



UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAPÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

URIEL DAVI DE ALMEIDA E SILVA

AVALIAÇÃO DOS RISCOS ASSOCIADOS À FARMACOTERAPIA E O IMPACTO
DO SEGUIMENTO FARMACOTERAPÊUTICO DE PACIENTES RENAIIS
CRÔNICOS DO ESTADO DO AMAPÁ

Macapá
2017

URIEL DAVI DE ALMEIDA E SILVA

**AVALIAÇÃO DOS RISCOS ASSOCIADOS À FARMACOTERAPIA E O IMPACTO
DO SEGUIMENTO FARMACOTERAPÊUTICO DE PACIENTES RENAIIS
CRÔNICOS DO ESTADO DO AMAPÁ**

Trabalho de Dissertação apresentado ao
colegiado do Programa de Pós-Graduação em
Ciências Farmacêuticas da Universidade
Federal do Amapá – UNIFAP, como requisito
à obtenção do título de Mestre em Ciências
Farmacêuticas.

Orientador: Prof. Dr. Francisco Fábio Oliveira
de Sousa

Macapá
2017

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Biblioteca Central da Universidade Federal do Amapá

615.7

S586a Silva, Uriel Davi de Almeida e.

Avaliação dos riscos associados à farmacoterapia e impacto do seguimento farmacoterapêutico de pacientes renais crônicos do Estado do Amapá / Uriel Davi de Almeida e Silva; orientador, Francisco Fábio Oliveira de Sousa. – Macapá, 2017.

73 f.

Dissertação (Mestrado) – Fundação Universidade Federal do Amapá, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas.

1. Rins – Doenças. 2. Insuficiência renal crônica. 3. Hemodiálise – Pacientes. 4. Medicamentos – Paciente. I. Carvalho, Sousa, Francisco Fábio Oliveira, orientador. II. Fundação Universidade Federal do Amapá. III. Título.

URIEL DAVI DE ALMEIDA E SILVA

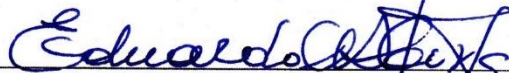
**AVALIAÇÃO DOS RISCOS ASSOCIADOS À FARMACOTERAPIA E O IMPACTO
DO SEGUIMENTO FARMACOTERAPÊUTICO DE PACIENTES RENAIIS
CRÔNICOS DO ESTADO DO AMAPÁ**

Trabalho de Dissertação apresentado ao
colegiado do Programa de Pós-Graduação em
Ciências Farmacêuticas da Universidade
Federal do Amapá – UNIFAP, como requisito
à obtenção do título de Mestre em Ciências
Farmacêuticas.

Aprovado em: 05/05/2017



Presidente: Prof^a Dr. Francisco Fábio Oliveira de Sousa
Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas – UNIFAP



Examinador Titular 1: Prof. Dr. Eduardo Augusto da Silva Costa
Faculdade de Medicina – UFPA



Examinador Titular 2: Prof^a Dra. Alessandra Azevedo do Nascimento
Colegiado de Farmácia – UNIFAP

Dedico este trabalho à minha mãe por todo o apoio e amor incondicional desde a minha infância, e aos pacientes da Unidade de Nefrologia do Hospital de Clínicas Alberto Lima.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a Deus por me dar forças e não me fazer desistir deste sonho de seguir a carreira acadêmica sem desvincular-me da prática clínica e farmacêutica.

Agradeço à toda a minha família, por parte de pai, mãe e padrasto. Em especial às minhas avós Elza Lima e Zuleide Façanha, e principalmente à minha mãe, por sempre me apoiar e cobrar o melhor de mim, fazendo com que eu, conseqüentemente, também fizesse sempre o melhor que pude; e aos meus “bebês”, Júlia Façanha, Nina Flor e Isabela Muniz.

Agradeço a todos os meus amigos. Não vou citar o nome de todos, pois sei que esqueceria algum de vocês. Esta falha estaria totalmente ligada à minha cabeça, não ao meu coração. De maneira geral, agradeço aos meus amigos da época do Atual, em especial aos amigos carinhosamente intitulados por nós mesmos de “Najas”. Aos amigos que fiz no Taekwondo, no LACEN-AP e na UNIFAP. Neste caso, gostaria de citar meu amigo Antônio Bitencourt, que foi meu fiel escudeiro, tanto em momentos alegres, quanto em ouvir minhas reclamações, e me ajudar a superá-las. Por fim, agradeço ao casal de amigos Ivo Pinto e Bianca Albuquerque, meus companheiros das mais diversas horas, e principalmente, por me darem meu primeiro sobrinho, Davi Henrique, que tenho um carinho e amor muito grande.

Agradeço ao meu orientador, Prof. Dr. Fábio Oliveira, por acreditar em meu potencial e apoiar a ideia de fazer um trabalho na área da Farmácia Clínica e Farmacoe epidemiologia.

Agradeço à mais nova farmacêutica Julianne Silva, que me acompanhou durante todo o trabalho, e às Professoras Carolina Miranda e Mayara Teles, que estiveram ao meu lado desde a idealização deste projeto. O meu muito obrigado por todas as ideias, incentivo e ajuda. Sem vocês três eu não haveria chegado até aqui.

Agradeço principalmente à toda a equipe da Nefrologia. À Dra. Emília, por autorizar a realização do trabalho e ao Dr. João de Barros, por auxiliar em todas as intervenções e por sempre ser muito solícito em todas as minhas dúvidas, por mais simples que fossem. Obrigado a todos os enfermeiros, técnicos de enfermagem, em especial Marilda Façanha, e aos técnicos administrativos que sempre estiveram dispostos a contribuir com a pesquisa.

Por fim, agradeço ao Programa de Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas da UNIFAP, à CAPES pela concessão da bolsa no início do curso de mestrado, à FAPEAP pelo auxílio financeiro recebido por meio do Programa de Pesquisa para o SUS/FAPEP/MS-DECIT/CNPq/SESA-AP Processo 250.203.100/2016 e a UNIFAP por meio do auxílio financeiro recebido através do Programa institucional de bolsas e auxílios à extensão universitária – PIBEX/DEX/PROEAC Edital N° 031/2015.

“Não faça da montanha sua inimiga. Saia, e em vez disso, chegue lá em cima. [...] Algumas coisas você se livra para poder viver. [...] Eu sei que você está sangrando, mas você vai ficar bem. Segure-se em seu coração, você vai se manter seguro.”
Florence Welch

RESUMO

A Doença Renal Crônica (DRC) é caracterizada pela perda lenta, progressiva e irreversível das funções renais, podendo resultar em processos adaptativos que, até certo ponto, mantêm o paciente assintomático. Quando a função renal é reduzida a menos de 10-15%, torna-se necessário o uso de métodos substitutivos de tratamento, como a hemodiálise. Diante disso, o objetivo deste trabalho foi avaliar os riscos associados a farmacoterapia e realizar um estudo piloto de implantação do serviço de atenção farmacêutica na Unidade de Nefrologia do Amapá, única clínica de hemodiálise disponível pelo Sistema Único de Saúde no estado. Para a avaliação dos riscos associados a medicamentos, foram entrevistados 156 pacientes em diálise, traçando seu perfil sociodemográfico e identificando Medicamentos Potencialmente Inapropriados (MPIs) e potenciais interações medicamentosas. Observou-se que a 64,74% dos pacientes era do sexo masculino. A comorbidade mais relatada foi a Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) reportada por 96,95% dos entrevistados. O consumo de medicamentos entre mulheres foi maior, com média de $4,25 \pm 3,16$. Observou-se associação positiva entre o número de medicamentos utilizados e a presença de medicamentos com risco potencial para a clínica e a presença de potenciais interações medicamentosas. A prevalência de riscos esteve relacionada à presença de hipertensão. Posteriormente, foram selecionados 16 pacientes para participar do estudo piloto de implantação do serviço de Atenção Farmacêutica, utilizando o método *Pharmacist's Work-up of Drug Therapy*. Foram identificados 86 Problemas Relacionados a Medicamentos (PRMs) durante o período de seguimento, sobretudo os relacionados a não adesão terapêutica. As intervenções foram em sua maioria relativas ao monitoramento e ao ajuste posológico e foram consideradas significantes em relação ao seu impacto na terapia. Ao final do seguimento observou-se melhoria na pressão arterial e dosagem de hemoglobina, os quais são chaves no controle da progressão da doença e seus agravos. Conclui-se que a avaliação de riscos associados a medicamentos é uma importante ferramenta no cuidado ao paciente para o desenvolvimento de estratégias de prevenção de PRMs, dando suporte para a condução da Atenção Farmacêutica. A implementação deste serviço seria capaz de contribuir para a prevenção e resolução de PRMs, melhoria de parâmetros clínicos e laboratoriais, colaborando para a recuperação da saúde dos pacientes nefropatas.

Palavras-chave: Atenção Farmacêutica. Avaliação de riscos. Doença Renal Crônica. Hemodiálise. Nefrologia.

ABSTRACT

Chronic Kidney Disease (CKD) is characterized by slow, progressive and irreversible loss of renal functions, which may result in adaptive processes that keep the patient asymptomatic. For patients who maintain at least 10-15% of normal renal function, treatment is performed with medications and appropriate diet. When renal function is further reduced, it is necessary to use other treatment methods, such as hemodialysis. Therefore, the objective of this study was to evaluate the risks associated with medications and to conduct a pilot study of the implementation of the pharmaceutical care service at the Nephrology Unit of Amapá, the only hemodialysis clinic available through the Unified Health System in the state. One-hundred fifty-six patients on dialysis were interviewed to assess the risks associated with medications, outlining their sociodemographic profile and identifying Potentially Inappropriate Medications (MPIs) and potential drug interactions. It was observed that the majority of the patients were male and hypertensive. The consumption of drugs among women was higher. There was a positive association between the number of drugs used and the presence of drugs with potential risk to the clinic and the presence of potential drug interactions. The prevalence of risks was related to the presence of hypertension. Subsequently, 16 patients were selected to participate in the pilot study of implementation of the Pharmaceutical Care service, using the Pharmacist's Work-up of Drug Therapy method. Eighty-six Drug-Related Problems (DRPs) were identified during the follow-up period (seven months), especially those related to non-compliance. The interventions were mostly related to monitoring and dosage adjustment and were considered significant to their impact on therapy. At the end of follow-up, an improvement was observed in blood pressure and hemoglobin dosage, which are essential in the control of hypertension and CKD. It is concluded that the assessment of risks related to drugs is an important tool in the care of patients to develop risk prevention strategies and to support the conduct of Pharmaceutical Care. The implementation of this service was able to contribute to the prevention and resolution of DRPs, improvement of clinical and laboratory parameters, helping to recover the health of patients with nephropathy.

Key words: Chronic Kidney Disease. Dialysis. Nephrology. Pharmaceutical Care. Risk Assessment.

LISTA DE ABREVIATURAS

ACE/ECA	<i>Angiotensin-Converting Enzyme</i> /Enzima Conversora da Angiotensina
ADH	<i>Antidiuretic Hormone</i> /Hormônio antidiurético
ADR/RAM	<i>Adverse Drug Reactions</i> /Reação Adversa a Medicamento
ARB/BRA	<i>Angiotensin Receptor Blockers</i> /Bloqueadores dos Receptores da Angiotensina
CAAE	Certificado de Apresentação de Apreciação Ética
CEAF	Componente Especializado da Assistência Farmacêutica
CKD/DRC	<i>Chronic Kidney Disease</i> /Doença Renal Crônica
DM	Diabetes Mellitus
DRP/PRM	<i>Drug Related Problem</i> /Problema Relacionado a Medicamento
GFR/TFG	<i>Glomerular filtration rate</i> /Taxa de Filtração Glomerular
HAS/SAH	Hipertensão Arterial Sistêmica/ <i>Systemic Arterial Hypertension</i>
HCAL	Hospital de Clínicas Dr. Alberto Lima
IBD	Inquérito Brasileiro de Diálise
MIP/PID	Medicamento Potencialmente Inapropriado/ <i>Potentially inappropriate drugs</i>
PAD	Pressão Arterial Diastólica
PAS	Pressão Arterial Sistólica
PCDT	Protocolo Clínico de Diretrizes Terapêuticas
RAAS	<i>Renin-angiotensin-aldosterone system</i> /Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona
RENAME	Relação Nacional de Medicamentos Essenciais
SIADH	<i>Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion</i>
SBN	Sociedade Brasileira de Nefrologia
SUS	Sistema Único de Saúde
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	10
1.1	DEFINIÇÕES E CLASSIFICAÇÕES DAS DOENÇAS RENAIS.....	10
1.2	EPIDEMIOLOGIA DA DOENÇA RENAL CRÔNICA.....	12
1.3	MEDICAMENTOS POTENCIALMENTE INAPROPRIADOS E CRITÉRIOS DE <i>BEERS</i>	12
1.4	O CUIDADO FARMACÊUTICO NA DRC.....	13
1.5	O SERVIÇO DE NEFROLOGIA NO ESTADO DO AMAPÁ.....	15
2	OBJETIVOS.....	17
2.1	OBJETIVO GERAL.....	17
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	17
	CAPÍTULO 1 – PHARMACOTHERAPEUTIC RISK ASSESSMENT IN CHRONIC KIDNEY DISEASE PATIENTS UNDER DIALYSIS.....	18
	CAPÍTULO 2 - IMPLANTAÇÃO DE UM SERVIÇO DE ATENÇÃO FARMACÊUTICA EM UMA UNIDADE DE NEFROLOGIA: UM ESTUDO PILOTO.....	34
3	CONCLUSÕES.....	55
	REFERÊNCIAS.....	57
	APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	61
	APÊNDICE B – PLANO DE SEGUIMENTO FARMACOTERAPÊUTICO.	64
	ANEXO A – NORMAS PARA SUBMISSÃO À REVISTA <i>Pharmacoepidemiology and Drug Safety</i>	69

1 INTRODUÇÃO

1.1 DEFINIÇÕES E CLASSIFICAÇÕES DAS DOENÇAS RENAI

Os rins desempenham importante papel fisiológico no corpo humano sendo responsáveis por regular o volume do líquido extracelular, pressão sanguínea e osmolaridade; manter o balanço iônico; regular o pH; excretar resíduos e substâncias estranhas; além de participar de vias endócrinas através da produção de hormônios como a eritropoietina, que regula a síntese de eritrócitos, e a enzima renina, que regula a produção dos hormônios envolvidos no balanço do sódio e na homeostase da pressão sanguínea. (SILVERTHORN, 2010). Quando há qualquer tipo de dano renal suas funções são comprometidas, podendo resultar em problemas graves à saúde do paciente, sendo esta condição conhecida como Insuficiência Renal e pode ser Aguda ou Crônica.

Segundo a Sociedade Brasileira de Nefrologia (2017), a Doença Renal Aguda é caracterizada por uma rápida redução na função dos rins, mantendo-se por períodos variáveis e resultando na inabilidade dos rins em exercerem suas funções básicas. Nestes casos, a insuficiência renal pode ser reversível de acordo com o tratamento empregado.

A Doença Renal Crônica (DRC), por sua vez, é a perda lenta, progressiva e irreversível das funções renais, que por este motivo, pode resultar em processos adaptativos que, até um certo ponto, mantêm o paciente assintomático. Em média, até a perda de 50% da função renal, os pacientes permanecem sem apresentar sintomas significativos, e a partir de então, desenvolvem sintomas que não incomodam tanto, como anemia leve, hipertensão, edema dos olhos e pés, e mudanças nos hábitos de urinar e no aspecto da urina, podendo apresentar-se muito clara, sanguinolenta ou escura (SBN, 2017).

Pode-se tratar os pacientes apenas com medicamentos e dieta desde que os rins mantenham pelo menos de 10 a 15% de suas funções. Quando a função renal se reduz abaixo desses valores, é necessário o uso de outros métodos de tratamento da insuficiência renal como a hemodiálise, diálise peritoneal ou transplante renal (SBN, 2017).

O órgão americano *National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* classificou, em 2002, a Doença Renal Crônica (DRC) em cinco estágios, definidos pela combinação do índice de função renal, Taxa de Filtração Glomerular (TFG) e dos marcadores de danos nos rins. Os estágios 3-5 eram definidos pela TFG abaixo de 60 mL/min/1,73 m² com ou sem indícios de marcadores de danos renais em pelo menos duas ocasiões diferentes, separadas por um período mínimo de 90 dias. Os estágios 1 e 2 eram

definidos pela presença de marcadores de dano renal, incluindo a albuminúria, anormalidades no sedimento urinário e/ou eletrolíticas e outras anomalias causadas por distúrbios tubulares detectadas por histologia, alterações estruturais detectadas por imagem e história de transplante renal (NICE, 2015).

Em 2013, o guia *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO), utilizado como norteador para a avaliação, manejo e tratamento de pacientes renais crônicos mundialmente, adotou certas mudanças na classificação da DRC, considerando uma subdivisão do estágio 3 em 3a (TFG 45–59 mL/min/1.73 m²) e 3b (30–44 mL/min/1.73 m²); e adoção da divisão em três estágios de proteinúria a microalbuminúria sendo abaixo de 3mg/mmol; entre 3-30 mg/mmol e acima de 30 mg/mml a fim de delinear o aumento no risco de resultados negativos da doença renal (KDIGO, 2013; NICE, 2015). As classificações da DRC de acordo com a KDIGO estão descritas nas tabelas 1 e 2.

Tabela 1 – Categorias da DRC segundo a TFG

Categoria de TFG	TFG (mL/min/1,73 m²)	Condições
G1	≥ 90	Normal ou alta
G2	60-89	Levemente diminuída*
G3a	45-59	Ligeira a moderadamente diminuída
G3b	30-44	Moderada a gravemente diminuída
G4	15-29	Gravemente diminuída
G5	< 15	Falência renal

Abreviações: DRC: Doença Renal Crônica, TFG: Taxa de Filtração Glomerular

*Em relação aos níveis adultos normais

Na ausência de evidência de danos nos rins, os estágios G1 e G2 não cumprem os critérios para definição de DRC

Fonte: KDIGO, 2013

Tabela 2 – Categorias de albuminúria na DRC

Categoria Microalbuminúria	Microalbuminúria (mg/mmol)	Condições
A1	<3	Normal a ligeiramente aumentada
A2	3-30	Moderadamente aumentada*
A3	>30	Gravemente aumentada**

Abreviações: DRC: Doença Renal Crônica

*Em relação aos níveis adultos normais

**Incluindo síndrome nefrótica (Microalbuminúria normalmente >220mg/mmol)

Fonte: KDIGO, 2013

1.2 EPIDEMIOLOGIA DA DOENÇA RENAL CRÔNICA

Em revisão dirigida por Levey e Coresh (2012), afirma-se que a prevalência e incidência da DRC pode variar mundialmente devido às diferenças nas taxas de doenças subjacentes e disponibilidade de tratamento pelo governo. A incidência na maior parte dos países é próxima a 200 casos por milhão de habitantes por ano. Nos Estados Unidos, Taiwan e algumas regiões do México, esse número pode chegar a 400 casos por milhão de habitantes. O número de casos vem se tornando cada vez maior em indivíduos mais velhos, na qual a diálise é o principal método de tratamento na maioria dos países. Tal fato pode estar associado ao aumento da expectativa de vida em todo o mundo e consequentemente o desenvolvimento de doenças crônicas nos indivíduos.

Com sobrevida média de 3 a 5 anos, a prevalência é cerca de 1.800 casos por milhão nos EUA. No Japão e Taiwan, a alta sobrevivência relaciona-se à elevada prevalência de aproximadamente 2.400 casos por milhão. A DM e a HAS são as principais causas de insuficiência renal na maioria dos países, sendo responsáveis por 40% ou mais dos novos pacientes, resultando num aumento da incidência em todo o mundo, sobretudo em indivíduos idosos (KEPLER, 2010).

No Brasil, os dados referentes aos portadores de DRC estão em sua maioria relacionados à divulgação anual do Inquérito Brasileiro de Diálise (IBD) pela Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN). No entanto, estes dados dependem da colaboração das mais de 700 unidades de diálise crônica cadastradas na SBN. O inquérito mais recentemente divulgado, dispõe dos dados relativos ao ano de 2014, e contou com a resposta de apenas 43,6%% das unidades cadastradas, totalizando 48.834 pacientes (SESSO et al., 2016).

Calcula-se, porém, que existam, no total, 112.004 pacientes em tratamento dialítico até o ano de 2014, tendo o Sistema Único de Saúde (SUS) como fonte pagadora em 85% dos casos. Ainda de acordo com o IBD 2014, 58% dos pacientes são do sexo masculino e os principais diagnósticos de base da DRC são a HAS (35% dos casos) e DM (29% dos casos). As estimativas do IBD 2014 indicam um aumento anual de até 5% no número de pacientes em tratamento entre 2011 e 2014 (SESSO et al., 2016)

1.3 MEDICAMENTOS POTENCIALMENTE INAPROPRIADOS E CRITÉRIOS DE *BEERS*

Entende-se por Medicamentos Potencialmente Inapropriados (MPIs) aqueles em que os riscos e custos sobrepõem os potenciais benefícios de seu uso (O'MAHONY e GALLAGHER,

2008). A prevalência do uso destes medicamentos por idosos varia de 5,2% a 50,3% (MUHLACK et al., 2017) e apresenta grande importância, uma vez que esta população está exposta a doenças crônicas, uso de múltiplas drogas, além de alterações fisiológicas, farmacocinéticas e farmacodinâmicas, predispondo e aumentando o risco de Reações Adversas a Medicamentos (RAMs) (MCLEAN e LE COUTEUR, 2004).

Devido ao alto risco de polimedicação em idosos, e a consequente exposição de MPIs em idosos, considerando as alterações fisiológicas ou decorrentes de doenças crônicas, a Associação Americana de Geriatria elaborou em 2008 os “Critérios de *Beers*”, com o objetivo de guiar e auxiliar na prescrição e utilização destes medicamentos em adultos acima de 65 anos.

Em 2015, uma nova atualização foi divulgada, contendo, desta vez, não somente informações acerca de medicamentos que devem ser evitados em idosos, mas também possíveis interações medicamentosas de risco, bem como medicamentos que devem ser evitados ou ter sua dose ajustada em indivíduos com comprometimento renal (AMERICAN GERIATRICS SOCIETY, 2015).

O uso de MPIs e de medicamentos presentes nos Critérios de *Beers* está associado ao maior risco de hospitalização, maiores gastos com hospitalização e maiores riscos de mortalidade (HUBER et al., 2013; REICH et al., 2014; RAKESH et al., 2017)

1.4 O CUIDADO FARMACÊUTICO NA DRC

O primeiro conceito de Atenção Farmacêutica data da década de 90, quando Hepler e Strand (1990) definiram o termo *Pharmaceutical Care*¹ como “a provisão responsável de tratamento farmacológico com o propósito de alcançar resultados terapêuticos concretos que melhorem a qualidade de vida do paciente” (HEPLER e STRAND, 1990, p. 42).

Com o avançar dos anos, o conceito de Atenção Farmacêutica passou a abranger um conceito mais humanístico, sendo definido pelo Consenso Brasileiro de Atenção Farmacêutica (2002, p. 16) como:

Um modelo de prática farmacêutica, desenvolvida no contexto da Assistência Farmacêutica. Compreende atitudes, valores éticos, comportamentos, habilidades, compromissos e responsabilidades na prevenção de doenças, promoção e recuperação da saúde, de forma integrada à equipe de saúde. É a interação direta do farmacêutico com o usuário, visando uma farmacoterapia racional e a obtenção de resultados definidos e mensuráveis, voltados para a melhoria da qualidade de vida.

¹ “The responsible provision of drug therapy for the purpose of achieving definite outcomes that improve a patient’s quality of life”.

Esta interação também deve envolver as concepções dos seus sujeitos, respeitadas as suas especificidades biopsicossociais, sob a ótica da integralidade das ações de saúde.

O seguimento farmacoterapêutico é um componente da Atenção Farmacêutica e configura um processo no qual o farmacêutico se responsabiliza pelas necessidades do usuário relacionadas ao medicamento, por meio da detecção, prevenção e resolução de PRMs, de forma sistemática, contínua e documentada, com o objetivo de alcançar resultados definidos, buscando a melhoria da qualidade de vida do usuário (CONSENSO BRASILEIRO DE ATENÇÃO FARMACÊUTICA, 2002).

Segundo o Terceiro Consenso de Granada (2007), Problemas Relacionados a Medicamentos (PRMs), são definidos como “aquelas situações em que o processo do uso de medicamentos causa ou pode causar a aparição de um Resultado Negativo Associado a Medicamentos” (RNMs), que por sua vez são definidos como “resultados à saúde do paciente não adequados ao objetivo da farmacoterapia e associados ao uso, ou ao uso falho de medicamentos”.

Diversos estudos demonstram a proporcionalidade entre a ocorrência de PRMs e o número de medicamentos utilizados pelo paciente (VIKTIL et al., 2007; GEURTS et al., 2016). De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), o termo “Polifarmácia” ou “Polimedicação” consiste na administração de várias drogas concomitantemente ou a administração de um número excessivo de medicamentos (WHO, 2004). Montamat e Cusack (1992), por sua vez, tratam este termo como a administração de mais medicamentos do que o clinicamente indicado.

Em revisão desenvolvida por Ambiel et al. (2013), observou-se que na maioria dos estudos em Atenção Farmacêutica no Brasil resultaram no aumento da adesão à farmacoterapia, na resolução da maioria dos PRMs e no controle dos parâmetros clínicos das doenças monitoradas, promovendo a melhora do estado geral de saúde e mudanças de condutas.

O seguimento farmacoterapêutico de pacientes renais crônicos torna-se necessário, uma vez que apresentam diversas complicações, podendo inclusive acarretar em falência do órgão ou morte. Além disso, a DRC está estritamente ligada a presença de outras doenças como a HAS e DM. O bom controle da pressão arterial e da glicemia exerce importante papel na redução do risco e da progressão da nefropatia diabética, que acomete de 30% a 40% de indivíduos com DM tipo 1 e de 10% a 40% daqueles com DM tipo 2, representando a principal complicação microvascular do diabete e a maior causa de insuficiência renal em todo o mundo (MOREIRA, et al., 2008).

Dentre os principais marcadores da nefropatia diabética, incluem-se o aumento progressivo da excreção de albumina na urina e a queda da TFG, ocorrendo concomitantemente com o aumento da pressão arterial, resultando na evolução da DRC. Através da interação entre fatores genéticos, ambientais, metabólicos e hemodinâmicos, a disfunção renal relacionada ao diabetes, promove o enfraquecimento da membrana basal glomerular, a expansão da matriz mesangial, a diminuição no número de podócitos, glomeruloesclerose e fibrose tubulointersticial (COOPER, 1998; MOREIRA et al., 2008).

A HAS é considerada o fator de risco mais importante sobre o processo de lesão renal, em populações diabéticas ou não. O descontrole dos níveis pressóricos altera a hemodinâmica glomerular e ainda induz outros fatores perpetuadores de lesão renal, como a ativação do sistema renina-angiotensina e o surgimento de proteinúria (BIDANI, GRIFFIN, 2004; MOREIRA et al., 2008).

O acompanhamento de pacientes renais já é realizado em diversos estados do país, sejam em pacientes submetidos à hemodiálise ou pós-transplantados (MARTINS; et al., 2013). O seguimento farmacoterapêutico nestes casos tem apresentado resultados satisfatórios (ABURUZ; et al., 2013; BELAICHE, et al., 2012; DASHTI-KHAVIDAKI, 2013; NEEMAN, 2017), uma vez que tais pacientes apresentam dificuldade na adesão a terapia, além de necessitar de um cuidado especial no manejo clínico de diversos medicamentos devido à atividade renal estar comprometida, necessitando de um restrito ajuste posológico.

As intervenções farmacêuticas contribuem substancialmente para a prevenção e resolução dos PRMs, bem como para a melhora da qualidade de vida em pacientes portadores de DRC. Estudos demonstram que o alto número de PRMs potenciais indicam para a necessidade urgente do serviço de Atenção Farmacêutica e Farmácia Clínica voltados para estes pacientes (ABURUZ et al., 2013; STEMER e LEMMENS-GRUBER, 2011; ZHU, FOX e CHAN, 2014).

1.5 O SERVIÇO DE NEFROLOGIA NO ESTADO DO AMAPÁ

Atualmente no estado do Amapá, cerca de 260 pacientes renais crônicos realizam hemodiálise no Hospital das Clínicas Alberto Lima (HCAL) situado na cidade de Macapá. O hospital não conta com ambulatório de nefrologia e nenhum tipo de assistência ou acompanhamento farmacoterapêutico específico. Paralelamente, não há registro na Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN) de centrais de transplante de rim no estado do Amapá, o que

obriga aos pacientes procurarem este tipo de procedimento em outros estados, o que acarreta em gastos elevados tanto para o paciente, quanto ao Sistema Único de Saúde (SUS).

A avaliação do perfil de utilização de medicamentos e os riscos associados a estes, bem como a implementação de um serviço de atenção farmacêutica, podem contribuir para uma melhor evolução clínica destes pacientes, uma vez que estes pacientes poderiam ser acompanhados pelo farmacêutico clínico, inserido na equipe multidisciplinar, cujos conhecimentos e habilidades seriam aproveitados de modo criterioso na investigação e resolução dos PRMs detectados.

A cidade de Macapá possui 7 hospitais entre públicos e privados, nos quais não existe qualquer registro de acompanhamento farmacoterapêutico a pacientes renais. O acompanhamento e monitoramento do tratamento destes pacientes podem apresentar vários benefícios, uma vez que podem aprimorar o tratamento farmacoterapêutico sob diversos aspectos, quer seja pela redução do aparecimento de reações adversas e toxicidade ou pela redução de gastos por parte do paciente e/ou do sistema público de saúde.

Diante do exposto, destaca-se a importância deste estudo, a fim de conhecer o perfil de utilização de medicamentos por pacientes renais crônicos no município de Macapá, detectar os riscos relacionados, assim como realizar intervenções que possam solucionar os problemas relacionados a farmacoterapia, otimizando o resultado terapêutico, e dando respaldo a implantação do serviço de atenção farmacêutica na rotina hospitalar e ambulatorial para lograr uma terapêutica racional, efetiva e segura aos pacientes renais.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar os riscos associados a medicamentos e o impacto do monitoramento farmacoterapêutico em pacientes renais crônicos sob tratamento dialítico.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Caracterizar o perfil sociodemográfico dos pacientes em hemodiálise no estado do Amapá;
- Conhecer o perfil de utilização de medicamentos da unidade de nefrologia;
- Destacar os riscos potenciais associados à farmacoterapia destes pacientes;
- Implantar e avaliar o impacto inicial de um serviço de Atenção Farmacêutica na Unidade de Nefrologia do Hospital de Clínicas Alberto Lima;

CAPÍTULO 1 – PHARMACOTHERAPEUTIC RISK ASSESSMENT IN CHRONIC KIDNEY DISEASE PATIENTS UNDER DIALYSIS

Artigo submetido à revista: *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*.

Manuscript ID: PDS-17-0148

PHARMACOTHERAPEUTIC RISK ASSESSMENT IN CHRONIC KIDNEY DISEASE PATIENTS UNDER DIALYSIS

ABSTRACT

Purpose: The present study aimed to evaluate the risks associated to the pharmacotherapy according to the occurrence of potential drug-related problems (DRPs) in chronic kidney diseased patients.

Methods: One hundred fifty-six chronic kidney diseased dialysis patients of the Nephrology Unit belonging to “Alberto Lima” Clinical Hospital in Macapá - Brazil have been enrolled. Patients were evaluated as to sex, age, presence of comorbidities, number of used labeled and herbal drugs, and knowledge on chronic kidney disease (CKD). Potential DRPs were classified into potentially inappropriate drugs (PIDs) for clinical practice, PIDs for age based on Beers Criteria, and potential drug interactions.

Results: Most patients were male (64.74%). Hypertension was the most frequent comorbidity. The prevalence of medicine consumption was higher in women compared to men (3.74 ± 2.92 and 2.66 ± 2.17 , respectively, in terms of means $\pm$ SD). Among the 475 used labeled drugs, 27.79% of them were considered PIDs for clinical practice and 55.56% elderly patients used PIDs age cautioned. Seventy-five potential drug-drug interactions have been detected, most of them with moderate severity. A positive association between the number of used drugs and the occurrence of PIDs for clinical practice and potential drug interactions has been observed. The occurrence of DRPs has also been related to hypertension prevalence.

Conclusions: Hypertension was positively related to the occurrence of potential DRPs in dialysis patients, probably due to the high prevalence and requirement for polypharmacy and as a result, to adverse drug reactions and drug interactions.

Keywords: Risk assessment. Dialysis. Chronic Kidney Disease. Drug Utilization.

INTRODUCTION

Chronic kidney disease (CKD) has been currently considered a serious public health problem due to its high prevalence and close relation to chronic diseases with high prevalence worldwide such as systemic arterial hypertension (SAH) and diabetes mellitus. According to the Brazilian Dialysis Enquiry¹, the number of dialysis patients has been estimated at 112,004 until 2014, from which 58% were male and 66.4% aged between 19 and 64 years. Brazilian Public Health System (SUS) financially support ca. 85% patients receiving conventional hemodialysis.

Some pharmacoepidemiological studies have been carried out, but few data have been reported regarding some populations, mainly those from regions in which pharmacovigilance surveillance is not yet fully consolidated. For instance, in Amapá State, located in Easter Brazilian Amazon, no data is available concerning the regional reality and peculiarities.

Several studies have reported the possibility of occurrence of adverse drug reactions (ADRs) with the use or the prescription of potentially inappropriate drugs (PIDs)²⁻⁵, defined as drugs with risks outweighing clinical benefits, mainly when a safer or more effective therapeutic option can be used for the same condition⁶.

In 2015, the American Geriatrics Society updated Beers Criteria⁷ for the use of PIDs in in elderlies, representing one of the most consulted guidelines regarding safety of prescription drugs, including drugs to be avoided in certain diseases and/or syndromes, drugs requiring adjustment for renal function and potential drug interactions to be avoided.

Since those patients under dialysis usually require polypharmacy, showing several comorbidities and probable exposition to several risks; ethnic and cultural differences may influence the use of drugs and the epidemiological profile within population; the number of pharmacoepidemiological studies has been incipient within the Brazilian Amazon, the present study aimed to evaluate the risks associated with the pharmacotherapy in chronic kidney diseased patients under dialysis in a public hospital of the state of Amapá, Brazil.

METHODS

Study site

The present study was carried out in the Nephrology Unit belonging to “Alberto Lima” Clinical Hospital in Macapá, Brazil. Approximately 260 patients receiving hemodialysis are

currently attended at this service. This Nephrology Unit does not have an exclusive pharmacist within its clinical board team, and it represents the only hemodialysis clinic available at the Public Health System on that area, thus attending the population of Amapá (782,295)⁸ and surrounding villages of the outlying Amazon river. Prevalence of CKD within the population has been pointed lastly as 0.8%⁹.

Data collection

In this cross-sectional observational study, data regarding sex, age, schooling, knowledge on CKD, comorbidities, and used labeled and herbal drugs were collected from adult (≥ 18 years) dialysis patients between February and June 2016.

For evaluation of medication-related risks, labeled and herbal drugs used were quantified and classified as to the absolute number and assortment. Furthermore, DRPs associated with renal function have been evaluated and classified in terms of PIDs for clinical practice, presence of potential drug interactions^{10, 11}, and PIDs for patients over the age of 60 based on Beers Criteria⁷.

PIDs for clinical practice have been evaluated based on information contained in The Renal Drug Handbook¹² content. This category included drugs requiring close monitoring due to a higher probability of adverse reactions and drugs requiring adjustment of dose for renal function and/or capable of aggravating kidney dysfunction. Potential drug interactions were evaluated according to information contained in the Micromedex Solutions®¹³ database, and classified as important, moderate and minor regarding the risk of causing adverse effects.

Ethical approval

The present study was submitted and approved by the Research Ethics Committee of the Federal University of Amapá and registered with the Certificate of Presentation for Ethical Appreciation number 48531615.1.0000.0003. The patients who agreed to participate in the study gave their written informed consent.

STATISTICAL ANALYSIS

Descriptive statistics were used for presentation of age, sex, schooling, knowledge on CKD, most commonly used drugs, and potential drug interactions through the software Microsoft Excel 2016®. The other analyses were done through the software Bioestat 5.4®. The

t-test was used to evaluate the difference between the number of drugs used by men and women. The Contingency Coefficient was used to evaluate the association between the number of used drugs and the occurrence of PIDs for clinical practice and potential drug interactions. A multiple logistic regression analysis was to evaluate the relationship between the occurrence of potential DRPs and other variables. The results are expressed in terms of means $\pm$ SD.

RESULTS

Patient Profile

Among the 156 patients interviewed, 64.74% of them were men. The average age of patients was 49.85 ± 14.73 years, precisely 49.07 ± 15.97 years for women and 50.28 ± 14.08 years for men.

The big majority of the patients (83.79%) showed at least one comorbidity. The average comorbidity per patient was 1.63 ± 0.83 . However, significant differences were observed between women and men, values of which were 1.81 ± 0.96 and 1.53 ± 0.73 , respectively ($p=0.04$, t-test). SAH was the most common comorbidity in the studied population, reported by 96.95% patients with chronic disease associated. The distribution of SAH and other comorbidities is shown in Figure 1.

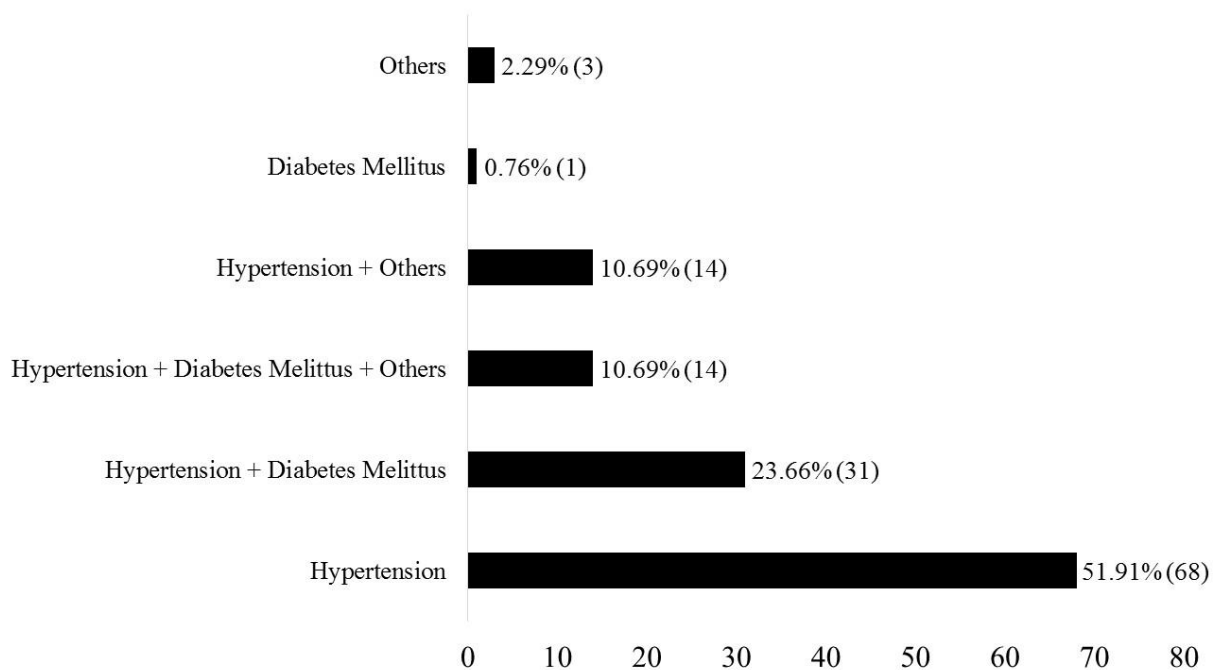


Figure 1. Distribution of the associated comorbidities of the interviewed chronic kidney disease patients under dialysis (n=131).

As to schooling, most patients studied until high school, representing 44.23% (69) of total, followed by 39.74% (62) only with elementary school. Patients with higher education and illiterate people were 13.46% (21) and 2.56% (4), respectively.

Patients were also questioned regarding their knowledge on CKD. Most of them claimed to know scarcely anything, representing 62.82% of the total; 30.77% claimed to have median knowledge; whereas just 6.41% claimed to know a lot about CKD.

Profile of Medicine Utilization

An amount of 559 drugs including labeled and herbal drugs, teas, and medicinal plants were commonly used by the enrolled patients of the Nephrology Unit. The average use per patient was 3.58 ± 2.72 , ranging from 0 to 13 drugs.

The use of labeled drugs was more prevalent in women, statistically ($p=0.01$, t-test) differing from men (3.74 ± 2.92 and 2.66 ± 2.17 , respectively). However, they were statistically similar regarding consumption of herbal drugs, teas and medicinal plants. Data of medicine consumption are shown in Table 1.

Table 1. Distribution of the use of labeled and herbal drugs, teas, and medicinal plants in male and female CKD under dialysis patients.

	Female	Male
Labeled drugs	$3.74 \pm 2.92^*$	2.66 ± 2.17
Herbal drugs, teas and medicinal plants	0.50 ± 0.97	0.55 ± 0.94
Total	$4.25 \pm 3.16^*$	3.21 ± 2.38

$p < 0.05$. t-test.

Among 559 used drugs, 61 different labeled drugs and 31 species of herbal drugs, teas or medicinal plants were identified, as shown in Tables 2 and 3, respectively.

Table 2. Distribution of labeled drugs used by CKD dialysis patients of the Nephrology Unit interviewed.

Drug	ATC Classification	Frequency	N
Losartan	C09CA01	12.84%	61
Epoetin alfa	B03XA01	11.37%	54
Nifedipine	C08CA05	9.47%	45
Sevelamer	V03AE02	8.21%	39
Multivitamins and minerals	A11A	6.74%	32
Folic acid	B03BB01	5.68%	27
Valsartan	C09CA03	4.21%	20
Insulin	A10A	4.00%	19
Clonidine	C02AC01	3.79%	18
Carvedilol	C07AG02	2.95%	14
Aspirin	B01AC06	2.53%	12
Atenolol	C07AB03	2.53%	12
Iron, parenteral preparations	B03AC	2.53%	12
Omeprazole	A02BC01	2.11%	10
Ferrous sulfate	B03AA07	2.11%	10
Others		18.95%	90
Total		100%	475

Table 3. Distribution herbal drugs, teas and medicinal plants used by CKD dialysis patients of the Nephrology Unit interviewed.

Common Name	Scientific Name	Frequency	N
Bushy matgrass	<i>Lippia alba</i> (Mill.) N.E. Br. ex Britton & P. Wilson	25.00%	21
Lemon grass	<i>Cymbopogon citratus</i> (DC.) Stapf	14.29%	12
Crajiro	<i>Arrabidaea chica</i> (Humb. & Bonpl.) Verl.	9.52%	8
Stonebreaker	<i>Phyllanthus niruri</i> L.	5.95%	5
Others		45.24%	38
Total		100%	84

Potentially inappropriate drugs (PIDs) for clinical practice

Of the 61 used drugs, 29 of them required clinical monitoring due to possible adverse reactions and/or required adjustment of dose for renal function, representing 27.79% (132) of all drugs used by patients. In this category, the most used drugs were losartan (61), valsartan (20), aspirin (12), propranolol (6), and captopril (3). Hydralazine, hydrochlorothiazide, hydroxychloroquine, metoprolol, minoxidil, and paracetamol + codeine were in use by two patients each. The other 18 drugs were used by only one patient each.

A significant association between the number of drugs used by patients and the presence or absence of PIDs for clinical practice has been observed, as shown in Table 4.

Table 4. Association between the number of drugs used by patients and the use of potentially inappropriate drugs (PIDs) for clinical practice among the CKD dialysis patients interviewed.

Number of drugs per patient	Potential use of PIDs		Total
	No	Yes	
1 to 2	20	30	50
3 to 4	15	29	44
5 or more*	1	36	37
Total	36	95	131

* $p=0.0003$. Contingency Coefficient. PID – Potentially Inappropriate Drug

Potentially inappropriate drugs (PIDs) for elderlies

Of the 156 patients, 45 of them were considered elderly, aged ≥ 60 years. Eight drugs used by them met Beers Criteria⁷ as PIDs for elderly people, totaling 35 occurrences, and they were used by 25 patients (55.56%).

Among PIDs included in Beers Criteria, nifedipine (31.14%; $n=13$) was considered due to the risk of hypotension; insulin (22.86%; $n=8$), due to the risk of hypoglycemia; and aspirin (17.14%; $n=6$), due to the risk of causing gastrointestinal bleeding and peptic ulcers.

In addition to the above-mentioned drugs, other 3 included in Beers Criteria were identified as drugs considered inappropriate in certain diseases or syndromes, which can exacerbate health problems. Such drugs include aspirin in gastric diseases and/or duodenal ulcers in six patients (13.33%), and cilostazol and paracetamol + codeine in heart failure occurring in one patient each (2.22%). Furthermore, aspirin used in the primary prevention of cardiac events has been mentioned in Beers Criteria as a drug to be carefully used in elderly people due to the lack of evidence of significant benefits in people over 80 years of age. The diuretics hydrochlorothiazide and furosemide have been also included in such a classification, since they can exacerbate or cause the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone (ADH) secretion (SIADH) or hyponatremia. The two drugs were identified once (2.22%) within this group of patients.

Drug Interactions

Among the 370 potential interactions identified in 109 patients, 52.43% (194) were drug-food, 20.27% (75) drug-drug, 19.46% (72) drug-ethanol, and 7.84% (29) drug-tobacco

interactions. The average potential interaction per patient was 2.37 ± 3.08 and ranged from 0 to 17 interactions.

A significant association ($p < 0.0001$) between the potential occurrence of interaction and the number of prescribed drugs was observed, as shown in Table 5.

Table 5. Association between the potential occurrence of drug-drug interaction and the number of used drugs among the CKD under dialysis interviewed.

Number of drugs per patient	Potential Interaction		Total
	No	Yes	
1 to 2	17	33	50
3 to 4*	5	39	44
5 or more*	0	37	37
Total	22	109	131

* $p < 0.0001$. Contingency Coefficient.

In terms of severity, 70.67% potential drug-drug interactions identified were considered moderate, which in general require clinical monitoring in order to prevent the development of adverse reactions. Important severity was considered at 24% of those potential interactions, with the risk of severe adverse reactions, thus leading to death in some cases. Minor severity corresponded to 5.33% interactions and it has been usually related to pharmacokinetic changes, with no significant damage in patients. The major drug-drug interactions are shown in Table 6.

Table 6. Drugs commonly involved in drug interactions detected among the CKD under dialysis interviewed.

Interaction	Risk	Frequency (%)	N
Insulin + Losartan	Moderate	12.00%	9
Clonidine + Insulin	Moderate	8.00%	6
Aspirin + Insulin	Moderate	6.67%	5
Atenolol + Clonidine	Major	6.67%	5
Carvedilol + Clonidine	Moderate	6.67%	5
Carvedilol + Insulin	Moderate	5.33%	4
Iron + Omeprazole	Moderate	5.33%	4
Atenolol + Insulin	Moderate	4.00%	3
Captopril + Insulin	Moderate	4.00%	3
Others		41.33%	31
Total		100%	75

Relationship between variables

According to the multiple logistic regression analysis (Table 7), the occurrence of potential DRPs can be related to the number of used drugs and the presence of hypertension.

Table 7. Influence of different patient variables on the number of potential DRPs, evaluated through multiple linear regression.

Characteristic	<i>p</i> -value	OR (IC95%)
Sex	0.7806	0.7748 (0.13 – 4.67)
Age	0.6077	0.9858 (0.93 – 1.04)
Total number of drugs	0.0086*	2.8367 (1.30 – 6.18)
Use of medicinal plants	0.6120	1.4788 (0.33 – 6.71)
Hypertension	0.0028*	12.7827 (2.41 – 67.82)
Diabetes	0.9508	1.0680 (0.13 – 8.62)

DISCUSSION

In 2014, the Brazilian Dialysis Enquiry¹ described hypertensive nephropathy as the main underlying disease at 35% chronic dialysis patients, followed by diabetic nephropathy at 29% patients. Such data corroborate the findings of the present study. Although the cause of nephropathy was not evaluated, SAH was the most prevalent comorbidity, being singly present at 51.91% patients, reaching higher levels when associated with other comorbidities.

In Brazil, the prevalence of self-reported SAH was 21.4%¹⁴, which can progress to CKD if not appropriately treated or controlled^{15, 16}. A study developed with hypertensive patients in Southern Brazil demonstrated that only 27.7% of them had a satisfactory knowledge on blood pressure and disease chronicity due to a higher level of schooling, besides other factors¹⁷.

In the present study, 44.23% studied no further than high school, and 39.74% had only elementary school. In addition, most patients (62.82%) claimed to have little or no knowledge on CKD. Such knowledge can be considered a key factor to prevent the progression of CKD, thus favoring self-care.

On average, women used more drugs than men in the present work, thus corroborating the results obtained by other authors^{18, 19}. Studies have reported that the prevalence of drug use in Brazil ranges from 49.0 to 56.9%^{18, 20, 21}, which can partly be due to its great territorial extension and different cultural practices. For instance, Northern Brazil, where the present study was carried out, has shown the lowest prevalence of drug use (43.1%)²¹.

The higher drug use by women can be due to the higher comorbidities prevalence, thus requiring a large number of drugs. Furthermore, some studies have reported that women tend to behave better than men regarding self-care²²⁻²⁵.

Brazil has wide biodiversity, with 20-22% all known plant species²⁶. For this reason, the use of medicinal plants and herbal drugs has been frequently observed in Brazilian

population. More than 400 species were registered in use by only one quilombola community from Amapá State, Northern Brazil²⁷. However, although Brazilian researchers were responsible for more than 9,000 publications on the subject between 2013 and 2015, the safety and the mechanism of action of such species have been scarcely reported²⁶.

In the course of this study, 31.41% patients used at least one herbal drug, tea or medicinal plant, mostly without guidance from any health professional, totaling 31 different species.

Bushy matgrass (*Lippia alba*) and lemon grass (*Cymbopogon citratus*) teas were the most used in the present study, mainly for soothing and anxiolytic purposes, with activity already described in the literature and satisfactory safety profiles²⁸⁻³³. The same applies to cajiru (*Arrabidaea chica*), mainly used to treat anemia³⁴.

Stonebreaker (*Phyllanthus niruri*) tea has been mainly used to treat renal lithiasis^{35, 36}. Although non-toxic up to 5000 mg/kg³⁷, such a species can change estrogen and progesterone levels and lead to degenerative changes in the histology of mice testicles at high doses and for a prolonged period³⁸.

It must be emphasized that the medicinal plants reported in the present study were mentioned by patients themselves. Thus, the mentioned species were not necessarily used, since species were not collected and botanically identified. Furthermore, the amount of plants used in tea preparation and the dose ingested by each patient may change, thus not ensuring a total safety in the use of such medicinal plants.

Labeled drugs for hypertension and anemia treatment were the most frequently used by patients, whose are correlated with the fact that hypertension was the most common comorbidity in dialysis patients with CKD.

Losartan was the most used drug by dialysis patients and meets the American guideline for hypertension treatment in people with CKD³⁹. Furthermore, the use of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors and angiotensin receptor blockers (ARBs) can be associated with lower mortality risk in non-dialysis patients with CKD⁴⁰.

In the present study, ARBs and ACE inhibitors were classified as PIDs for clinical practice, since their administration in patients with renal impairment requires adjustment of dose according to the glomerular filtration rate (GFR) due to possible adverse reactions, especially hyperkalemia¹². Although such a class seems clearly to be associated with lower mortality and cardiovascular events in dialysis patients⁴¹, the regulation of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) in these patients can vary widely⁴², thus indicating need for caution and monitoring during its utilization.

Aspirin was also classified as PID for use in patients with CKD. However, such a recommendation has been mainly made for its use as analgesic or antipyretic¹². Conversely, its use as platelet anti-aggregant can be beneficial for the maintenance of arteriovenous fistulae⁴³ and the prevention of ischemic strokes⁴⁴. Furthermore, the risk of gastrointestinal bleeding due to chronic use can be minimized by using low doses of proton pump inhibitors⁴⁵.

Besides requiring adjustment of dose for renal function, propranolol can reduce renal blood flow and favor the accumulation of nonspecific metabolites¹², thus classified as PID for clinical practice.

The positive relationship between the number of prescribed drugs and the occurrence of PIDs observed in the present study indicates the need for clinical monitoring and caution in polymedicated patients. Such a relationship was also detected when considering potential drug interactions. Thus, patients subjected to such conditions must be monitored regarding the high risk of adverse reactions.

Drug interactions are responsible for, on average, 1.1% hospital admissions and adverse reactions by up to 22.2%⁴⁶. A study carried out in India demonstrated an average of 2.7 potential drug interactions in patients with CKD⁴⁷, similarly to the results obtained in the present study.

Insulin was responsible for 45.33% interactions reported, so that the increased risk of hypoglycemia was the main result, especially when associated with losartan, aspirin, clonidine, and captopril.

Although potential drug-ethanol and drug-tobacco interactions were accounted in the present study, they were not meaningful since some patients may have denied the use of tobacco and ethanol during the interviews.

The evaluation of PIDs for elderly people based on Beers Criteria⁷ was developed in USA with individuals aged over 65 years. However, in the present study, patients aged 60 years or more were considered due to socioeconomic differences.

A total of 25/45 patients used at least one PID for their age, showing a prevalence of 55.56%, similarly to the result (56%) observed in an study carried in The UK involving non-dialysis patients with renal failure⁴⁸. However, the percentage of PIDs was higher in the present study, representing 28.45% of all drugs versus 13% detected by those authors⁴⁸.

The occurrence of potential DRPs was correlated with the number of used drugs and the presence of hypertension. Polypharmacy is one of the factors associated with the risk of multiple PIDs prescribed to patients and, thus the risk of adverse reactions⁴⁹ and increment in treatment costs⁵⁰. In turn, hypertension is related to the occurrence of DRPs, since the main

drugs used for its treatment have been also considered potentially inappropriate for use in chronic renal patients, requiring close monitoring.

Such facts point out not only the awareness of prescribers and their continuing education, but also for the need for cautious monitoring in these patients by all healthcare professionals, especially clinical pharmacists.

In conclusion, the present study demonstrated that polypharmacy is related to the prescription of PIDs and the occurrence of potential drug interactions in dialysis patients. The presence of hypertension was another determining factor in the occurrence of potential DRPs in such a population. These findings favor studies aimed at the safety of patients and the rational use of drugs, besides reflecting meaningful regional particularities to pharmacoepidemiological studies.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

KEY POINTS

- The occurrence of potential DRPs may be related to the presence of hypertension, which requires the use of drugs considered potentially inappropriate for its treatment in dialysis patients.
- The more drugs used by dialysis patients, the higher the probability of potential drug interactions and the use of potential inappropriate drugs.
- More than 50% of patients aged ≥ 60 years under dialysis use potentially inappropriate drugs for elderly.
- Medicinal plants are frequently used by patients from the Brazilian Amazon without guidance from any health professional and without knowledge about their mechanisms of action and health risks.
- The risk assessment associated with drugs in dialysis patients suggests the need for clinical follow-up.

REFERENCES

1. Sesso RC, Lopes AA, Thomé FS, Lugon JR, Martins CT. Inquérito brasileiro de diálise crônica 2014. *J Bras Nefrol.* 2016;38:54-61
2. Gheewala PA, Peterson GM, Curtain CM, Nishtala PS, Hannan PJ, Castelino RL. Impact of the pharmacist medication review services on drug-related problems and potentially inappropriate prescribing of renally cleared medications in residents of aged care facilities. *Drugs Aging.* 2014;31:825-835
3. Pourrat X, Sipert AS, Gatault P, Sautenet B, Hay N, Guinard F, et al. Community pharmacist intervention in patients with renal impairment. *Int J Clin Pharm.* 2015;37:1172-1179
4. Stemer G, Lemmens-Gruber R. Clinical pharmacy activities in chronic kidney disease and end-stage renal disease patients: A systematic literature review. *BMC Nephrol.* 2011;12:35
5. Galli TB, Reis WC, Andrzejewski VM. Potentially inappropriate prescribing and the risk of adverse drug reactions in critically ill older adults. *Pharm Pract (Granada).* 2016;14:818-824
6. Corsonello A, Pranno L, Garasto S, Fabietti P, Bustacchini S, Lattanzio F. Potentially inappropriate medication in elderly hospitalized patients. *Drugs Aging.* 2009;26:31-39
7. Society AG. American geriatrics society 2015 updated beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2015;63:2227-2246
8. BRASIL. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE - States - Brazil. <<http://www.ibge.gov.br/estadosat/perfil.php?sigla=ap>>. Accessed: 02 apr 2017.
9. BRASIL. Pesquisa nacional de saúde 2013 - percepção do estado de saúde, estilos de vida e doenças crônicas. <<http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/pns/2013/>>. Accessed: 10 apr 2017
10. Ruths S, Viktil KK, Blix HS. Classification of drug-related problems. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2007;127:3073-3076
11. Holm H, Bjerke K, Holst L, Mathiesen L. Use of renal risk drugs in patients with renal impairment. *Int J Clin Pharm.* 2015;37:1136-1142
12. Ashley C, Currie A. *The renal drug handbook*. New York: Radcliffe Publishing; 2009.
13. Truven health analytics micromedex® solutions drug interactions. 2017
14. Andrade SSdA, Stopa SR, Brito AS, Chueri PS, Szwarcwald CL, Malta DC. Self-reported hypertension prevalence in the Brazilian population: Analysis of the national health survey, 2013. *Epidemiol. Serv. Saúde.* 2015;24:297-304
15. Bidani AK, Griffin KA. Pathophysiology of hypertensive renal damage: Implications for therapy. *Hypertension.* 2004;44:595-601
16. Bortolotto LA. Hipertensão arterial e insuficiência renal crônica. *Rev Bras Hipertens.* 2008;15:152-155
17. Motter FR, Olinto MTA, Paniz VMV. Evaluation of knowledge on blood pressure levels and chronicity of hypertension among users of a public pharmacy in southern Brazil. *Cad. Saúde Pública.* 2015;31:395-404
18. Bertoldi AD, Pizzol TdSD, Ramos LR, Mengue SS, Luiza VL, Tavares NUL, et al. Sociodemographic profile of medicines users in Brazil: Results from the 2014 PNAUM survey. *Rev Saúde Pública.* 2016;50:1-10
19. Galvão TF, Silva MT, Gross R, Pereira MG. Medication use in adults living in Brasília, Brazil: A cross-sectional, population-based study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2014;23:507-514

20. Carvalho MFd, Pascom ARP, Souza-Júnior PRBd, Damacena GN, Szwarcwald CL. Utilization of medicines by the brazilian population, 2003. *Cad. Saúde Pública*. 2005;21:100-108
21. BRASIL. A saúde na opinião dos brasileiros: Um estudo prospectivo. 2003:43
22. Rossaneis MA, Haddad MdCFL, Mathias TAdF, Marcon SS. Differences in foot self-care and lifestyle between men and women with diabetes mellitus. *Rev. Latino-Am. Enfermagem*. 2016;24:1-8
23. Szymczyk I, Wojtyna E, Lukas W, Kępa J, Pawlikowska T. How does gender influence the recognition of cardiovascular risk and adherence to self-care recommendations?: A study in polish primary care. *BMC Family Practice*. 2013;14:1-10
24. Grzywacz JG, Stoller EP, Brewer-Lowry AN, Bell RA, Quandt SA, Arcury TA. Gender and health lifestyle: An in-depth exploration of selfcare activities in later life. *Health Educ Behav*. 2012;39:332-340
25. Ribeiro MCSdA, Barata RB, Almeida MFd, Silva ZPd. Sociodemographic profile and utilization patterns of the public health care system (sus) – pnad 2003. *Ciênc. saúde coletiva*. 2006;11:1011-1022
26. Dutra RC, Campos MM, Santos ARS, Calixto JB. Medicinal plants in brazil: Pharmacological studies, drug discovery, challenges and perspectives. *Pharmacological Research*. 2016;112:4-29
27. Silva RBL. A etnobotânica de plantas medicinais da comunidade quilombola de curiaú, Macapá-AP, brasil. 2002:172
28. Hatano1 VY, Torricelli1 AS, Giassi ACC, Coslope LA, Viana MB. Anxiolytic effects of repeated treatment with an essential oil from lippia alba and (r)-(-)-carvone in the elevated t-maze. *Braz J Med Biol Res*. 2012;45:238-243
29. Hennebelle T, Sahpaz S, Joseph H, Bailleul Fo. Ethnopharmacology of lippia alba. *J Ethnopharmacology*. 2008;116:211-222
30. Tofiño-Rivera A, Ortega-Cuadros M, Galvis-Pareja D, Jiménez-Rios H, Merini LJ, Martínez-Pabón MC. Effect of lippia alba and cymbopogon citratus essential oils on biofilms of streptococcus mutans and cytotoxicity in cho cells. *J Ethnopharmacol*. 2016;194:749-754
31. ML SF, HM L, O GF, TM F, EA. C. Pharmacology of lemongrass (cymbopogon citratus stapf). Ii. Effects of daily two month administration in male and female rats and in offspring exposed "in utero". *J Ethnopharmacol*. 1986;17:65-74
32. Fandohan P, Gnonlonfin B, Laleye A, Gbenou JD, Darboux R, Moudachirou M. Toxicity and gastric tolerance of essential oils from cymbopogon citratus, ocimum gratissimum and ocimum basilicum in wistar rats. *Food Chem Toxicol*. 2008;46:2493-2497
33. Koh PH, Mokhtar RAM, Iqba M. Antioxidant potential of cymbopogon citratus extract: Alleviation of carbon tetrachloride-induced hepatic oxidative stress and toxicity. *Human and Experimental Toxicology*. 2012;31:81-91
34. TF G, S PLd, FS S, AP S, TN G, JA H, et al. Evaluation of safety of arrabidaea chica verlot (bignoniaceae), a plant with healing properties. *J Toxicol Environ Health A*. 2015;78:1170-1180
35. Micali S, Sighinolfi MC, Celia A, Stefani SD, Grande M, Cicero AF, et al. Can phyllanthus niruri affect the efficacy of extracorporeal shock wave lithotripsy for renal stones? A randomized, prospective, long-term study. *J Urol*. 2006;176:1020-1022
36. Freitas AM, Schor N, Boim MA. The effect of phyllanthus niruri on urinary inhibitors ofcalcium oxalate crystallization and other factors associatedwith renal stone formation. *BJU Int*. 2002;89:829-834

37. Asare GA, Addo P, Bugyei K, Gyan B, Adjei S, Otu-Nyarko LS, et al. Acute toxicity studies of aqueous leaf extract of *phyllanthus niruri*. *Interdiscip Toxicol*. 2011;4:206-210
38. Asare GA, Bugyei K, Fiawoyi I, Asiedu-Gyekye IJ, Gyan B, Adjei S, et al. Male rat hormone imbalance, testicular changes and toxicity associated with aqueous leaf extract of an antimalarial plant: *Phyllanthus niruri*. *Pharm Biol*. 2013;51:691-699
39. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults. *JAMA*. 2014;311:507-520
40. Qin Y, Chen T, Chen Q, Lv JY, Qi N, Wu C, et al. The effect of angiotensin-converting enzyme inhibitor/angiotensin receptor blocker use on mortality in patients with chronic kidney disease: A meta-analysis of observational studies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2016;25:503-511
41. Wu C-K, Yang Y-H, Juang J-MJ, Wang Y-C, Tsai C-T, Lai L-P, et al. Effects of angiotensin converting enzyme inhibition or angiotensin receptor blockade in dialysis patients: A nationwide data survey and propensity analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94
42. Kovarik JJ, Antlanger M, Domenig O, Kaltenecker CC, Hecking M, Haidinger M, et al. Molecular regulation of the renin–angiotensin system in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30:115-123
43. Hasegawa T, Elder SJ, Bragg-Gresham JL, Pisoni RL, Yamazaki S, Akizawa T, et al. Consistent aspirin use associated with improved arteriovenous fistula survival among incident hemodialysis patients in the dialysis outcomes and practice patterns study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3:1373-1378
44. Chen C-Y, Lee K-T, Lee CT-C, Lai W-T, Huang Y-B. Effectiveness and safety of antiplatelet in stroke patients with end-stage renal disease undergoing dialysis. *Int J Stroke*. 2014;9:580-590
45. Lim H, Kim JH, Baik GH, Park JW, Kang HS, Moon SH, et al. Effect of low-dose proton pump inhibitor on preventing upper gastrointestinal bleeding in chronic kidney disease patients receiving aspirin. *J Gastroenterol Hepatol*. 2015;30:478-484
46. Dechanont S, Maphanta S, Butthum B, Kongkaew C. Hospital admissions/visits associated with drug–drug interactions: A systematic review and meta-analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2014;23:489-497
47. Rama M, Viswanathan G, Acharya LD, Attur RP, Reddy PN, 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;74:63-68
48. Jones SA, Bhandari S. The prevalence of potentially inappropriate medication prescribing in elderly patients with chronic kidney disease. *Postgrad Med J*. 2013;89:247-250
49. Cojutti P, Arnoldo L, Cattani G, Brusaferrro S, Pea F. Polytherapy and the risk of potentially inappropriate prescriptions (pips) among elderly and very elderly patients in three different settings (hospital, community, long-term care facilities) of the friuli venezia giulia region, italy: Are the very elderly at higher risk of pips? *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2016;25:1070-1078
50. Shah KN, Joshi HM, Christian RP, Patel KP, Malhotra SD. Prevalence of potentially inappropriate medications and prescription cost analysis among older cardiac patients in an outpatient department of a tertiary care hospital in india. *J Basic Clin Pharm*. 2016;7:110-115

**CAPÍTULO 2 – IMPLANTAÇÃO DE UM SERVIÇO DE ATENÇÃO
FARMACÊUTICA EM UMA UNIDADE DE NEFROLOGIA: UM ESTUDO
PILOTO**

IMPLANTAÇÃO DE UM SERVIÇO DE ATENÇÃO FARMACÊUTICA EM UMA UNIDADE DE NEFROLOGIA: UM ESTUDO PILOTO

RESUMO

A Atenção Farmacêutica é uma prática que vem sendo desenvolvida no contexto da assistência farmacêutica a fim de contribuir para uma farmacoterapia segura e eficaz, sendo baseada no acompanhamento documentado pelo farmacêutico das condutas farmacoterapêuticas. Apesar da comprovação de diversos benefícios à saúde do paciente, é ainda incipiente, e até então, não há serviços ativos de Atenção Farmacêutica no Estado do Amapá. A Unidade de Nefrologia é o único centro ambulatorial de hemodiálise do estado disponível pelo Sistema Único de Saúde (SUS) e não possui um farmacêutico exclusivo ou qualquer serviço de acompanhamento farmacoterapêutico. Por este motivo, buscou-se realizar um estudo piloto de implantação do serviço de Atenção Farmacêutica na Unidade de Nefrologia e avaliar o impacto de sua implantação. Para tal, foram selecionados 16 pacientes polimedicados e que possuíam pelo menos uma comorbidade. Após a assinatura do Termo de Esclarecimento Livre e Esclarecido, os pacientes foram submetidos a consultas com questionário padronizado e adaptado do método *Pharmacist's Work-up of Drug Therapy*. Foram contabilizados e classificados os Problemas Relacionados a Medicamentos (PRMs) e as consequentes intervenções farmacêuticas realizadas. Foram identificados 86 PRMs, o que resultou em uma média de 5,38 por paciente. Os principais PRMs identificados estavam relacionados a não adesão à terapia e à segurança não-quantitativa. As principais intervenções realizadas foram o monitoramento do paciente e a mudança de horário de administração de medicamentos, sendo estas classificadas, em sua maioria, como significantes. Ao término do estudo, observou-se a redução, estatisticamente significativa, da Pressão Arterial, e melhoria nos níveis de hemoglobina. O serviço de Atenção Farmacêutica em pacientes renais crônicos pode contribuir para a melhora da adesão à terapia, prevenção, detecção e resolução de PRMs e melhora dos resultados atingidos com a farmacoterapia e da qualidade de vida destes pacientes.

Palavras-chave: Atenção Farmacêutica. Cuidado farmacêutico. Nefrologia. Hemodiálise.

INTRODUÇÃO

As atividades clínicas do farmacêutico datam da década de sessenta, sendo desenvolvidas inicialmente em nível hospitalar. Apesar de serem desenvolvidas há bastante tempo, as mesmas só foram regulamentadas no Brasil em 2013, com o advento da Resolução nº 585 do Conselho Federal de Farmácia [1].

Segundo o Consenso Brasileiro de Atenção Farmacêutica, esta prática caracteriza-se como a interação direta do farmacêutico com o usuário visando uma farmacoterapia racional e a obtenção de resultados definidos e mensuráveis. Para isso, compreende atitudes, valores éticos, comportamentos, habilidades, compromissos e corresponsabilidades na prevenção de doenças, promoção e recuperação da saúde, de forma integrada à equipe de saúde [2].

Desta forma, a Atenção Farmacêutica pode ser entendida como uma prática profissional de atendimento ao paciente, que, quando prestado como um serviço organizado, é experimentado, documentado, avaliado e pago como serviços de gerenciamento de medicamentos [3].

Diversos estudos demonstram que as intervenções farmacêuticas decorrentes do acompanhamento farmacoterapêutico, tanto em nível ambulatorial quanto hospitalar, representam importante ferramenta na redução de Problemas Relacionados a Medicamentos (PRMs) e Reações Adversas a Medicamentos (RAMs), contribuem para a melhoria da segurança e eficácia da terapia, favorecem a diminuição dos custos com o tratamento, asseguram a continuidade dos cuidados e reduzem o número de dúvidas acerca das terapias pelo paciente [4-6]

Por outro lado, no Brasil, a prática da Atenção Farmacêutica ainda está a desenvolver-se, sobretudo em algumas regiões, como é o caso do estado do Amapá, onde não se observam publicações acerca desta temática. Neste sentido, a dificuldade em implantar o serviço perpassa por diversos fatores como o pequeno número de profissionais qualificados, o desconhecimento das habilidades clínicas do farmacêutico pelos pacientes, a sobrecarga de serviços burocráticos e gerenciais dos quais o farmacêutico é responsável em ambientes hospitalares e a falta de apoio do poder público.

A Doença Renal Crônica (DRC) é o termo geral utilizado para desordens heterogêneas que afetam a estrutura e as funções dos rins. Esta definição é baseada na presença de dano renal (albuminúria, por exemplo) ou decréscimo da função renal (Taxa de Filtração Glomerular [TFG] $<60 \text{ mL/min/1,73m}^2$) por 3 meses ou mais, independente do diagnóstico clínico.

Sintomas mais severos podem ser tratados apenas por diálise ou transplante. A falência renal tratada desta forma é conhecida como DRC terminal. [7].

Desta maneira, o objetivo deste trabalho, foi realizar um estudo piloto de implantação do serviço de Atenção Farmacêutica na Unidade de Nefrologia do estado do Amapá, e avaliar o impacto de sua implantação nos pacientes em diálise.

METODOLOGIA

Foi realizado um estudo longitudinal, experimental, analítico-descritivo de intervenção com pacientes em diálise na unidade de nefrologia do Hospital de Clínicas Dr. Alberto Lima (HCAL) na cidade de Macapá, Brasil. Esta é a única clínica de hemodiálise disponível para atendimento ambulatorial no estado, atendendo, portanto, toda a demanda estadual e do interior de estados vizinhos, como as comunidades ribeirinhas e das ilhas próximas do Pará.

Atualmente, são atendidos cerca de 260 pacientes divididos em quatro turnos. A equipe conta com 11 médicos, 14 enfermeiros, 5 fisioterapeutas, 2 psicólogos, 1 nutricionista, 2 assistentes sociais e 63 técnicos em enfermagem. Atualmente, não há farmacêutico exclusivo do quadro de servidores da unidade de nefrologia e nenhum serviço de acompanhamento farmacoterapêutico é desenvolvido com os pacientes. Por este motivo, foram selecionados 16 pacientes segundo critérios avaliados em estudo prévio realizado por Silva [8], levando em consideração a coexistência de hipertensão e/ou diabetes, uso de 4 ou mais medicamentos e/ou dificuldade de adesão à terapia para compor o estudo piloto de implantação do serviço de Atenção Farmacêutica à pacientes em hemodiálise.

Os pacientes selecionados foram submetidos a um questionário a fim de avaliar os problemas de saúde, hábitos de vida, medicamentos em uso, e dados clínicos relevantes a fim de detectar, prevenir e solucionar Problemas Relacionados a Medicamentos (PRMs) de Indicação (farmacoterapia desnecessária ou necessidade de farmacoterapia adicional); Efetividade (fármaco inefetivo ou dose subterapêutica); Segurança (reação adversa a medicamento ou dose elevada) ou Não adesão à terapia como proposto pelo método *Pharmacist's Work-up of Drug Therapy* [9].

As intervenções farmacêuticas realizadas foram classificadas em intervenção na quantidade de medicamento (modificação da dose, frequência ou horário de administração); na estratégia farmacológica (incluir, suspender ou substituir um medicamento); ou na educação do paciente (Redução da não aderência voluntária, redução da não aderência involuntária, ou educação sobre medidas não farmacológicas) [10].

O impacto das intervenções também foi avaliado, classificando-as em “significantes”, intervenções que melhorassem a atenção do paciente e proporcionassem uma melhoria na qualidade da assistência; “muito significativa”, intervenções que aumentassem a efetividade e oferecessem uma melhora importante na qualidade assistencial; e “extremamente significativa”, intervenções que evitassem a falência de um órgão ou morte do paciente e/ou promovessem um aumento muito importante na efetividade do tratamento [11, 12].

As respostas às intervenções foram classificadas em “aceitas” ou “não aceitas”. O responsável pela aceitação da intervenção também foi registrado, podendo ser o próprio paciente, médico, ou outro profissional de saúde.

Aspectos éticos

Os pacientes que concordaram em participar do estudo assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), após sanar todas as dúvidas a respeito do trabalho a ser desenvolvido. Este estudo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Amapá, sendo registrado com o Certificado de Apresentação de Apreciação Ética (CAAE) nº 48531615.1.0000.0003.

Análise estatística

Para análise da população em estudo, PRMs identificados, intervenções realizadas e suas respectivas classificações, e medicamentos utilizados pelos pacientes, foi realizada estatística descritiva. Para comparação dos parâmetros laboratoriais avaliados ao início e término do estudo, utilizou-se o Teste T pareado. Todos os testes estatísticos foram realizados através do programa BioEstat 5.4®.

RESULTADOS

Foram incluídos no estudo piloto 16 pacientes, os quais se encontravam em tratamento dialítico há pelo menos três meses e com tempo médio de diagnóstico de DRC de quase 7 anos. Foram inclusos nove homens e sete mulheres, com idade média de $52,69 \pm 10,36$ anos. Todos os pacientes, além da DRC, também possuíam hipertensão e 43,75% ($n=7$) eram diabéticos.

O número de consultas variou de paciente para paciente até a resolução dos PRMs identificados, variando de quatro a 13 consultas, com média de $7,12 \pm 2,72$ consultas para cada

indivíduo. Cada paciente, apresentou em média, 5,38 PRMs durante o período de acompanhamento, totalizando 86 PRMs. O mais comum foi o PRM de adesão, responsável por 31,40% (n=27) do total. A distribuição da ocorrência de PRMs nos pacientes acompanhados está descrita na Figura 1.

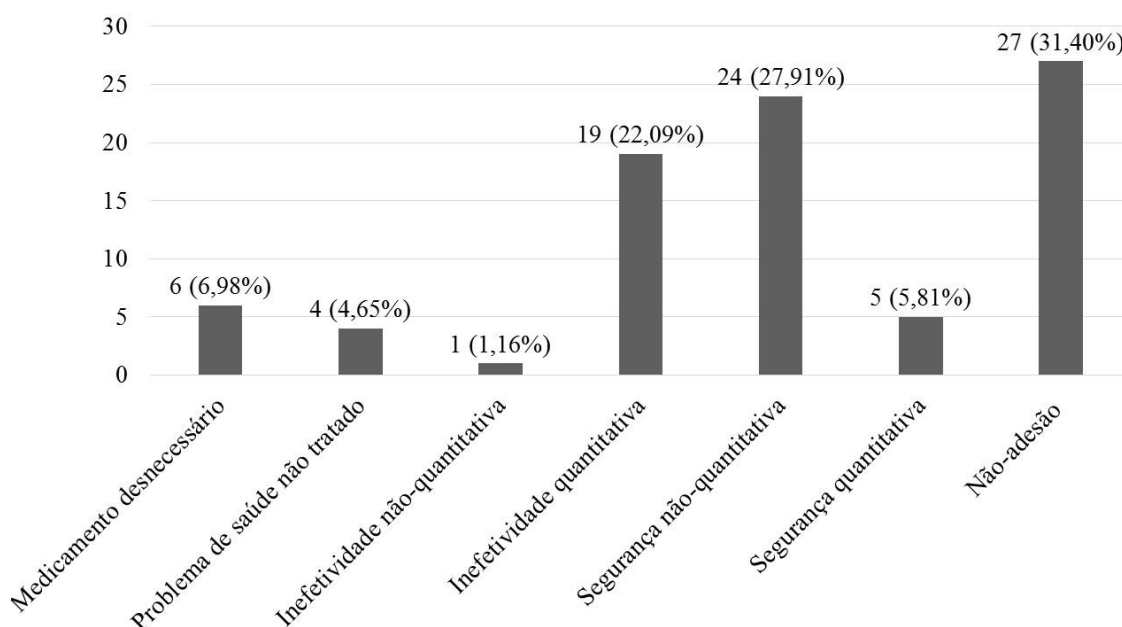


Figura 1 – Distribuição da ocorrência de Problemas Relacionados a Medicamentos (PRMs) dentre os pacientes acompanhados.

Um total de 48,84% (n=42) dos PRMs foi classificado como real, isto é, interferiam negativamente de alguma maneira na farmacoterapia. Os demais 51,16% (n=44) dos PRMs foram potenciais, e necessitaram de intervenção farmacêutica ou monitoramento a fim de evitar que desenvolvessem resultados negativos relacionados à terapia.

Foram realizadas intervenções farmacêuticas em 91,86% (n=79) dos PRMs, a fim de resolvê-los, preveni-los, ou diminuir os danos associados a eles. Os 7 PRMs restantes, nos quais não foi possível intervir, ocorreram devido à falta de abastecimento de medicamentos pela rede pública, resultando na não adesão ao tratamento.

A intervenção mais adotada foi o monitoramento de pacientes, em 36,70% (n=29) do total. Esta ação foi adotada em pacientes expostos a potenciais interações medicamentosas, para os quais não foi possível a substituição ou suspensão dos medicamentos, seja por não haver opção mais segura disponível, ou pelos benefícios superarem os riscos. As demais intervenções estão representadas na Tabela 1.

Tabela 1 – Tipos de intervenções farmacêuticas adotadas objetivando a solução ou prevenção de Problemas Relacionados a Medicamentos.

INTERVENÇÕES FARMACÊUTICAS			N (%)
Intervenções na quantidade de medicamento		Mudança da dose	1 (1,27)
		Mudança na frequência ou duração do tratamento	5 (6,33)
		Mudança no horário de administração	15 (18,99)
Intervenções na estratégia farmacológica		Adicionar um ou mais medicamentos	4 (5,06)
		Suspender um ou mais medicamentos	9 (11,39)
		Substituir um ou mais medicamentos	1 (1,27)
Intervenções na educação do paciente		Redução da não-adesão involuntária	5 (6,33)
		Redução da não-adesão voluntária	7 (8,86)
		Educação sobre medidas não farmacológicas	3 (3,80)
Monitoramento do paciente			29 (36,70)
Total			79 (100)

A maioria das intervenções adotadas foi classificada como significativa, por prevenirem a ocorrência de um PRM. Uma intervenção foi considerada como extremamente significativa quando o PRM na que foi efetuada oferecia sérios danos à saúde do paciente em questão. As intervenções de monitoramento não foram avaliadas quanto à sua significância. A representação da significância das intervenções está representada na Tabela 2.

Tabela 2 – Impacto das intervenções farmacêuticas realizadas de acordo com a sua classificação

				Significância da intervenção			Total
				Significante	Muito significativa	Extremamente significativa	
Intervenção na quantidade de medicamento				20	1	0	21
Intervenção na estratégia farmacológica				4	9	1	14
Intervenção na educação do paciente				14	1	0	15
Total				38	11	1	50

Todas as intervenções foram comunicadas ao paciente, incluindo aquelas que se tratavam do monitoramento do PRM. No entanto, somente as demais intervenções foram

avaliadas quanto ao responsável pela intervenção e sua resolatividade. De todas as intervenções realizadas, 30% (n=15) foram comunicadas diretamente ao médico, pela necessidade de avaliação clínica para intervir na estratégia farmacológica. Nas demais 70% (n=35) intervenções, o paciente era o próprio responsável pela aceitação e implementação da conduta sugerida pelo farmacêutico, destacando a importância do autocuidado. Considerando-se que 100% das intervenções foram aceitas, obtivemos um resultado de 88% (n=44) de resolução dos PRMs.

Os 16 pacientes utilizaram 124 medicamentos, sendo 41 substâncias alopáticas diferentes, além de seis produtos de origem natural. Dentre os alopáticos, 39,51% (n=49) estavam relacionados ao sistema cardiovascular, 24,19% (n=30) relacionados ao sangue e órgãos hematopoiéticos e 19,35% (n=24) relacionados ao metabolismo e trato digestivo. A representação do perfil de utilização de diferentes fármacos pelos pacientes está descrita na Tabela 3.

Tabela 3 – Perfil de utilização de medicamentos dos pacientes em diálise inclusos no estudo piloto de atenção farmacêutica.

GRUPOS ANATÔMICOS DO SISTEMA ATC	CÓDIGO ATC	N (%)
Trato digestivo e metabolismo	A	24 (19,35)
Órgão hematopoiéticos e sangue	B	30 (24,19)
Sistema cardiovascular	C	49 (39,51)
Hormônios de uso sistêmico (excluindo sexuais)	H	1 (0,81)
Principais antibióticos de uso sistêmico	J	3 (2,42)
Sistema musculoesquelético	M	2 (1,61)
Sistema Nervoso Central	N	7 (5,65)
Sistema Respiratório	R	1 (0,81)
Outros produtos terapêuticos	V	7 (5,65)
Total		124 (100)

PRODUTOS DE ORIGEM NATURAL	NOME POPULAR	
<i>Passiflora incarnata</i> (Cápsulas)	Maracujá	2 (25,00)
<i>Lippia alba</i> (chá)	Erva-cidreira	2 (25,00)
<i>Cymbopogon citratus</i> (chá)	Capim-marinho	1 (12,50)
<i>Phyllanthus niruri</i> (chá)	Quebra-pedra	1 (12,50)
<i>Caesalpinia ferrea</i> (chá)	Jucá	1 (12,50)
Óleo mineral		1 (12,50)
Total		8 (100)

ATC: Anatomical Therapeutic Chemical

O nifedipino foi o principal medicamento potencialmente causador de PRMs nos pacientes em acompanhamento, responsável por 9,31% (n=8) de todos os PRMs identificados,

metade deles, classificados como PRM de adesão. Na Tabela 4 estão listados os 10 medicamentos mais envolvidos nos PRMs e suas respectivas classificações. Dentre estes, cinco atuam no sistema cardiovascular.

Tabela 4 – Classificação dos fármacos que demonstraram maior potencial causador de PRMs nos pacientes incluídos no estudo.

Medicamento	PRM Necessidade	PRM Efetividade	PRM Segurança	PRM Adesão	N (%)
Nifedipino	1	1	2	4	8 (9,31)
Clonidina			7		7 (8,14)
Omeprazol		4	3		7 (8,14)
Aspirina		4	2		6 (6,98)
Atenolol		1	3	1	5 (5,81)
Losartana		1	2	2	5 (5,81)
Valsartana			2	3	5 (5,81)
Ácido Fólico				4	4 (4,65)
Polivitamínicos				4	4 (4,65)
Sevelamer	3	1			4 (4,65)
Outros	6	8	8	9	31 (36,05)
Total	10	20	29	27	86 (100)

PRM – Problema Relacionado a Medicamento

Além dos PRMs identificados e classificados, foi identificada em nove dos 16 pacientes, a prescrição de medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) que fazem parte do arsenal terapêutico para tratamento de pacientes em diálise. São os casos da alfaepoetina, usada para o tratamento da anemia e prescrito para seis pacientes, e do sevelamer, utilizado para hiperfosfatemia e prescrito para 3 pacientes. No entanto, pelo fato dos pacientes não atenderem a todos os critérios preconizados pelos respectivos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDTs) vigentes na época do seguimento [13, 14], os medicamentos não foram dispensados, impedindo desta forma o seu acesso.

Os níveis de Pressão Arterial Sistólica (PAS) e Diastólica (PAD) ao final do estudo apresentaram redução significativa quando comparados aos valores encontrados na primeira consulta. Além disso, houve também melhora nos níveis séricos de hemoglobina. O valor médio de glicemia também diminuiu ao final do acompanhamento, no entanto, esta diferença não foi estatisticamente significativa. Os níveis de fósforo não apresentaram diferença significativa (Tabela 5).

Tabela 5 – Comparação dos parâmetros clínicos avaliados na primeira consulta e ao final do seguimento farmacoterapêutico realizado.

	PAS inicial	PAS final	PAD inicial	PAD final	Hb inicial	Hb final	Glicose inicial	Glicose final	P inicial	P final
Paciente 01	172	166	72	74	10,1	11,4	148	116	3,9	4,3
Paciente 02	190	180	80	80	8	8,3	360	168	2,3	2,6
Paciente 03	180	160	80	70	9,3	9,3	86	124	6,8	6,7
Paciente 04	140	150	70	70	11,4	13,3	70	91	6,1	6,4
Paciente 05	150	160	70	70	7,8	7,5	419	190	3,9	4,3
Paciente 06	160	150	90	90	12,4	11,9	110	68	4	4
Paciente 07	150	130	90	80	8,9	8,4	129	204	7,6	4,8
Paciente 08	150	150	70	80	9,3	8,7	96	91	5,7	6,2
Paciente 09	200	180	90	80	7,9	10,7	137	114	4,9	5,5
Paciente 10	156	150	76	60	7,2	8,4	170	204	7,2	4,8
Paciente 11	130	140	80	80	12,7	12,9	108	130	3,6	4
Paciente 12	120	120	80	80	11,8	11,9	100	66	6,3	8,5
Paciente 13	150	150	80	80	10,9	11,3	161	169	5,2	5,8
Paciente 14	180	160	70	60	9,6	9,6	159	199	4,4	5,2
Paciente 15	186	180	88	80	9,2	10,3	192	213	4,9	3,4
Paciente 16	130	120	90	80	8	8,9	109	143	6,4	6,6
Média ± DP	159,00 ± 23,55	152,87 ± 19,01	79,75 ± 7,92	75,87 ± 8,01	9,65 ± 1,73	10,17 ± 1,79	159,62 ± 96,23	143,12 ± 50,36	5,20 ± 1,47	5,19 ± 1,47
	p=0,01*		p=0,01*		p=0,02*		p=0,21		p=0,49	

*p<0,05. Teste T pareado. PAS – Pressão Arterial Sistólica. PAD – Pressão Arterial Diastólica. Hb – Hemoglobina. P – Fósforo. DP – Desvio Padrão.

DISCUSSÃO

A implantação de um serviço de Atenção Farmacêutica constitui uma importante ferramenta no tratamento de pacientes com doenças crônicas. Diversos estudos demonstram resultados positivos deste serviço na efetividade e adesão à terapia de hipertensos [15, 16], diabéticos [17-19] e renais crônicos [20-22].

A unidade de nefrologia do HCAL, por não possuir farmacêutico exclusivo do serviço, demonstra carência de informações relevantes aos pacientes em relação ao tratamento medicamentoso, bem como a necessidade de seguimento destes pacientes quanto ao desenvolvimento de RAMs e potenciais PRMs.

No presente estudo foram acompanhados 16 pacientes. Este número, apesar de inicialmente parecer reduzido, é justificável, dada a inexistência prévia do serviço de Atenção Farmacêutica na unidade, bem como a ausência de profissional farmacêutico inserido junto à equipe multidisciplinar e em contato com o paciente em diálise.

Todos os pacientes selecionados para o acompanhamento eram hipertensos e 43,75% diabéticos. A hipertensão é a comorbidade mais comum em pacientes com DRC, afetando cerca de 67-92% dos pacientes, e sua prevalência aumenta com o declínio da função renal [23]. Por sua vez, o diabetes é a principal causa da DRC. Cerca de 20-30% dos diabéticos tipo 2, possuem comprometimento renal moderado a severo [24].

A média de PRMs por paciente identificada neste estudo foi de 5,38. Um resultado bem próximo foi obtido por Aburuz e colaboradores [22] em pacientes internados com doença renal crônica, onde foram identificados 690 problemas relacionados à terapia, com média de 5,31 por paciente. No entanto, no referido estudo, o maior número de problemas não estava relacionado à adesão terapêutica. Tal diferença pode ser explicada, pelo fato de que em pacientes internados a responsabilidade pelo tratamento perpassa por toda a equipe de saúde, e não somente pelo paciente ou seu cuidador.

Evidências sugerem que a não adesão é altamente prevalente em portadores de doenças crônicas assintomáticas, como a hipertensão [25]. Em pacientes em hemodiálise, a prevalência da não adesão terapêutica pode variar de 40-67% [26, 27]. Existem vários fatores que podem levar a não adesão, sejam relacionados ao paciente, à doença, ao tratamento ou à sua relação com os profissionais de saúde [28]. Além disso, fatores psicossociais como a depressão, o conhecimento sobre hemodiálise, autocuidado, suporte familiar e/ou de um cuidador ou profissional da saúde, também já foram descritos como fatores influenciadores ou mediadores da adesão à terapia. [29, 30].

Em estudo realizado na mesma unidade de nefrologia com o objetivo de avaliar o perfil de adesão à terapia dos pacientes em tratamento dialítico [8], observou-se que a maioria dos pacientes (41,79%) apresentava baixa adesão potencial. Além disso, foi possível observar uma possível relação da adesão ao tratamento com fatores como idade, presença de comorbidades, histórico de RAMs, número de medicamentos utilizados, capacidade de reconhecimento dos medicamentos e uso de fitoterápicos/preparados medicinais.

No presente estudo, outro fator que contribuiu para não adesão à terapia foi o desabastecimento de alguns medicamentos na rede pública. Não fora possível ainda realizar a substituição/aquisição do medicamento em falta, seja pela indisponibilidade no serviço público e/ou condição financeira do paciente. Em um estudo realizado em 7 estados brasileiros, demonstrou-se que apesar da expansão de programas voltados ao cuidado de pacientes portadores de doenças crônicas como hipertensão e diabetes, e da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), a oferta de medicamentos ainda é insuficiente, sugerindo a necessidade de uma maior conexão entre os programas e a clara definição das responsabilidades em melhorar a aquisição de medicamentos, e consequentemente a eficiência da assistência farmacêutica [31].

Outros estudos demonstram diferentes resultados na avaliação de PRMs em pacientes renais crônicos e/ou em hemodiálise. Em estudo realizado por Aburuz e colaboradores [22], a maior parte dos problemas identificados foi relacionada à inefetividade terapêutica. Por sua vez, Patricia e Foote [32] identificaram que a maior parte dos pacientes em acompanhamento apresentava PRM de indicação, tanto em relação a problemas de saúde não tratados, quanto ao uso de medicamentos desnecessários. No entanto, o uso de diferentes metodologias e/ou entornos, pode ser responsável por tais diferenças.

A maior parte dos PRMs reais e potenciais identificados no nosso estudo estava relacionados a fármacos do sistema cardiovascular, sobretudo nifedipino. Isto corrobora com o encontrado no estudo conduzido por Castelino e colaboradores [33], onde este grupo de fármacos estavam relacionado a 33,6% dos PRMs. Os fármacos que atuam no sistema cardiovascular também foram os mais utilizados pelos pacientes da unidade de nefrologia, o que consequentemente pode colaborar para o maior número de PRMs associados a estes medicamentos. Os PRMs de segurança foram os mais comuns relacionados ao uso destes fármacos. Este fato deve-se principalmente às potenciais interações medicamentosas aos quais estes fármacos estão sujeitos. Segundo dados do *Micromedex Healthcare System*®, a clonidina, por exemplo, pode interagir com diversos fármacos, incluindo outros do sistema cardiovascular como os beta-bloqueadores (atenolol, carvedilol, propranolol), podendo resultar em bradicardia

e efeito rebote exagerado à retirada da clonidina. No entanto, este esquema terapêutico, apesar de não ser tratamento de primeira escolha, é utilizado na clínica de vários pacientes em hemodiálise. Por este motivo, o monitoramento do ritmo cardíaco, assim como da pressão arterial, é a intervenção mais adequada nestes casos, devendo ser realizada em conjunto com a equipe multidisciplinar.

As interações medicamentosas são causas significantes das admissões hospitalares e consultas médicas, sendo responsáveis por até 22,2% das reações adversas que levam a internação dos pacientes [34]. Por este motivo, o monitoramento do desenvolvimento de RAMs provenientes de interações medicamentosas deve ser feito em pacientes polimedicados. Devido ao alto número de interações medicamentosas identificadas no presente estudo, o monitoramento do paciente foi à intervenção mais adotada.

Com o objetivo de evitar o desenvolvimento de algumas interações medicamentosas, em alguns casos foi possível modificar o horário de administração de certos medicamentos, de acordo com suas características farmacocinéticas, a fim de diminuir a propensão à interação, sendo esta a segunda intervenção mais adotada.

A maior parte das intervenções foi classificada como “significante”, isto é, contribuíram para melhorar a atenção ao paciente, a adesão ao tratamento, e consequentemente no resultado esperado da terapia. As intervenções classificadas como “muito significantes” ou “extremamente significantes” estavam relacionadas principalmente a mudanças na estratégia farmacológica, e apesar de em menor frequência, representam um impacto maior na eficácia da terapia, prevenção de eventos adversos graves e melhoria da qualidade assistencial.

Alguns dos pacientes acompanhados no estudo, além dos medicamentos alopáticos prescritos, faziam uso de produtos naturais como chás derivados de plantas medicinais e fitoterápicos. O uso de plantas medicinais para o tratamento de doenças agudas e crônicas é uma prática comum em diversas populações, sobretudo na população residente na Região Amazônica, sendo esta uma importante característica cultural.

O Brasil destaca-se por possuir a maior biodiversidade mundialmente compreendendo mais de 45 mil espécies de plantas, o que representa de 20-22% do total mundial [35]. Em estudo realizado em área da Amazônia legal, foram identificadas 332 espécies de plantas medicinais utilizadas por 90 famílias. Dentre as espécies mais utilizadas, incluíam-se *Phyllanthus niruri* L., *Cymbopogon citratus* (DC.) Stapf e *Lippia alba* (Mill.) N.E.Br. ex Britton & P. Wilson [36]. Tais espécies também foram reportadas no presente estudo, sendo a primeira utilizada para tratamento da litíase renal e as demais como calmante e ansiolítico.

As cápsulas de *Passiflora incarnata* foram prescritas aos pacientes com queixa de insônia, após intervenção farmacêutica, por apresentarem perfil de segurança satisfatório e melhorarem a qualidade do sono [37].

Apesar de estudos demonstrarem a segurança e eficácia dos produtos naturais utilizados [38-43] e dos pacientes terem sido orientados pelo farmacêutico a respeito do uso destes produtos naturais, não há como assegurar que as espécies relatadas, são realmente as utilizadas pelos pacientes, uma vez que não foi realizada identificação botânica. Além disso, a dose e a frequência empregadas podem variar de acordo com o paciente, podendo acarretar riscos à saúde decorrentes de eventos inesperados e indesejáveis relacionados.

Além dos medicamentos e produtos naturais utilizados pelos pacientes, foram observadas prescrições de medicamentos do CEAF, os quais não puderam ser dispensados pelo fato de que os pacientes não atendiam a todos os critérios estabelecidos nos PDCTs vigentes. O CEAF é uma estratégia de acesso a medicamentos de alto custo disponível no Sistema Único de Saúde, a fim de garantir a integralidade do tratamento medicamentoso em situações clínicas prioritárias por sua prevalência, complexidade e/ou impacto financeiro [44], por este motivo, necessita de especial atenção a fim de garantir o uso eficiente dos recursos públicos.

Em estudo realizado para a avaliação da dispensação de medicamentos do CEAF no estado do Amapá [45], observou-se o cumprimento de todas as exigências burocráticas exigidas por este componente, no entanto, informações acerca da farmacoterapia requerem maior atenção.

Entende-se que a dispensação de medicamentos pelo CEAF deve seguir protocolos predefinidos, uma vez que se trata de medicamentos de alto custo e com importância e segurança clínicas restritas. Todavia, observou-se no presente estudo que apesar de apresentarem sintomas clínicos que justifiquem a utilização de tais medicamentos, alguns pacientes não puderam recebê-los, uma vez que os PDCTs são fiéis a critérios laboratoriais.

É conhecido que cada indivíduo pode responder de maneiras diferentes a um mesmo tratamento e pode apresentar ou não sintomas em uma mesma condição laboratorial. Portanto, observou-se que apesar de não atenderem a todos os critérios propostos pelos PDCTs, muitas vezes os pacientes não respondiam a outros tratamentos e desenvolviam sintomas clássicos, principalmente tratando-se de anemia e hiperfosfatemia.

Outro questionamento é o fato de, por vezes, o PDCT comprometer a continuidade do tratamento em alguns pacientes em acompanhamento farmacoterapêutico. Pacientes anêmicos, por exemplo, ao iniciar o tratamento com alfaepoetina conseguiam atingir níveis satisfatórios de hemoglobina. No entanto, em prescrições posteriores, este tratamento não era continuado,

por não atender os critérios preconizados nos PCDTs, o que resultava na queda dos níveis hematológicos e consequentemente na piora do quadro clínico do paciente.

A dificuldade de acesso ao CEAF, não só compromete o tratamento dos pacientes, como também favorece o aumento dos casos de judicialização da saúde, uma vez que os pacientes recorrem à esfera judicial para ter acesso a tais medicamentos.

A presença de farmacêutico na Unidade de Nefrologia poderia contribuir na orientação ao paciente em tratamentos não farmacológicos quando estes medicamentos não forem dispensados, na substituição destes medicamentos por tratamentos alternativos ou no esclarecimento dos critérios preconizados por estes PCDTs aos prescritores.

Apesar da dificuldade em atender todas as prescrições, observou-se que com ao final do acompanhamento terapêutico, houve certa melhora nos níveis de hemoglobina nos pacientes em acompanhamento. Isto pode ser decorrente das orientações repassadas aos pacientes quanto aos tratamentos não farmacológicos e melhoria da adesão ao tratamento. O mesmo aplica-se também à melhora observada na pressão arterial dos pacientes.

Os níveis de glicemia não apresentaram diferença estatística ao final do acompanhamento. Entretanto, este parâmetro, não necessariamente reflete uma fiel realidade do índice glicêmico do paciente, uma vez que as coletas para os exames mensais preconizados pelas Diretrizes Clínicas para o cuidado ao paciente com Doença Renal Crônica do Ministério da Saúde [46] são realizadas no horário normal de diálise de cada paciente, não atendendo, portanto, ao jejum recomendado para avaliação da glicemia.

Quanto aos níveis de fósforo, este parâmetro foi levado em consideração devido ao grande número de queixas dos pacientes em relação à dificuldade de controle da hiperfosfatemia decorrente da DRC. Com o seguimento, também não se observou diferença destes níveis ao final do acompanhamento. No entanto, este fato atribui-se ao fato de parte dos pacientes terem os níveis de fósforo basais em valores satisfatórios. Além disso, três pacientes, apesar de apresentarem níveis elevados de fósforo, não atendiam a todos os critérios estabelecidos no PCDT para dispensação do sevelamer, medicamento utilizado para o tratamento desta desordem. Possivelmente, o acompanhamento e orientação nutricional a estes pacientes os beneficiaria enquanto não estiverem em uso deste medicamento.

Portanto, este estudo corrobora com o que tem sido publicado a respeito da atividade clínica do farmacêutico em ambientes ambulatoriais e hospitalares, favorecendo a melhoria da qualidade de vida do paciente [47], melhorando o manejo de doenças crônicas, inclusive asma [48] e câncer [49], e contribuindo para a melhoria do cuidado sem que haja elevação no custo da terapia [50, 51].

CONCLUSÃO

Neste estudo piloto desenvolvido na Unidade de Nefrologia do estado do Amapá com a implantação do serviço de atenção farmacêutica detectou-se que a maior parte dos PRMs relacionou-se a não adesão à terapia, demonstrando a importância do acompanhamento destes pacientes e a necessidade de trabalhar em sua educação. As principais intervenções foram o monitoramento dos pacientes e a mudança de horário de administração de medicamentos, sendo a maioria classificada como significativa. Apesar do pequeno número de pacientes, demonstrou-se o impacto desta abordagem de cuidado, contribuindo para a prevenção e resolução de 88% dos PRMs identificados. A inserção de farmacêuticos clínicos dedicados aquela unidade, bem como a implantação definitiva do serviço de Atenção Farmacêutica, poderia contribuir positivamente no manejo clínico, adesão, melhores resultados da farmacoterapia e consequente melhoria na qualidade de vida destes pacientes de modo mais abrangente.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos à Capes pela bolsa recebida no início da pesquisa, à Fundação de Amparo à Pesquisa do Amapá (FAPEAP) pelo auxílio financeiro recebido por meio do PROGRAMA DE PESQUISA PARA O SUS/FAPEAP/MS-DECIT/CNPq/SESA AP PROCESSO Nº. 250.203.100/2016 e à Universidade Federal do Amapá (UNIFAP) por meio do auxílio financeiro recebido por meio do PROGRAMA INSTITUCIONAL DE BOLSAS E AUXÍLIOS À EXTENSÃO UNIVERSITÁRIA - PIBEX EDITAL PIBEX/DEX/PROEAC Nº 031/2015.

REFERÊNCIAS

1. Resolução nº 585 de 29 de agosto de 2013, CFF(2013).
2. Ivama AM, Noblat L, Castro MSd, Oliveira NVBVd, Jaramillo NM, Rech N. Consenso Brasileiro de Atenção Farmacêutica. Organização Pan-Americana de Saúde, Brasília - DF. 2002. <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/PropostaConsensoAtenfar.pdf>. Accessed March, 26 2017.
3. Cipolle RJ, Strand L, Morley P. Pharmaceutical Care Practice: The patient centered approach to medication management. 3 ed. United States of America: 2012.
4. Neeman M, Dobrinas M, Maurar S, Tagan D, Sautebin A, Blanc A-L et al. Transition of care: A set of pharmaceutical interventions improves hospital discharge prescriptions from an internal medicine ward. *Eur J Intern Med* 2017;38:30-7. doi:10.1016/j.ejim.2016.11.004.
5. Tasaka Y, Yasunaga D, Tanaka A, Asakawa T, Horio I, Miyauchi Y et al. Economic and safety benefits of pharmaceutical interventions by community and hospital pharmacists in Japan. *Int J Clin Pharm*. 2016;38(2):321-9. doi: 10.1007/s11096-015-0245-6.
6. Chamoun NR, Zeenny R, Mansou H. Impact of clinical pharmacy interventions on medication error nodes. *Int J Clin Pharm*. 2016;38(6):1436-44. doi:10.1007/s11096-016-0384-4.
7. Levey AS, Coresh J. Chronic Kidney Disease. *Lancet*. 2012;379:165-80. doi:10.1016/S01406736(11)60178-5.
8. Silva JS. Perfil de adesão a farmacoterapia de pacientes renais em tratamento hemodialítico na Unidade de Nefrologia do Estado do Amapá [Monografia]. Macapá - AP: Universidade Federal do Amapá; 2017.
9. Cipolle RJ, Strand L, Morley P. Pharmaceutical care practice: The patient-centered approach to medication management services. 3rd ed. McGraw Hill Medical; 2012.
10. Sabater D, Fernandez-Llimos F, Parras M, Faus MJ. Types of pharmacist intervention in pharmacotherapy follow-up. *Seguimiento Farmacoterapéutico*. 2005;3(2):90-7.
11. Riba RF, Estela AC, Esteban MLS, Cels IC, Lechuga MG, Sánchez SL et al. Intervenciones Farmacéuticas (parte I): metodología y evaluación. *Farm Hosp*. 2000;24(3):136-44.
12. Martins BCC, Souza TRd, Luna ÂMPT, Fonteles MMdF, Firmino PYM, Fernandes PFCBC et al. Pharmaceutical care in transplant patients in a university hospital: pharmaceutical interventions. *Braz J Pharm Sci*. 2013;49(4):659-68. doi:10.1590/S1984-82502013000400005.
13. BRASIL. Portaria SAS/MS nº225, de 10 de maio de 2010. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Hiperfosfatemia na insuficiência renal crônica. Ministério da Saúde; 2010.

14. BRASIL. Portaria SAS/MS nº226, de 10 de maio de 2010. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas: Anemia na insuficiência renal crônica - Alfapoetina. Ministério da Saúde; 2010.
15. Obreli-Neto PR, Marusic S, Guinoni CM, Baldoni AdO, Renovato RD, Pilger D et al. Economic evaluation of a Pharmaceutical Care Program for elderly diabetic and hypertensive patients in primary health care: a 36-month randomized controlled clinical trial. *J Manag Care Spec Pharm*. 2015;21(1):66-75. doi:10.18553/jmcp.2015.21.1.66.
16. Aguiar PM, Balisa-Rocha BJ, Brito GdC, Silva WBd, Machado M, Lyra-Junior DP. Pharmaceutical care in hypertensive patients: A systematic literature review. *Res Social Adm Pharm*. 2012;8(5):383-96. doi:10.1016/j.sapharm.2011.10.001.
17. Upadhyay DK, Ibrahim MIM, Mishra P, Alurkar VM. A non-clinical randomised controlled trial to assess the impact of pharmaceutical care intervention on satisfaction level of newly diagnosed diabetes mellitus patients in a tertiary care teaching hospital in Nepal. *BMC Health Serv Res*. 2015;15(57):1-10. doi:10.1186/s12913-015-0715-5.
18. Chen JH, Ou HT, Lin TC, Lai ECC, Kao YHY. Pharmaceutical care of elderly patients with poorly controlled type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *Int J Clin Pharm*. 2016;38(1):88-95. doi:10.1007/s11096-015-0210-4.
19. Obarcanin E, Krüger M, Müller P, Nemitz V, Schwender H, Hasanbegovic S et al. Pharmaceutical care of adolescents with diabetes mellitus type 1: the DIADEMA study, a randomized controlled trial. *Int J Clin Pharm*. 2015;37(5):790-8. doi:10.1007/s11096-015-0122-3.
20. Pai AB, Boyd A, Chavez A, Manley HJ. Health-related quality of life is maintained in hemodialysis patients receiving pharmaceutical care: A 2-year randomized, controlled study. *Hemodial Int*. 2009;13:72-9.
21. Monterroza DAA, Bolivar JFC. Pharmaceutical care practice in patients with chronic kidney disease. *Farm Hosp*. 2017;41(2):137-49. doi:10.7399/fh.2017.41.2.10508.
22. Aburuz SM, Alrashdan Y, Jarab A, Jaber D, Alawwa IA. Evaluation of the impact of pharmaceutical care service on hospitalized patients with chronic kidney disease in Jordan. *Int J Clin Pharm*. 2013;35:780-9.
23. Muntner P, Anderson A, Charleston J, Chen Z, Ford V, Makos G et al. Hypertension awareness, treatment, and control in adults with CKD: Results from the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) study. *Am J Kidney Dis*. 2010;55(3):441-51. doi:10.1053/j.ajkd.2009.09.014.
24. Huang ES, Liu JY, Moffet HH, John PM, Karter AJ. Glycemic control, complications and death in older diabetic patients. *Diabetes Care*. 2011;34(6):1329-36. doi:10.2337/dc10-2377.
25. Hamdidouche I, Jullien V, Boutouyrie P, Billaud E, Azizi M, Laurent S. Drug adherence in hypertension: from methodological issues to cardiovascular outcomes. *J Hypertens*. 2017;35(1). doi:10.1097/HJH.0000000000001299.

26. Schmid H, Hartmann B, Schiff H. Adherence to prescribed oral medication in adult patients undergoing chronic hemodialysis: a critical review of the literature. *Eur J Med Res.* 2009;14(5):185-90.
27. Arenas MD, Malek T, Gil MT, Maledous A, Alvarez-Ude F, Reig-Ferrer A. Challenge of phosphorus control in hemodialysis patients: a problem of adherence? . *J Nephrol.* 2010;23(5):525-34.
28. Sirur R, Richardson J, Wishart L, Hanna S. The role of theory in increasing adherence to prescribed practice. *Physioter Can.* 2009;61(2):68-77. doi: 10.3138/physio.61.2.68.
29. Huertas-Vieco MP, Pérez-García R, Albalade M, Sequera P, Ortega M, Puerta M et al. Psychosocial factors and adherence to drug treatment in patients on chronic haemodialysis. *Nefrologia.* 2014;34(6):737-42. doi:10.3265/Nefrologia.pre2014.Jul.12477.
30. Oh HS, Park JS, Seo WS. Psychosocial influencers and mediators of treatment adherence in haemodialysis patients. *J Adv Nurs.* 2013;69(9):2041-53. doi:10.1111/jan.12071.
31. Paniz VMV, Fassa AG, Facchini LA, Piccini RX, Tomasi E, Thumé E et al. Free access to hypertension and diabetes medicines among the elderly: a reality yet to be constructed. *Cad Saúde Pública.* 2010;26(6):1163-74.
32. Patricia NJ, Foote EF. A pharmacy-based medication reconciliation and review program in hemodialysis patients: a prospective study. *Pharm Pract (Granada).* 2016;14(3):785-91. doi:10.18549/PharmPract.2016.03.785.
33. Castelino RL, Sathvik BS, Parthasarathi G, Gurudev KC, Shetty MS, Narahari MG. Prevalence of medication-related problems among patients with renal compromise in an Indian hospital. *J Clin Pharm Ther.* 2011;36(4):482-7. doi:10.1111/j.1365-2710.2011.01266.x.
34. Dechanont S, Maphanta S, Butthum B, Kongkaew C. Hospital admissions/visits associated with drug–drug interactions: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2014;23(5):489-97. doi:10.1002/pds.3592.
35. Dutra RC, Campos MM, Santos ARS, Calixto JB. Medicinal plants in Brazil: Pharmacological studies, drug discovery, challenges and perspectives. *Pharmacol Res.* 2016;112:4-29. doi:10.1016/j.phrs.2016.01.021.
36. Bieski IGC, Leonti M, Arnason JT, Ferrier J, Rapinski M, Violante IMP et al. Ethnobotanical study of medicinal plants by population of Valley of Juruena Region, Legal Amazon, Mato Grosso, Brazil. *J Ethnopharmacol.* 2015;173:383-423. doi:10.1016/j.jep.2015.07.025.
37. Ngan A, Conduit R. A Double-blind, Placebo-controlled Investigation of the Effects of *Passiflora incarnata* (Passionflower) Herbal Tea on Subjective Sleep Quality. *Phytother Res.* 2011;25(8):1153-9. doi:10.1002/ptr.3400.
38. Hennebelle T, Sahpaz S, Joseph H, Bailleul F. Ethnopharmacology of *lippia alba*. *J Ethnopharmacol.* 2008;116(2):211-22. doi:10.1016/j.jep.2007.11.044.

39. Tofiño-Rivera A, Ortega-Cuadros M, Galvis-Pareja D, Jiménez-Rios H, Merini LJ, Martínez-Pabón MC. Effect of *Lippia alba* and *Cymbopogon citratus* essential oils on biofilms of *Streptococcus mutans* and cytotoxicity in CHO cells. *J Ethnopharmacol*. 2016;194:749-54. doi:10.1016/j.jep.2016.10.044.
40. Fandohan P, Gnonlonfin B, Laleye A, Gbenou JD, Darboux R, Moudachirou M. Toxicity and gastric tolerance of essential oils from *Cymbopogon citratus*, *Ocimum gratissimum* and *Ocimum basilicum* in Wistar rats. *Food Chem Toxicol*. 2008;46:2493-7. doi:10.1016/j.fct.2008.04.006.
41. Koh PH, Mokhtar RAM, Iqba M. Antioxidant potential of *Cymbopogon citratus* extract: alleviation of carbon tetrachloride-induced hepatic oxidative stress and toxicity. *Human and Experimental Toxicology*. 2012;31(1):81-91. doi:10.1177/0960327111407226.
42. Asare GA, Addo P, Bugyei K, Gyan B, Adjei S, Otu-Nyarko LS et al. Acute toxicity studies of aqueous leaf extract of *Phyllanthus niruri*. *Interdiscip Toxicol*. 2011;4(4):206-10. doi:10.2478/v10102-011-0031-9.
43. Miroddi M, Calapai G, Navarra M, Minciullo PL, Gangemi S. *Passiflora incarnata* L.: Ethnopharmacology, clinical application, safety and evaluation of clinical trials. *J Ethnopharmacol*. 2013;150(3):791-804. doi:10.1016/j.jep.2013.09.047.
44. BRASIL. Da excepcionalidade às linhas de cuidado: o Componente Especializado da Assistência Farmacêutica. Brasília - DF: Ministério da Saúde; 2010. p. 264.
45. Rodrigues JC. Avaliação do processo de dispensação dos medicamentos do Componente Especializado no estado do Amapá [Monografia]: Universidade Federal do Amapá; 2016.
46. BRASIL. Diretrizes Clínicas para o cuidado ao paciente com Doença Renal Crônica - DRC no Sistema Único de Saúde. Brasília - DF: Ministério da Saúde; 2014. p. 37.
47. Dashti-Khavidaki S, Sharif Z, Khalili H, Badri S, Alimadadi A, Ahmadi F et al. The use of pharmaceutical care to improve health-related quality of life in hemodialysis patients in Iran. *Int J Clin Pharm*. 2013;35:260-7. doi:10.1007/s11096-012-9748-6.
48. Swieczkowski D, Poniatowski P, Merks P, Jaguszewski M. The pharmaceutical care in asthma — Polish and global perspective. *Pneumonol Alergol Pol*. 2016;84(4):225-31. doi:10.5603/PiAP.2016.0028.
49. Ribed A, Romero-Jiménez RM, Escudero-Vilaplana V, Iglesias-Peinado I, Herranz-Alonso A, Codina C et al. Pharmaceutical care program for onco-hematologic outpatients: safety, efficiency and patient satisfaction. *Int J Clin Pharm*. 2016;38(2):280-8. doi:10.1007/s11096-015-0235-8.
50. Cheng Y, Raisch DW, Borrego ME, Gupchup GV. Economic, clinical, and humanistic outcomes (ECHO) of pharmaceutical care services for minority patients: A literature review. *Res Social Adm Pharm*. 2013;9(3):311-29. doi: 10.1016/j.sapharm.2012.05.004.

51. Obreli-Neto PR, Marusic S, Guidoni CM, Baldoni AdO, Renovato RD, Pilger D et al. Economic Evaluation of a Pharmaceutical Care Program for Elderly Diabetic and Hypertensive Patients in Primary Health Care: A 36-Month Randomized Controlled Clinical Trial. *J Manag Care Spec Pharm*. 2015;21(1):66-75. doi:10.18553/jmcp.2015.21.1.66.

CONCLUSÕES

- A maioria dos pacientes atendidos na Unidade de Nefrologia são homens. Cerca de 96% dos pacientes reportaram HAS como uma das comorbidades basais. No entanto, as mulheres reportam maior número de doenças associadas, o que resultou no uso de uma maior quantidade de medicamentos.
- Os 156 pacientes entrevistados utilizavam juntos 475 medicamentos alopáticos, sendo a losartana, o medicamento mais utilizado; e 84 produtos de origem natural, sendo o chá de erva-cidreira (*Lippia alba*) o mais frequente, utilizado popularmente como calmante.
- Dos 61 fármacos utilizados, 29 requeriam monitoramento devido possibilidade de reações adversas em pacientes com comprometimento renal ou ajuste de dose, sendo, portanto, classificados como Potencialmente Inapropriados.
- Observou-se correlação positiva entre o número de medicamentos prescritos ao paciente e o uso de Medicamentos Potencialmente Inapropriados.
- Mais de 50% dos pacientes idosos utilizavam Medicamentos Potencialmente Inapropriados para a idade segundo Critérios de *Beers*.
- Foram detectadas mais de 370 potenciais interações medicamentosas, sendo 75 do tipo medicamento-medicamento. Observou-se correlação positiva entre o número de medicamentos prescritos e a ocorrência de potenciais interações medicamentosas.
- A ocorrência de um potencial PRM esteve relacionada ao número de medicamentos prescritos e a presença de HAS.
- Ao implantar-se o serviço de Atenção Farmacêutica à pacientes em hemodiálise, observou-se que o PRM mais comumente apresentado foi o de não-adesão terapêutica, seguido do PRM de segurança não-quantitativa.
- A intervenção mais adotada foi o monitoramento de pacientes com PRMs potenciais e a mudança de horário de administração de medicamentos.
- A maioria das intervenções foi classificada como significantes, prevenindo a manifestação de PRMs e melhorando a atenção e assistência ao paciente.
- Ao final do seguimento farmacoterapêutico, observou-se melhora da Pressão Arterial e dos níveis séricos de hemoglobina.
- O conhecimento do perfil de utilização de medicamentos e dos riscos associados contribui para a formulação de estratégias de prevenção de riscos, e um melhor acompanhamento dos pacientes em diálise.

- A implantação definitiva do serviço de Atenção Farmacêutica poderia garantir uma farmacoterapia mais eficaz aos pacientes em diálise, melhorando a adesão, e auxiliando-os a alcançar resultados terapêuticos mais satisfatórios.
- A presença de um farmacêutico junto à equipe multidisciplinar na Unidade de Nefrologia poderia contribuir para a detecção, prevenção e resolução de potenciais PRMs, bem como auxiliar aos prescritores na seleção e, se necessário, substituição dos medicamentos prescritos, sobretudo os dispensados pelo Componente Especializado.

REFERÊNCIAS

- ABURUZ, S. M.; ALRASHDAN, Y.; JARAB, Y.; JABER, D.; ALAWWA, I. A. Evaluation of the impact of pharmaceutical care service on hospitalized patients with chronic kidney disease in Jordan. **Int. J. Clin. Pharm.**, v. 35, p. 780-789, 2013.
- AMBIEL, I. S. S.; MASTROIANNI, P. C. Resultados da atenção farmacêutica no Brasil: uma revisão. **Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl.** v. 34, n. 4, p. 469-474. 2013.
- AMERICAN GERIATRICS SOCIETY. American Geriatrics Society 2015 updated Beers Criteria for potentially medication use in older adults. **J. Am. Geriatr. Soc.**, v. 63, n. 11, p-2227-2246, 2015.
- BELAICHE, S.; ROMANET, T.; BELL, R.; CALOP, J.; ALLENET, B.; ZAOU, P. Pharmaceutical care in chronic kidney disease: experience at Grenoble University Hospital from 2006 to 2010. **J Nephrol**, v. 25, n. 4, p. 558-65, Jul-Aug 2012.
- BIDANI, A. K.; GRIFFIN, K. A. Pathophysiology of hypertensive renal damage. Implications for therapy. *Hypertension*, v. 15, p. 130-134. 2004.
- COMITÉ DE CONSENSO GIAF-UGR, GIFAF-USE, GIF- UGR. Tercer consenso de Granada sobre problemas relacionados con medicamentos y resultados negativos asociados a la medicación. **Ars Pharm**, v.1. n.48. p.5-17. 2007.
- Consenso Brasileiro de Atenção Farmacêutica: proposta. Brasília, DF: Organização Pan-Americana da Saúde, 2002. Disponível em: <<http://bvsmis.saude.gov.br/bvsmis/publicacoes/PropostaConsensoAtenfar.pdf>>. Acesso em: 07 mai. 2015.
- COOPER, M. E. Pathogenesis, prevention, and treatment of diabetic nephropathy. Role of hypertension. **The Lancet**, v. 352, p. 213-219. 1998.
- DASHTI-KHAVIDAKI, S.; SHARIF, Z.; KHALILI, H.; BADRI, S.; ALIMADADI, A.; AHMADI, F. GATMIRI, M.; RAHIMZADEH, S. The use of pharmaceutical care to improve health-related quality of life in hemodialysis patients in Iran. **Int. J. Clin. Pharm.**, v. 35, p. 260-267, 2013.
- GEURTS, M. M. E, STEWART, R. E., BROUWERS, J. R. B. J., GRAEFF, P. A., GIER, J. J., Implications of a clinical medication review and a pharmaceutical care plan of polypharmacy

patients with a cardiovascular disorder. **Int. J. Clin. Pharm.** 2016. Disponível em: <<http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11096-016-0281-x>>. Acesso em: 26 abr 2016.

HEPLER, C. D.; STRAND, L. M. Oportunidades y responsabilidades en la Atención Farmacéutica. *Pharm. Care Esp.*, Madrid, v. 1, n. 1, p. 35-47. 1999. Tradução de: Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. *Am. J. Hosp. Pharm.* Bethesda, v. 47, p. 533-543, 1990.

HUBER, C. A.; SCHNEEWEISS, S.; SIGNORELL, A.; REICH, O. Improved prediction of medical expenditures and health care utilization using an updated chronic disease score and claims data. **J. Clin. Epidemiol.**, v. 66, n. 10, p-1118-1127, 2013.

IVAMA, A. M.; NOBLAT, L.; CASTRO, M. S.; OLIVEIRA, N. V. B. V.; JARAMILLO, N. M.; RECH, N. Consenso Brasileiro de Atenção Farmacêutica: Proposta. Brasília – DF. Organização Pan-Americana de Saúde, 2002. 24p.

KEPLER, J. International comparisons. United States Renal Data System. 2010 Annual Data Report: atlas of chronic kidney disease and end-stage renal disease in the United States, vol 2 Atlas of ESRD. 2010. Disponível em: <http://www.usrds.org/2010/pdf/v2_12.pdf>. Acesso em: 27 abr 2015.

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. **Kidney inter.** v. 3. p. 1-150. 2013.

LEVEY, A. S.; CORESH, J. Chronic Kidney Disease. **Lancet**, v. 379, p. 165-180, 2012.

MARTINS, B. C. C.; SOUZA, T. R.; LUNA, A. M. P. T; FONTELES, M. M. F.; FIRMINO, P. Y. M.; FERNANDES, P. F. C. B. C.; GARCIA, J. H. P.; OLIVEIRA, C. M. C.; NÉRI, E. D. R. Pharmaceutical care in transplant patients in a university hospital: pharmaceutical interventions. **Braz. J. Pharm. Sci.**, v. 49, n. 4, p. 659-668, 2013.

MCLEAN, A. J.; LE COUTEUR, D. G. Aging biology and geriatric clinical pharmacology. **Pharmacol. Rev.**, v. 56, n. 2, p-163-184, 2004.

MONTAMAT, S. C.; CUSACK, B. Overcoming problems with polypharmacy and drug misuse in the elderly. *Clin. Geriatr. Med.*, v. 8, n. 1, p. 143-158. 1992.

MOREIRA, H. G. SETTE, J. B. C.; KEIRALLA, L. C. B.; ALVES, S. G.; PIMENTA, E.; SOUSA, M.; CORDEIRO, A. PASSARELLI-JUNIOR, O.; BORELLI, F. A. O; AMODEO, C.

Diabetes mellitus, hipertensão arterial e doença renal crônica: estratégias terapêuticas e suas limitações. **Rev. Bras. Hipertens.**, v. 15, n. 2, p. 111-116. 2008.

MUHLACK, D.C.; HOPPE, L. K.; WEBERPALS, J.; BRENNER, H.; SCHÖTTKER, B. The association of potentially inappropriate medication at older age with cardiovascular events and overall mortality: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. **J. Am. Med. Dir. Assoc.**, v. 18, n. 3, p-211-120, 2017.

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE (NICE). Chronic Kidney Disease: early identification and management of chronic kidney disease in adults in primary and secondary care. NICE clinical guideline 182. 2015. Disponível em: <<http://guidance.nice.org.uk/cg182>>. Acesso em: 29 mar 2015.

NEEMAN, M.; DOBRINAS, M.; MAURAR, S.; TAGAN, D.; SAUTEBIN, A.; BLANC, A. L.; WIDMER, N. Transition of care: A set of pharmaceutical interventions improves hospital discharge prescriptions from an internal medicine ward. **Eur. J. Intern. Med.**, v. 38, p. 30-37, 2017.

O'MAHONY, D.; GALLAGHER, P.F. Inappropriate prescribing in the older population: need for new criteria. **Age Ageing**, v. 37, n. 2, p. 138-141, 2008.

RAKESH, K. B.; CHOWTA, M. N.; SHENOY, A. K.; SHASTRY, R.; PAI, S. B. Evaluation of polypharmacy and appropriateness of prescription in geriatric patients: a cross-sectional study at a tertiary hospital. **Indian J. Pharmacol.**, v. 49, p-16-20, 2017.

REISH, O; ROSEMAN, T.; RAPOLD, R.; BLOZIK, E.; SENN, O. Potentially inappropriate medication use in older patients in Swiss managed care plans: prevalence, determinants and association with hospitalization. **Plos One.**, v. 9, n. 8, 2014.

SESSO, R. C.; LOPES, A. A.; THOMÉ, F. S.; LUGON, J. R.; MARTINS, C. T. Inquérito Brasileiro de diálise crônica 2014. **J. Bras. Nefrol.**, v. 38, n. 1, p-54-61, 2016.

SILVERTHORN, D. U. **Fisiologia Humana**: uma abordagem integrada. Tradução de Ivana Beatrice Mânica Cruz. 5 ed. Porto Alegre: Artmed. 2010.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA. Insuficiência Renal: O que você precisa saber sobre doença renal. Disponível em: <<http://www.sbn.org.br/publico/insuficiencia-renal>>. Acesso em: 28 mai 2017.

STEMER, G.; LEMMENS-GRUBER, R. Clinical pharmacy activities in chronic kidney disease and end-stage renal disease patients: a systematic literature review. **BMC Nephrology**, v. 12, 2011.

VIKTIL, K. K., BLIX, H. S., MOGER, T. A., REIKVAM, A. Polypharmacy as commonly defined is na indicator of limited value in the assessment of drug-related problems. **Br. J. Clin. Pharmacology.**, v. 63, n. 2, p.187-195. 2007.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. A Glossary of terms for community health care and services for older persons. Ageing and Health Technical Report. Volume 5. 2004. Disponível em: <http://www.who.int/kobe_centre/ageing/ahp_vol5_glossary.pdf>. Acesso em: 26 abr 2016.

ZHU, L.; FOX, A.; CHAN, Y. C. Enhancing Collaborative Pharmaceutical Care for Patients with Chronic Kidney Disease: Survey of Community Pharmacists. **Can J Hosp Pharm**, v. 67, n. 4, p. 268-273, 2014.

APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Olá, sou Uriel Davi de Almeida e Silva, mestrando do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas. Estou realizando o projeto de pesquisa denominado “Avaliação dos riscos associados a medicamentos e o impacto do seguimento farmacoterapêutico em pacientes renais no estado do Amapá”.

O objetivo deste estudo é avaliar os riscos associados a medicamentos e o impacto do seguimento farmacoterapêutico em pacientes renais crônicos.

Este estudo trará como benefício conhecer o perfil epidemiológico e de utilização de medicamentos dos portadores de Doença Renal Crônica no Estado do Amapá, possibilitando políticas públicas e educativas voltadas a estes pacientes. Além disso, o seguimento farmacoterapêutico trará como benefício a resolução de prováveis Problemas Relacionados a Medicamentos.

Para realizar o estudo aplicarei questionários sobre critérios socioeconômicos, tratamento realizado, doenças e comorbidades presentes e buscarei solucionar os Problemas Relacionados a Medicamentos identificados através de intervenções farmacêuticas.

Existe a possibilidade de ocorrer danos morais aos sujeitos da pesquisa em questão, caso os resultados dos exames laboratoriais ou as informações contidas nos seus questionários sejam divulgados de forma inadequada. Para evitar tais danos, sua identidade será mantida em sigilo, pois os pacientes serão identificados por número de registro, assegurando assim, a sua privacidade. Todas as informações dadas por você e os resultados conseguidos também serão mantidos em sigilo e, só serão usados para publicar em encontros e revistas científicas sem identificação dos pacientes. Além disso, existe a possibilidade da ocorrência de flebite ou algum desconforto doloroso durante ou logo após a coleta das amostras de sangue, o que será evitado com a utilização de um Procedimento Operacional Padrão (POP) durante as coletas, sendo que as mesmas somente serão efetuadas por profissionais treinados e habilitados para tal procedimento.

Você poderá, a qualquer momento, abandonar a pesquisa sem se justificar, assim como se recusar a participar da pesquisa sem nenhuma penalidade e retirar seu consentimento, de acordo com a Resolução CNS nº466/12 e complementares.

Você será informado de todos os resultados obtidos, independentemente do fato de mudar seu consentimento em participar da pesquisa.

Você não terá benefícios ou direitos financeiros sobre os resultados relacionados com a pesquisa e poderá consultar o pesquisador responsável em qualquer época, pessoalmente ou por

telefone, para resolver qualquer dúvida, pelo telefone (96) 98122-2520, e-mail: urielvadi@hotmail.com ou com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal do Amapá (UNIFAP) no endereço Rodovia JK, s/n – Bairro Marco Zero do Equador - Macapá/AP, pelos telefones 4009-2804 e/ou 4009- 2805 ou pelo e-mail: cep@unifap.br.

Agradecemos a sua valiosa colaboração.

Atenciosamente,

Pesquisador responsável

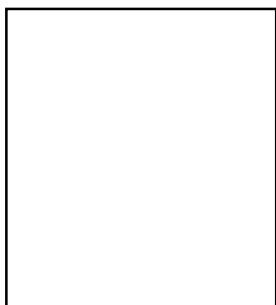
Eu _____ declaro que depois de ter sido esclarecido (a) pelo pesquisador e tendo entendido o que me foi explicado concordo em participar do Projeto de Pesquisa denominado “Avaliação dos riscos associados a medicamentos e o impacto do seguimento farmacoterapêutico em pacientes renais no estado do Amapá”.

Macapá, ____ de _____ de 20__.

Assinatura do paciente ou cuidador.

Caso o paciente esteja impossibilitado de assinar:

Eu _____, abaixo assinado, confirmo a leitura do presente termo na íntegra para o(a) paciente _____, o(a) qual declarou na minha presença a compreensão plena e aceitação em participar desta pesquisa, o qual utilizou a sua impressão digital (abaixo) para confirmar a participação.



Polegar direito (caso não assine).

Testemunha nº1: _____

Testemunha nº2: _____

APÊNDICE B – PLANO DE SEGUIMENTO FARMACOTERAPÊUTICO

DADOS DO PACIENTE/ PRONTUÁRIO						
Nome:						
Data de Nascimento:	Idade(anos):	Altura(cm):	Peso(kg):	Raça:	Sexo:	Código Paciente:
Acompanhante (se houver):		Telefone Resid.	Celular:		Email:	
Seguro de Saúde (cobertura):		Centros de Saúde/Clinica/Hospital:			Médico Responsável:	
Ocupação:		MOTIVO DA CONSULTA:				
Data de admissão do Serviço de ATF:						
Data de alta do Serviço de ATF:						
Situação Familiar/Social:						

Histórico Médico e Alertas (Doenças relevantes, hospitalizações, cirurgias, procedimentos, gravidez, lesões)
Prevenção e grupos de risco (osteoporose, RCV, tromboembolismo, vacinação contra a gripe, pólen, etc)

HÁBITOS DE VIDA			
Tabaco		Álcool	
Não consome ☐ Comentários:	☐ 0-1 pacote diário	Não consome ☐ Comentários:	☐ <2 Diário vinho
	☐ >1 pacote diário		☐ <2-6 Semanal Cerveja
	☐ Histórico de uso de tabaco		☐ >6 Mensal Licor
	☐ Intenção de deixar o tabaco		☐ Histórico de dependência alcoólica
Cafeína		Atividades Física	
Não consome ☐ Comentários:	> ____ xícaras ao dia	Não consome ☐ Comentários:	Sedentário(<1hr aeróbio/semana)
	< ____ xícaras ao dia		Suave (1-2,5hrs aeróbio/semana)
	☐ Histórico de dependência a cafeína		Moderada(2,5-5hrs aeróbio/semana)
		Intensa (>5hrs aeróbio/semana)	
Drogas de Abuso: ☐ Não consome ☐ Consome Histórico de uso:			
ALIMENTAÇÃO Café: _____ Lanche: _____ Almoço: _____ Lanche: _____ Jantar: _____ Ceia: _____			

Condições clínicas e medicamentos atuais	Indicação	Medicamento	Regime posológico Dose, Via, Frequência, Duração	Data de Início	Resposta Efetividade/Segurança

Terapias medicamentosas anteriores	Indicação	Farmacoterapia	Resposta	Data

Estado Nutricional (Observar ingestão diária de calorias, cálcio, sódio, colesterol, fibras, potássio e Vit. K).			
Calorias	K ⁺	Colesterol	Vit. K
Cálcio	Na ⁺	Fibra	
Outras restrições ou necessidades alimentares			

REVISÃO POR SISTEMAS				
GERAL dor nas costas e nas articulações		Falta de apetite	APARELHO REPRODUTOR	Dismenorréia
		Mudança de peso		Incontinência
		Dor		Impotência
		Cefaléia		Diminuição da libido
		Vertigem		Fluxo vaginal
		Outros		Prurido
ÓRGÃOS DOS SENTIDOS		Mudança de visão	RENAL URINÁRIO	Ondas de Calor
		Diminuição da audição		Outros
		Zumbido		Poliúria
		Epistaxe		Disúria
		Rinite alérgica		Hematúria
		Glaucoma		Hemorragia
		Hemoptose		Anemia
		Outros		Outros
CARDÍACO		Dor precordial	MÚSCULO ESQUELÉTICO	Dor nas costas
		Hiperlipidemia		Artrite (Osteo/Reumatóide)
		Hipertensão		Tendinite
		Infarto de miocárdio		Dor muscular
		Hipotensão ortostática		Outros
		Outros		Parestesia/ adormecimento
RESPIRATÓRIO		Asma	NEURO PSIQUIÁTRICO	Tremor
		Dispnéia/Taquipnéia		Perda de equilíbrio
		Chiado		Depressão
		Outros		Ideias suicidas
GASTROINTESTINAL		Epigastralgia		Ansiedade
		Dor abdominal		Nervosismo
		Náuseas		Dificuldade de concentração
		Vômito		Convulsões
		Diarréia		AVC / MicroAVC
		Constipação		Perda de memória
		Outros		Outros
PELE		Eczema/Psoríase	DOENÇAS INFECCIOSAS	HIV / SIDA
		Prurido		Hepatite
		Rash		Malária
		Outros		Sífilis
ENDÓCRINO		Diabetes		Gonorréia
		Hipotireoidismo		Herpes
		Hipertireoidismo		Clamídia
		Sintomas de menopausa		Tuberculose
		Outros		Outros
HEPÁTICO		Cirrose	OUTROS PROBLEMAS DE SAÚDE	
		Hepatite		
		Outros		

Problemas Relacionados a Medicamentos a serem resolvidos

Problemas Relacionados a Medicamentos	Condição clínica e PRM envolvido	Necessidade
		<i>Farmacoterapia desnecessária</i> ☐ Sem indicação médica ☐ Duplicidade de princípio ativo ☐ Medicamento contraindicado ☐ Vício/recreacional <i>Farmacoterapia adicional necessária</i> ☐ Condição clínica não tratada ☐ Preventivo/profilático ☐ Sinérgico/potencializadora
	Condição clínica e PRM envolvido	Efetividade
		<i>Necessita de um medicamento diferente</i> ☐ Medicamento mais efetivo disponível ☐ Condição refratária a droga ☐ Forma farmacêutica inapropriada ☐ Não efetivo para a condição <i>Dosagem muito baixa</i> ☐ Dose incorreta ☐ Frequência inapropriada ☐ Interação medicamentosa ☐ Duração inapropriada
	Condição clínica e PRM envolvido	Segurança
		<i>Reação Adversa a Medicamento</i> ☐ Efeito indesejável ☐ Medicamento inseguro para o paciente ☐ Interação medicamentosa ☐ Dose administrada ou modificada rapidamente ☐ Reação alérgica ☐ Contraindicações presentes <i>Dosagem muito alta</i> ☐ Dose incorreta ☐ Frequência inapropriada ☐ Duração inapropriada ☐ Interação medicamentosa ☐ Administração incorreta
	Condição clínica e PRM envolvido	Adesão
		<i>Não adesão</i> ☐ Instruções não compreendidas ☐ Paciente prefere não tomar ☐ Paciente esquece ☐ Medicamento muito caro ☐ Não consegue engolir/administrar ☐ Medicamento não disponível

☐ Não foram detectados Problemas Relacionados a Medicamentos nesta avaliação

PLANO DE CUIDADO

Indicação: _____

(Descrição e história do presente problema de saúde ou condição médica, incluindo abordagens anteriores ao tratamento e respostas)

Objetivos da Terapia (melhora ou normalização dos sinais/sintomas/testes laboratoriais ou redução dos riscos).

1.

2.

Problemas Relacionados a Medicamentos a serem resolvidos

[] Nenhum neste momento

Alternativas terapêuticas (para resolver o PRM)

1.

2.

Plano Farmacoterapêutico (inclui terapias medicamentosas atuais e alterações)

Medicamentos	Instruções de dosagem (Dose, via, frequência, duração)	Anotações de mudança

Outras intervenções para otimizar a farmacoterapia:

Cronograma para a próxima avaliação de seguimento:

ANEXO A – NORMAS PARA SUBMISSÃO À REVISTA *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*

PREPARING YOUR SUBMISSION

Manuscripts must be submitted as a Word or rtf file and should be written in English. The manuscript should be submitted in separate files: title page; main text file; figures. The guidelines below specify the format and layout required for submissions to *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*.

We do appreciate that authors spend a lot of time reformatting their manuscripts for submission and therefore, *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* does not require authors to reformat their manuscript to the journal's layout upon initial submission. We ask only that you consider your reviewers by supplying your manuscript in a clear, generic and readable layout (including abstract), and that a reasonable scientific standard is adhered to. However, subsequent revised versions of the manuscript must conform to the requirements of the journal as specified below.

Text File

The text file should be presented in the following order:

- (i) Title;
- (ii) a short running title of less than 50 characters;
- (iii) the full names of the authors;
- (iv) the authors' institutional affiliations at which the work was carried out, (footnote for authors' present address if different from where the work was carried out);
- (v) name, address, and email address of corresponding author;
- (vi) key words;
- (vii) 5 'take home' messages or key points;
- (viii) word count excluding abstract, tables, figures and references;

- (ix) a statement about prior postings and presentations, name(s) of any sponsor(s) of the research contained in the paper, along with grant number(s);
- (x) abstract;
- (xi) main text;
- (xii) acknowledgments (including funding information);
- (xiii) Conflict of interest statement for all authors;
- (xiv) references;
- (xv) tables (each table complete with title and footnotes);
- (xvi) figure legends;
- (xvii) figures provided on a separate page

Appendices and supporting information should be supplied as separate files under supplementary material for review.

Title

The title should be a short informative title that contains the major key words. The title should not contain abbreviations.

Authorship

Please refer to the journal's authorship policy in the Editorial Policies and Ethical Considerations section for details on eligibility for author listing.

Acknowledgements

Contributions from anyone who does not meet the criteria for authorship should be listed, with permission from the contributor, in an Acknowledgements section. Financial and material support should also be mentioned. Thanks to anonymous reviewers are not appropriate.

Conflict of Interest Statement

Authors are responsible for disclosing all financial and personal relationships between themselves and others that might appear to bias their work. To Prevent ambiguity, authors must state explicitly in the Conflict of interest form whether potential conflicts do or do not exist. Authors should describe the role of the study sponsor(s), if any, in study design, in the collection, analysis and interpretation of data, in the writing of the report and in the decision to submit the report for publication. If the supporting source(s) had no such involvement, the authors should so state.

Completed Conflict of Interest Disclosure Form(s). Conflict of Interest (COI) disclosure forms must be uploaded with your manuscript files at submission. Please choose the file designation 'Conflict of Interest form' when submitting each of your forms. **Please note:** a separate COI form **must** be completed by the corresponding author **and** each co-author. If you do not submit separate COI forms for each of the authors, your manuscript will be un-submitted back to you. If your manuscript has not been formatted specifically for *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, authors can supply the international COI form upon initial submission but must complete the *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* COI form if invited to provide a resubmission.

Abstract

Authors should note that structured abstracts (maximum **250** words) are required. The structured abstract should adopt the format: Purpose, Methods, Results, and Conclusions. Abstracts should not contain citations to other published work.

Letters and Commentaries do not require abstracts.

Keywords

Please provide 2-6 keywords and list them in alphabetical order. Keywords should be taken from those recommended by the US National Library of Medicine's Medical Subject Headings (MeSH) browser list at <https://www.nlm.nih.gov/mesh/>.

Key-points

Please include up to five bullet points, of around 100 words only, explaining the importance of the paper's findings. These points will be published with article in a box entitled 'Key Points'.

Main Text

Where possible, the text should be divided into the following sections: Introduction, Methods, Results, Discussion, Acknowledgements, Conflict of Interest Statement and References.

Letters should be formatted in one continuous section. Commentaries should be formatted as appropriate to content.

References

Pharmacoepidemiology and Drug Safety prefers references to primary sources when appropriate rather than reviews, and to permanent, archival sources when available rather than references to the web. Citations of sources that are continually changing are particularly problematic.

All references should be numbered consecutively in order of appearance and should be as complete as possible. In-text citations should cite references in consecutive order using Arabic superscript numerals. For more information about AMA reference style please see the AMA Manual of Style.

Tables

Tables should be self-contained and complement, but not duplicate, information contained in the text. They should be supplied as editable files, not pasted as images. Legends should be concise but comprehensive – the table, legend and footnotes must be understandable without reference to the text. All abbreviations must be defined in footnotes. Footnote symbols: †, ‡, §, ¶, should be used (in that order) and *, **, *** should be reserved for P-values. Statistical measures such as SD or SEM should be identified in the headings.

Figure Legends

Legends should be concise but comprehensive – the figure and its legend must be understandable without reference to the text. Include definitions of any symbols used and define/explain all abbreviations and units of measurement.

Preparing Figures

Although we encourage authors to send us the highest-quality figures possible, for peer-review purposes we are happy to accept a wide variety of formats, sizes, and resolutions.B

Colour Figures

Figures submitted in colour may be reproduced in colour online free of charge. Please note, however, that it is preferable that line figures (e.g. graphs and charts) are supplied in black and white so that they are legible if printed by a reader in black and white. If you wish to have figures printed in colour in hard copies of the journal, a fee will be charged by the Publisher.

- **Abbreviations:** In general, terms should not be abbreviated unless they are used repeatedly and the abbreviation is helpful to the reader. Initially use the word in full, followed by the abbreviation in parentheses. Thereafter use the abbreviation only.
- **Units of measurement:** Measurements should be given in SI or SI-derived units. Visit the Bureau International des Poids et Mesures (BIPM) website at <http://www.bipm.fr> for more information about SI units.
- **Trade names:** Chemical substances should be referred to by the generic name only. Trade names should not be used. Drugs should be referred to by their generic names. If proprietary drugs have been used in the study, refer to these by their generic name, mentioning the proprietary name, and the name and location of the manufacturer, in parentheses.