



Universidade Federal de Juiz de Fora
Programa de Pós-Graduação em Saúde
Área de Concentração: Saúde Brasileira

ALESSANDRA BATISTA MARQUITO

**ESTUDO DAS INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
POTENCIAIS NA TERAPÊUTICA DE PACIENTES COM
DOENÇA RENAL CRÔNICA EM TRATAMENTO
CONSERVADOR**

**JUIZ DE FORA
2013.**

ALESSANDRA BATISTA MARQUITO

ESTUDO DAS INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS POTENCIAIS NA
TERAPÊUTICA DE PACIENTES COM DOENÇA RENAL CRÔNICA EM
TRATAMENTO CONSERVADOR

Dissertação apresentada ao Programa de Pós Graduação em Saúde, Área de Concentração Saúde Brasileira, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre.
Orientador: Prof. Dr. Rogério Baumgratz de Paula.

JUIZ DE FORA
2013.

Ficha catalográfica elaborada através do Programa de geração automática da Biblioteca Universitária da UFJF, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Marquito, Alessandra Batista.

Estudo das interações medicamentosas potenciais na terapêutica de pacientes com doença renal crônica em tratamento conservador / Alessandra Batista Marquito. -- 2013.

88 p. : il.

Orientador: Rogério Baumgratz de Paula

Dissertação (mestrado acadêmico) - Universidade Federal de Juiz de Fora, Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Saúde Brasileira, 2013.

1. Interação medicamentosa. 2. Doença renal crônica. 3. Polifarmácia. I. Paula, Rogério Baumgratz de, orient. II. Título.

ALESSANDRA BATISTA MARQUITO

**ESTUDO DAS INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS POTENCIAIS NA
TERAPÊUTICA DE PACIENTES COM DOENÇA RENAL CRÔNICA EM
TRATAMENTO CONSERVADOR**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós Graduação em Saúde, Área de Concentração Saúde Brasileira, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre.

Aprovada em: ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Rogério Baumgratz de Paula
Universidade Federal de Juiz de Fora – UFJF

Profa. Dra. Rozângela Magalhães Manfrini
Universidade Federal de Juiz de Fora – UFJF

Profa. Dra. Lúcia de Araújo Costa Beisl Noblat
Universidade Federal da Bahia - UFBA

Pelo amor, incentivo, confiança e apoio em todos os momentos, dedico este trabalho aos meus pais, meus irmãos e sobrinho.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por iluminar a minha vida e me conceber força, coragem e sabedoria para realização deste trabalho.

A minha família, pelo amor e esforço dedicados à minha formação pessoal e profissional.

Aos amigos, pelo companheirismo e apoio nos momentos difíceis.

Ao Prof. Dr. Rogério Baumgratz de Paula, pela orientação e pela confiança, que me permitiu concluir com sucesso esse trabalho.

A Prof.^a Dr.^a Darcília Maria Nagen da Costa pela motivação e auxílio.

A Prof.^a Dr.^a Natália Fernandes pela experiência e dedicação nas análises estatísticas.

Aos coordenadores e docentes do Programa de Pós Graduação em Saúde da Universidade Federal de Juiz de Fora pelos ensinamentos e cuidados dispensados aos seus alunos.

Ao Dr. Marcus Gomes Bastos, à Fundação IMEPEN e ao Centro Hiperdia Minas pela oportunidade de realização deste estudo e contribuição para sua execução.

A todos demais colegas e funcionários que, de alguma forma, me acompanharam nessa tarefa.

Muito obrigada.

“Nem tudo o que se enfrenta pode ser modificado. Mas nada pode ser modificado enquanto não se enfrenta”.

James Baldwin

RESUMO

INTRODUÇÃO: Nas últimas décadas, o número de pacientes com doença renal crônica (DRC) em todo mundo tem aumentado, ocasionando um grave problema de saúde pública. Os principais fatores de risco para a DRC, além de transplante renal prévio e história familiar de terapia renal substitutiva, são o *diabetes mellitus* (DM) e a hipertensão arterial (HAS). A essas duas condições potencialmente graves, acrescenta-se o fato de que essa população é constituída predominantemente por indivíduos da terceira idade, que utilizam diversos fármacos, necessários para a abordagem dos fatores de riscos associados à doença, bem como na tentativa de retardar a evolução da doença para estágios mais avançados. Assim, renais crônicos possuem alto risco para a ocorrência de interação medicamentosa (IM), que constitui uma causa de problema relacionado ao medicamento (PRM). Contudo, a extensão e a frequência da IM não têm sido exploradas no processo de uso dos medicamentos desse grupo de indivíduos. **OBJETIVO.** Identificar potenciais interações entre medicamentos prescritos a renais crônicos em tratamento conservador e fatores associados a sua ocorrência. **MÉTODO.** Estudo observacional transversal, com análise de 558 prescrições. O potencial interativo dos medicamentos foi traçado tendo como suporte a base de dados *MICROMEDEX*[®], *software* que disponibiliza farmacopéias conhecidas internacionalmente. **RESULTADOS.** Houve predomínio de indivíduos do sexo masculino (54,7%), idosos (69,4%), no estágio 3 da DRC (47,5%), com sobrepeso e obesos (66,7%). As comorbidades mais prevalentes foram a hipertensão arterial sistêmica (68,5%) e o *diabetes mellitus* (31,9%). Interações medicamentosas potenciais foram detectadas em 74,9% das prescrições. De um total de 1364 IMs detectadas, 229 (16,8%) foram de gravidade maior e 5 (0,4%) contraindicadas, com necessidade de intervenção imediata. Interações de gravidade moderada ou menor foram identificadas respectivamente em 1049 (76,9%) e 81 (5,9%) das prescrições. Observou-se que a probabilidade de ocorrência de uma IM aumentou em 2,5 vezes para cada medicamento adicional (IC= 2,18-3,03). Obesidade, diabetes, hipertensão e estágio avançado da DRC foram fatores de risco fortemente associados para ocorrência de IM. **CONCLUSÃO.** A associação de medicamentos em indivíduos com DRC

relacionou-se com alta prevalência de IMs potencialmente graves, especialmente nos estágios mais avançados da doença.

Palavras chave: Polifarmácia. Interação medicamentosa. Insuficiência renal crônica.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Over the past three decades the incidence and prevalence of chronic kidney disease (CKD) has risen worldwide. The main risk factors for CKD are above previous kidney transplantation and a positive history of renal replacement therapy, diabetes mellitus (DM) and hypertension (HT). Furthermore, patients with CKD are predominantly over sixty and as a consequence have to take a variety of drugs to control the associated risk factors as well as to attenuate the progression of the disease. Thus, patients with CKD are at high risk for drug interactions (DI) that constitute one cause of drug related problems. However, the extent and frequency of DI is unknown in this group of individuals drug's use process. **OBJECTIVE.** Identify potential interactions among drugs prescribed to patients with CKD on conservative treatment, and factors associated with their occurrence. **METHODS.** Observational cross-sectional study, with analysis of 558 prescriptions. Potential DIs were identified by the database MICROMEDEX®, software that provides an internationally known pharmacopoeia. **RESULTS.** There was a predominance of males (54.7%), seniors (69.4%), stage 3 CKD (47.5%), overweight and obese patients (66.7%). The most prevalent comorbidities were hypertension (68.5%) and diabetes mellitus (31.9%). Potential DIs were detected in 74.9% of prescriptions. Among the 1364 DIs diagnosed, 5 (0.4%) were contraindicated and 229 (16.8%) of greater severity, which need immediate intervention. Interactions of moderate and low severity were identified in 1049 (76.9%) and 81 (5.9%) prescriptions, respectively. The probability of one DI increased by 2.5 times for each additional drug (CI = 2.18 to 3.03). Obesity, hypertension, diabetes as well as advanced stage of CKD were risk factors strongly associated with DI occurrence. **CONCLUSION.** Drug associations in individuals with CKD were related to high prevalence of serious DIs, especially in the later stages of the disease.

Keywords: Polypharmacy. Drug interactions. Chronic kidney failure.

LISTA DE ABREVIATURAS

AINES	Antiinflamatórios não esteroidais
ATC	<i>Anatomical Therapeutic Chemical Code</i>
AVE	Acidente vascular encefálico
BRA	Bloqueadores do receptor AT ₁ da angiotensina II
Ca	Cálcio
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CYP	Citocromo P ₄₅₀
DM	<i>Diabetes mellitus</i>
DCV	Doença cardiovascular
dl	Decilitro
DPA	Diálise peritoneal automatizada
DRC	Doença renal crônica
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
Hb	Hemoglobina
HbA1c	Hemoglobina glicada
HMG-CoA	3-hidróxi-3-metilglutaril-Coenzima A
IC	Intervalo de confiança
IECA	Inibidores da enzima conversora da angiotensina
IMC	Índice de massa corporal
K/DIGO	<i>Kidney Disease Improving Global Outcomes</i>
K/DOQI	<i>Kidney Disease Outcomes Quality Initiative</i>
L	Litro
LDL	<i>Low Density Lipoproteins</i>
MIA	<i>Malnutrition inflammation atherosclerosis syndrome</i>
MDRD	<i>Modification of Diet in Renal Disease</i>
mEq	Miliequivalente
min	Minuto
ml	Mililitro
NCC-CC	<i>National Collaborating Centre for Chronic Conditions</i>
NKF	<i>National Kidney Foundation</i>

ng	Nanograma
OMS	Organização Mundial de Saúde
P	Fósforo
PA	Pressão arterial
pmp	Pacientes por milhão da população
PRM(s)	Problema(s) relacionado(s) com medicamento
PTH	Paratormônio
SIDA	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
SRAA	Sistema renina- angiotensina- aldosterona
SUS	Sistema Único de Saúde
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TFG	Taxa de filtração glomerular
TRS	Terapia renal substitutiva
WHO	World Health Organization

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

	P.
Ilustração 1 Sumário das etapas seguidas na coleta de dados.....	40
Ilustração 2 Tela de resultados da consulta de interação medicamentosa no <i>MICROMEDEX</i> ®.....	41

LISTA DE TABELAS

		P.
Tabela 1	Estadiamento da DRC proposto pelo K/DOQI (2002) e atualizado segundo consensos internacionais.....	17
Tabela 2	Exemplos de substratos, inibidores e indutores enzimáticos.....	28
Tabela 3	Principais grupos do primeiro nível da Classificação ATC (WHO, 2011).....	34

SUMÁRIO

	P.
1	INTRODUÇÃO..... 15
2	REVISÃO DA LITERATURA..... 16
2.1	Doença Renal Crônica..... 16
2.1.1	<i>Definição e Estadiamento.....</i> 16
2.1.2	<i>Dados Epidemiológicos e Consequências da DRC.....</i> 18
2.1.3	<i>A DRC como Fator de Risco para PRMs.....</i> 19
2.2	Considerações sobre interações medicamentosas..... 25
2.2.1	<i>Conceito e Classificação.....</i> 25
2.2.2	<i>Fatores de risco.....</i> 30
2.2.3	<i>Ferramentas de Identificação.....</i> 32
2.3	Organização das substâncias ativas: Classificação ATC..... 33
3	HIPÓTESE..... 36
4	OBJETIVOS..... 37
4.1	Objetivo geral..... 37
4.2	Objetivos específicos..... 37
5	MATERIAIS E MÉTODOS..... 38
5.1	Desenho do Estudo..... 38
5.2	Local do Estudo..... 38
5.3	População do Estudo..... 38
5.4	Critérios de Inclusão e Não inclusão do Estudo..... 39
5.4.1	<i>Critérios de Inclusão.....</i> 39
5.4.2	<i>Critérios de Não Inclusão.....</i> 39
5.5	Variáveis a serem estudadas..... 39
5.6	Coleta de dados..... 39
5.7	Aspectos Éticos..... 42
5.8	Análise dos dados..... 42

6	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	44
6.1	Artigo original.....	45
7	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	63
8	CONCLUSÃO.....	64
9	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	65
	APÊNDICES E ANEXOS.....	75

1 INTRODUÇÃO

A lesão renal e a perda progressiva e irreversível das suas funções caracterizam a doença renal crônica (DRC), que é considerada um problema médico e de saúde pública importante, devido à alta prevalência observada na última década (ROMÃO Jr, 2004).

Pacientes com DRC utilizam diversos medicamentos, que caracterizam a polifarmácia, tanto para retardar a progressão da doença e complicações cardiovasculares, entre outras, quanto para tratar as comorbidades a ela associadas, como *diabetes mellitus* (DM) e hipertensão arterial (HAS) (CARDONE et al., 2010).

Dessa forma, a quantidade e a complexidade do regime medicamentoso, aliados ao comprometimento renal, podem favorecer o desencadeamento de interações medicamentosas em todos os estágios da doença, causando problemas relacionados com os medicamentos (PRM) (BISSON, 2007; CAMPOY; ROWLAND, 2005, HERNÁNDEZ et al, 2011).

A interação medicamentosa (IM) ocorre quando dois ou mais medicamentos interagem entre si, alterando a natureza, a magnitude ou a duração do efeito de um deles (GRASSBY, 2010).

A IM configura um elemento do processo de uso dos medicamentos que merece especial atenção, uma vez que pode resultar em ineficácia do tratamento ou eventos adversos graves (LEONEL et al., 2010). Além disso, a possibilidade de sua ocorrência e gravidade estão associadas a fatores tais como idade avançada e cronicidade da doença, entre outros (GAGNE et al., 2008).

Apesar de ser conhecida a alta prevalência de IM entre pacientes ambulatoriais de diversos países (MALONE et al., 2005; DOUBOVA DUBOVA et al., 2007; GAGNE et al., 2008, VAN LEEUWEN et al., 2010), poucos estudos tem avaliado os PRMs na terapêutica de pacientes com DRC em tratamento conservador, principalmente quando se tratam das interações medicamentosas (NISSENSON et al., 2001, CARDONE et al., 2010).

Diante desse contexto, conhecer a ocorrência da IM potencial mais comum e as características dos pacientes expostos, pode ajudar os profissionais a identificar e prevenir a ocorrência deste evento potencialmente grave.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Doença Renal Crônica

2.1.1 Definição e Estadiamento

Os rins constituem órgãos essenciais à manutenção da homeostase do corpo humano, com funções regulatórias, excretórias e endócrinas. Dessa forma, a redução progressiva da taxa de filtração glomerular (TFG) e/ou perda das funções renais observadas na doença renal crônica (DRC) compromete toda a homeostase do organismo (BASTOS et al., 2004; ROMÃO Jr, 2004).

De acordo com diretriz publicada em 2002 pela *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (K/DOQI), patrocinada pela *National Kidney Foundation* (NKF), define-se como portador de DRC qualquer indivíduo que apresente TFG menor que 60 ml/min/1,73m² com ou sem lesão renal, por pelo menos três meses. Também são considerados renais crônicos indivíduos que apresentem lesão renal, ou seja, anormalidades estruturais e funcionais dos rins, com ou sem diminuição da TFG, por pelo menos três meses (K/DOQI, 2002).

A lesão renal manifesta-se por alterações histopatológicas detectadas em biópsias renais (alterações glomerulares com ou sem envolvimento túbulo-intersticial) ou por marcadores, que incluem alterações sanguíneas, urinárias (proteinúria e/ou hematúria glomerular) ou nos exames de imagem (cistos na doença renal policística do adulto) (K/DOQI, 2002; BASTOS; KIRSZTAJN, 2011).

Considerando essa definição e com base na TFG o K/DOQI–NKF (2002) propõe a classificação de cinco estágios da DRC entre os indivíduos portadores dessa doença. Em 2004, o *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (K/DIGO), adicionou uma classificação por tratamento, que utiliza o sufixo “T” para todos os receptores de transplante renal em qualquer nível de TFG e “D” para indicar diálise para pacientes no estágio 5 da DRC (LEVEY et al., 2005; ECKARDT et al., 2009).

Em 2008, outra atualização foi sugerida em consenso europeu, pela *National Collaborating Centre for Chronic Conditions (NCC-CC)*, com relação à subclassificação do estágio 3 da DRC em 2 grupos: 3A, que define um grupo de menor risco com TFG entre 45 a 59 ml/min/1.73 m²; e 3B, que define um grupo de maior risco com TFG entre 30 a 44 ml/min/1.73 m² (NCC-CC, 2008).

Tabela 1 – Estadiamento da DRC proposto pelo K/DOQI (2002) e atualizado segundo consensos internacionais.

Estágio da DRC	Descrição	Classificação por gravidade		Classificação por tratamento
		TFG (ml/min/1,73m ²)	Termos relacionados	
1	Lesão renal com TFG normal ou aumentado	≥90	Albuminúria, proteinúria, hematúria.	
2	Lesão renal com leve diminuição da TFG	60-89	Albuminúria, proteinúria, hematúria.	“T” se receptor de transplante renal
3 A	Moderada diminuição da TFG	45-59	Insuficiência renal precoce.	
3 B		30-44		
4	Acentuada diminuição da TFG	15-29	Insuficiência renal tardia, pré-doença renal terminal.	
5	Falência renal funcional ou em TRS*	<15	Falência renal, uremia, doença renal terminal.	“D” se em diálise

*TRS: Terapia renal substitutiva.

Dessa forma, observa-se na tabela 1 a síntese da estrutura conceitual para o diagnóstico de DRC. Este sistema de classificação da DRC é útil, pois padroniza a terminologia, evitando ambiguidade e sobreposição dos termos que estão

atualmente em uso, facilitando a comunicação entre os profissionais de saúde envolvidos no cuidado ao paciente (BASTOS; KIRSZTAJN, 2011).

2.1.2 Dados Epidemiológicos e Consequências da DRC

A prevalência da DRC aumentou na última década. Nos Estados Unidos, estima-se que cerca de 13% da população apresenta TFG inferior a 60 ml/min. Esta prevalência atinge 38 a 44% em idosos com mais de 65 anos (CORESH et al., 2007; STEVENS et al., 2010).

No Brasil, a prevalência de pacientes em terapia renal substitutiva (TRS) aumentou de 42.000 no ano de 2000, para mais de 90.000 pacientes no final de 2010 (SESSO et al., 2011). A taxa de prevalência de tratamento dialítico em 2010 foi de 483 pacientes por milhão da população (pmp), variando de 265 pmp na região norte a 591 pmp na região sudeste. Deste total, 89,7% faziam hemodiálise e 5,1% diálise peritoneal. Em conformidade com censos anteriores, os diagnósticos de doença renal primária mais frequentemente encontrados foram hipertensão arterial sistêmica (HAS), seguida por diabetes mellitus (DM) (SESSO et al., 2011).

Notadamente, HAS e DM são importantes fatores de risco para a DRC, além de constituírem comorbidades frequentes nessa população (WEINER, 2007; ROMÃO Jr, 2004; ST. PETER et al., 2003). Entre 9.335.945 pacientes com hipertensão e/ou diabetes cadastrados no programa Hiperdia do Ministério da Saúde do Brasil até o ano de 2010, a frequência de doenças renais foi de 5,97% (557.514 casos) (MINISTERIO DA SAUDE, 2011).

Esse fato tem influência na alta incidência de doença cardiovascular (DCV) na DRC (WEINER, 2007). Estudos sugerem a inter-relação entre as duas patologias, na qual a DCV favorece a progressão da DRC e esta predispõe a DCV (MENON et al., 2005).

Grandes estudos populacionais como “Framingham Heart Study”, “NHANES”, “ARIC” e “Hoorn Study” tem documentado a relação inversa entre função renal e presença de DCV (SARNAK, 2003; CORESH et al., 2007; FOSTER et al., 2008; ALONSO et al., 2011; HERMANS et al., 2008).

Além disso, outros estudos como o “SOLVD” e o “VALIANT” (AL-AHMAD et al., 2001; ANAVEKAR et al., 2004) avaliaram a evolução de pacientes portadores de

DRC com alto risco cardiovascular e demonstraram a existência de associação entre as duas doenças. Esta associação torna-se mais evidente quando a TFG atinge níveis inferiores a 60 ml/min/1,73m² (ANAVEKAR; PFEFFER, 2004).

Outras manifestações clínicas presentes na DRC incluem a anemia, a acidose metabólica, a doença mineral óssea, a dislipidemia, as alterações neurológicas e as psicológicas (ST. PETER et al., 2003; NCC-CC, 2008; CONDÉ et al., 2010). Além dessas, nos últimos anos tem sido descrita a síndrome “MIA”, do inglês *Malnutrition inflammation atherosclerosis*, representada pela desnutrição, inflamação e aterosclerose, condições que elevam o risco cardiovascular em renais crônicos (RAO et al., 2008).

Essas condições, consideradas consequências fisiopatológicas da DRC, podem ser minimizadas por meio de medidas dietéticas e pelo uso de polifarmácia, que apesar da falta de consenso na definição, consiste no uso simultâneo de múltiplos fármacos (ST. PETER et al., 2003; RUBERU; FITZGERALD, 2012; SOUZA et al., 2008).

Dessa forma, a progressão da DRC para estágios mais avançados pode ser retardada através do tratamento das comorbidades subjacentes à doença, como HAS e DM, e das suas complicações mais comuns, como anemia, hiperlipidemia, DCV, entre outros (STEMER et al., 2009).

Entende-se portanto, o motivo pelo qual os pacientes portadores dessa doença utilizam medicamentos de diversas classes farmacológicas e em grande quantidade de doses diárias.

2.1.3 A DRC como Fator de Risco para PRMs

O maior desafio relacionado à prescrição de medicamentos para pacientes com DRC é necessidade de avaliação contínua de cada fármaco no contexto das alterações farmacocinéticas e farmacodinâmicas associadas à função renal reduzida (CAMPOY; ROWLAND, 2005).

O *déficit* de função renal pode interferir na etapa de excreção dos fármacos, facilitando a ocorrência de níveis séricos tóxicos daqueles que são excretados na

sua forma inalterada, como gentamicina e digoxina, ou na forma de metabólitos ativos, como sulfadiazina, alopurinol e nitrofurantoína (NUNES, 2010).

Nesses casos, em que o fármaco possui excreção urinária exclusiva ou predominante, preconiza-se o ajuste de dose e/ou do seu intervalo, quando a TFG do paciente é inferior a 60 ml/min, a fim de se evitar efeitos colaterais (VERBEECK; MUSUAMBA, 2009; HARTMANN et al., 2010).

Outro aspecto a considerar é a utilização de fármacos que alteram os tecidos renais diretamente ou por meio da modificação do fluxo plasmático renal com repercussão nociva ao organismo, como aminoglicosídeos e antineoplásicos. Esses fármacos, ditos nefrotóxicos, devem ser preferivelmente evitados nessa população para se prevenir maiores danos renais, sobretudo em uso concomitante com outros agentes de perfil de risco semelhante (NUNES, 2010).

Contudo, além da preocupação com os aspectos farmacocinéticos e farmacodinâmicos dos medicamentos, os nefrologistas devem-se ater à prescrição em conformidade com diretrizes nacionais e internacionais propostas para o tratamento adequado da doença e prevenção de comorbidades.

Assim, a fim de avaliar a segurança e qualidade das prescrições médicas nesse grupo de pacientes, grande parte dos estudos tem dado foco a outros elementos do processo de uso de medicamentos, em especial ao que relaciona prescrição e indicação, com base em diagnósticos clínico-laboratoriais, e com vistas principalmente à cardioproteção, ao tratamento da anemia e da doença mineral óssea.

Para fins de exemplificação do que foi exposto, Bailie et al. (2005) estudaram dados de medicamentos de uma coorte de 619 pacientes com DRC entre os estágios 2 e 5, com idade de $60,6 \pm 16,0$ anos, que utilizavam 8 ± 4 medicamentos. As diferentes classes de medicamentos prescritas incluíam eritropoetina (20%), ferro intravenoso (13%), inibidores da 3-hidróxi-3-metilglutaril-Coenzima A (HMG-CoA) redutase (16%), inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) (44%), bloqueadores dos receptores da angiotensina (13%), betabloqueadores (46%), bloqueadores dos canais de cálcio (52%) e aspirina (37%). Os autores observaram a subutilização de alguns medicamentos, principalmente daqueles considerados cardioprotetores (BAILIE et al., 2005).

Com relação aos pacientes no estágio 5 da DRC em diálise, Manley et al. (2005) identificaram a utilização média de 12 medicamentos por essa população

(395 pacientes) para tratamento de cinco a seis comorbidades, além de problemas relacionados com a utilização desses medicamentos, como ausência de prescrição em terapêutica indicada (16,9%).

Estudo utilizando base de dados populacionais dos Estados Unidos (NHANES III) observou que entre os portadores de DM, o uso de medicamentos hipoglicemiantes, inibidores do sistema renina-angiotensina e antilipêmicos aumentou acentuadamente nos últimos 20 anos, com melhora dos alvos terapêuticos (hemoglobina glicada, pressão arterial e colesterol lipoproteínas de baixa densidade), porém, sem alteração na prevalência de albuminúria e TFG reduzida nessa população (BOER et al., 2011).

Fazendo uma avaliação geral sobre os medicamentos mais comumente indicados e utilizados por renais crônicos, a administração de eritropoietina humana recombinante ou alfaepoetina merece ser destacada. Essa glicoproteína, produzida pelos rins e que atua na medula óssea estimulando as células progenitoras da série eritróide, apresenta-se em quantidades decrescentes como consequência da função renal reduzida durante a progressão da DRC, necessitando ser ajustada para correção da anemia (NATIONAL KIDNEY FOUNDATION, 2001; ST. PETER et al., 2003; NCC-CC, 2008).

Assim, protocolo clínico aprovado por portaria do Ministério da Saúde em 2010 recomenda que o tratamento da anemia deve ser considerado em pacientes com DRC nos estágios 3 a 5 quando apresentarem níveis de hemoglobina menores ou igual a 10 g/dl (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010).

Outro destaque é para a abordagem farmacológica das alterações do metabolismo ósseo prevalentes na DRC, que envolve a utilização de análogos de vitamina D e, no caso de hiperfosfatemia, quelantes de fósforo. Os níveis de cálcio e fósforo e de seus hormônios reguladores, hormônio da paratireóide (PTH) e calcitriol, são alterados por múltiplos fatores, mas principalmente pela diminuição da eliminação renal do fósforo com consequente hiperfosfatemia, pela diminuição da produção do calcitriol pelo rim e pela hipocalcemia resultante destes dois processos. Estas alterações são mais pronunciadas a partir do estágio 3 da DRC. O resultado final é um padrão laboratorial que compreende em hipocalcemia e hiperfosfatemia, que levam a um aumento do produto cálcio-fósforo, e elevação do PTH, que caracteriza o hiperparatireoidismo secundário (MATUSZKIEWICZ-ROWIŃSKA, 2010).

Com relação aos medicamentos da classe dos bifosfonatos, a exemplo do alendronato, esses tem sido recomendados por protocolos internacionais para tratamento e prevenção de osteoporose em portadores de DRC entre os estágios 1 a 3B (NCC-CC, 2008).

Nesse contexto observa-se também o uso de estatinas, atrativo pelos seus benefícios, como a capacidade de reduzir proteinúria e progressão da DRC. A dislipidemia, que caracteristicamente acompanha a DRC, é um fator de risco cardiovascular que deve ser agressivamente tratado. O colesterol e triglicérides elevados estão associados a um declínio mais rápido da função renal, consequência da aterosclerose acelerada das artérias nos rins e dos efeitos prejudiciais dos lipídios nas células mesangiais. Por isso, são indicadas para prevenção da DCV secundária em pacientes com DRC independente dos valores lipídicos basais (NAVANEETHAN et al., 2006; LAURINAVICIUS; SANTOS, 2008; STRIPPOLI et al., 2008; TSIMIHODIMOS, 2011).

Já a prescrição de antiplaquetários para portadores de DRC é realizada para prevenção de infarto do miocárdio, acidente vascular encefálico (AVE) e morte por DCV. O uso de aspirina é considerado seguro na DRC em baixas doses, mas há um risco aumentado de sangramentos menores nessa população se forem prescritos outros antiplaquetários associados. O clopidogrel geralmente é recomendado em casos de intolerância ou resistência à aspirina (SARNAK; LEVEY, 2000; NCC-CC, 2008; MCCULLOUGH; VERRILL, 2010).

Fato relevante é a utilização de alopurinol, medicamento que diminui os níveis séricos de ácido úrico por inibição da enzima xantina oxidase. Em portadores de DRC os níveis séricos de ácido úrico devem ser tratados quando estes apresentarem manifestação clínica da hiperuricemia. Esse tratamento torna-se interessante uma vez que a deposição de cristais de ácido úrico no interstício medular conduz a uma resposta inflamatória secundária, que favorece a fibrose intersticial em associação a outras alterações como hipertensão e resistência à insulina (BATISTA; RODRIGUES, 2004; NCC-CC, 2008).

Há a recomendação para pacientes com DRC de administração de um agente alcalinizante, como bicarbonato de sódio ou equivalente, para aumentar os níveis séricos de bicarbonato ao intervalo de 20 a 23 mEq/L. Isso é devido à acidose metabólica, também reconhecida como uma alteração concomitante na DRC, que se desenvolve à medida que ocorre redução da TFG e progressão da doença. Como a

função excretora diminui, a retenção de ácido titula os níveis de bicarbonato. A síntese de bicarbonato pelos rins não aumenta proporcionalmente a taxa de acúmulo de ácido. Além disso, ocorre diminuição da reabsorção de bicarbonato nesses pacientes. A acidose metabólica leva, dessa forma, à alteração no crescimento e também pode contribuir para o desenvolvimento de distúrbio mineral ósseo ou osteodistrofia renal através de um conjunto complexo de mecanismos, que culminam nas alterações ósseas e hipercalciúria (ST. PETER et al., 2003).

Como a diabetes e albuminúria representam conhecidos fatores de risco cardiovascular, a importância do tratamento adequado de pacientes com DRC associado a esses fatores não pode ser ignorado. As estratégias de tratamento visam redução da hemoglobina glicada (HbA1c) para valores inferiores a 7% e redução de albuminúria (MCCULLOUGH; VERRILL, 2010)

O estudo “NHANES IV” comprova que há uma menor utilização de antidiabéticos orais em pacientes com DRC avançada em detrimento de uma maior utilização de insulina. Uma justificativa para esse dado é que o comprometimento renal limita as opções disponíveis de tratamento por via oral. As sulfoniluréias de primeira geração, por exemplo, são evitadas ou utilizadas em doses reduzidas na DRC devido influência da função renal no seu metabolismo (KORO et al., 2009). Já a metformina é contraindicada no estágio 3 ou superior da DRC, devido ao risco de acidose láctica; complicação rara, porém letal (HARTMANN et al., 2010).

Apesar de ser muito utilizada, a insulina expõe os renais crônicos ao risco de hipoglicemia, uma vez que é metabolizada no parênquima renal, exigindo menores doses terapêuticas. Assim, a utilização tanto dos agentes orais quanto da insulina exige cautela (BATISTA; RODRIGUES, 2004).

Vale também ressaltar sobre a utilização de anti-hipertensivos na DRC. A associação entre HAS e DRC envolve sobrecarga de volume e maior ativação do sistema renina- angiotensina- aldosterona (SRAA). O tratamento anti-hipertensivo nesse caso deve visar não apenas a redução da pressão arterial (PA), mas também a redução da proteinúria, que podem ser alcançadas com a utilização de inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e bloqueadores do receptor AT₁ da angiotensina II (BRA II) (DIRETRIZES BRASILEIRAS DE HIPERTENSÃO VI, 2010). Os benefícios dessas duas classes são observados em pacientes hipertensos com DM (ST PETER et al., 2003).

Os diuréticos estão incluídos nos esquemas anti-hipertensivos para tratamento da hipervolemia. Os diuréticos tiazídicos e de alça, como hidroclorotiazida e furosemida, respectivamente, são utilizados nessa população para realização do bloqueio sequencial do néfron, uma vez que a insuficiência renal está associada à retenção de sódio (HARTMANN et al., 2010).

Por sua vez, os antagonistas da aldosterona tem eficácia comprovada sobre redução de proteinúria, hipertensão resistente e progressão da DRC (NCC-CC, 2008), no entanto, atenção especial deve ser dada ao risco de hipercalemia dessa classe de medicamentos em pacientes com DRC (KHOSLA et al., 2009). Dessa forma, estudos demonstram a importância de se monitorar os níveis séricos de potássio durante a utilização de espironolactona, particularmente em pacientes com diabetes, idade avançada, creatinina elevada, e níveis séricos elevados de potássio anterior ao tratamento (SENGUL et al., 2009; WEIR; ROLFE, 2010; TURGUT et al., 2010).

Adicionado a esses cuidados, as Diretrizes sobre Hipertensão Arterial e uso de anti-hipertensivos na DRC recomenda evitar o uso de espironolactona nos estágios 4 e 5 da DRC e em pacientes recebendo terapêutica concomitante com IECA ou BRA II (PRAXEDES, 2004).

Os betabloqueadores também são frequentemente inseridos no esquema terapêutico devido à alta prevalência de doença coronariana em pacientes com DRC. O carvedilol, especificamente, mostrou-se eficaz na redução da albuminúria em pacientes diabéticos tipo 2 (DIRETRIZES BRASILEIRAS DE HIPERTENSÃO VI, 2010).

Conforme observado, as prescrições médicas visam, além da nefroproteção, a prevenção e o tratamento de comorbidades. No entanto, o uso dos medicamentos necessários na DRC exige atenção cuidadosa para o equilíbrio entre a necessidade do tratamento concomitante às condições da própria doença, evitando riscos desnecessários da polifarmácia (CARDONE et al., 2010).

Esses riscos estão relacionados às reações adversas a medicamentos e a erros de medicação, que aumentam proporcionalmente com o número de medicamentos (JOHNELL; KLARIN, 2007; MASON; BAKUS, 2009).

Em vista disso, interações medicamentosas podem se tornar uma consequência grave da polifarmácia quando esquemas complexos, envolvendo

vários fármacos são prescritos para renais crônicos (ASTRAND et al., 2007; MASON; BAKUS, 2009; MASON, 2011).

Por todos esses aspectos, supõe-se que os renais crônicos estão mais propensos às interações medicamentosas e suas consequências.

2.2 Considerações sobre interações medicamentosas

2.2.1 Conceito e Classificação

A interação medicamentosa (IM) pode ser definida como a modificação do efeito terapêutico de um medicamento pela coadministração de outro. (ROBERTSON; PENZAK, 2007; PIRMOHAMED, 2010).

Convém lembrar que a associação concomitante de múltiplos fármacos para o tratamento de patologias crônicas é comum na prática clínica. Em virtude disso, os efeitos dessas associações são benéficos e até certo ponto esperados pelos clínicos, porém, em outros casos, podem ter resultados indesejáveis, que vão desde a ineficácia do tratamento até eventos adversos graves (LEONEL et al., 2010).

Isso se deve ao fato de que a IM pode afetar diferentes processos no organismo e conduzir tanto a aumento do efeito de um medicamento envolvido na interação, com risco de reação adversa, ou a diminuição do efeito, com risco de perda da sua eficácia (PIRMOHAMED, 2010).

No entanto, alguns autores consideram a IM um evento adverso evitável, passível de prevenção e de intervenção (GRATTAGLIANO et al., 2010; GRASSBY, 2010). Isso porque existe um potencial teórico ou possibilidade para ocorrência de uma IM, que é baseado nas propriedades farmacológicas conhecidas dos medicamentos administrados, adicionado aos conhecimentos que envolvem a farmacocinética e a farmacodinâmica moleculares (ZHANG et al., 2008; JIA et al., 2009; HISAKA et al., 2010). Felizmente, estudos mostram que o risco potencial de IM supera as interações reais clinicamente manifestadas (PIRMOHAMED, 2010).

Nesse contexto, é importante destacar que a IM configura-se como uma causa de PRM, que, quando manifestada, tem impactos negativos sobre a morbidade, a

mortalidade, o tempo de hospitalização, a qualidade de vida e os custos em saúde (CARDONE et al., 2010; MASON, 2011; FERNÁNDEZ-LLIMÓS et al., 2004; SCHNEIDER et al., 1995). Dessa forma, a sua identificação e prevenção, com destaque para o profissional farmacêutico nessa conduta, tornam-se peças fundamentais para minimizar as implicações supracitadas (HANLON et al., 2004).

“Problema Relacionado com Medicamento (PRM) é um problema de saúde, relacionado ou suspeito de estar relacionado à farmacoterapia, que interfere ou pode interferir nos resultados terapêuticos e na qualidade de vida do usuário” (OPAS/OMS, 2002, p. 19).

As interações medicamentosas que possam ocorrer *in vivo* são classificadas em farmacocinéticas e farmacodinâmicas, levando em consideração os parâmetros ou processos que são afetados (ROBERTSON; PENZAK, 2007; BISSON, 2007; GRASSBY, 2010).

Dado o exposto, as interações medicamentosas ditas farmacocinéticas caracterizam-se por interferirem nos processos de absorção, distribuição, metabolismo e excreção dos fármacos envolvidos.

A alteração da absorção decorrente da IM tem como exemplos de fatores desencadeantes a velocidade no esvaziamento gástrico, modificações na motilidade gastrointestinal, formação de quelatos e precipitados, efeito do pH na dissolução e ionização de eletrólitos fracos, efeito sobre a biodisponibilidade dos fármacos e sobre a circulação local (BISSON, 2007).

Como consequências dessas interações tem-se tanto aumento na taxa e extensão da absorção, com elevação do efeito farmacológico e risco de toxicidade; quanto sua redução, com repercussão na eficácia terapêutica dos medicamentos envolvidos, devido alterações no pico de concentração plasmática, tempo para atingir esse pico e área sob a curva traçada com esses dois parâmetros (ROBERTSON; PENZAK, 2007).

Um exemplo característico dessa IM envolve a metoclopramida, procinético muito utilizado na prática médica. Prescott et al. (2004) relataram nefrotoxicidade e neurotoxicidade por tacrolimus em paciente com transplante hepático, sugerindo

aumento da absorção desse medicamento secundário à terapia com metoclopramida.

Por outro lado, as interações que modificam a distribuição dos fármacos são caracterizadas pelas alterações no equilíbrio dinâmico entre a ligação do fármaco às proteínas plasmáticas, assim como na sua fração livre no sangue, responsável pelo efeito farmacológico (BISSON, 2007). Supostamente, esse tipo de IM pode ocorrer entre a fenitoína e varfarina, fármacos que são altamente ligados às proteínas plasmáticas, em que a primeira apresenta a capacidade de deslocar a segunda dos sítios de ligação, aumentando assim a sua distribuição e conseqüentemente o risco de hemorragias (HASSAN et al., 2005).

Com relação ao metabolismo dos fármacos, esse é composto por duas vias distintas de processamento bioquímico: uma na qual ocorre modificação química, tipicamente oxidação, hidrólise ou reações de redução, realizada principalmente por membros da família de enzimas do citocromo P₄₅₀ (CYP); e outra que consiste na biotransformação de compostos endógenos, através de reações como sulfatação, glucuronidação, metilação, acetilação e de conjugação da glicina (ROBERTSON; PENZAK, 2007).

No entanto, o metabolismo mediado pelo CYP é o principal mecanismo pelo qual um fármaco interage com o outro, resultante da inibição e/ou indução enzimática desses sistemas metabolizadores. Os inibidores e indutores enzimáticos são medicamentos conhecidos como precipitadores e os substratos são os medicamentos considerados objeto, que são metabolizados por uma ou mais enzimas CYP (ROBERTSON; PENZAK, 2007; BOOBIS et al., 2009).

A tabela 2 fornece uma lista de alguns dos substratos, indutores e inibidores de isoenzimas do CYP mais comumente encontrados, baseada em estudos *in vitro*, *in vivo*, bem como nas propriedades químicas das suas moléculas (ROBERTSON; PENZAK, 2007; MARTIN, KRUM, 2006; TIRKKONEN et al., 2010; MURPHY; WILBUR, 2003; JOHANNESSEN; LANDMARK, 2010; ZHANG et al., 2010).

Já as interações ocasionadas durante o processo de excreção dos fármacos e seus metabólitos, incluem as etapas de filtração glomerular, secreção e reabsorção no túbulo renal. As propriedades farmacocinéticas dos medicamentos que são excretados principalmente por via renal podem ser alteradas por mudanças no sistema de transporte ativo, no pH urinário e no fluxo sanguíneo renal (ROBERTSON; PENZAK, 2007).

Tabela 2 – Exemplos de substratos, inibidores e indutores enzimáticos.

Enzima	Substrato	Inibidores	Indutores
CYP3A4	Alprazolam	Verapamil	Dexametasona
	Atorvastatina	Cimetidina	Fenitoína
	Amiodarona	Fluconazol	Barbitúricos
	Sinvastatina		
	Diltiazem		
	Pioglitazona		
CYP1A2	Cafeína	Cimetidina	Carbamazepina
	Haloperidol	Ciprofloxacino	Rifampicina
	Propranolol	Eritromicina	Ritonavir
	Antidepressivos tricíclicos		
CYP2C9	Amitriptilina	Fluvastatina	Rifampicina
	Diclofenaco	Omeprazol	
	Losartana	Fluconazol	
	Fenitoína		
	Piroxicam		
CYP2C19	Carisoprodol	Cimetidina	Carbamazepina
	Citalopram	Fluoxetina	Prednisona
	Diazepam	Ticlopidina	
	Propranolol	Topiramato	
CYP2D6	Codeína	Cetoconazol	Dexametasona
	Haloperidol	Cimetidina	Rifampicina
	Metoprolol	Fluoxetina	
CYP2B6	Efavirez	Ritonavir	Fenobarbital
	Metadona	Ticlopidina	Rifampicina
	Ciclofosfamida		

Fonte: ROBERTSON; PENZAK (2007); MARTIN, KRUM (2006); TIRKKONEN et al. (2010); MURPHY; WILBUR (2003); JOHANNESSEN; LANDMARK (2010); ZHANG et al. (2010).

Assim, aqueles que atuam pelo mecanismo de inibição ou competição pelo sistema de transporte ativo nos túbulos renais, podem acarretar diminuição da excreção e conseqüente aumento na retenção de algum dos metabólitos envolvidos. Um exemplo clássico desse mecanismo é a utilização da probenecida juntamente com beta-lactâmicos, buscando uma IM intencional, a fim de aumentar a exposição ao antibiótico para tratamento de patógenos resistentes (ROBERTSON; PENZAK, 2007; WU et al., 2010).

Também as mudanças no pH podem desencadear IM em termos de excreção pela alteração da ionização de fármacos ácidos e básicos fracos, que afeta assim o seu grau de difusão passiva e de sua eliminação. A difusão passiva de moléculas para dentro e para fora do lúmen dos túbulos é dependente da extensão de sua ionização, sendo apenas a forma não-ionizada capaz de se difundir através da membrana lipídica. Esse mecanismo tem sido explorado, intencionalmente assim como a exemplificação anterior, em situações de intoxicação por antidepressivos tricíclicos, assim como fenobarbital e salicilatos, ácidos fracos que requerem administração de bicarbonato de sódio para aumentar a sua eliminação (ROBERTSON; PENZAK, 2007; PIEROG et al., 2009).

A redução do fluxo sanguíneo renal também tem sido um mecanismo relacionado com alguns relatos de interações medicamentosas, como nos níveis séricos elevados de lítio que resultam com o uso simultâneo de antiinflamatórios não esteroidais (AINES) (WILTING et al., 2005; HERSH et al., 2009).

Por sua vez, as interações medicamentosas farmacodinâmicas, diferente da IM classificada como farmacocinética, interferem no mecanismo dos fármacos, envolvendo alterações na relação concentração e efeito frente aos receptores em seu local de ação, que resultam na variação das respostas farmacológicas (BOOBIS et al., 2009).

Essa variação pode ocorrer através de sinergismo ou agonismo, em que a combinação de dois ou mais medicamentos gera um resultado clínico maior do que os efeitos de cada um isoladamente, ou antagonismo, em que um medicamento compete pelo mesmo sítio de ligação da molécula-alvo, gerando efeito oposto ao outro administrado no mesmo regime (JIA et al., 2009).

A terapia de combinação usando sinvastatina, fármaco que inibe a biossíntese de colesterol e reduz lipoproteínas de baixa densidade (LDL), e ezetimiba, que inibe a absorção intestinal agindo sobre o transportador de esterol, tem o potencial de

influenciar ambas as vias biossintéticas do colesterol, de síntese e de absorção, resultando em maior redução de LDL colesterol do que com qualquer um dos agentes isolados (SHARMA, 2011).

Por sua vez, um possível mecanismo que envolve o antagonismo de fármacos no mesmo alvo, seria a competição da varfarina com a fitomenadiona ou vitamina K, que impede a síntese de vários fatores de coagulação. Dessa forma, a vitamina K é administrada para reverter o seu efeito anticoagulante (BAKER et al., 2006).

Em virtude dos aspectos mencionados sobre o conceito e a classificação das interações medicamentosas, torna-se importante esclarecer quais são os fatores de risco que predispõem à sua ocorrência.

2.2.2 Fatores de risco

Os fatores de risco que predispõem à ocorrência de IM e também com a responsividade aos fármacos podem estar associados à variabilidade individual, ao próprio medicamento ou à prescrição médica (RANG et al., 2004; MONTEIRO et al., 2007).

A variabilidade individual inclui sexo, idade, fatores genéticos e imunológicos, estados patológicos, bem como os hábitos de vida, como dieta, polifarmácia e automedicação (ANDERSON, 2005; JOHNNELL; KLARIN, 2007; MASON; BAKUS, 2009; LEONEL et al., 2010).

Os fatores relacionados com o medicamento referem-se às suas propriedades de indução ou inibição enzimática; índice terapêutico, que fornece uma medida de segurança do fármaco; extensão de sua ligação às proteínas plasmáticas e inovação tecnológica, que impede a previsão de seus efeitos em curto prazo de comercialização (SHAPIRO; SHEAR, 2002; HARTFORD et al., 2006).

Quanto à prescrição médica, as fontes de prescrição oriundas de especialidades clínicas diversas; o âmbito de aplicação da mesma, ambulatorial ou hospitalar; além do conhecimento técnico-científico do prescritor, influenciam na possibilidade de ocorrência de IM (GAGNE et al., 2008).

Considerando que indivíduos com DRC preenchem todos os critérios supracitados para fator de risco de IM, pode-se supor que os mesmos estão mais

sujeitos à ocorrência de interações medicamentosas, e conseqüentemente aos seus efeitos adversos, quando comparados à população geral.

Um aspecto relevante que favorece a IM é a idade. O processo de envelhecimento se associa a alterações no metabolismo hepático, a alterações na absorção e transporte de fármacos e a diminuição da eliminação renal. A essas adiciona-se a maior necessidade do uso de medicamentos, o que configura a polifarmácia. Desse modo o indivíduo da terceira idade está sujeito à maior risco de ocorrência de IM (JOHNELL; KLARIN, 2007; LERMA, 2009; RIFKIN; WINKELMAYER, 2010; CARDONE et al., 2010; MASON, 2011).

Em concordância, a estrutura etária da população brasileira revelada nos últimos censos demográficos demonstra o envelhecimento da população, o que torna esses indivíduos mais expostos ao risco de eventos adversos a medicamentos (IBGE, 2010;).

A DRC é mais prevalente na população idosa e está associada à alta frequência de doenças crônicas concomitantes e anormalidades bioquímicas (STEVENS et al., 2010).

Em vista disso, esses pacientes requerem atenção, acompanhamento e gestão intensiva dos riscos elevados que apresentam para doença cardiovascular, efeitos colaterais, lesão renal aguda e progressão da DRC pelo uso de medicamentos e pelos procedimentos relacionados a estas condições (STEVENS et al., 2010).

Outro fator relevante para a ocorrência de IM é que a diminuição da função renal desencadeia alterações farmacocinéticas que envolvem redução da absorção oral, mudanças no volume corporal total e no volume de distribuição, alterações no metabolismo hepático, renal e intestinal, alterações na secreção tubular e na reabsorção, e eliminação reduzida através da filtração glomerular (MASON; BAKUS, 2009). Assim, os efeitos da DRC sobre a farmacocinética potencializam as reações adversas e toxicidade a medicamentos (CAMPOY; ROWLAND, 2005).

Da mesma forma, as alterações farmacodinâmicas desencadeadas pela DRC podem influenciar a sensibilidade dos fármacos, contribuindo para reações adversas a medicamentos. Como a função renal diminui ao longo do tempo, as concentrações séricas de medicamentos crônicos previamente ajustados podem aumentar até níveis inseguros devido à acumulação (MASON; BAKUS, 2009).

Portanto, o cuidado no ajuste de doses, baseado na depuração da creatinina, na depuração dialítica e no conhecimento sobre farmacologia e interações

medicamentosas é de fundamental importância para gerenciar alterações dos efeitos farmacocinéticos e farmacodinâmicos, e prevenir efeitos adversos (MASON; BAKUS, 2009; AYMANNNS et al., 2010).

O grande desafio para os clínicos é, dessa maneira, compensar o risco *versus* o benefício dos múltiplos medicamentos prescritos para esses pacientes, aliado a esse conjunto de aspectos que devem ser observados criteriosamente. Os sistemas eletrônicos de alerta surgem, então, como ferramentas que podem dar suporte à decisão clínica de modo eficiente e seguro.

2.2.3 Ferramentas de identificação

Dada a importância de se identificar e prevenir possíveis interações medicamentosas é necessário criar ou ajustar ferramentas computadorizadas que possam auxiliar os profissionais envolvidos nessa conduta (QIAN et al. 2010; GRATAGLIANO et al., 2010; HORN et al., 2011), assim como utilizar fontes de informações confiáveis que forneçam ou que sirvam de base para a análise de IM.

Assim, Clauson et al. (2007) ao pesquisarem a confiabilidade de cinco softwares (*Clinical Pharmacology, Epocrates Online Premium, Facts & Comparisons 4.0, Lexi-Comp Online, Micromedex*) utilizados como fontes de pesquisas de interações medicamentosas, classificaram o *MICROMEDEX® Health Series* como de alta confiabilidade.

O *MICROMEDEX® Health Series* consiste numa base de dados que contém informações sobre os medicamentos, etiologia, epidemiologia, diagnóstico e tratamento, disponibilizando farmacopéias conhecidas internacionalmente como *Martindale e USP DI*, mas também, alguns sistemas originais e disponíveis somente através desse *software* tais como *DRUGDEX®* e *DRUG-REAX®* (MICROMEDEX®, 1974-2011).

O sistema *DRUGDEX®*, por exemplo, foi utilizado por Gagne et al. (2008) para identificar possíveis mecanismos de IM e suas consequências clínicas em banco de dados de prescrições, com o objetivo de avaliar a prevalência de interações medicamentosas potenciais na região norte da Itália.

Da mesma forma Leonel et al. (2010) estudaram dados de reações adversas notificadas entre habitantes de cinco regiões italianas, utilizando o mesmo sistema em versão *on line*, a fim de investigar a relação dessas reações como efeito de uso concomitante de medicamentos.

Nos Estados Unidos, Murphy et al. (2009) desenvolveram estratégias computadorizadas para fazer alertas de associações específicas de medicamentos previamente analisados, com suporte de compêndios do sistema *DRUG-REAX®*.

No Brasil, Macedo et al. (2011) analisaram medicamentos requisitados judicialmente, cobertos pela Assistência Farmacêutica do Sistema Único de Saúde (SUS), consultando o banco de dados *Thomson MICROMEDEX®*. A finalidade foi confirmar o nível de evidência quanto ao uso desses medicamentos para tratamento das indicações clínicas descritas nos processos judiciais em defesa de que a análise técnica é importante e necessária para esses casos.

Trabalhos acadêmicos da Universidade de São Paulo (USP) também tem as suas metodologias pautadas na consulta do *MICROMEDEX®* para análise e estudo de interações medicamentosas, tanto em âmbito hospitalar quanto ambulatorial (GUASTALDI, 2006; LIMA, 2007).

Portanto, é evidente a preferência pela utilização dessa base de dados em estudos nacionais e internacionais, fato que justifica a metodologia proposta neste trabalho.

2.3 Organização das substâncias ativas: Classificação ATC

Os estudos de utilização dos medicamentos exigem alguns aspectos técnicos para coleta e análise de dados que inclui o preparo das informações dos prontuários. Isso se deve ao fato de que uma das características importantes da variável que remete ao uso de medicamento é a diversidade. Sendo assim, é necessário identificar o medicamento segundo seu princípio ou substância ativa e classificá-lo, atribuindo códigos numéricos. Para isso emprega-se comumente o *Anatomical Therapeutic Chemical Code* ou Classificação Anatômica Terapêutica Química (ATC) (ROZENFELD; VALENTE, 2004).

Essa classificação é recomendada pela Organização Mundial de Saúde (OMS/WHO) para estudos de utilização de medicamentos, com o propósito de fazer comparações estatísticas a nível mundial, através de uma codificação estável que permita estudar tendências de consumo ao longo do tempo (RONNING, 2001; WHO, 2011).

No sistema de classificação ATC, as substâncias ativas são divididas em diferentes grupos e subgrupos, em cinco níveis, de acordo com o órgão ou sistema em que atuam e suas propriedades terapêuticas, farmacológicas e químicas. Os principais grupos anatômicos, que totalizam quatorze, estão listados na tabela 3. A classificação detalhada e codificações específicas de cada substância podem ser consultadas na diretriz da OMS/WHO publicada anualmente ou na página eletrônica <http://www.whocc.no/atc_ddd_index/> (WHO, 2011).

Tabela 3 - Principais grupos do primeiro nível da Classificação ATC.

CÓDIGO	GRUPO
A	Trato alimentar e metabolismo
B	Sangue e órgãos hematopoiéticos
C	Sistema cardiovascular
D	Dermatológicos
G	Sistema genito-urinário e hormônios sexuais
H	Preparações sistêmicas hormonais, excluindo hormônios sexuais e insulinas
J	Antiinfectivos para uso sistêmico
L	Agentes antineoplásicos e imunomoduladores
M	Sistema músculo-esquelético
N	Sistema nervoso
P	Produtos antiparasitários, inseticidas e repelentes
R	Sistema respiratório
S	Órgãos sensoriais
V	Vários

Fonte: WHO (2011).

Para fins de exemplificação, a substância metformina recebe a codificação A10BA02, sendo que a letra A remete ao grupo principal (trato alimentar e metabolismo), A10 ao subgrupo terapêutico (fármacos utilizados em diabetes), A10B ao subgrupo farmacológico (fármaco redutor de glicose no sangue), A10BA ao subgrupo químico (biguanidas) e A10BA02 à substância química propriamente (metformina) (WHO, 2011).

Diante do exposto considera-se pertinente o estudo dos aspectos que permeiam o uso de medicamentos e suas possíveis interações medicamentosas na população de renais crônicos em tratamento conservador.

3 HIPÓTESE

Pacientes com DRC em tratamento conservador estão expostos ao risco de interações medicamentosas potencialmente graves.

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivo geral

Identificar interações potenciais entre os medicamentos prescritos aos pacientes com doença renal crônica em tratamento conservador, atendidos no ambulatório de nefrologia.

4.2 Objetivos específicos

- Delinear o perfil farmacoterapêutico prescrito a esses pacientes, através da identificação, classificação e frequência dos medicamentos utilizados.
- Identificar potencial interativo das combinações presentes nas prescrições médicas por dupla de medicamentos.
- Analisar as IMs identificadas entre as duplas de medicamentos quanto a: frequência, gravidade, evidências científicas, implicações clínicas, provável mecanismo envolvido, sugestão de manejo clínico.
- Analisar os fatores de risco associados à ocorrência das IMs identificadas.

5 MATERIAIS E MÉTODOS

5.1 Desenho do Estudo

Trata-se de um estudo observacional transversal.

A vantagem desse tipo de estudo é a capacidade de inferência dos resultados observados para uma população definida no tempo e no espaço, o que possibilita o planejamento de políticas de assistência farmacêutica e de regulação sanitária (registro e fiscalização) para a promoção do uso racional de medicamentos (ROZENFELD; VALENTE, 2004; KLEIN; BLOCH, 2004).

5.2 Local do Estudo

O estudo foi conduzido no ambulatório de pré-diálise do Centro Hiperdia Minas - Fundação Instituto Mineiro de Ensino e Pesquisas em Nefrologia (IMEPEN) - Núcleo Interdisciplinar de Estudos e Pesquisas em Nefrologia (NIEPEN) - Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), situado na cidade de Juiz de Fora, Minas Gerais, onde atua uma equipe multiprofissional, incluindo médicos de diversas especialidades, enfermeiros, nutricionistas, psicólogos, assistentes sociais, educadores físicos e farmacêuticos. Este ambulatório atende, em média, 154 consultas ao mês, segundo dados do ano de 2011.

5.3 População do Estudo

O banco de dados de prescrições médicas foi analisado a partir do prontuário de todos os pacientes com DRC em tratamento conservador, que atenderam aos critérios de inclusão, no período de 1 ano.

5.4 Critérios de Inclusão e Não inclusão do Estudo

5.4.1 Critérios de Inclusão

- Portadores de doença renal crônica em tratamento conservador;
- Acompanhamento no ambulatório por um período mínimo de 6 meses;
- Utilização de 2 ou mais medicamentos;
- Idade igual ou superior a 18 anos, independente da raça, sexo e classe social.

5.4.2 Critérios de Não Inclusão

- Dados incompletos em prontuário.

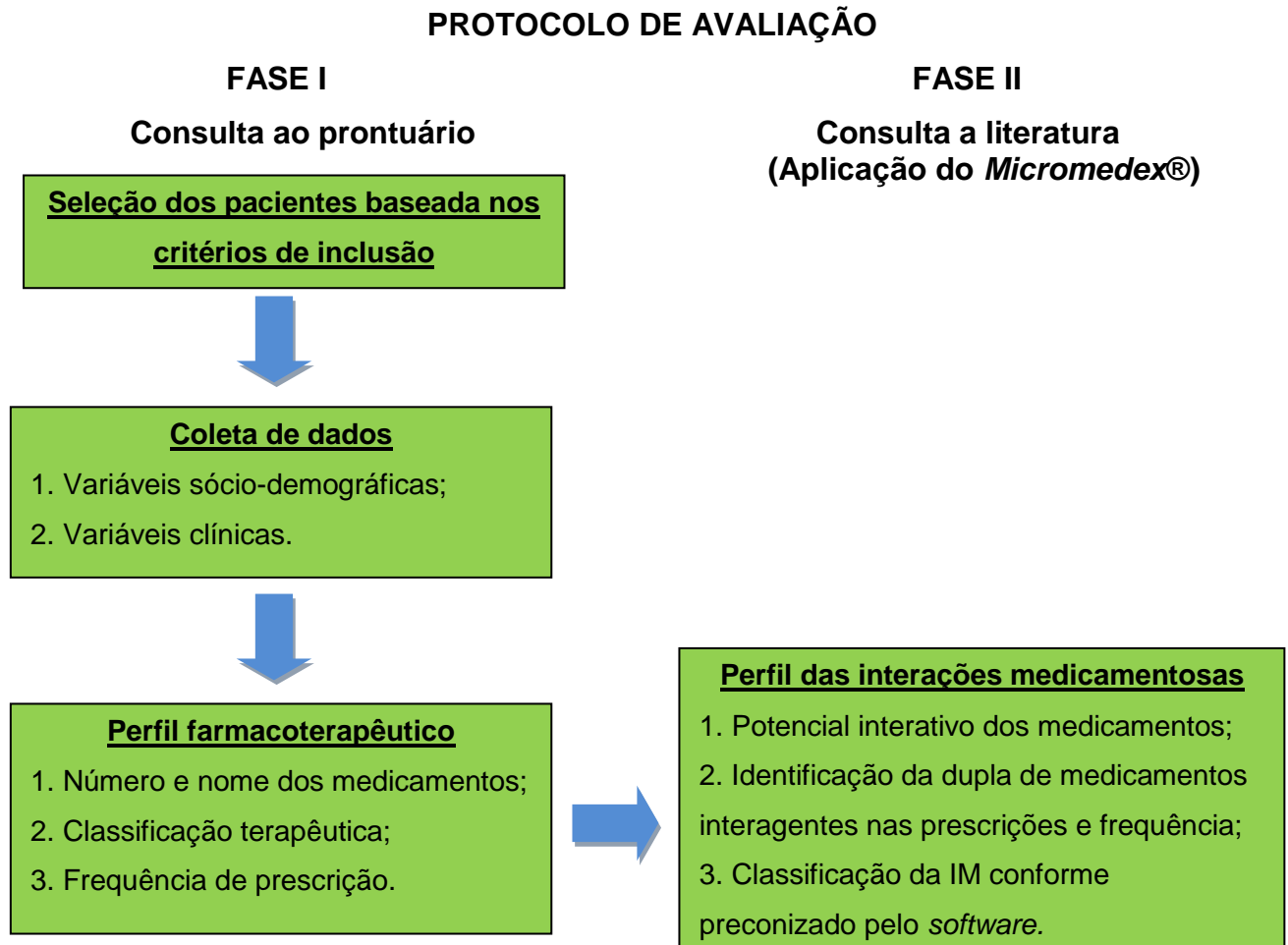
5.5 Variáveis a serem estudadas

Foram estudadas variáveis sócio-demográficas e clínicas, classificadas em categóricas e quantitativas contínuas e discretas, a saber:

- Variáveis sócio-demográficas: raça, sexo, idade, tabagismo, etilismo.
- Variáveis clínicas: peso, altura, IMC, etiologia e estágio da DRC, presença de comorbidades, tipos e número total de medicamentos em uso.

5.6 Coleta de dados

A coleta de dados foi composta de duas fases, sendo que para ambas utilizou-se fonte documental de informações e instrumento de coleta de dados específico (ILUSTRAÇÃO 1).



***ILUSTRAÇÃO 1** - Sumário das etapas seguidas na coleta de dados.
Créditos: MARQUITO, A. B.

Na primeira fase, consultou-se o prontuário eletrônico de cada paciente incluído no estudo, contendo as variáveis sócio-demográficas e clínicas; e de prescrições médicas no mesmo prontuário, constituída da variável nome do medicamento, pela Denominação Comum Brasileira (DCB) e Classificação *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC), adotada pela Organização Mundial de Saúde (WHO, 2011). Dessa forma, foi traçado o perfil farmacoterapêutico dos indivíduos atendidos no ambulatório.

Na segunda fase, identificaram-se as possíveis IMs, tendo como suporte a

base de dados *MICROMEDEX®* versão 2.0 (2011), com acesso *on line*, através do portal de periódicos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

A consulta foi explorada levando em consideração que o *MICROMEDEX®* fornece a descrição da IM por dupla de medicamentos, provável mecanismo pelo qual ocorre, documentação publicada no meio científico, efeito, gravidade e sugestão de manejo clínico (ILUSTRAÇÃO 2).

The screenshot shows the MICROMEDEX 2.0 web interface. At the top, there is a search bar with the text "Introduza um ou mais termos de busca" and a "Pesquisa" button. Below the search bar, there are navigation tabs for "Interações medicamentosas", "Trissel's™2 Compatibilidade IV", "Identificação de medicamentos", "Pesquisa de produtos de toxicologia e medicamentos", "Comparação entre medicamentos", and "Calculadoras". The main content area is titled "Drug Interaction Results" and includes a "Modify Interactions" button. Below this, there are filters for "Refine by:" with dropdown menus for "Drugs: All", "Severity: All", "Documentation: All", and "Type: All". A "Jump To:" section lists various categories: "Drug-Drug (3)", "Ingredient Duplication (0)", "Allergy (0)", "Food (5)", "Ethanol (2)", "Lab (1)", "Tobacco (0)", "Pregnancy (7)", and "Lactation (7)". The "Drug-Drug Interactions (3)" section contains a table with the following data:

Medicamentos:	Gravidade:	Documentação:	Resumo:
ALLOPURINOL [Systemic] – ENALAPRIL MALEATE [Systemic] [Enalapril]	S Major	Fair	Concurrent use of ALLOPURINOL and ENALAPRIL may result in hypersensitivity reactions (Stevens-Johnson syndrome, skin eruptions, anaphylactic coronary spasm).
ENALAPRIL MALEATE [Systemic] [Enalapril] – METFORMIN HYDROCHLORIDE [Systemic] [Metformin]	I Moderate	Good	Concurrent use of ENALAPRIL and METFORMIN may result in hyperkalemic lactic acidosis.
DIAZEPAM [Systemic] – OMEPRAZOLE [Systemic]	M Minor	Good	Concurrent use of OMEPRAZOLE and DIAZEPAM may result in enhanced and prolonged diazepam effects.

ILUSTRAÇÃO 2 – Tela de resultados da consulta de interação medicamentosa no *MICROMEDEX®*.

Fonte: *MICROMEDEX®*, 1974-2011.

A documentação ou evidência científica determina o grau de confiança da informação relativa à IM fornecida pelo sistema. As categorias de classificação são divididas em “excelente”, quando for comprovada por estudos clínicos controlados; “boa”, quando sugerir forte evidência, porém com carência de estudos clínicos controlados realizados de modo adequado; “razoável”, uma vez que dispuser de documentação insatisfatória, mas considerar a farmacologia que conduz à suspeita de IM ou quando fornecer documentação boa para um medicamento farmacologicamente similar; e, por fim, desconhecida (*MICROMEDEX®*, 1974-2011).

Quanto à gravidade, segundo definições colocadas no próprio ambiente de consulta do sistema *MICROMEDEX*®, a IM pode ser contraindicada, quando os medicamentos forem contraindicados para o uso concomitante; importante ou maior, uma vez que representar perigo à vida ou demandar intervenção médica para diminuir ou evitar efeitos adversos graves; moderada, quando provocar resultados que exacerbem o problema de saúde do paciente e, assim, requerer uma alteração no tratamento; secundária ou menor, para aquela que resultar em efeitos clínicos limitados sem exigir alteração importante no tratamento; e desconhecida (*MICROMEDEX*®, 1974-2011).

5.7 Aspectos Éticos

O projeto foi submetido à análise pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Juiz de Fora e aprovado segundo parecer nº 328/2011 (ANEXO 1), com o compromisso de sigilo dos dados coletados diretamente das folhas de prescrição médica e prontuários de pacientes, que serão utilizados apenas para fins científicos. Dispensado do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) por se tratar de levantamento de dados junto a prontuários.

5.8 Análise dos dados

A análise descritiva dos dados foi feita utilizando-se as frequências, no caso das variáveis categóricas; e médias, medianas, desvios padrão e variância, no caso de variáveis quantitativas.

A análise de regressão logística foi aplicada para determinar os fatores associados com as interações medicamentosas potenciais. A exposição à IM (sim/não) foi a variável dependente do modelo. A análise multivariada foi conduzida entre as variáveis que apresentaram associação significativa.

Os resultados foram expressos em *odds ratio* (OR) e o nível de significância adotado foi de 5%.

A digitação e análise do banco de dados foram efetuadas nos programas Excel 1.0, STATA 11.0 e SPSS versão 17.0.

6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados e a discussão serão apresentados sob a forma de artigo, intitulado “Interações medicamentosas potenciais em pacientes com doença renal crônica”, que foi submetido ao Jornal Brasileiro de Nefrologia, periódico indexado nas bases de dados MEDLINE/PubMed, LILACS e SciELO, e que contém os principais resultados obtidos no presente estudo (<http://www.jbn.org.br/> - Código de submissão: 2759).

No entanto, a sequência completa dos resultados e as tabelas correspondentes, que não puderam ser incluídas no artigo devido a limitação caracteres, estão demonstradas no Apêndice 1.

6.1 Artigo original

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS POTENCIAIS EM PACIENTES COM DOENÇA RENAL CRÔNICA

IDENTIFYING POTENTIAL DRUG INTERACTIONS IN CHRONIC KIDNEY DISEASE PATIENTS

Alessandra Batista Marquito²

Natália Maria da Silva Fernandes^{1,2}

Fernando Antonio Basile Colugnati^{1,2,3}

Rogério Baumgratz de Paula^{1,2}

1 Departamento de Clínica Médica – Faculdade de Medicina – Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF).

2 Núcleo Interdisciplinar de Estudos, Pesquisas e Tratamento em Nefrologia – UFJF.

3 Departamento de Política Científica e Tecnológica/ IG/ UNICAMP, GEOPI.

RESUMO

INTRODUÇÃO. Interações medicamentosas (IMs) são frequentes na prática clínica e estão diretamente relacionadas à fatores como polifarmácia, idade avançada e deficiência na metabolização e excreção de fármacos. Indivíduos com doença renal crônica (DRC) comumente utilizam diversas classes de medicamentos, constituindo um importante grupo de risco para IMs. **OBJETIVO.** Identificar potenciais interações entre medicamentos prescritos a renais crônicos em tratamento conservador, e fatores associados a sua ocorrência. **MÉTODO.** Estudo observacional transversal, com análise de 558 prescrições. O potencial interativo dos medicamentos foi traçado tendo como suporte a base de dados *MICROMEDEX*[®], *software* que disponibiliza farmacopeias conhecidas internacionalmente. **RESULTADOS.** Houve predomínio de indivíduos do sexo masculino (54,7%), idosos (69,4%), no estágio 3 da DRC (47,5%), com sobrepeso e obesos (66,7%). As comorbidades mais prevalentes foram a hipertensão arterial sistêmica (68,5%) e o *diabetes mellitus* (31,9%). IMs potenciais foram detectadas em 74,9% das prescrições. De um total de 1364 IMs detectadas, 229 (16,8%) foram de gravidade maior e 5 (0,4%) contraindicadas, com necessidade de intervenção imediata. Interações de gravidade moderada ou menor foram identificadas respectivamente em 1049 (76,9%) e 81 (5,9%) das prescrições. Observou-se que a probabilidade de ocorrência de uma IM aumentou em 2,5 vezes para cada medicamento adicional (IC= 2,18 - 3,03). Obesidade, diabetes, hipertensão e estágio avançado da DRC foram fatores de risco fortemente associados para ocorrência de IM. **CONCLUSÃO.** A associação de medicamentos em indivíduos com DRC relacionou-se com alta prevalência de IMs potencialmente graves, especialmente nos estágios mais avançados da doença.

Palavras-chave: Interação medicamentosa. Polifarmácia. Insuficiência renal crônica.

ABSTRACT

INTRODUCTION. Drug interactions (DIs) are common in clinical practice and are directly related to factors such as polypharmacy, aging, hepatic metabolism and decreased renal function. Individuals with chronic kidney disease (CKD) often require multiple classes of drugs being at important risk for the development of DIs.

OBJECTIVE. Identify potential interactions among drugs prescribed to patients with CKD on conservative treatment, and factors associated with their occurrence.

METHODS. Observational cross-sectional study, with analysis of 558 prescriptions. Potential DIs were identified by the database MICROMEDEX®, software that provides an internationally known pharmacopoeia.

RESULTS. There was a predominance of males (54.7%), seniors (69.4%), stage 3 CKD (47.5%), overweight and obese patients (66.7%). The most prevalent comorbidities were hypertension (68.5%) and diabetes mellitus (31.9%). Potential DIs were detected in 74.9% of prescriptions. Among the 1364 DIs diagnosed, 5 (0.4%) were contraindicated and 229 (16.8%) of greater severity, which need immediate intervention. Interactions of moderate and low severity were identified in 1049 (76.9%) and 81 (5.9%) prescriptions, respectively. The probability of one DI increased by 2.5 times for each additional drug (CI = 2.18 to 3.03). Obesity, hypertension, diabetes as well as advanced stage of CKD were risk factors strongly associated with DI occurrence.

CONCLUSION. Drug associations in individuals with CKD were related to high prevalence of serious DIs, especially in the later stages of the disease.

Keywords: Drug interactions. Polypharmacy. Chronic kidney failure.

INTRODUÇÃO

Na prática clínica, é comum a associação concomitante de múltiplos fármacos para o tratamento de patologias crônicas. Essas associações podem gerar interações medicamentosas (IMs), cujos efeitos podem ser benéficos e até certo ponto esperados, porém, em outros casos, podem gerar resultados indesejáveis, que vão desde a ineficácia do tratamento até eventos adversos graves.^{1,2} A IM consiste na modificação do efeito terapêutico de um medicamento pela coadministração de outro.^{3,2} Nesse contexto, é importante destacar que a IM configura-se como uma causa de problema relacionado ao medicamento (PRM), que, quando manifestado, tem impactos negativos sobre a morbidade, a mortalidade, o tempo de hospitalização, a qualidade de vida e os custos em saúde.^{4,5,6,7}

Apesar da escassez de relatos de IMs clinicamente evidentes, o conhecimento das propriedades farmacodinâmicas e farmacocinéticas das diferentes medicações aponta para o risco potencial de sua ocorrência.^{2,8,9} As IMs são consideradas eventos adversos evitáveis, passíveis de prevenção e de intervenção^{10,11,12} Nesse sentido, a sua identificação e classificação pelo farmacêutico poderia otimizar a abordagem clínica desse tipo de evento.^{13,14}

A classificação das IMs, mais frequentemente utilizada, considera como *contraindicadas* ou como *maiores* aquelas que demandam intervenção médica imediata, pois representam risco de vida iminente. Por outro lado, as IMs *moderadas e menores*, requerem ciência e alerta ao médico a fim de não comprometerem o tratamento medicamentoso, pois podem resultar em efeitos clínicos limitados sem, no entanto, exigir alteração importante no tratamento.¹⁵

Ao se avaliar a possibilidade de IMs, deve-se atentar para fatores determinantes de sua ocorrência tais como a natureza química do fármaco, o número de medicamentos utilizados, a idade avançada e a presença de hepatopatias e de nefropatias.^{16,3}

Os rins constituem órgãos essenciais à manutenção da homeostase do corpo humano, com funções regulatórias, excretórias e endócrinas. Dessa forma, a redução progressiva da taxa de filtração glomerular (TFG) e/ou perda das funções renais observadas na doença renal crônica (DRC) compromete toda a homeostase do organismo.^{17,18}

No Brasil, a prevalência de pacientes em terapia renal substitutiva (TRS) aumentou de 42.000 no ano de 2000, para mais de 90.000 pacientes no final de 2010.¹⁹ A taxa de prevalência de tratamento dialítico em 2010 foi de 483 pacientes por milhão da população (pmp), variando de 265 pmp na região norte a 591 pmp na região sudeste. Deste total, 89,7% eram submetidos à hemodiálise e 5,1% à diálise peritoneal. Em conformidade com censos anteriores, os diagnósticos etiológicos da DRC mais frequentemente encontrados foram hipertensão arterial sistêmica (HAS), seguida por diabetes mellitus (DM).¹⁹

Com base no exposto, indivíduos com DRC constituem uma população de alto risco para IMs potencialmente graves, por serem predominantemente idosos, hipertensos, diabéticos e por apresentarem dificuldade de excreção renal de fármacos.

No presente estudo avaliou-se o perfil das IMs mais comuns em renais crônicos em tratamento conservador.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo observacional transversal conduzido no ambulatório de DRC do Centro Hiperdia Minas Juiz de Fora e no Núcleo Interdisciplinar de Estudos e Pesquisas em Nefrologia (NIEPEN) – Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF). Foi analisado o banco de dados de prescrições médicas de indivíduos com DRC, em tratamento conservador, atendidos entre janeiro e dezembro de 2011. Para a análise dos dados, foram incluídos usuários com idade igual ou superior a 18 anos, independente da raça, sexo e classe social, com dados completos em prontuário.

A coleta de dados foi composta de duas fases. Na primeira, consultou-se o prontuário eletrônico de cada paciente incluído no estudo, contendo as variáveis demográficas e clínicas; e de prescrições médicas, constituída da variável nome do medicamento, pela Denominação Comum Brasileira (DCB) e Classificação *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC). Dessa forma, foi traçado o perfil farmacoterapêutico dos indivíduos atendidos no ambulatório.

Na segunda fase, identificaram-se as possíveis IMs, tendo como suporte a base de dados *MICROMEDEX*® versão 2.0 (2011), com acesso *on line*, através do portal de periódicos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível

Superior (CAPES).

O *MICROMEDEX® Health Series* é uma base de dados que contém informações sobre os medicamentos, etiologia, epidemiologia, diagnóstico e tratamento, disponibilizando farmacopeias conhecidas internacionalmente como *Martindale e USP DI*, mas também, alguns sistemas originais e disponíveis somente através desse *software* tais como *DRUGDEX®* e *DRUG-REAX®*.¹⁵

A consulta foi explorada levando em consideração que esse *software* fornece a descrição da IM por dupla de medicamentos, provável mecanismo de interação, documentação publicada no meio científico, efeito, gravidade e sugestão de manejo clínico.

A análise descritiva dos dados foi feita utilizando-se as frequências, no caso das variáveis categóricas; e médias, medianas, desvios padrão e variância, no caso de variáveis quantitativas.

A análise de regressão logística foi aplicada para determinar os fatores associados com as interações medicamentosas potenciais. A exposição à IM (sim/não) foi a variável dependente do modelo. A análise multivariada foi conduzida entre as variáveis que apresentaram associação significativa.

Os resultados foram expressos em *odds ratio* (OR) e o nível de significância adotado foi de 5%.

A digitação e análise do banco de dados foram efetuadas nos programas Excel 1.0, STATA 11.0 e SPSS versão 17.0.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Juiz de Fora CEP/UFJF, segundo parecer nº 328/2011.

RESULTADOS

PERFIL FARMACOTERAPÊUTICO

Na primeira fase do protocolo, que consistiu na avaliação do perfil farmacoterapêutico da população total de renais crônicos, foram analisadas 1.651 prescrições dos 850 indivíduos atendidos no ano de 2011. Dessas prescrições, foram listados um total 10.023 medicamentos com 289 princípios ativos diferentes.

A classe de medicamentos mais prescrita foi constituída de fármacos que atuam no sistema cardiovascular (5.772/ 57,6%), seguida de medicamentos com

ação no trato alimentar e metabólico (1.647/ 16,4%) e no sangue e órgãos hematopoiéticos (1.088/ 10,9%).

Os dez medicamentos mais prescritos foram: furosemida (8,4%), sinvastatina (7,1%), losartana potássica (7,1%), ácido acetilsalicílico (5,2%), captopril (4,7%), hidroclorotiazida (4,7%), omeprazol (4,5%), maleato de enalapril (4,1%), besilato de anlodipino (3,3%) e nifedipino (3,1%).

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS POTENCIAIS

Na segunda fase do estudo, foram selecionados 558 pacientes que atenderam aos critérios de inclusão para análise de IM. Houve predomínio de indivíduos do sexo masculino (54,7%), idosos (69,4%), no estágio 3 da DRC (47,5%), com sobrepeso e obesidade (66,7%). As comorbidades mais prevalentes foram a HAS (68,5%) e o DM (31,9%).

Foram avaliadas as prescrições válidas, referentes aos medicamentos em uso pelo paciente na sua última consulta no ambulatório, uma vez que durante o ano havia mais de um atendimento registrado no seu prontuário. A média de uso fármacos foi igual a $5,6 \pm 3,2$ por usuário, sendo que 418 (74,9%) desses apresentaram alguma dupla de medicamentos potencialmente interagentes em suas prescrições. Entre os usuários que apresentaram alguma IM, observou-se média de $3,4 \pm 2,3$ interações.

Após a avaliação das prescrições pelo *software MICROMEDEX®* foram detectadas 1364 IMs. Na figura 1 e na tabela 1, estão representadas as frequências segundo as gravidades das IMs. Observou-se que 0,4% das mesmas apresentavam contraindicação absoluta; 16,8% apresentavam gravidade maior; 76,9% moderada e 5,9% foram de gravidade menor.

As 5 IMs de contraindicação absoluta detectadas estão representadas pela prescrição de antagonista de cálcio (nifedipino) e anticonvulsivantes (carbamazepina, fenitoína, fenobarbital). À análise de IMs de gravidade maior, merece destaque o bloqueio duplo do sistema renina angiotensina, que representou 22% das IMs de gravidade maior, além da prescrição de inibidores do sistema renina angiotensina com inibidor da xantina-oxidase (alopurinol).

Portanto, cerca de um quinto das IMs apresentavam contraindicação formal ou gravidade maior.

Figura 1 - Distribuição das interações medicamentosas, segundo sua gravidade.

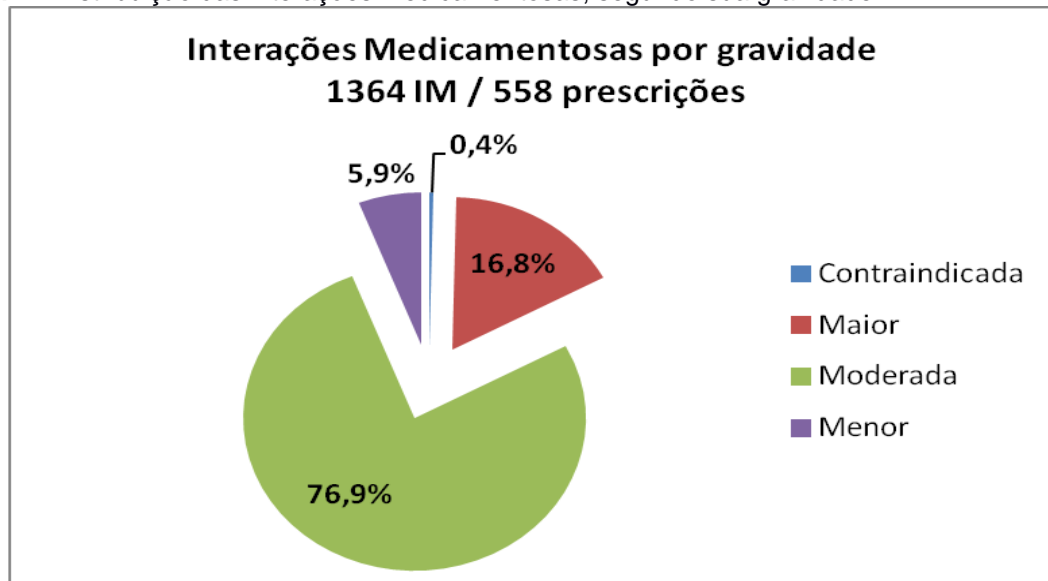


Tabela 1 – Distribuição das duplas de medicamentos interagentes mais frequentes de acordo com a gravidade.

GRAVIDADE	PA1	PA2	FREQUÊNCIA (PERCENTUAL)	RESUMO	PROVAVEL MECANISMO ENVOLVIDO	MANEJO CLÍNICO	% / IM (n=1364)
Contraindicado (n=5)	CARBAMAZEPINA	NIFEDIPINO	3 (60,0)	Diminui exposição ao nifedipino.	Indução do metabolismo do nifedipino mediado pelo citocromo CYP3A4.	Tratamento anti-hipertensivo alternativo deve ser considerado.	0,2
	NIFEDIPINO	FENITOINA SODICA	1 (20,0)	Diminui exposição ao nifedipino e aumenta risco de toxicidade da fenitoína (ataxia, hiperreflexia, tremor, nistagmo).	Indução do metabolismo do nifedipino mediado pelo CYP3A4 e diminuição do metabolismo da fenitoína.	Tratamento anti-hipertensivo alternativo deve ser considerado.	0,1
	NIFEDIPINO	FENOBARBITAL	1 (20,0)	Diminui exposição ao nifedipino.	Indução do metabolismo do nifedipino mediado pelo citocromo CYP3A4.	Tratamento anti-hipertensivo alternativo deve ser considerado.	0,1
Maior (n=229)	ENALAPRIL, MALEATO	LOSARTANA POTASSICA	50 (21,8)	Risco aumentado de eventos adversos (síncope, hipotensão, hipercalemia, alterações na função renal, insuficiência renal aguda). Pode resultar em reações de hipersensibilidade (síndrome de Stevens-Johnson, erupções cutâneas, espasmo coronariano anafilático). Pode resultar em reações de hipersensibilidade	Duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona	Se a administração concomitante de IECA e BRA for necessária, acompanhar de perto a função renal.	3,7
	ALOPURINOL	CAPTOPRIL	24 (10,5)	erupções cutâneas, espasmo coronariano anafilático). Pode resultar em reações de hipersensibilidade	Desconhecido	Monitorar reações de hipersensibilidade.	1,8
	ALOPURINOL	ENALAPRIL	21 (9,2)	erupções cutâneas, espasmo coronariano anafilático).	Desconhecido	Monitorar reações de hipersensibilidade.	1,5

Moderado (n=1049)	FUROSEMIDA	ÁCIDO ACETILSALICÍLICO	106 (10,1)	Pode resultar em diminuição da eficácia diurética e anti-hipertensiva.	Desconhecido	Monitorizar resposta diurética apropriada e <i>clearance</i> de creatinina.	7,8
	ENALAPRIL	FUROSEMIDA	80 (7,6)	Pode resultar em hipotensão postural (primeira dose).	Vasodilatação e relativa depleção de volume intravascular	Monitorar hipotensão, estado líquido e peso corporal regularmente por até 2 semanas, após os ajustes de dose.	5,9
	CAPTOPRIL	FUROSEMIDA	69 (6,6)	Pode resultar em hipotensão postural (primeira dose).	Vasodilatação e relativa depleção de volume intravascular	Monitorar hipotensão, estado líquido, e peso corporal regularmente por até 2 semanas após os ajustes de dose.	5,1
Menor (n=81)	METFORMINA	NIFEDIPINO	20 (24,7)	Pode aumentar a absorção de metformina.	Desconhecido	Monitorar os sinais clínicos de toxicidade à metformina, incluindo diarreia, náuseas e vômitos.	1,5
	FUROSEMIDA	HIDRALAZINA	18 (22,2)	Pode aumentar resposta diurética da furosemida.	Aumento da depuração renal da furosemida	Monitorizar resposta diurética apropriada, eletrólitos no soro e <i>clearance</i> de creatinina. Fazer ajustes de dose, se necessário.	1,3
	ENALAPRIL	ERITROPOIETINA	10 (12,3)	Pode resultar em elevadas doses de manutenção de eritropoietina para manter os níveis de hematócrito.	Desconhecido	Monitorar pacientes que recebem dose elevada de IECA para a eficácia de eritropoietina. Quando administrados concomitantemente, doses mais elevadas de eritropoietina podem ser necessárias.	0,7

ANÁLISE DE VARIÁVEIS ASSOCIADAS A IM

Uma vez constada a presença de IM, é relevante a avaliação de condições clínicas e de variáveis que possam determinar sua ocorrência.

No presente estudo, observou-se que a probabilidade de ocorrência de uma IM aumenta em 2,5 vezes para cada medicamento adicional (IC= 2,18 - 3,03) (figura 2).

Através da análise dos fatores de risco para ocorrência de IM, observou-se que as variáveis que apresentaram forte associação com a presença de IM foram: idade, estágio da DRC, índice da massa corporal (IMC), nefropatia hipertensiva, nefropatia diabética, DM e HAS (tabela 2).

A partir dessa constatação, foi aplicada a análise de regressão logística multivariada a esses fatores. Os resultados demonstraram que o estágio avançado da DRC, a obesidade, o diagnóstico de DM e HAS, foram os principais fatores de risco determinantes para ocorrência de IMs (tabela 3). Destaca-se, nesse caso, que a probabilidade de ocorrência de IM aumenta em 4,7 vezes em indivíduos no estágio 5 da DRC quando comparado com indivíduos nos estágios 1 e 2 da DRC (p=0,003).

Figura 2 – Probabilidade de interação em função do número de medicamentos, gerada a partir de modelo logístico. OR= 2.57 (2.18; 3.03) (para cada medicamento adicional, a chance de interação aumenta em 2.5 vezes)

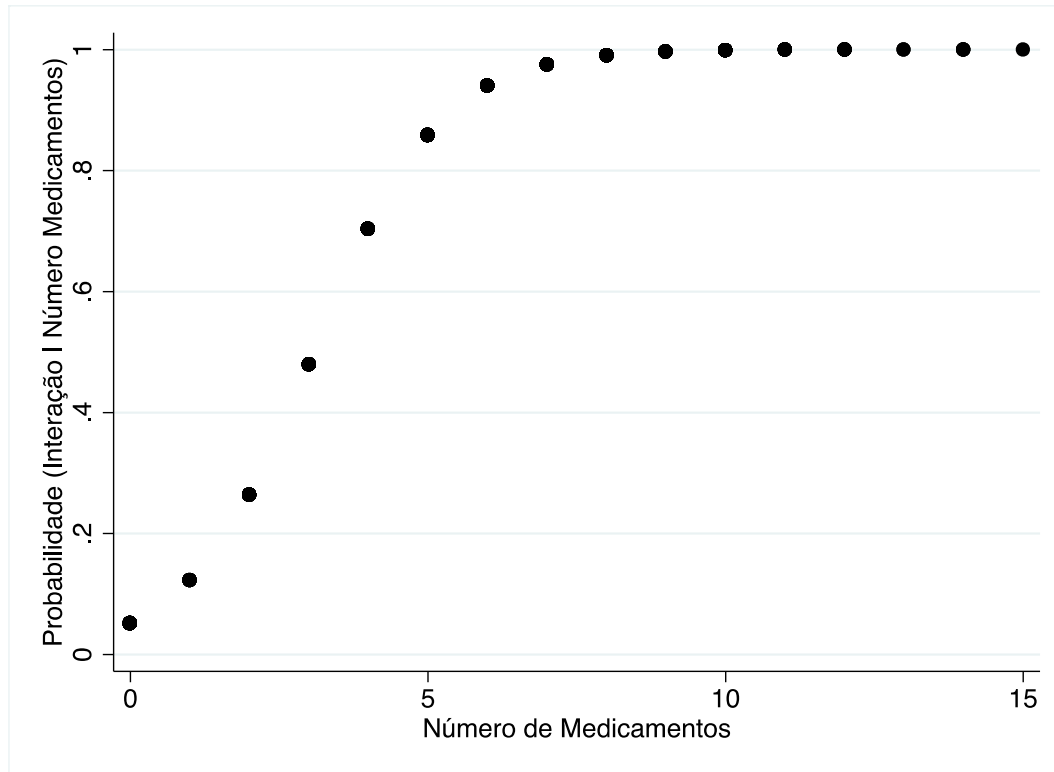


Tabela 2 – Fatores de risco independentes para ocorrência de interações medicamentosas.

CARACTERÍSTICAS	N (Total=558)	p value	OR (IC 95%)
Sexo			
Masculino	305	---	Ref
Feminino	253	0,375	0,841 (0,57 – 1,23)
Idade			
< ou igual a 39	33	---	Ref
40 a 59	138	0,460	1,34 (0,61 – 2,94)
> ou igual a 60	387	0,019	2,41 (1,15 – 5,06)
Tabagismo	196	0,866	0,96 (0,64 – 1,44)
Etilismo	87	0,098	0,65 (0,40 – 1,08)
Número de Medicamentos			
0 a 4	187	---	Ref
Mais de 5	371	0,000	36,80 (21,00 – 64,51)
Estágio da DRC			
1 e 2	103	---	Ref
3a	107	0,000	3,24 (1,76 – 5,95)
3b	158	0,000	3,30 (1,90 – 5,71)
4	153	0,000	3,30 (1,90 – 5,74)
5	37	0,013	3,04 (1,27 – 7,28)
IMC segundo WHO			
Baixo Peso e Eutrofia	162	---	Ref
Sobrepeso	195	0,223	1,33 (0,84 – 2,11)
Obesidade	185	0,001	2,47 (1,47 – 4,14)
Doença de Base			
Nefropatia Hipertensiva	213	0,007	1,76 (1,16 – 2,67)
Nefropatia Diabética	120	0,032	1,75 (1,05 – 2,94)
Nefropatia Isquêmica	25	0,290	1,79 (0,60 – 5,33)
Glomerulonefrite crônica	26	0,825	0,90 (0,37 – 2,20)
Nefropatia de refluxo	5	0,099	0,22 (0,03 – 1,32)
Indeterminada	109	0,189	1,41 (0,84 – 2,35)
Comorbidades			
<i>Diabetes mellitus</i>	178	0,000	2,50 (1,56 – 4,01)
Hipertensão	382	0,000	2,03 (1,36 – 3,02)
Doença Coronariana	37	0,373	1,46 (0,63 – 3,42)
Insuficiência Cardíaca	29	0,073	3,02 (0,90 – 10,16)

*Nota: O IMC foi calculado com as medidas de peso e altura, de acordo com a fórmula $IMC = \text{peso (kg)} / \text{altura}^2 \text{ (cm)}$. Os pontos de corte de IMC adotados foram os preconizados pela WHO, ou seja, baixo peso (IMC < 18,5); eutrofia (IMC 18,5-24,99); sobrepeso (IMC 25-29,99) e obesidade (IMC \geq 30,00).

Tabela 3 – Regressão logística multivariada: Análise dos fatores de risco dos renais crônicos associados às interações medicamentosas potenciais.

FATORES	p value	OR (IC 95%)
Idade		
< ou igual a 39	0,064	Ref
40 a 59	0,907	0,94 (0,38 – 2,36)
> ou igual a 60	0,253	1,65 (0,69 – 3,94)
Estágio da DRC		
1 e 2	0,000	Ref
3a	0,001	3,12 (1,61 – 6,05)
3b	0,001	2,75 (1,51 – 5,02)
4	0,000	3,67 (1,97 – 6,83)
5	0,003	4,74 (1,68 – 13,30)
IMC		
Baixo Peso e Eutrofia	0,004	Ref
Sobrepeso	0,337	1,27 (0,77 – 2,10)
Obesidade	0,001	2,58 (1,46 – 4,54)
DM	0,018	1,95 (1,12 – 3,41)
HAS	0,013	1,80 (1,13 – 2,87)
ICC	0,173	2,81 (0,63 – 12,47)

DISCUSSÃO

No presente estudo foram avaliadas prescrições de 558 renais crônicos em tratamento conservador acompanhados em serviço de nefrologia no período de 1 ano. Interações medicamentosas potenciais foram detectadas em 418 pacientes, correspondendo a 74,9% das prescrições. O resultado da análise revelou um total de 1364 IMs, sendo 16,8% de gravidade maior e 0,4% contraindicadas. Os fatores de risco para a ocorrência de IMs na população avaliada foram obesidade, DM, HAS e estágio avançado da DRC.

Define-se IM como um evento clínico em que a coadministração de fármacos resulta em interferência na ação terapêutica de um ou de ambos os medicamentos.

A IM constitui uma causa de PRM, frequente em indivíduos expostos à polifarmácia, em hepatopatas ou naqueles com *déficit* de excreção renal, condições que podem agravar os processos de absorção, distribuição, metabolismo e excreção dos fármacos envolvidos.

Uma das ferramentas mais eficazes para a avaliação das IMs é representada pelo *software MICROMEDEX® Health Series*, método consagrado na literatura especializada, que permite a busca rápida e confiável desses eventos.^{20,16,1,13,21,22}

Problemas relacionados a medicamentos são frequentes em todos os estágios da DRC.⁴ No entanto, a maioria dos estudos envolve pacientes em estágios avançados da doença e em regime de hemodiálise.^{4,23,24,25} Em estudo realizado em 395 indivíduos sob tratamento dialítico, foram identificados 1.593 PRMs, sendo o PRM mais prevalente, representado pelo monitoramento laboratorial inapropriado (23,5%), seguido de doses subterapêuticas (11,2%) e de doses excessivas (9,2%). Nesse estudo, foi observado apenas 4,5% de casos interações medicamentosas.²³

Em outro estudo, realizado em 619 pacientes sob tratamento conservador, os autores identificaram com maior frequência o PRM, “indicação sem terapia medicamentosa prescrita”. Assim, somente 24% dos indivíduos com doença coronariana utilizavam inibidores de HMG-CoA redutase enquanto apenas 58% daqueles com DM e 23% com proteinúria, recebiam fármacos com ação antagonista sobre o sistema renina angiotensina.²⁴ Os autores não reportaram dados relativos a IMs.

Do mesmo modo, em estudo prospectivo que avaliou PRMs em indivíduos com DRC sob tratamento conservador, os autores observaram como principal PRM a “indicação sem terapia medicamentosa prescrita”, não tendo sido avaliada novamente, a presença de IMs.²⁵

Quando se avaliam especificamente as IMs em pacientes ambulatoriais, sua prevalência é reconhecidamente elevada em diversas populações como idosos²⁶, indivíduos com doenças crônicas¹⁶, indivíduos em tratamento oncológico²⁷, hepatopatas.²⁸ Contudo, a realização de buscas com os unitermos “*drug interactions*”, “*chronic kidney failure*”, “*drug interaction and renal failure*” e “*drug related problems and renal failure*”, não resultou em dados de IMs em indivíduos com DRC sob tratamento conservador.

Em estudo recém publicado no qual se avaliou a prevalência de IMs em pacientes renais crônicos em regime de internação hospitalar, foram analisadas 205

prescrições, tendo sido detectadas 474 (76,09%) interações, o que corresponde a uma média de 2,7 interações por prescrição. Dessas, 19,6% foram de maior gravidade e envolviam medicações com ação no sistema cardiovascular.²⁹ Embora realizado em pacientes internados, esses dados são semelhantes aos observados em nosso estudo, no qual a média de interações foi igual a 3,4±2,3 e cerca de 16% dos pacientes apresentavam IMs de gravidade maior e, particularmente associadas a medicações com ação no sistema cardiovascular.

Interações medicamentosas de gravidade maior, bem como contraindicadas, também observadas no presente estudo (0,4%) podem representar risco à saúde e conseqüentemente demandam intervenção médica e/ou farmacêutica como única alternativa para a prevenção de efeitos adversos graves.¹⁵ Por outro lado, vale ressaltar a detecção de IMs de gravidade moderada em elevado percentual da população estudada (76,9%). Estas não devem ser negligenciadas, pois podem potencializar o problema de saúde do paciente.

Um dos fatores envolvidos na ocorrência de IMs é a polifarmácia.^{26,30} Assim, a utilização de 5 fármacos se associa a 50% de aumento da probabilidade de ocorrência de IMs, enquanto o uso de mais de 7 fármacos eleva esse percentual para 100%.³¹

Pacientes com DRC constituem população de alto risco cardiovascular e metabólico e, como conseqüência necessitam do uso de polifarmácia.^{24,32,33} No presente estudo, a utilização de medicamentos foi igual a 5,6±3,2 princípios ativos por paciente, situação que seguramente implica maior risco de IMs. Além disso, a maioria dos indivíduos avaliados estava concentrada nos estágios 3 e 4 da DRC, com uso prevalente de fármacos que atuam no sistema cardiovascular (57,6%), seguido de medicamentos com ação no trato alimentar e metabolismo (16,4%) e no sangue e órgãos hematopoiéticos (10,9%). Esses dados são corroborados por estudo prospectivo recém publicado, no qual os autores observaram percentual semelhante de utilização de fármacos em renais crônicos sob tratamento conservador.²⁵ Dessa forma, a utilização de polifarmácia por essa população associa-se ao elevado potencial de IMs.

A utilização de fármacos que atuam no sistema cardiovascular e metabólico, na presente amostra, é compatível com a forte associação observada entre presença de DM, HAS e estágios avançados da DRC com a interação medicamentosa.

Outro achado digno de nota foi a associação entre obesidade e IMs na amostra avaliada. Essa poderia resultar de alterações da farmacocinética de medicamentos lipofílicos secundárias ao acúmulo de tecido adiposo^{34,35}, bem como da maior propensão ao uso de polifarmácia nessa população. No entanto, a avaliação desses mecanismos não foi objeto do presente estudo.

Não obstante as limitações representadas pela realização do trabalho em um único centro de nefrologia, os resultados do presente estudo são promissores, revelando elevado potencial de IMs clinicamente relevantes. Os dados obtidos abrem a perspectiva para a otimização da terapia medicamentosa em renais crônicos com o objetivo de prevenir a incidência de PRMs. Estudos com maior número de pacientes poderão ratificar essa afirmativa.

CONCLUSÕES

Conclui-se que indivíduos renais crônicos em tratamento conservador apresentam elevado percentual de IMs potencialmente graves. Nessa população, os fatores de risco para a ocorrência de IMs foram diagnóstico de DM e de HAS, presença de obesidade e estágios avançados da DRC.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem ao Centro Hiperdia Minas, ao Núcleo Interdisciplinar de Estudos e Pesquisas em Nefrologia da Universidade Federal de Juiz de Fora - NIEPEN; e à Fundação IMEPEN da cidade de Juiz de Fora, MG. À doutora Hélady Sanders Pinheiro, à Luanda Santos, ao Moisés Carminatti e ao Gean César Vieira pela leitura crítica do manuscrito.

REFERÊNCIAS

1. Leonel R, Magro L, Moretti U, Gutroneo P, Moschini M, Motola D, et al. Identifying Adverse Drug Reactions Associated with Drug-Drug Interactions: Data Mining of a Spontaneous Reporting Database in Italy. *Drug Saf* 2010; 33(8):667-75.
2. Pirmohamed M. Drug-drug interactions and adverse drug reactions: separating the wheat from the chaff. *Wien Klin Wochenschr* 2010; 122(4):62-4.
3. Robertson S, Penzak S. Drug interactions. In: Atkinson AJ, Abernethy DR, Daniels CE, Dedrick RL, Markey SP. *Principles of clinical pharmacology*. 2nd ed. Burlington, MA : Elsevier Academic Press; 2007. p. 229-47.
4. Cardone KE, Bacchus S, Assimon MM, Pai AB, Manley HJ. Medication-related problems in CKD. *Adv Chronic Kidney Dis* 2010; 17(5):404-12.
5. Mason NA. Polypharmacy and medication-related complications in the chronic kidney disease patient. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2011; 20(5):492-7.
6. Fernández-Llimós F, Tuneu L, Baena MI, Garcia-Delgado A, Faus MJ. Morbidity and Mortality Associated with Pharmacotherapy. Evolution and Current Concept of Drug-Related Problems. *Curr Pharm Des* 2004; 10:3947-67.
7. Schneider PJ, Gift MG, Lee Y, Rothermich EA, Sill BE. Cost of medication-related problems at a university hospital. *Am J Health Syst Pharm* 1995; 52(21):2415-8.
8. Jia J, Zhu F, Ma X, Cao ZW, Li YX, Chen YZ. Mechanisms of drug combinations: interaction and network perspectives. *Nat Rev Drug Discov* 2009; **8(2)**:111-28.
9. Hisaka A, Ohno Y, Yamamoto T, Suzuki H. Prediction of pharmacokinetic drug–drug interaction caused by changes in cytochrome P450 activity using in vivo information. *Pharmacol Ther* 2010; 125(2):230–48.
10. Monteiro C, Marques FB, Ribeiro CF. Interações medicamentosas como causa de iatrogenia evitável. *Rev Port Clin Geral* 2007; 23:63-73.
11. Grattagliano I, Portincasa P, D’ambrosio G, Palmieri VO, Palasciano G. Avoiding drug interactions: Here’s help. *J Fam Pract* 2010; 59(6):322-9.
12. Grassby PF. Adverse drug interactions. *Practice Nurse* 2010; 40(8):32-35.
13. Murphy JE, Malone DC, Olson BM, Grizzle AJ, Armstrong EP, Skrepnek GH. Development of computerized alerts with management strategies for 25 serious drug–drug interactions. *Am J Health Syst Pharm* 2009; 66:38-44.
14. Al-hajjea AH, Atouib F, Awadaa S, Rachidia S, Zeina S, Salameha P. Drug-related problems identified by clinical pharmacist’s students and pharmacist’s

- interventions. *Ann Pharm Fr* 2012;70:169-76.
15. MICROMEDEX® 2.0 Healthcare Series [on line]. Thomson Reuters: 1974-2011. Available from: URL:<http://www.periodicos.capes.gov.br>.
 16. Gagne JJ, Maio V, Rabinowitz C. Prevalence and predictors of potential drug–drug interactions in Regione Emilia-Romagna, Italy. *J Clin Pharm Ther* 2008; 33:141–51.
 17. Bastos MG, Carmo WB, Abrita RR, Almeida EC, Mafra D, Costa DMN, et al. Doença Renal Crônica: Problemas e Soluções. *J Bras de Nefrol* 2004; 26(4):202-15.
 18. Romão Jr JE. Doença Renal Crônica: Definição, Epidemiologia e Classificação. *J Bras Nefrol* 2004; 26(3):1-3.
 19. Sesso RC, Lopes AA, Thomé FS, Lugon JR, Santos DR. Relatório do censo brasileiro de diálise de 2010. *J Bras Nefrol* 2011; 33(4):442-7.
 20. Clauson KA, Marsh WA, Polen HH, Seamon MJ, Ortiz BI. Clinical decision support tools: analysis of online drug information databases. *BMC Med Inform Decis Mak* 2007; 7(7).
 21. Macedo EI, Lopes LC, Barberato-Filho S. A technical analysis of medicines request-related decision making in Brazilian courts. *Rev Saúde Pública* 2011; 45(4):706-13.
 22. Guastaldi RBF. Interações Medicamentosas Potenciais: Um estudo dos antimicrobianos utilizados em pacientes submetidos a transplante de medula óssea [Dissertação]. São Paulo (SP): Universidade de São Paulo; 2006.
 23. Manley H J, Cannella CA, Bailie GR, St Peter WL. Medication-related problems in ambulatory hemodialysis patients: a pooled analysis. *Am J Kidney Dis* 2005; 46:669–80.
 24. Bailie GR, Eisele G, Liu L, Roys E, Kiser m, Finkelstein F, et al. Patterns of medication use in the RRI-CKD study: focus on medications with cardiovascular effects. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20(6):1110-15.
 25. Belaiche S, Romanet T, Allenet B, Calop J, Zaoui P. Identification of drug-related problems in ambulatory chronic kidney disease patients: a 6-month prospective study. *J Nephrol* 2012; 25(5):782-8.
 26. Venturini CD, Engroff P, Ely LS, Zago LFA, Schroeter G, Gomes I, De Carli GA, et al. Gender differences, polypharmacy, and potential pharmacological interactions in the elderly. *Clinics* 2011; 66(11):1867-72.

27. Van Leeuwen RWF, Swart E, Boom FA, Schuitenmaker MS, Hugtenburg JG. Potential drug interactions and duplicate prescriptions among ambulatory cancer patients: a prevalence study using an advanced screening method. *BMC Cancer* 2010; 10(679):1-5.
28. Franz CC, Egger S, Born C, Bravo AER, Krahenbuhl S. Potential drug-drug interactions and adverse drug reactions in patients with liver cirrhosis. *Eur J Clin Pharmacol* 2012; 68:179–88.
29. Rama M, Viswanathan G, Acharya LD, Attur RP, Raghavan SV. Assessment of Drug-Drug Interactions among Renal Failure Patients of Nephrology Ward in a South Indian Tertiary Care Hospital. *Indian J Pharm Sci* 2012; 74(1):63–8.
30. Vyas A, Pan X, Sambamoorthi U. Chronic Condition Clusters and Polypharmacy among Adults. *International Journal of Family Medicine* 2012; 2012:1-8.
31. Delafuente JC. Understanding and preventing drug interactions in elderly patients. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2003; 48:133–43.
32. Menon V, Gul A, Sarnak MJ. Cardiovascular risk factors in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005; 68:1413–18.
33. McCullough PA, Verrill TA. Cardiorenal Interaction: Appropriate treatment of cardiovascular risk factors to improve outcomes in Chronic Kidney Disease. *Postgrad Med* 2010; 122(2):25-34.
34. Brill MJE, Diepstraten J, Van Rongen A, Van Kralingen S, Van den Anker JN, Knibbe CAJ. Impact of Obesity on Drug Metabolism and Elimination in Adults and Children. *Clin Pharmacokinet* 2012; 51(5): 277-304.
35. Hanley MJ, Abernethy DR, Greenblatt DJ. Effect of Obesity on the Pharmacokinetics of Drugs in Humans. *Clin Pharmacokinet* 2010; 49(2):71-87.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

No presente estudo, avaliamos as IMs potenciais na terapêutica de pacientes com DRC em tratamento conservador. Conforme demonstrado, esses indivíduos utilizam polifarmácia, que pode resultar em riscos potenciais para ocorrência de interações.

O perfil farmacoterapêutico traçado confirmou a grande utilização de medicamentos que atuam no sistema cardiovascular. Conseqüentemente, a dupla de medicamentos interagentes mais frequente detectada foi a furosemida e o ácido acetilsalicílico, medicamentos usuais para essa população. Porém, merece destaque as interações entre medicamentos clínicos e psiquiátricos, que geralmente são prescritos por outros médicos e ultrapassa o conhecimento do nefrologista.

Diante desses resultados, destaca-se a inserção do farmacêutico na equipe do serviço ambulatorial de nefrologia. A partir desse trabalho foi possível cadastrar todas as IMs identificadas no sistema utilizado pelo serviço e foram desenvolvidas ferramentas para sinalizar as mesmas no próprio prontuário do paciente. O alerta eletrônico direcionado ao prescritor, com a sugestão de manejo clínico, ou seja, o que fazer para minimizar ou evitar potenciais IMs identificadas, é uma intervenção farmacêutica relevante, uma vez que tem por finalidade dar suporte de decisão ao médico e buscar a segurança do tratamento do paciente.

É importante salientar que as análises do presente estudo não contemplam os dados de automedicação, ocultado pelo próprio paciente; bem como do uso de medicamentos fitoterápicos. Portanto, sugere-se aqui, o desenvolvimento de novos e futuros trabalhos que explorem esse assunto tão relevante, assim como a realização de pesquisas em outros serviços, para que os resultados possam ser generalizados.

Certamente, o estudo das IMs constitui um desafio profissional, pois a base para sua identificação e compreensão está não só no conhecimento de fisiologia, fisiopatologia, mecanismos de ação dos fármacos, mas também de uma atenção voltada à observação clínica do paciente, caracterizando sintomas e sua evolução ao longo do tratamento. Provavelmente, o futuro reserva formas mais eficazes de identificação de efeitos farmacológicos indesejados, contribuindo assim para a prevenção de PRMs e para o sucesso terapêutico.

8 CONCLUSÃO

Pelos resultados encontrados, concluímos que a classe de medicamentos mais prescrita para os pacientes renais crônicos em tratamento conservador foi constituída de fármacos que atuam no sistema cardiovascular, apresentando potencial interativo elevado e de características graves. Nessa população, os fatores de risco para a ocorrência de IMs foram diagnóstico de DM e de HAS, presença de obesidade e estágios avançados da DRC.

9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AL-AHMAD, A.; RAND, W. M.; MANJUNATH, G.; KONSTAM, M. A.; SALEM, D. N.; LEVEY, A. S.; SARNAK, M. J.. Reduced kidney function and anemia as risk factors for mortality in patients with left ventricular dysfunction. **J Am Coll Cardiol**, v.38, n.4, p. 955-962, 2001.

ALONSO, A.; LOPEZ, F. L.; MATSUSHITA, K.; LOEHR, L. R.; AGARWAL, S. K.; CHEN, L. Y.; SOLIMAN, E. Z.; ASTOR, B. C.; CORESH, J. Chronic Kidney Disease Is Associated With the Incidence of Atrial Fibrillation: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. **Circulation**, v. 123, n. 25, p. 2946-2953, 2011.

ANAWEKAR, N. S.; McMURRAY, J. J. V.; VELAZQUEZ, E. J.; SOLOMON, S. D.; KOBER, L.; ROULEAU, J.; WHITE, H. D.; NORDLANDER, R.; MAGGIONI, A.; DICKSTEIN, K.; ZELENKOFKSKE, S.; LEIMBERGER, J. D.; CALIFF, R. M.; PFEFFER, M. A. Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. **N Engl J Med**, v. 351, n. 13, p.1285-1295. 2004.

ANAWEKAR, N. S.; PFEFFER, M. A. Cardiovascular risk in chronic kidney disease. **Kidney Int Suppl**, v. 66, supl 92, p.S11-15. 2004.

ANDERSON, G. D. Sex and racial differences in pharmacological response: where is the evidence? Pharmacogenetics, pharmacokinetics, and pharmacodynamics. **J Womens Health (Larchmt)**, v. 14, n. 1, p. 19-29, 2005.

ASTRAND, E.; ASTRAND, B.; ANTONOV, K.; PETERSSON, G. Potential drug interactions during a three-decade study period: a cross-sectional study of a prescription register. **Eur J Clin Pharmacol**, v. 63, p. 851–859, 2007.

AYMANNIS, C.; KELLER, F.; MAUS, S.; HARTMANN, B.; CZOCK, D. Review on pharmacokinetics and pharmacodynamics and the aging kidney. **Clin J Am Soc Nephrol**, v. 5, n. 2, p. 314-327, 2010.

BAILIE, G. R.; EISELE, G.; LIU, L.; ROYS, E.; KISER, M.; FINKELSTEIN, F.; WOLFE, R.; PORT, F.; BURROWS-HUDSON, S.; SARAN, R. Patterns of medication use in the RRI-CKD study: focus on medications with cardiovascular effects. **Nephrol Dial Transplant**, v. 20, n. 6, p. 1110-1115, 2005.

BAKER, P.; GLEGHORN, A.; TRIPP, T.; PADDON, K.; EAGLETON, H.; KEELING, D. Reversal of asymptomatic over-anticoagulation by orally administered vitamin K. **Br J Haematol**, v. 133, n. 3, p. 331-336, 2006.

BASTOS, M. G.; CARMO, W. B.; ABRITA, R. R.; ALMEIDA, E. C.; MAFRA, D.; COSTA, D. M. N.; GONÇALVES, J. A.; OLIVEIRA, L. A.; SANTOS, F. R.; PAULA, R. B. Doença Renal Crônica: Problemas e Soluções. **J Bras de Nefrol**, v. 26, n. 4, p. 202-215, 2004.

BASTOS, M. G.; KIRSZTAJN, G. M. Doença renal crônica: importância do diagnóstico precoce, encaminhamento imediato e abordagem interdisciplinar estruturada para melhora do desfecho em pacientes ainda não submetidos à diálise. **J Bras Nefrol**, v. 33, n. 1, p. 93-108, 2011.

BATISTA, M.; RODRIGUES, C. J. O. Alterações Metabólicas. **J Bras Nefrol**, v. 26, n. 3, 2004.

BISSON, M. P. **Farmácia Clínica & Atenção Farmacêutica**. 2 ed. Barueri: Manole, 2007. 371 p.

BOOBIS, A.; WATELET, J.; WHOMSLEY, R.; BENEDETTI, M. S.; DEMOLY, P.; TIPTON, K. Drug interactions. **Drug Metabolism Reviews**, v. 41, n. 3, p. 486–527, 2009.

BOER, I. H.; RUE, T. C.; HALL, Y. N.; HEAGERTY, P. J.; WEISS, N. S.; HIMMELFARB, J. Temporal Trends in the Prevalence of Diabetic Kidney Disease in the United States. **JAMA**, v. 305, n. 24, p. 2532-2539, 2011.

CAMPOY, S.; ROWLAND, E. Pharmacology & CKD: How chronic kidney disease and its complications alter drug response. **American Journal of Nursing**, v. 105, n. 9, p. 60-71, 2005.

CARDONE, K. E.; BACCHUS, S.; ASSIMON, M. M.; PAI, A. B.; MANLEY, H. J. Medication-related problems in CKP. **Advances in Chronic Kidney Disease**, v. 17, n. 5, p. 404-412, set. 2010.

CLAUSON, K. A.; MARSH, W. A.; POLEN, H. H.; SEAMON, M. J.; ORTIZ, B. I. Clinical decision support tools: analysis of online drug information databases. **BMC Med Inform Decis Mak**, v.7, n.7, 2007.

CONDÉ, S. A. L.; FERNANDES, N.; SANTOS, F. R.; CHOUAB., A.; MOTA, M. M. E. P.; BASTOS, M. G. Cognitive decline, depression and quality of life in patients at different stages of chronic kidney disease. **J Bras Nefrol**, v. 32, n. 3, p. 241-247, 2010.

CORESH, J.; SELVIN, E.; STEVENS, L. A.; MANZI, J; KUSEK, J. W.; EGGERS, P.; VAN LENTE, F.; LEVEY, A. S. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. **JAMA**, v. 298, p. 2038-2047, 2007.

DIRETRIZES BRASILEIRAS DE HIPERTENSÃO VI. **J Bras Nefrol**, v. 32, supl. 1, p. S1-S64, 2010.

DOUBOVA DUBOVA, S. V.; REYES-MORALES, H.; TORRES-ARREOLA LDEL, P.; SUÁREZ-ORTEGA, M. Potential drug-drug and drug-disease interactions in prescriptions for ambulatory patients over 50 years of age in family medicine clinics in Mexico City. **BMC Health Serv Res**, v. 19, n. 7, p.147, 2007.

ECKARDT, K.; BERNS, J. S.; ROCCO, M. V.; KASISKE, B. L. Definition and Classification of CKD: The debate should be about patient prognosis—A position statement from KDOQI and KDIGO. **Am J Kidney Dis**, v. 53, n. 6, p. 915-920, 2009.

FERNÁNDEZ-LLIMÓS, F.; TUNEU, L.; BAENA, M. I.; GARCIA-DELGADO, A.; FAUS, M. J. Morbidity and Mortality Associated with Pharmacotherapy. Evolution and Current Concept of Drug-Related Problems. **Current Pharmaceutical Design**, v. 10, p. 3947-3967, 2004.

FOSTER, M. C.; KEYES, M. J.; LARSON, M. G.; VITA, J. A.; MITCHELL, G. F.; MEIGS, J. B.; VASAN, R. S.; BENJAMIN, E. J.; FOX, C. S. Relations of measures of endothelial function and kidney disease: the Framingham Heart Study. **Am J Kidney Dis**, v. 52, n. 5, p. 859-67, 2008.

GAGNE, J. J.; MAIO, V.; RABINOWITZ, C. Prevalence and predictors of potential drug–drug interactions in Regione Emilia-Romagna, Italy. **Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics**, v. 33, p. 141–151, 2008.

GRASSBY, P. F. Adverse drug interactions. **Practice Nurse**, v. 40, n. 8, p. 32-35, 2010.

GRATTAGLIANO, I.; PORTINCASA, P.; D'AMBROSIO, G.; PALMIERI, V. O.; PALASCIANO, G. Avoiding drug interactions: Here's help. **The Journal of Family Practice**, v. 59, n. 6, jun. 2010.

GUASTALDI, R. B. F. **Interações Medicamentosas Potenciais: Um estudo dos antimicrobianos utilizados em pacientes submetidos a transplante de medula óssea**. 113 f. Dissertação (Mestrado em Saúde do Adulto) – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2006.

HANLON, J. T.; LINDBLAD, C. I., GRAY, S. L. Can Clinical Pharmacy Services Have a Positive Impact on Drug-Related Problems and Health Outcomes in Community-Based Older Adults?. **The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy**, v. 2, n. 1, mar. 2004.

HARTFORD, C. G.; PETCHEL, K. S.; MICKAIL, H.; PEREZ-GUTTHANN, S.; MCHALE, M.; GRANA, J. M.; MARQUEZ, P. Pharmacovigilance during the pre-approval phases: an evolving pharmaceutical industry model in response to ICH

E2E, CIOMS VI, FDA and EMEA/CHMP risk-management guidelines. **Drug Saf**, v. 29, n. 8, p. 657-73, 2006.

HARTMANN, B.; CZOCK, D.; KELLER, F. Drug therapy in patients with chronic renal failure. **Dtsch Arztebl Int**, v. 107, n. 37, p. 647–656, 2010.

HERMANS, M. M.; HENRY, R. M.; DEKKER, J. M.; NIJPELS, G.; HEINE, R. J.; STEHOUWER, C. D. Albuminuria, but not estimated glomerular filtration rate, is associated with maladaptive arterial remodeling: the Hoorn Study. **J Hypertens**, v. 26, n. 4, p. 791-797, 2008.

HERNÁNDEZ, D. S.; CASTRO, M. M. S.; DÁDER, M. F. F. **Método Dáder: Manual de Seguimiento Farmacoterapêutico**. 3 ed. Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica (CTS-131). Universidad de Granada, 2011. 128 p.

HERSH, E. V; PINTO, A.; MOORE, P. A. Adverse drug interactions involving common prescription and over-the-counter analgesic agents. **Clin Ther**, v. 29, supl 2, p. 477-497, 2007.

HISAKA, A.; OHNO, Y.; YAMAMOTO, T.; SUZUKI, H. Prediction of pharmacokinetic drug–drug interaction caused by changes in cytochrome P450 activity using in vivo information. **Pharmacology & Therapeutics**, v. 125, p. 230–248, 2010.

HORN, J. R.; HANSTEN, P. D.; OSBORN, J. D.; WAREHAM, P.; SOMANI, S.. Customizing clinical decision support to prevent excessive drug–drug interaction alerts. **Am J Health Syst Pharm**, v. 68, p. 662-664, 2011.

ISTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. 2010. Disponível em: <<http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/censo2010/sinopse.pdf>>. Acesso em 24 set. 2011.

JIA, J.; ZHU, F.; MA, X.; CAO, Z. W.; LI, Y. X.; CHEN, Y. Z. Mechanisms of drug combinations: interaction and network perspectives. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 8, p. 111-128, fev. 2009.

JOHANNESSEN, S. I.; LANDMARK, C. J. Antiepileptic drug interactions - principles and clinical implications. **Curr Neuropharmacol**, v. 8, n. 3, p. 254-67, 2010.

JOHNELL, K.; KLARIN, I. The relationship between number of drugs and potential drug-drug interactions in the elderly: a study of over 600 000 elderly patients from the swedish prescribed drug register. **Drug Safety**, v. 30, n. 10, p. 911-918, 2007.

KHOSLA, N; KALAITZIDIS, R; BAKRIS, G. L. Predictors of Hyperkalemia Risk following Hypertension Control with Aldosterone Blockade. **Am J Nephrol**, v.30, p. 418-424, 2009.

KIDNEY DISEASE OUTCOMES QUALITY INITIATIVE (K/DOQI). Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 39, n. 2, supl. 1, S46-S75, fev. 2002.

KLEIN, C.H.; BLOCH, K. V. Estudos seccionais. In: MEDRONHO, R. **Epidemiologia**. 1 ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2004, p. 125-150.

KORO, C. E.; LEE, B. H.; BOWLIN, S. T. Antidiabetic medication use and prevalence of chronic kidney disease among patients with type 2 diabetes mellitus in the United States. **Clinical Therapeutics**, v. 31, n. 11, 2009.

LAURINAVICIUS, A. G.; SANTOS, R. D. Dislipidemia, estatinas e insuficiência renal crônica. **Rev Bras Hipertens**, v.15, n. 3, p. 156-161, 2008.

LEONEL, R.; MAGRO, L.; MORETTI, U.; GUTRONEO, P.; MOSCHINI, M.; MOTOLA, D.; TUCCORI, M.; GONFORTI, A. Identifying Adverse Drug Reactions Associated with Drug-Drug Interactions: Data Mining of a Spontaneous Reporting Database in Italy. **Drug Saf**, v. 33, n. 8, p. 667-675, 2010.

LERMA, E. V. Anatomic and Physiologic Changes of the Aging Kidney. **Clin Geriatr Med**, v. 25, p. 325–329, 2009.

LEVEY, A. S.; ECKARDT, K. U.; TSUKAMOTO, Y.; LEVIN, A.; CORESH, J.; ROSSET, J.; DE ZEEUW, D.; HOSTETTER, T. H.; LAMEIRE, N.; EKNOYAN, G. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). **Kidney Int**, v. 67, n. 6, p. 2089-100, 2005.

LIMA, R. E. F. **Interações medicamentosas potenciais em pacientes de Unidade de Terapia Intensiva de um Hospital Universitário do Ceará**. 142 f. Dissertação (Mestrado em Enfermagem Fundamental) – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2007.

MACEDO, E. I.; LOPES, L. C.; BARBERATO-FILHO, S. A technical analysis of medicines request-related decision making in Brazilian courts. **Rev Saúde Pública**, v. 45, n. 4, 2011.

MALONE, D. C.; HUTCHINS, D. S.; HAUPERT, H; HANSTEN, P.; DUNCAN, B.; BERGEN, R. C. V.; SOLOMON, S. L.; LIPTON, R. B. Assessment of potential drug–drug interactions with a prescription claims database. **American Journal of Health-System Pharmacy**, v. 62, p. 1983–1991, 2005.

MANLEY, H. J.; CANNELLA, C. A.; BAILIE, G. R.; ST. PETER, W. L. Medication-related problems in ambulatory hemodialysis patients: a pooled analysis. **Am J Kidney Dis**, v. 46, p. 669–680, 2005.

MARTIN, J.; KRUM, H. Cytochrome P450 Drug Interactions Within the HMG-CoA Reductase Inhibitor Class. Are They Clinically Relevant?. **Drug Safety**, v. 26, n.1, 2006.

MASON, N. A.; BAKUS, J. Strategies for reducing polypharmacy and other medication-related problems in chronic kidney disease. **Semin Dial**, v. 23, p. 55-61, 2009.

MASON, N. A. Polypharmacy and medication-related complications in the chronic kidney disease patient. **Curr Opin Nephrol Hypertens**, 2011.

MATUSZKIEWICZ-ROWIŃSKA, J. KDIGO clinical practice guidelines for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of mineral and bone disorders in chronic kidney disease. **Pol Arch Med Wewn**, v. 120, n. 7-8, p. 300-306, 2010.

MCCULLOUGH, P. A; VERRILL, T. A. Cardiorenal Interaction: Appropriate Treatment of Cardiovascular Risk Factors to Improve Outcomes in Chronic Kidney Disease . **Postgrad Med**, v. 122, n. 2, p. 25-34, 2010.

MENON, V., GUL, A.; SARNAK, M. J. Cardiovascular risk factors in chronic kidney disease. **Kidney Int**, v. 68, n. 4, p.1413-1418, 2005.

MICROMEDEX® 2.0 Healthcare Series [on line]. Thomson Reuters: 1974-2011. Disponível em: <www.periodicos.capes.gov.br>. Acesso em 05 set. 2011.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Portaria SAS/MS nº 226 de 10 de maio de 2010**. Anemia na insuficiência renal crônica – alfaepoetina. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/pcdt_anemia_irc_reposicao_ferro_retificado.pdf>. Acesso em 01 mai. 2011.

MINISTÉRIO DA SAÚDE DO BRASIL. **Programa Hiperdia**. Disponível em:<<http://hiperdia.datasus.gov.br>>. Acesso em 17 jul. 2011.

MONTEIRO, C.; MARQUES, F. B.; RIBEIRO, C. F. Interações medicamentosas como causa de iatrogenia evitável. **Rev Port Clin Geral**, v. 23, p. 63-73, 2007.

MURPHY, A.; WILBUR, K. Phenytoin-diazepam interaction. **Ann Pharmacother**, v. 37, n. 5, p. 659-663, 2003.

MURPHY, J. E.; MALONE, D. C.; OLSON, B. M.; GRIZZLE, A. J.; ARMSTRONG, E. P.; SKREPNEK, G. H. Development of computerized alerts with management strategies for 25 serious drug–drug interactions. **Am J Health Syst Pharm**, v. 66, p. 38-44, 2009.

NATIONAL COLLABORATING CENTRE FOR CHRONIC CONDITIONS (NCC-CC). **Chronic Kidney Disease: National clinical guideline for early identification and management in adults in primary and secondary care**. Londres: Royal College of Physicians, set, 2008. Disponível em: <<http://www.nice.org.uk/cg73>>. Acesso em 05 jul. 2011.

NATIONAL KIDNEY FOUNDATION. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Anemia of Chronic Kidney Disease, 2000. **Am J Kidney Dis**, v. 37, p. S182-S238, 2001.

NAVANEETHAN, S. D.; PANSINI, F.; STRIPPOLI, G. F. M. Statins in Patients with Chronic Kidney Disease: Evidence from Systematic Reviews and Randomized Clinical Trials. **PLoS Med**, v. 3, n. 5, p. e123, 2006.

Nissenson, A. R; Collins, A. J; Hurley, J.; Petersen, H.; Pereira B. J.; Steinberg, E. P. Opportunities for improving the care of patients with chronic renal insufficiency: current practice patterns. **J Am Soc Nephrol**, v. 12, n. 8, p. 1713-1720, 2001.

NUNES, G. **Fármacos e Rim**. In: Fuchs FD, Wannmacher L, eds. Farmacologia Clínica: Fundamentos da Terapêutica Racional. 4. ed. Rio de Janeiro: GEN/Guanabara Koogan; 2010.

ORGANIZAÇÃO PANAMERICANA DE SAÚDE/ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. **Consenso brasileiro de atenção farmacêutica: proposta**. Brasília, 2002. 24 p.

PECOITS-FILHO, R. Diagnóstico de Doença Renal Crônica: Avaliação da Função Renal. **J Bras Nefrol**, v. 26, n. 3, supl. 1, agos. 2004.

PIEROG, J. E.; KANE, K. E.; KANE, B. G.; DONOVAN, J. W.; HELMICK, T. Tricyclic antidepressant toxicity treated with massive sodium bicarbonate. **American Journal of Emergency Medicine**, v. 27, n. 9, p. 1168.e3–1168.e7, 2009.

PIRMOHAMED, M. Drug-drug interactions and adverse drug reactions: separating the wheat from the chaff. **Wien Klin Wochenschr**, v. 122, n. 3-4, p. 62–64, 2010.

PRAXEDES, J. N. Diretrizes sobre Hipertensão Arterial e uso de anti-hipertensivos na Doença Renal Crônica. **J Bras Nefrol**, v. 26, n. 3, supl. 1, p. 44-46, agos. 2004.

PRESCOTT, W. A. Jr; CALLAHAN, B. L.; PARK, J. M. Tacrolimus toxicity associated with concomitant metoclopramide therapy. **Pharmacotherapy**, v. 24, n. 4, p. 532-537, 2004.

QIAN, Y.; YE, X.; DU, W.; REN, J.; SUN, Y.; WANG, H.; LUO, B.; GAO, Q.; WU, M.; HE, J. A computerized system for detecting signals due to drug–drug interactions in spontaneous reporting systems. **Br J Clin Pharmacol**, v. 69, n. 1, p. 67–73, 2010.

RANG, H. P.; DALE, M. M.; RITTER, J. M.; MOORE, P. K. Variação individual e interação entre fármacos. In: _____. **Farmacologia**. Tradução VOUEX, P. L.; MOREIRA, J. M. S. 5.ed. Rio de Janeiro, Elsevier, 2004, p. 812-818.

RAO, P.; REDDY, G. C.; KANAGASABAPA, A. S. Malnutrition- inflammation- atherosclerosis syndrome in chronic kidney disease. **Indian Journal of Clinical Biochemistry**, v. 23, n. 3, p. 209-217, 2008.

RIFKIN, D. E.; WINKELMAYER, W. C. Medication issues in older individuals with CKD. **Adv Chronic Kidney Dis**, v. 17, n. 4, p. 320-328, 2010.

ROBERTSON, S.; PENZAK, S. Drug interactions. In: ATKINSON, A. J.; ABERNETHY, D. R.; DANIELS, C. E.; DEDRICK, R. L.; MARKEY, S. P. **Principles of clinical pharmacology**. 2 ed. Burlington, MA : Elsevier Academic Press, 2007. p. 229-247.

ROMÃO JR, J. E. Doença Renal Crônica: Definição, Epidemiologia e Classificação. **J Bras Nefrol**, v. 26, n. 3, p.1-3, 2004.

RONNING, M. Coding and classification in drug statistics – From national to global application. **Norwegian Journal of Epidemiology**, v. 11, n. 1, p. 37-40, 2001.

ROZENFELD, S.; VALENTE, J. Estudos de utilização de medicamentos – considerações técnicas sobre coleta e análise de dados. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 13, n. 2, p. 115-123, abr./jun. 2004.

RUBERU, R. P.; FITZGERALD, S. P. Clinical Practice Guidelines for Chronic Diseases—Understanding and Managing Their Contribution to Polypharmacy. **Clin Geriatr Med**, v. 28, p. 187–198, 2012.

SARNAK, M. J. Cardiovascular Complications in Chronic Kidney Disease. **Am J Kidney Dis**, v. 41, n. 6, supl. 5, p. S11-S17, 2003.

SARNAK, M. J.; LEVEY, A. S.. Cardiovascular Disease and Chronic Renal Disease: A New Paradigm. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 35, n. 4, p. S117-S131, 2000.

SCHNEIDER, P. J.; GIFT, M. G.; LEE, Y.; ROTHERMICH, E. A.; SILL, B. E. Cost of medication-related problems at a university hospital. **American Journal of Health-System Pharmacy**, v. 52, n. 21, p. 2415-2418, 1995.

SENGUL, E.; SAHIN, T.; SEVIN, E.; YILMAZ, A. Effect of Spironolactone on Urinary Protein Excretion in Patients with Chronic Kidney Disease. **Renal Failure**, v. 31, p. 928–932, 2009.

SESSO, R. C. C.; LOPES, A. A.; THOME, F. S.; LUGON, J. R.; SANTOS, D. R. Censo Brasileiro de Diálise, 2010. **J Bras Nefrol**, v. 33, n. 4, p. 442-447, 2011.

SHAPIRO, L. E.; SHEAR, N. H. Drug interactions: proteins, pumps, and P-450s. **J Am Acad Dermatol**, v. 47, n. 4, p.467-84, 2002.

SHARMA, M. Combination therapy for dyslipidemia. **Curr Opin Cardiol**, v. 26, n. 5, p. 420-3, 2011.

SOUZA, P. M.; SANTOS, L. L.; SILVEIRA, C. A. N. Fármacos em Idosos. In: BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Formulário Terapêutico Nacional 2008: Rename 2006**. Brasília: Ministério da Saúde, 2008. 897 p.

STEMER, G.; ZEHETMAYER, S.; LEMMENS-GRUBER, R. Evaluation of risk factor management of patients treated on an internal nephrology ward: a pilot study. **BMC Clinical Pharmacology**, v. 9, n. 15, 2009.

STEVENS, L. A.; LI, S.; WANG, C. et al. Prevalence of CKD and Comorbid Illness in Elderly Patients in the United States: Results From the Kidney Early Evaluation Program (KEEP). **Am J Kidney Dis**, v. 55, n. 3, supl. 2, p. S23-S33, 2010.

ST. PETER, W. L.; SCHOOLWERTH, A. C.; MCGOWAN, T.; MCCLELLAN, W. M. Chronic Kidney Disease: Issues and Establishing Programs and Clinics for Improved Patient Outcomes. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 41, n. 5, p. 903-924, 2003.

STRIPPOLI, G. F.; NAVANEETHAN, S. D.; JOHNSON, D. W. PERKOVIC, V.; PELLEGRINI, F.; NICOLUCCI, A.; CRAIG, J. C. Effects of statins in patients with chronic kidney disease: meta-analysis and meta-regression of randomised controlled trials. **British Medical Journal**, v. 336, n. 7645, p. 645–651, 2008.

TIRKKONEN, T.; HEIKKILA, P.; HUUPPONEN, R.; LAINE, K. Potential CYP2C9-mediated drug–drug interactions in hospitalized type 2 diabetes mellitus patients treated with the sulphonylureas glibenclamide, glimepiride or glipizide. **J Intern Med**, v. 268, p. 359–366, 2010.

TURGUT, F.; BALOGUN, R. A.; ABDEL-RAHMAN, E. M. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Blockade Effects on the Kidney in the Elderly: Benefits and Limitations. **Clin J Am Soc Nephrol**, v. 5, p. 1330–1339, 2010.

TSIMIHODIMOS; V.; MITROGIANNI, Z.; ELISAF, M. Dyslipidemia Associated with Chronic Kidney Disease. **The Open Cardiovascular Medicine Journal**, v. 5, p. 41-48, 2011.

VAN LEEUWEN, R. W. F.; SWART, E.; BOOM, F. A.; SCHUITENMAKER, M. S.; HUGTENBURG, J. G. Potential drug interactions and duplicate prescriptions among ambulatory cancer patients: a prevalence study using an advanced screening method. **BMC Cancer**, v. 10, n. 679, 2010.

Verbeeck, R. K.; Musuamba, F. T. Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with renal dysfunction. **Eur J Clin Pharmacol**, v. 65, p. 757–773, 2009.

WEINER, D. E. Causes and Consequences of Chronic Kidney Disease: Implications for Managed Health Care. **J Manag Care Pharm**, v. 13, n. 3, S1-S9, 2007.

WEIR, M. R.; ROLFE, M. Potassium Homeostasis and Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors. **Clin J Am Soc Nephrol**, v. 5, p. 531–548, 2010.

WILTING, I.; MOVIG, K. L.; MOOLENAAR, M.; HEKSTER, Y. A.; BROUWERS, J. R.; HEERDINK, E. R.; NOLEN, W. A.; EGBERTS, A. C. Drug-drug interactions as a determinant of elevated lithium serum levels in daily clinical practice. **Bipolar Disord**, v. 7, n. 3, p. 274-280, 2005.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. 2011. **Guidelines for ATC classification and DDD assignment**. Disponível em: <<http://www.whocc.no/filearchive/publications/2011guidelines.pdf>>. Acesso em 01 mai. 2011.

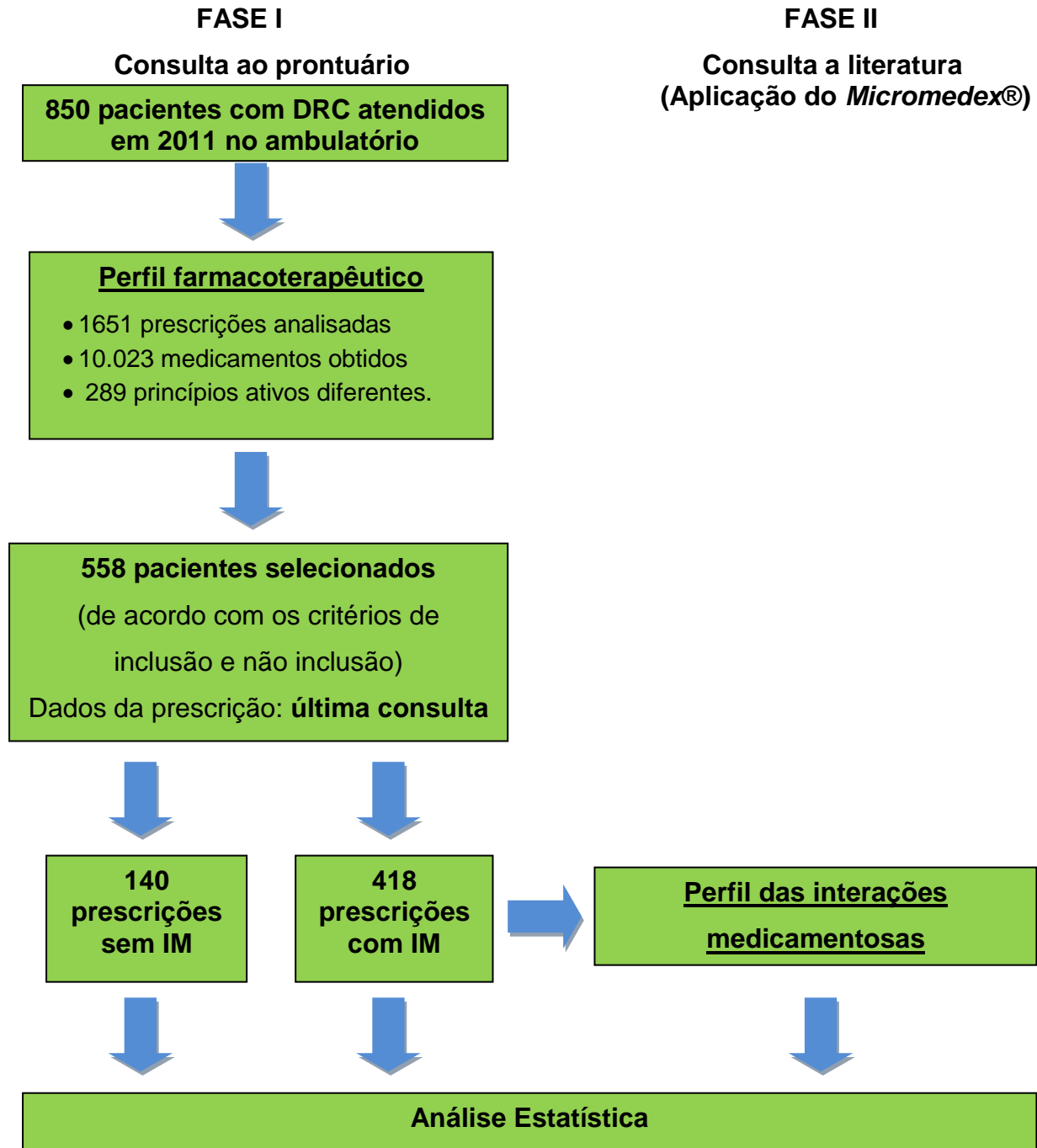
WU, H.; LIU, M.; WANG, S.; FENG, W.; YAO, W.; ZHAO, H.; WEI, M. Pharmacokinetic properties and bioequivalence of two compound formulations of 1500 mg ampicillin (1167 mg)/ probenecid (333 mg): a randomized-sequence, single-dose, open-label, two-period crossover study in healthy Chinese male volunteers. **Clin Ther**, v. 32, n. 3, p. 597-606, 2010.

ZHANG, L.; REYNOLDS, K. S.; ZHAO, P.; HUANG, S. Drug interactions evaluation: An integrated part of risk assessment of therapeutics. **Toxicology and Applied Pharmacology**, v. 243, p. 134–145, 2010.

ZHANG, L.; ZHANG, Y. D.; STRONG, J. M.; REYNOLDS, K. S.; HUANG, S. M. A regulatory viewpoint on transporter-based drug interactions. **Xenobiotica**, v. 38, n. 7-8, p. 709–724, jul./ago. 2008.

APÊNDICES E ANEXOS

APÊNDICE 1 – SEQUENCIA DE RESULTADOS OBTIDOS



*ILUSTRAÇÃO 1 - Sumário dos resultados obtidos em cada etapa seguida no trabalho.
Créditos: MARQUITO, A. B.

Tabela 1 - Classe de medicamentos mais prescrita, pelo Código ATC *. Juiz de Fora, 2011 (n=10.023 medicamentos / 1.651 prescrições).

CÓDIGO	GRUPO	FREQUENCIA	PERCENTUAL
A	Trato alimentar e metabolismo	1647	16,4
B	Sangue e órgãos hematopoiéticos	1088	10,9
C	Sistema cardiovascular	5772	57,6
D	Dermatológicos	2	0,0
G	Sistema genito-urinário e hormônios sexuais	29	0,3
H	Preparações sistêmicas hormonais, excluindo hormônios sexuais e insulinas	195	1,9
J	Antiinfectivos para uso sistêmico	42	0,4
L	Agentes antineoplásicos e imunomoduladores	10	0,1
M	Sistema músculo-esquelético	297	3,0
N	Sistema nervoso	559	5,6
P	Produtos antiparasitários, inseticidas e repelentes	5	0,0
R	Sistema respiratório	25	0,2
S	Órgãos sensoriais	2	0,0
V	Vários	350	3,6

Tabela 2 – Princípios ativos mais prescritos, pelo Código ATC *. Juiz de Fora, 2011 (n=10.023 medicamentos / 1.651 prescrições).

NOME DO PA	CODIGO ATC	FREQUENCIA n=10.023	PERCENTUAL/ MEDICAMENTO n=10.023	PERCENTUAL/ PRESCRIÇÃO n=1.651
Furosemida	C03CA01	843	8,4	51,06
Sinvastatina	C09CA01	713	7,1	43,19
Losartana potássica	C10AA01	713	7,1	43,19
Ácido acetilsalicílico	B01AC06	519	5,2	31,44
Captopril	C09AA01	475	4,7	28,77
Hidroclorotiazida	C03AA03	472	4,7	28,59
Omeprazol	A02BC01	447	4,5	27,07
Maleato de enalapril	C09AA02	408	4,1	24,71
Besilato de anlodipino	C08CA01	335	3,3	20,29
Nifedipino	C08CA05	314	3,1	19,02
Cloridrato de metformina	A10BA02	288	2,9	17,44
Insulina humana (NPH)	A10AC01	264	2,6	15,99
Alopurinol	M04AA01	249	2,5	15,08
Atenolol	C07AB03	242	2,4	14,66
Cloridrato de propranolol	C07AA05	203	2,0	12,30
Levotiroxina sódica	H03AA01	163	1,6	9,90
Metildopa	C02AB01	152	1,5	9,21
Glibenclamida	A10BB01	150	1,5	9,08
Carvedilol	C07AG02	150	1,5	9,08
Bicarbonato de sódio	B05CB04	143	1,4	8,66
Espironolactona	C03DA01	128	1,3	7,75
Cilostazol	B01AC23	98	1,0	5,94
Eritropoietina	B03XA01	81	0,8	4,91
Diazepam	N05BA01	78	0,8	4,72
Cloridrato de fluoxetina	N03AE01	70	0,7	4,24

Tabela 3 – Distribuição das duplas de princípios ativos interagentes mais frequentes identificadas. Juiz de Fora, 2011.

PRINCÍPIO ATIVO 1	PRINCÍPIO ATIVO 2	GRAVIDADE	DOCUMENTAÇÃO	FREQ	%
FUROSEMIDA	ACIDO ACETILSALICILICO	Moderado	Boa	106	7,77
ENALAPRIL, MALEATO	FUROSEMIDA	Moderado	Boa	80	5,87
CAPTOPRIL	FUROSEMIDA	Moderado	Boa	69	5,06
CAPTOPRIL	HIDROCLOROTIAZIDA	Moderado	Boa	56	4,11
ENALAPRIL, MALEATO	LOSARTANA POTASSICA	Maior	Excelente	50	3,67
HIDROCLOROTIAZIDA	ACIDO ACETILSALICILICO	Moderado	Boa	44	3,23
ENALAPRIL, MALEATO	HIDROCLOROTIAZIDA	Moderado	Boa	38	2,79
FUROSEMIDA	PROPRANOLOL, CLORIDRATO	Moderado	Razoável	36	2,64
LEVOTIROXINA SODICA	SINVASTATINA	Moderado	Boa	32	2,35
LOSARTANA POTASSICA	ESPIRONOLACTONA	Moderado	Razoável	31	2,27
GLIBENCLAMIDA	HIDROCLOROTIAZIDA	Moderado	Razoável	26	1,91
ANLODIPINO, BESILATO	ATENOLOL	Moderado	Boa	26	1,91
ALOPURINOL	CAPTOPRIL	Maior	Boa	24	1,76
ENALAPRIL, MALEATO	METFORMINA, CLORIDRATO	Moderado	Boa	24	1,76
ALOPURINOL	ENALAPRIL, MALEATO	Maior	Razoável	21	1,54
GLIBENCLAMIDA	ACIDO ACETILSALICILICO	Moderado	Razoável	21	1,54
METFORMINA, CLORIDRATO	NIFEDIPINO	Menor	Boa	20	1,47
CAPTOPRIL	GLIBENCLAMIDA	Moderado	Razoável	19	1,39
HIDROCLOROTIAZIDA	PROPRANOLOL, CLORIDRATO	Moderado	Razoável	19	1,39
ATENOLOL	NIFEDIPINO	Moderado	Boa	19	1,39
FUROSEMIDA	HiDRALAZINA, CLORIDRATO	Menor	Boa	18	1,32
DIGOXINA	FUROSEMIDA	Moderado	Boa	17	1,25
ATENOLOL	INSULINA HUMANA NPH	Moderado	Boa	16	1,17
NIFEDIPINO	PROPRANOLOL, CLORIDRATO	Moderado	Boa	16	1,17
ANLODIPINO, BESILATO	PROPRANOLOL,	Moderado	Boa	14	1,03

	CLORIDRATO				
ENALAPRIL, MALEATO	GLIBENCLAMIDA	Moderado	Razoável	13	0,95
CARVEDILOL	INSULINA HUMANA NPH	Moderado	Boa	13	0,95
ATENOLOL	METFORMINA, CLORIDRATO	Moderado	Boa	12	0,88
METFORMINA, CLORIDRATO	PROPRANOLOL, CLORIDRATO	Moderado	Boa	12	0,88
CILOSTAZOL	OMEPRAZOL	Moderado	Excelente	11	0,81
LEVOTIROXINA SODICA	METFORMINA, CLORIDRATO	Moderado	Razoável	11	0,81
DIGOXINA	ESPIRONOLACTONA	Maior	Boa	11	0,81
ENALAPRIL, MALEATO	ESPIRONOLACTONA	Maior	Boa	11	0,81
DIGOXINA	SINVASTATINA	Moderado	Boa	11	0,81
ATENOLOL	CLONIDINA, CLORIDRATO	Maior	Razoável	10	0,73
ATENOLOL	METILDOPA	Moderado	Razoável	10	0,73
ANLODIPINO, BESILATO	ESPIRONOLACTONA	Maior	Boa	10	0,73
ENALAPRIL, MALEATO	ERITROPOIETINA	Menor	Boa	10	0,73
ANLODIPINO, BESILATO	CARVEDILOL	Moderado	Boa	10	0,73
CAPTOPRIL	ESPIRONOLACTONA	Maior	Boa	9	0,66
DIAZEPAM	OMEPRAZOL	Menor	Boa	9	0,66
CARVEDILOL	DIGOXINA	Moderado	Boa	9	0,66
AMIODARONA, CLORIDRATO	SINVASTATINA	Maior	Excelente	8	0,59
AMIODARONA, CLORIDRATO	LOSARTANA POTASSICA	Moderado	Razoável	8	0,59
DIAZEPAM	FLUOXETINA, CLORIDRATO	Menor	Boa	8	0,59
CARBAMAZEPINA	SINVASTATINA	Moderado	Boa	8	0,59
DIGOXINA	METFORMINA, CLORIDRATO	Moderado	Razoável	7	0,51
CAPTOPRIL	ERITROPOIETINA	Menor	Boa	7	0,51
CARVEDILOL	METFORMINA, CLORIDRATO	Moderado	Boa	7	0,51
CARVEDILOL	NIFEDIPINO	Moderado	Boa	7	0,51
GLIBENCLAMIDA	PROPRANOLOL, CLORIDRATO	Moderado	Boa	7	0,51
DILTIAZEM	SINVASTATINA	Maior	Excelente	6	0,44
HiDRALAZINA,	PROPRANOLOL,	Moderado	Razoável	6	0,44

CLORIDRATO	CLORIDRATO				
OMEPRAZOL	VARFARINA SODICA	Moderado	Boa	6	0,44
METILDOPA	PROPRANOLOL, CLORIDRATO	Moderado	Razoável	5	0,37
FLUOXETINA, CLORIDRATO	ACIDO ACETILSALICILICO	Maior	Boa	5	0,37
ATENOLOL	GLIBENCLAMIDA	Moderado	Boa	5	0,37
CARBAMAZEPINA	OMEPRAZOL	Moderado	Boa	5	0,37
DIGOXINA	OMEPRAZOL	Moderado	Boa	5	0,37
INSULINA HUMANA NPH	PROPRANOLOL, CLORIDRATO	Moderado	Boa	5	0,37
SINVASTATINA	VARFARINA SODICA	Maior	Excelente	4	0,29
CARBAMAZEPINA	LEVOTIROXINA SODICA	Moderado	Razoável	4	0,29
CARVEDILOL	METILDOPA	Moderado	Razoável	4	0,29
INSULINA HUMANA REGULAR	LEVOTIROXINA SODICA	Moderado	Razoável	4	0,29
AMIODARONA, CLORIDRATO	NIFEDIPINO	Maior	Boa	4	0,29
RISPERIDONA	SINVASTATINA	Maior	Boa	4	0,29
ATENOLOL	INSULINA HUMANA REGULAR	Moderado	Boa	4	0,29
ATENOLOL	GLIMEPIRIDA	Moderado	Boa	4	0,29
ANLODIPINO, BESILATO	METOPROLOL, SUCCINATO	Moderado	Boa	4	0,29
CARBAMAZEPINA	HIDROCLOROTIAZIDA	Moderado	Boa	4	0,29
LEVOTIROXINA SODICA	VARFARINA SODICA	Moderado	Boa	4	0,29
AMIODARONA, CLORIDRATO	VARFARINA SODICA	Maior	Excelente	3	0,22
SINVASTATINA	VERAPAMIL, CLORIDRATO	Maior	Excelente	3	0,22
CARBAMAZEPINA	NIFEDIPINO	Contraindicado	Razoável	3	0,22
FUROSEMIDA	FENITOINA SODICA	Menor	Razoável	3	0,22
CARVEDILOL	CLONIDINA, CLORIDRATO	Moderado	Razoável	3	0,22
FLUOXETINA, CLORIDRATO	GLIBENCLAMIDA	Moderado	Razoável	3	0,22
DIGOXINA	NIFEDIPINO	Moderado	Razoável	3	0,22
CLONAZEPAM	FENOBARBITAL	Maior	Boa	3	0,22
CITALOPRAM	ACIDO	Maior	Boa	3	0,22

	ACETILSALICILICO				
CARVEDILOL	GLIBENCLAMIDA	Moderado	Boa	3	0,22
AMITRIPTILINA, CLORIDRATO	DIAZEPAM	Moderado	Boa	3	0,22
FENITOINA SODICA	SINVASTATINA	Moderado	Boa	3	0,22
INSULINA HUMANA NPH	METOPROLOL, SUCCINATO	Moderado	Boa	3	0,22
ACARBOSE	ATENOLOL	Moderado	Boa	3	0,22
AMIODARONA, CLORIDRATO	CARVEDILOL	Maior	Excelente	2	0,15
HALOPERIDOL	PROMETAZINA, CLORIDRATO	Maior	Razoável	2	0,15
CLONIDINA, CLORIDRATO	PROPRANOLOL, CLORIDRATO	Maior	Razoável	2	0,15
CITALOPRAM	OMEPRAZOL	Maior	Razoável	2	0,15
FLUOXETINA, CLORIDRATO	NIFEDIPINO	Moderado	Razoável	2	0,15
DIAZEPAM	DIGOXINA	Moderado	Razoável	2	0,15
ESPIRONOLACTONA	VARFARINA SODICA	Moderado	Razoável	2	0,15
GLIMEPIRIDA	LEVOTIROXINA SODICA	Moderado	Razoável	2	0,15
ALPRAZOLAM	OMEPRAZOL	Moderado	Razoável	2	0,15
ACARBOSE	NIFEDIPINO	Moderado	Razoável	2	0,15
AMIODARONA, CLORIDRATO	ANLODIPINO, BESILATO	Maior	Boa	2	0,15
COLCHICINA	SINVASTATINA	Maior	Boa	2	0,15
DILTIAZEM	METOPROLOL, SUCCINATO	Maior	Boa	2	0,15
CILOSTAZOL	FLUOXETINA, CLORIDRATO	Maior	Boa	2	0,15
CILOSTAZOL	CITALOPRAM	Maior	Boa	2	0,15
ATENOLOL	INSULINA ASPARTE	Moderado	Boa	2	0,15
CARBAMAZEPINA	CLONAZEPAM	Moderado	Boa	2	0,15
CARBAMAZEPINA	FLUOXETINA, CLORIDRATO	Moderado	Boa	2	0,15
CARVEDILOL	INSULINA HUMANA REGULAR	Moderado	Boa	2	0,15
CARVEDILOL	GLIMEPIRIDA	Moderado	Boa	2	0,15
AMIODARONA, CLORIDRATO	CLONAZEPAM	Moderado	Boa	2	0,15

FLUOXETINA, CLORIDRATO	METOPROLOL, SUCCINATO	Moderado	Boa	2	0,15
METFORMINA, CLORIDRATO	METOPROLOL, SUCCINATO	Moderado	Boa	2	0,15
RANITIDINA	VARFARINA SODICA	Moderado	Boa	2	0,15
ENALAPRIL, MALEATO	SULFAMETOXAZOL/T RIMETOPRI	Moderado	Boa	2	0,15
SULFATO FERROSO	LEVOTIROXINA SODICA	Moderado	Boa	2	0,15
CILOSTAZOL	DILTIAZEM	Moderado	Boa	2	0,15
CALCIO, ACETATO	LEVOTIROXINA SODICA	Moderado	Boa	2	0,15
AZATIOPRINA	CAPTOPRIL	Maior	Excelente	1	0,07
ANLÓDIPINO, BESILATO	VALSARTANA	Maior	Excelente	1	0,07
AMIODARONA, CLORIDRATO	BISOPROLOL, FUMARATO	Maior	Excelente	1	0,07
DIGOXINA	HIDROCLOROTIAZIDA	Maior	Excelente	1	0,07
ENALAPRIL, MALEATO	VALSARTANA	Maior	Excelente	1	0,07
CLOPIDOGREL	OMEPRAZOL	Maior	Excelente	1	0,07
EZETIMIBA/SINVASTATI NA	VERAPAMIL, CLORIDRATO	Maior	Excelente	1	0,07
FLUOXETINA, CLORIDRATO	NEBIVOLOL	Moderado	Excelente	1	0,07
CLOPIDOGREL	NIFEDIPINO	Moderado	Excelente	1	0,07
NIFEDIPINO	FENOBARBITAL	Contraindicado	Razoável	1	0,07
AMITRIPTILINA, CLORIDRATO	CLORPROMAZINA, CLORIDRATO	Maior	Razoável	1	0,07
CLONIDINA, CLORIDRATO	NEBIVOLOL	Maior	Razoável	1	0,07
CILOSTAZOL	TICLOPIDINA, CLORIDRATO	Maior	Razoável	1	0,07
CITALOPRAM	RISPERIDONA	Maior	Razoável	1	0,07
CITALOPRAM	PANTOPRAZOL	Maior	Razoável	1	0,07
AMITRIPTILINA, CLORIDRATO	METILDOPA	Menor	Razoável	1	0,07
GLIBENCLAMIDA	ACIDO TIOCTICO	Menor	Razoável	1	0,07
INSULINA HUMANA NPH	ACIDO TIOCTICO	Menor	Razoável	1	0,07
SULFATO FERROSO	BICARBONATO DE SODIO	Menor	Razoável	1	0,07
ACIDO FOLICO	FENOBARBITAL	Moderado	Razoável	1	0,07

ATENOLOL	VARFARINA SODICA	Moderado	Razoável	1	0,07
CARBAMAZEPINA	FENOBARBITAL	Moderado	Razoável	1	0,07
AMIODARONA, CLORIDRATO	GLIBENCLAMIDA	Moderado	Razoável	1	0,07
FLUOXETINA, CLORIDRATO	INSULINA GLARGINA	Moderado	Razoável	1	0,07
FLUOXETINA, CLORIDRATO	INSULINA ASPARTE	Moderado	Razoável	1	0,07
FLUOXETINA, CLORIDRATO	GLIMEPIRIDA	Moderado	Razoável	1	0,07
METFORMINA, CLORIDRATO	RANITIDINA	Moderado	Razoável	1	0,07
FENOBARBITAL	PROPRANOLOL, CLORIDRATO	Moderado	Razoável	1	0,07
GLIBENCLAMIDA	LEVOTIROXINA SODICA	Moderado	Razoável	1	0,07
OMEPRAZOL	FENITOINA SODICA	Moderado	Razoável	1	0,07
ALISQUIRENO	LOSARTANA POTASSICA	Moderado	Razoável	1	0,07
GLIMEPIRIDA	VARFARINA SODICA	Moderado	Razoável	1	0,07
CILOSTAZOL	PENTOXIFILINA	Moderado	Razoável	1	0,07
ALPRAZOLAM	NIFEDIPINO	Moderado	Razoável	1	0,07
ACARBOSE	LEVOTIROXINA SODICA	Moderado	Razoável	1	0,07
PENTOXIFILINA	VARFARINA SODICA	Moderado	Razoável	1	0,07
AMILORIDA, CLORIDRATO	LOSARTANA POTASSICA	Moderado	Razoável	1	0,07
HIDROCLOROTIAZIDA/L OSARTA	PROPRANOLOL, CLORIDRATO	Moderado	Razoável	1	0,07
NIFEDIPINO	FENITOINA SODICA	Contraindicado	Boa	1	0,07
ATENOLOL	DILTIAZEM	Maior	Boa	1	0,07
CARVEDILOL	DILTIAZEM	Maior	Boa	1	0,07
AMIODARONA, CLORIDRATO	DILTIAZEM	Maior	Boa	1	0,07
AMITRIPTILINA, CLORIDRATO	FLUOXETINA, CLORIDRATO	Maior	Boa	1	0,07
AMITRIPTILINA, CLORIDRATO	CLONIDINA, CLORIDRATO	Maior	Boa	1	0,07
FLUOXETINA, CLORIDRATO	VARFARINA SODICA	Maior	Boa	1	0,07

METOTREXATO	PANTOPRAZOL	Maior	Boa	1	0,07
DILTIAZEM	TIMOLOL, MALEATO	Maior	Boa	1	0,07
ATORVASTATINA CALCICA	DILTIAZEM	Maior	Boa	1	0,07
LEFLUNOMIDA	VARFARINA SODICA	Maior	Boa	1	0,07
ATENOLOL	CALCIO, ACETATO	Menor	Boa	1	0,07
FLUOXETINA, CLORIDRATO	PROPRANOLOL, CLORIDRATO	Menor	Boa	1	0,07
ACIDO FOLICO	FENITOINA SODICA	Moderado	Boa	1	0,07
ATENOLOL	INSULINA GLARGINA	Moderado	Boa	1	0,07
CARBAMAZEPINA	VERAPAMIL, CLORIDRATO	Moderado	Boa	1	0,07
CARBAMAZEPINA	FENITOINA SODICA	Moderado	Boa	1	0,07
CARBAMAZEPINA	DILTIAZEM	Moderado	Boa	1	0,07
CARVEDILOL	DOXAZOSINA, MESILATO	Moderado	Boa	1	0,07
CARVEDILOL	GLIPIZIDA	Moderado	Boa	1	0,07
AMITRIPTILINA, CLORIDRATO	CARBAMAZEPINA	Moderado	Boa	1	0,07
CLORPROMAZINA, CLORIDRATO	PROPRANOLOL, CLORIDRATO	Moderado	Boa	1	0,07
METFORMINA, CLORIDRATO	NEBIVOLOL	Moderado	Boa	1	0,07
DIGOXINA	PROPRANOLOL, CLORIDRATO	Moderado	Boa	1	0,07
DIGOXINA	METOPROLOL, SUCCINATO	Moderado	Boa	1	0,07
FENITOINA SODICA	RISPERIDONA	Moderado	Boa	1	0,07
GLIBENCLAMIDA	NEBIVOLOL	Moderado	Boa	1	0,07
HIDROCLOROTIAZIDA	RAMIPRIL	Moderado	Boa	1	0,07
INSULINA HUMANA NPH	TIMOLOL, MALEATO	Moderado	Boa	1	0,07
INSULINA HUMANA REGULAR	PROPRANOLOL, CLORIDRATO	Moderado	Boa	1	0,07
INSULINA HUMANA REGULAR	TIMOLOL, MALEATO	Moderado	Boa	1	0,07
INSULINA HUMANA REGULAR	METOPROLOL, SUCCINATO	Moderado	Boa	1	0,07
SULFATO FERROSO	METILDOPA	Moderado	Boa	1	0,07
SULFATO FERROSO	OMEPRAZOL	Moderado	Boa	1	0,07
ALISQUIRENO	ENALAPRIL, MALEATO	Moderado	Boa	1	0,07

GLIMEPIRIDA	PROPRANOLOL, CLORIDRATO	Moderado	Boa	1	0,07
CICLOBENZAPRINA	FLUOXETINA, CLORIDRATO	Moderado	Boa	1	0,07
DOXAZOSINA, MESILATO	METOPROLOL, SUCCINATO	Moderado	Boa	1	0,07
ACARBOSE	PROPRANOLOL, CLORIDRATO	Moderado	Boa	1	0,07
PANTOPRAZOL	VARFARINA SODICA	Moderado	Boa	1	0,07
ANLODIPINO/ BENAZEPRIL	ATENOLOL	Moderado	Boa	1	0,07
ANLODIPINO/ BENAZEPRIL	PROPRANOLOL, CLORIDRATO	Moderado	Boa	1	0,07
ENALAPRIL/ HIDROCLOROTIAZIDA	ACIDO ACETILSALICILICO	Moderado	Boa	1	0,07
ENALAPRIL/ HIDROCLOROTIAZIDA	METFORMINA, CLORIDRATO	Moderado	Boa	1	0,07
EZETIMIBA/ SINVASTATINA	LEVOTIROXINA SODICA	Moderado	Boa	1	0,07
TOTAL				1.364	100

ANEXO 1 – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
PRO-REITORIA DE PESQUISA
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP/UFJF
36036900- JUIZ DE FORA - MG – BRASIL

Parecer nº 328/2011

Protocolo CEP-UFJF: 2569.309.2011 **FR:** 477281 **CAAE:** 0302.0.180.000-11

Projeto de Pesquisa: “Estudo das interações medicamentosas potenciais na terapêutica de pacientes com doença renal crônica em tratamento conservador”

Área Temática: Grupo III

Pesquisador Responsável: Alessandra Batista Marquito

Data prevista para o término da pesquisa: dezembro de 2014

Instituição Proponente: Fundação Instituto Mineiro de Estudos e Pesquisa em Nefrologia

Análise do protocolo:

Itens Avaliados		Sim	Não	P	NA	
Justificativa	O estudo proposto apresenta pertinência e valor científico	X				
	Objeto de estudo está bem delineado	X				
Objetivo(s)	Apresentam clareza e compatibilidade com a proposta	X				
Material e Métodos	Atende ao(s) objetivo(s) proposto(s)	X				
	Informa	Tipo de estudo	X			
		Procedimentos que serão utilizados	X			
		Número de participantes	X			
		Justificativa de participação em grupos vulneráveis				X
		Critérios de inclusão e exclusão	X			
		Recrutamento	X			
		Coleta de dados	X			
		Tipo de análise	X			
Cuidados Éticos	X					
Revisão da literatura	Atuais e sustentam o(s) objetivo(S) do estudo	X				
Resultados	Informa os possíveis impactos e benefícios	X				
Cronograma	Agenda as diversas etapas de pesquisa	X				
	Informa que a coleta de dados ocorrerá após aprovação do projeto pelo comitê	X				
Orçamento	Lista a relação detalhada dos custos da pesquisa	X				
	Apresenta o responsável pelo financiamento	X				
Referências	Segue uma normatização	X				
Instrumento de coleta de dados	Preserva o sujeito de constrangimento	X				
	Apresenta pertinência com o(s) objetivo(s) proposto(s).	X				
Termo de dispensa de TCLE	Solicita dispensa	X				
Termo de assentimento	Apresenta o termo em caso de participação de menores				X	
TCLE	Está em linguagem adequada, clara para compreensão do sujeito				X	



UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
 PRO-REITORIA DE PESQUISA
 COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP/UFJF
 36036900- JUIZ DE FORA - MG - BRASIL

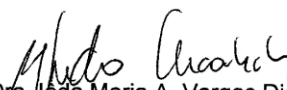
	Apresenta justificativa e objetivos				X
	Descreve suficientemente os procedimentos				X
	Apresenta campo para a identificação dos sujeitos				X
	Informa que uma das vias do TCLE deverá ser entregue ao sujeito				X
	Assegura liberdade do sujeito recusar ou retirar o consentimento sem penalidades				X
	Garante sigilo e anonimato				X
Explicita	Riscos e desconfortos esperados				X
	Ressarcimento de despesas				X
	Indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa				X
	Forma de contato com o pesquisador				X
	Forma de contato com o CEP				X
	Como será o descarte de material coletado (no caso de material biológico)				X
	O arquivamento do material coletado pelo período mínimo de 5 anos				X
	Pesquisador (es)	Apresentam titulação e experiência compatível com o projeto de pesquisa	X		
Apresenta comprovante do Currículo Lattes do pesquisador principal e dos demais participantes.		X			
Documentos	Carta de Encaminhamento à Coordenação do CEP	X			
	Folha de Rosto preenchida	X			
	Projeto de pesquisa, redigido conforme Modelo de Apresentação de Projeto de Pesquisa padronizado pela Pró-Reitoria de Pesquisa (PROPESQ)	X			
	Declaração de infraestrutura e de concordância com a realização da pesquisa, assinada pelo responsável pelo setor/serviço onde será realizada a pesquisa	X			

P= parcialmente

NA=Não se aplica

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa – CEP/UFJF, de acordo com as atribuições definidas na Res. CNS 196/96, manifesta-se pela aprovação do protocolo de pesquisa proposto, devendo o pesquisador entregar o relatório no final da pesquisa.

Situação: Projeto Aprovado
 Juiz de Fora, 15 de Dezembro de 2011


 Prof. Dra. Ieda Maria A. Vargas Dias
 Coordenadora – CEP/UFJF

RECEBI
DATA: ___/___/2011
ASS: _____

ANEXO 2 – TRABALHO APRESENTADO NO 10º CONGRESSO MINEIRO DE NEFROLOGIA



INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS POTENCIAIS EM INDIVÍDUOS COM DOENÇA RENAL CRÔNICA



Alessandra Batista Marquito, Fernando Colugnati, Natália Maria da Silva Fernandes, Rogério Baumgratz de Paula.

NIEPEN Núcleo Interdisciplinar de Estudos e Pesquisas em Nefrologia / Universidade Federal de Juiz de Fora – MG

CONTATO: alemarkito@yahoo.com.br

INTRODUÇÃO

Indivíduos com doença renal crônica (DRC) utilizam diversas classes de medicamentos e, conseqüentemente, constituem grupo de risco para problemas relacionados ao uso de medicamentos (PRM), incluindo a interação medicamentosa (IM).

OBJETIVO

Identificar potenciais interações entre medicamentos prescritos a renais crônicos em tratamento conservador, e fatores associados a sua ocorrência.

MATERIAIS E MÉTODOS

Estudo observacional transversal que incluiu a análise de 558 prescrições de pacientes com DRC atendidos no ambulatório do CENTRO HIPERDIA/ NIEPEN/ UFJF, entre janeiro a dezembro de 2011. Foram incluídos indivíduos com idade superior a 18 anos, que utilizavam 2 ou mais medicamentos na sua última consulta. O potencial interativo dos medicamentos foi traçado tendo como suporte a base de dados MICROMEDEX®. Variáveis demográficas e clínicas foram estudadas. A análise de regressão logística foi aplicada, sendo adotado nível de significância de 5%.

RESULTADOS

Houve predomínio de indivíduos do sexo masculino (54,7%), idosos (69,4%), no estágio 3 da DRC (47,5%), com sobrepeso e obesos (66,7%). As comorbidades mais prevalentes foram a hipertensão arterial sistêmica (68,5%) e o diabetes mellitus (31,9%). IMs potenciais foram detectadas em 74,9% das prescrições. De um total de 1364 IMs detectadas, 229 (16,8%) foram de gravidade maior e 5 (0,4%) contraindicadas, com necessidade de intervenção imediata. Interações de gravidade moderada ou menor foram identificadas respectivamente em 1049 (76,9%) e 81 (5,9%) das prescrições (figura 1). Observou-se que a probabilidade de ocorrência de uma IM aumentou em 2,5 vezes para cada medicamento adicional (IC= 2,18-3,03), figura 2. Obesidade, diabetes, hipertensão e estágio avançado da DRC foram fatores de risco fortemente associados para ocorrência de IM (tabela 1).

FIGURA 1 - Distribuição das interações medicamentosas, segundo sua gravidade.

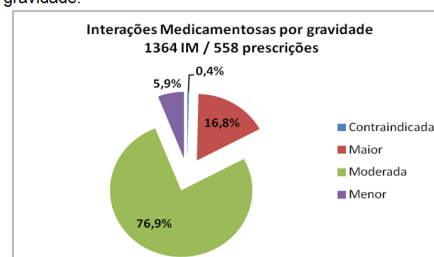


FIGURA 2 - Probabilidade de interação em função do número de medicamentos, gerada a partir de modelo logístico. OR= 2.57 (2.18; 3.03) (para cada medicamento adicional, a chance de interação aumenta em 2.5 vezes)

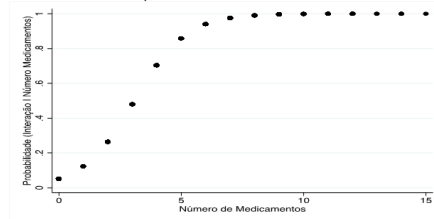


TABELA 1 -Regressão logística multivariada: Análise dos fatores de risco dos renais crônicos associados às interações medicamentosas potenciais.

FATORES	p value	OR (IC 95%)
Idade		
< ou igual a 39	0,064	Ref
40 a 59	0,907	0,94 (0,38 – 2,36)
> ou igual a 60	0,253	1,65 (0,69 – 3,94)
Estágio da Doença Renal Crônica		
1 e 2	0,000	Ref
3a	0,001	3,12 (1,61 – 6,05)
3b	0,001	2,75 (1,51 – 5,02)
4	0,000	3,67 (1,97 – 6,83)
5	0,003	4,74 (1,68 – 13,30)
Índice de massa corporal		
Baixo Peso e Eutrofia	0,004	Ref
Sobrepeso	0,337	1,27 (0,77 – 2,10)
Obesidade	0,001	2,58 (1,46 – 4,54)
Diabetes mellitus	0,018	1,95 (1,12 – 3,41)
Hipertensão Arterial Sistêmica	0,013	1,80 (1,13 – 2,87)
Insuficiência Cardíaca Congestiva	0,173	2,81 (0,63 – 12,47)

CONCLUSÃO

A associação de medicamentos em indivíduos com DRC relacionou-se com alta prevalência de IMs potencialmente graves nos estágios avançados da doença.

Data: 29/05 a 01/06 de 2013.

Local: Belo Horizonte – MG

Site: <http://www.congressomineironefro2013.com.br/>