

Avaliação da farmacoterapia na doença renal crônica: validação do instrumento PAIR para uso no Brasil

Pharmacotherapy assessment in chronic kidney disease: validation of the pair instrument for use in Brazil

Autores

Alessandra Batista Marquito¹ 

Hélady Sanders Pinheiro^{1,2} 

Natália Maria da Silva

Fernandes^{1,2} 

Rogério Baumgratz de Paula^{1,2} 

¹ Universidade Federal de Juiz de Fora, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Saúde, Núcleo Interdisciplinar de Estudos, Pesquisas e Tratamento em Nefrologia, Juiz de Fora, MG, Brasil.

² Universidade Federal de Juiz de Fora, Faculdade de Medicina, Departamento de Clínica Médica, Juiz de Fora, MG, Brasil. Núcleo Interdisciplinar de Estudos, Pesquisas e Tratamento em Nefrologia, Juiz de Fora, MG, Brasil.

Data de submissão: 19/11/2019.

Data de aprovação: 01/04/2020.

Correspondência para:

Alessandra Batista Marquito.

E-mail: alemarkito@yahoo.com.br

DOI: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2019-0205>

RESUMO

Pacientes com doença renal crônica (DRC) utilizam polifarmácia, que, associada ao comprometimento renal, os expõe ao risco de problemas relacionados a medicamentos (PRMs). No Brasil, não existem instrumentos para sistematizar a avaliação da farmacoterapia e a gestão de PRMs nessa população. Portanto, o objetivo deste trabalho foi validar o instrumento PAIR (Pharmacotherapy Assessment in Chronic Renal Disease) para uso em português brasileiro. Trata-se de um estudo observacional longitudinal retrospectivo. Foram analisados prontuários de 100 pacientes com DRC, em tratamento conservador, atendidos entre 2016 e 2017, em clínica de nefrologia. O PAIR foi aplicado por farmacêuticos em duas consultas do mesmo paciente, com intervalo de 6 meses. Avaliou-se confiabilidade, validade conceitual, responsividade do instrumento e prevalência de PRMs na amostra. Uma média de $1,26 \pm 0,96$ PRM/paciente foi identificada. Na confiabilidade entre avaliadores, o coeficiente *k* variou de 0,58 a 0,94 e no teste-reteste, de 0,79 a 1,00, revelando grau de concordância moderada a perfeita. Na validade conceitual, uma média de $1,60 \pm 1,24$ PRM/paciente foi identificada pelo nefrologista, por meio do julgamento clínico, comparado com $1,33 \pm 0,76$ PRM/paciente identificada pelo farmacêutico, usando o PAIR ($p = 0,07$). Portanto, o PAIR permitiu identificar PRMs clinicamente significativos. Na responsividade, uma média de $1,26 \pm 0,96$ PRM/paciente foi identificada na primeira consulta e $1,11 \pm 1,02$ PRM/paciente na consulta subsequente ($p = 0,17$) pelo farmacêutico, usando o PAIR, não sendo observada diferença no número de PRMs entre os períodos. Dessa forma, o PAIR permitiu identificar PRMs clinicamente significativos em pacientes com DRC, constituindo um novo instrumento validado para ser utilizado no Brasil.

Palavras-chave: Doença Renal Crônica; Estudos de Validação; Assistência Farmacêutica.

ABSTRACT

Individuals with chronic kidney disease (CKD) use polypharmacy, which, in combination with renal impairment, exposes them to the risk of drug-related problems (DRPs). There are no available tools in Brazil to systematically assess the pharmacotherapy and management of DRPs in this population. Therefore, the objective of this work was to validate the PAIR instrument (Pharmacotherapy Assessment in Chronic Renal Disease) for use in Brazilian Portuguese. This is a retrospective longitudinal observational study. Medical records from 100 CKD patients under conservative treatment, between 2016 and 2017, in a nephrology clinic, were analyzed. PAIR was applied by pharmacists in two consultations of the same patient, with an interval of 6 months. Reliability, conceptual validity, responsiveness of the instrument and prevalence of DRPs in the studied sample were assessed. A mean of 1.26 ± 0.96 DRPs/patient was identified. Inter-rater reliability coefficients (*k*) ranged from 0.58 to 0.94 and from 0.79 to 1.00 for test-retest, revealing moderate to perfect level of agreement. In conceptual validity, a mean of 1.60 ± 1.24 DRPs/patient was identified by the nephrologist through clinical judgment, compared to 1.33 ± 0.76 DRPs/patient identified by the pharmacist using PAIR ($p = 0.07$). Therefore PAIR allowed the identification of clinically significant DRPs. In responsiveness, a mean of 1.26 ± 0.96 DRPs/patient was identified at the first consultation and 1.11 ± 1.02 DRPs/patient at the subsequent consultation ($p = 0.17$) by the pharmacist using PAIR. The number of DRPs between the periods did not change. As a conclusion, the PAIR allowed the identification of clinically significant DRPs in CKD, constituting a new validated instrument to be used in Brazil.

Keywords: Chronic kidney disease; Validation Studies; Pharmaceutical Services.



INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) constitui um problema global de saúde pública, que causa impacto negativo na expectativa e na qualidade de vida do indivíduo com diagnóstico da doença.^{1,2} No Brasil, cerca de 133 mil pessoas realizam terapia renal substitutiva (TRS), mais do que o dobro do que havia no início do século passado.³ As últimas estimativas nacionais das taxas de prevalência e de incidência da DRC em pacientes sob tratamento dialítico foram de 610 e 194 pacientes por milhão da população, respectivamente.³

Entre os principais fatores de risco para a DRC estão o diabetes *mellitus* (DM) e a hipertensão arterial sistêmica (HAS), responsáveis por dois terços dos casos da doença. Essa população, constituída predominantemente por idosos, apresenta diversas comorbidades, cuja abordagem envolve o uso contínuo de múltiplos medicamentos.^{1,4,5} Em concordância, dados do nosso serviço ambulatorial de atendimento a pacientes com DRC, mostraram a utilização de polifarmácia em 66,5% dos pacientes em tratamento conservador, em média seis medicamentos por paciente, sobretudo de classes terapêuticas com ação nos sistemas cardiovascular e metabólico.⁶

Importante ressaltar que a polifarmácia, aliada ao comprometimento renal, a qual influencia a metabolização e a excreção de fármacos, expõe essa população a problemas relacionados a medicamentos (PRMs).^{6,7,8}

Em linhas gerais, PRM é definido como um problema de saúde relacionado à farmacoterapia, que interfere ou pode interferir nos resultados terapêuticos e na qualidade de vida do usuário,⁹ e pode ser originado durante o processo de prescrição, dispensação ou administração do medicamento.¹⁰

Em populações de risco, como indivíduos com insuficiência cardíaca congestiva, DM e HAS, os PRMs estão associados a reações adversas e a erros de prescrição.^{11,12} Já em pacientes com DRC, especificamente, há comprovação da alta prevalência de PRMs em todos os estágios da doença,^{7,13} sendo os mais comuns o uso de medicamentos contraindicados ou em doses inadequadas, que podem interferir de modo negativo na função renal,¹⁴ e interações medicamentosas.⁶ A taxa de mortalidade associada ao uso inadequado de medicamentos é 40% maior em pacientes com taxa

de filtração glomerular estimada (TFGe) < 60 mL/min/1,73m² em comparação a pacientes sem DRC.¹⁵

Diante desse contexto, a detecção precoce dos PRMs nessa população poderá contribuir para a prevenção de complicações e redução de custos com cuidados em saúde por meio de melhoria na sobrevida, redução da progressão da doença e redução na morbidade cardiovascular.^{16,17}

Recentemente, no Canadá, foi desenvolvido o instrumento Pharmacotherapy Assessment in Chronic Renal Disease (PAIR), com a finalidade de avaliar a farmacoterapia na DRC. O PAIR permite prevenir, detectar e gerir os PRMs em indivíduos com DRC em tratamento conservador. Além disso, esse é o primeiro e único instrumento desenvolvido para farmacêuticos que atuam em nefrologia que permite a identificação e o manejo de PRMs de forma rápida e sistemática com foco na segurança da medicação.¹⁰ Por essa razão, essa ferramenta de suporte clínico tem sido utilizada como referência por diversos autores, a fim de orientar, padronizar e otimizar a conduta desses profissionais.^{18,19,20,21,22}

Devido ao fato de não haver no Brasil nenhum instrumento disponível para orientar a avaliação da farmacoterapia, especificamente na população de pacientes com DRC, nosso grupo realizou como fase inicial a tradução e adaptação transcultural do PAIR (Quadro 1).²³

O presente estudo teve como objetivo validar o PAIR, avaliando a confiabilidade, a validade e a responsividade do instrumento, assim como a prevalência de PRMs em uma amostra de pacientes com DRC em tratamento conservador de um serviço ambulatorial de nefrologia local.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo observacional longitudinal retrospectivo conduzido em clínica ambulatorial de nefrologia, na cidade de Juiz de Fora/MG, que faz parte de um centro de Atenção Secundária em Saúde, no qual indivíduos com alto risco cardiovascular, HAS, DM e DRC são atendidos por equipe multiprofissional, incluindo médicos de diversas especialidades, enfermeiros, nutricionistas, psicólogos, assistentes sociais, educadores físicos e farmacêuticos.

QUADRO 1 INSTRUMENTO PAIR (PHARMACOTHERAPY ASSESSMENT IN CHRONIC RENAL DISEASE) - VERSÃO TRADUZIDA E ADAPTADA EM PORTUGUÊS²³

Avaliação da farmacoterapia na doença renal crônica

Uso inadequado (dose inapropriada ou medicamento contraindicado)

1. O paciente está recebendo um medicamento contraindicado, um anti-inflamatório não esteroidal.
2. O paciente está recebendo uma dose muito elevada de gabapentina:
TFG 30-59 mL/min: dose máxima de 1400 mg/dia, via oral;
TFG 15-29 mL/min: dose máxima de 700 mg/dia, via oral;
TFG 10-14 mL/min: dose máxima de 300 mg/dia, via oral;
TFG < 10 mL/min: dose máxima de 150 mg/dia, via oral.
3. O paciente está recebendo um medicamento contraindicado, meperidina.
4. O paciente está recebendo uma dose muito elevada de pregabalina.
TFG 30-59 mL/min: dose máxima de 300 mg/dia, via oral;
TFG 15-29 mL/min: dose máxima de 150 mg/dia, via oral;
TFG < 15 mL/min: dose máxima de 75 mg/dia, via oral.
5. O paciente está recebendo uma dose muito elevada de um antiviral (aciclovir, valaciclovir, fanciclovir), de acordo com as tabelas de ajuste de dose para doença renal.
6. O paciente está recebendo uma dose muito elevada de cefalosporina, de acordo com as tabelas de ajuste de dose para doença renal.
7. O paciente está recebendo uma dose muito elevada de inibidor da neuraminidase (oseltamivir, por exemplo), de acordo com as tabelas de ajuste de dose para doença renal.
8. O paciente está recebendo nitrofurantoína, a qual é contraindicada na doença renal (TFG < 60 mL/min).
9. O paciente está recebendo uma dose muito elevada de penicilina, de acordo com as tabelas de ajuste de dose para doença renal.
10. O paciente está recebendo uma dose muito elevada de uma quinolona, de acordo com as tabelas de ajuste de dose para doença renal.
11. O paciente está recebendo uma dose muito elevada de uma sulfonamida, de acordo com as tabelas de ajuste de dose para doença renal.
12. O paciente está recebendo uma dose muito elevada de uma tetraciclina, de acordo com as tabelas de ajuste de dose para doença renal.
13. O paciente está recebendo uma dose muito elevada de um triazólico (fluconazol, por exemplo), de acordo com as tabelas de ajuste de dose para doença renal.
14. O paciente está recebendo uma dose muito elevada de um betabloqueador, de acordo com as tabelas de ajuste de dose para doença renal.
15. O paciente está recebendo uma dose muito elevada de nanocristais de fenofibrato.
TFG 20-50 mL/min: dose máxima inicial de 48 mg/dia, via oral.
16. O paciente apresenta uma TFG < 25 mL/min e está recebendo um medicamento contraindicado, acarbose.
17. O paciente apresenta uma TFG < 30 mL/min e está tomando um medicamento contraindicado, metformina.
18. O paciente está recebendo uma dose muito elevada de ranitidina.
TFG < 50 mL/min: dose máxima de 150 mg/dia, via oral.
Se necessário, pode ser aumentada para 150 mg/dia, duas vezes ao dia, se a TFG estiver entre 30 e 50 mL/min.
19. O paciente está recebendo uma dose muito elevada de alopurinol.
TFG 41-60 mL/min: dose máxima de 150 mg/dia, via oral, uma vez ao dia;
TFG 21-40 mL/min: dose máxima de 100 mg/dia, via oral, uma vez ao dia;
TFG 10-20 mL/min: dose máxima de 100 mg/dia, via oral, em dias alternados;
TFG < 10 mL/min: dose máxima de 100 mg/dia, via oral, a cada três dias.
20. O paciente está recebendo uma dose muito elevada de colchicina, como tratamento profilático para gota:
TFG < 50 mL/min: tratamento crônico não recomendado.
O paciente está recebendo uma dose muito elevada de colchicina para um tratamento agudo:

CONTINUAÇÃO. QUADRO 1.

TFG 35-50 mL/min: dose máxima de 0,6 mg/dia;

TFG < 35 mL/min: dose máxima de 0,3 mg, via oral, uma vez ao dia, ou 0,6 mg, via oral, em dias alternados.

21. O paciente com uma TFG < 30 mL/min está tomando um medicamento contraindicado, um bifosfonato (alendronato, etidronato, risedronato).

22. O paciente está recebendo uma dose muito elevada de vareniclina.

TFG 10-30 mL/min: dose máxima de 0,5 mg, via oral, duas vezes ao dia;

TFG < 10 mL/min: dose máxima de 0,5 mg, via oral, uma vez ao dia.

Pressão arterial inadequada

23. O paciente precisa de tratamento medicamentoso, pois a sua pressão sanguínea está > 130/80 mmHg, mas ele não está recebendo-o.

24. O paciente está recebendo uma dose muito baixa do seu anti-hipertensivo, e, por conseguinte, a sua pressão sanguínea está > 130/80 mmHg.

Hipoglicemia secundária à sulfonilureia

25. O paciente está desenvolvendo uma reação adversa (hipoglicemia) após tomar seu medicamento hipoglicemiante oral (sulfonilureia de segunda geração: glibenclamida).

Interação e medicamento tomado inadequadamente

26. O paciente está desenvolvendo uma interação medicamentosa entre carbonato de cálcio e um antibiótico (tetraciclina ou fluoroquinolona, exceto moxifloxacino).

27. O paciente está desenvolvendo uma interação medicamentosa entre cálcio e ferro tomados concomitantemente, por via oral.

28. O paciente não está tomando o seu quelante de fósforo (carbonato de cálcio, acetato de cálcio, sevelâmer ou lantânio) apropriadamente.

29. O paciente está desenvolvendo uma interação medicamentosa entre o seu quelante de fósforo (carbonato de cálcio, acetato de cálcio, sevelâmer ou lantânio e levotiroxina).

30. O paciente está desenvolvendo uma interação medicamentosa entre sevelâmer ou lantânio, e ciprofloxacino.

31. O paciente não está tomando a sua vitamina D (calcitriol ou alfacalcidol) apropriadamente.

32. O paciente não está tomando o seu poliestirenosulfonato de cálcio apropriadamente.

33. O paciente necessita ser encaminhado para tratamento ou acompanhamento da cessação do tabagismo, mas não o tem recebido.

Problemas relacionados com medicamento isento de prescrição médica ou produto natural de saúde

34. O paciente está tomando medicamento contraindicado para doença renal crônica, um antiácido contendo cálcio, magnésio, alumínio e/ou sódio.

35. O paciente está desenvolvendo uma reação adversa (hipertensão) a pseudoefedrina ou a fenilefrina.

36. O paciente está tomando um laxante contraindicado para o rim.

37. O paciente está recebendo um medicamento contraindicado para paciente com doença renal, uma multivitamina enriquecida com vitamina A.

38. O paciente com doença renal crônica está recebendo uma dose muito elevada de um suplemento de ácido ascórbico (vitamina C) > 250 mg/dia.

39. O paciente está recebendo um produto natural contraindicado na doença renal, um suplemento de alho.

40. O paciente está recebendo um produto natural contraindicado para pacientes transplantados com doença renal, equinácea.

41. O paciente está recebendo um produto natural contraindicado na doença renal, ginkgo biloba.

42. O paciente está recebendo um produto natural contraindicado para pacientes transplantados, unha de gato.

43. O paciente está recebendo um produto natural contraindicado na doença renal, erva-de-são-joão.

44. O paciente está recebendo um produto natural contraindicado na doença renal, raiz de alcaçuz.

*Abreviações: TFG: taxa de filtração glomerular; PRM: problema relacionado com o medicamento.

Foi analisado o banco de dados de prontuários médicos de 100 indivíduos com diagnóstico de DRC, em tratamento conservador, atendidos entre janeiro de 2016 e dezembro de 2017. Para a análise dos dados, foram incluídos pacientes com idade igual ou superior a 18 anos, em acompanhamento no ambulatório por um período mínimo de 6 meses, com dados disponíveis em prontuário. O tamanho da amostra e a metodologia de validação do instrumento foram reproduzidos da pesquisa original em inglês.¹⁰

Para a seleção dos prontuários, foi gerado um relatório de atendimentos (lista de pacientes atendidos) entre os anos de 2016 e 2017 a partir do sistema eletrônico utilizado no ambulatório de nefrologia, onde constavam 4.308 registros. Desses registros, foram selecionados os pacientes que tiveram quatro consultas no ambulatório nesse período, a fim de captar aqueles com diagnóstico confirmado de DRC e em acompanhamento regular pela equipe de saúde, pois, para a análise, seriam necessários dados de duas consultas subsequentes do mesmo paciente, com intervalo mínimo de 6 meses. Os demais critérios de inclusão foram aplicados a essa lista e 196 pacientes satisfizeram a esses critérios. Foram analisados aleatoriamente 100 desses.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora, segundo parecer nº 915.924.

CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA

Foram estudadas as seguintes variáveis sociodemográficas, clínicas e laboratoriais: raça, sexo, idade, tabagismo, etilismo, escolaridade, peso, altura, índice de massa corporal (IMC) de acordo com a fórmula $IMC = \text{peso (kg)} / \text{altura}^2 \text{ (cm)}$, etiologia e estágio da DRC, presença de comorbidades, classe e número total de medicamentos em uso, creatinina sérica (mg/dl) para estimativa da taxa de filtração glomerular, de acordo com a fórmula do Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI).²⁴

Os pontos de corte de IMC adotados foram os preconizados pela World Health Organization (WHO), ou seja, baixo peso (IMC < 18,5); eutrofia (IMC 18,5-24,99); sobrepeso (IMC 25-29,99) e obesidade (IMC ≥ 30,00).

O INSTRUMENTO DE MEDIDA PAIR

O PAIR consiste numa lista de PRMs considerados clinicamente significativos para pacientes com DRC

em tratamento conservador e que requeiram intervenção farmacêutica. Essa lista foi elaborada pelo método RAND/UCLA, desenvolvido por um grupo de pesquisadores da RAND Corporation e da Universidade da Califórnia em Los Angeles (UCLA), que se baseia nas evidências científicas e na opinião concensual de um grupo de especialistas, realizada em várias fases, para o desenvolvimento de critérios de uso adequados na área da saúde.^{10,25}

A lista adaptada para o Brasil é composta por 44 PRMs distribuídos em 5 categorias: 1. Uso inadequado (dose inapropriada ou medicamento contraindicado); 2. Pressão arterial inadequada (necessidade de tratamento medicamentoso ou dose baixa); 3. Hipoglicemia secundária à sulfonilureia; 4. Interação medicamentosa e situações em que o medicamento é tomado inadequadamente; 5. Problemas relacionados a medicamentos isentos de prescrição médica ou produtos naturais de saúde.²³

O instrumento, nesse formato, funciona como um *checklist*, para que o farmacêutico possa avaliar a farmacoterapia desses indivíduos, identificar possíveis PRMs e intervir na sua resolução, sendo importante para otimizar os resultados clínicos esperados pelo médico. Essa avaliação pode ser feita utilizando dados fornecidos pelo próprio paciente, em consulta, e/ou por dados registrados em prontuários.¹⁰

COLETA DE DADOS

Dois avaliadores farmacêuticos, independentes, com experiência de atendimento em ambulatório de nefrologia, aplicaram o instrumento PAIR consultando os prontuários incluídos no estudo, em dois momentos. Primeiramente, avaliaram a farmacoterapia referente à primeira consulta do paciente após confirmação do diagnóstico da DRC (período pré-intervenção). No segundo momento, avaliaram dados do mesmo paciente na consulta subsequente, ou seja, no seu retorno ao ambulatório após o período mínimo de 6 meses de acompanhamento (período pós-intervenção). Para este estudo, consideramos “intervenção” o acompanhamento especializado em serviço multiprofissional de DRC pré-dialítica.

Foram usadas para esta avaliação as informações registradas nos prontuários referentes ao: atendimento da equipe multiprofissional (médico, enfermeiro, assistente social, farmacêutico e outros); relato do paciente sobre medicamentos em uso, incluindo aqueles isentos de prescrição, bem como produtos naturais e

prescrições médicas de outros serviços sem relação com o ambulatório do estudo, e resultados de exames laboratoriais.

Ambos os avaliadores receberam material impresso com as devidas orientações técnicas, além de instruções específicas para a coleta de dados e o preenchimento do PAIR.

PREVALÊNCIA DE PRMs

O resultado da prevalência foi determinado pela contagem de PRMs identificados pelos dois avaliadores farmacêuticos por meio da aplicação do PAIR em 100 pacientes incluídos no estudo, na pré-intervenção. Utilizou-se consenso, em caso de discordância.

CONFIABILIDADE

A confiabilidade do instrumento é determinada pela capacidade de reproduzir um resultado de forma consistente no tempo e no espaço, ou a partir de observadores diferentes.²⁶

A confiabilidade entre avaliadores foi determinada pela comparação de duas avaliações independentes, dos 100 prontuários incluídos no estudo, no período de pré-intervenção. Utilizamos também a confiabilidade teste-reteste intra-avaliador, que foi determinada através da aplicação do PAIR novamente, dois meses depois da primeira avaliação, numa amostra aleatória de 30 prontuários de pacientes com DRC, usando os mesmos dados da pré-intervenção.

VALIDADE CONCEITUAL

A validade refere-se à capacidade de um instrumento medir exatamente o que se propõe a medir. Dizemos que a validade é conceitual quando retrata um julgamento subjetivo sobre a cobertura conceitual de um instrumento a respeito de determinado constructo.²⁷

Para atingir esse objetivo, um médico especialista em nefrologia avaliou uma amostra aleatória de 30 prontuários de pacientes com DRC na pré-intervenção, com vistas à detecção de PRMs clinicamente significativos, a partir do seu julgamento clínico implícito, sem o auxílio do instrumento PAIR.

Os dados obtidos foram comparados àqueles obtidos pelo farmacêutico, na mesma amostra, porém utilizando o PAIR, a fim de verificar se o instrumento conseguiu realmente detectar PRMs, que foram considerados clinicamente significativos pelo especialista em nefrologia.

RESPONSIVIDADE

Para avaliar a responsividade, ou seja, a capacidade do instrumento para detectar mudanças clinicamente importantes ao longo do tempo,²⁸ o número total de PRMs identificados pelo farmacêutico, utilizando o PAIR, foi computado no período pré-intervenção e pós-intervenção, assim como a diferença entre o número detectado em cada período.

O *status* de cada PRM identificado na pré-intervenção foi avaliado na pós-intervenção, para cada paciente, recebendo a seguinte classificação: PRM persistente ou PRM resolvido (devido a uma mudança na farmacoterapia, resultados de exames laboratoriais ou aderência ao tratamento). Os PRMs que apareceram no decorrer do acompanhamento também foram considerados na análise como PRMs novos.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

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

Considerando que os pacientes podem apresentar mais de um PRM, a prevalência foi determinada pela proporção de pacientes apresentando-se com, pelo menos, um PRM. O total de todos os PRMs identificados também foi contabilizado. Para analisar a associação entre as variáveis “número de PRMs/paciente”, “número de medicamentos” e “TFG estimada”, foram utilizados o coeficiente de correlação de Pearson e o coeficiente de correlação de Spearman.

Para os PRMs identificados por meio do PAIR, a confiabilidade entre avaliadores, e por um desses no reteste, foi estimada pelo coeficiente kappa de Cohen (κ), que descreve o grau de concordância entre as respostas. Para efeito de interpretação do κ , utilizaram-se os critérios sugeridos por Landis & Kock (1977), que consideram que, quanto mais próximo de 1 for seu valor, maior é o indicativo de que existe uma concordância.²⁹

Para avaliar a validade conceitual, o número médio de PRMs por paciente, identificados pelo farmacêutico com o PAIR, foi comparado com o número médio de PRMs identificados pelo julgamento clínico do médico nefrologista, utilizando teste t de Student.

A responsividade, foi calculada por meio da alteração média do número de PRMs identificados entre os períodos avaliados, sendo utilizado o teste t de Student para a comparação dos 2 períodos.

O nível de significância adotado foi de 5%, sendo considerado estatisticamente significativo $p < 0,05$, utilizando o *software* Statistical Package for the Social Sciences versão 17.0 para o sistema operacional Windows (SPSS Inc., IBM, USA) e o programa MedCalc versão 19.0.7 (MedCalc *Software*, Mariakerke, Bélgica).

RESULTADOS

Dentre os 100 pacientes que foram elegíveis para o estudo, houve predomínio de indivíduos do sexo feminino (55%), idosos (71%), com média de idade de 67 anos, com baixo nível de escolaridade – fundamental incompleto – (73%), nos estágios 3b (38%) e 4 (32%) da DRC, com sobrepeso e obesidade (77%), sendo o IMC médio de $30,4 \pm 6,1$. As comorbidades mais prevalentes foram a HAS (96%) e o DM (59%). A média de uso de medicamentos foi igual a $7,0 \pm 2,7$ por paciente, considerando o número de princípios ativos prescritos (Tabela 1).

O tempo médio para aplicação do PAIR foi de 9,8 minutos por prontuário. Foram avaliadas 200 prescrições médicas, sendo 100 no período pré-intervenção e 100 no período pós-intervenção. Dessas prescrições, foram listados um total 1.483 medicamentos com 100 princípios ativos diferentes. A classe de medicamentos mais prescrita foi constituída de fármacos que atuam no sistema cardiovascular (848 - 57%), seguida de medicamentos com ação no trato alimentar e metabolismo (355 - 24%) e no sangue e órgãos hematopoiéticos (167 - 11%). Os medicamentos mais prescritos foram: losartana potássica (70,5%), sinvastatina (62,0%), furosemida (60,0%), ácido acetilsalicílico (53,0%), besilato de anlodipino (34,0%), omeprazol sódico (30,0%), insulina humana NPH (29,5%), cloridrato de metformina (29,5%), atenolol (27,0%), colecalciferol ou vitamina D (23,5%).

PREVALÊNCIA DE PRMs

No período pré-intervenção, foram identificados um total de 126 PRMs, com média de $1,26 \pm 0,96$ PRM por paciente. Somente 20% dos pacientes não apresentaram nenhum PRM. As categorias de PRMs mais prevalentes foram “interação e medicamento tomado inadequadamente” (34,1%), “uso inadequado por dose inapropriada ou medicamento contraindicado” (33,3%), “pressão arterial inadequada” (30,2%) (Tabela 2).

TABELA 1 DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES COM DRC INCLUÍDOS NO ESTUDO, SEGUNDO SUAS CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS E CLÍNICAS. JUIZ DE FORA, 2018 (N = 100)

Características	Pacientes n = 100 (n/%)	
	N	%
Sexo		
Feminino	55	55
Masculino	45	45
Idade		
< ou igual 19	0	0
20 a 29	1	1
30 a 39	2	2
40 a 49	6	6
50 a 59	20	20
> ou igual a 60	71	71
Raça		
Branca	52	52
Negra	23	23
Parda	25	25
Escolaridade		
Não sabe ler/escrever	10	10
Alfabetizado	4	4
Fundamental incompleto	59	59
Fundamental completo	13	13
Médio incompleto	3	3
Médio completo	7	7
Superior incompleto	1	1
Superior completo	3	3
Tabagismo	10	10
Etilismo	9	9
Número de medicamentos		
2 a 4	22	22
5 a 10	67	67
Mais de 11	11	11
Categoria da DRC		
1	1	1
2	6	6
3a	17	17
3b	38	38
4	32	32
5	6	6
IMC		
Baixo peso	0	0
Eutrofia	21	21
Sobrepeso	29	29

CONTINUAÇÃO. TABELA 1.

Obesidade	48	48
Sem dados	2	2
Doença de base		
Nefropatia hipertensiva	23	23
Nefropatia diabética	23	23
Nefropatia por anti-inflamatórios não esteroides	2	2
Indeterminada	55	55
Comorbidades		
Diabetes mellitus	59	59
Hipertensão arterial	96	96
Infarto agudo do miocárdio	9	9
Acidente vascular cerebral	8	8
Comorbidades/paciente		
1	22	22
2	40	40
3	28	28
4 ou mais	10	10

Houve associação positiva entre o número de medicamentos e o número de PRMs identificados, tanto no período pré-intervenção ($r = 0,221$; $p = 0,02$), quanto no período pós-intervenção ($r = 0,329$; $p = 0,001$). Portanto, o número de PRMs foi maior naqueles pacientes com maior número de medicamentos.

Além disso, houve associação negativa entre o número de PRMs e a TFGe no período pós-intervenção ($r = -0,228$ $p = 0,02$), ou seja, o número de PRMs aumentou em pacientes com função renal diminuída, definida como TFGe menor que 30 mL/min/1,73m² (Figura 1).

CONFIABILIDADE

Considerando o total de PRMs detectados, o coeficiente entre avaliadores foi 0,45, valor indicativo de concordância moderada. Para detalhar essa análise, o coeficiente também foi calculado separadamente para os PRMs representativos das categorias de maior prevalência. Nessa avaliação, o valor de variou de 0,58 a 0,94 entre avaliadores, indicando níveis de concordância moderada a perfeita.

Para o teste-reteste, o valor de para a totalidade dos PRMs detectados na primeira e na segunda aplicação foi igual a 0,81. Quando foram avaliados os PRMs representativos das categorias de maior prevalência, o valor de variou de 0,79 a 1,00, indicativo de concordância substancial a perfeita (Tabela 3).

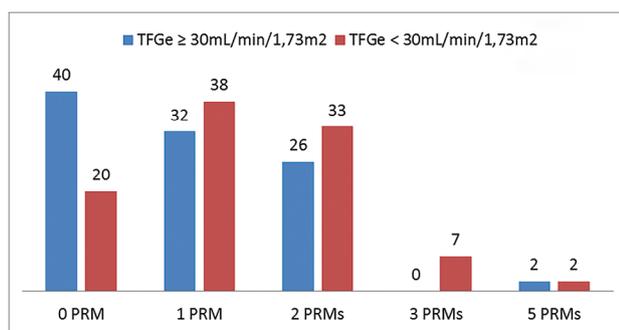
VALIDADE CONCEITUAL

O médico nefrologista categorizou os PRMs para facilitar a identificação desses nos prontuários. Na

TABELA 2 PREVALÊNCIA DE PRMs BASEADA NA AVALIAÇÃO DA FARMACOTERAPIA CONSENSUAL DE 100 RENAIIS CRÔNICOS EM TRATAMENTO CONSERVADOR COM O PAIR. JUIZ DE FORA, 2018 (N= 126 PRMs)

Problema relacionado com o medicamento	Frequência n (%)
Uso inadequado (dose inapropriada ou medicamento contraindicado)	42 (33,3)
Anti-inflamatório não esteroidal (PRM 1)	16
Nitrofurantoína (PRM 8)	2
Betabloqueador (PRM 14)	2
Fenofibrato. (PRM 15)	3
Metformina (PRM 17)	7
Ranitidina (PRM 18)	4
Alopurinol (PRM 19)	6
Bifosfonato (alendronato, etidronato, risedronato) (PRM 21)	2
Pressão arterial inadequada	38 (30,2)
Dose baixa do anti-hipertensivo (PRM 24)	38
Hipoglicemia secundária à sulfonilureia	1 (0,8)
Hipoglicemia após tomar glibenclamida (PRM 25)	1
Interação e medicamento tomado inadequadamente	43 (34,1)
Vitamina D (calcitriol ou alfalcidol) (PRM 31)	33
Sem tratamento ou acompanhamento da cessação do tabagismo (PRM 33)	10
Problemas relacionados com medicamento isento de prescrição médica ou produto natural de saúde	2 (1,6)
Laxante contraindicado (PRM 36)	2

Figura 1. Distribuição, em percentual, do número de PRMs identificados por paciente, segundo a taxa de filtração glomerular estimada. *Teste qui-quadrado, $p = 0,5$.



avaliação desse profissional, foram considerados, especialmente, os critérios de necessidade de inclusão, suspensão ou ajuste de dose dos medicamentos, como PRMs clinicamente significativos.

Com base unicamente no julgamento clínico, o médico identificou uma média de $1,60 \pm 1,24$ PRM por paciente, comparado com $1,33 \pm 0,76$ PRM por paciente identificado pelos farmacêuticos com auxílio do PAIR, na mesma amostra ($p = 0,07$).

A avaliação médica resultou em 48 PRMs que exigem intervenção na prescrição, sendo os mais frequentes a necessidade de ajuste de dose e/ou associação de medicamentos anti-hipertensivos (32%) e necessidade de reposição da vitamina D (17%). Em comparação, a avaliação farmacêutica resultou em 40 PRMs, sendo concordante com a avaliação médica, pois os mais frequentes foram: PRM 24 “dose baixa do anti-hipertensivo” (28%) e PRM 31 “vitamina D tomada inadequadamente” (33%).

Vale ressaltar a observação de algumas diferenças entre a avaliação médica quando comparada com a avaliação do farmacêutico na identificação de alguns

PRMs. O médico conseguiu identificar 9 PRMs que não constavam no PAIR, relativos a medicamentos como levotiroxina e varfarina. Por outro lado, não conseguiu identificar 11 PRMs relativos à necessidade de tratamento da cessação do tabagismo e ao uso inadequado de ranitidina.

RESPONSIVIDADE

O número médio de PRMs por paciente identificado pelo farmacêutico usando o PAIR foi de $1,26 \pm 0,96$ na pré-intervenção e $1,11 \pm 1,02$ na pós-intervenção ($p = 0,17$). Portanto, não foi possível detectar diferença no número de PRMs entre os períodos.

Em uma análise mais detalhada, do total de 126 PRMs identificados na pré-intervenção, 68 PRMs (54%) foram resolvidos e 58 PRMs (46%) persistiram e foram identificados novamente na consulta subsequente. Dessa forma, no período pós-intervenção, do total de 111 PRMs identificados, 58 PRMs foram os que persistiram e 53 PRMs surgiram no intervalo do acompanhamento.

A Figura 2 ilustra todos os PRMs que foram identificados durante o acompanhamento do paciente no ambulatório e a classificação que receberam ao serem reavaliados na segunda consulta. Nesse caso, merecem destaque os PRMs que foram persistentes (PRMs 1, 14, 15, 17, 18, 19, 24, 31, 33 e 36) uma vez que demonstram falha na intervenção.

DISCUSSÃO

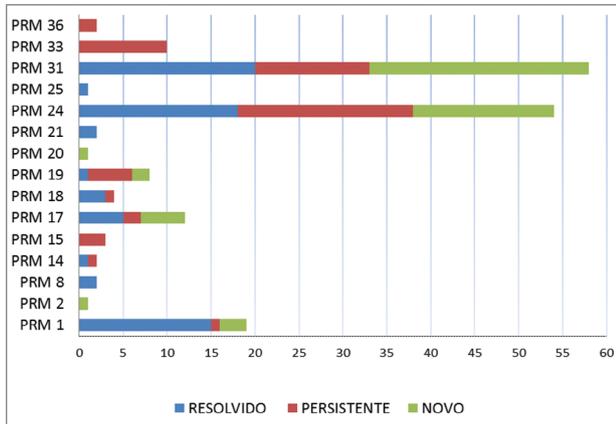
Estudos sobre PRMs são escassos e não são uniformes quanto à metodologia empregada para identificação e classificação, particularmente em indivíduos com DRC sob tratamento conservador.^{7,8,30,31} O PAIR

TABELA 3 CONFIABILIDADE ENTRE AVALIADORES E TESTE-RETESTE DO INSTRUMENTO PAIR

Problema relacionado com o medicamento	Confiabilidade entre avaliadores (n = 100) *	Confiabilidade teste-reteste (n = 30) *
Uso inadequado (dose inapropriada ou medicamento contraindicado)		
Nitrofurantóina (PRM 8)	0,662	1,000
Metformina (PRM 17)	0,646	1,000
Alopurinol (PRM 19)	0,790	1,000
Pressão arterial inadequada		
Dose baixa do anti-hipertensivo (PRM 24)	0,723	0,856
Interação e medicamento tomado inadequadamente		
Vitamina D (calcitriol ou alfacalcidol) (PRM 31)	0,580	0,791
Sem tratamento ou acompanhamento da cessação do tabagismo (PRM 33)	0,942	1,000

*Coeficiente kappa de Cohen.

Figura 2. Distribuição dos PRMs identificados durante o acompanhamento do paciente no ambulatório, avaliados em duas ocasiões num período mínimo de seis meses.



constitui uma ferramenta inovadora, apropriada para detecção sistemática e rápida de condições relacionadas à segurança e ao uso de medicações que requerem intervenção farmacêutica, direcionada tanto ao médico quanto ao paciente.¹⁰ Este instrumento foi recentemente traduzido e adaptado transculturalmente para o português brasileiro em nosso serviço.²³

O presente estudo teve como objetivo validar a utilização do PAIR no Brasil. Os resultados obtidos mostraram tratar-se de um instrumento de fácil aplicação e que consumiu em média 9,8 minutos por prontuário de pacientes com DRC em tratamento conservador. Foram identificados, em média, $1,26 \pm 0,96$ PRM por paciente. As categorias mais prevalentes foram “interação e medicamento tomado inadequadamente” (34,1%), “uso inadequado por dose inapropriada ou medicamento contraindicado” (33,3%) e “pressão arterial inadequada” (30,2%).

Além disso, observou-se maior número de PRMs em pacientes com TFG inferior a $30 \text{ mL/min/1,73m}^2$. Esses dados são concordantes com a literatura, que mostra relação estreita entre redução da TFG e maior número de PRMs.^{7,8,14} Do mesmo modo, pacientes em uso polifarmácia, fato comum na DRC, apresentam maior risco de PRMs. Em estudo de Kova evi e cols. (2017), a utilização de 12 medicamentos foi associada a um risco de, no mínimo, 5 PRMs em idosos.³²

Em relação à validação do PAIR, a confiabilidade encontrada foi considerada boa, com resultados indicativos de uma concordância moderada a perfeita entre os PRMs que foram identificados, tanto entre avaliadores quanto no teste-reteste por um mesmo avaliador. Esses resultados são semelhantes aos do estudo de validação da versão original do PAIR,

que mostrou alta confiabilidade entre avaliadores, com coeficientes k variando de 0,80 a 1,00, e alta confiabilidade no teste-reteste, com coeficientes k variando de 0,74 a 1,00.¹⁰ Outros instrumentos de avaliação da farmacoterapia baseados em critérios específicos, como alguns desenhados para uso em idosos, o Screening Tool of Older Person’s Prescriptions (STOPP) e o Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment (START), apresentaram valores de k entre avaliadores iguais a 0,75 e 0,68, respectivamente,³³ semelhantes aos valores encontrados no presente estudo.

Especificamente nesse trabalho, os valores de kappa obtidos podem ser atribuídos ao desenho do estudo, e por terem sido utilizados dados de prontuários médicos eletrônicos para coleta de dados. Apesar de os prontuários investigados estarem completos, determinadas informações, subjetivas da prática clínica, estavam registradas em campos diferentes na página eletrônica, dada a variação de profissionais responsáveis pelo atendimento, fato que provavelmente gerou diferenças na coleta de dados entre os avaliadores. Dessa forma, observou-se a fragilidade do sistema eletrônico de atendimento utilizado no ambulatório em estudo, por tratar-se de um sistema interno, projetado especialmente para o serviço. Esse sistema, nos anos de 2016 e 2017, esteve em constante processo de mudança, com alterações em seu *layout*. Contudo, independentemente do valor geral de kappa calculado, as prevalências de cada PRM em separado, para cada avaliador, foram semelhantes em percentual e envolveram os mesmos pacientes.

No que concerne à validade conceitual, nossos resultados revelaram que o PAIR foi capaz de identificar PRMs clinicamente significativos em pacientes com DRC, usando como parâmetro para essa análise o julgamento clínico implícito de um nefrologista. Com base unicamente no julgamento clínico, o nefrologista identificou número de PRMs por paciente comparável ao número identificado pelo farmacêutico, com auxílio do instrumento PAIR na mesma amostra. As diferenças encontradas podem ser atribuídas à especificidade do instrumento, uma vez que o médico fez uma análise geral da condição de saúde do paciente voltada à sua melhora clínica e o farmacêutico realizou a busca de PRMs seguindo um *checklist* pré-determinado. Esse achado é similar à análise comparativa realizada por Desrochers e cols, na qual o especialista em nefrologia identificou, clinicamente, uma média

de 3,9 (95% IC, 3,4-4,5) PRMs por paciente e o farmacêutico comunitário identificou, utilizando o instrumento PAIR, uma média de 2,5 (95% IC, 2,0-3,1) PRMs por paciente. Neste estudo, o PAIR permitiu gerenciar PRMs com impacto clínico importante no tratamento da DRC.¹⁰ Portanto, nossos dados mostram que o instrumento PAIR é adequado para o gerenciamento de PRMs clinicamente significativos em português brasileiro.

No que tange à responsividade, no entanto, nossos resultados não permitem sugerir que o PAIR seja responsivo à intervenção farmacêutica, uma vez que o número médio de PRMs por paciente permaneceu estável entre os períodos pré e pós-intervenção. Nesse intervalo, somente 54% dos PRMs foram resolvidos devido à otimização da prescrição médica. De fato, era esperado que no período pós-intervenção o número de PRMs diminuísse. Porém, este estudo foi retrospectivo e observacional, e, durante o período de acompanhamento no ambulatório, o paciente esteve submetido às intervenções de rotina, não sendo realizadas intervenções farmacêuticas que contemplassem especificamente os PRMs contidos no PAIR. Além disso, o intervalo entre os períodos foi curto para esse tipo de análise.

Essas mesmas razões foram alegadas pelos pesquisadores no estudo original realizado no Canadá, que também não observaram diferença na média de PRMs detectados com o instrumento PAIR no período de avaliação de seis meses. A média de PRMs permaneceu igual a 2,5 por paciente, sendo que somente 61% dos PRMs foram resolvidos no intervalo entre os períodos.¹⁰ Dessa forma, não foi possível avaliar responsividade do PAIR, devido à característica do protocolo, o que reforça a necessidade de realização de estudos prospectivos e multicêntricos.

Diante do exposto, é preciso considerar algumas limitações ao presente estudo. O PAIR possui características de *checklist*, ou seja, funciona como instrumento de segurança, pois é composto por um conjunto de condutas que devem ser lembradas e/ou seguidas, a fim de evitar e/ou detectar PRMs. Assim, a aplicabilidade do PAIR está relacionada com as características do serviço fornecido ao usuário, de um atendimento que contemple claramente essas condutas como protocolo institucional, para que os PRMs não sejam subestimados e para que as intervenções sejam efetivas. Além disso, na prática, pode surgir a necessidade de atualizar a lista de PRMs do PAIR,

considerando o tempo em que foi desenvolvido, a dinâmica da indústria farmacêutica e da incorporação de novas tecnologias e evidências em saúde, que demandam alterações de diretrizes clínicas.

Contudo, as limitações descritas anteriormente não comprometem o uso do PAIR na população de pacientes com DRC em nosso país. Ao contrário, contribuem para que informações relativas à farmacoterapia dessa população não sejam negligenciadas, uma vez que este foi o primeiro estudo desenvolvido no Brasil com o intuito de validar um instrumento direcionado para a segurança da medicação na DRC.

CONCLUSÃO

O presente estudo demonstrou que o PAIR é de fácil aplicação, confiável, sendo validado o seu uso para o Brasil. Trata-se, portanto, de um instrumento adequado para a avaliação de PRMs clinicamente significativos na nossa população de pacientes com DRC.

A incorporação desse instrumento ao cuidado farmacêutico em serviços de nefrologia pode permitir a sistematização e a uniformização de dados, possibilitando, desse modo, a implementação de estratégias de prevenção e manejo dos PRMs frequentes nessa população.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem ao Centro Hiperdia Minas / CEAE e à Fundação IMEPEN da cidade de Juiz de Fora, MG, por possibilitarem a realização da pesquisa. À pesquisadora Dr^a. Lyne Lalonde e colaboradores, por permitirem o desenvolvimento da versão brasileira do PAIR. Ao Dr. Moisés Carminatti e ao Farmacêutico Pedro Freitas, pelo auxílio prestado na aplicação do *checklist*. Ao apoio financeiro da Fundação de Amparo à Pesquisa de Minas Gerais (FAPEMIG), Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), Código de Financiamento 001, Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e Fundação Instituto Mineiro de Estudos e Pesquisas em Nefrologia (IMEPEN).

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

A. B. Marquito: revisão de literatura, coleta e análise de dados, redação e aprovação final do artigo.

H. S. Pinheiro: desenho do estudo, redação, revisão crítica e aprovação final do artigo.

N. M. S. Fernandes: análise estatística dos dados e revisão crítica e aprovação final do artigo.

R. B. de Paula: desenho do estudo, redação, revisão crítica e aprovação final do artigo.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram ausência de conflitos de interesse pessoal, comercial, acadêmico, político e financeiro, neste manuscrito.

REFERÊNCIAS

- Crews DC, Bello AK, Saadi G. Editorial do Dia Mundial do Rim 2019 - impacto, acesso e disparidades na doença renal. *J Bras Nefrol* [Internet]. 2019 Mar; [citado 2019 mar 21]; 41(1):1-9. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-28002019005010101&lng=pt
- Jesus NM, Souza GF, Mendes-Rodrigues C, Almeida Neto OP, Rodrigues DDM, Cunha CM. Qualidade de vida de indivíduos com doença renal crônica em tratamento dialítico. *J Bras Nefrol* [Internet]. 2019 Set; [citado 2019 mar 21]; 41(3):364-74. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-28002019005004104&lng=pt
- Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN). Censo de Diálise SBN 2018 [Internet]. São Paulo (SP): SBN; 2018; [acesso 2020 fev 13]. Disponível em: <https://sbn.org.br/categoria/censo-2018/>
- Murphy D, McCulloch CE, Lin F, Banerjee T, Bragg-Gresham JL, Eberhardt MS, et al. Trends in prevalence of chronic kidney disease in the United States. *Ann Intern Med*. 2016 Out;165(7):473-81.
- Marinho AWGB, Penha AP, Silva MT, Galvão TF. Prevalência de doença renal crônica em adultos no Brasil: revisão sistemática da literatura. *Cad Saúde Colet*. 2017 Out;25(3):379-88.
- Marquito AB, Fernandes NMS, Colugnati FAB, Paula RB. Interações medicamentosas potenciais em pacientes com doença renal crônica. *J Bras Nefrol*. 2014;36(1):26-34.
- Cardone KE, Bacchus S, Assimon MM, Pai AB, Manley HJ. Medication-related problems in CKD. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2010 Set;17(5):404-12.
- Mason NA. Polypharmacy and medication-related complications in the chronic kidney disease patient. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2011 Set;20(5):492-7.
- Ivama AM, Noblat L, Castro MS, Oliveira NVBV, Jaramillo NM, Rech N. Proposta: Consenso brasileiro de atenção farmacêutica. Brasília (DF): Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS); 2002.
- Desrochers JF, Lemieux JP, Morin-Bélanger C, Paradis FS, Lord A, Bell R, et al. Development and validation of the PAIR (Pharmacotherapy Assessment in Chronic Renal Disease) criteria to assess medication safety and use issues in patients with CKD. *Am J Kidney Dis*. 2011;58(4):527-35.
- Huri HZ, Wee HF. Drug related problems in type 2 diabetes patients with hypertension: a cross-sectional retrospective study. *BMC Endocr Disord*. 2013 Jan;13:2.
- Gastelurrutia P, Benrimoj SI, Espejo J, Tuneu L, Mangues MA, Bayes-Genis A. Negative clinical outcomes associated with drug-related problems in heart failure (HF) outpatients: impact of a pharmacist in a multidisciplinary hf clinic. *J Card Fail*. 2011;17(3):217-23.
- Manley HJ, Cannella CA, Bailie GR, St Peter WL. Medication-related problems in ambulatory hemodialysis patients: a pooled analysis. *Am J Kidney Dis*. 2005 Out;46(4):669-80.
- Quintana-Bárcena P, Lord A, Lizotte A, Berbiche D, Lalonde L. Prevalence and management of drug-related problems in chronic kidney disease patients by severity level: a subanalysis of a cluster randomized controlled trial in community pharmacies. *J Manag Care Spec Pharm*. 2018 Fev;24(2):173-81.
- Breton G, Froissart M, Janus N, Launay-Vacher V, Berr C, Tzourio C, et al. Inappropriate drug use and mortality in community-dwelling elderly with impaired kidney function—the three-city population-based study. *Nephrol Dial Transplant*. 2011 Set;26(9):2852-9.
- Levey AS, Atkins R, Coresh J, Cohen EP, Collins AJ, Eckardt KU, et al. Chronic kidney disease as a global public health problem: approaches and initiatives - a position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes. *Kidney Int*. 2007 Ago;72(3):247-59.
- Alcalde PR, Kirsztajn GM. Gastos do Sistema Único de Saúde brasileiro com doença renal crônica. *J Bras Nefrol*. 2018;40(2):122-9.
- Raymond CB, Wazny LD, Sood AR. Standards of clinical practice for renal pharmacists. *Can J Hosp Pharm*. 2013 Nov/Dez;66(6):369-74.
- St Peter WL, Wazny LD, Patel UD. New models of chronic kidney disease care including pharmacists: improving medication reconciliation and medication management. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2013 Nov;22(6):656-62.
- Smits KPJ, Sidorenkov G, Bilo HJG, Bouma M, Navis GJ, Denig P. Process quality indicators for chronic kidney disease risk management: a systematic literature review. *Int J Clin Pract*. 2016 Out;70(10):861-9.
- Grabe DW, Cardone KE. Altered pharmacology and pill burden in older adults: a balancing act. In: Misra M, ed. *Dialysis in older adults: a clinical handbook*. New York: Springer; 2016. p. 123-46.
- Joosten H, Drion I, Boogerd KJ, van der Pijl EV, Slingerland RJ, Slaets JPJ, et al. Optimising drug prescribing and dispensing in subjects with risk for drug errors due to renal impairment: improving drug safety in primary healthcare by low eGFR alerts. *BMJ Open*. 2013 Jan;3(1):e002068.
- Marquito AB, Pinheiro HS, Paula RB. Adaptação transcultural do instrumento PAIR: Pharmacotherapy Assessment in Chronic Renal Disease para aplicação no Brasil. *Ciênc Saúde Coletiva* [Internet]. 2019 Mar; [citado 2019 mai 18]. Disponível em: <http://www.cienciaesaudecoletiva.com.br/artigos/adaptacao-transcultural-do-instrumento-pair-pharmacotherapy-assessment-in-chronic-renal-disease-para-aplicacao-no-brasil/17143>
- Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, Feldman HI, et al. CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009 Mai;150(9):604-12.
- Fitch K, Bernstein SJ, Aguilar MD, Burnand B, LaCalle JR, Lazaro P, et al. The RAND/UCLA appropriateness method user's manual. Santa Monica, CA: RAND Corporation; 2001. Disponível em: https://www.rand.org/pubs/monograph_reports/MR1269.html
- Souza AC, Alexandre NMC, Guirardello, EB. Propriedades psicométricas na avaliação de instrumentos: avaliação da confiabilidade e da validade. *Epidemiol Serv Saúde*. 2017 Set;26(3):649-59.
- Gorestein C, Wang Y. O uso de escalas de avaliação de sintomas psiquiátricos. In: Malloy-Diniz LF, Mattos P, Abreu N, Fuentes D, eds. *Neuropsicologia: aplicações clínicas*. Porto Alegre: Artmed; 2016. p. 91-103.
- Terwee CB, Bot SD, Boer MR, van der Windt DA, Knol DL, Dekker J, et al. Quality criteria were proposed for measurement properties of health status questionnaires. *J Clin Epidemiol*. 2007 Jan;60(1):34-42.
- Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*. 1977 Mar;33(1):159-74.
- 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.
- Alletnet B, Bedouch P, Rose FX, Escofier L, Roubille R, Charpiat B, et al. Validation of an instrument for the documentation of clinical pharmacists' interventions. *Pharm World Sci*. 2006 Ago;28(4):181-8.

32. Kovačević SV, Miljković B, Čulafić M, Kovačević M, Golubović B, Jovanović M, et al. Evaluation of drug-related problems in older polypharmacy primary care patients. *J Eval Clin Pract.* 2017 Ago;23(4):860-5.
33. Gallagher P, Ryan C, Byrne S, Kennedy J, O'Mahony D. STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert Doctors to Right Treatment). Consensus validation. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2008 Fev;46(2):72-83.