não. A informação foi coletada na aba de evolução, onde foi realizada uma busca por “evolução farmacêutica”. E a interconsulta com nefrologista foi categorizada em sim ou não. A informação foi coletada na aba de interconsultas.

Para a análise descritiva dos dados foram calculadas as frequências (absolutas e relativas), médias e desvios padrões. As associações entre o ajuste de dose dos medicamentos e as variáveis sociodemográficas, perfil clínico do paciente e classificação internacional de doenças (CID-10) foram realizadas por meio do teste Qui-quadrado de Pearson ou Exato de Fischer. Para as variáveis que apresentaram significância estatística no teste de Qui-quadrado, também foi realizada a análise bruta por meio da Regressão Logística bivariada (OR) e os respectivos intervalos de confiança (IC 95%). Para todas as análises, o nível de significância adotado no estudo foi de 5% ($p < 0,05$). Os dados foram tabulados e analisados utilizando o *Software SPSS* versão 21.0.

A referida pesquisa atendeu todos os preceitos éticos de acordo com as resoluções CNS 466/12. O estudo “Cuidado Farmacêutico: avaliação do uso de medicamentos em um hospital regional” foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) da UESB, protocolo nº 4.229.023, CAAE 34826020.1.0000.0055.

Resultados

Foram incluídos 189 pacientes, para os quais foram identificados 2779 medicamentos, sendo que destes, 757 foram enquadrados como os que necessitam de ajuste de dose de acordo com a TFG, sendo 38 fármacos diferentes. Do total de medicamentos que se classificam para ajuste de dose pela TFG, 55,4% (419) necessitavam desse ajuste baseados no *clearance* de creatinina dos pacientes durante o período de hospitalização, porém apenas 16,7% (70) receberam o ajuste de dose.

Os pacientes avaliados tinham média de idade de $74,63 \pm 9,6$ anos. Foi observado ainda, que 89,9% dos pacientes faziam uso de polifarmácia excessiva, com média de $16,1 \pm 5$ medicamentos por paciente.

Tabela 1. Perfil sociodemográfico dos pacientes em uso de medicamentos que necessitam de ajuste de dose (N: 757). Bahia, Brasil, julho a dezembro de 2019.

Variáveis	Taxa de resposta (%)	Total (757)
Sexo	100	
Feminino		401(53,0%)
Masculino		356 (47,0%)
Grupo etário (anos), n (%)	100	
60–69		284 (37,5%)
70–79		216 (28,5%)
≥ 80		257 (33,9%)
Raça	82,5	
Branco		1 (0,5%)
Não Branco		155 (82,0%)
Estado Civil	85,5	
Sem companheiro		439 (67,9%)
Com companheiro		208 (32,1%)

Fonte: Elaboração dos autores. *Quiquadrado de Pearson ou Exato de Fisher, nível de significância $< 0,05$.

Tabela 2. Classificação Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde de acordo com o ajuste de dose para medicamentos. Bahia, Brasil, Julho a Dezembro de 2019.

Variáveis	Taxa de resposta	Total (757) n (%)	Medicamentos sem ajuste de dose n (%)	Medicamentos com dose ajustada n (%)	*p-valor	OR (IC95%)
Doenças infecciosas/parasitárias	63,9				0,678	
Sim		16 (3,3)	14 (87,5)	2 (12,5)		
Não		468 (96,7)	424 (90,6,0)	44 (9,4)		
Neoplasias	63,4				0,719	
Sim		27 (5,6)	24 (88,9)	3 (11,1)		
Não		453 (94,4)	412 (90,9)	41 (9,1)		
Doenças do Sangue	63,4				0,636	
Sim		7 (1,5)	6 (85,7)	1 (14,3)		
Não		473 (98,5)	430 (90,9)	43 (9,1)		
Doenças endócrinas	63,4				0,026	2,66 (1,09 – 6,47)
Sim		36 (7,5)	29 (80,6)	7 (19,4)		1
Não		444 (92,5)	407 (91,7)	37 (8,3)		
Transtornos mentais/comportamentais	63,4				-	
Sim		9 (1,9)	9 (100,0)	0 (0,0)		
Não		471 (98,1)	427 (90,7)	44 (9,3)	0,336	
Doenças do Sistema nervoso	63,4				-	
Sim		8 (1,7)	8 (100,0)	0 (0,0)		
Não		472 (98,3)	428 (90,7)	44 (9,3)	0,365	
Doenças do olho	63,4				-	
Sim		05 (1,0)	5 (100,0)	0 (0,0)		
Não		475 (99,0)	431 (90,7)	44 (9,3)	0,475	
Lesões por envenenamentos	63,4				0,458	
Sim		85 (17,7)	79 (92,9)	6 (7,1)		
Não		395 (82,3)	64 (73,6)	23 (26,4)		
Doenças do aparelho circulatório	63,4				0,52 (0,27 – 1,00)	
Sim		232 (48,3)	217 (93,5)	15 (6,5)		1
Não		248 (51,7)	219 (88,3)	29 (11,7)	0,047	
Doenças do aparelho respiratório	63,4				0,057	
Sim		148 (30,8)	140 (94,6)	8 (5,4)		
Não		332 (69,2)	296 (89,2)	36 (10,8)		
Doenças do aparelho digestivo	63,4				13,25 (5,51 – 31,85)	
Sim		24 (5,0)	12 (50,0)	12 (50,0)		1
Não		456 (95,0)	424 (93,0)	32 (7,0)	0,000	
Sintomas sinais e achados anormais	63,4				3,93 (1,91 – 8,10)	
Sim		55 (11,5)	42 (76,4)	13 (23,6)		1
Não		425 (88,5)	394 (92,7)	31 (7,3)	0,000	
Doenças do tecido osteomuscular	63,4				-	
Sim		05 (1,0)	5 (100,0)	0 (0,0)		
Não		475 (99,0)	431 (90,7)	44 (9,3)	0,475	
Doenças do aparelho geniturinário	63,4				0,052	
Sim		32 (6,7)	26 (81,3)	6 (18,8)		2,49 (0,97 – 6,42)
Não		448 (93,3)	410 (91,5)	38 (8,5)		
Fatores que influenciam estado de saúde	63,4				0,523	
Sim		4 (0,8)	4 (100,0)	0 (0,0)		-
Não		476 (99,2)	432 (90,8)	44 (9,2)		

Fonte: Elaboração dos autores. *Quiquadrado de Pearson e Exato de Fisher, nível de significância < 0,05. *Regressão logística bivariada, p<0,05 significativo. OR: *odds ratio*. IC: intervalo de confiança 95%.

Tabela 3. Classificação ATC dos Medicamentos, que necessitam de ajuste de dose de acordo a função renal, de pacientes idosos internados em Unidades de Terapia Intensiva. Bahia, Brasil, 2019 (N=757).

ATC Nível 1	ATC Nível 4	Medicamentos	Ajuste realizado	
			Sim	Não
Aparelho digestivo e metabolismo (A)	A02BA	Ranitidina	4	123
	A03FA	Metoclopramida	0	136
		Domperidona		
Sangue e para órgãos hematopoiéticos (B)	B01AB	Enoxaparina	1	75
	B01AC	AAS	0	32
	B01AF	Rivaroxabana	0	1
	B02AA	Ácido Tranexâmico	0	1
	B05BC	Solução de Manitol	0	4
	B05CB	Bicarbonato de Sódio	0	5
Aparelho Cardiovascular (C)	C01AA	Deslanosídeo	0	4
	C01BD	Amiodarona	0	8
	C03AA	Hidroclorotiazida	0	10
	C03DA	Espironolactona	0	12
	C07AB	Metoprolol	0	9
	C09AA	Enalapril	0	24
		Captopril		
	C10AA	Sinvastatina	0	40
ATC Nível 1	ATC Nível 4	Medicamentos	Ajuste realizado	
			Sim	Não
Preparações Hormonais sistêmicas (H)	H03AA	Levotiroxina	0	1
Antiinfeciosos para uso sistêmico (J)	J01CF	Oxacilina	0	2
	J01CR	Piperacilina + Tazobactam	26	72
		Ampicilina + Sulbactam		
Antiinfeciosos para uso sistêmico (J)	J01DB	Cefazolina	0	18
		Cefalotina		
	J01DE	Cefepime	0	1
	J01DH	Meropenem	18	29
	J01FA	Azitromicina	0	4
	J01GB	Gentamicina	1	13
		Amicacina		
	J01MA	Ciprofloxacino	1	9
		Levofloxacino		
	J01XA	Teicoplanina	16	36
		Vancomicina		
	J01XD	Metronidazol	0	6
	J01XX	Linezolida	0	1
	J02AA	Anfotericina B	0	1
	J02AC	Fluconazol	4	5
	J05AB	Aciclovir	0	3
Sistema Nervoso (N)	N02AA	Morfina	0	1

Fonte: Elaboração dos autores.

Tabela 4 . Perfil clínico de idosos internados em Unidades de Terapia Intensiva de acordo com o ajuste de dose de medicamentos pela função renal. Bahia, Brasil, Julho a Dezembro de 2019.

Variáveis	Taxa de resposta (%)	Total (757) n (%)	Medicamentos sem ajuste de dose n (%)	Medicamentos com dose ajustada n (%)	*p-valor	OR (IC95%)
Etilista	34,3				0,210	
Não		219 (84,2%)	205 (93,6%)	14 (6,4%)		
Sim		41 (15,8%)	34 (82,9%)	7 (17,1%)		
Tabagista	36,9				0,889	
Não		229 (82,1%)	212 (92,6%)	17 (7,4%)		
Sim		50 (17,9%)	46 (92,0%)	4 (8,0%)		
HAS	91,3				0,516	
Não		166 (24,0%)	148 (89,42%)	18 (10,8%)		
Sim		525 (76,0%)	477 (90,9%)	48 (9,1%)		
DM	86,5				0,876	
Não		383 (58,5%)	345 (90,1%)	38 (9,9%)		
Sim		272 (41,5%)	244 (89,7%)	28 (10,3%)		
Cardiopatia	60,0				0,798	
Não		297 (65,4%)	269 (90,6%)	28 (9,4%)		
Sim		157 (34,6%)	144 (91,7%)	13 (8,3%)		
Nefropatia	53,1				0,000	
Não		341 (84,8%)	319 (93,5%)	22 (6,5%)		1
Sim		61 (15,2%)	42 (68,9%)	19 (31,1%)		6,56 (3,28 – 13,12)
Alergia	83,4				1,000	
Não		573 (90,8%)	522 (91,1%)	51 (8,9%)		
Sim		58 (9,2%)	54 (93,1%)	4 (6,9%)		
Desfecho	100				0,000	
Alta		436 (57,6%)	415 (95,2%)	21 (4,8%)		1
Óbito		321 (42,4%)	271 (84,4%)	50 (15,6%)		3,65 (2,14 – 6,21)
Creatinina alterada	100				0,000	
Não		347 (45,8%)	340 (98,0%)	7 (2,0%)		1
Sim		410 (54,2%)	346 (84,4%)	64 (15,6%)		8,98 (4,06 – 19,89)
HD	100				0,000	
Não		620 (81,9%)	586 (94,5%)	34 (5,5%)		1
Sim		137 (18,1%)	100 (73,0%)	37 (27,0%)		6,38 (3,82 – 10,64)
Polifarmácia	100				0,102	
5 – 10 medicamentos		43 (5,7%)	42 (97,7%)	1 (2,3%)		
> 10 medicamentos		714 (94,3%)	644 (90,2%)	70 (9,8%)		
Uso de MPI	100				0,013	
Não		83 (11,0%)	69 (83,1%)	14 (16,9%)		1
Sim		674 (89,0%)	617 (91,5%)	57(8,5%)		0,46 (0,24 – 0,86)
Precisava de ajuste de dose	99,6				0,000	
Não		338 (44,6%)	337 (99,7%)	1 (0,3%)		1
Sim		419 (55,4%)	349 (83,3%)	70 (16,7%)		67,59 (9,34 – 489,35)
Avaliação Farmacêutica	100				0,006	
Não		485 (64,1%)	450 (92,8%)	35 (7,2%)		1
Sim		272 (35,9%)	236 (86,8%)	36 (13,2%)		1,96 (1,20 – 3,21)
Interconsulta com Nefrologista	79,4				0,000	
Não		455 (75,7%)	428 (94,1%)	27 (5,9%)		1
Sim		146 (24,3%)	109 (74,7%)	37 (25,3%)		5,38 (3,14 – 9,22)

Fonte: Elaboração dos autores. *Quiquadrado de Pearson e Exato de Fisher, nível de significância < 0,05 *Regressão logística bivariada, p<0,05 significativo. OR: odds ratio. IC: intervalo de confiança 95%. C. HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica; DM: Diabetes Melitus; HD: Hemodiálise; MPI: Medicamentos Potencialmente Inapropriados para idosos.

A Tabela 1 apresenta as características sociodemográficas dos pacientes. Foi observado que 53,0% desses medicamentos foram prescritos para pacientes do sexo feminino, 33,9% para idosos com idade ≥ 80 anos, 96,6% e 67,0% para pacientes que se autodeclararam pardos e não tinham companheiro, respectivamente. Não houve associação entre as variáveis sociodemográficas e ajuste de dose ($p > 0,05$).

Com relação às hipóteses diagnósticas de admissão, destacaram-se as doenças do aparelho circulatório, aparelho respiratório e lesões por envenenamentos, segundo a Classificação Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde, 10ª Revisão (CID-10). Foi identificado que dos medicamentos que receberam ajuste de dose, 19,4% foram de prescrições para pacientes com doenças endócrinas (OR= 2,66; IC95%= 1,09 – 6,47), 50,0% para pacientes com doenças do aparelho digestivo (OR= 13,25; IC95%= 5,51 – 31,85) e 23,6% para pacientes com doenças com sintomas sinais e achados anormais (OR= 3,93; IC95%= 1,91 – 8,10), conforme apresentado na Tabela 2.

Os medicamentos que necessitaram de ajuste de dose foram classificados de acordo com a classificação da *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC). A classe de medicamentos que apresentou mais ajuste de dose de acordo com a TFG do paciente foi a classe J que representa os agentes infecciosos para uso sistêmico e a que apresentou menos ajuste de dose foi a classe A, representada pelos agentes que atuam no aparelho digestivo e metabolismo, conforme apresentado na Tabela 3.

A Tabela 4 mostra a associação dos medicamentos que necessitam de ajuste de dose baseados na TFG, prescritos para pacientes internados em UTI, de acordo com a realização ou não do ajuste de dose. Foi identificado que dos medicamentos prescritos, que necessitam de ajuste de dose baseados na TFG, que não receberam ajuste de dose: 68,9% foram para pacientes com nefropatia (OR= 6,56; IC95%= 3,28 – 13,12), 84,4% para pacientes que apresentaram creatinina alterada (OR= 8,98; IC95%= 4,06 – 19,89) e que foram a óbito (OR= 3,65; IC95%= 2,14 – 6,21), 73,3% para pacientes que fizeram hemodiálise (OR= 6,38; IC95%= 3,82 – 10,64), 91,5% para pacientes com MPI na prescrição (OR= 0,46; IC95%= 0,24 – 0,86), 83,3% para os medicamentos que precisavam de ajuste de dose (OR= 67,59; IC95%= 9,34 – 489,35), 86,8% para pacientes que foram avaliados pelo farmacêutico (OR= 1,96; IC95%= 1,20 – 3,21) e 74,7% para pacientes que foram avaliados pelo nefrologista (OR= 5,38; IC95%= 3,14 – 9,22).

Discussão

Os principais achados desse estudo apontaram um baixo percentual de ajuste de dose, paralelamente a uma elevada necessidade desse ajuste, visto que mais da metade dos medicamentos avaliados necessitavam de ajuste, e menos de 20% o receberam. Destaca-se ainda, que alguns dos pacientes que não receberam ajuste de dose foram avaliados pelo farmacêutico ou nefrologista.

O comprometimento da função renal de filtração é frequentemente associado a erros de doses de medicamentos, quando estas não são adequadamente ajustadas conforme a TFG ou quando o medicamento é contraindicado de acordo com essa taxa. Relatos do não ajuste e contraindicação de dose em pacientes que requerem ajuste renal variam de 19% a 67% em pacientes internados.^{28,29}

Alguns estudos apontam que 34% a 53% dos medicamentos que necessitam de ajuste não foram levados em consideração por instruções médicas. A explicação mais frequente é que esses profissionais frequentemente subestimam o impacto da injúria renal leve e intermediária ou que estes não têm conhecimento de quais medicamentos requerem ajuste de dose na IRA. O nível de creatinina sérica é um valor amplamente utilizado na prática cotidiana, esse biomarcador geralmente é o ideal para avaliar a função renal de filtração real, no entanto, pode levar a subestimar o comprometimento renal, especificamente entre os idosos.^{30,31}

De acordo com a literatura, o perfil de pacientes admitidos em UTI ocorre por doenças neurológicas, respiratórias, neoplásicas e cardiovasculares.^{32,33} Esse estudo corrobora com esses dados, sendo as doenças do aparelho circulatório e respiratório as hipóteses diagnósticas que se destacaram. Contudo, os pacientes internados em UTI estão mais propensos ao desenvolvimento de complicações, o que consequentemente demanda necessidade de intervenções invasivas (Ventilação mecânica e medicamentos para o suporte hemodinâmico), porém, o uso demorado dessas intervenções associado a Drogas Vasoativas (DVA) e/ou medicamentos nefrotóxicos pode resultar na sobrecarga do sistema renal, podendo levar a IRA.³⁴

Entre os pacientes que utilizavam os medicamentos que necessitavam de ajuste de dose com base na TFG, mas que não o receberam, destacaram-se aqueles com nefropatia, creatinina alterada, prescrição de MPI, os que realizaram hemodiálise e os que evoluíram para óbito.

Especificamente, os pacientes com nefropatia apresentaram 6,56 vezes mais chances de não receberem ajuste de dose. Aqueles com creatinina alterada tiveram 8,98 vezes mais chances de não serem ajustados. Os que foram a óbito tiveram uma chance 3,65 vezes maior, enquanto os submetidos à hemodiálise apresentaram 6,38 vezes mais chances de não terem recebido o ajuste de dose necessário.

A taxa de mortalidade por IRA estava de 12,81% no Brasil entre dezembro de 2016 a 2021, sendo este, um problema de saúde pública global, uma vez que se relaciona à maior morbidade, mortalidade e tempo de internação, se comparado aos indivíduos sem IRA^{35,36} e sendo considerada a doença mais perigosa no contexto da UTI.³⁷ Nesse sentido, faz-se necessário instituir manejos e cuidados para esses pacientes com brevidade, uma vez que é uma síndrome de alta prevalência e morbimortalidade.

A falta de adequação da dose dos medicamentos que necessitam de ajuste de dose de acordo com a TFG é uma importante causa de iatrogenia na hospitalização dos idosos em UTI. Destaca-se que a IRA é uma das complicações mais importantes observada em pacientes hospitalizados e sua incidência varia de acordo com as condições clínicas dos pacientes, sendo maior em UTI (20 a 40%).⁵

Em pacientes com IRA, a dosagem de medicamentos eliminados pelos rins deve ser ajustada com base na TFG real do paciente. Esse cálculo pode ser feito através da equação de CG, da fórmula MDRD (Modificação da Dieta na Doença Renal) e a mais recente equação de CKD-EPI. No entanto, todas essas equações costumam confundir os prescritores, pois os resultados da TFG mudam de uma fórmula para outra e ainda não há um consenso de qual delas estima melhor os valores precisos da TFG.³⁸

Os pacientes com IRA comumente apresentam problemas relacionados à dosagem de medicamentos, sendo que uma dose inadequada pode causar toxicidade ou ineficácia terapêutica e pode expor o paciente a mais riscos se as doses não forem ajustadas. O ajuste da dose de medicamentos realizado de forma correta contribui para a redução dos efeitos adversos, dos custos terapêuticos, do tempo de permanência hospitalar e da mortalidade, e ainda, mantém a eficácia terapêutica.³⁹

Uma vez que a grande maioria dos medicamentos utilizados na prática clínica são eliminados pelos rins, consequentemente a ação desses medicamentos dependem da integridade funcional desses órgãos. Alguns medicamentos, principalmente os antimicrobianos, são apontados como medicamentos extremamente nefrotóxicos que podem se acumular no organismo se forem administrados em suas doses usuais. Assim, nessas situações faz-se necessário um ajuste de dose de acordo com a função renal do paciente, após a dose de ataque.⁴⁰

É importante destacar que pacientes internados em UTI frequentemente fazem uso de diversos medicamentos para tratar diversas condições. No entanto, além dos benefícios que esses tratamentos proporcionam, eles também podem aumentar o risco de eventos adversos, como a IRA. Sendo que o uso de medicamentos nefrotóxicos, como os antiinflamatórios não esteroidais (AINEs) combinados com inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e diuréticos ou mesmo inibidores da bomba de prótons (IBPs) aumentam os riscos de efeitos adversos.^{41,42}

Nesse estudo identificou-se que a classe J da ATC, anti-infecciosos de uso sistêmico, foram os medicamentos que mais receberam ajuste de dose de acordo com a função renal dos pacientes, demonstrando assim que os prescritores e farmacêuticos se preocupam com essa classe de medicamentos para realizar ajuste de dose, visto que a maioria deles são nefrotóxicos.

No entanto, apenas o ajuste de dose dos anti-infecciosos de uso sistêmico não garante um tratamento totalmente eficaz ao paciente. É necessário conhecer a farmacocinética e a farmacodinâmica desses medicamentos para garantir a efetividade no tratamento da infecção, pois alguns antimicrobianos são excretados na hemodiálise e podem assim comprometer o esquema posológico do tratamento.⁴³

Dentre os antimicrobianos que receberam ajuste de dose destacaram-se a piperacilina + tazobactam e ampicilina + sulbactam. Esse achado, acrescido do encontrado por Azevedo⁴⁴ em 2014 que apontou os beta-lactâmicos como os antimicrobianos mais utilizados na clínica médica e que recebem uma atenção especial na sua prescrição, podem justificar que esses medicamentos receberam mais ajustes de dose devido aos riscos que apresentam.

Quando as doses dos beta-lactâmicos não são ajustadas adequadamente, podem ocorrer distúrbios do sistema nervoso central (SNC), como confusão, mioclonia e convulsões. Presume-se que isso ocorra devido a redução da depuração renal, levando a concentrações mais altas do que o normal de beta-lactâmicos no SNC. As características dos pacientes urêmicos, incluindo a diminuição da ligação às proteínas dos beta-lactâmicos (levando a maiores frações livres do fármaco), bem como as alterações fisiológicas induzidas pela uremia no cérebro podem predispor os pacientes a esses efeitos.⁴⁵

Dentre as classes de medicamentos que não receberam ajuste de dose destacaram-se os medicamentos que agem no aparelho cardiovascular e os que agem no aparelho digestivo e metabolismo. A metoclopramida foi destaque nesse resultado, pois não recebeu ajuste de dose para nenhum paciente, mesmo quando necessário. Esse medicamento é aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA), para tratar náuseas e vômitos em pacientes com doença do refluxo gastroesofágico ou gastroparesia diabética, aumentando a motilidade gástrica. Ele também é usado para controlar náuseas e vômitos em pacientes de quimioterapia. Pode ser administrado profilaticamente para prevenir náuseas e vômitos em pacientes pós-operatórios quando a sucção nasogástrica é contraindicada ou indisponível.⁴⁶

Em pacientes com insuficiência renal, é recomendado que as doses de manutenção de metoclopramida sejam reduzidas para evitar o acúmulo do medicamento.⁴⁷ Os principais sintomas da superdosagem por esse medicamento são sedação, diarreia e efeitos adversos extrapiramidais (discinesia tardia).⁴⁸ Sugere-se que a falta de ajuste de dose para esse medicamento tenha se dado pela falta de conhecimento que este é um medicamento que tenha necessidade de ajuste de dose e dos riscos que ele expõe os pacientes.

Destaca-se também nesse estudo, a utilização e falta de ajuste de dose de acordo com a função renal para os MPI. Alguns medicamentos podem expor os idosos a mais riscos que benefícios, assim sua prescrição deve ser cautelosa. De acordo com a literatura, a utilização de MPI está associada a ocorrência de diversos eventos adversos (quedas, fraturas, confusão pós-operatória, sangramentos gastrointestinais, constipação, piora no quadro de insuficiência cardíaca congestiva, depressão, déficit cognitivo e disfunção renal)^{49,50} e ao aumento nas taxas de hospitalização e mortalidade entre idosos.^{51,52}

Outro resultado que chamou atenção nesse estudo foi a polifarmácia excessiva, presente na grande maioria das prescrições. Esse tema tem suscitado preocupações nas últimas décadas, pois esses pacientes ficam mais expostos a prescrição inadequada, interações medicamentosas, reações adversas a medicamentos, declínio funcional, maior tempo de internamento e mortalidade, sendo que a incidência de polifarmácia excessiva aumenta com o aumento da idade, quanto mais longo, maiores os riscos.⁵³

Este estudo teve como limitação a natureza retrospectiva da coleta de dados, que impediu o acompanhamento prospectivo dos pacientes. Consequentemente, não foi possível avaliar a incidência e gravidade das possíveis reações adversas a medicamentos decorrentes do não ajuste de dose. Essa ausência de acompanhamento limita a capacidade de estabelecer uma relação causal direta entre a falta de ajuste de dose e a ocorrência de RAM, bem como quantificar o impacto clínico dessa prática na população estudada. Estudos futuros, com delineamento prospectivo, são necessários para investigar essa relação e fornecer evidências mais robustas sobre os riscos associados à não adequação da dose.

Do ponto de vista do tratamento medicamentoso para os pacientes com IRA, deve-se levar em consideração a importância da avaliação diária desses pacientes, considerando a necessidade contínua de volume para o paciente e o risco de sobrecarga, e avaliar a necessidade da utilização dos medicamentos nefrotóxicos e sua dosagem apropriada.⁵⁴

Esse estudo demonstrou que na prática clínica os prescritores negligenciam e farmacêuticos não fazem intervenções relacionadas à necessidade de ajuste de dose para muitos medicamentos e consequentemente isso pode comprometer a saúde/estado do paciente. Assim, o acompanhamento diário desses pacientes pela equipe multiprofissional deve levar em consideração a discussão diária do prognóstico do paciente e as possíveis condutas para sua melhoria. O farmacêutico clínico deve levar em consideração os medicamentos prescritos, e sinalizar quais deles precisam ser substituídos e quais precisam ter suas doses ajustadas de acordo com a realidade clínica do paciente.

Destaca-se ainda que o farmacêutico clínico intensivista é um profissional que garante segurança para os pacientes, referência para os prescritores e demais profissionais da saúde, e melhoria da economia para os hospitais,⁵⁵ no entanto nesse estudo observamos que o ajuste de dose dos medicamentos de acordo com a função renal pode ter sido negligenciado por esses profissionais.

Nesse sentido, este trabalho sugere a elaboração de ações de educação em saúde como uma estratégia para capacitar os profissionais de saúde quanto à necessidade de ajuste de dose de medicamentos, com base no manual que foi desenvolvido paralelamente a este estudo e poderá ser implantado na instituição.

A implantação de um protocolo clínico para ajuste de doses em paciente com IRA pode representar um avanço significativo na prática assistencial, ao oferecer suporte padronizado à equipe multiprofissional na tomada de decisões. Protocolos bem definidos promovem maior agilidade e assertividade nas condutas, reduzindo risco de erros relacionados à dosagem de medicamentos e contribuindo para a segurança do paciente. Assim, a padronização através de protocolos específicos fortalece a atuação clínica do farmacêutico e de toda a equipe, promovendo uma assistência mais eficaz e segura.

O estudo aborda uma temática clínica relevante e frequente, a sua validade externa se aplica a ambientes assistenciais com pacientes da mesma faixa etária, no entanto, fatores institucionais, atuação dos profissionais de saúde, bem como as práticas locais de prescrição podem influenciar significativamente os resultados. Deste modo, este estudo oferece dados relevantes e pode servir como base para a reflexão e aprimoramento de protocolos relacionados ao ajuste de doses conforme a função renal em pacientes hospitalizados, especialmente em instituições com perfil assistencial semelhante.

Conclusão

Este estudo identificou que o ajuste de dose de acordo com a taxa de filtração glomerular para pacientes idosos internados em UTI, foi realizado na sua grande maioria apenas para antimicrobianos, deixando assim todos os outros medicamentos que agem no aparelho cardiovascular, digestivo e metabólico sem ajuste de dose adequado. Onde, tanto os prescritores como os farmacêuticos negligenciaram o ajuste de dose.

Os pacientes nefropatas, com creatinina alterada, que foram a óbito e que fizeram hemodiálise foram os pacientes que apresentaram mais chances de não receberem ajuste de dose, principalmente os fármacos que não estão na classe dos antimicrobianos.

Colaboradores

TDBS: Concepção e desenho do estudo; Aquisição de dados; Análise e interpretação de dados; Análises estatísticas; Redação de manuscrito; Revisão crítica do conteúdo intelectual. AMSM: Aquisição de dados; Revisão crítica do conteúdo intelectual. MSS: Aquisição de dados; Revisão crítica do conteúdo intelectual. BSS: Aquisição de dados; Análise e interpretação de dados. BOS: Aquisição dos dados. DBM: Aquisição de dados. NJSS: Revisão crítica do conteúdo intelectual. DSL: Revisão crítica do conteúdo intelectual. JAOC: Análise e interpretação de dados; Revisão crítica do conteúdo intelectual. TSS: Revisão crítica do conteúdo intelectual. LBL: Concepção e desenho do estudo; Fornecimento de recursos Crítico; revisão do conteúdo intelectual. GSL: Concepção e desenho do estudo; Análise e interpretação de dados; Análises estatísticas; Redação de manuscrito; Fornecimento de recursos Crítico; Revisão do conteúdo intelectual.

Declaração de conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflitos de interesse em relação a este artigo.

Referências

1. Bushatsky A, Alves LC, Duarte YAO, Lebrão ML. Factors associated with balance disorders of elderly living in the city of São Paulo in 2006: evidence of the Health, Well-being and Aging (SABE) Study. *Rev Bras Epidemiol*. 2019;21(Suppl 02):e180016. doi:10.1590/1980-549720180016.supl.2
2. Denic A, Glasscock RJ, Rule AD. Structural and Functional Changes With the Aging Kidney. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2016;23(1):19-28. doi:10.1053/j.ackd.2015.08.004
3. Czarkowska-Paczek B, Wyczalkowska-Tomasik A, Paczek L. Laboratory blood test results beyond normal ranges could not be attributed to healthy aging. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(28):e11414. doi:10.1097/MD.00000000000011414
4. Bonfada D, Santos MM, Lima KC, et al. Análise de sobrevida de idosos internados em Unidades de Terapia Intensiva. *Rev Bras Geriatr Gerontol*. 2017;20(2):198-206. doi:10.1590/1981-22562017020.160131
5. Garcia TR, Nóbrega MML. Processo de enfermagem: da teoria à prática assistencial e de pesquisa. *Escola Anna Nery revista de enfermagem*. 2009; 13(1):188-193. doi:10.1590/S1414-81452009000100026
6. Ponce D, Zorzenon Cde P, Santos NY, et al. Acute kidney injury in intensive care unit patients: a prospective study on incidence, risk factors and. *Injúria renal aguda em unidade de terapia intensiva: estudo prospectivo sobre a incidência, fatores de risco e mortalidade*. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2011;23(3):321-326.
7. Santos ES, Marinho CMS. Principais causas de insuficiência renal aguda em unidades de terapia intensiva: intervenção de enfermagem. *Referência*. 2013; 3(9): 181-189. doi:10.12707/RIII1272.
8. Kellum JA, Lameire N, Aspelin P, et al. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) acute kidney injury work group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl*. 2012;2(1):1-138. doi:10.1038/kisup.2012.1
9. Deng F, Peng M, Li J, Chen Y, et al. Nomogram to predict the risk of septic acute kidney injury in the first 24h of admission: an analysis of intensive care unit data. *Ren Fail*. 2020;42(1):428-436. doi:10.1080/0886022X.2020.1761832
10. Santos JCO, Mendonça MAO. Fatores predisponentes para lesão renal aguda em pacientes em estado crítico: revisão integrativa. *Rev Soc Bras Clin Med*. 2015;13(1):69-74.
11. Chronopoulos A, Cruz DN, Ronco C. Hospital-acquired acute kidney injury in the elderly. *Nat Rev Nephrol*. 2010;6(3):141-149. doi:10.1038/nrneph.2009.234
12. Benichel CR, Meneguim S. Fatores de risco para lesão renal aguda em pacientes clínicos intensivos. *Acta Paul Enferm*. 2020;33(e). doi: 10.37689/acta-ape/2020AO0064
13. Ge S, Nie S, Liu Z, et al. Epidemiology and outcomes of acute kidney injury in elderly chinese patients: a subgroup analysis from the EACH study. *BMC Nephrol*. 2016;17(1):136. doi:10.1186/s12882-016-0351-2
14. Batista MA, Abreu Filho JBA, Figueiredo FWS, et al. Causas e prognóstico da insuficiência renal aguda hospitalar em pacientes idosos. *Rev Assoc Med Bras*. 2009;55(6):700-6. doi:10.1590/S0104-42302009000600017.
15. Reeve E, Wiese MD, Mangoni AA. Alterations in drug disposition in older adults. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2015;11(4):491-508. doi:10.1517/17425255.2015.1004310
16. Desmedt S, Spinewine A, Jadoul M, et al. Impact of a clinical decision support system for drug dosage in patients with renal failure. *Int J Clin Pharm*. 2018;40(5):1225-1233. doi:10.1007/s11096-018-0612-1
17. Gilbert DN. The Sanford guide to antimicrobial therapy. Sperryville: Antimicrobial Therapy;2019.
18. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976;16(1):31-41. doi:10.1159/000180580
19. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009;150(9):604-612. doi:10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006
20. Chumlea WC, Guo S, Roche AF, et al. Prediction of body weight for the nonambulatory elderly from anthropometry. *J Am Diet Assoc*. 1988;88(5):564-568.
21. Andro M, Estivin S, Comps E, et al. Évaluation de la fonction rénale au-delà de 80 ans : formule de Cockcroft et Gault ou Modification of diet in renal disease? *Rev Med Interne*. 2011;32(11):698-702. doi:10.1016/j.revmed.2010.12.010.
22. Dowling TC, Wang ES, Ferrucci L, et al. Glomerular filtration rate equations overestimate creatinine clearance in older individuals enrolled in the Baltimore Longitudinal Study on Aging: impact on renal drug dosing. *Pharmacotherapy*. 2013;33(9):912-921. doi:10.1002/phar.1282
23. Shahbaz H, Rout P, Gupta M. Creatinine Clearance. Available at <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544228/> Accessed 1 may 2025
24. World Health Organization. The conceptual framework for the international classification for patient safety. Geneva: WHO; 2009.
25. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract*. 2012;120(4):c179-c184. doi:10.1159/000339789
26. Moriarty F, Hardy C, Bennett K, et al. Trends and interaction of polypharmacy and potentially inappropriate prescribing in primary care over 15 years in Ireland: a repeated cross-sectional study. *BMJ Open*. 2015;5(9):e008656. doi:10.1136/bmjopen-2015-008656
27. American Geriatrics Society. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2019;67(4):674-694. doi:10.1111/jgs.15767

28. Farag A, Garg AX, Li L, Jain AK. Dosing errors in prescribed antibiotics for older persons with CKD: a retrospective time series analysis. *Am J Kidney Dis.* 2014;63(3):422-428. doi:10.1053/j.ajkd.2013.09.009
29. Vogel EA, Billups SJ, Herner SJ, et al. Renal Drug Dosing. Effectiveness of Outpatient Pharmacist-Based vs. Prescriber-Based Clinical Decision Support Systems. *Appl Clin Inform.* 2016;7(3):731-744. doi:10.4338/ACI-2016-01-RA-0010
30. Salomon L, Deray G, Jaudon MC, et al. Medication misuse in hospitalized patients with renal impairment. *Int J Qual Health Care.* 2003;15(4):331-335. doi:10.1093/intqhc/mzg046
31. Alahdal AM, Elberry AA. Evaluation of applying drug dose adjustment by physicians in patients with renal impairment. *Saudi Pharm J.* 2012;20(3):217-220. doi:10.1016/j.jsps.2011.12.005
32. de Albuquerque JM, da Silva RFA & de Souza RFF. Perfil epidemiológico e seguimento após alta de pacientes internados em unidade de terapia intensiva. *Cogitare Enfermagem.* 2017;22(3). doi: 10.5380/ce.v22i3.50609
33. Serafim CTR, Dell'Acqua MCQ, Castro MCNE, et al. Severity and workload related to adverse events in the ICU. *Rev Bras Enferm.* 2017;70(5):942-948. doi:10.1590/0034-7167-2016-0427
34. Bouchard J, Acharya A, Cerda J, et al. A Prospective International Multicenter Study of AKI in the Intensive Care Unit. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;10(8):1324-1331. doi:10.2215/CJN.04360514.
35. da Silva Odawara GY, Moura AFA, Fiorentino AN, et al. Injúria renal aguda em Unidades de Terapia Intensiva: perfil do paciente, manejo e complicações. *Revista Eletrônica Acervo Saúde.* 2022;15(5):e10232. doi: 10.25248/reas.e10232.2022
36. da Cunha MMB, Moretti LA, de Souza Cainelli, L, et al. Clearance de creatinina: um estudo comparativo de cinco equações para estimar a taxa de filtração glomerular em pacientes ambulatoriais em um serviço público de saúde. *Research Society and Development.* 2021;10(9):e18610917875. doi: 10.33448/rsd-v10i9.17875
37. Inker LA, Astor BC, Fox CH, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD. *Am J Kidney Dis.* 2014;63(5):713-735. doi:10.1053/j.ajkd.2014.01.416
38. Kyriakopoulos C, Gupta V. Renal Failure Drug Dose Adjustments. In: StatPearls. Available at <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560512/> Accessed 1 mai 2025.
39. Getachew H, Tadesse Y, Shibeshi W. Drug dosage adjustment in hospitalized patients with renal impairment at Tikur Anbessa specialized hospital, Addis Ababa, Ethiopia. *BMC Nephrol.* 2015;16:158. doi:10.1186/s12882-015-0155-9
40. Riella MC. Princípios de Nefrologia e Distúrbios Hidroeletrolíticos. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014.
41. Carroll C, Hassanin A. Polypharmacy in the Elderly-When Good Drugs Lead to Bad Outcomes: A Teachable Moment. *JAMA Intern Med.* 2017;177(6):871. doi:10.1001/jamainternmed.2017.0911
42. Wastesson JW, Morin L, Tan ECK, et al. An update on the clinical consequences of polypharmacy in older adults: a narrative review. *Expert Opin Drug Saf.* 2018;17(12):1185-1196. doi:10.1080/14740338.2018.1546841
43. Pereira AFS, Neves MC, Camargo AM, et al. Evidências Da Posologia De Antimicrobianos Para Pacientes Adultos Com Disfunção Renal: Elaboração De Um Protocolo. *RAHIS-Revista de Administração Hospitalar e Inovação em Saúde.* 2018;15(3):101-112. doi:10.21450/rahis.v15i3.4689
44. Azevedo SM. Farmacologia dos Antibióticos Beta-lactâmicos. Porto: Universidade Fernando Pessoa, 2014
45. Manian FA, Stone WJ, Alford RH. Adverse antibiotic effects associated with renal insufficiency. *Rev Infect Dis.* 1990;12(2):236-249. doi:10.1093/clinids/12.2.236
46. Isola S, Hussain A, Dua A, et al. Metoclopramide. In: StatPearls. Available at <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519517/> Accessed 1 may 2025.
47. Lehmann CR, Heironimus JD, Collins CB, et al. Metoclopramide kinetics in patients with impaired renal function and clearance by hemodialysis. *Clin Pharmacol Ther.* 1985;37(3):284-289. doi:10.1038/clpt.1985.41
48. Moos DD, Hansen DJ. Metoclopramide and extrapyramidal symptoms: a case report. *J Perianesth Nurs.* 2008;23(5):292-299. doi:10.1016/j.jopan.2008.07.006
49. Slaney H, MacAulay S, Irvine-Meek J, et al. Application of the Beers Criteria to Alternate Level of Care Patients in Hospital Inpatient Units. *Can J Hosp Pharm.* 2015;68(3):218-225. doi:10.4212/cjhp.v68i3.1455
50. Koyama A, Steinman M, Ensrud K, et al. Long-term cognitive and functional effects of potentially inappropriate medications in older women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2014;69(4):423-429. doi:10.1093/gerona/glt192
51. da Silva Neves F, Sousa R, Martins F, et al. Avaliação de medicamentos potencialmente inapropriados e da polifarmácia em pacientes idosos em um hospital universitário. *HU Revista.* 2022;48:1-8. doi:10.34019/1982-8047.2022.v48.36065
52. Muhlack DC, Hoppe LK, Weberpals J, et al. The Association of Potentially Inappropriate Medication at Older Age With Cardiovascular Events and Overall Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies. *J Am Med Dir Assoc.* 2017;18(3):211-220. doi:10.1016/j.jamda.2016.11.025
53. Wang YJ, Chiang SC, Lee PC, et al. Is Excessive Polypharmacy a Transient or Persistent Phenomenon? A Nationwide Cohort Study in Taiwan. *Front Pharmacol.* 2018;9:120. doi:10.3389/fphar.2018.00120.
54. Chawla LS, Bellomo R, Bihorac A, et al. Acute kidney disease and renal recovery: consensus report of the Acute Disease Quality Initiative (ADQI) 16 Workgroup. *Nat Rev Nephrol.* 2017;13(4):241-257. doi:10.1038/nrneph.2017.2
55. Ferreira HKS, Farias LBN, Neves JKO. A importância do farmacêutico clínico no uso racional de antibióticos em unidade de terapia intensiva. *Acta Farm Port.* 2021;10(2):33-49.