

Interações medicamentosas potenciais em pacientes com doença renal crônica

Identifying potential drug interactions in chronic kidney disease patients

Autores

Alessandra Batista Marquito¹

Natália Maria da Silva Fernandes¹

Fernando Antonio Basile Colugnati²

Rogério Baumgratz de Paula¹

¹ Universidade Federal de Juiz de Fora.

² Universidade Estadual de Campinas(UNICAMP).

Data de submissão: 18/05/2013.

Data de aprovação: 11/10/2013.

Correspondência para:

Alessandra Batista Marquito,
Núcleo Interdisciplinar de Estudos,
Pesquisas e Tratamento em
Nefrologia - UFJF,
Rua Dom Lasagna, nº 147/407,
Morro da Glória, Juiz de Fora,
MG, Brasil. CEP: 36035-160.
E-mail: alemarkito@yahoo.com.br
Tel: (32) 3691-9535.

DOI: 10.5935/0101-2800.20140006

RESUMO

Introdução: Interações medicamentosas (IMs) são frequentes na prática clínica e estão diretamente relacionadas a fatores como polifarmácia, idade avançada e deficiência na metabolização e excreção de fármacos. Indivíduos com doença renal crônica (DRC) comumente utilizam diversas classes de medicamentos, constituindo um importante grupo de risco para IMs. **Objetivo:** Identificar potenciais interações entre medicamentos prescritos a renais crônicos em tratamento conservador, e fatores associados a sua ocorrência. **Métodos:** Estudo observacional transversal, com análise de 558 prescrições. O potencial interativo dos medicamentos foi traçado tendo como suporte a base de dados MICROMEDEX®, *software* que disponibiliza farmacopeias conhecidas internacionalmente. **Resultados:** Houve predomínio de indivíduos do sexo masculino (54,7%), idosos (69,4%), no estágio 3 da DRC (47,5%), com sobrepeso e obesos (66,7%). As comorbidades mais prevalentes foram a hipertensão arterial sistêmica (68,5%) e o diabetes mellitus (31,9%). IMs potenciais foram detectadas em 74,9% das prescrições. De um total de 1.364 IMs detectadas, 229 (16,8%) foram de gravidade maior e 5 (0,4%) contraindicadas, com necessidade de intervenção imediata. Interações de gravidade moderada ou menor foram identificadas respectivamente em 1.049 (76,9%) e 81 (5,9%) das prescrições. Observou-se que a probabilidade de ocorrência de uma IM aumentou em 2,5 vezes para cada medicamento adicional (IC = 2,18-3,03). Obesidade, diabetes, hipertensão e estágio avançado da DRC foram fatores de risco fortemente associados para ocorrência de IM. **Conclusão:** A associação de medicamentos em indivíduos com DRC relacionou-se com alta prevalência de IMs potencialmente graves, especialmente nos estágios mais avançados da doença.

Palavras-chave: combinação de medicamentos; insuficiência renal crônica; interações de medicamentos.

ABSTRACT

Introduction: Drug interactions (DIs) are common in clinical practice and are directly related to factors such as polypharmacy, aging, hepatic metabolism and decreased renal function. Individuals with chronic kidney disease (CKD) often require multiple classes of drugs being at important risk for the development of DIs. **Objective:** Identify potential interactions among drugs prescribed to patients with CKD on conservative treatment, and factors associated with their occurrence. **Methods:** Observational cross-sectional study, with analysis of 558 prescriptions. Potential DIs were identified by the database MICROMEDEX®, *software* that provides an internationally known pharmacopoeia. **Results:** There was a predominance of males (54.7%), seniors (69.4%), stage 3 CKD (47.5%), overweight and obese patients (66.7%). The most prevalent comorbidities were hypertension (68.5%) and diabetes mellitus (31.9%). Potential DIs were detected in 74.9% of prescriptions. Among the 1364 DIs diagnosed, 229 (16.8%) were contraindicated and 5 (0.4%) were of greater severity, which need immediate intervention. Interactions of moderate and low severity were identified in 1049 (76.9%) and 81 (5.9%) prescriptions, respectively. The probability of one DI increased by 2.5 times for each additional drug (CI = 2.18 to 3.03). Obesity, hypertension, diabetes as well as advanced stage of CKD were risk factors strongly associated with DI occurrence. **Conclusion:** Drug associations in individuals with CKD were related to high prevalence of serious DIs, especially in the later stages of the disease.

Keywords: drug combinations; drug interactions; kidney failure, chronic.

INTRODUÇÃO

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

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

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

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

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

No Brasil, o número estimado de pacientes em terapia renal substitutiva (TRS) aumentou de 42.000 no ano 2000, para mais de 90.000 pacientes no final de

2010.¹⁹ A taxa de prevalência de tratamento dialítico em 2010 foi de 483 pacientes por milhão da população (pmp), variando de 265 pmp na região norte a 591 pmp na região sudeste. Deste total, 89,7% eram submetidos à hemodiálise e 5,1% à diálise peritoneal. Em conformidade com censos anteriores, os diagnósticos etiológicos da DRC mais frequentemente encontrados foram hipertensão arterial sistêmica (HAS), seguida por *diabetes mellitus* (DM).¹⁹

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

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

MÉTODOS

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

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

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

O MICROMEDEX® *Health Series* é uma base de dados que contém informações sobre os medicamentos, etiologia, epidemiologia, diagnóstico e tratamento, disponibilizando farmacopeias conhecidas internacionalmente como Martindale e USP DI,

mas, também, alguns sistemas originais e disponíveis somente por meio desse *software*, tais como DRUGDEX® e DRUG-REAX®.¹⁵

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

ANÁLISE ESTATÍSTICA

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

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

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

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

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

RESULTADOS

PERFIL FARMACOTERAPÊUTICO

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

A classe de medicamentos mais prescrita foi constituída de fármacos que atuam no sistema cardiovascular (5.772/57,6%), seguida de medicamentos com ação no trato alimentar e metabólico (1.647/16,4%) e no sangue e órgãos hematopoiéticos (1.088/10,9%).

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

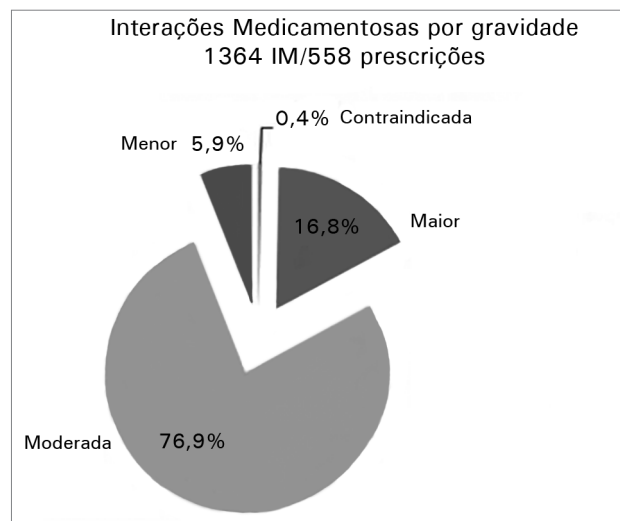
INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS POTENCIAIS

Na segunda fase do estudo, foram selecionados 558 pacientes que atenderam aos critérios de inclusão para análise de IM. Houve predomínio de indivíduos do sexo masculino (54,7%), idosos (69,4%), no estágio 3 da DRC (47,5%), com sobrepeso e obesidade (66,7%). Sendo que, de acordo com a OMS, pacientes com sobrepeso possuem IMC entre 25 a 29,99 e com obesidade, IMC maior ou igual a 30,00. As comorbidades mais prevalentes foram a HAS (68,5%) e o DM (31,9%).

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

Após a avaliação das prescrições pelo *software* MICROMEDEX®, foram detectadas 1.364 IMs. Na Figura 1 e na Tabela 1, estão representadas as frequências segundo as gravidades das IMs. Observou-se que 0,4% das mesmas apresentavam contraindicação absoluta; 16,8% apresentavam gravidade maior; 76,9% moderada e 5,9% foram de gravidade menor.

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



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

As 5 IMs de contraindicação absoluta detectadas estão representadas pela prescrição de antagonista

TABELA 1 DISTRIBUIÇÃO DAS DUPLAS DE MEDICAMENTOS INTERAGENTES MAIS FREQUÊNTES DE ACORDO COM A GRAVIDADE

Gravidade	PA1	PA2	Frequência (Percentual)	Resumo	Provável mecanismo envolvido	Manejo clínico	%/IM (n = 1364)
Contraindicado (n = 5)	Carbamazepina	Nifedipino	3 (60,0)	Diminui exposição ao nifedipino.	Indução do metabolismo do nifedipino mediado pelo citocromo CYP3A4.	Tratamento anti-hipertensivo alternativo deve ser considerado.	0,2
	Nifedipino	Fenitoína sodica	1 (20,0)	Diminui exposição ao nifedipino e aumenta risco de toxicidade da fenitoína (ataxia, hiperreflexia, tremor, nistagmo).	Indução do metabolismo do nifedipino mediado pelo CYP3A4 e diminuição do metabolismo da fenitoína.	Tratamento anti-hipertensivo alternativo deve ser considerado.	0,1
	Nifedipino	Fenobarbital	1 (20,0)	Diminui exposição ao nifedipino.	Indução do metabolismo do nifedipino mediado pelo citocromo CYP3A4.	Tratamento anti-hipertensivo alternativo deve ser considerado.	0,1
Maior (n = 229)	Enalapril, maleato	Losartana potássica	50 (21, 8)	Risco aumentado de eventos adversos (síncope, hipotensão, hipercalemia, alterações na função renal, insuficiência renal aguda).	Duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona	Se a administração concomitante de IECA e BRA for necessária, acompanhar de perto a função renal.	3,7
	Alopurinol	Captopril	24 (10,5)	Pode resultar em reações de hipersensibilidade (síndrome de Stevens-Johnson, erupções cutâneas, espasmo coronariano anafilático).	Desconhecido	Monitorar reações de hipersensibilidade.	1,8
	Alopurinol	Enalapril	21 (9,2)	Pode resultar em reações de hipersensibilidade (síndrome de Stevens-Johnson, erupções cutâneas, espasmo coronariano anafilático).	Desconhecido	Monitorar reações de hipersensibilidade.	1,5
Moderado (n = 1049)	Furosemida	Ácido acetilsalicílico	106 (10,1)	Pode resultar em diminuição da eficácia diurética e anti-hipertensiva.	Desconhecido	Monitorizar resposta diurética apropriada e clearance de creatinina.	7,8

CONTINUAÇÃO TABELA 1.

	Enalapril	Furosemida	80 (7,6)	Pode resultar em hipotensão postural (primeira dose).	Vasodilatação e relativa depleção de volume intravascular	Monitorar hipotensão, estado líquido e peso corporal regularmente por até 2 semanas, após os ajustes de dose.	5,9
	Captopril	Furosemida	69 (6,6)	Pode resultar em hipotensão postural (primeira dose).	Vasodilatação e relativa depleção de volume intravascular	Monitorar hipotensão, estado líquido, e peso corporal regularmente por até 2 semanas após os ajustes de dose.	5,1
Menor (n = 81)	Metformina	Nifedipino	20 (24,7)	Pode aumentar a absorção de metformina.	Desconhecido	Monitorar os sinais clínicos de toxicidade à metformina, incluindo diarreia, náuseas e vômitos.	1,5
	Furosemida	Hidralazina	18 (22,2)	Pode aumentar resposta diurética da furosemida.	Aumento da depuração renal da furosemida	Monitorizar resposta diurética apropriada, eletrólitos no soro e clearance de creatinina. Fazer ajustes de dose, se necessário.	1,3
	Enalapril	Eritropoietina	10 (12,3)	Pode resultar em elevadas doses de manutenção de eritropoietina para manter os níveis de hematócrito.	Desconhecido	Monitorar pacientes que recebem dose elevada de IECA para a eficácia de eritropoietina. Quando administrados concomitantemente, doses mais elevadas de eritropoietina podem ser necessárias.	0,7

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

ANÁLISE DE VARIÁVEIS ASSOCIADAS À IM

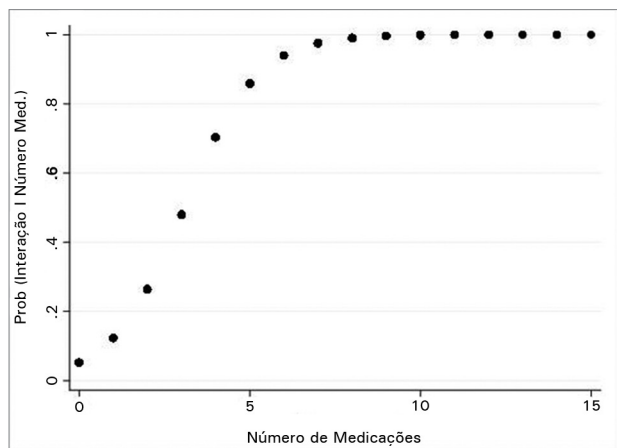
Uma vez constada a presença de IM, é relevante a avaliação de condições clínicas e de variáveis que possam determinar sua ocorrência.

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

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

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

Figura 2. Probabilidade de interação em função do número de medicamentos, gerada a partir de modelo logístico. OR = 2,57 (2,18; 3,03) (para cada medicamento adicional, a chance de interação aumenta em 2,5 vezes).



DISCUSSÃO

No presente estudo, foram avaliadas prescrições de 558 renais crônicos em tratamento conservador acompanhados em serviço de nefrologia no período de 1 ano. Interações medicamentosas potenciais foram detectadas em 418 pacientes, correspondendo a 74,9% das prescrições. O resultado da análise revelou um total de 1.364 IMs, sendo 16,8% de gravidade maior e 0,4% contraindicadas. Os fatores de risco para a ocorrência de IMs na população avaliada foram obesidade, DM, HAS e estágio avançado da DRC.

Define-se IM como um evento clínico em que a coadministração de fármacos resulta em interferência na ação terapêutica de um ou de ambos os medicamentos. A IM constitui uma causa de PRM, frequente em indivíduos expostos à polifarmácia, em hepatopatas ou naqueles com *déficit* de excreção renal, condições que podem agravar os processos de absorção, distribuição, metabolismo e excreção dos fármacos envolvidos.

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

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

doses subterapêuticas (11,2%) e de doses excessivas (9,2%). Nesse estudo, foi observado apenas 4,5% de casos interações medicamentosas.²³

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

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

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

Em estudo recém-publicado, no qual se avaliou a prevalência de IMs em pacientes renais crônicos em regime de internação hospitalar, foram analisadas 205 prescrições, tendo sido detectadas 474 (76,09%) interações, o que corresponde a uma média de 2,7 interações por prescrição. Dessas, 19,6% foram de maior gravidade e envolviam medicações com ação no sistema cardiovascular.²⁹ Embora realizado em pacientes internados, esses dados são semelhantes aos observados em nosso estudo, no qual a média de interações foi igual a $3,4 \pm 2,3$ e cerca de 16% dos pacientes apresentavam IMs de gravidade maior e, particularmente associadas a medicações com ação no sistema cardiovascular.

Interações medicamentosas de gravidade maior, bem como contraindicadas, também observadas no presente estudo (0,4%) podem representar risco à saúde e, conseqüentemente, demandam intervenção médica e/ou farmacêutica como única alternativa para a prevenção de efeitos adversos graves.¹⁵ Por outro lado,

TABELA 2 FATORES DE RISCO INDEPENDENTES PARA OCORRÊNCIA DE INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

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

TABELA 3 REGRESSÃO LOGÍSTICA MULTIVARIADA: ANÁLISE DOS FATORES DE RISCO DOS RENAIIS CRÔNICOS ASSOCIADOS ÀS INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS POTENCIAIS

Fatores	valor de <i>p</i>	OR (IC 95%)
Idade		
< ou igual a 39	0,064	Ref
40 a 59	0,907	0,94 (0,38 - 2,36)
> ou igual a 60	0,253	1,65 (0,69 - 3,94)

CONTINUAÇÃO TABELA 3

Estágio da DRC		
1 e 2	0,000	Ref
3a	0,001	3,12 (1,61 - 6,05)
3b	0,001	2,75 (1,51 - 5,02)
4	0,000	3,67 (1,97 - 6,83)
5	0,003	4,74 (1,68 - 13,30)
IMC		
Baixo Peso e Eutrofia	0,004	Ref
Sobrepeso	0,337	1,27 (0,77 - 2,10)
Obesidade	0,001	2,58 (1,46 - 4,54)
DM	0,018	1,95 (1,12 - 3,41)
HAS	0,013	1,80 (1,13 - 2,87)
ICC	0,173	2,81 (0,63 - 12,47)

vale ressaltar a detecção de IMs de gravidade moderada em elevado percentual da população estudada (76,9%). Estas não devem ser negligenciadas, pois podem potencializar o problema de saúde do paciente.

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

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

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

Outro achado digno de nota foi a associação entre obesidade e IMs na amostra avaliada. Essa poderia resultar de alterações da farmacocinética de medicamentos

lipofílicos secundárias ao acúmulo de tecido adiposo,^{34,35} bem como da maior propensão ao uso de polifarmácia nessa população. No entanto, a avaliação desses mecanismos não foi objeto do presente estudo.

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

CONCLUSÕES

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

AGRADECIMENTOS

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

REFERÊNCIAS

1. Leone R, Magro L, Moretti U, Cutroneo P, Moschini M, Motola D, et al. Identifying adverse drug reactions associated with drug-drug interactions: data mining of a spontaneous reporting database in Italy. *Drug Saf* 2010;33:667-75. DOI: <http://dx.doi.org/10.2165/11534400-000000000-00000>

2. Pirmohamed M. Drug-drug interactions and adverse drug reactions: separating the wheat from the chaff. *Wien Klin Wochenschr* 2010;122:62-4. PMID: 20213370 DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00508-010-1309-1>
3. Robertson S, Penzak S. Drug interactions. In: Atkinson AJ, Abernethy DR, Daniels CE, Dedrick RL, Markey SP. *Principles of clinical pharmacology*. 2nd ed. Burlington: Elsevier Academic Press; 2007. p.229-47.
4. Cardone KE, Bacchus S, Assimon MM, Pai AB, Manley HJ. Medication-related problems in CKD. *Adv Chronic Kidney Dis* 2010;17:404-12. DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ackd.2010.06.004>
5. Mason NA. Polypharmacy and medication-related complications in the chronic kidney disease patient. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2011;20:492-7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/MNH.0b013e328349c261>
6. Fernández-Llimós F, Tuneu L, Baena MI, Garcia-Delgado A, Faus MJ. Morbidity and mortality associated with pharmacotherapy. Evolution and current concept of drug-related problems. *Curr Pharm Des* 2004;10:3947-67. DOI: <http://dx.doi.org/10.2174/1381612043382558>
7. Schneider PJ, Gift MG, Lee YP, Rothermich EA, Sill BE. Cost of medication-related problems at a university hospital. *Am J Health Syst Pharm* 1995;52:2415-8.
8. Jia J, Zhu F, Ma X, Cao Z, Li Y, Chen YZ. Mechanisms of drug combinations: interaction and network perspectives. *Nat Rev Drug Discov* 2009;8:111-28. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nrd2683>
9. Hisaka A, Ohno Y, Yamamoto T, Suzuki H. Prediction of pharmacokinetic drug-drug interaction caused by changes in cytochrome P450 activity using in vivo information. *Pharmacol Ther* 2010;125:230-48. PMID: 19951720 DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pharmthera.2009.10.011>
10. Monteiro C, Marques FB, Ribeiro CF. Interações medicamentosas como causa de iatrogenia evitável. *Rev Port Clin Geral* 2007; 23:63-73.
11. Grattagliano I, Portincasa P, D'Ambrosio G, Palmieri VO, Palasciano G. Avoiding drug interactions: here's help. *J Fam Pract* 2010;59:322-9. PMID: 20544064
12. Grassby PF. Adverse drug interactions. *Pract Nurse* 2010;40:32-5.
13. Murphy JE, Malone DC, Olson BM, Grizzle AJ, Armstrong EP, Skrepnek GH. Development of computerized alerts with management strategies for 25 serious drug-drug interactions. *Am J Health Syst Pharm* 2009;66:38-44. DOI: <http://dx.doi.org/10.2146/ajhp070046>
14. Al-Hajje AH, Atoui F, Awada S, Rachidi S, Zein S, Salameh P. Drug-related problems identified by clinical pharmacist's students and pharmacist's interventions. *Ann Pharm Fr* 2012;70:169-76. PMID: 22655585 DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pharma.2012.02.004>
15. MICROMEDEX® 2.0 Healthcare Series [on line]. Thomson Reuters: 1974-2011. Available from: <http://www.periodicos.capes.gov.br>
16. Gagne JJ, Maio V, Rabinowitz C. Prevalence and predictors of potential drug-drug interactions in Regione Emilia-Romagna, Italy. *J Clin Pharm Ther* 2008;33:141-51. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2710.2007.00891.x>
17. Bastos MG, Carmo WB, Abrita RR, Almeida EC, Mafra D, Costa DMN, et al. Doença renal crônica: problemas e soluções. *J Bras Nefrol* 2004;26:202-15.
18. Romão Júnior JE. Doença renal crônica: definição, epidemiologia e classificação. *J Bras Nefrol* 2004;26:1-3.
19. Sesso RC, Lopes AA, Thomé FS, Lugon JR, Santos DR. Relatório do Censo Brasileiro de Diálise de 2010. *J Bras Nefrol* 2011;33:442-7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0101-28002011000400009>
20. Clauson KA, Marsh WA, Polen HH, Seamon MJ, Ortiz BI. Clinical decision support tools: analysis of online drug information databases. *BMC Med Inform Decis Mak* 2007;7:7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/1472-6947-7-7>
21. Macedo EI, Lopes LC, Barberato-Filho S. A technical analysis of medicines request-related decision making in Brazilian courts. *Rev Saude Publica* 2011;45:706-13. PMID: 21739077 DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-89102011005000044>
22. Guastaldi RBF. Interações medicamentosas potenciais: um estudo dos antimicrobianos utilizados em pacientes submetidos ao transplante de medula óssea [Dissertação]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Escola de enfermagem; 2006.
23. Manley HJ, Cannella CA, Bailie GR, St Peter WL. Medication-related problems in ambulatory hemodialysis patients: a pooled analysis. *Am J Kidney Dis* 2005;46:669-80. PMID: 16183422 DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2005.07.001>
24. Bailie GR, Eisele G, Liu L, Roys E, Kiser M, Finkelstein F, et al. Patterns of medication use in the RRI-CKD study: focus on medications with cardiovascular effects. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:1110-5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfh771>
25. Belaiche S, Romanet T, Allenet B, Calop J, Zaoui P. Identification of drug-related problems in ambulatory chronic kidney disease patients: a 6-month prospective study. *J Nephrol* 2012;25:782-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.5301/jn.5000063>
26. Venturini CD, Engroff P, Ely LS, Zago LF, Schroeter G, Gomes I, et al. Gender differences, polypharmacy, and potential pharmacological interactions in the elderly. *Clinics (São Paulo)* 2011;66:1867-72.
27. van Leeuwen RW, Swart EL, Boom FA, Schuitemaker MS, Hugtenburg JG. Potential drug interactions and duplicate prescriptions among ambulatory cancer patients: a prevalence study using an advanced screening method. *BMC Cancer* 2010;10:679. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2407-10-679>
28. Franz CC, Egger S, Born C, Rätz Bravo AE, Krähenbühl S. Potential drug-drug interactions and adverse drug reactions in patients with liver cirrhosis. *Eur J Clin Pharmacol* 2012;68:179-88. PMID: 21842337 DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00228-011-1105-5>
29. 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;74:63-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.4103/0250-474X.102545>
30. Vyas A, Pan X, Sambamoorthi U. Chronic Condition Clusters and Polypharmacy among Adults. *Int J Family Med* 2012;2012:193168. PMID: 22900173 DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2012/193168>
31. Delafuente JC. Understanding and preventing drug interactions in elderly patients. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003;48:133-43. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.critrevonc.2003.04.004>
32. Menon V, Gul A, Sarnak MJ. Cardiovascular risk factors in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005;68:1413-8. PMID: 16164615 DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.00551.x>
33. McCullough PA, Verrill TA. Cardiorenal interaction: appropriate treatment of cardiovascular risk factors to improve outcomes in chronic kidney disease. *Postgrad Med* 2010;122:25-34. PMID: 20203453 DOI: <http://dx.doi.org/10.3810/pgm.2010.03.2119>
34. Brill MJ, Diepstraten J, van Rongen A, van Kralingen S, van den Anker JN, Knibbe CA. Impact of obesity on drug metabolism and elimination in adults and children. *Clin Pharmacokinet* 2012;51:277-304. DOI: <http://dx.doi.org/10.2165/11599410-000000000-00000>
35. Hanley MJ, Abernethy DR, Greenblatt DJ. Effect of obesity on the pharmacokinetics of drugs in humans. *Clin Pharmacokinet* 2010;49:71-87. DOI: <http://dx.doi.org/10.2165/11318100-000000000-00000>