

Potenciais interações medicamentosas graves em pacientes com doença renal crônica não dialítica: uma frequência preocupante

Potential serious drug interactions in patients with non-dialytic chronic kidney disease: a worrying frequency

Posibles interacciones medicamentosas graves en pacientes con enfermedad renal crónica no dialítica: una frecuencia preocupante

Recebido: 18/12/2021 | Revisado: 26/12/2021 | Aceito: 05/01/2022 | Publicado: 08/01/2022

Ana Luiza Corrêa Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3881-6895>
Universidade Federal de São João del-Rei, Brasil
E-mail: ana.luizacorrea@icloud.com

João Pedro Vasconcelos Paolinelli

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7981-6763>
Universidade Federal de São João del-Rei, Brasil
E-mail: joaopedro.paolinelli@gmail.com

Paula Camilo Contaiffer

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1722-1139>
Universidade Federal de São João del-Rei, Brasil
E-mail: paulacontaiffer@hotmail.com

Karla Amaral Nogueira Quadros

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3750-4873>
Universidade Federal de São João del-Rei, Brasil
E-mail: kanq@bol.com.br

Flávio Augusto de Morais

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8868-6171>
Universidade Federal de São João del-Rei, Brasil
E-mail: drfmorais@gmail.com

André Oliveira Baldoni

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6379-0415>
Universidade Federal de São João del-Rei, Brasil
E-mail: andrealdoni@ufsj.edu.br

Alba Otoni

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8126-3026>
Universidade Federal de São João del-Rei, Brasil
E-mail: albaotoni@ufsj.edu.br

Resumo

Objetivo: avaliar as potenciais interações medicamentosas graves e moderadas em pacientes com doença renal crônica (DRC) não dialítica em uso de polifarmácia. **Metodologia:** estudo transversal realizado em município do centro-oeste mineiro/Brasil. A população foi composta por pacientes com doença renal não dialítica atendidos no ambulatório de nefrologia municipal. Análise descritiva foi utilizada para caracterização do perfil sociodemográfico, clínico e laboratorial da população. Análise de regressão logística bivariada foi aplicada para determinar os fatores associados às potenciais interações medicamentosas. As variáveis que apresentaram valor de $p < 0,20$ foram conduzidas ao modelo multivariado. **Resultados:** Do total de 75 participantes a maioria era do sexo feminino, idosa e de cor branca. Entre eles 60% (45/75) se encontravam nos estágios 3A e 3B da doença renal. Não foi encontrada associação significativa entre o uso da polifarmácia e a Taxa de filtração glomerular estimada ($p < 0,671$). Entre as 630 prescrições farmacológicas avaliadas foi encontrado um total de 833 interações medicamentosas (IM's), sendo 7,68% ($n=64$) graves, 75,27% ($n=627$) moderadas e 17,05% ($n=142$) leves. Foi identificado uso da polifarmácia em 81,3% (61/75) dos pacientes com média de nove medicamentos por paciente. **Conclusões:** elevadas taxas de interações medicamentosas moderadas foram encontradas, além da presença de interações graves. A associação de múltiplos medicamentos na farmacoterapia, em especial, de pacientes idosos com doença renal muitas vezes é inevitável e, por isso, merecem atenção especial por parte não só dos profissionais prescritores, como de toda equipe afim de resguardar a segurança destes pacientes evitando eventos adversos relacionados às IMs.

Palavras-chave: Interações medicamentosas; Doença renal crônica; Polimedicação; Uso de medicamentos; Saúde pública.

Abstract

Objective: to evaluate potential severe and moderate drug interactions in patients with chronic kidney disease (CKD) not on dialysis and using polypharmacy. *Methodology:* cross-sectional study carried out in a city in the center-west of Minas Gerais/Brazil. The population consisted of patients with non-dialysis kidney disease treated at the municipal nephrology clinic. Descriptive analysis was used to characterize the sociodemographic, clinical, and laboratory profile of the population. Bivariate logistic regression analysis was applied to determine factors associated with potential drug interactions. Variables with p-value < 0.20 were taken to the multivariate model. *Results:* Of the total of 75 participants, most were female, elderly and white. Among them, 60% (45/75) were in stage 3A and 3B of kidney disease. No significant association was found between the use of polypharmacy and Estimated Glomerular Filtration Rate (p < 0.671). Among the 630 drug prescriptions evaluated, a total of 833 drug interactions (MI's) were found, with 7.68% (n=64) being severe, 75.27% (n=627) moderate and 17.05% (n= 142) light. Use of polypharmacy was identified in 81.3% (61/75) of patients, with an average of nine medications per patient. *Conclusions:* high rates of moderate drug interactions were found, in addition to the presence of severe interactions. The association of multiple drugs in pharmacotherapy, especially for elderly patients with kidney disease, is often unavoidable and, therefore, deserves special attention not only from prescribing professionals but also from the entire team in order to safeguard the safety of these patients, avoiding events adverse events related to MIs.

Keywords: Drug interactions; Renal insufficiency, chronic; Polypharmacy; Drug utilization; Public health.

Resumen

Objetivo: evaluar posibles interacciones medicamentosas graves y moderadas en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) no en diálisis mediante polifarmacia. *Metodología:* estudio transversal realizado en una ciudad del centro-oeste de Minas Gerais / Brasil. La población estuvo constituida por pacientes con enfermedad renal no diálisis atendidos en la consulta municipal de nefrología. Se utilizó análisis descriptivo para caracterizar el perfil sociodemográfico, clínico y de laboratorio de la población. Se aplicó un análisis de regresión logística bivariada para determinar los factores asociados con posibles interacciones farmacológicas. Las variables con valor de p < 0,20 se llevaron al modelo multivariado. *Resultados:* Del total de 75 participantes, la mayoría eran mujeres, ancianos y blancos. Entre ellos, el 60% (45/75) estaban en estadio 3A y 3B de enfermedad renal. No se encontró asociación significativa entre el uso de polifarmacia y la tasa de filtración glomerular estimada (p < 0,671). Entre las 630 prescripciones de medicamentos evaluadas, se encontraron un total de 833 interacciones medicamentosas (IM), siendo el 7,68% (n = 64) graves, el 75,27% (n = 627) moderadas y el 17,05% (n = 142) leves. El uso de polifarmacia se identificó en el 81,3% (61/75) de los pacientes, con un promedio de nueve medicamentos por paciente. *Conclusiones:* se encontraron altas tasas de interacciones medicamentosas moderadas, además de la presencia de interacciones severas. La asociación de múltiples fármacos en farmacoterapia, especialmente en pacientes ancianos con enfermedad renal, suele ser inevitable y, por tanto, merece una atención especial no solo por parte de los profesionales prescriptores, sino también de todo el equipo con el fin de salvaguardar la seguridad de estos pacientes, evitando eventos adversos relacionados con IM.

Palabras clave: Interacciones farmacológicas; Insuficiencia renal crónica; Polifarmacia; Utilización de medicamentos; Salud pública.

1. Introdução

A utilização de abordagem terapêutica incluindo o uso de múltiplos medicamentos simultâneos têm ampliado de forma considerável em todo o mundo, principalmente, para pessoas com idade igual ou superior a 60 anos. Essa ampliação pode ser explicada pelo aumento da expectativa de vida, a ocorrência de multimorbidades referentes ao processo de envelhecimento, assim como a maior disponibilidade de novos fármacos e a possibilidade de associações medicamentosas (Nascimento, 2017).

A estas associações medicamentosas de forma simultânea atribui-se o termo polifarmácia. No entanto, ainda não há um consenso sobre a quantidade de medicamentos que determinam essa condição (Karger & Basel, 2021). A mais aceita pela literatura é a referente ao uso de cinco ou mais medicamentos simultâneos por dia para o manejo de diferentes condições clínicas (Araujo et al, 2019; Formica et al., 2018; Masnoon & Nashwa et al, 2017). Essa prática é necessária para controle das multimorbidades concomitantes quando então a associação terapêutica é prescrita como forma de minimizar danos, aumentar a longevidade e, mitigar uma piora na qualidade de vida consequente ao envelhecimento natural (Formica et al., 2018).

Por outro lado, a prática da polifarmácia não é isenta de riscos, como por exemplo, a possibilidade de interações medicamentosas (IM's). Estas interações podem ser definidas como o uso de dois ou mais medicamentos em um evento clínico,

no qual a coadministração dos fármacos resulta em interferência na ação terapêutica de um ou de ambos os medicamentos, além de resultados indesejáveis, que vão desde a inefetividade do tratamento até eventos adversos graves (Leone et al., 2010; Pirmohamed, 2010). Entre os riscos da prática da polifarmácia e IM's, em especial em pessoas idosas, citam-se maior risco para mortalidade por doenças cardiovasculares, maior risco de quedas, fratura de quadril e desnutrição (Karger & Basel, 2021).

Além disso, pessoas na faixa etária idosa possuem os rins senescentes que, devido às suas características morfológicas e funcionais, podem evoluir para insuficiência renal crônica relacionada à idade (Wu et al., 2020). Isso ocorre devido às modificações significativas da estrutura renal advindas por perda natural e constante de néfrons e uma diminuição correspondente na taxa de filtração glomerular (TFG). A ocorrência de todos estes eventos inerentes ao envelhecimento expõe de forma mais ampla as pessoas com 60 anos ou mais à prática da polifarmácia e ao alto risco para as IM's potencialmente graves (National Kidney Foundation & Kdigo, 2013; Marquito et al., 2014; Giordani et al, 2021). Neste sentido, como forma de proteção da saúde renal em idosos torna-se essencial conhecer, de maneira mais particularizada a abordagem terapêutica com múltiplos medicamentos bem como as potenciais IM's e intervenções viáveis para minimizar os efeitos indesejáveis. Assim, o objetivo desse estudo foi avaliar as potenciais interações medicamentosas graves e moderadas em pacientes com DRC não dialítica em uso de polifarmácia.

2. Metodologia

Delineamento e População do estudo

Trata-se de corte transversal de uma coorte ainda não publicada intitulada “Perfil laboratorial do distúrbio mineral ósseo em pacientes em estágios iniciais da doença renal crônica”, da Universidade Federal São João Del Rei/MG/Brasil. Para delineamento do estudo utilizou-se as recomendações do *Streng theningt he Reportingof Observational Studies in Epidemiology Statement* (Strobe, 2010).

O estudo foi realizado em município do centro-oeste mineiro/Brasil, onde funciona o ambulatório de nefrologia da Policlínica Municipal e são atendidos pacientes com DRC encaminhados da atenção primária de saúde. A população elegível do estudo foi constituída por 75 pacientes com DRC estágios 3, 4 e 5 (não dialítico) que iniciaram seu atendimento no referido ambulatório entre junho de 2018 até junho de 2019. Entre estes, foram incluídos pacientes de ambos os sexos, independentemente da raça e classe social, com informações completas no banco de dados.

Variáveis do Estudo

Registra - se que as variáveis desse estudo foram inseridas em banco de dados SPSS versão 19 exclusivo e foram organizadas nos seguintes blocos: 1) sociodemográficas: sexo, idade, estado civil, escolaridade e cor da pele; 2) comportamento em saúde: etilismo, tabagismo e sedentarismo que foram coletadas conforme o relato do paciente e registradas de forma binária (sim ou não). Foi considerado sedentarismo ausente quando havia quaisquer tipos de atividades físicas que envolvessem movimentos corporais produzidos pelos músculos esqueléticos que requeressem gasto de energia, não sendo avaliada a periodicidade dessas atividades (DASSO, 2019). 3) clínicas: registro da doença de base da DRC, comorbidades, Pressão Arterial Sistólica (PAS), Pressão Arterial Diastólica (PAD), histórico familiar para doença nefrológica, estágio atual da DRC identificado pelo cálculo da Taxa de Filtração Glomerular estimada (TFGe) utilizando a fórmula CKD-EPI. 4) Medicamentos e IM's: as variáveis referentes aos medicamentos foram descritas da seguinte maneira: Identificação pela Denominação Comum Brasileira (DCB) e classificação de acordo com a *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC), que classifica conforme o local de ação do fármaco nos diferentes órgãos ou sistemas nos quais eles atuam e suas propriedades químicas, farmacológicas e terapêuticas. Já o potencial interativo dos medicamentos e o perfil de IM's, foram identificados a partir da base de dados “*drugs.com*.” Esta base, de acesso gratuito, é um software que integra informações de fontes validadas, como por exemplo, a MICROMEDEX® e

disponibiliza farmacopeias validadas e conhecidas internacionalmente. Esse software fornece a descrição da IM por dupla de medicamentos, provável mecanismo de interação, documentação publicada no meio científico, efeito, gravidade (Grave, Moderada ou Leve) e sugestão de manejo clínico (Levey et al, 2005; Ministério Da Saúde, 2014). Além dessas informações foi inserido também como variável contínua relativa a quantidade de IMs por paciente.

Análise estatística

Para caracterização do perfil sociodemográfico, clínico e laboratorial da população utilizamos estatística descritiva por meio de medidas de frequência e dispersão. A análise de regressão logística bivariada foi aplicada para determinar os fatores associados às potenciais interações medicamentosas. As variáveis que apresentaram valor de $p < 0,20$ foram conduzidas ao modelo multivariado. Utilizou-se o critério *backward* para entrada das variáveis no modelo e para permanência das mesmas variáveis no modelo final, sendo adotado um nível de 5% de significância. A exposição à IM (sim/não) foi a variável dependente do modelo. Os resultados foram expressos em *odds ratio* (OR). Como análise adicional a partir do uso da variável categórica presença ou ausência da polifarmácia e a TFG_e contínua com distribuição normal (teste de Shapiro wilk) realizou-se o teste T de Student para comparar as médias de TFG_e nos grupos com e sem uso da polifarmácia.

Considerações éticas

Essa investigação foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa Humana da Universidade Federal de São João Del Rei, parecer 2.653.643 CAAE 85015818.3.0000.5545.

3. Resultados

Do total de 75 participantes a distribuição por sexo foi similar sendo 50,6% (38/75) do sexo feminino e 49,3% (37/75) do masculino; foi registrado predomínio da faixa etária idosa com mais de 90% (65/75) dos participantes com 60 anos ou mais e 70,6% (53/75) se autodeclararam de cor branca. No que se refere aos dados antropométricos e hábitos de vida 62,6% (47/75) estavam com sobrepeso ou eram obesos e, embora a maior parte negasse etilismo e tabagismo como hábitos saudáveis, no contraponto se autodeclararam sedentários. Quanto as variáveis clínicas, identificou-se que a maior parte apresentou níveis pressóricos fisiológicos; 33,3% (25/75) tinham diagnóstico de diabetes *mellitus* e ainda 60% (45/75) se encontravam nos estágios 3A e 3B da DRC, sendo a mediana de TFG_e 32,3 mL/min/1.73m². Ainda se registra que não foi encontrado associação significativa entre o uso da polifarmácia e a TFG_e ($p < 0,671$).

O perfil farmacoterapêutico foi traçado a partir da avaliação das 630 prescrições farmacológicas dos 75 pacientes atendidos entre 2018 e 2019 no ambulatório de nefrologia de um município mineiro/Brasil. Foi encontrado um total de 833 IM's, sendo 7,68% (n=64) graves, 75,27% (n=627) moderadas e 17,05% (n=142) leves. Entre as 64 graves, foram encontradas 29 tipos diferentes de IM's (Tabela 1). Também foi identificado que 81,3% (61/75) dos pacientes faziam uso da polifarmácia, com média de nove medicamentos por paciente. No que diz respeito ao uso de nefroprotetores 69,3% (52/75) faziam uso de IECA ou BRA e entre os nefrotóxicos reconhecidos pela literatura somente um paciente estava em uso de AINE no momento da coleta de dados e 20% (15/75) faziam uso regular de inibidores de bomba de prótons.

Tabela 1. Distribuição das interações graves mais frequentes de pacientes com doença renal crônica não dialítica atendidos no ambulatório de nefrologia de um município do centro Oeste Mineiro/Brasil no período de junho de 2018 a junho de 2019

Interação	Frequência (Percentual)	Risco para o paciente	Resumo	Mecanismo Envolvido	Manejo Clínico	%IM (n=833)
Anlodipino + Sinvastatina	20 (69,96%)	Miopatia Rabdomiólise IRA secundária à mioglobínúria e morte.	Aumenta significativamente a concentração sérica da Sinvastatina	Anlodipino inibe metabolismo da sinvastatina por meio do CYP450 3A4	Dose da sinvastatina não pode exceder 20 mg por dia ou substituir por outra estatina, como a Fluvastatina, Pravastatina ou Rosuvastatina	2,4
Espironolactona + Losartana	12 (41,38%)	Hipercalemia Pode ocorrer hipercalemia fatal e com risco de vida em pacientes com IR, Diabetes, idosos, IC e desidratação.	Aumento dos níveis de potássio sérico	Efeito sinérgico na redução da pressão arterial e na retenção de potássio.	Dose da Espironolactona não pode exceder 25 mg por dia. Monitorização periódica do potássio sérico e da função renal dos pacientes em uso concomitante destes dois medicamentos. Evitar alimentos com grande quantidade de potássio.	1,44
Amiodarona + Furosemida	2 (6,89%)	Prolongamento do Intervalo QT Hipocalemia Hipomagnesemia Arritmias ventriculares Torsade de Pointes	NE	NE	Monitorização dos eletrólitos séricos, principalmente potássio e magnésio.	0,24
Colchicina + Sinvastatina	2 (6,89%)	Miopatia Rabdomiólise IRA secundária à mioglobínúria	Aumento da concentração plasmática da sinvastatina	Os dois fármacos são substratos da isoenzima CYP450 3 ^a 4 e do transportador de efluxo da glicoproteína P, ocorrendo inibição competitiva resultando em aumento na absorção e diminuição da excreção.	Monitorização cuidadosa da Creatinina Quinase após uma ou duas semanas após a coadministração em pacientes idosos e com IR ou hepática. Os medicamentos devem ser descontinuados se elevação acentuada de CK na ausência de exercícios físicos vigorosos ou se houver suspeita ou diagnóstico de miopatia.	0,24
Anlodipino + Carbamazepina	2 (6,89%)	Descontrole pressórico	Redução da concentração plasmática e efeito farmacológico do Anlodipino.	Carbamazepina induz o metabolismo da Anlodipino por meio do CYP450.	Monitorização periódica da pressão arterial, descontinuação ou ajuste de dose da Carbamazepina.	0,24
Metformina + Topiramato	2 (6,89%)	Acidose láctica	Aumento da concentração plasmática da Metformina.	NE	Monitorização cuidadosa de pacientes idosos e com outros fatores de risco, como IC. Metformina deve ser retirada imediatamente se houver suspeita de acidose láctica.	0,24
Alopurinol + Enalapril	2 (6,89%)	Hipersensibilidade Grave Neutropenia Agranulocitose Infecções graves	NE	NE	Monitorização periódica do paciente se for prescrito os dois medicamentos, principalmente em idosos e pacientes com IR.	0,24

NE* Não Elucidado. Fonte: Autores (2021).

As IM's graves mais frequentes foram: Anlodipino + Sinvastatina = 68,96% (n=20), seguida de Espironolactona + Losartana = 41,38% (n=12). Entre os 75 pacientes avaliados, 40 (53,33%) apresentaram pelo menos uma interação medicamentosa grave nas suas prescrições.

As classes de medicamentos mais prescritas foram constituídas de fármacos que atuam no sistema cardiovascular, seguido de medicamentos que atuam no trato alimentar e metabólico (Tabela 2).

Tabela 2. Fármacos mais prescritos/classificação ATC para pacientes com doença renal crônica não dialítica atendidos no ambulatório de nefrologia de um município do centro Oeste Mineiro/Brasil no período de junho de 2018 a junho de 2019

Medicamentos	Frequência	Porcentagem %	ATC
Losartana	48	7,62%	Sistema Cardiovascular
Furosemida	47	7,46%	Sistema Cardiovascular
Sinvastatina	47	7,46%	Trato Alimentar e Metabólico
Aspirina	45	7,14%	Vários
Metformina	34	5,40%	Trato Alimentar e Metabólico
Anlodipino	28	4,44%	Sistema Cardiovascular
Alopurinol	23	3,65%	Inibidores enzimáticos
Insulina NPH	23	3,65%	Insulina
Levotiroxina	23	3,65%	Sistema endócrino
Carbonato de cálcio	19	3,02%	Trato Alimentar e Metabólico

Fonte: Autores (2021).

Análise das variáveis associadas a IM's

Uma vez constatada a presença de IM's as possíveis associações com fatores sociodemográficos e clínicos foram testados pela regressão logística (Tabela 3). As variáveis escolaridade, cor da pele, nível pressórico diastólico, presença de diabetes e sedentarismo, foram enviadas ao modelo multivariado por apresentarem $p < 0,20$ na análise univariada, porém não se mantiveram significativas no modelo final.

Tabela 3. Variáveis sociodemográficas e estilo de vida dos pacientes com doença renal crônica distribuídos conforme a presença ou ausência de interações medicamentosas e acompanhados em ambulatório de nefrologia de um município do centro oeste mineiro/Brasil, no período entre junho/2018 a junho/2019 (n= 75).

Variáveis	Interações medicamentosas (IM)		P valor	OR ¹ (IC ² 95%)
	Sem IM (n=35) n (%)	Com IM (n= 40) n (%)		
Sexo				
Feminino	17 (44,7)	21 (55,2)	0,734	1,0
Masculino	18 (48,6)	19 (51,3)		1,14 [0,47 - 2,90]
Idade				
Menos de 60 anos	5 (50,0)	5 (50,0)	0,821	1,0
60 anos ou mais	30 (46,1)	35 (53,8)		1,16 [0,30 - 4,42]
Estado civil				
Sem companheiro	20 (50,0)	20 (50,0)	0,537	1,0
Com companheiro	15 (42,9)	20 (57,1)		0,75 [0,30 - 1,86]
Escolaridade				
Alfabetizado	26 (42,6)	35 (57,3)	0,150	1,0
Não alfabetizado	9 (64,2)	5 (35,7)		0,41 [0,12 - 1,37]
Cor da pele				
Branca	21 (39,6)	32 (60,3)	0,150	1,0
Preta	5 (55,5)	4 (44,4)		0,525 [0,12 - 2,18]
Parda	9 (72,6)	4 (30,7)		0,292 [0,07 - 1,07]
IMC				
Baixo peso/Normal	12 (42,9)	16 (57,1)	0,610	1
Sobrepeso/Obeso	23 (48,9)	24 (50,1)		0,783[0,30 - 2,00]
Nível Pressórico Sistólico				
Normal	18 (40,9)	26 (59,0)	0,235	1
Alterado	17 (54,8)	14 (45,1)		0,570 [0,22 - 1,44]
Nível Pressórico Diastólico				
Normal	25 (42,3)	34 (57,6)	0,158	1

Alterado	10 (62,5)	6 (37,5)	0,441 [0,14 - 1,37]
Diabetes			
Não	27 (41,5)	23 (35,3)	0,075
Sim	8 (32,0)	17 (68,0)	0,570 [0,22 - 1,44]
Estágio da Doença Renal			
3 A e B	21 (46,6)	24 (53,3)	0,655
4	14 (48,2)	15 (51,7)	2,495 [0,91 - 6,83]
Etilismo			
Não	32(47,0)	36(52,9)	0,772
Sim	3(42,8)	4(57,1)	0,76 [0,31 - 1,86]
Tabagismo			
Não	32 (45,0)	39 (54,9)	0,832
Sim	3 (75,0)	1 (25,0)	1,185 [0,24 - 5,70]
Sedentarismo			
Não	11 (44,0)	14 (56,0)	0,0272
Sim	24 (48,0)	26 (52,0)	0,274 [0,02 - 2,75]

¹ OR: Odds Ratio; ²IC: intervalo de confiança. Fonte: Autores (2021).

4. Discussão

A aplicação de novos conhecimentos relacionados à tecnologia avançada tem resultados práticos visíveis em especial na saúde, como por exemplo, a disponibilização de novos fármacos e a possibilidade de associações medicamentosas. Nesse cenário observa-se o aumento da expectativa de vida, acompanhado do aumento de morbididades concomitantes e ao mesmo tempo um movimento na busca pela qualidade de vida para além da quantidade de anos vividos. Nesse ambiente o uso simultâneo de vários medicamentos para alcance máximo de seus efeitos benéficos é comum, porém, não dispensa uma avaliação criteriosa a fim de que as potenciais IM's consequentes à prática da polifarmácia não ultrapassem os benefícios propostos pelos fármacos utilizados.

A frequência de potenciais IM's encontradas por este estudo foi perturbadora tendo em vista que o número de IM's superou o número de prescrições em 25% e que mais de 80% dos participantes faziam uso da polifarmácia. Segundo Busari et al (2020) a polifarmácia e, por consequência o alto risco de IM's são condições esperadas para pessoas idosas, com DRC e com outras morbididades. Neste sentido, mesmo que o perfil dos participantes desse estudo, todos com DRC e mais de 90% idosos, pudesse explicar índices tão altos de polifarmácia e IM's, ainda assim são resultados preocupantes e sugerem uma reflexão cuidadosa na proposta de abordagem terapêutica a partir da polifarmácia. Uma atitude inerente a equipe multiprofissional que assiste a pessoas com este perfil é o profundo conhecimento sobre as potenciais IM's e a busca por estratégias de prevenção e

monitorização de eventos relacionados a interações fármaco-fármaco até para que a abordagem terapêutica vise, em primeiro lugar, a segurança do paciente (SCRIGNOLI et al., 2016; SHRIJANA et al., 2021)

Entre as IM's encontradas no presente estudo, 75,27% eram moderadas. Esses achados são corroborados pelo trabalho de Marquito e Cols (2013) e Shrijana et al., 2021. Estes autores encontraram 76,9% e 86,4% respectivamente de IM's moderadas e registraram que este tipo de IM não deve ser negligenciada para que não potencializem o problema de saúde da pessoa envolvida ao invés de obter os benefícios esperados. É importante registrar que este tipo de IM é comum e, na maioria das vezes, os benefícios da concomitância de uso entre medicamentos superam os riscos de interação entre eles.

Um outro achado inquietante deste trabalho foi a identificação de 53,33% dos pacientes com DRC tinham pelo menos uma interação grave em sua farmacoterapia e a potencial IM grave mais frequente foi Anlodipina e Sinvastatina combinadas. Para essa interação o recomendado é um acompanhamento rigoroso atentando para o fato de que a dose de sinvastatina não deve exceder a 20mg/dia sendo os riscos para o paciente em uso dessa combinação de fármacos a miopatia, a rabdomiólise, a insuficiência renal aguda secundária à mioglobulinúria e morte, de acordo com a base de dados "drugs.com". De qualquer forma, todas as interações graves possuem riscos potenciais para os pacientes com DRC até pela excreção que pode estar comprometida a depender do estágio da DRC. Reforça-se ainda que tão importante quanto identificar as IM's é a necessidade de analisá-las de uma forma clinicamente contextualizada, direcionando o olhar para a imprescindibilidade de monitorar o que pode ser monitorado e alertar quando não for possível monitorar (Silva, et al., 2021).

Interessantes estudos dos pesquisadores Ernest et al (2020), Kang et al (2020) e Moraes et al (2021) destacaram que o uso da polifarmácia deteriora a função renal. No nosso estudo essa associação não foi confirmada apresentado um $p=0,671$. Mina et al (2021) corroboraram parcialmente nossos resultados, pois também não encontraram associação estatisticamente significativa nos estágios mais avançados da DRC. Porém, ao analisarem o subgrupo de pacientes nos estágios um, dois e três da doença renal, esses autores identificaram que o aumento do número de medicamentos aumentou o risco para piora da função renal. Assim salienta-se a importância da comunicação eficiente entre as equipes assistenciais para aqueles pacientes com multimorbidades, em especial a DRC, afim de mitigar os efeitos das potenciais interações medicamentosas. A literatura é consensual ao determinar que há um maior êxito no tratamento quando a abordagem é multidisciplinar, no entanto, a socialização entre as equipes sobre os medicamentos utilizados por cada especialidade deve fazer parte da rotina do acompanhamento desses pacientes até para que a tomada de decisões se pautem na vivência clínica dos profissionais, na experiência de vida do paciente, sem perder de vista a evidência científica garantindo assim uma assistência segura e eficiente (Moraes et al., 2020).

Em especial, nas fases iniciais da DRC o foco principal é a preservação das funções renais e, portanto, demanda uma abordagem com medidas preventivas/ e protetivas das funções renais para abrandar a evolução para as fases terminais (Freitas et al, 2021). No entanto, este é um cenário complexo em que há necessidade de comunicação entre as equipes de saúde, pois, a prática da polifarmácia para atender a todas as condições de doença muitas vezes é indispensável, mas pode expor essa população a um risco aumentado de IM's e uma evolução mais rápida da perda das funções renais e, por consequência uma evolução para o estágio de doença renal terminal e a necessidade de terapias renais substitutivas.

Por fim, entendemos que os resultados deste trabalho são promissores e relevantes para a prática clínica, pois contribuem para reflexões acerca de benefícios e riscos das IMs na população com DRC.

5. Conclusão

Uma preocupante taxa de IM moderada foi encontrada em mais de 75% das prescrições além de 7,68% de interações graves detectadas. A associação de múltiplos medicamentos na farmacoterapia, em especial dos pacientes idosos com doença renal muitas vezes é inevitável. Por isso mesmo essa população merece uma atenção especial por parte não só dos profissionais prescritores, como também de toda equipe assistencial no sentido de focar na monitorização terapêutica para se avaliar a

efetividade e, principalmente, a segurança destes pacientes em uso de polifarmácia, evitando eventos adversos relacionados às IMs. Por fim, é importante registrar que estudos de base populacional futuros, com rigoroso método científico, precisam ser desenvolvidos para se conhecer a realidade das interações medicamentosas em todas as unidades de saúde nacionais, a fim de subsidiar o desenvolvimento de políticas públicas de saúde que consigam equilibrar a necessidade de polifarmácia, principalmente para a faixa etária idosa, com os riscos das interações medicamentosas.

Referências

- Barnett, N. L., Oboh, L. & Smith, K. (2016) Patient-centred management of polypharmacy: a process for practice. *Eur J Hosp Pharm*.
- Bastos, M. G., Bregman, R. & Kirsztajn, G. M. (2010) Doença renal crônica: frequente e grave, mas também prevenível e tratável. *Rev Assoc Med Bras*.
- Bastos, M. G & Kirsztajn, G. M. (2011) Doença renal crônica: importância do diagnóstico precoce, encaminhamento imediato e abordagem interdisciplinar estruturada para melhora do desfecho em pacientes ainda não submetidos à diálise. *J. Bras. Nefrol.* [online].
- Bertol, C. D. & Silva, A. P. (2019) *A Prevalência de Interações Medicamentosas em Idosos Institucionalizados e Fatores Associados*. Dissertação de Mestrado da Faculdade de Educação Física e Fisioterapia da Universidade de Passo Fundo. Rio Grande do Sul.
- Cadogan, C. A., Ryan, C. & Hughes, C. M. (2016) Appropriate polypharmacy and medicine safety: when many is not too many. *Drug Safety*, 39(2), 109-116.
- Ciências da Saúde (2021) Pluralidade dos aspectos que interferem na saúde humana / Organizador Luis Henrique Almeida Castro. Atena.
- Cruciol-Souza, J. M. & Thomson, J. C. (2006) A pharmacoepidemiologic study of drug interactions in a Brazilian teaching hospital. *Clinics*.
- Dasso, N.A. (2019) How is exercise different from physical activity? A concept analysis. *Nurs Forum*; 54:45-52.
- Ernest, R., Fischer K., Molino C. G. R. C, Orav, E. J., Theiler, R., Meyer, U., et al. (2020) Polypharmacy and kidney function in community-dwelling adults age 60 years and older: a prospective observational study. *J Am Med Dir Assoc*. 21(2):254–9.
- Field, A. (2005) *Descobrimos a Estatística usando o SPSS*. (2a ed.), Artmed, 688p.
- Formica, M. et al. (2018) Acute kidney injury and chronic kidney disease in the elderly and polypharmacy. *Blood Purification*, 46(4), 332–336.
- Giordani, J.S., Barelli, C., Piovesan, F. & Nascimento, C. A.. Polifarmácia associada ao rim senil e suas consequências. In *Ciências médicas: campo teórico, métodos, aplicabilidade e limitações 4* / Organizador Benedito Rodrigues da Silva Neto. – Ponta Grossa - PR: Atena, 2021. Cap 12, pag 85 -90.
- Godoy, M. F, Lima & T. A. M. (2016) *Avaliação de Interações Medicamentosas Potenciais em Prescrição para Idosos com Síndrome Coronariana Aguda da Cardiologia Clínica de um Hospital de Ensino*. Dissertação de Mestrado da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto no Curso de Pós- Graduação em Enfermagem. São José do Rio Preto, SP.
- Hyang Ki et al., *Polypharmacy and the Progression of Chronic Kidney Disease: Korean Cohort Study for Outcome in Patients with Chronic Kidney Disease* *Kidney Blood Press Res* 10.1159/00051602.
- Moraes Junior, C. S., Fernandes, N. M. S. & Colugnat, F. A. B. C. (2021) O tratamento multidisciplinar para pacientes com doença renal crônica em pré-diálise minimiza os custos: uma análise de coorte retrospectiva de quatro anos. *Braz. J. Nephrol. (J. Bras. Nefrol.)* 43(3):330-339 <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2020-0226>.
- Kang, H. & Hong, S. H. (2021) *Risk of kidney dysfunction from polypharmacy among older patients: a nested case-control study of the South Korean senior cohort*. *Sci Rep*. (9:10440).
- Leone, R., Magro, L., Moretti, U.; Cutroneo, P., Moschini, M., Motola, D., et al. (2010) Identifying adverse drug reactions associated with drug-drug interactions: data mining of a spontaneous reporting database in Italy. *Drug Saf*.
- Levey, A. S., Stevens, L. A., Schmid, C. H., Zhang, Y. L., Castro, A. F., Feldman, H. I., et al. (2009) A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 150: 604–12.
- Malta, M., Cardoso, L. O., Bastos, F. I., Magnanini & M. M. F., Silva, C. M. F. P. Iniciativa STROBE: subsídios para a comunicação de estudos observacionais. *Rev Saúde Pública* 2010; 44:559-65.
- Freitas, M. J. R., Lamy Z. C., Gomes, C. M. R., Barbosa, R. L., Ribeiro, L. L. M. G. & Morais, A. J. D. (2021) Trajetórias assistenciais de pessoas com doença renal crônica: desafios para a Atenção Básica. *Rev. APS*. 2021 jan.-mar.; 24(1): 143-59
- Marquito, A. B., Fernandes, N. M. S, Colugnati, F. A. B. & De Paula, R. B. (2014) Interações medicamentosas potenciais em pacientes com doença renal crônica Identifying potential drug interactions in chronic kidney disease patients. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*. Campinas, SP. 2014.
- Melo, E. C. P. & Santos, M. H. B. A. (2017) *Análise de interações medicamentosas potenciais e de eventos adversos a medicamentos em uma unidade de terapia intensiva*. Dissertação de Mestrado do Programa de Pós-graduação em Epidemiologia em Saúde Pública da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, na Fundação Oswaldo Cruz, RJ.
- Min, H. K. et al. (2021) Polypharmacy and the Progression of Chronic Kidney Disease: Korean Cohort Study for Outcome in Patients with Chronic Kidney Disease. *Kidney and Blood Pressure Research*, p. 1-9.

- Morais, D. B. et al. (2021). Influência da polifarmácia e do uso de medicamentos inapropriados para idosos sobre a taxa de filtração glomerular. *Research Society and Development*, v. 10, n. 4, p. e31810414239. <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v10i4.14239>
- Nascimento, R. C. R. M. et al (2017) Polifarmácia: uma realidade na atenção primária do Sistema Único de Saúde. *Revista de Saúde Pública*, 51, 19s.
- National Kidney Foundation. (2013) Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Inter Suppl*, 3(1), 1-150, jan.
- Neto, L. M. R., Junior, V. L. C. & Crozara, M. A. (2017) Interações medicamentosas potenciais em pacientes ambulatoriais Potential drug interactions in outpatients. *O Mundo da Saúde*, 41.
- Olbrich, S. R., et al. (2009) Sedentarismo: Prevalência e Associação de Fatores de Risco Cardiovascular. *Revista Ciência em Extensão*, 5(2).
- Organização Mundial da Saúde (OMS) (2018). *ATC Structure and Principles*, WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. https://www.whocc.no/atc/structure_and_principles/structure_and_principles.
- Ramos, L. R., Tavares, L., Bertoldi, N. U., et al. (2016) Polifarmácia e polimorbidade em idosos no Brasil: um desafio em saúde pública. *Revista Saúde Pública*. Universidade de São Paulo, SP.
- Romão, JR, J.E. (2004) Doença renal crônica: definição, epidemiologia e classificação. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*.
- Saude.gov.br. (2021) Brasília: *Diretrizes clínicas para o cuidado ao paciente com doença renal crônica – DRC no Sistema único de Saúde*, 2014-37; [Consultado 2021 jan 10] <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/marco/24/diretriz-cl-nica-drc-versao-final.pdf>
- Santana, et al. (2019) O Impacto da Polifarmácia na Qualidade de Vida de Idosos. *Revista de Enfermagem UFPE Online*. Recife, 2019.
- Silva, M. H. et al. (2021). Drug interactions in the pharmacotherapy of patients included in primary care comprehensive medication management services. *Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde*. 12(2):0545. 10.30968/rbfhss.2021.122.0545.
- Sociedade Brasileira de Nefrologia. (2020) *Censo da Sociedade Brasileira de Nefrologia 2016*. <<http://www.censo-sbn.org.br/censosAnteriores>>.
- S. K. A. G. L et al. (2021) Polypharmacy and the Progression of Chronic Kidney Disease: Korean Cohort Study for Outcome in Patients with Chronic Kidney Disease. *Kidney and Blood Pressure Research*, p. 1-9.
- Wu, S. et al. (2020) Morphological and functional characteristics of aging kidneys based on two-photon microscopy in vivo. *Journal of Biophotonics*, 13(2), 1–13.