

INTERFERÊNCIA *IN VITRO* DA ADMINISTRAÇÃO DE CEFALOSPORINAS NOS VALORES DE CREATININA SÉRICA EM PACIENTES HOSPITALIZADOS

IN VITRO INTERFERENCE OF CEPHALOSPORIN ADMINISTRATION ON SERUM CREATININE VALUES IN HOSPITALIZED PATIENTS

DOI: <https://doi.org/10.16891/2317-434X.v12.e1.a2024.pp3996-4003> Recebido em: 03.08.2023 | Aceito em: 21.04.2024

Bruna Cordeiro de Araújo^a, Larissa Cândido Gomes da Silva^{a*}, Antonny Palmielly Diógenes Lima^a, Rodrigo dos Santos Diniz^a, Rand Randall Martins^a

Universidade Federal do Rio Grande do Norte – UFRN, Natal – RN, Brasil^ª
***E-mail: laricgs09@gmail.com**

RESUMO

As cefalosporinas são antibióticos utilizados no tratamento de infecções por bactérias Gram-negativas e Gram-positivas em ambiente hospitalar e ambulatorial. Assim, o objetivo principal deste trabalho consistiu em avaliar o impacto das cefalosporinas nos níveis de creatinina sérica em pacientes de um hospital em Natal, Brasil. Para isso, um estudo observacional, prospectivo, transversal e analítico foi idealizado, submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição. Foram avaliados pacientes internados entre maio de 2019 e março de 2020, maiores de idade e em uso de medicação, enquanto pacientes críticos, grávidas ou em terapia antineoplásica ou imunossupressora foram excluídos. Na admissão, coletaram-se dados clínicos, prescrições medicamentosas e amostras de sangue para avaliação da creatinina sérica pela reação de Jaffé. Os resultados foram submetidos a análise estatística e *in vitro*. Aproximadamente, 10% dos pacientes estavam usando cefalosporinas, o que pode justificar a elevação nos níveis de creatinina sérica. Conforme o modelo de regressão múltipla, a administração de cefalosporinas aumentou os níveis de creatinina em 0,61 mg/dL (IC 95% 0,06 - 1,15) e a ceftriaxona foi especificamente associada a um aumento de 1,0 mg/dL (IC 95% 0,32 - 1,69). Ademais, a análise *in vitro* revelou um aumento de 8,3% nos níveis de creatinina sérica na presença de ceftriaxona, sugerindo que esse parâmetro, avaliado pelo método de Jaffé, pode estar falsamente elevado em pacientes hospitalizados que recebem cefalosporinas. Portanto, o estudo contribui com o estabelecimento de correlações clínicas entre o uso de cefalosporinas e alterações laboratoriais, cujos achados são escassos na literatura.

Palavras-chave: Antibioticoterapia; Parâmetros laboratoriais; Reação de Jaffé.

ABSTRACT

Cephalosporins are antibiotics used for treating infections caused by Gram-negative and Gram-positive bacteria in both hospital and outpatient settings. Therefore, this study aimed to evaluate the impact of cephalosporins on serum creatinine levels in patients at a hospital in Natal, Brazil. To achieve this, an observational, prospective, cross-sectional, and analytical study was designed, submitted, and approved by the institution's Research Ethics Committee. The study population included adult patients who were admitted between May 2019 and March 2020 and were currently receiving medication. Critically ill patients, pregnant, and those undergoing antineoplastic or immunosuppressive therapy were excluded. Clinical data, medication prescriptions and blood samples for serum creatinine evaluation using the Jaffé reaction were collected upon admission. The results were subjected to statistical and *in vitro* analyses. Approximately 10% of the patients were using cephalosporins, which could potentially account for the observed increase in serum creatinine levels. The multiple regression model indicated that the administration of cephalosporins led to a mean increase of 0.61 mg/dL (95% CI 0.06 - 1.15) in serum creatinine levels. Specifically, the use of ceftriaxone was associated with an increase of 1.0 mg/dL (95% CI 0.32 - 1.69). Furthermore, the *in vitro* analysis revealed an 8.3% increase in serum creatinine levels in the presence of ceftriaxone, indicating a potential false elevation of this parameter in hospitalized patients receiving cephalosporins and assessed through the Jaffé method. Consequently, this study contributes to the establishment of clinical correlations between the use of cephalosporins and laboratory abnormalities, which are limited in the literature.

Keywords: Antibiotic therapy; Laboratory parameters; Jaffé's reaction.



INTRODUÇÃO

As cefalosporinas compreendem uma classe de antibióticos utilizada no tratamento de infecções por bactérias Gram-positivas e Gram-negativas em ambientes hospitalares e ambulatoriais (BAGGS *et al.*, 2016; VESPORTEN *et al.*, 2011). Entretanto, a administração de substâncias exógenas, como os medicamentos, pode alterar os valores dos testes laboratoriais e, conseqüentemente, o diagnóstico e o manejo terapêutico dos pacientes. Portanto, é importante identificar as substâncias capazes de influenciar os resultados laboratoriais e impactar no cuidado ao paciente (KROLL; ELIN, 1994; LIMA; DOMÍNGUEZ; CORNEJO, 2009).

Em um estudo prospectivo envolvendo 294 pacientes, Lima, Domínguez e Cornejo (2009) observaram uma interferência real entre exames laboratoriais e medicamentos em 17,8% deles. Os autores identificaram alterações nos valores de aminotransferases, glicose e creatinina devido à administração de metronidazol, morfina e cefalosporina. Outro estudo com 404 indivíduos estimou que cerca de 32% dos valores laboratoriais são alterados pelo uso de medicamentos (TERLEIRA *et al.*, 2007), corroborando os achados de Luna-Záizar *et al.* (2015), que detectaram alterações significativas na creatinina sérica, quando dosada pelo método de Jaffé, devido a traços de acetaminofeno e ácido acetilsalicílico nas amostras.

Dentre os medicamentos e testes laboratoriais envolvidos em interferências *in vitro*, selecionamos para investigação as possíveis alterações nos valores de creatinina associadas à administração de cefalosporinas. Excretada em uma taxa constante exclusivamente pelos rins, a creatinina é um subproduto do metabolismo da creatina usado para calcular a Taxa de Filtração Glomerular (TFG) (NIGAM; CHANDRA, 2017). Dessa forma, ela é um marcador laboratorial significativo para avaliar casos de declínio da função renal, caracterizado por uma diminuição da creatinina urinária e um aumento nos níveis de creatinina sérica (SYAL; BANERJEE; SRINIVASAN, 2013).

Uma possibilidade de avaliar essa interferência é utilizando o método colorimétrico de Jaffé, que estima a concentração de creatinina no soro e na urina (SYAL; BANERJEE; SRINIVASAN, 2013) e é amplamente adotado na prática clínica devido ao seu baixo custo e simplicidade técnica (JASSAM *et al.*, 2017; DRION *et al.*, 2012). O principal fundamento desse método se baseia na formação de um cromógeno vermelho a partir da reação entre a creatinina e o ácido pícrico em uma solução

alcalina (KUMAR; GILL, 2018). No entanto, apresenta, como desvantagem, potencial interferência analítica causada por medicamentos, como cefalosporinas, acetoexamida, penicilina e metildopa (DUCHARME; SMYTHE; STROHS, 1993). Logo, eles podem interferir nos processos analíticos que permitem a avaliação desse parâmetro laboratorial, levando a resultados falso-positivos ou falso-negativos (KROLL; ELIN, 1994).

Para investigar a interferência das cefalosporinas nos valores de creatinina, a maioria dos estudos adotou metodologias estritamente *in vitro* e abordagens recentes são escassas (LETELLIER; DESJARLAIS, 1985; SWAIN; BRIGGS, 1977; KROLL; HAGENGRUBER; ELIN, 1984; JIANG *et al.*, 2016). O registro mais atualizado na literatura trata-se de um relato de caso que mensurou concentrações falsamente aumentadas de creatinina sérica, em um paciente tratado com cefoxitina, quando o analito foi dosado por ensaios químicos baseados no método de Jaffé (WANG *et al.*, 2021).

Como vimos, poucas são as fontes disponíveis para auxiliar o manejo clínico de pacientes em terapia com cefalosporinas quando ocorrem interferências na determinação laboratorial de parâmetros importantes, como a creatinina. Logo, o desenvolvimento de novos estudos é relevante, uma vez que pode evitar interpretações equivocadas sobre a função renal e, conseqüentemente, o ajuste inadequado de dose para medicamentos excretados por essa via (WANG *et al.*, 2021).

A partir dessa perspectiva, nosso objetivo foi investigar a interferência das cefalosporinas nos níveis de creatinina sérica em uma população de pacientes hospitalizados e, secundariamente, estimar a magnitude da interferência com uma análise *in vitro*.

METODOLOGIA

Desenho do Estudo

Trata-se de um estudo observacional, prospectivo, transversal e analítico realizado no Hospital Universitário Onofre Lopes (Natal, Brasil) entre maio de 2019 e março de 2020. A população analisada consistiu em uma amostra aleatória de todos os pacientes hospitalizados durante o período do estudo, com idade acima de 18 anos, de ambos os sexos, que receberam pelo menos um medicamento e foram admitidos por, no mínimo, 24 horas. Foram excluídos os pacientes com insuficiência renal, admitidos apenas para fins diagnósticos, em tratamento antineoplásico ou imunossupressor, gestantes e em

cuidados intensivos. Todos os pacientes admitidos nas clínicas médicas e cirúrgicas em dois dias selecionados aleatoriamente em cada semana foram elegíveis para o estudo.

Foi estabelecido um período de registro de 10 meses para mitigar os possíveis efeitos sazonais nos dados coletados, que incluíam informações demográficas e clínicas dos pacientes, destacando-se as prescrições de medicamentos. Além disso, foram coletadas amostras de sangue para medir os níveis de creatinina sérica, utilizando o método de Jaffé, com um analisador automático CMD 800i X1 (WienerLab ©, Argentina) no Departamento de Patologia Clínica do hospital.

Para adequar-se aos padrões éticos relacionados à pesquisa envolvendo seres humanos, o estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Onofre Lopes (Nº 003562/2016) e o consentimento informado por escrito, obtido de todos os pacientes.

Determinação in vitro da Interferência das Cefalosporinas nos Valores de Creatinina

A etapa analítica do estudo consistiu em ensaios *in vitro* para investigar a interferência das cefalosporinas em amostras de plasma de indivíduos saudáveis. Amostras de soro foram obtidas de um indivíduo saudável sem uso recente de medicamentos (homem, 25 anos). Após a coleta por punção venosa, o conteúdo foi colocado em um tubo contendo gel ativador/separador de obstrução. Em seguida, foram fracionadas 10 alíquotas de soro para o grupo de controle. Para o grupo teste, foram preparadas 10 alíquotas de solução aquosa de cefalosporina a 10 mmol/L adicionadas ao soro (1:1), conforme descrito por Kroll, Hagengruber e Elin (1984) e Jiang *et al.* (2016).

A determinação dos valores de creatinina em ambos os grupos de amostras (controle e teste) foi

realizada pelo método colorimétrico de Jaffé (Labtest Diagnóstica S/A, Lagoa Santa - MG, Brasil) em um analisador bioquímico automático (Labmax Lab Diagnostic S/A, Lagoa Santa - MG, Brasil). Foi utilizada a cinética de tempo fixo com as seguintes especificações: alíquota de 20 microlitros, hidróxido de sódio 200 mmol/L de 160 microlitros, ácido pícrico 22,2 mmol/L de 40 microlitros e leitura de comprimento de onda abaixo de 505 nm. Os valores de creatinina foram ajustados pela concentração de proteína plasmática, conforme descrito por Myers *et al.* (2006).

Análise Estatística

A associação entre os valores de creatinina sérica e a administração de cada cefalosporina na população do estudo foi analisada por regressão linear múltipla e ajustada para fatores conhecidos por modificar a função renal, como sexo masculino, idade, diabetes mellitus e peso corporal (DOWLING *et al.*, 2013; LUIS *et al.*, 2014; MURRAY *et al.*, 2011), e o tamanho do efeito foi estimado com intervalos de confiança de 95%. A concentração de creatinina sérica nos grupos controle e teste foi comparada pelo teste t de Student. A significância estatística foi estabelecida em $p < 0,05$ e a análise estatística, realizada com o programa Stata versão 15 (Stata Corporation, College Station, TX, EUA).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

As características da população do estudo, composta por 660 pacientes hospitalizados, estão descritas na Tabela 1.

Tabela 1. Características da população do estudo (n = 660)

Variável	Valores	
Idade em anos (m, dp)	53,7	31,6
Sexo masculino (n, %)	331	50,2
Diagnóstico clínico (n, %)		
Diabetes mellitus	96	14,5
Infarto agudo do miocárdio	36	5,4
Doença Renal Crônica	36	5,4
Câncer	35	5,3
Insuficiência cardíaca	30	4,5
Peso em kg (m, dp)	70,3	32,4
Creatinina em mg/dL (m, dp)	1,5	2,0

Legenda: m, dp: média e desvio padrão. n, %: número e percentual.

Fonte: os autores (2020).

Aproximadamente 10% (n = 67) dos pacientes utilizaram cefalosporinas durante a hospitalização (Tabela 2). Entre eles, foram registradas 175 prescrições de cefalosporina, nas quais ceftriaxona (47,4% das

prescrições) e cefazolina (40,6%) foram as mais comuns e as avaliadas quanto à associação com os níveis de creatinina.

Tabela 2. Perfil de uso das cefalosporinas

Características	Valores	
Medicamentos (m, dp)	8,2	7,1
Pacientes recebendo cefalosporinas (n, %)	67	10,1
Prescrições de cefalosporinas (n, %)		
Ceftriaxona	83	47,4
Cefazolina	71	40,6
Cefepima	10	5,7
Cefotaxima	4	2,3
Cefalexina	3	1,7
Ceftazidima	2	1,1
Cefalotina	1	0,6
Cefoxitina	1	0,6

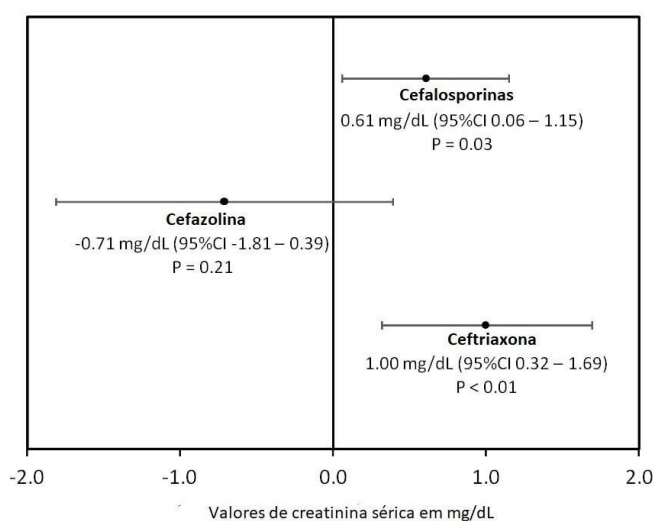
Legenda: m, dp: média e desvio padrão. n, %: número e percentual.

Fonte: os autores (2020).

O modelo de regressão múltipla (Figura 1) estimou um aumento de 0,61 mg/dL (IC 95% 0,06 - 1,15, $p = 0,03$) na creatinina sérica associado ao uso de cefalosporinas. A creatinina sérica em pacientes medicados com ceftriaxona foi em média 1,0 mg/dL (IC 95% 0,32 - 1,69 mg/dL, $p < 0,01$) mais elevada do que em

pacientes sem uso do medicamento. Não foi observada associação estatisticamente significativa com os níveis de creatinina para cefazolina (-0,71, IC 95% - 1,81 - 0,39 mg/dL, $p = 0,21$).

Figura 1. Modelo de regressão múltipla para medir o efeito da administração de cefalosporinas nos valores de creatinina sérica

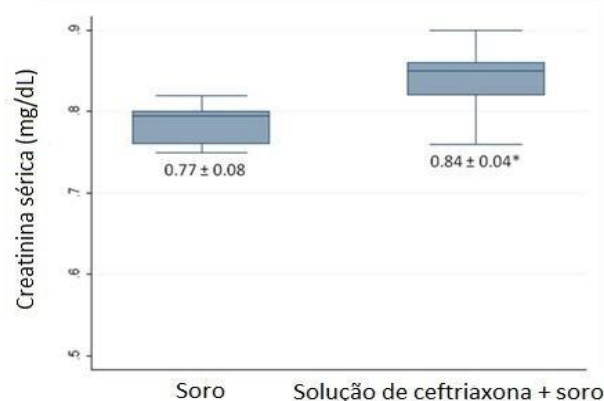


Variáveis de ajuste: sexo, idade, doença renal, diabetes mellitus e peso corporal.

Fonte: os autores (2020).

O aumento de ceftriaxona em amostras de soro (Figura 2) causou um aumento de 8,3% nos valores de creatinina em comparação ao controle ($0,84 \pm 0,04$ vs. $0,77 \pm 0,08$ mg/dL, $p < 0,05$).

Figura 2. Comparação entre a concentração média de creatinina no soro e nas amostras de soro mais solução de ceftriaxona (1:1) - Teste t de Student, * $p < 0,05$



Fonte: os autores (2020).

Neste estudo prospectivo observacional, baseado em uma amostra aleatória de pacientes admitidos em um hospital geral durante um período de 10 meses, foi demonstrado que a administração de cefalosporinas, especialmente ceftriaxona, está associada a um aumento nos valores de creatinina sérica. Esse aumento nos valores laboratoriais detectados na população do estudo provavelmente é devido à interferência das cefalosporinas, o que foi corroborado pelos resultados da análise *in vitro* com ceftriaxona.

A elevação da creatinina sérica pode ter várias causas, relacionadas a características individuais, condições clínicas e características das cefalosporinas. Pacientes idosos e do sexo masculino tendem a apresentar menor TFG e maiores valores de creatinina (DOWLING *et al.*, 2013), especialmente indivíduos com sobrepeso e obesidade (LUIS *et al.*, 2014). Além disso, complicações metabólicas e microvasculares do diabetes mellitus alteram a função renal, aumentando a ocorrência de insuficiência grave e consequente elevação da creatinina sérica (MURRAY *et al.*, 2011). A influência desses fatores de confusão foi considerada na análise, incluindo-os como covariáveis no modelo multivariado.

Outra possível explicação para os valores mais altos de creatinina em nosso estudo poderia ser a nefrotoxicidade medicamentosa. Alguns medicamentos podem prejudicar a hemodinâmica glomerular, causando inflamação, acúmulo de substâncias minerais, rbdomiólise e microangiopatia trombótica (KIM;

MOON, 2012). Sulfonamidas, penicilinas, anti-inflamatórios não esteroidais, diuréticos, aminoglicosídeos, alopurinol, vancomicina e acetaminofeno são sabidamente reconhecidos como nefrotóxicos (DHARMARAJAN; DAVULURI, 2014). No entanto, as cefalosporinas não apresentam nefrotoxicidade, exceto em casos isolados e sob condições específicas.

Em um relato de caso, Mac *et al.*, (2015) descreveram insuficiência renal grave em uma mulher idosa após altas doses de cefepima decorrentes de 4 semanas de tratamento, porém a paciente tinha problemas cardíacos, diabetes e havia feito uso prévio de medicamentos nefrotóxicos, além de apresentar idade avançada. A dose usual de cefepima e ceftipiroma aumenta a concentração sérica de creatinina, mas somente em pacientes com uso prévio de medicamentos nefrotóxicos (JIANG *et al.*, 2016). Portanto, os autores do estudo relataram um possível dano da ceftipiroma em indivíduos extremamente idosos.

Por outro lado, a interferência analítica relacionada às cefalosporinas está bem documentada, especialmente na dosagem de creatinina. Letellier e Desjarlais (1985) testaram *in vitro* a interferência de 9 cefalosporinas (cefoxitina, cefalotina, cefaloridina, cefotaxima, cefalexina, cefaloglicina, cefamandol, moxalactam e cefoperazona) na análise de creatinina. Seus resultados mostraram que soluções aquosas de algumas dessas substâncias (cefoxitina, cefalotina, cefaloridina,

cefalexina e cefaloglicina) aumentaram os valores de creatinina em diferentes concentrações. Conforme relatado por outros autores, essa interferência nos valores de creatinina ocorre apenas no método de Jaffé e não está associada ao método enzimático (NIGAM; CHANDRA, 2017). Até onde sabemos, ceftriaxona não está implicada em interferência analítica.

O mecanismo de interferência ainda não é completamente conhecido, mas todas as hipóteses têm apontado para reações entre a cefalosporina e o picrato alcalino. Swain e Briggs (1977) avaliaram como o anel beta-lactâmico interfere na reação, observando que sua ruptura é seguida pela perda/diminuição da capacidade de realizar a reação de Jaffé. Kroll, Hagengruber e Elin (1984) defendem que um grupo carbonila do anel beta-lactâmico reage com o picrato. Logo, haveria pouca influência dos grupos R das diferentes cefalosporinas. Entretanto, outros estudos *in vitro* indicam que os núcleos das cefalosporinas (dihidrotiazina e anéis beta-lactâmicos) não seriam os únicos responsáveis pela reação com o picrato, uma vez que nem todas as moléculas causam interferência (LETELLIER; DESJARLAIS, 1985).

Nossos resultados *in vitro* corroboram a ocorrência dessa interferência analítica com uma droga, o que também foi identificado com análise multivariada em uma população de pacientes hospitalizados. Considerando a magnitude da interferência estimada a partir dos resultados deste estudo, as cefalosporinas podem afetar a avaliação da função renal (SWAIN; BRIGGS, 1977). Em pacientes hospitalizados, trata-se de uma questão de relevância clínica, pois os níveis séricos de creatinina auxiliam no diagnóstico clínico, além de orientar os ajustes de dose e a interrupção de uma ampla variedade de medicamentos (CHADWICK; MACNAB, 2015).

Limitações

Apesar de sua contribuição para a temática abordada, este estudo apresenta limitações. Apenas

pacientes de uma única instituição foram avaliados, o que reduz a generalização dos resultados. Além disso, somente as cefalosporinas prescritas nesse hospital foram consideradas para análise. No entanto, apesar disso, buscou-se estimar o impacto na prática profissional de um problema investigado principalmente por métodos experimentais. Assim, como proposta para investigações futuras, sugere-se um monitoramento detalhado dos níveis séricos de creatinina durante a administração de cefalosporinas, além da determinação de outros parâmetros laboratoriais da função renal.

CONCLUSÃO

A partir dos delineamentos teóricos e experimentais apontados, verificamos que a dosagem de creatinina sérica, quando realizada pelo método de Jaffé, pode gerar níveis falsamente elevados em pacientes hospitalizados e medicados com cefalosporinas, especialmente ceftriaxona. Essa interferência analítica apresenta relevância clínica e influencia as decisões médicas baseadas nos níveis de creatinina sérica de um paciente, haja vista a necessidade de se considerar que os níveis aumentados em um resultado laboratorial podem não corresponder à concentração sérica real. Logo, apesar das limitações do estudo, trata-se de uma importante contribuição para o estabelecimento de correlações clínicas entre o uso de cefalosporinas e alterações laboratoriais, destacando-se as variações na creatinina sérica, cujos achados são escassos na literatura.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pelo apoio ao trabalho.



REFERÊNCIAS

- BAGGS, J.; FRIDKIN, S. K.; POLLACK, L. A.; SRINIVASAN, A.; JERNIGAN, J. A. Estimating national trends in inpatient antibiotic use among US hospitals from 2006 to 2012. **JAMA Internal Medicine**, v. 176, n. 11, p. 1639–1648, 2016. D.O.I: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2016.5651>
- CHADWICK, L.; MACNAB, R. Laboratory tests of renal function. **Anaesthesia & Intensive Care Medicine**, v. 16, n. 6, p. 257–261, 2015. D.O.I: <https://doi.org/10.1016/j.mpaic.2015.03.009>
- DHARMARAJAN, T. S.; DAVULURI, S. Medications, Renal Function, and Kidney Injury: A Complex Interplay, Wherein Prevention Is Easier Than Cure! **Journal of the American Medical Directors Association**, v. 15, n. 10, p. 692–696, 2014. D.O.I: <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2014.07.001>
- DOWLING, T. C.; WANG, E.; FERUCCI, L.; SORKIN, J. D. Glomerular Filtration Rate Equations Overestimate Creatinine Clearance in Older Individuals Enrolled in the Baltimore Longitudinal Study on Aging: Impact on Renal Drug Dosing. **Pharmacotherapy**, v. 33, n. 9, p. 912–921, 2013. D.O.I: <https://doi.org/10.1002/phar.1282>
- DRION, I. *et al.* Clinical evaluation of analytical variations in serum creatinine measurements: Why laboratories should abandon Jaffe techniques. **BMC Nephrology**, v. 13, n. 1, p. 1–8, 2012. D.O.I: <https://doi.org/10.1186/1471-2369-13-133>
- DUCHARME, M. P.; SMYTHE, M.; STROHS, G. Drug-induced alterations in serum creatinine concentrations. **Annals of Pharmacotherapy**, v. 27, n. 5, p. 622–633, 1993. D.O.I: <https://doi.org/10.1177/106002809302700518>
- JASSAM, N. *et al.* Post-standardization of routine creatinine assays: are they suitable for clinical applications. **Annals of Clinical Biochemistry**, v. 54, n. 3, p. 386–394, 2017. D.O.I: <https://doi.org/10.1177/0004563216664541>
- JIANG, M. *et al.* Comparison of the influence on renal function between cefepime and ceftazidime. **Biomedical Reports**, v. 4, n. 1, p. 40–44, 2016. D.O.I: <https://doi.org/10.3892%2Fbr.2015.528>
- KIM, S. Y.; MOON, A. Drug-induced nephrotoxicity and its biomarkers. **Biomolecules and Therapeutics**, v. 20, n. 3, p. 268–272, 2012. D.O.I: <https://doi.org/10.4062/biomolther.2012.20.3.268>
- KROLL, M. H.; ELIN, R. J. Interference with clinical laboratory analyses. **Clinical Chemistry**, v. 40, n. 11, p. 1996–2005, 1994. D.O.I: <https://doi.org/10.1093/clinchem/40.11.1996>
- KROLL, M. H.; HAGENGRUBER, C.; ELIN, R. J. Reaction of picrate with creatinine and cepha antibiotics. **Clinical Chemistry**, v. 30, n. 10, p. 1664–1666, 1984. D.O.I: <https://doi.org/10.1093/clinchem/30.10.1664>
- KUMAR, V.; GILL, K. D. To Estimate Creatinine Level in Serum and Urine by Jaffe's Reaction. **Basic Concepts in Clinical Biochemistry: A Practical Guide**, p. 75–78, 2018. D.O.I: https://doi.org/10.1007/978-981-10-8186-6_18
- LETELLIER, G.; DESJARLAIS, F. Analytical interference of drugs in clinical chemistry: II - the interference of three cephalosporins with the determination of serum creatinine concentration by the Jaffé reaction. **Clinical Biochemistry**, v. 18, n. 6, p. 352–356, 1985. D.O.I: [https://doi.org/10.1016/s0009-9120\(85\)80074-6](https://doi.org/10.1016/s0009-9120(85)80074-6)
- LIMA, M. R. M.; DOMÍNGUEZ, J. I. S.; CORNEJO, R. O. Interferencia entre medicamentos y pruebas de laboratorio en pacientes hospitalizados. **Revista Mexicana de Patología Clínica**, v. 56, n. 4, p. 265–270, 2009.
- LUIS, D. *et al.* Renal function associates with energy intake in elderly community-dwelling men. **British Journal of Nutrition**, v. 111, n. 12, p. 2184–2189, 2014. D.O.I: <https://doi.org/10.1017/s0007114514000518>
- LUNA-ZÁIZAR, H. *et al.* *In vitro* interference by acetaminophen, aspirin, and metamizole in serum measurements of glucose, urea, and creatinine. **Clinical Biochemistry**, v. 48, n. 7–8, p. 538–541, 2015. D.O.I: <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2015.01.007>
- MAC, K.; CHAVADA, R.; PAULL, S.; HOWLIN, K.; WONG, J. Cefepime induced acute interstitial nephritis -

A case report. **BMC Nephrology**, v. 16, n. 1, p. 1–6, 2015. D.O.I: <https://doi.org/10.1186/s12882-015-0004-x>

MURRAY, A. M. *et al.* Biomarkers of renal function and cognitive impairment in patients with diabetes. **Diabetes Care**, v. 34, n. 8, p. 1827–1832, 2011. D.O.I: <https://doi.org/10.2337%2Fdc11-0186>

MYERS, G. L. *et al.* Recommendations for improving serum creatinina measurement: a report from the laboratory working group of the national kidney disease education program. **Clinical Chemistry**, v. 52, n. 1, p. 5–18, 2006. D.O.I: <https://doi.org/10.1373/clinchem.2005.0525144>

NIGAM, P. K.; CHANDRA, A. Positive and negative false estimates of serum creatinine. **Interventional Cardiology**, v. 09, n. 04, p. 163–166, 2017. D.O.I: <http://dx.doi.org/10.4172/Interventional-Cardiology.1000572>

SWAIN, R. R.; BRIGGS, S. L. Positive interference with the Jaffé reaction by cephalosporin antibiotics. **Clinical Chemistry**, v. 23, n. 7, p. 1340–1342, 1977.

SYAL, K.; BANERJEE, D.; SRINIVASAN, A. Creatinine estimation and interference. **Indian Journal of Clinical Biochemistry**, v. 28, n. 2, p. 210–211, 2013. D.O.I: <https://doi.org/10.1007%2Fs12291-013-0299-y>

TERLEIRA, A.; PORTOLÉS, A.; ROJAS, A.; VARGAS, E. Effect of drug-test interactions on length of hospital stay. **Pharmacoepidemiology and drug safety**, v. 16, n. October 2006, p. 228–228, 2007. D.O.I: <https://doi.org/10.1002/pds.1330>

VERSPORTEN, A. *et al.* European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): Outpatient cephalosporin use in Europe (1997-2009). **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 66, n. 6, p. 25–35, 2011. D.O.I: <https://doi.org/10.1093/jac/dkr530>

WANG, D.; EMANUEL, A. J.; NEYENS, R. R.; BAKHAREV, E.; BABIC, N. Cefoxitin-Serum Creatinine Interference in a Patient With Nontuberculous Mycobacteria Ventriculomeningitis. **Journal of Pharmacy Practice**, v. 34, n. 4, p. 658–661, 2021. D.O.I: <https://doi.org/10.1177/0897190020921613>

