

Análise de recomendações de ajuste de dose de antimicrobianos de acordo com a função renal

Analysis of antimicrobial dose adjustment recommendations according to renal function

DOI:10.34119/bjhrv7n1-179

Recebimento dos originais: 15/12/2023

Aceitação para publicação: 15/01/2024

Mônica da Silva Ramos

Especialista em Farmácia

Instituição: Universidade Federal de Santa Catarina

Endereço: Rua Delfino Conti, s/n, Departamento de Análises Clínicas, Centro de Ciências da Saúde, Trindade, Florianópolis - SC, CEP: 88040-370

E-mail: monica-sramos@hotmail.com

Fernando Garcia Guanabara

Mestre em Farmacologia

Instituição: Hospital Universitário Professor Polydoro Ernani de São Thiago (EBSERH), Universidade Federal de Santa Catarina

Endereço: Rua Professora Maria Flora Pausewang, Trindade, Florianópolis - SC, CEP: 88036-800

E-mail: fguanabara@gmail.com

Flávia Martinello

Doutora em Farmácia

Instituição: Universidade Federal de Santa Catarina

Endereço: Rua Delfino Conti, s/n, Departamento de Análises Clínicas, Centro de Ciências da Saúde, Trindade, Florianópolis - SC, CEP: 88040-370

E-mail: flavia.martinello@ufsc.br

RESUMO

Introdução: A doença renal crônica (DRC) é definida como alteração funcional e/ou estrutural do rim e caracterizada por evolução lenta, progressiva e irreversível. Alterações na farmacocinética de antimicrobianos podem ser observadas devido à insuficiência renal, as quais podem ocasionar acúmulo desses medicamentos, levando a reações adversas se posologias não forem ajustadas. Frente a diversidade de informações, o objetivo deste estudo foi comparar as recomendações de ajuste de dose de antimicrobianos, de acordo com a função renal, em diferentes bases de dados. **Método:** Foram selecionados 77 antimicrobianos e três bases de dados, Medscape®, Micromedex® e UpToDate®. A concordância entre as bases de dados e as recomendações para o uso dos antimicrobianos, categorizados segundo a *Anatomical Therapeutic Chemical Code*, foi analisada pelo coeficiente de Kappa. **Resultados:** Recomendações numéricas, as quais consideram o *clearance* de creatinina e/ou a taxa de filtração glomerular estimada, foram encontradas para a maior parte dos antimicrobianos e nenhum medicamento teve seu uso contraindicado na DRC. A base de dados Medscape® apresentou o maior número de ausência de recomendação, para 33,7% dos antimicrobianos, seguida de 11,6% no Micromedex® e 1,2% no UpToDate®. O ajuste de dose foi considerado desnecessário para 39,5% dos antimicrobianos analisados no UpToDate®, 20,9% no

Micromedex® e 11,6% no Medscape®. O coeficiente Kappa indicou concordância moderada entre a categorização de recomendações e entre as bases de dados. **Conclusão:** As discrepâncias observadas dificultam a decisão sobre qual base de dados é mais confiável e demonstram a necessidade de uniformização das recomendações, para que o ajuste de dose seja confiável e de fácil aplicação.

Palavras-chave: ajuste de dose, antimicrobianos, doença renal crônica, informações de medicamentos.

ABSTRACT

Background: Chronic kidney disease (CKD) is defined as a functional and/or structural alteration of the kidney and it is characterized by slow, progressive, and irreversible evolution. Changes in the pharmacokinetics of antimicrobials can be observed due to renal failure, which may cause accumulation of these drugs, leading to adverse reactions if dosages are not adjusted. Because of the diversity of information, this study aimed to compare the recommendations for dose adjustment of antimicrobials, according to renal function, in different databases. **Method:** It were selected 77 antimicrobials and three databases Medscape®, Micromedex®, and UpToDate®. The agreement among the databases and between the recommendations for the use of antimicrobials, categorized according to the Anatomical Therapeutic Chemical Code, was analyzed using the Fleiss Kappa coefficient. **Results:** Numerical recommendations, which consider the creatinine clearance and/or glomerular filtration rate estimate, were observed for most antimicrobials, and no drug was contraindicated in CKD. The Medscape® database presented the highest number of the absence of recommendation, for 33.7% of antimicrobials, followed by 11.6% in Micromedex® and 1.2% in UpToDate®. Dose adjustment was considered unnecessary for 39.5% of the antimicrobials analyzed in UpToDate®, 20.9% in Micromedex®, and 11.6% in Medscape®. The Fleiss Kappa coefficient indicated moderate agreement between the categorization of recommendations and among the databases. **Conclusion:** The observed differences in information contribute to the difficulty in deciding which database is more reliable and demonstrate the need to standardize the recommendations for having a practical and reliable dose adjustment.

Keywords: dose adjustment, antimicrobial, chronic kidney disease, drug information.

1 INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) é definida como uma alteração funcional e/ou estrutural do rim e é caracterizada por evolução lenta, progressiva e irreversível. Pode ser classificada em cinco estágios de acordo com a taxa de filtração glomerular estimada (TFGe), variando entre I a V, e em três estágios conforme a albuminúria, como normal, moderada ou severa¹. A identificação precoce da doença é necessária para prevenir sua progressão e reduzir o risco de morbidade e mortalidade².

Estima-se que a prevalência mundial de DRC está em torno de 8-16%^{2,3}. No Brasil, são escassos os dados da prevalência da doença, porém estima-se o diagnóstico em 1,5% da população⁴.

Doenças cardiovasculares e infecções são as principais causas de hospitalização e morte em indivíduos com DRC. Além disso, em nível ambulatorial, as infecções são responsáveis por elevado número de prescrição de antimicrobianos^{3,5}

Alterações na absorção, distribuição, metabolismo e eliminação renal de antimicrobianos podem ser observadas devido à insuficiência renal. Essas alterações podem ocasionar acúmulo desses medicamentos, levando a reações adversas e toxicidade se doses não forem ajustadas⁵⁻⁷. O conhecimento das propriedades farmacodinâmicas e farmacocinéticas auxiliam a tomada de decisão de ajuste de dose e frequência de administração dos antimicrobianos⁶.

Além disso, o uso de antimicrobianos está associado com indução de nefrotoxicidade, por meio de diferentes mecanismos de ação, como necrose tubular aguda, nefrose osmótica e nefropatia cristalina ou danos em células intersticiais, podendo causar nefrite intersticial aguda⁸.

Com a evolução da DRC, a terapia de substituição renal (TSR) pode fazer parte do tratamento, levando em consideração suas vantagens e desvantagens¹. Nessa etapa do tratamento são recomendados cuidados adicionais para o ajuste de dose de medicamentos, pois a variação da depuração ocasionada pela diminuição da função renal em decorrência da doença, associada a períodos de aumento da depuração, seguidos por períodos de pouca ou nenhuma depuração entre as sessões de TSR podem afetar a farmacocinética medicamentosa⁶.

Problemas relacionados a prescrição e ajuste de dose de medicamentos para indivíduos com DRC são encontrados com frequência^{9,10} e têm como fatores de risco o estágio terminal da doença, comorbidades e número de medicamentos prescritos¹⁰. A padronização de processos farmacêuticos é aliada à segurança do paciente, diminuindo os erros com medicamentos¹¹ e consequentemente, o acesso a fontes de informação claras e confiáveis, necessárias para uma conduta adequada de ajuste de dose⁷.

O desenvolvimento de um protocolo de ajuste de dose de antimicrobianos para pacientes com DRC requer extensa revisão bibliográfica de cada medicamento. Frente a diversidade de informações, o objetivo deste estudo foi comparar as recomendações de ajuste de dose de antimicrobianos, de acordo com a função renal, em diferentes bases de dados.

2 MÉTODO

A fim de analisar as recomendações de ajuste de dose conforme a função renal, foram selecionados 77 antimicrobianos de uso sistêmico, padronizados em um Hospital Universitário no sul do Brasil. Os medicamentos foram caracterizados conforme a Classificação *Anatomical Therapeutic Chemical Code* (ATCC), disponibilizada pela Organização Mundial da Saúde¹².

Não foram incluídos imunoglobulinas, imunobiológicos, soros imunes, descritos como anti-infecciosos na ATCC, e antimicrobianos de administração tópica ou ocular. As recomendações de ajuste de dose foram extraídas de três principais bases de dados online, Medscape®, Micromedex® e UpToDate®.

As recomendações foram analisadas utilizando a categorização de Vidal *et al.*¹³ adaptada por Khanal *et al.*¹⁴, com tradução livre. Sendo seis categorias diferentes, entre elas:

- 1- Contraindicado (CI): inclui antimicrobianos que não devem ser utilizados na presença de insuficiência renal.
- 2- Ausência de informação (M): inclui antimicrobianos não encontrados na base de dados.
- 3- Recomendação numérica (N): inclui antimicrobianos com recomendações de ajuste de dose baseado no valor do *clearance* de creatina (ClCr) e/ou TFG_e. Exemplo: ajuste de dose quando ClCr < 30 mL/min.
- 4- Recomendação não numérica (NN): inclui antimicrobianos com recomendações de ajuste de dose não baseado no valor de ClCr/TFG_e. Exemplo: ajuste de dose se insuficiência renal severa.
- 5- Ausência de recomendação (X): inclui antimicrobianos encontrados na base de dados, porém sem recomendação de ajuste de dose.
- 6- Ajuste não necessário (Y): inclui antimicrobianos com recomendação de uso da dose usual, sem a necessidade de ajuste.

O coeficiente Fleiss Kappa (K)¹⁵ foi utilizado para avaliar a concordância geral entre as recomendações categorizadas e bases de dados, variando entre concordância pobre (< 0,20), falha (0,21-0,40), moderada (0,41-0,60), boa (0,61-0,80) e muito boa (0,81-1,00)¹⁶.

Além da categorização, as recomendações foram comparadas para analisar se o desfecho de ajuste de dose é o mesmo entre as fontes de informação. Recomendações de ajuste em casos de terapia renal substitutiva, unidades de medidas e fórmulas para calcular a taxa de filtração glomerular foram analisadas de forma individual.

3 RESULTADOS

Entre os 77 antimicrobianos pesquisados, nove estão presentes tanto em formas farmacêuticas para administração enteral quanto parenteral, totalizando a amostragem em 86. Em relação a via de administração, 54,7% (n=47) dos antimicrobianos eram de via enteral e 45,3% (n=39) parenteral.

Como apresentado na Tabela 1, as fontes de informação forneceram recomendações numéricas para a maior parte dos medicamentos analisados, sendo para 59,3% (n=51) no Micromedex®, 50,0% (n=43) no UpToDate® e 48,8% (n=42) no Medscape® e nenhum medicamento teve o uso contraindicado. A base de informação Medscape® apresentou o maior número de ausência de recomendação, para 33,7% (n=29), seguida pelo Micromedex® para 11,6% (n=10), e UpToDate® para 1,2% (n=1). O ajuste de dose foi considerado desnecessário para 39,5% (n=34) dos antimicrobianos analisados no UpToDate®, 20,9% (n=18) no Micromedex® e 11,6% (n=10) no Medscape®.

Tabela 1: Categorias de recomendação de ajuste de dose na doença renal crônica, para 86 antimicrobianos de acordo com as 3 fontes de informação.

Categoria	Medscape®		Micromedex®		UpToDate®	
	n	%	n	%	n	%
Contraindicado (CI)	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Ausência de informação (M)	3	3,5	2	2,3	2	2,3
Recomendação numérica (N)	42	48,8	51	59,3	43	50,0
Recomendação não numérica (NN)	2	2,3	5	5,8	6	7,0
Ausência de recomendação (X)	29	33,7	10	11,6	1	1,2
Ajuste não necessário (Y)	10	11,6	18	20,9	34	39,5
Total	86	100,0	86	100,0	86	100,0

Legenda: n – número de antimicrobianos.

Fonte: Autoria Própria

Na categoria M, dois antimicrobianos não foram encontrados em nenhuma das fontes de informação, cefalotina sódica e a associação de rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol, e 1 (um) antimicrobiano, norfloxacino, não foi encontrado na base de informações Medscape®.

Entre as recomendações analisadas, 50% (n=43) dos medicamentos apresentaram a mesma classificação categórica nas 3 (três) fontes de informação, havendo concordância para 81,4% (n=35) dos medicamentos na categoria N, 14,0% (n=6) na Y e 4,7% (n=2) na X (Tabela 2). Destes, 41,9% (n=18) são antimicrobianos de via enteral e 58,1% (n=25) de via parenteral.

Em relação aos antimicrobianos com recomendações divergentes, 18,6% (n=8) possuem recomendações diferentes nas 3 (três) fontes de informação. 37,2% (n=16) dos medicamentos apresentaram diferença na base Medscape®, 30,2% (n=13) na base UpToDate® e 14,0% (n=6) na base Micromedex®. As tabelas 3 e 4 apresentam a discrepância entre as recomendações nas diferentes categorias de ajuste de dose, de acordo com a classificação ATCC e a via de administração.

Além da divergência entre a categorização das recomendações, foram encontradas variações entre as informações na mesma categoria entre as bases de dados para 46,5% (n=20) dos antimicrobianos. Por exemplo, o antimicrobiano sulfametoxazol + trimetropina foi

classificado na categoria N nas 3 (três) bases de dados, porém quando o ClCr é menor que 15 mL/min na base Medscape® a recomendação é não utilizar, no Micromedex® é evitar o uso e no UpToDate® é reduzir a dose para 25-50% do usual e monitorar.

Entre os 9 (nove) medicamentos presentes tanto na via enteral quanto na parenteral, 100,0% (n=9) na base de dados Micromedex®, 88,9% (n=8) para ambas as bases de dados, Medscape® e UpToDate® foram categorizados da mesma maneira. O antimicrobiano amoxicilina+clavulanato de potássio foi classificado de forma divergente na base Medscape®, sendo via enteral na categoria NN e parenteral na X e na base UpToDate®, via enteral na categoria Y e parenteral na NN.

O coeficiente Fleiss Kappa (K) foi 0,428 ($p < 0,0005$; IC 95%, 0,350 – 0,506), indicando uma concordância moderada na categorização das recomendações de ajuste de dose geral entre as bases de dados. De acordo com a via de administração dos antimicrobianos, o K de 0,397 ($p < 0,0005$; IC 95%, 0,298 – 0,496) para a via enteral indica uma concordância falha e de 0,423 ($p < 0,0005$; IC 95%, 0,294 – 0,551) para a via parenteral uma concordância moderada.

Informações sobre ajuste de dose em terapia de substituição renal foram encontradas para 73,3% (n=63) dos antimicrobianos na base UpToDate®, sendo 46,0% (n=29) via enteral e 54,0% (n=34) via parenteral, 52,3% (n=45) na base Micromedex®, 44,4% (n=20) via enteral e 55,6% (n=25) parenteral, e 27,9% (n=24) na base Medscape®, 45,8% (n=11) via enteral e 54,2% (n=13) parenteral.

A unidade de medida utilizada para expressar o valor do ClCr e/ou da TFGe mais encontrada foi mL/min, para 53,5% (n=46) dos antimicrobianos no Micromedex®, 44,2% (n=38) no Medscape® e 40,7% (n=35) no UpToDate®, seguido por mL/min/1,73 m² no Medscape® e UpToDate®, para 7,0% (n=6) dos antimicrobianos e Micromedex® para 5,8% (n=5). Apenas 1 (um) antimicrobiano, benzilpenicilina potássica, apresentou na base UpToDate® duas recomendações de ajuste com unidades de medida diferentes, mL/min e mL/min/1.73 m². A fórmula para cálculo da taxa de filtração glomerular foi recomendada apenas no UpToDate®, para 3 (três) medicamentos: cefepima, cefotaxima e ceftazidima.

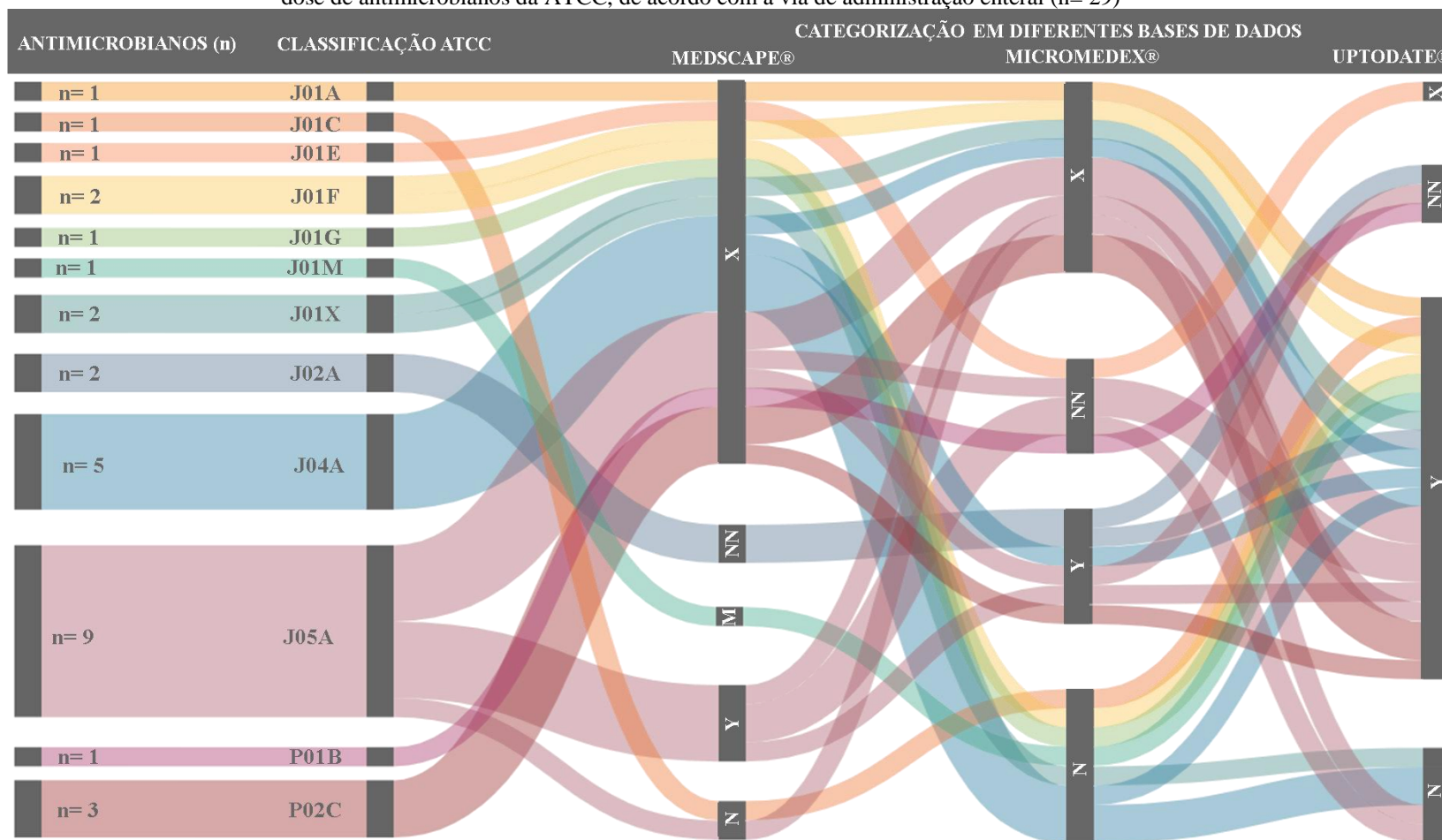
Tabela 2: Concordância de informação, entre as bases de dados Medscape®, Micromedex® e UpToDate®, nas diferentes categorias de recomendação de ajuste de dose de antimicrobianos da ATCC, de acordo com a via de administração (n= 43).

Classificação ATCC	ENTERAL										PARENTERAL																
	CI		M		N		NN		X		Y		CI		M		N		NN		X		Y				
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%			
J01A - Tetraciclina																								1	2,3		
J01C - Antibacterianos beta-lactâmicos, Penicilinas					1	2,3											4	9,3									
J01D - Outros antibacterianos beta-lactâmicos					2	4,7							1	2,3	7	16,3											
J01E - Sulfonamidas e trimetoprima					1	2,3									1	2,3											
J01F – Macrolídeos, lincosaminas e estreptograminas					1	2,3																					
J01G – Antibacterianos Aminoglicosídeos															2	4,7											
J01M – Antibacterianos Quinolonas					2	4,7									2	4,7											
J01X - Outros antibacterianos											1	2,3			1	2,3							1	2,3			
J02A - Antimicóticos para uso sistêmico					1	2,3					1	2,3			1	2,3											
J04A – Medicamentos para o tratamento da tuberculose				1	2,3										1	2,3											
J05A - Antivirais de ação direta					5	11,6					2	4,7			3	7,0											
P01B - Antimaláricos																											
P02C- Agentes antinematódeos																											
Total por categoria	0		1		13		0		0		4		0		1		22		0		0		2				
Total por via							18																				
Total																											

Legenda: ATCC – *Anatomical Therapeutic Chemical Code*; CI – contraindicado; M – ausência de informação; n – número de antimicrobianos; N – recomendação numérica; NN – recomendação não numérica; X – ausência de recomendação; Y – ajuste não necessário.

Fonte: Autoria Própria

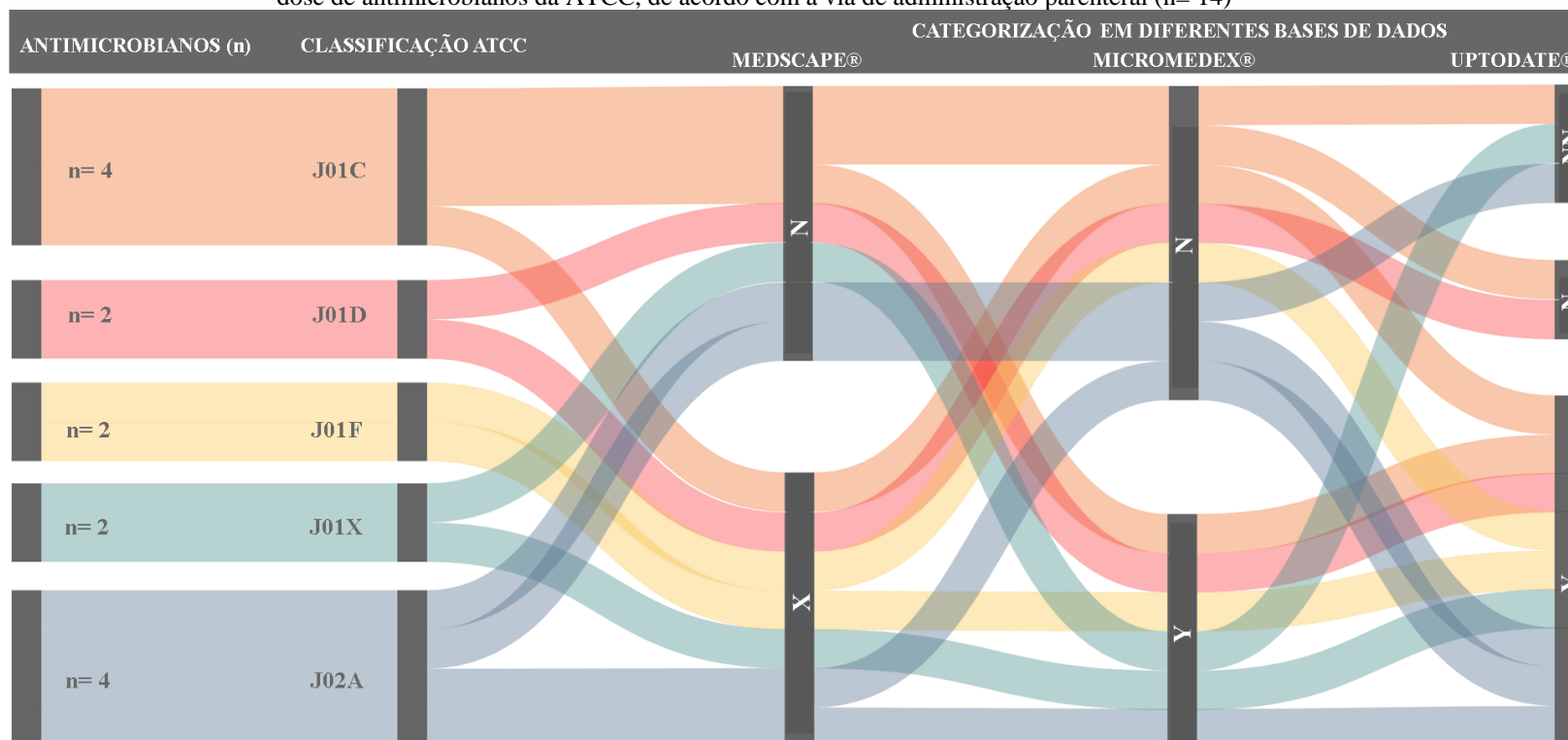
Figura 1: Discrepâncias de informação, entre as bases de dados Medscape®, Micromedex® e UpToDate®, nas diferentes categorias de recomendação de ajuste de dose de antimicrobianos da ATCC, de acordo com a via de administração enteral (n= 29)



Legenda: ATCC – *Anatomical Therapeutic Chemical Code*; J01A – Tetraciclina; J01C – Antibacterianos beta-lactâmicos, Penicilinas; J01E – Sulfonamidas e trimetoprima; J01F – Macrolídeos, lincosaminas e estreptograminas; J01G – Antibacteriano Aminoglicosídeos; J01M – Antibacterianos Quinolonas; J01X – Outros Antibacterianos; J02A – Antimicóticos para uso sistêmico; J04A – Medicamentos para o tratamento da tuberculose; J05A – Antivirais de ação direta; M – ausência de informação; n – número de antimicrobianos; N – recomendação numérica; NN – recomendação não numérica; P01B – Antimaláricos; P02C – Agentes antinematódeos; X – ausência de recomendação; Y – ajuste não necessário.

Fonte: Autoria Própria

Figura 2: Discrepâncias de informação, entre as bases de dados Medscape®, Micromedex® e UpToDate®, nas diferentes categorias de recomendação de ajuste de dose de antimicrobianos da ATCC, de acordo com a via de administração parenteral (n= 14)



Legenda: ATCC – *Anatomical Therapeutic Chemical Code*; J01C – Antibacterianos beta-lactâmicos, Penicilinas; J01D – Outros antibacterianos beta-lactâmicos; J01F – Macrolídeos, lincosaminas e estreptograminas; J01X – Outros Antibacterianos; J02A – Antimicóticos para uso sistêmico; n – número de antimicrobianos; N – recomendação numérica; NN – recomendação não numérica; X – ausência de recomendação; Y – ajuste não necessário.

Fonte: Autoria Própria

4 DISCUSSÃO

Corroborando a literatura^{8,14}, a recomendação numérica foi observada como a principal forma de recomendação de ajuste de dose de antimicrobianos na DRC entre as bases de dados avaliadas, e a base Medscape® a que mais apresenta ausência de recomendações. Diferentemente de outras classes terapêuticas^{8,13,14}, não foi verificada contraindicação de uso na DRC para os antimicrobianos pesquisados. Contudo, os ajustes recomendados permitem alteração no esquema posológico contribuindo para a utilização segura de antimicrobianos e efetividade do tratamento, diminuindo os riscos com reações adversas⁶.

A concordância entre as recomendações encontradas no estudo foi classificada como moderada. Algumas pesquisas apresentaram concordâncias inferiores, porém com amostras que incluem outras classes terapêuticas e quantidade diferente de bases de dados analisadas^{8,14}. As informações contraditórias observadas, também relatadas em outras pesquisas^{8,13,14}, contribuem com a dificuldade em decidir qual base de dados é mais confiável. Recomendações divergentes podem resultar em falha terapêutica e/ou desenvolvimento de resistência bacteriana se a concentração plasmática estiver abaixo do ideal¹⁷. Por exemplo, as recomendações para a Polimixina B variam entre ajuste de dose não necessário no Micromedex® até redução de 85% da dose usual, conforme o ClCr, no Medscape®.

As bases de dados Micromedex® e UpToDate® apresentaram maior número de recomendações, principalmente de acordo com o ClCr ou TFG_e, porém é necessário investimento financeiro para acesso às informações. No UpToDate® são apresentadas informações quanto as referências extraídas de bula do fabricante do medicamento ou opinião de especialista, auxiliando na tomada de decisão para a prática clínica. Em contrapartida, o acesso às informações do Medscape® é gratuito, mas apresenta limitações no número de informações, com grande quantidade de informações ausentes⁸. Nesse contexto, o acesso apenas a uma base de dados pode influenciar a conduta do profissional e o resultado em saúde.

Em relação à situação de TSR, o UpToDate® é a base de dados que apresenta maior número de recomendações. No entanto, a variedade de TSR e a heterogeneidade dos indivíduos com DRC dificultam a decisão de ajuste de dose específica durante o tratamento¹⁷. A inserção do profissional farmacêutico na avaliação e indicação do ajuste de dose em TSR está associada a diminuição do tempo de permanência em unidades de terapia intensiva e diminuição de reações adversas a medicamentos^{18,19}.

O ClCr foi a estimativa mais utilizada entre as três fontes de informação¹⁴, seguida pela TFG_e. Contudo, o ClCr é um exame que exige a coleta urinária por um período de tempo cronometrado. Os valores de referência dessa medida foram estabelecidos para coletas de 24

horas, o que constitui uma importante limitação para uso desse parâmetro. A *National Kidney Foundation* (NKF) recomenda a utilização das fórmulas *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) e *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI) para estimativa da TFG e a utilização da fórmula de Cockcroft-Gault para o ajuste renal de medicamentos²⁰. Foram encontradas discrepâncias nos valores de corte da CrCl e TFG_e utilizados para estabelecer os ajustes, dificultando a tomada de decisão para a aplicação clínica⁸.

Corroborando o estudo de Fahimi e colaboradores²¹, observamos a necessidade de uniformização das recomendações, para que o ajuste de dose de antimicrobianos, de acordo com a função renal seja prático e confiável, melhorando o tempo e padrão das pesquisas quanto ao ajuste de dose⁸. Outros parâmetros como a clínica do paciente, farmacocinética e farmacodinâmica específicos dos medicamentos devem ser analisados na prescrição do tratamento¹⁴.

A análise das prescrições medicamentosas em pacientes com DRC hospitalizados contribui para o ajuste de dose adequado²². Investimentos em equipes multiprofissionais, que incluem farmacêuticos clínicos, atualização periódica e desenvolvimento de protocolos e ferramentas são necessários para o tratamento seguro e racional dos pacientes com DRC^{8,23}.

5 CONCLUSÃO

As recomendações de ajuste de dose de antimicrobianos apresentaram divergências na comparação realizada em três bases de dados. A ausência de recomendações foi frequente, ao mesmo tempo em que recomendações específicas foram citadas por outras bases para os mesmos medicamentos. O desenvolvimento de ferramentas internas para ajuste de dose de antimicrobianos conforme a função renal, com utilização de outras fontes de informação podem contribuir com a tomada de decisão da equipe assistencial.

A amostra de antimicrobianos selecionada por meio da padronização da instituição e a escolha de apenas três bases de dados para a realização do estudo podem ser fatores limitantes desta pesquisa. A ausência de categorização para recomendações específicas, como o ClCr aumentado ou modalidades de TSR, poderiam contribuir para a tomada de decisão.

REFERÊNCIAS

1. Drawz P, Rahman M. Chronic kidney disease. *Ann Intern Med.* 2020;150(3).
2. Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, Li Z, Naicker S, Plattner B, et al. Chronic kidney disease: Global dimension and perspectives. *Lancet [Internet].* 2013;382(9888):260–72. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60687-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60687-X)
3. Ishigami J, Matsushita K. Clinical epidemiology of infectious disease among patients with chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol [Internet].* 2019;23(4):437–47. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s10157-018-1641-8>
4. Marinho AWGB, Penha A da P, Silva MT, Galvão TF. Prevalência de doença renal crônica em adultos no Brasil: revisão sistemática da literatura. *Cad Saúde Coletiva.* 2017;25(3):379–88.
5. Aloy B, Launay-Vacher V, Bleibtreu A, Bortolotti P, Faure E, Filali A, et al. Antibiotics and chronic kidney disease: Dose adjustment update for infectious disease clinical practice. *Med Mal Infect [Internet].* 2020;50(4):323–31. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2019.06.010>
6. Eyler RF, Shvets K. Clinical pharmacology of antibiotics. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2019;14(7):1080–90.
7. Pereira AFS, Das Neves MC, Camargo AMS, Montandon DS. Evidências Da Posologia De Antimicrobianos Para Pacientes Adultos Com Disfunção Renal: Elaboração De Um Protocolo. *RAHIS- Rev Adm Hosp e Inovação em Saúde.* 2019;15(3):101–12.
8. Bicalho MD, Soares DB, Botoni FA, Reis AMM, Martins MAP. Drug-induced nephrotoxicity and dose adjustment recommendations: Agreement among four drug information sources. *Int J Environ Res Public Health.* 2015;12(9):11227–40.
9. 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 [Internet].* 2015;16(1):1–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12882-015-0155-9>
10. Dörks M, Allers K, Schmiemann G, Herget-Rosenthal S, Hoffmann F. Inappropriate Medication in Non-Hospitalized Patients With Renal Insufficiency: A Systematic Review. *J Am Geriatr Soc.* 2017;65(4):853–62.
11. Introdu E. HOSPITALAR Denardi PAM¹, Santos JRM², Shiraishi MB³, Cruz VMFR. Universidade do Vale do Paraíba – Avenida Shishima Rifumi, 2911 – Urbanova São José Dos Campos / SP. 2008;1–6.
12. ATC/ DDD Index Ciclopirox. 2021;2021. Available from: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=D01AE14
13. Vidal L, Shavit M, Fraser A, Paul M, Leibovici L. Systematic comparison of four sources of drug information regarding adjustment of dose for renal function. *Br Med J.* 2005;331(7511):263–6.
14. Khanal A, Castelino RL, Peterson GM, Jose MD. Dose adjustment guidelines for medications in patients with renal impairment: How consistent are drug information sources?

Intern Med J. 2014;44(1):77–85.

15. Fleiss JL. Nominal Scale Among Many Rater. *Psychol Bull.* 1971;76(5):378–82.
16. Statistics L. Fleiss' kappa using SPSS Statistics. *Statistical tutorials and software guides. J Chem Inf Model* [Internet]. 2019;53(October):2021. Available from: <https://doi.org/10.1080/09638288.2019.1595750><https://doi.org/10.1080/17518423.2017.1368728><http://dx.doi.org/10.1080/17518423.2017.1368728><https://doi.org/10.1016/j.ridd.2020.103766><https://doi.org/10.1080/02640414.2019.1689076><https://doi.org/>
17. Young Hee Choi and A-MY. International Consensus Guidelines for the Optimal Use of the Polymyxins: Endorsed by the American College of Clinical Pharmacy (ACCP), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), Infectious Diseases Society of America (IDS. *Physiol Behav.* 2019;176(3):139–48.
18. Li L, Li X, Xia Y, Chu Y, Zhong H, Li J, et al. Recommendation of Antimicrobial Dosing Optimization During Continuous Renal Replacement Therapy. *Front Pharmacol.* 2020;11(May):1–16.
19. Jiang SP, Zhu ZY, Ma KF, Zheng X, Lu XY. Impact of pharmacist antimicrobial dosing adjustments in septic patients on continuous renal replacement therapy in an intensive care unit. *Scand J Infect Dis.* 2013;45(12):891–9.
20. National-Kidney-Foundation. Frequently Asked Questions About Gfr Estimates Table of Content S. *KidneyOrg.* 2014;5.
21. Fahimi F, Emami S, Farokhi FR. The rate of antibiotic dosage adjustment in renal dysfunction. *Iran J Pharm Res.* 2012;11(1):157–61.
22. Hassan Y, Al-Ramahi RJ, Aziz NA, Ghazali R. Impact of a renal drug dosing service on dose adjustment in hospitalized patients with chronic kidney disease. *Ann Pharmacother.* 2009;43(10):1598–605.
23. Hendrayana T, Wilmer A, Kurth V, Schmidt-Wolf IGH, Jaehde U. Anticancer dose adjustment for patients with renal and hepatic dysfunction: From scientific evidence to clinical application. *Sci Pharm.* 2017;85(1).