

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

ALESSANDRA BATISTA MARQUITO

**ADAPTAÇÃO TRANSCULTURAL E VALIDAÇÃO DO
INSTRUMENTO PAIR - *PHARMACOTHERAPY
ASSESSMENT IN CHRONIC RENAL DISEASE* – PARA
APLICAÇÃO EM RENAIIS CRÔNICOS NO BRASIL**

JUIZ DE FORA

2019

ALESSANDRA BATISTA MARQUITO

ADAPTAÇÃO TRANSCULTURAL E VALIDAÇÃO DO PAIR - *PHARMACOTHERAPY*
ASSESSMENT IN CHRONIC RENAL DISEASE – PARA APLICAÇÃO EM
RENAIS CRÔNICOS NO BRASIL

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

Orientadores: Prof. Dr. Rogério Baumgratz de Paula
Prof.^a Dr.^a Hélydy Sanders Pinheiro

JUIZ DE FORA

2019

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

Batista Marquito, Alessandra.

Adaptação transcultural e validação do PAIR - Pharmacotherapy Assessment in Chronic Renal Disease - para aplicação em renais crônicos no Brasil / Alessandra Batista Marquito. -- 2019.

133 f. : il.

Orientador: Rogério Baumgratz de Paula

Coorientadora: Hêlady Sanders Pinheiro

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Juiz de Fora, Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Saúde Brasileira, 2019.

1. Comparação transcultural. 2. Estudos de validação. 3. Insuficiência renal crônica. 4. Assistência farmacêutica. 5. Segurança do paciente. I. Baumgratz de Paula, Rogério, orient. II. Sanders Pinheiro, Hêlady, coorient. III. Título.

ALESSANDRA BATISTA MARQUITO

**ADAPTAÇÃO TRANSCULTURAL E VALIDAÇÃO DO INSTRUMENTO PAIR -
PHARMACOTHERAPY ASSESSMENT IN CHRONIC RENAL DISEASE – PARA
APLICAÇÃO EM RENAIIS CRÔNICOS NO BRASIL**

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

Aprovada em 27 / 06 / 19


BANCA EXAMINADORA



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



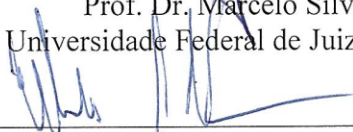
Profa. Dra. Hély Sanders Pinheiro - Coorientadora
Universidade Federal de Juiz de Fora - UFJF



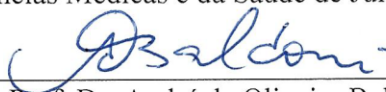
Profa. Dra. Fabiana Oliveira Bastos Bonato
Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (EBSERH)



Prof. Dr. Marcelo Silva Silvério
Universidade Federal de Juiz de Fora - UFJF



Prof. Dr. Wander Barros do Carmo
Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora - SUPREMA



Prof. Dr. André de Oliveira Baldoni
Universidade Federal de São João del-Rei - UFSJ

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

AGRADECIMENTOS

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

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

Aos amigos, pelo companheirismo e apoio nos momentos difíceis.

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

A Prof.^a Dr.^a Hélydy Sanders Pinheiro pela motivação e auxílio.

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

A Dr.^a Lyne Lalonde por permitir o desenvolvimento deste trabalho no Brasil.

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

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

À Fundação de Amparo à Pesquisa (FAPEMIG) pelo apoio financeiro concedido por meio de bolsa no Programa de Capacitação de Recursos Humanos (PCRH), que viabilizou a realização do estudo. À Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais (FHEMIG) por ter autorizado o afastamento parcial de minhas atribuições como servidora do Hospital Regional João Penido durante o período de realização do doutorado.

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

Muito obrigada.

“A persistência é o menor caminho do
êxito”.

Charles Chaplin

MARQUITO, A. B. Adaptação transcultural e validação do PAIR – *Pharmacotherapy Assessment in Chronic Renal Disease* – para aplicação em renais crônicos no Brasil. 2019. 133f. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, 2019.

RESUMO

A doença renal crônica (DRC) é um problema global de saúde pública. No Brasil, cerca de 126 mil pessoas realizam terapia renal substitutiva, mais do que o dobro do que havia no início do século passado. Esta população é predominantemente idosa, apresenta diversas comorbidades e utiliza polifarmácia. Esses fatores, aliados ao comprometimento renal, expõem essa população aos problemas relacionados a medicamentos (PRMs), que podem interferir no resultado terapêutico. Ferramentas direcionadas ao manejo de PRMs em renais crônicos são importantes, porém, tem sido pouco exploradas no Brasil. Nesse contexto, o presente estudo teve como objetivo realizar a adaptação transcultural e validação do instrumento PAIR (*Pharmacotherapy Assessment in Chronic Renal Disease*) para o Brasil. O PAIR consiste numa lista de PRMs considerados clinicamente significativos na DRC, originalmente desenvolvido no Canadá, que funciona como um *check list* para que o farmacêutico possa avaliar a farmacoterapia desses pacientes. O estudo foi realizado em duas etapas. Na primeira, o PAIR foi submetido aos procedimentos de adaptação transcultural seguindo padrões internacionalmente aceitos: tradução, síntese, retrotradução, análise por um comitê de especialistas e pré-teste da versão preliminar. Após realização de ajustes de palavras e exclusão de 6 PRMs, devido à não aplicabilidade ao contexto brasileiro, foi obtida a versão final do PAIR em português. Na segunda, o instrumento traduzido e adaptado foi avaliado quanto à confiabilidade, a validade conceitual e a responsividade, sendo realizado estudo observacional longitudinal retrospectivo. Também foi avaliada a prevalência de PRMs em uma amostra de indivíduos com DRC em tratamento conservador. Uma média de $1,26 \pm 0,96$ PRMs/ paciente foi identificada com o PAIR, sendo a categoria mais prevalente “interação e medicamento tomado inadequadamente” (34,1%). Na análise da confiabilidade entre avaliadores, o coeficiente k variou de 0,58 a 0,94 e no teste-reteste, variou de 0,79 a 1,00, revelando grau de concordância moderada a

perfeita. Na análise da validade conceitual, uma média de $1,60 \pm 1,24$ PRMs/paciente foi identificada pelo nefrologista, usando o seu julgamento clínico, comparado com $1,33 \pm 0,76$ PRMs/paciente identificada pelo farmacêutico, usando o PAIR ($p=0,07$), demonstrando que PAIR permitiu identificar PRMs clinicamente significativos. Na análise da responsividade, uma média de $1,26 \pm 0,96$ PRMs/paciente foi identificada na pré-intervenção e $1,11 \pm 1,02$ PRMs/paciente na pós-intervenção ($p=0,17$) pelo farmacêutico, usando o PAIR, não sendo possível detectar diferença no número de PRMs entre os períodos. O número de PRMs foi maior em pacientes com função renal $< 30\text{ml/ min/ } 1,73\text{m}^2$ ($r= - 0,228$ $p= 0,001$) e em pacientes com maior número de medicamentos (pré-intervenção: $r= 0,221$; $p= 0,02$ e pós-intervenção: $r= 0,329$; $p= 0,001$). Considerando os resultados obtidos, concluiu-se que pacientes com DRC apresentam PRMs clinicamente significativos que requerem intervenção farmacêutica e que o PAIR permitiu identificar esses PRMs, constituindo um novo instrumento, validado para ser utilizado no Brasil.

Palavras chave: Comparação transcultural. Estudos de validação. Insuficiência renal crônica. Assistência farmacêutica. Segurança do paciente.

MARQUITO, A. B. Cross-cultural adaptation and validation of the PAIR - Pharmacotherapy Assessment in Chronic Renal Disease - for application in chronic renal patients in Brazil. 2019. 133f. Thesis (Ph.D.) - Faculty of Medicine, Federal University of Juiz de Fora, Juiz de Fora, 2019.

ABSTRACT

Chronic kidney disease (CKD) is a global public health problem. In Brazil, about 126,000 people undergo renal replacement therapy, more than twice as much as there was at the beginning of the last century. This population is often elderly, has multiple comorbidities and takes polypharmacy. These factors, with renal impairment, expose this population to drug-related problems (DRPs), which may interfere with the therapeutic outcome. Tools directed to the management of DRPs in chronic renal patients are important, however, they have not been explored in Brazil. In this context, the present study aimed to perform the cross-cultural adaptation and validation of the PAIR (Pharmacotherapy Assessment in Chronic Renal Disease) instrument for Brazil. The PAIR comprises a set of DRPs considered clinically significant for CKD, originally developed in Canada, which works as a check list so the pharmacist can assess pharmacotherapy of these patients. The study was carried out in two stages. In the first, the PAIR was submitted to the procedures of cross-cultural adaptation following internationally accepted standards: translation, synthesis, back-translation, analysis by a committee of experts and pre-test of the preliminary version. After adjusting words and excluding 6 DRPs, due to the non applicability to the Brazilian context, the final version of the PAIR in Portuguese was obtained. In the second, the translated and adapted instrument was evaluated for reliability, conceptual validity and responsiveness being performed a retrospective longitudinal observational study. It was also evaluated the prevalence of PRMs in a sample of individuals with CKD in conservative treatment. A mean of 1.26 ± 0.96 DRPs/ patient was identified with the PAIR, being the most prevalent category "interaction and medication taken inadequately" (34.1%). In the inter-rater reliability coefficient k ranged from 0.58 to 0.94, and in the test-retest reliability ranged from 0.79 to 1.00, revealing moderate to perfect level of agreement. In the conceptual validity, a mean of 1.60 ± 1.24 DRPs/ patient was identified by the nephrologist, using

their clinical judgment, compared to 1.33 ± 0.76 DRPs/ patient identified by the pharmacist, using PAIR ($p=0.07$), demonstrating that PAIR allowed the identification of clinically significant DRPs. In the analysis of responsiveness, a mean of 1.26 ± 0.96 DRPs/ patient was identified in the preintervention and 1.11 ± 1.02 DRPs/ patient in the postintervention ($p=0.17$) by the pharmacist, using PAIR, it was not possible to detect a difference in the number of DRPs between the periods. The number of DRPs was higher in patients with renal function $<30\text{ml/ min/ }1,73\text{m}^2$ ($r= -0.28$ $p=0.001$) and in patients with higher number of medications (pre-intervention: $r= 0.221$, $p=0.02$ and postintervention: $r =0.329$, $p=0.001$). Considering the results obtained, it was concluded that patients with CKD have clinically significant DRPs that require pharmaceutical intervention and that PAIR has been able to identify these DRPs, constituting a new instrument, validated for use in Brazil.

Keywords: Cross-cultural comparison. Validation studies. Chronic renal insufficiency. Pharmaceutical services. Patient safety.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

| | |
|---------|---|
| ARIC | <i>Atherosclerosis Risk in Communities Study</i> |
| ATC | <i>Anatomical Therapeutic Chemical Code</i> |
| AVE | Acidente vascular encefálico |
| BRA | Bloqueadores do receptor AT ₁ da angiotensina II |
| Ca | Cálcio |
| CCI | Coeficiente de correlação intraclasse |
| CFF | Conselho Federal de Farmácia |
| CKD-EPI | <i>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration</i> |
| Cr | Creatinina |
| DATASUS | Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde |
| DM | Diabetes <i>mellitus</i> |
| DCV | Doença cardiovascular |
| dl | Decilitro |
| DRC | Doença renal crônica |
| DRP | <i>Drug-related problems</i> |
| DTP | <i>Drug therapy problems</i> |
| EUA | Estados Unidos da América |
| FGe | Filtração glomerular estimada |
| FI | Fator de impacto |
| g | Gramma |
| HAS | Hipertensão arterial sistêmica |
| Hb | Hemoglobina |
| HbA1c | Hemoglobina glicada |
| HDL | <i>High density lipoprotein</i> |
| IC | Intervalo de confiança |
| IECA | Inibidores da enzima conversora da angiotensina |
| IMC | Índice de massa corporal |
| k | kappa |
| K/DIGO | <i>Kidney Disease Improving Global Outcomes</i> |
| K/DOQI | <i>Kidney Disease Outcomes Quality Initiative</i> |

| | |
|--------|--|
| L | Litro |
| LDL | <i>Low Density Lipoproteins</i> |
| mEq | Miliequivalente |
| mg | Miligrama |
| MIA | <i>Malnutrition, Inflammation and Atherosclerosis Syndrome</i> |
| min | Minuto |
| ml | Mililitro |
| mmHg | Milímetro de mercúrio |
| mmol | Milimol |
| MRP | <i>Medicine related problems</i> |
| MS | Ministério da Saúde |
| MTP | <i>Medication-related problems</i> |
| NCC-CC | <i>National Collaborating Centre for Chronic Conditions</i> |
| ng | Nanograma |
| NHANES | <i>National Health and Nutrition Examination Survey</i> |
| NKF | <i>National Kidney Foundation</i> |
| OMS | Organização Mundial de Saúde |
| OPAS | Organização Pan-Americana de Saúde |
| P | Fósforo |
| PA | Pressão arterial |
| PAIR | <i>Pharmacotherapy Assessment in Chronic Renal Disease</i> |
| PCNE | <i>Pharmaceutical Care Network Europe</i> |
| pg | Picograma |
| pmp | Pacientes por milhão da população |
| PRM(s) | Problema(s) relacionado(s) a medicamentos |
| Profil | <i>Programme de Formation et de Liaison</i> |
| PTH | Paratormônio |
| PW | <i>Pharmacotherapy workup</i> |
| RAC | Relação albumina creatinina |
| RAM | Reação adversa ao medicamento |
| RNM | Resultado negativo associado ao uso dos medicamentos |
| SBN | Sociedade Brasileira de Nefrologia |
| SOAP | Subjetivo, Objetivo, Avaliação, Plano |

| | |
|---------|--|
| SOLVD | <i>Studies of Left Ventricular Dysfunction</i> |
| SPSS | <i>Statistical Package for the Social Sciences</i> |
| SRAA | Sistema renina- angiotensina- aldosterona |
| SUS | Sistema Único de Saúde |
| TCLE | Termo de Consentimento Livre e Esclarecido |
| TFG | Taxa de filtração glomerular |
| TOM | <i>Therapeutic Outcomes Monitoring</i> |
| TRS | Terapia renal substitutiva |
| VALIANT | <i>Valsartan in Acute Myocardial Infarction</i> |
| 25(OH)D | 25-hidróxi-vitamina D |

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

| | |
|--|----|
| | P. |
| Ilustração 1 - O processo de uso dos medicamentos e os resultados que podem ser obtidos..... | 34 |
| Ilustração 2 - Processo de cuidado farmacêutico..... | 39 |
| Ilustração 3 - Algoritmo representativo do método de raciocínio clínico..... | 40 |
| Ilustração 4 - Sumário das etapas a serem seguidas na coleta de dados..... | 53 |

LISTA DE QUADROS

P.

| | |
|---|----|
| Quadro 1 - Proposta de classificação dos problemas relacionados a medicamentos..... | 32 |
| Quadro 2 - Objetivos terapêuticos e alguns exemplos práticos..... | 41 |
| Quadro 3 - Lista de condutas farmacêuticas..... | 43 |
| Quadro 4 - Classificação da situação clínico-farmacoterapêutica do paciente..... | 44 |

LISTA DE TABELAS

| | |
|--|----|
| | P. |
| Tabela 1 - Estadiamento da DRC proposto pelo K/DOQI (2002) e atualizado segundo consensos e diretrizes internacionais..... | 20 |

SUMÁRIO

| | P. |
|------------|---|
| 1 | INTRODUÇÃO..... 18 |
| 2 | REVISÃO DA LITERATURA..... 19 |
| 2.1 | Doença renal crônica..... 19 |
| 2.1.1 | <i>Definição e estadiamento.....</i> 19 |
| 2.1.2 | <i>Dados epidemiológicos e consequências da DRC.....</i> 21 |
| 2.1.3 | <i>A DRC como fator de risco para problemas relacionados a medicamentos.....</i> 23 |
| 2.1.4 | <i>Manejo clínico da DRC em adultos.....</i> 25 |
| 2.2 | Considerações sobre problema relacionado a medicamentos..... 31 |
| 2.2.1 | <i>Conceito e classificação.....</i> 31 |
| 2.2.2 | <i>Impactos na segurança do paciente.....</i> 35 |
| 2.2.3 | <i>Contribuição do farmacêutico na gestão do PRM.....</i> 37 |
| 2.3 | PAIR – <i>Pharmacotherapy Assessment in Chronic Renal Disease</i>..... 45 |
| 2.4 | Adaptação transcultural de instrumentos de medida..... 47 |
| 2.4.1 | <i>Tradução inicial.....</i> 48 |
| 2.4.2 | <i>Síntese das traduções.....</i> 48 |
| 2.4.3 | <i>Retrotradução.....</i> 49 |
| 2.4.4 | <i>Análise por um comitê de especialistas.....</i> 49 |
| 2.4.5 | <i>Pré-teste.....</i> 50 |
| 2.4.6 | <i>Verificação das propriedades psicométricas.....</i> 50 |
| 3 | HIPÓTESE..... 51 |
| 4 | OBJETIVOS..... 52 |
| 4.1 | Objetivo geral..... 52 |
| 4.2 | Objetivos específicos..... 52 |
| 5 | MATERIAIS E MÉTODOS..... 53 |
| 5.1 | Desenho do estudo..... 53 |
| 5.2 | Adaptação transcultural..... 54 |
| 5.3 | Procedimentos para validação do instrumento adaptado..... 54 |

| | | |
|-------|--|-----|
| 5.3.1 | <i>Local do estudo</i> | 54 |
| 5.3.2 | <i>População do estudo</i> | 55 |
| 5.3.3 | <i>Critérios de inclusão</i> | 55 |
| 5.3.4 | <i>Critérios de não inclusão</i> | 55 |
| 5.3.5 | <i>Variáveis estudadas</i> | 56 |
| 5.3.6 | <i>Coleta de dados para validação do instrumento</i> | 56 |
| 5.3.7 | <i>Organização e análise dos dados</i> | 58 |
| 5.4 | Aspectos éticos | 59 |
| 6 | RESULTADOS E DISCUSSÃO | 60 |
| 6.1 | Artigo original 1 | 61 |
| 6.2 | Artigo original 2 | 83 |
| 7 | CONSIDERAÇÕES FINAIS | 111 |
| 8 | REFERÊNCIAS | 113 |
| | APÊNDICES E ANEXOS | 123 |

1 INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) é caracterizada por anormalidades da estrutura ou função renal, presentes por mais de 3 meses, com implicações para a saúde. É uma doença com repercussões globais, sendo considerada um problema de saúde pública importante, evidente pela alta prevalência na última década (ROMÃO Jr, 2004; K/DIGO, 2013; THOMÉ et al., 2019).

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

Dessa forma, a quantidade, representada pela polifarmácia, e a complexidade do regime medicamentoso, aliados ao comprometimento renal, podem favorecer o desencadeamento de problemas relacionados a medicamentos (PRMs) em todos os estágios da doença (BISSON, 2007; CAMPOY; ROWLAND, 2005).

Nos últimos anos, alguns autores têm destacado a importância da avaliação dos PRMs em usuários renais crônicos. Nesse contexto, um grupo de pesquisadores Canadenses desenvolveu e validou o instrumento PAIR (*Pharmacotherapy Assessment in Chronic Renal Disease*), que permite avaliar a farmacoterapia na DRC, com o intuito de prevenir, detectar e gerir os PRMs nesta população (DESROCHERS et al., 2011).

Considerando a relevância do tema e a inexistência de um instrumento específico para avaliação da farmacoterapia para renais crônicos no Brasil, o presente estudo teve como objetivo traduzir e adaptar transculturalmente o PAIR para o português, para que possa ser utilizado em nosso país.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Doença renal crônica

2.1.1 Definição e estadiamento

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

De acordo com diretrizes atuais patrocinadas pela *National Kidney Foundation* (NKF), a DRC é definida como anormalidades da estrutura e/ou função renal, presentes por mais de três meses, com implicações para a saúde. Resumidamente, o indivíduo com DRC é aquele que apresenta TFG menor que 60 ml/min/1,73m² com ou sem lesão renal, ou que apresenta lesão renal, com ou sem diminuição da TFG, por pelo menos três meses (K/DIGO, 2013).

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

Outro ponto importante a considerar é o estadiamento da DRC, a fim de uniformizar a comunicação entre os que lidam com a doença. Em 2002, a diretriz publicada pelo *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (K/DOQI) propôs a classificação da DRC em cinco estágios, baseada na TFG. Em 2004, o *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (K/DIGO), adicionou uma classificação por tratamento, que utiliza o sufixo “T” para todos os receptores de transplante renal em qualquer nível de TFG e “D” para indicar diálise para pacientes no estágio 5 da DRC (K/DOQI, 2002; LEVEY et al., 2005; ECKARDT et al., 2009).

Em 2008, outra atualização foi sugerida em consenso europeu, pela *National*

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

A última atualização da diretriz realizada pela KDIGO, publicada em janeiro de 2013, recomendou que a classificação da DRC fosse baseada na causa, na TFG e na presença ou ausência de albuminúria, o que permite identificar os riscos de desfechos adversos, relacionados ao comprometimento renal e ao óbito. Dessa forma, permaneceram os cinco estágios da DRC, de acordo com a TFG, e foram incluídas três subdivisões, levando em consideração a albuminúria (LEVEY et al., 2011; K/DIGO, 2013).

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

| Classificação da DRC | | | Albuminúria (mg/g/creatinina) | | | |
|-------------------------------------|------------|---------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------|--------|
| | | | A1 | A2 | A3 | |
| | | | Normal ou levemente aumentada < 30 | Moderadamente aumentada 30 - 300 | Severamente aumentada > 300 | |
| TFG (ml/min/1,73m ²) | G1 | Normal ou alta | > 90 | G1 A1 | G1 A2 | G1 A3 |
| | G2 | Levemente reduzida | 60 - 89 | G2 A1 | G2 A2 | G2 A3 |
| | G3a | Leve a moderadamente reduzida | 45 - 59 | G3a A1 | G3a A2 | G3a A3 |
| | G3b | Moderada a severamente reduzida | 30 - 44 | G3b A1 | G3b A2 | G3b A3 |
| | G4 | Severamente reduzida | 15 - 29 | G4 A1 | G4 A2 | G4 A3 |
| | G5 | Falência renal | < 15 | G5 A1 | G5 A2 | G5 A3 |

*A cor na tabela orienta o prognóstico da DRC pelas categorias de TFG e de albuminúria. Verde: baixo risco (se não houver outros marcadores de doença renal, não DRC); Amarelo: risco moderadamente aumentado; Laranja: alto risco; Vermelho, muito alto risco.

* Abreviaturas: DRC, doença renal crônica; K/DOQI, *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*; TFG, taxa de filtração glomerular.

Considerando o exposto, tem-se na tabela 1 a síntese da estrutura conceitual para o diagnóstico e o prognóstico da DRC. Este sistema de classificação da DRC é útil, pois padroniza a terminologia, evitando ambiguidade e sobreposição dos termos que estão atualmente em uso, facilitando a comunicação entre os profissionais de saúde envolvidos no cuidado ao paciente.

Cabe aqui ressaltar que, preconiza-se estimar a TFG, a qual pode facilmente ser calculada com o uso de fórmulas. A equação desenvolvida pelo grupo *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI) apresenta melhor desempenho e previsão de desfechos adversos, além de menor viés e maior acurácia quando comparada a outras equações, sendo, portanto, mais recomendada (BASTOS; KIRSZTAJN, 2011; K/DIGO, 2013; KIRSZTAJN et al., 2014).

2.1.2 Dados epidemiológicos e consequências da DRC

A DRC é considerada um problema de saúde pública mundial, associada a elevadas taxas de morbidade, mortalidade e custos financeiros para o sistema de saúde (TONELLI et al., 2006; GOUVEIA et al., 2017).

Nos Estados Unidos da América (EUA), estima-se, a partir de dados do *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES), que 13% da população adulta apresenta algum grau de perda de função renal. Esta prevalência atinge 44% em idosos com mais de 65 anos (CORESH et al., 2007; STEVENS et al., 2010; RIFKIN; WINKELMAYER, 2010).

Tanto nos EUA quanto em outros países desenvolvidos da Europa e Ásia tem sido relatado um aumento anual constante na taxa de prevalência, embora desde meados da década de 2000, a taxa de incidência de pacientes em terapia renal substitutiva (TRS), que inclui hemodiálise, diálise peritoneal e transplante renal, tenha apresentado tendência à estabilização ou crescimento discreto devido à intensificação de esforços na prevenção e no planejamento de cuidados em saúde (MURPHY et al., 2016).

No Brasil, em 2017 estimou-se um número total de 126.583 pacientes em tratamento dialítico, que representa um aumento de 35 mil pacientes em 6 anos, considerando os dados do ano de 2011 (91.314 pacientes) (THOMÉ et al., 2019).

Ainda de acordo com o inquérito de diálise crônica, realizado pela Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN), a taxa de prevalência de pacientes em tratamento dialítico em 2017 foi 610 pacientes por milhão da população (pmp), variando de 473 pmp na região norte a 710 pmp no Centro-Oeste. Deste total, 93,1% foram submetidos à hemodiálise e 6,9% à diálise peritoneal, com 31.226 (24%) em fila de espera para transplante (THOMÉ et al., 2019).

Em conformidade com censos anteriores, os diagnósticos de doença renal primária mais frequentemente encontrados foram HAS, seguido por DM, o que correspondem a cerca de dois terços das causas de DRC (THOMÉ et al., 2019). Notadamente, a HAS e o DM além de constituírem fatores de risco para a DRC, são comorbidades frequentes nessa população (WEINER, 2007; ROMÃO Jr, 2004; ST. PETER et al., 2003).

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

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

Além disso, outros estudos como o “SOLVD” e o “VALIANT” (AL-AHMAD et al., 2001; ANAVEKAR et al., 2004) avaliaram a evolução de pacientes portadores de DRC com alto risco cardiovascular e demonstraram a associação entre as duas doenças, especialmente quando a TFG atinge níveis inferiores a 60 ml/min/1,73m² (ANAVEKAR; PFEFFER, 2004).

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

Essas condições subjacentes à DRC podem ser minimizadas por meio de medidas dietéticas e pelo uso de polifarmácia, com a finalidade de retardar a progressão da doença para estágios mais avançados (ST. PETER et al., 2003;

STEMER; ZEHETMAYER; LEMMENS-GRUBER, 2009). Por isso, usuários com DRC frequentemente utilizam medicamentos como anti-hipertensivos, hipolipemiantes, anticoagulantes, quelantes de fósforo, derivados ou análogos de vitamina D, agentes estimuladores de eritropoiese, hipoglicemiantes, entre outros (GULLO et al., 2014).

Em estudo anterior realizado em nosso serviço, após análise de prescrições de 558 renais crônicos, foi observado o uso de uma média aproximada de 6 medicamentos por usuário (MARQUITO et al., 2014). Entende-se, portanto, o motivo pelo qual esses pacientes utilizam medicamentos de diversas classes farmacológicas e em grande quantidade de doses diárias.

2.1.3 A DRC como fator de risco para problemas relacionados a medicamentos

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

O *déficit* da função renal pode interferir na etapa de excreção dos fármacos, facilitando a ocorrência de níveis séricos tóxicos daqueles que são excretados na sua forma inalterada, como por exemplo, gentamicina e digoxina, ou na forma de metabólitos ativos, como por exemplo, sulfadiazina, alopurinol e nitrofurantoína (NUNES, 2010).

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

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

agentes de perfil de risco semelhante (NUNES, 2010).

Contudo, além da preocupação com os aspectos farmacocinéticos e farmacodinâmicos dos medicamentos, os nefrologistas devem-se ater à prescrição em conformidade com diretrizes nacionais e internacionais propostas para o tratamento adequado da doença e prevenção de comorbidades, baseado em evidências científicas (K/DOQI, 2002; NCC-CC, 2008; K/DIGO, 2013).

Diante da complexidade que envolve o tratamento medicamentoso dos renais crônicos, torna-se necessário avaliar constantemente a qualidade da farmacoterapia prescrita e administrada a esses usuários. Essa conduta deve-se principalmente ao risco de problemas relacionados a medicamentos (PRMs), aos quais estão expostos (CARDONE et al., 2010).

Nesse caso, destacam-se situações em que os medicamentos são prescritos sem indicação clínica (considerando diagnósticos clínico-laboratoriais) ou que não são prescritos, mas que são indicados, com vistas à cardioproteção, ao tratamento da anemia e da doença mineral óssea. Todas essas situações estão descritas na literatura e demonstram uma relação direta entre renais crônicos em diferentes estágios da doença, polifarmácia e PRMs (CARDONE et al., 2010).

Nos EUA, a avaliação de uma coorte de 619 usuários com DRC nos estágios entre 2 e 5, com média de 60 anos de idade, de quatro centros de nefrologia, demonstrou a utilização de 8 ± 4 medicamentos por usuário. As diferentes classes de fármacos prescritas incluíam eritropoetina (20%), ferro intravenoso (13%), inibidores da HMG-CoA redutase (16%), inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) (44%), bloqueadores dos receptores da angiotensina (13%), betabloqueadores (46%), bloqueadores dos canais de cálcio (52%) e ácido acetilsalicílico (37%). Nesse trabalho foi observada a subutilização de alguns medicamentos, principalmente daqueles considerados cardioprotetores (BAILIE et al., 2005).

No Canadá, 442 usuários com DRC nos estágios 3 e 4 foram recrutados em seis clínicas de nefrologia. Eles apresentaram uma média de 71 anos de idade, sendo a maioria do sexo masculino (60%), 95,3% hipertensos, 75,1% com dislipidemia, 53,5% com diabetes tipo II e 54,8% com anemia. Esse trabalho identificou uma alta taxa de PRMs entre os usuários (897 PRMs), destacando-se a não aderência ao tratamento (30,7%), a utilização de medicamentos não recomendados na DRC (11,1%) e os medicamentos com necessidade de ajuste de

dose (10,5%). A maioria dos PRMs identificados foi de gravidade moderada, ou seja, que necessitam de uma monitorização específica do farmacêutico comunitário para seu manejo (QUINTANA-BÁRCENA et al., 2018).

No Brasil, a análise de 558 prescrições de indivíduos renais crônicos em tratamento conservador, atendidos no ano de 2011 em ambulatório de nefrologia, permitiu identificar interações medicamentosas em 74,9% das prescrições. Algumas dessas interações eram de contraindicação absoluta (0,4%), envolvendo medicamentos que atuam no sistema cardiovascular e anticonvulsivantes. Este estudo demonstrou, que a interação medicamentosa é um PRM de grande importância clínica, que deve ser monitorado a fim de evitar danos ao paciente (MARQUITO et al., 2014).

No que tange a usuários em processo dialítico, uma revisão bibliográfica incluindo 7 trabalhos em ambulatório de hemodiálise identificou em torno de 1,6 PRMs entre 395 pacientes no período de 3 meses. Eles utilizavam uma média de 11,8 medicamentos para o tratamento de 6,2 comorbidades. Entre os PRMs mais relatados estavam a monitorização laboratorial inapropriada (23,5%), erros de dose (20,4%) e ausência de prescrição em terapêutica indicada (16,9%) (MANLEY et al., 2005).

Considerando este cenário, os PRMs na DRC envolvem, especialmente, os medicamentos utilizados para o seu manejo clínico.

2.1.4 Manejo clínico da DRC em adultos

A DRC é progressiva e irreversível, portanto, seu manejo clínico requer um tratamento conservador, ou seja, medidas clínicas (medicamentos, modificações na dieta e estilo de vida) que podem ser utilizadas para retardar a piora da função renal, reduzir os sintomas e prevenir complicações ligadas à doença. O tratamento conservador possibilita, dessa forma, reduzir a velocidade da progressão da doença ou estabilizá-la¹.

¹ <https://sbn.org.br/publico/tratamentos/tratamento-conservador/>

Esse tratamento é iniciado no momento do diagnóstico e mantido em longo prazo, tendo impacto positivo na sobrevida e na qualidade de vida desses usuários. Quanto mais precoce o início do tratamento conservador, maiores são as chances de se preservar a função dos rins por mais tempo. Quando a DRC progride até estágios avançados, apesar do tratamento conservador, o paciente é preparado para o tratamento dialítico ou transplante renal¹.

Considerando o exposto, no Brasil, o Ministério da Saúde recomenda o acompanhamento desses indivíduos na atenção primária para tratamento dos fatores de risco modificáveis de progressão da DRC e DCV como: controle da HAS, glicemia, dislipidemia, obesidade, doenças cardiovasculares, tabagismo e adequação do estilo de vida. Esses pacientes já devem ser encaminhados às unidades de atenção especializadas em DRC se estiverem nos estágios iniciais da doença (1 a 3a) e apresentarem alterações clínicas como relação albumina creatinina (RAC) urinária acima de 1 g/g, se não diabético, e perda de 30% de TFG com inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) ou bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRA) (GULLO et al., 2014).

A associação entre DRC e HAS envolve sobrecarga de volume e maior ativação do sistema renina- angiotensina- aldosterona (SRAA). O tratamento anti-hipertensivo, nesse caso, visa não apenas a redução da pressão arterial (PA), mas também a redução da proteinúria, que podem ser alcançadas com a utilização de IECA e BRA (DIRETRIZ BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO VII, 2016). Os benefícios dessas duas classes de medicamentos são observados, por exemplo, em pacientes hipertensos com DM (ST PETER et al., 2003).

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

Por sua vez, os antagonistas da aldosterona tem eficácia comprovada sobre redução de proteinúria, hipertensão resistente e progressão da DRC (NCC-CC, 2008), no entanto, atenção especial deve ser dada ao risco de hipercalemia dessa classe de medicamentos em pacientes com DRC (KHOSLA; KALAITZIDIS; BAKRIS, 2009). Dessa forma, estudos demonstram a importância de se monitorar os níveis séricos de potássio durante a utilização de espironolactona, particularmente em

pacientes com diabetes, idade avançada, creatinina elevada e níveis séricos elevados de potássio anterior ao tratamento (SENGUL et al., 2009; WEIR; ROLFE, 2010; TURGUT; BALOGUN; ABDEL-RAHMAN, 2010).

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

Os betabloqueadores também são frequentemente inseridos no esquema terapêutico devido à alta prevalência de doença coronariana em pacientes com DRC. O carvedilol, especificamente, é um betabloqueador de terceira geração que possui efeito de bloqueio concomitante do receptor alfa-1 adrenérgico e mostrou-se eficaz na redução da albuminúria em pacientes diabéticos tipo 2 (DIRETRIZ BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO ARTERIAL VII, 2016).

Como DM e albuminúria representam conhecidos fatores de risco cardiovascular, a importância do tratamento adequado de indivíduos com DRC associado a esses fatores não pode ser ignorado. As estratégias de tratamento visam redução da hemoglobina glicada (HbA1c) para valores inferiores a 7% e redução de albuminúria (MCCULLOUGH; VERRILL, 2010; BOER et al., 2011). Cabe ressaltar que são preconizadas metas individualizadas de acordo com cada situação clínica (CANZIANI et al., 2016).

O estudo “NHANES IV” comprovou que há menor utilização de antidiabéticos orais em pacientes com DRC avançada em detrimento de maior utilização de insulina. Uma justificativa para esse dado é que o comprometimento renal limita as opções disponíveis de tratamento por via oral. As sulfoniluréias de primeira geração, por exemplo, são evitadas ou utilizadas em doses reduzidas na DRC devido influência da função renal no seu metabolismo (KORO; LEE; BOWLIN, 2009). Já a metformina é contraindicada no estágio 3b ou superior da DRC, devido ao risco de acidose láctica; complicação rara, porém letal (HARTMANN; CZOCK; KELLER, 2010; MAGALHÃES; FERREIRA; MENDES, 2015).

Apesar de ser muito utilizada, a insulina expõe os renais crônicos ao risco de hipoglicemia, uma vez que é metabolizada no parênquima renal, exigindo menores doses terapêuticas. Assim, a utilização tanto dos agentes hipoglicemiantes orais quanto da insulina exige cautela (BATISTA; RODRIGUES, 2004; GULLO et al., 2014).

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

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

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

No que tange as complicações da DRC também é importante mencionar a anemia, a acidose metabólica e as alterações do metabolismo mineral e ósseo.

A eritropoietina, por exemplo, é uma glicoproteína, produzida pelos rins, que atua na medula óssea estimulando as células progenitoras da série eritróide. Ela apresenta-se em quantidades decrescentes como consequência da função renal reduzida durante a progressão da DRC, necessitando ser ajustada para correção da anemia (NATIONAL KIDNEY FOUNDATION, 2001; ST. PETER et al., 2003; NCC-CC, 2008). Dessa forma, protocolos clínicos recomendam que o tratamento da anemia deve ser considerado em pacientes com DRC nos estágios 3 a 5 quando

apresentarem níveis de hemoglobina menores ou igual a 10 g/dl com reservas adequadas de ferro (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017a).

Há a recomendação para pacientes com DRC de administração de um agente alcalinizante, como bicarbonato de sódio ou equivalente, para aumentar os níveis séricos de bicarbonato ao intervalo de 20 a 23 mEq/L. Isso é devido à acidose metabólica, também reconhecida como uma alteração concomitante na DRC, que se desenvolve a medida que ocorre redução da TFG e progressão da doença. Como a função excretora diminui, a retenção de ácido titula os níveis de bicarbonato. A síntese de bicarbonato pelos rins não aumenta proporcionalmente a taxa de acúmulo de ácido. Além disso, ocorre diminuição da reabsorção de bicarbonato nesses pacientes. A acidose metabólica leva, dessa forma, à alteração no crescimento e também pode contribuir para o desenvolvimento de distúrbio mineral ósseo ou osteodistrofia renal através de um conjunto complexo de mecanismos, que culminam nas alterações ósseas e hipercalcúria (ST. PETER et al., 2003).

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

Os quelantes de P que contêm Ca, como o carbonato ou acetato de cálcio, ligam-se ao fósforo na luz intestinal, diminuindo sua absorção no tubo digestivo. Geralmente são utilizados por serem mais acessíveis e de menor custo. Porém essa suplementação com Ca, nos pacientes com DRC nos estágios 3 a 5 (conservador), deve ser cautelosa e apenas nos casos diagnosticados de hipocalcemia. Portanto, é indicada na DRC em fase não dialítica com níveis de P acima de 4,5 mg/dl, excluindo aqueles que apresentarem níveis séricos de Ca igual ou acima de 9,5 mg/dl ou presença de calcificações vasculares ou de partes moles (CUSTODIO et

al., 2013).

Nos casos em que haja contraindicação aos quelantes de P à base de cálcio pode ser utilizado o cloridrato de sevelamer, que é um polímero quelante de P que não contém Ca nem alumínio, indicado para o controle da hiperfosfatemia em pacientes com DRC principalmente em estágios avançados, em programas de diálise (CUSTODIO et al., 2013).

Diante das considerações acima, o controle dos níveis séricos de PTH deve ser realizado a partir de um PTH maior que 300 pg/ml, avaliando o paciente quanto à presença de hipocalcemia, hiperfosfatemia ou fração de excreção de P elevada, e hipovitaminose D. Se os níveis séricos de PTH intacto permanecerem elevados apesar da correção dos fatores descritos, outra terapêutica deve ser associada, como o uso de calcitriol e análogos da vitamina D (CUSTODIO et al., 2013).

No caso de hipovitaminose D, recomenda-se o uso de ergocalciferol (vitamina D2) ou colecalciferol (vitamina D3), uma vez que está associada com processos importantes como resistência insulínica, hipertrofia ventricular esquerda, proteinúria, aterogenicidade, desequilíbrios do sistema imunológico, susceptibilidade a infecções e manutenção da inflamação. Assim, diretrizes atuais orientam a reposição de vitamina D quando os níveis de 25-hidróxi-vitamina D (25(OH)D) estão inferiores a 30 ng/ml em todos os estágios da DRC (INDA FILHO, MELAMED, 2013).

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

Conforme exposto, as prescrições médicas para renais crônicos visam, além da nefroproteção, a prevenção e o tratamento de comorbidades. No entanto, o uso dos medicamentos necessários na DRC exige atenção cuidadosa para o equilíbrio entre a necessidade do tratamento concomitante às condições da própria doença, evitando riscos desnecessários da polifarmácia (CARDONE et al., 2010). Esses riscos estão relacionados às reações adversas a medicamentos e a erros de medicação, que aumentam proporcionalmente com o número de medicamentos (JOHNELL; KLARIN, 2007; MASON; BAKUS, 2009).

Em vista disso, a polifarmácia, ou seja, esquemas complexos envolvendo vários fármacos prescritos, aliada ao comprometimento renal, pode favorecer o aparecimento de PRMs em renais crônicos (MASON; BAKUS, 2009; MASON, 2011).

2.2 Considerações sobre problema relacionado a medicamentos

2.2.1 Conceito e classificação

O termo PRM é amplamente utilizado na literatura, porém, não há consenso entre os grupos e sociedades científicas de referência sobre a sua definição e a sua classificação. A heterogeneidade e a variedade metodológica dos estudos publicados dificultam, inclusive, a interpretação e a comparação das taxas de prevalência de PRMs (BASGER; MOLES; CHEN, 2014; ADUSUMILLI; ADEPU, 2014; AIZENSTEIN; TOMASSI, 2011).

A diversidade de termos que são utilizados para se referir aos PRMs torna ainda mais difícil a possibilidade de concretizar um conceito uniforme. Alguns exemplos são: *drug-related problems* (DRP), *drug therapy problems* (DTP), *medicine-related problems* (MRP), *medication-related problems* (MTP), *pharmacotherapy failures*, *drug treatment failure*, *pharmacotherapy problem*, problema relacionado à farmacoterapia, resultado negativo associado ao uso dos medicamentos (FERNÁNDEZ-LLIMOS et al., 2005; ADUSUMILLI; ADEPU, 2014).

Em virtude dos aspectos mencionados, as discussões acerca desse tema objetivam nortear as atividades do farmacêutico, que são realizadas diretamente com o paciente, para serem adaptadas e integradas ao modelo de saúde do país no qual ele está inserido.

A primeira tentativa de conceituar PRM, por exemplo, foi realizada nos EUA por Strand e colaboradores em seu trabalho publicado em 1990, em que analisaram os PRMs, sua estrutura e função. De acordo com esses autores, referenciados como grupo de Minnesota, PRM é definido como um “evento indesejado da farmacoterapia, experienciado pelo paciente e que interfere, real ou potencialmente, no resultado esperado da mesma” (STRAND et al., 1990). Assim, esse conceito inclui os problemas já detectados, que precisam ser resolvidos, e aqueles potenciais, que devem ser prevenidos.

Após alguns anos de pesquisa, o mesmo grupo sugeriu sete categorias de PRMs mutuamente exclusivas, ou seja, cada medicamento pode possuir apenas um PRM associado e a conduta proposta deve sempre visar sua análise e resolução,

como descrito no Quadro 1 (RAMALHO DE OLIVEIRA, 2011; CIPOLLE; STRAND; MORLEY, 2012; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017b).

Quadro 1 – Proposta de classificação dos problemas relacionados a medicamentos.

| Natureza do PRM | PRM | Exemplos de causas de PRM |
|------------------------|---|--|
| NECESSIDADE | 1. Medicamento desnecessário | 1A. Não há indicação clínica 1B. Uso recreativo 1C. Terapia não farmacológica mais apropriada 1D. Terapia dupla 1E. Tratamento de reação adversa evitável Outra |
| | 2. Necessidade de medicamento adicional | 2A. Condição não tratada 2B. Terapia sinérgica 2C. Terapia preventiva Outra |
| EFETIVIDADE | 3. Medicamento inefetivo | 3A. Produto inapropriado 3B. Presença de contraindicação 3C. Condição refratária ao medicamento 3D. Medicamento não indicado para a condição 3E. Medicamento mais efetivo disponível Outra: |
| | 4. Dose baixa | 4A. Dose inefetiva 4B. Frequência inapropriada 4C. Duração inapropriada 4D. Armazenamento incorreto 4E. Administração incorreta 4F. Interação medicamentosa Outra |
| SEGURANÇA | 5. Reação adversa | 5A. Medicamento não seguro para o paciente 5B. Reação alérgica 5C. Administração incorreta 5D. Interação medicamentosa 5E. Efeito indesejável Outra |
| | 6. Dose alta | 6A. Dose alta 6B. Frequência muito curta 6C. Duração muito longa 6D. Interação medicamentosa Outra |
| CONVENIÊNCIA | 7. Não adesão | 7A. Produto inacessível ao paciente 7B. Paciente não pode pagar 7C. Falta de acesso ao produto 7D. Impossibilidade de tomar/administrar o produto 7E. Não compreensão das instruções 7F. Paciente prefere não tomar 7G. Paciente esquece de tomar Outra |

Fonte: RAMALHO DE OLIVEIRA, 2011.

Dessa maneira, a classificação dos PRMs ajuda a identificar aqueles mais comuns e, conseqüentemente, o plano de ação apropriado para sua gestão. Essa forma de organização, além de ser utilizada para otimizar o atendimento ao paciente, pode facilitar a documentação e o processamento dos dados para fins de pesquisa (RAMALHO DE OLIVEIRA, 2011).

Na Europa, em 2009, a Rede Europeia de Atenção Farmacêutica (*Pharmaceutical Care Network Europe - PCNE*) reuniu 18 especialistas em Genebra, para discutir a definição e a classificação de PRM. A partir da reunião de atualização sobre o tema, o grupo definiu PRM como “um evento ou circunstância envolvendo a farmacoterapia que interfere verdadeiramente ou potencialmente com os resultados de saúde desejados”, seguindo o mesmo raciocínio americano (PCNE, 2010).

Com relação à categorização, a PCNE determinou 4 tipos de PRMs (eficácia do tratamento, reação adversa, custo do tratamento, outro); 8 causas de PRMs (seleção do medicamento, apresentação, dose, duração do tratamento, processo de administração, logística, paciente, outro); 5 tipos de intervenção (nenhuma intervenção, intervenção direcionada ao médico, intervenção direcionada ao paciente ou responsável, intervenção sobre a medicação, outra) e uma escala de medida da solução do problema (resultado da intervenção desconhecido, problema totalmente resolvido, problema parcialmente resolvido, problema não resolvido) (PCNE, 2010).

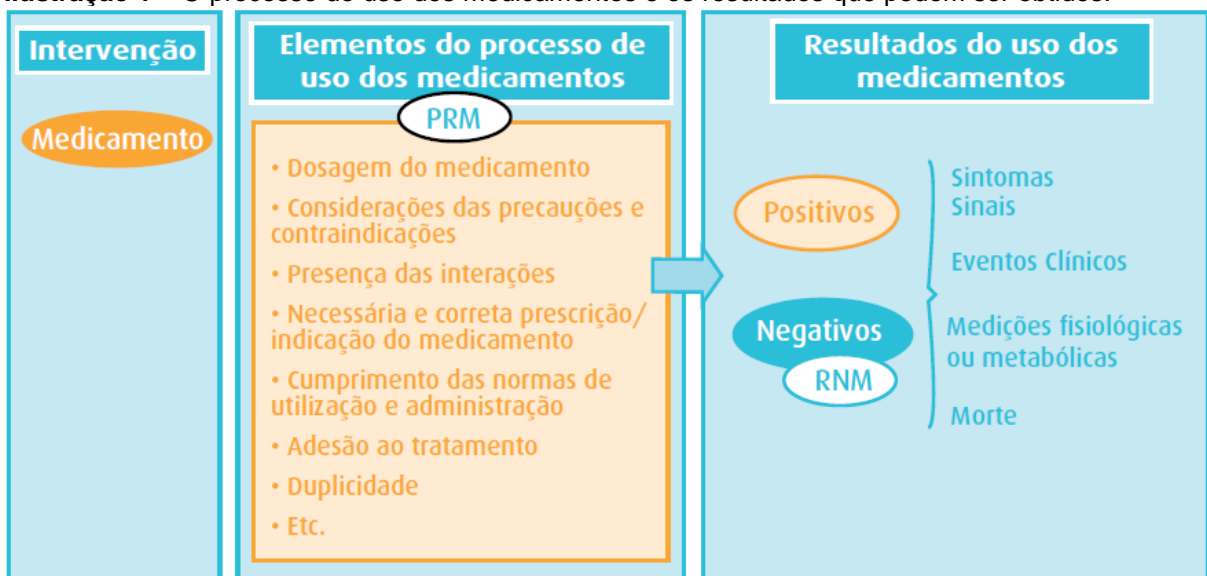
Já na Espanha, desde 1998, no primeiro Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados com os Medicamentos, o termo PRM tem sido revisado e sofrido modificações. Em 2006, o *Foro de Atención Farmacéutica*, propôs uma nova denominação para PRM, como sendo “aquelas situações que causam ou podem causar o aparecimento de um resultado negativo associado ao uso dos medicamentos (RNM)”. Portanto, os PRM começaram a designar todas as situações que coloquem o utilizador de medicamentos em maior risco de sofrer um RNM (HERNÁNDEZ; CASTRO; DÁDER, 2011).

Além disto, propôs uma lista de PRMs que podem aparecer durante o processo de uso dos medicamentos e que podem ser apontados como possíveis causas de um RNM (ILUSTRAÇÃO 1): administração errada do medicamento; características pessoais; conservação inadequada do medicamento; contraindicação; dose, esquema terapêutico e/ou duração não adequada; duplicidade; erros na dispensação; erros na prescrição; não adesão; interações;

outros problemas de saúde que afetam o tratamento; probabilidade de efeitos adversos; problema de saúde insuficientemente tratado; outros (HERNÁNDEZ; CASTRO; DÁDER, 2011).

De acordo com os mesmos autores, para detectar, prevenir ou resolver os RNM, deve-se monitorar e avaliar os efeitos dos medicamentos que o indivíduo utiliza através de variáveis clínicas (sintomas, sinais, eventos clínicos, medições metabólicas ou fisiológicas) que permitam determinar se a farmacoterapia é necessária, efetiva e/ou segura (HERNÁNDEZ; CASTRO; DÁDER, 2011).

Ilustração 1 – O processo de uso dos medicamentos e os resultados que podem ser obtidos.



Fonte: Adaptado de HERNÁNDEZ; CASTRO; DÁDER, 2011.

Finalmente, no Brasil, em 2002, foi elaborada a primeira proposta para um consenso brasileiro de atenção farmacêutica. Nesse documento, um grupo coordenado pela Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS) e Organização Mundial de Saúde (OMS), buscou harmonizar estratégias de ação dos farmacêuticos envolvidos nesta prática e adotou a seguinte definição de PRM:

“É um problema de saúde, relacionado ou suspeito de estar relacionado à farmacoterapia, que interfere ou pode interferir nos resultados terapêuticos e na qualidade de vida do usuário” (IVAMA et al., 2002, p. 19).

Apesar da aparente confusão, pode-se dizer que as definições de PRMs apresentadas pelos países citados anteriormente são semelhantes, pois envolvem aspectos ligados ao problema de saúde vivenciado pelo paciente, à farmacoterapia, ao processo de uso de medicamentos e aos seus efeitos terapêuticos. Basicamente, os sistemas de classificação se diferenciam pela quantidade e descrição das categorias de PRMs. Dessa forma, a escolha do sistema de classificação a ser utilizada pelo profissional deve ser pautada na sua utilidade dentro de cada processo de trabalho (BJÖRKMAN; SANNER; BERNSTEN, 2008; HERNÁNDEZ; CASTRO; DÁDER, 2011; BASGER; MOLES; CHEN, 2014; QUINTANA-BÁRCENA et al., 2018).

2.2.2 Impactos na segurança do paciente

Como já exposto anteriormente, os medicamentos são benéficos na medida em que contribuem para o tratamento, porém as falhas associadas ao seu processo de uso podem acarretar resultados negativos e até danos aos pacientes (HERNÁNDEZ; CASTRO; DÁDER, 2011).

Cabe salientar que todo o conjunto de PRMs, sejam eles relativos a falhas na indicação, adesão, efetividade ou segurança da medicação, e a morbidade e a mortalidade relacionada a eles, produzem alto impacto sobre a população, no âmbito clínico, humanístico e econômico (FERNÁNDEZ-LLIMÓS et al., 2004; SOUZA et al., 2014; ANDREAZZA et al., 2011).

Corroborando esta afirmação, dados disponíveis no Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS), revelam que, só em 2013, podem ter ocorrido no Brasil, entre 1,2 milhão e 3,2 milhões de internações de urgência ligadas a PRMs. O impacto econômico exato de todos os problemas relacionados com a farmacoterapia é desconhecido no Brasil, porém, considerando-se que o custo médio por internação, pago pelo SUS em 2013, foi de R\$ 1.135,26, infere-se que o impacto financeiro dessas internações foi de R\$ 1,3 bilhão a 3,6 bilhões de reais naquele ano. Assim, numa avaliação conservadora, a economia de recursos poderia ser de até R\$ 2,5 bilhões ao ano, somente com hospitalizações,

caso 70% desses problemas, considerados evitáveis, fossem realmente impedidos de acontecer (BRASIL, 2014a; CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA, 2016).

Esses dados reforçam a importância de se desenvolver políticas estratégicas para tornar o uso do medicamento racional através da reorganização dos serviços de saúde e do incentivo à maior participação do profissional farmacêutico nesse processo. Como resultado, acredita-se que a elevada taxa de prevalência de PRMs na população e a incidência de morbimortalidade, hospitalizações e custos em saúde, relacionados com os PRMs, possam ser prevenidas ou amenizadas (SOUZA et al., 2014; WESTERLUND et al., 2013; EI MORABET et al., 2018).

Atendendo a esta demanda observa-se, no Brasil, um considerável crescimento nos últimos anos em relação à implantação de serviços clínicos farmacêuticos, sejam em nível hospitalar, ambulatorial ou na atenção primária, públicos ou privados. Inclusive a instituição do Programa Nacional de Qualificação da Assistência Farmacêutica no SUS (Qualifar- SUS), em 2012, indica a percepção do Ministério da Saúde (MS) sobre o potencial do farmacêutico para a melhoria do cenário em apreço (BRASIL, 2014b; BRASIL, 2014c; BRASIL, 2015; CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA, 2016).

Um exemplo de investimento no eixo de cuidado foi o projeto iniciado em 2013, pelo MS, pelo qual se implantaram serviços clínicos nas Unidades Básicas de Saúde de Curitiba. No período de abril a novembro de 2014, foram realizadas 2710 consultas farmacêuticas, nesse município. Análises referentes aos três primeiros meses evidenciaram que cada um dos 566 pacientes atendidos utilizou em média sete medicamentos, e apresentou seis ou mais condições crônicas de saúde. Diversos PRMs foram identificados: cerca de 6 PRMs por pessoa. Além disso, 82% dos usuários mostraram dificuldades na utilização de medicamentos e baixa adesão ao tratamento (BRASIL, 2015).

Com a inserção do farmacêutico em consultórios nessas unidades de saúde, trabalhando de forma integrada à equipe, observou-se melhora em vários parâmetros que foram avaliados. Após acompanhamento pelo farmacêutico, mais de 60% dos pacientes obtiveram melhora na adesão ao tratamento, 62% fizeram novos exames relacionados a doenças que estavam sem assistência adequada, e 37% tiveram mudanças feitas em sua terapia graças à intervenção do farmacêutico. Observou-se, ainda, que 44% dos pacientes fizeram novas consultas médicas no período, por meio de encaminhamentos feitos pelo farmacêutico. Isso demonstra

que, distante de querer substituir a consulta médica, o farmacêutico atua em suas consultas buscando a melhoria do processo de uso de medicamentos e do cuidado em saúde de forma geral, mantendo o paciente mais bem assistido por toda a equipe de saúde (BRASIL, 2015).

No campo da saúde suplementar, cabe ainda apresentar a experiência da Unimed de Belo Horizonte, que em agosto de 2014, implantou o serviço de gerenciamento da terapia medicamentosa em três unidades da rede de serviços ambulatoriais próprios. Os encaminhamentos eram feitos por médicos e outros membros da equipe multiprofissional ou por busca ativa. Desde a implantação, até março de 2016, foram realizadas mais de 2000 consultas farmacêuticas e atendidos 848 pacientes, sendo a maioria constituída por idosos (75%). A análise dos dados de 542 pacientes indicou que os mesmos apresentavam em torno de cinco condições crônicas de saúde e utilizavam em média 6 medicamentos por dia, variando de 4 a 23. Foram identificados, ainda, 2565 PRMs, com média de 5 PRMs por paciente. Resolveram-se 65% dos PRMs por meio de intervenções feitas em parceria com os médicos (859) ou realizadas diretamente com os pacientes (722). A categoria de PRMs mais encontrada foi a de necessidade (34,8%), seguida por efetividade (29,6%), segurança (20,1%) e adesão (15,5%) (CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA, 2016).

2.2.3 Contribuição do farmacêutico na gestão do PRM

A profissão farmacêutica tem vivenciado um desenvolvimento e um avanço significativo ao longo dos anos, em que se identifica a transição das suas funções e do seu papel social. Haja vista o surgimento da atenção farmacêutica, em 1990, como um modelo de prática em que o farmacêutico, em conjunto com o paciente, o médico e outros profissionais de saúde, trabalha para alcançar resultados terapêuticos e qualidade de vida do usuário a partir da provisão responsável da terapia medicamentosa (CORRER; NOBLAT; CASTRO, 2011).

Assim, ao analisar o trabalho do farmacêutico na atenção à saúde, identifica-se sua atuação tanto nas atividades-meio ou nos sistemas de apoio, que se relacionam à produção de medicamentos, de outros produtos para a saúde, bem como à

sua gestão logística, quanto nas atividades-fim ou de cuidado direto ao paciente, à família e à comunidade (CORRER; OTUKI; SOLER, 2011).

No Brasil, com a publicação da Lei nº 13.021/14, a relação entre farmacêutico e paciente foi reforçada, uma vez que inseriu como obrigação do farmacêutico no exercício de suas atividades, prestar orientação e esclarecimentos ao paciente sobre a sua farmacoterapia, bem como proceder ao acompanhamento farmacoterapêutico de pacientes, em estabelecimentos hospitalares ou ambulatoriais, de natureza pública ou privada (BRASIL, 2014).

Recentemente, o Conselho Federal de Farmácia (CFF) optou pela utilização do termo “cuidado farmacêutico” para designar o modelo de prática que fundamenta os diferentes serviços farmacêuticos destinados diretamente ao paciente, à família e à comunidade, e que visam o uso racional dos medicamentos, a promoção da saúde e a prevenção de doenças (CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA, 2016). No processo de cuidado farmacêutico, esse profissional assume a responsabilidade em atender as necessidades farmacoterapêuticas do paciente, a fim de identificar, prevenir e/ou resolver seus PRMs (RAMALHO DE OLIVEIRA, 2011).

Dessa forma, o cuidado prestado pelo farmacêutico se materializa para o paciente e para a sociedade na provisão de serviços farmacêuticos como: conciliação de medicamentos, monitorização terapêutica, revisão da farmacoterapia, acompanhamento farmacoterapêutico ou gerenciamento da terapia medicamentosa, gestão da condição de saúde (CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA, 2016).

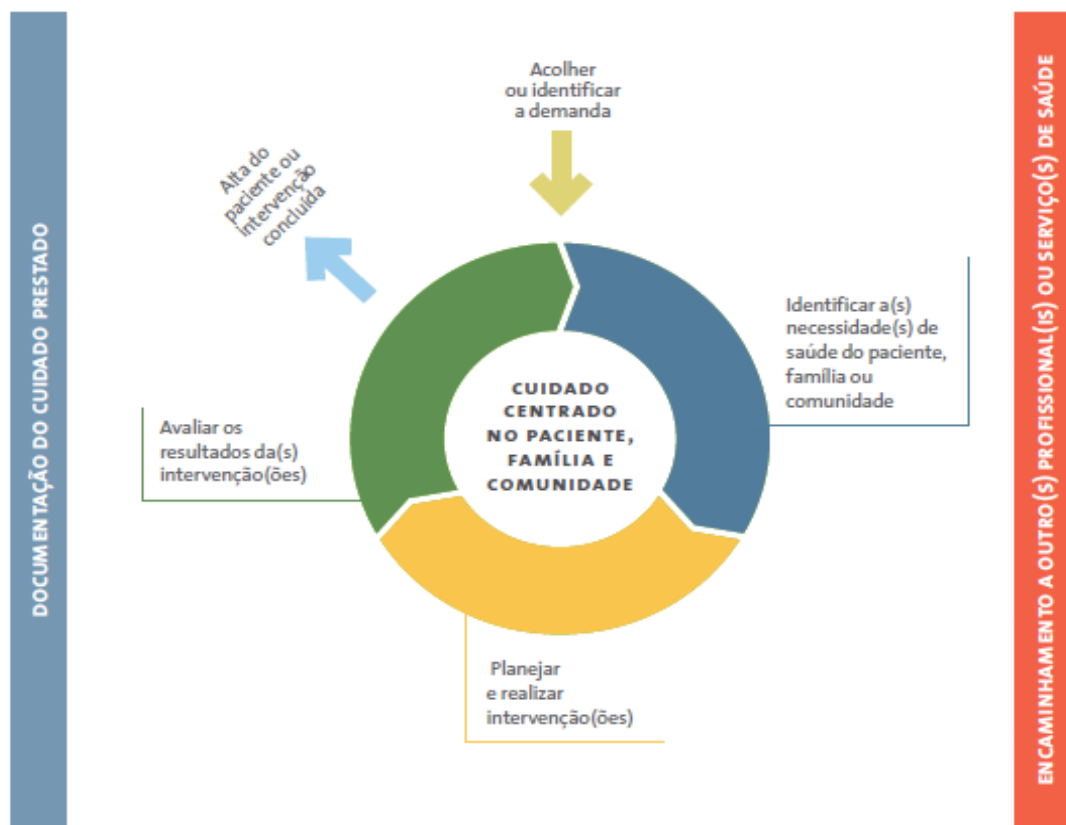
Contudo, para alcançar esses objetivos, o farmacêutico deve adotar uma conduta sistemática, contínua, baseando-se no método científico, que oferece os fundamentos para várias abordagens de resolução de problemas. Além disso, todas as suas intervenções precisam ser registradas (IVAMA et al., 2002; BASGER; MOLES; CHEN, 2014; ADUSUMILLI; ADEPU, 2014).

Basicamente, o processo consiste em coletar dados, identificar os problemas, definir um plano de cuidado e acompanhar o paciente para avaliação dos resultados (ILUSTRAÇÃO 2) (CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA, 2016).

De modo geral, todas as metodologias disponíveis para a realização do seguimento farmacoterapêutico como SOAP (Subjetivo, Objetivo, Avaliação e Plano), Método Dáder, PW (*Pharmacotherapy WorkUp*) e TOM (*Therapeutic Outcomes Monitoring*), visam fornecer ao farmacêutico algumas ferramentas e um pacote de abordagens e procedimentos para a realização do atendimento clínico

(CORRER; NOBLAT; CASTRO, 2011). Com o intuito de exemplificar o processo de cuidado, descreveremos a seguir uma abordagem geral do método clínico, utilizando as ferramentas propostas por essas metodologias internacionais, numa perspectiva adaptada à cultura e realidade brasileira.

Ilustração 2 – Processo de cuidado farmacêutico.



Fonte: CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA, 2016.

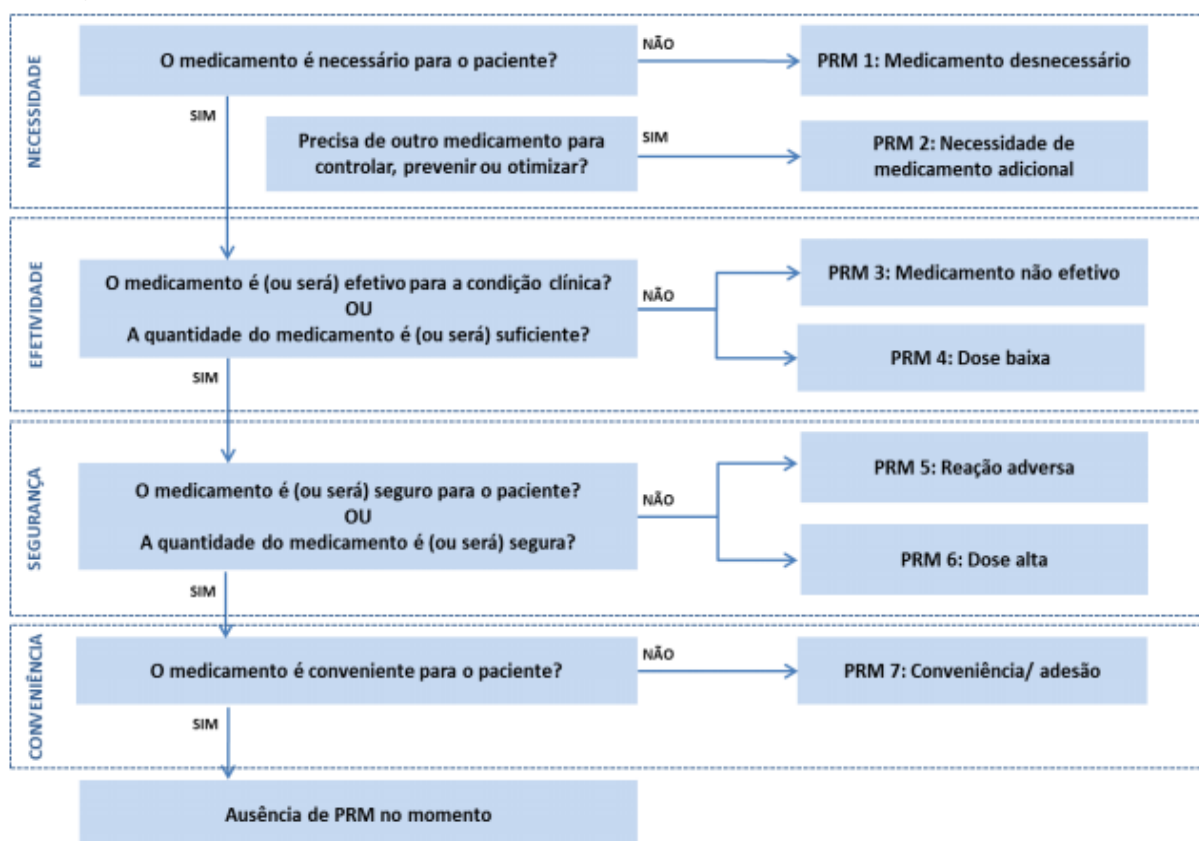
O cuidado farmacêutico tem início com a coleta de dados do usuário durante consulta individual. Nessa etapa, preconiza-se que o farmacêutico realize a anamnese, avaliando individualmente se os objetivos terapêuticos para cada doença ou condição de saúde estão sendo alcançados e verificando a ocorrência de PRMs (BRASIL, 2014b).

Nesse caso, para identificar os PRMs, faz-se necessário utilizar um método de raciocínio clínico sistemático e abrangente, que auxilie o farmacêutico em sua tomada de decisão em benefício do paciente (RAMALHO DE OLIVEIRA, 2011).

O método *Pharmacotherapy workup*, também conhecido como “método PW”, foi proposto por Cipolle, Strand e Morley em 2004 e tem sido adotado no Brasil com algumas adaptações. Comprovadamente, esse método permite racionalizar a tomada de decisão e aumentar a eficiência e a reprodutibilidade do processo. Além disso, facilita a comunicação com outros profissionais de saúde e permite a implementação de indicadores de saúde (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017b).

O PW prevê uma sequência definida de pensamento para avaliação, partindo primeiramente da indicação da farmacoterapia, em seguida, da efetividade e segurança, e por último, da avaliação de sua conveniência e do comportamento do paciente em relação a sua farmacoterapia, nos casos aplicáveis, conforme algoritmo apresentado na Ilustração 3 (RAMALHO DE OLIVEIRA, 2011).

Ilustração 3 – Algoritmo representativo do método de raciocínio clínico.



Fonte: Adaptado de RAMALHO DE OLIVEIRA, 2011.

Para avaliar a efetividade e a segurança, é necessário que o farmacêutico verifique os parâmetros clínicos e laboratoriais, que serão úteis para o

monitoramento da resposta aos medicamentos. Já a avaliação de conveniência requer uma investigação quanto à forma de acesso do paciente aos medicamentos, seja no contexto hospitalar ou ambulatorial, e uma análise profunda do comportamento do paciente em relação ao manejo de seus medicamentos, expectativas, preferências, preocupações, crenças, valores, entre outros aspectos, que em conjunto são chamadas de “experiência subjetiva com o uso de medicamentos”. Nesta avaliação, os farmacêuticos podem utilizar recursos como questionários específicos, já validados na literatura, *Morisk-Green* e *Brief Medication Questionnaire*, para avaliação de adesão e entendimento da farmacoterapia (RAMALHO DE OLIVEIRA, 2011; BEN; NEUMANN; MENGUE, 2011).

Na sequência, o plano de cuidado consiste na etapa em que são traçadas ações pactuadas com o paciente e/ou com a equipe de saúde para o alcance dos objetivos terapêuticos e resolução dos PRMs identificados. Estes objetivos devem incluir uma meta mensurável, através de parâmetros clínicos e/ou laboratoriais, e um marco temporal para atingi-los (QUADRO 2) (RAMALHO DE OLIVEIRA, 2011).

Quadro 2 – Objetivos terapêuticos e alguns exemplos práticos.

| OBJETIVOS TERAPEUTICOS | EXEMPLOS |
|--|--|
| 1. Cura | Infecção do trato urinário: Resolução de sinais e sintomas de infecção trato urinário inferior (disúria, urgência, poliúria, noctúria, dor suprapúbica, hematúria macroscópica) em 7 dias. |
| 2. Reduzir ou eliminar os sinais e/ou sintomas | Diabetes tipo 1: Reduzir glicemia de jejum de 190mg/dL para 120mg/dL em 10 dias; Reduzir HbA1c para < 7% e aliviar sinais e sintomas (poliúria, polifagia, perda de peso, letargia) em 3 meses; Reduzir o risco de complicações micro e macrovasculares. |
| 3. Retardar ou impedir a progressão da doença | Câncer: Retardar progressão do câncer, e impedir o surgimento de metástases. |
| 4. Prevenir uma doença | Úlcera de estresse: Prevenir o desenvolvimento de úlcera de estresse. |
| 5. Normalizar valores laboratoriais | Tromboprolifaxia: Manter RNI em valores entre 2 e 3. |
| 6. Auxiliar no processo diagnóstico | Permitir teste terapêutico sobre possível deficiência na absorção de vitamina K. |

Fonte: RAMALHO DE OLIVEIRA, 2011.

Certamente, os problemas que expõem o paciente a maiores riscos ou aquelas questões que mais o incomodam merecem e devem ser tratados

prioritariamente em relação aos demais. As condutas farmacêuticas são resultado da tomada de decisão do farmacêutico e devem estar destinadas à resolução ou prevenção de PRM e/ou ao atendimento a quaisquer outras necessidades farmacoterapêuticas do paciente. Assim, para cada PRM identificado deve ser proposta pelo menos uma conduta visando sua resolução. As condutas que o farmacêutico pode implementar, em conjunto com a equipe multiprofissional de saúde, estão descritas no Quadro 3 (RAMALHO DE OLIVEIRA, 2011; BRASIL, 2014b).

Por fim, a avaliação de resultados configura-se num momento de reavaliação de todas as condições/doenças do paciente, e ajuste das metas terapêuticas, em caso de necessidade, iniciando-se um novo ciclo de cuidado. O prazo para avaliação dos resultados deve ser definido individualmente para cada paciente, levando em conta o marco temporal estabelecido para o alcance dos objetivos terapêuticos. Uma forma de avaliação dos resultados no âmbito do cuidado farmacêutico é através da categorização dos PRMs identificados em resolvido/prevenido ou não resolvido/não prevenido. Porém, a resolução do PRM não garante resultados positivos para o paciente. Por isso, pode-se também avaliar o percentual de pacientes que atingiram a meta terapêutica e/ou o percentual de pacientes que tiveram evolução positiva na situação clínico-farmacoterapêutica, conforme descrito no Quadro 4 (RAMALHO DE OLIVEIRA, 2011; BRASIL, 2014b).

Em virtude de todos os aspectos mencionados, é esperado que o cuidado farmacêutico possa beneficiar principalmente aqueles usuários com maior risco de sofrerem danos associados ao uso de medicamentos (BRASIL, 2014a). Portanto, esse benefício engloba os renais crônicos, uma vez que utilizam polifarmácia.

Especialmente na DRC, evidências da literatura demonstram como os farmacêuticos podem contribuir para melhorar os resultados terapêuticos dos pacientes e o impacto das suas intervenções, sobretudo, no controle da anemia, no manejo da osteodistrofia, na gestão dos fatores de risco cardiovascular, na avaliação do medicamento adequado, na conciliação medicamentosa, na educação e adesão do paciente e na contenção de custos. No entanto, as revisões sistemáticas disponíveis sobre o tema são unânimes em afirmar que são necessários estudos com descrições mais robustas das intervenções farmacêuticas, a fim de permitir a replicação e a implementação desse serviço nas clínicas de nefrologia (SALGADO et al., 2013; SALGADO et al., 2012; STEMER, LEMMENS-GRUBER, 2011, AL RAIISI

et al., 2019).

Quadro 3 – Lista de condutas farmacêuticas.

| |
|---|
| 1. Informação e aconselhamento |
| 1.1 Aconselhamento ao paciente/cuidador sobre tratamento específico 1.2 Aconselhamento ao paciente/cuidador sobre tratamentos de forma geral 1.3 Aconselhamento ao paciente/cuidador sobre medidas não farmacológicas 1.4 Aconselhamento ao paciente/cuidador sobre condição de saúde específica 1.5 Aconselhamento ao paciente/cuidador sobre condições de saúde de forma geral 1.6 Aconselhamento ao paciente/cuidador sobre automonitoramento 1.7 Aconselhamento ao paciente/cuidador sobre acesso aos medicamentos 1.8 Aconselhamento ao paciente/cuidador sobre armazenamento dos medicamentos 1.9 Outro aconselhamento não especificado |
| 2. Alteração ou sugestão de alteração na terapia |
| 2.1 Início de novo medicamento 2.2 Suspensão de medicamento 2.3 Substituição de medicamento 2.4 Alteração de forma farmacêutica 2.5 Alteração de via de administração 2.6 Alteração na frequência ou horário de administração sem alteração da dose diária 2.7 Aumento da dose diária 2.8 Redução de dose diária 2.9 Outras alterações na terapia não especificadas |
| 3. Monitoramento |
| 3.1 Recomendação de monitoramento laboratorial 3.2 Recomendação de monitoramento não laboratorial 3.3 Recomendação de automonitoramento 3.4 Outras recomendações de monitoramento não especificadas |
| 4. Encaminhamento |
| 4.1 Encaminhamento a outro serviço farmacêutico 4.2 Encaminhamento ao médico 4.3 Encaminhamento ao enfermeiro 4.4 Encaminhamento ao psicólogo 4.5 Encaminhamento ao nutricionista 4.6 Encaminhamento ao fisioterapeuta 4.7 Encaminhamento a serviço de suporte social 4.8 Encaminhamento a programa de educação em saúde 4.9 Outros encaminhamentos não especificados |
| 5. Provisão de materiais |
| 5.1 Lista ou Calendário posológico de medicamentos 5.2 Rótulos / Instruções visuais 5.3 Informe terapêutico/ carta ao médico ou outros profissionais 5.4 Material educativo impresso / Panfleto 5.5 Informação científica impressa 5.6 Diário para automonitoramento 5.7 Organizador de comprimidos ou dispositivo para auxiliar na adesão ao tratamento 5.8 Dispositivo para automonitoramento 5.9 Provisão de materiais não especificados 5.9.1 Medicamentos para alta hospitalar 5.9.2 Medicamentos em atendimento domiciliar |

Fonte: BRASIL, 2014b.

Quadro 4 – Classificação da situação clínico-farmacoterapêutica do paciente.

| SITUAÇÃO CLÍNICO-FARMACOTERAPÊUTICA | | DESCRIÇÃO/PROPOSTAS | DETALHAMENTO |
|-------------------------------------|--------------------|--|--|
| EVOLUÇÃO POSITIVA | 1. Inicial (Aguda) | 1. Objetivos estabelecidos, iniciar nova terapia. | 1. A situação é classificada como inicial quando o paciente apresenta um novo problema de saúde e necessita de terapia farmacológica ou não farmacológica. |
| | 2. Resolvida | 2. Objetivos alcançados, terapia finalizada (para doenças agudas). | 2. Essa classificação relaciona-se a problemas de saúde agudos que foram resolvidos. |
| | 3. Estável | 3. Objetivos alcançados, continua mesma terapia (para doenças crônicas). | 3. Essa classificação se aplica a problemas de saúde crônicos que estão controlados no momento da avaliação. |
| | 4. Melhora | 4. Progresso adequado, continua mesma terapia (tempo insuficiente para fazer efeito, mas com melhora). | 4. Essa classificação é utilizada quando o tempo de utilização do medicamento não foi suficiente para obtenção dos objetivos terapêuticos, porém houve algum progresso. |
| EVOLUÇÃO NEGATIVA | 5. Melhora Parcial | 5. Teve progresso, necessário ajuste na terapia. | 5. Essa situação indica que houve progresso, mas esse não foi suficiente para atingir completamente os objetivos terapêuticos. É necessário ajustar a terapia para que os objetivos sejam alcançados. |
| | 6. Sem melhora | 6. Ainda sem progresso, continua mesma terapia (tempo insuficiente para fazer efeito). | 6. Essa classificação é utilizada quando não há nenhum progresso, porém o tempo de utilização do medicamento não foi suficiente para atingir o objetivo terapêutico. Dessa forma não existe necessidade de mudança na terapia. |
| | 7. Piora | 7. Declínio na saúde, ajustar a terapia. | 7. Essa situação se aplica a casos em que houve piora na saúde do paciente, nesses casos aumenta-se a dose do medicamento ou acrescenta-se um novo. |
| | 8. Fracasso | 8. Objetivos não alcançados, retirar terapia atual e substituir com terapia diferente. | 8. Essa situação se aplica aos casos nos quais os medicamentos utilizados não atingiram os objetivos terapêuticos estabelecidos, havendo necessidade de substituir a terapia atual. |
| | 9. Morte | 9. Não se aplica. | 9. Paciente foi ao óbito durante o acompanhamento farmacêutico. |

Fonte: RAMALHO DE OLIVEIRA, 2011.

Conclui-se assim, que é importante e necessário buscar o aprimoramento do cuidado farmacêutico em serviços de nefrologia, bem como utilizar instrumentos que possam sistematizar a avaliação da farmacoterapia e a gestão de PRMs especificamente em renais crônicos brasileiros.

2.3 PAIR – *Pharmacotherapy Assessment in Chronic Renal Disease*

O instrumento denominado *Pharmacotherapy Assessment in Chronic Renal Disease* (PAIR) ou Avaliação da Farmacoterapia na Doença Renal Crônica foi desenvolvido e validado por um grupo de pesquisadores da Universidade de Montreal, Quebec, Canadá, com o intuito de apoiar a prevenção, a detecção e a gestão de PRMs nesta população (DESROCHERS et al, 2011).

O PAIR consiste numa lista de 50 PRMs considerados clinicamente significativos para renais crônicos em tratamento conservador e que requeiram intervenção farmacêutica com o médico e/ou paciente. Essa lista foi elaborada utilizando o método RAND, um procedimento que considera informações baseadas em evidências, além da experiência clínica de especialistas (FITCH et al, 2001).

Os PRMs definidos nessa lista foram divididos em 6 categorias: prescrição imprópria (dosagem incorreta ou agente contraindicado); adesão não ideal ao tratamento, pressão arterial não ideal, hipoglicemia secundária às sulfoniluréias, interação medicamentosa e situações em que o medicamento não é tomado de forma adequada, além de problemas relacionados com automedicação ou produto de saúde natural (DESROCHERS et al, 2011).

Após o seu desenvolvimento, o PAIR foi utilizado por farmacêuticos em farmácias comunitárias de clínicas de pré-diálise em Quebec, a fim de avaliar a farmacoterapia de pacientes renais crônicos em tratamento conservador, utilizando dados do prontuário médico e dos registros de atendimento. Algumas das farmácias selecionadas para o estudo também participavam do *Programme de Formation et de Liaison* (Profil), um programa de formação e comunicação em rede que foi desenvolvido com o objetivo de sensibilizar os farmacêuticos comunitários quanto à necessidade do uso racional de medicamentos por renais crônicos, assim como para fornecer ferramentas, conhecimentos e habilidades para detectar e gerenciar PRMs especificamente nesse grupo de pacientes (DESROCHERS et al, 2011).

Dessa forma, o PAIR foi aplicado em 90 pacientes com diagnóstico de DRC, aleatoriamente divididos em dois grupos, de acordo com o tipo de profissional envolvido no seu atendimento: 48 do grupo *Profil* e 42 do grupo “*usual care*” (farmacêuticos sem treinamento específico em nefrologia). O perfil dos pacientes selecionados nos dois grupos foi semelhante, com destaque para a média de idade de 72 anos, presença de 5 comorbidades em média e em uso regular de

aproximadamente 12 medicamentos ao dia. Os farmacêuticos consumiram tempo em torno de 7min por paciente para aplicar o instrumento PAIR (DESROCHERS et al, 2011).

A avaliação da farmacoterapia dos 90 pacientes permitiu a verificação de um total de 1.127 medicamentos, sendo que, 64% (717) desses medicamentos foram alvo do PAIR. Uma média de 2,5 PRMs por paciente foi detectada, variando de zero a oito. Observou-se que o número de PRMs foi maior naqueles com menor função renal: 4,7 (95% IC: 4,0-5,4) PRMs/paciente com TFG menor que 30 ml/min e 2,8 (95% IC: 2,3-3,2) PRMs/paciente com TFG entre 30 a 59 ml/min. Além disso, o PRM mais prevalente foi “pressão arterial não ideal” (70%), seguido de “adesão não ideal ao tratamento”, observada em 50% dos pacientes e que envolvia especialmente medicamentos anti-hipertensivos (27,8%) e antianêmicos (16,7%) (DESROCHERS et al, 2011).

Os mesmos pacientes foram acompanhados por 6 meses e tiveram seus dados de farmacoterapia reavaliados. Durante o seguimento, o número médio de PRMs por paciente não alterou significativamente e não diferiu entre os grupos; no entanto, no grupo Profil, foi observado uma intervenção maior no que diz respeito à otimização da aderência ao tratamento (DESROCHERS et al, 2011).

Importante mencionar que a confiabilidade do instrumento foi alta, com teste-reteste e coeficientes de confiabilidade entre avaliadores (coeficiente kappa) maior do que 0,7 para todas as categorias, e coeficiente de correlação intraclassa (CCI) maior do que 0,9 (DESROCHERS et al, 2011).

Em virtude dos resultados apresentados, aplicando-se o PAIR para avaliar a farmacoterapia dos renais crônicos, foi possível identificar o tipo de PRM mais prevalente nessa população a fim de direcionar ações de intervenção na sua resolução. Os autores acrescentaram que o PAIR consiste numa ferramenta clínica que, além de ajudar a identificar rapidamente e de forma sistemática os PRMs, pode ser utilizado para avaliar o impacto da assistência farmacêutica na qualidade e segurança do uso de medicamentos (DESROCHERS et al, 2011).

Considerando a relevância do tema e a inexistência de um instrumento específico para avaliar a farmacoterapia de renais crônicos no Brasil, o presente estudo pretende traduzir e validar o PAIR para a língua portuguesa, seguindo a mesma proposta no estudo original, para que ele possa ser aplicado nos serviços que atendem a esse tipo de população.

O PAIR foi escolhido por ser específico para a DRC, uma doença prevalente em nosso meio, que não pode ser negligenciada. Além disso, como já foi mencionado, o PAIR é de fácil aplicação, servindo como principal motivação para essa escolha o fato de não haver no Brasil nenhum instrumento parecido disponível para ser agregado ao atendimento farmacêutico nos serviços de nefrologia. Trata-se, portanto, da primeira e única ferramenta desenvolvida, para que profissionais farmacêuticos, possam atuar na área de nefrologia com foco na segurança do paciente.

2.4 Adaptação transcultural de instrumentos de medida

O aumento no número de projetos de pesquisas multinacionais e multiculturais desencadeou a necessidade de adaptar medidas de estado de saúde para uso em idiomas diferentes do idioma de origem do projeto (BEATON et al., 2002).

Essa adaptação, chamada adaptação transcultural, requer uma metodologia única, a fim de atingir a equivalência entre a fonte original e a fonte de destino. Além disso, para que as medidas possam ser utilizadas em todas as culturas, os itens não devem ser apenas traduzidos linguisticamente, mas também, adaptados culturalmente, a fim de manter a validade do conteúdo do instrumento nas diferentes culturas. Depois de cumprida essa etapa, pode-se garantir com maior confiança que a descrição do impacto de uma doença ou do seu tratamento e as avaliações de resultados, estejam sendo realizada de um modo semelhante aos ensaios multinacionais (BEATON et al., 2002).

Considerando o descrito, entende-se que o termo "adaptação transcultural" abrange um processo que analisa tanto a linguagem (tradução), quanto as questões de adaptação cultural no processo de elaboração de um instrumento de medida para uso em outro ambiente (BEATON et al., 2002).

Na sequência, começaram a surgir propostas metodológicas para o processo de adaptação transcultural com o objetivo de maximizar a obtenção de equivalência semântica, idiomática, experimental e conceitual entre o instrumento de origem e o de destino (GUILLEMIN; BOMBARDIER BEATON, 1993; HERDMAN, FOX-

RUSHBY, BADIA, 1997; BULLINGER et al., 1998; BEATON et al, 2000).

Considerando a semelhança das propostas, será descrito a seguir, a recomendação/diretriz mais utilizada para adaptação transcultural de medidas de estado de saúde, revisada por Beaton et al. (2002). Esses autores descrevem o processo, que consiste na realização das seguintes etapas: tradução, síntese, retrotradução, análise por um comitê de especialistas e realização de pré-teste. Além disso, descreve sobre a verificação das propriedades psicométricas após a conclusão dessas etapas.

2.4.1 Tradução inicial

Esta etapa consiste na tradução do instrumento da língua original (inglês) para a língua alvo (português), conservando o significado das palavras nas versões traduzidas. Nesta etapa são necessárias pelo menos duas traduções feitas por tradutores bilíngues, que tenham a língua portuguesa como idioma materno. Um dos tradutores não pode ser informado sobre o objetivo do estudo e, preferencialmente, não deve ter formação médica. Após a realização das traduções, é feita uma comparação entre as mesmas e a construção de uma síntese (BEATON et al., 2002).

2.4.2 Síntese das traduções

Para produzir uma síntese das duas traduções, uma terceira pessoa imparcial é adicionada à equipe. Trabalhando a partir do questionário original, bem como da versão do primeiro tradutor (T1) e do segundo tradutor (T2), uma síntese destas traduções é produzida, resultando em uma tradução comum (T-12) (BEATON et al., 2002).

2.4.3 Retrotradução

A versão T-12 do instrumento é traduzida de volta para a língua original (inglês). Este é um processo de verificação da validade para garantir que a versão traduzida reflete com precisão o conteúdo do item da versão original. As retrotraduções (BT1 e BT2) devem ser produzidas por duas pessoas bilingues com o idioma de origem (inglês) como sua língua materna. Os dois tradutores não devem ter conhecimento prévio dos objetivos do trabalho e de preferência, não devem ter graduação médica, a fim de evitar viés de informação (BEATON et al., 2002).

Essa nova versão em inglês deve ser sintetizada e o resultado confrontado com o original para correção de eventuais discordâncias e, assim, obter a segunda versão (BEATON et al., 2002).

2.4.4 Análise por um comitê de especialistas

O objetivo dessa etapa é alcançar equivalência transcultural do instrumento traduzido. Assim, um comitê de especialistas precisa consolidar todas as versões e componentes do questionário, incluindo instrumento original, instruções, documentação de pontuação e todas as versões traduzidas (T1, T2, T12, BT1, BT2), e desenvolver a versão pré-final do questionário para testes de campo. O comitê deve incluir pelo menos um profissional de saúde e os tradutores (BEATON et al., 2002).

Os especialistas devem rever todas as traduções e chegar a um consenso sobre qualquer discrepância encontrada para alcançar a equivalência entre a fonte e versão de destino em quatro áreas: equivalência semântica (as palavras terem o mesmo significado); equivalência idiomática (equivalência de coloquialismos ou expressões idiomáticas, o comitê pode formular uma expressão equivalente na versão de destino); equivalência experiencial (equivalência das situações cotidianas descritas na versão original deve adaptar-se ao contexto da cultura alvo em que se realiza); equivalência conceitual (significado conceitual diferente entre as culturas devem ser solucionados) (BEATON et al., 2002).

2.4.5 Pré-teste

Etapa final do processo de adaptação, importante para validar o conteúdo do instrumento (BEATON et al., 2002). Nessa proposta, os autores sugerem que a versão final produzida pelo comitê de especialistas seja aplicada em 30 a 40 representantes da população-alvo, para averiguar a compreensão dos itens do instrumento. Ferreira et al. (2014) sugerem o recrutamento de um número menor de sujeitos com a mesma característica da população-alvo (5 a 10 sujeitos) a fim de investigar, de forma mais aprofundada, os itens de verificação da etapa de pré-teste, como entendimento das questões e *layout* do instrumento.

2.4.6 Verificação das propriedades psicométricas

Após o processo de adaptação transcultural do instrumento, os autores apontam para a necessidade de avaliação das propriedades psicométricas do mesmo, a fim de verificar se as características do instrumento original foram mantidas. Portanto, a versão final do instrumento traduzido e adaptado deve reter tanto as características de cada item, assim como as correlações do item com a escala e a consistência interna, além das características de confiabilidade e de validade dos resultados obtidos. A versão adaptada deve apresentar desempenho semelhante ao original (BEATON et al., 2002).

3 HIPÓTESE

Pacientes com DRC em tratamento conservador estão expostos ao risco de PRMs, cuja ocorrência pode ser detectada através da avaliação da farmacoterapia desse usuário pelo profissional farmacêutico, utilizando uma lista de critérios pré-estabelecida.

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivo geral

Realizar a adaptação transcultural e validação do instrumento PAIR para aplicação em renais crônicos brasileiros, utilizando amostra de pacientes em tratamento conservador atendidos em ambulatório de atenção secundária.

4.2 Objetivos específicos

Avaliar a confiabilidade, a validade conceitual e a responsividade da versão traduzida e adaptada do PAIR.

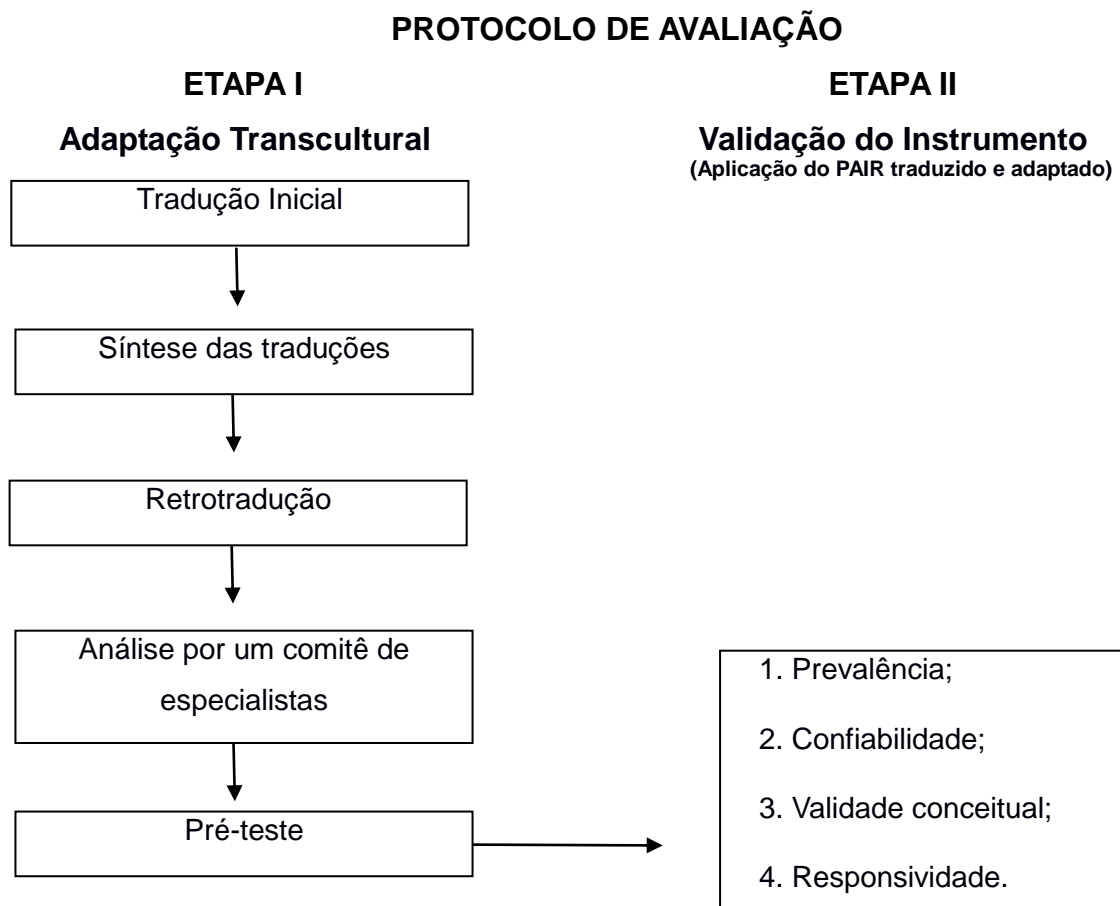
Determinar a prevalência de PRMs em amostra de pacientes renais crônicos em tratamento conservador atendidos em ambulatório de nefrologia e sua relação com a progressão da DRC.

5 MATERIAIS E MÉTODOS

5.1 Desenho do estudo

O estudo foi realizado em duas etapas. A primeira etapa, referente ao processo de adaptação transcultural, trata-se de um estudo metodológico. A segunda etapa, referente ao processo de validação e análise do perfil de PRMs, trata-se de um estudo observacional longitudinal retrospectivo (ILUSTRAÇÃO 4).

Ilustração 4 - Sumário das etapas a serem seguidas na coleta de dados.



Créditos: MARQUITO, A. B.

5.2 Adaptação transcultural

O estudo tem por objetivo traduzir e adaptar o PAIR para a população brasileira, sendo necessário, portanto, seguir recomendações metodológicas internacionais de adaptação cultural. Dessa forma, utilizou-se metodologia proposta por Guillemin et al. e Beaton et al. (GUILLEMIN; BOMBARDIER; BEATON, 1993; BEATON et al., 2000; BEATON et al., 2002) composta pelas etapas de: tradução, síntese, retrotradução, análise por um comitê de especialistas e realização de pré-teste.

5.3 Procedimentos para validação do instrumento adaptado

O PAIR possui características de *check list*, ou seja, funciona como instrumento de controle e de segurança, pois é composto por um conjunto de condutas que devem ser lembradas e/ou seguidas a fim de se evitar e/ou detectar PRMs. Assim, não se configura como questionário e não mede estado de saúde. Considerando essa particularidade e a diversidade da metodologia que envolve a validação de instrumentos em saúde, os procedimentos utilizados nesse trabalho, que serão descritos na sequência, foram definidos, reproduzindo a mesma proposta do estudo original publicado em inglês no Canadá.

5.3.1 Local do estudo

O estudo foi conduzido em um ambulatório de nefrologia, na cidade de Juiz de Fora. Este local agrega um centro de Atenção Secundária em Saúde, no qual, usuários 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.

5.3.2 População do estudo

À semelhança do estudo original em inglês, foram analisados 100 prontuários de pacientes com DRC em tratamento conservador que atenderam aos critérios de inclusão. Para tanto, o instrumento PAIR, após sua tradução e adaptação transcultural para a língua portuguesa, foi utilizado pelos profissionais farmacêuticos analisarem, retrospectivamente, os prontuários selecionados aleatoriamente, entre janeiro de 2016 e dezembro de 2017.

5.3.3 Critérios de inclusão

- Indivíduos com diagnóstico de DRC em tratamento conservador;
- Estar em acompanhamento no ambulatório por um período mínimo de 6 meses detectado em prontuário;
- Indivíduos com idade igual ou superior a 18 anos, independente da raça, sexo e classe social.
- Prontuários com qualidade de informações sobre o paciente (diagnóstico, comorbidades, lista de medicamentos, resultados de exames laboratoriais).

5.3.4 Critérios de não inclusão

Condições que não permitam a aplicação do instrumento, como prontuários incompletos.

5.3.5 Variáveis estudadas

Foram estudadas variáveis sociodemográficas, clínicas e laboratoriais classificadas em categóricas e quantitativas contínuas e discretas, a saber:

- Variáveis sociodemográficas: raça, sexo, idade, tabagismo, etilismo e escolaridade.
- Variáveis clínicas: peso, altura, índice de massa corporal (IMC), etiologia e estágio da DRC, presença de comorbidades, classe e número total de medicamentos em uso, pressão arterial (mmHg).
- Variáveis laboratoriais: hemoglobina (mg/dl), glicemia de jejum (mg/dl), hemoglobina glicada (%), colesterol total e frações (mg/dl), triglicérides (mg/dl), uréia (mg/dl), relação albumina creatinina (amostra isolada de urina), potássio (mEq/L), sódio (mmol/L), cálcio (mg/dl), fósforo (mg/dl), paratormônio intacto (pg/ml), 25OH vitamina D (ng/ml), albumina (mg/dl) e creatinina sérica (mg/dl) para estimativa da taxa de filtração glomerular, de acordo com a fórmula do *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI) recomendada pelo K/DIGO (2013).

5.3.6 Coleta de dados para validação do instrumento

Dois avaliadores farmacêuticos, independentes, com experiência de atendimento em ambulatório de nefrologia, aplicaram o instrumento PAIR adaptado transculturalmente, para cada prontuário incluído no estudo, em dois momentos. No primeiro momento, avaliaram a farmacoterapia utilizando dados do prontuário referentes à primeira consulta do paciente após confirmação do diagnóstico da DRC (período pré-intervenção). No segundo momento, avaliaram dados da consulta subsequente do mesmo paciente no ambulatório, ou seja, retorno após o período mínimo de 6 meses de acompanhamento (período pós-intervenção). Nesse caso, considerou-se intervenção, a conduta de rotina realizada pelo médico e pela equipe multiprofissional durante a consulta do paciente que estava em acompanhamento no ambulatório.

Foram usadas para essa avaliação, as informações registradas no prontuário referentes ao: atendimento da equipe multiprofissional (médico, enfermeiro, assistente social, farmacêutico e outros); relato do paciente sobre medicamentos em uso, que inclui aqueles isentos de prescrição e produtos naturais; prescrições médicas apresentadas na consulta, incluindo todas as especialidades que acompanham o paciente para o tratamento de outras comorbidades; resultados de exames laboratoriais.

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

Prevalência

O resultado da prevalência foi determinado pela contagem de PRMs identificados pelos dois avaliadores farmacêuticos, 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 em reproduzir um resultado de forma consistente no tempo e no espaço, ou a partir de observadores diferentes (SOUZA et al., 2017).

Com esse intuito, a confiabilidade entre avaliadores foi determinada pela comparação de duas avaliações independentes, dos 100 prontuários incluídos no estudo, no período pré-intervenção. A confiabilidade teste-reteste, intra-avaliador, 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. A validade conceitual retrata um julgamento subjetivo sobre a cobertura conceitual de um instrumento a respeito de determinado constructo (GORESTEIN; WANG, 2016).

Em semelhança ao que foi realizado no estudo original, 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 (TERWEE et al., 2007), 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.

5.3.7 Organização e análise dos dados

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 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 e Kock (1977), que

considera que quanto mais próximo de 1 for seu valor, maior é o indicativo de que existe uma concordância.

Para avaliar a validade, 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.

Para avaliar a responsividade, foi calculada a alteração média do número de PRMs identificados entre os períodos avaliados.

Para estudar a associação entre as variáveis, foram utilizados o coeficiente de correlação de Pearson, o coeficiente de correlação de Spearman, o teste do qui-quadrado e o teste t de Student, conforme tipo de análise e de variável.

O nível de significância adotado foi de 5%, sendo considerado estatisticamente significativo $p \leq 0,05$.

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

5.4 Aspectos éticos

Para que o projeto de pesquisa fosse iniciado, foi obtida a permissão dos autores do instrumento original para o desenvolvimento da versão brasileira do PAIR (ANEXO 1).

O projeto foi submetido à análise pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora e aprovado segundo parecer nº 915.924 (ANEXO 2), com o compromisso de sigilo dos dados coletados diretamente das folhas de prescrição médica e prontuários de pacientes. Os dados serão utilizados apenas para fins científicos, em conformidade com o que prevê os termos da Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde. Dispensado do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) por se tratar de levantamento de dados junto a prontuários.

6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados e discussão serão apresentados através dos artigos científicos originais oriundos do projeto de pesquisa; considerações finais sobre a pesquisa realizada; e uma seção de apêndices e anexos, em que estarão anexadas tabelas com detalhamentos dos resultados (APÊNDICE 1) e os resumos apresentados em reuniões científicas em que os resultados foram submetidos (ANEXO 3; ANEXO 4).

O primeiro artigo refere-se à primeira etapa desse trabalho, ou seja, ao processo metodológico de tradução e adaptação transcultural do PAIR. Esse artigo, intitulado “Adaptação transcultural do instrumento PAIR: *Pharmacotherapy Assessment in Chronic Renal Disease* para aplicação no Brasil”, foi submetido à Revista Ciência & Saúde Coletiva, periódico indexado nas bases de dados SciELO, LILACS e LATINDEX, cujo fator de impacto (FI) foi 0.780 em 2016 (<http://www.cienciaesaudecoletiva.com.br/> - Código de submissão: CSC-2018-2103). A publicação foi aceita em março de 2019 e está disponível para consulta no endereço eletrônico do periódico.

O segundo artigo refere-se à segunda etapa desse trabalho, ou seja, ao processo de validação do instrumento para utilização no Brasil. Esse artigo, intitulado “Avaliação da farmacoterapia na doença renal crônica: validação do instrumento PAIR para uso no Brasil” está em fase de revisão e correção para ser submetido ao Jornal Brasileiro de Nefrologia, periódico indexado nas bases de dados MEDLINE/PubMed, SciELO e LILACS, que se destina a estudos científicos clínicos e experimentais em nefrologia (FI 0.405 em 2017).

6.1 Artigo original 1

Adaptação transcultural do instrumento PAIR: *Pharmacotherapy Assessment in Chronic Renal Disease* para aplicação no Brasil

Cross-cultural adaptation of the PAIR instrument: *Pharmacotherapy Assessment in Chronic Renal Disease* for application in Brazil

AUTORES:

Alessandra Batista Marquito¹

Hélady Sanders Pinheiro²

Rogério Baumgratz de Paula³

1 Núcleo Interdisciplinar de Estudos, Pesquisas e Tratamento em Nefrologia – Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF). E-mail: alemarkito@yahoo.com.br – <https://orcid.org/0000-0003-0237-2521>

2 Departamento de Clínica Médica – Faculdade de Medicina – Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF). E-mail: heladysanders@gmail.com – <https://orcid.org/0000-0001-8603-1331>

3 Departamento de Clínica Médica – Faculdade de Medicina – Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF). E-mail: rogeriobaumgratz@gmail.com – <https://orcid.org/0000-0002-7778-2907>

RESUMO

Indivíduos com doença renal crônica (DRC) frequentemente utilizam polifarmácia o que os expõe ao risco de problemas relacionados a medicamentos (PRMs). No Brasil, não existem instrumentos que possam sistematizar a avaliação da farmacoterapia e a gestão de PRMs nesta população. Portanto, o objetivo deste trabalho foi realizar a adaptação transcultural do instrumento PAIR (*Pharmacotherapy Assessment in Chronic Renal Disease*) para o português brasileiro. O PAIR consiste numa lista de 50 PRMs considerados clinicamente significativos para renais crônicos. O processo de adaptação transcultural envolveu as etapas de tradução, síntese, retrotradução, análise por um comitê de especialistas e pré-teste da versão preliminar. O comitê de 2 farmacêuticos e 2 nefrologistas analisou a equivalência semântica, idiomática, experiencial e conceitual entre as versões original e traduzida. Todos os itens que obtiveram acordo inferior a 80% foram revisados. Foram realizados ajustes de palavras, assim como a exclusão de 6 PRMs devido à não aplicabilidade ao contexto brasileiro. Assim, foi obtida a versão final do PAIR definida como “Avaliação da farmacoterapia na doença renal crônica”, traduzida e adaptada na língua portuguesa do Brasil.

PALAVRAS-CHAVE: Comparação transcultural. Insuficiência renal crônica. Assistência farmacêutica. Segurança do paciente.

ABSTRACT

Chronic kidney disease (CKD) subjects are often on polypharmacy which may expose them to drug related problems (DRP). There are no available tools in Brazil to systematically assess the pharmacotherapy and management of DRP in this population. This study aimed to perform a cross-cultural adaptation of PAIR criteria (Pharmacotherapy Assessment in Chronic Renal Disease) to Brazilian Portuguese. PAIR criteria consist of 50 DRP items clinically significant for CKD. The process of cross-cultural adaptation involved translation, synthesis, back-translation and an analysis by an expert committee as well as the assessment of the first draft-document. A review committee consisting of 2 pharmacists and 2 nephrologists analyzed the semantic, language, experiential and conceptual equivalence between both versions, original and translated. All items that obtained an agreement lower than 80% were reviewed. Word adjustments were made, as well as the exclusion of 6 DRP due to nonapplicability to Brazilian context. Thus, the final version of PAIR defined as “Avaliação da farmacoterapia na doença renal crônica” was translated and adapted into Brazilian Portuguese language.

KEY WORDS: Cross-cultural comparison. Chronic renal insufficiency. Pharmaceutical services. Patient safety.

INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) é caracterizada pela perda progressiva e irreversível das funções dos rins, sendo considerada um problema de saúde pública, devido à alta prevalência e a elevadas taxas de morbidade e mortalidade. No Brasil, cerca de 52 milhões de pessoas estão enquadradas na população de risco para o desenvolvimento de doenças renais por serem idosos, obesos, diabéticos, hipertensos ou por apresentarem algum histórico familiar. Além desses, 12 milhões apresentam algum grau de disfunção renal já estabelecida, cujo tratamento conservador consiste em retardar a perda da função dos rins, reduzir os sintomas e prevenir complicações ligadas à doença. Ainda mais preocupante é a constatação de que, aproximadamente, 122.000 renais crônicos em estágio avançado dependem do tratamento dialítico ou transplante para sobreviverem, a um custo de R\$ 1,4 bilhão para os cofres públicos e privados^{1,2,3,4}.

Esta população é constituída predominantemente por hipertensos, diabéticos e idosos, indivíduos que apresentam diversas comorbidades e que estão expostos à utilização de múltiplos medicamentos. No nosso serviço, usuários com DRC utilizam, em média, $5,6 \pm 3,2$ medicamentos por dia, sobretudo de classes terapêuticas que atuam no sistema cardiovascular e metabólico⁵. A prescrição de polifarmácia, definida como uso de cinco ou mais medicamentos, faz-se necessária para o retardo da progressão da DRC e para o tratamento de suas complicações⁶ e de fato é relatada em 66,5% da população em tratamento⁵. Assim, a complexidade do regime medicamentoso aliada ao comprometimento da metabolização e excreção de fármacos pode favorecer o desencadeamento de problemas relacionados a medicamentos (PRMs)^{5,6,7}.

O termo PRM é amplamente utilizado na literatura, porém, não há consenso sobre sua definição e classificação⁸. No Brasil, 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 usuário⁹.

Em populações de risco, como indivíduos com insuficiência cardíaca congestiva, diabetes e hipertensão arterial, os PRMs estão associados a reações adversas e erros de prescrição^{10,11}. Em renais crônicos, há comprovação da alta prevalência de PRMs em todos os estágios da doença⁶, sendo que os mais comuns são o uso de medicamentos contraindicados ou em doses inadequadas, que podem interferir de modo negativo sobre a função renal¹².

Nesse contexto, um grupo de pesquisadores Canadenses desenvolveu e validou o instrumento PAIR (*Pharmacotherapy Assessment in Chronic Renal Disease*), que permite avaliar a farmacoterapia na DRC, com o intuito de prevenir, detectar e gerir os PRMs nesta população em tratamento conservador, isto é, na fase pré dialítica¹³.

O PAIR é o primeiro e único instrumento desenvolvido para farmacêuticos e profissionais de saúde que atuam em nefrologia, com foco na segurança da medicação, que permite a identificação e o manejo de PRMs de forma rápida e sistemática¹³. 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^{14,15,16,17,18}.

Além disso, a utilização de um registro padronizado pode gerar dados que permitem avaliar comparativamente o impacto da assistência na qualidade e na segurança do uso de medicamentos, assim como incentivar ações de melhorias entre os serviços de nefrologia^{14,16}.

Considerando a relevância do tema e a inexistência de um instrumento específico para avaliação da farmacoterapia em renais crônicos no Brasil, o presente estudo teve como objetivo traduzir e adaptar transculturalmente o PAIR para o português, com vistas à operacionalizar a abordagem dos PRMs nesta população em nosso país.

MÉTODO

Para atingir os objetivos propostos, conduzimos estudo metodológico, que se baseia na organização e análise de dados, projetados para a avaliação e validação de instrumentos e técnicas de pesquisa¹⁹. Foi realizada a adaptação transcultural do instrumento canadense, que consiste no processo de tradução, adequação e/ou ajustes de palavras, expressões e formato, com objetivo de obter uma versão que possa ser utilizada sem prejuízos ou comprometimento dos resultados no contexto cultural brasileiro²⁰.

A pesquisa foi desenvolvida no ambulatório de nefrologia localizado no sudeste do Brasil, que agrega um centro de Atenção Secundária em Saúde, no qual, usuários de alto risco cardiovascular, com hipertensão arterial sistêmica, diabetes *mellitus* e DRC, são atendidos por equipe multiprofissional, incluindo médicos de diversas especialidades, enfermeiros, nutricionistas, psicólogos, assistentes sociais, educadores físicos e farmacêuticos. Para a aplicação da versão preliminar do instrumento traduzido, foram incluídos prontuários de usuários com diagnóstico de DRC, em tratamento conservador, com idade igual ou superior a 18 anos e em acompanhamento no mesmo serviço por um período mínimo de 6 meses. O processo de adaptação transcultural ocorreu no período de junho de 2015 a junho de 2017.

Para que o projeto de pesquisa fosse iniciado, foi obtida a permissão dos autores do instrumento original do PAIR para o desenvolvimento da versão brasileira e aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora segundo parecer nº 915.924.

Instrumento de medida

O PAIR consiste numa lista de 50 PRMs considerados clinicamente significativos para

renais crônicos em tratamento conservador e que requeiram intervenção farmacêutica. Essa lista foi elaborada pelo método RAND, um procedimento que considera informações baseadas em evidências e experiência clínica de especialistas²¹.

Os PRMs são divididos em 6 categorias: 1. Uso inadequado do medicamento devido prescrição inapropriada (dose incorreta ou medicamento contra-indicado); 2. Aderência inadequada ao tratamento; 3. Pressão arterial inadequada; 4. Hipoglicemia secundária à sulfoniluréias; 5. Interação medicamentosa e situações em que o medicamento é tomado inadequadamente; 6. Problemas relacionados com medicamentos isentos de prescrição médica ou produtos naturais de saúde¹³.

Assim, o uso desse instrumento permite avaliar a terapia farmacológica instituída para o renal crônico, sendo importante para otimizar os resultados clínicos esperados pelo médico.

Procedimento de adaptação transcultural

O procedimento de adaptação transcultural foi realizado seguindo recomendações metodológicas internacionais^{20,22,23,24,25} na sequência apresentada a seguir e na Figura 1.

- a) Tradução inicial: esta etapa consistiu na realização independente de duas traduções do instrumento da língua original (inglês) para a língua alvo (português), por dois tradutores bilíngues, cuja língua materna era portuguesa (T1 e T2).
- b) Síntese das traduções: uma terceira pessoa imparcial produziu a síntese das duas traduções, resultando em uma tradução comum (T-12).
- c) Retrotradução: a versão T-12 do instrumento foi traduzida de volta para a língua original (inglês) por duas pessoas bilíngues com o idioma de origem (inglês) como sua língua materna (BT1 e BT2). As retrotraduções foram sintetizadas e o resultado confrontado com o original para correção de eventuais discordâncias.

d) Análise por um comitê de especialistas: um comitê de especialistas composto por 2 médicos nefrologistas e 2 farmacêuticos clínicos, todos com proficiência em língua inglesa, foi convocado para produzir a versão preliminar do PAIR traduzido (consolidação das versões T1, T2, T12, BT1, BT2) e analisá-lo quanto às equivalências semântica (as palavras terem o mesmo significado); idiomática (coloquialismos ou expressões idiomáticas); experiencial (situações cotidianas descritas na versão original devem adaptar-se ao contexto da cultura alvo em que se realiza); conceitual (solucionar significado conceitual diferente entre as culturas). Para essa etapa foram fornecidos aos membros do comitê individualmente os instrumentos na forma original e traduzida, um roteiro de orientações e um instrumento de avaliação. O envio e devoluções dos documentos foram realizados através de correio eletrônico. A cada item foi solicitado um conceito (-1= não equivale; 0= indeciso; +1= equivalente). Nos casos em que foram atribuídos os conceitos -1 e 0, o especialista deveria fazer um comentário/sugestão. Após a entrega de todas as avaliações, o grau de concordância entre os especialistas foi mensurado. Todos os itens que obtiveram níveis de concordância inferior a 80% foram revisados, e aqueles com nível de concordância igual ou inferior a 50% discutidos presencialmente a fim de se obter um consenso.

e) Pré-teste: etapa realizada a fim de verificar a compreensão e aplicabilidade da segunda versão do PAIR revisada. Foram convidados a participar dessa etapa dois farmacêuticos e um médico com mesmo nível de conhecimento em nefrologia (profissionais inseridos em serviço de atendimento multiprofissional, que participam rotineiramente de grupos de discussão e atualização em DRC). Após serem devidamente instruídos, os 3 profissionais selecionados aplicaram o instrumento de forma independente em 10 prontuários, que foram sorteados aleatoriamente e que atenderam aos critérios de inclusão, a fim de identificar qualquer dificuldade prática. Todas as sugestões propostas nessa etapa foram analisadas, de forma conjunta e criticamente, por profissionais envolvidos nas etapas anteriores, incluindo a

pesquisadora responsável pelo trabalho e um especialista em adaptação transcultural de métodos. Nessa etapa também foram esclarecidas dúvidas com relação à interpretação do texto com os autores do trabalho original via correio eletrônico. A análise descritiva dos dados foi realizada com o *Statistical Package for the Social Sciences* 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Obteve-se assim, por consenso, a versão final do PAIR traduzida e adaptada transculturalmente.

RESULTADOS

O Quadro 1 apresenta o resultado da adaptação transcultural do PAIR. A primeira coluna apresenta os itens da versão original em inglês. A segunda coluna apresenta a versão final em português, após as modificações realizadas pela comissão de especialistas, com base na análise das traduções e retrotraduções, nas sugestões dadas pelos profissionais de saúde do ambulatório, nas dúvidas enviadas e esclarecidas com os autores do instrumento original e nas informações obtidas após o pré-teste.

Os estágios de tradução, síntese e retrotradução apresentaram 13 discrepâncias, com nível de concordância igual a 50%, que foram discutidas e resolvidas por consenso entre os tradutores. Oito alterações foram feitas pelo comitê de especialistas na redação e cinco PRMs da categoria “Aderência Inadequada” foram rejeitados porque não foram considerados aplicáveis ao Sistema de Saúde do Brasil por se tratarem de controle de dispensação de medicamentos.

Com relação às características dos pacientes dos 10 prontuários escolhidos aleatoriamente para a avaliação no pré-teste, 60% eram do sexo feminino, apresentando média de idade de 68 anos, 60% no estágio intermediário da DRC (estágio 3B), 80%

concomitantemente diabéticos e hipertensos, utilizando uma média de 8,2 medicamentos.

Durante a fase de pré-teste, o PAIR mostrou-se um instrumento de fácil aplicação, com duração média de aplicação de 15 minutos. Foram realizados apenas 3 ajustes. Mais um PRM, da categoria “Hipoglicemia secundária à sulfoniluréia”, foi rejeitado. Houve dificuldade de compreender o objetivo do termo “não tomar o medicamento apropriadamente” utilizado no artigo original nos PRMs numerados como 34, 37 e 38. Dessa forma, foi necessário esclarecer as dúvidas diretamente com a autora nessa etapa do processo, para que a fidedignidade do instrumento fosse mantida. Após esses ajustes, a versão final adaptada ao Brasil, foi gerada.

DISCUSSÃO

Este trabalho permitiu realizar a adaptação transcultural para o Brasil do instrumento PAIR de avaliação da farmacoterapia na DRC. Os procedimentos adotados serviram para garantir a equivalência semântica, idiomática, experiencial e conceitual da versão brasileira em relação ao instrumento original, conforme recomendações metodológicas propostas por Guillemin et al. e Beaton et al^{20,22,23,24,25}.

A fase de análise das versões do PAIR pelo comitê de especialistas possibilitou corrigir imprecisões nas traduções e ajustar a redação dos itens ao contexto cultural brasileiro. Além disso, as sugestões dos profissionais atuantes no ambulatório de DRC e dos profissionais que aplicaram o pré-teste colaboraram para a obtenção do instrumento adaptado à realidade brasileira.

Na fase de pré-teste, a carta resposta enviada pela autora do artigo original foi essencial para compreensão do objetivo do termo utilizado em alguns PRMs “não tomar o medicamento apropriadamente”. De acordo com a autora, a prescrição médica pode não

incluir instruções completas para o paciente sobre a administração do medicamento, como horário, mesmo quando a dose e a frequência estão devidamente prescritas. Um dos problemas desse fato é a interação medicamentosa, quando vários fármacos são administrados concomitantemente e um interfere no efeito do outro, ou, quando são administrados com o alimento, e este, interfere na sua absorção⁵. Nesse caso, o farmacêutico comunitário pode contribuir para a detecção de falhas e fornecer informações, indicando o melhor momento para a ingestão de cada medicamento, de acordo com as particularidades individuais.

Com relação aos PRMs rejeitados pelo comitê de especialistas, cinco foram da categoria “Aderência inadequada”. Isso porque essa categoria do PAIR avalia a aderência indiretamente baseado na quantidade de medicamentos fornecida ao paciente para uso em 90 dias, estando limitada a sistemas de informação, nacionais ou locais, que possuem registros sobre o fornecimento e dispensação de medicamentos. No Brasil não há controle eletrônico que permita monitorar a dispensação de medicamentos para pacientes renais crônicos. Dessa forma, não seria possível avaliar aderência ao tratamento a partir das informações do prontuário. Além disso, essa avaliação estaria suscetível a vieses, considerando que a aderência ao tratamento é um comportamento pessoal, que envolve o uso do medicamento de acordo com as recomendações médicas²⁶. Estimar aderência com base em dados de fornecimento significa pressupor que tudo que foi fornecido foi ingerido, em doses prescritas, nos horários e durante o tempo prescrito, ou seja, significa ignorar uma série de elementos intermediários que não foram investigados^{26,27,28}.

Outro PRM rejeitado foi da categoria “Hipoglicemia secundária à sulfoniluréia”, que avalia reação adversa a Clorpropamida, uma sulfoniluréia de primeira geração que ainda é produzida e comercializada pela indústria farmacêutica. A rejeição deste PRM leva em consideração as recomendações da Sociedade Brasileira de Diabetes, segundo as quais, o uso das sulfoniluréias de primeira geração deve ser desencorajado por apresentarem efeitos

colaterais expressivos, como ganho de peso e hipoglicemia, quando comparadas às outras sulfoniluréias²⁹. Como esse fármaco não tem sido mais prescrito pelos médicos, e existe recomendação por consensos nacionais contrários ao seu uso em DRC, a avaliação deste PRM torna-se desnecessária.

Conforme exposto, a utilização de uma metodologia apropriada e aceita internacionalmente permitiu adaptar transculturalmente a versão inglesa do instrumento PAIR ao português brasileiro, rejeitando aqueles itens inapropriados em decorrência das diferenças no sistema de saúde entre os países. A exclusão da categoria “aderência inadequada” foi necessária em razão da ausência de um controle eletrônico de dispensação de fármacos no Brasil que não permitiria a real avaliação da adesão do paciente ao tratamento e, no caso do PRM “hipoglicemia secundária a sulfoniluréia”, em razão da atualização de protocolos clínicos que não permitiria sua utilidade no *check list*.

Há algumas limitações atribuídas ao instrumento PAIR, uma vez que o mesmo foi desenvolvido, especificamente, para ser utilizado por farmacêuticos para a avaliação da farmacoterapia de indivíduos com DRC. A prevenção, detecção e gestão dos PRMs que constam nesse instrumento requerem informações claras e objetivas, que só poderão ser obtidas a partir de um prontuário completo, com dados do paciente, história clínica, registro cronológico dos resultados de exames laboratoriais, bem como de um atendimento médico ou farmacêutico que contemple essas informações. Dessa forma, cabe ressaltar que, a característica do serviço fornecido ao usuário irá impactar na aplicabilidade do instrumento. Contudo, essas limitações não inviabilizam o seu uso. Ao contrário, contribuem para que essas informações não sejam negligenciadas, pois consiste numa alternativa para ser utilizada de forma rápida e prática, a fim de sistematizar a avaliação da farmacoterapia e inserir o cuidado farmacêutico em serviços de nefrologia.

Além das limitações atribuídas ao instrumento, este estudo foi realizado em centro

único, utilizando dados de uma amostra pequena, com o intuito de atender a metodologia proposta de adaptação transcultural. Dessa forma, a fim de verificar os resultados na prática assistencial a partir da aplicação desse instrumento, faz-se necessário conduzir um estudo em uma amostra maior e de caráter multicêntrico.

Espera-se assim, que a aplicação da versão do instrumento PAIR obtida neste trabalho, na prática clínica, permita identificar PRMs na farmacoterapia de pacientes renais crônicos em tratamento conservador e garantir segurança e resultados positivos no tratamento medicamentoso desses pacientes a partir de uma intervenção farmacêutica mais efetiva. Pela primeira vez que em nosso país, clínicos e nefrologistas poderão contar com um instrumento já amplamente utilizado em países desenvolvidos para detecção de PRMs em renais crônicos.

Todavia, estudos futuros deverão validar este instrumento para que elas possam ser utilizadas no contexto brasileiro.

AGRADECIMENTOS: Os autores agradecem ao Centro Hiperdia Minas / CEAE, à Fundação IMEPEN da cidade de Juiz de Fora/MG, ao CNPq, à CAPES e à FAPEMIG por possibilitarem a realização da pesquisa.

REFERÊNCIAS

1. Romão Jr JE. Doença Renal Crônica: Definição, Epidemiologia e Classificação. *J Bras Nefrol.* 2004;26(3):1-3.
2. Sesso RC, Lopes AA, Thomé FS, Lugon JR, Martins CT. Inquérito Brasileiro de diálise crônica 2016. *J Bras Nefrol.* 2017;39(3):261-66.

3. Gouveia DSES, Bignelli AT, Hokazono SR, Danucalov I, Siemens TA, Meyer F, Santos, LS; Martins, ZCL; Mierzwa, TC; Furquim, R. Análise do impacto econômico entre as modalidades de terapia renal substitutiva. *J Bras Nefrol.* 2017;39(2):162-171.
4. Rocha CCT, Gomes ATL, Silva MF, Costa IKF, Mendes CKTT, Mendonça AEO, Torres GV. Hipertensos e diabéticos com insuficiência renal crônica no Brasil cadastrados no SIS/HIPERDIA. *Rev Bras Hipertens.* 2015;22(1):27-32.
5. Marquito AB, Fernandes NMS, Colugnati FAB, De Paula RB. Interações medicamentosas potenciais em pacientes com doença renal crônica. *J Bras Nefrol.* 2014; 36(1): 26-34.
6. Cardone KE, Bacchus S, Assimon MM, Pai AB, Manley HJ. Medication-related problems in CKD. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2010;17(5):404-12.
7. Mason NA. Polypharmacy and medication-related complications in the chronic kidney disease patient. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2011;20(5):492-7.
8. Hernández DS, Castro MMS, Dáder MJF. Método Dáder. *Manual de Seguimento Farmacoterapêutico, 2011, versão em português do Brasil.* 3 ed. Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica (CTS-131). Universidad de Granada; 2011. 128 p.
9. Ivama AM, Noblat L, Castro MS, Oliveira NVBV, Jaramillo NM, Rech N. *Proposta - Consenso brasileiro de atenção farmacêutica.* Brasília: Organização Pan-Americana de Saúde; 2002. 24 p.
10. Huri HZ, Wee HF. Drug related problems in type 2 diabetes patients with hypertension: a cross-sectional retrospective study. *BMC Endocrine Disorders.* 2013; 13:2.
11. 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.

12. 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. *JMCP*. 2018;24(2):173-81.
13. Desrochers JF, Lemieux JP, Morin-Bélanger C, Paradis FS, Lord A, Bell R, Berbiche D, Bárcena PQ, Séguin NC, Desforges K, Legris MÈ, Sauvé P, Lalonde L. 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.
14. Raymond CB, Wazny LD, Sood AR. Standards of Clinical Practice for Renal Pharmacists. *Can J Hosp Pharm*. 2013;66(6):369-74.
15. 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;22(6):656-62.
16. 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;70(10):861-9.
17. Grabe DW, Cardone KE. Altered pharmacology and pill burden in older adults: A balancing act. In: Misra M. *Dialysis in older adults: A Clinical Handbook*. New York: Springer, 2016. p. 123-46.
18. Joosten H, Drion I, Boogerd KJ, van der Pijl EV, Slingerland RJ, Slaets JPJ, Jansen TJ, Schwantje O, Gans RO, Bilo HJ. Optimising drug prescribing and dispensing in subjects at risk for drug errors due to renal impairment: improving drug safety in primary healthcare by low eGFR alerts. *BMJ Open*. 2013;3(1).
19. Wood GL, Haber J. Desenhos não-experimentais. In: Wood GL, Haber J, organizadores.

Pesquisa em Enfermagem: métodos, avaliação crítica e utilização. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2001. p. 110-121

20. Guillemin F, Bombardier C, Beaton DE. Cross-cultural adaptation of health-related quality of life measures: literature review and proposed guidelines. *J Clin Epidemiol*. 1993;46(12):1417-32.

21. Fitch K, Bernstein SJ, Aguilar MD, Burnand B, LaCalle JR, Lazaro P, Loo MVH, McDonnell J, Vader J, Kahan JP. *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

22. Herdman M, Fox-Rushby J, Badia X. Equivalence and the translation and adaptation of health-related quality of life questionnaires. *Qual Life Res*. 1997;6:237-47.

23. Bullinger M, Alonso A, Apolone G, Leplège A, Sullivan M, Wood-Dauphinee S, Gandek B, Wagner A, Aaronson N, Bech P, Fukuhara S, Kaasa S, Ware JE Jr. Translating health status questionnaires and evaluating their quality: the IQOLA approach. *J Clin Epidemiol*. 1998;51:913-23.

24. Beaton DE, Bombardier C, Guillemin F, Ferraz M B. Guidelines for the Process of Cross-Cultural Adaptation of Self-Report Measures. *SPINE*. 2000;25(24):3186-91.

25. Beaton DE, Bombardier C, Guillemin F, Ferraz M B. *Recommendations for the cross-cultural adaptation of health status measures*. New York: American Academy of Orthopaedic Surgeons; 2002. Disponível em: <http://www.dash.iwh.on.ca>

26. Magacho EJC, Ribeiro LC, Chaoubah A, Bastos MG. Adherence to drug therapy in kidney disease. *Braz J Med Biol Res*. 2011;44(3):258-62.

27. Marsicano EO, Fernandes NS, Colugnati F, Grincenkov FRS, Fernandes NMS; De Geest, S; Sanders-Pinheiro, H. Transcultural adaptation and initial validation of Brazilian-Portuguese

version of the Basel assessment of adherence to immunosuppressive medications scale (BAASIS) in kidney transplants. *BMC Nephrology*. 2013;14:108.

28. Lima-Dellamora EC, Osorio-de-Castro CGS, Madruga LGSL, Azeredo TB. Utilização de registros de dispensação de medicamentos na mensuração da adesão: revisão crítica da literatura. *Cad. Saúde Pública*. 2017;33(3):e00136216.

29. Sociedade Brasileira de Diabetes. *VI Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes: 2015-2016*. São Paulo: A.C. Farmacêutica, 2016.

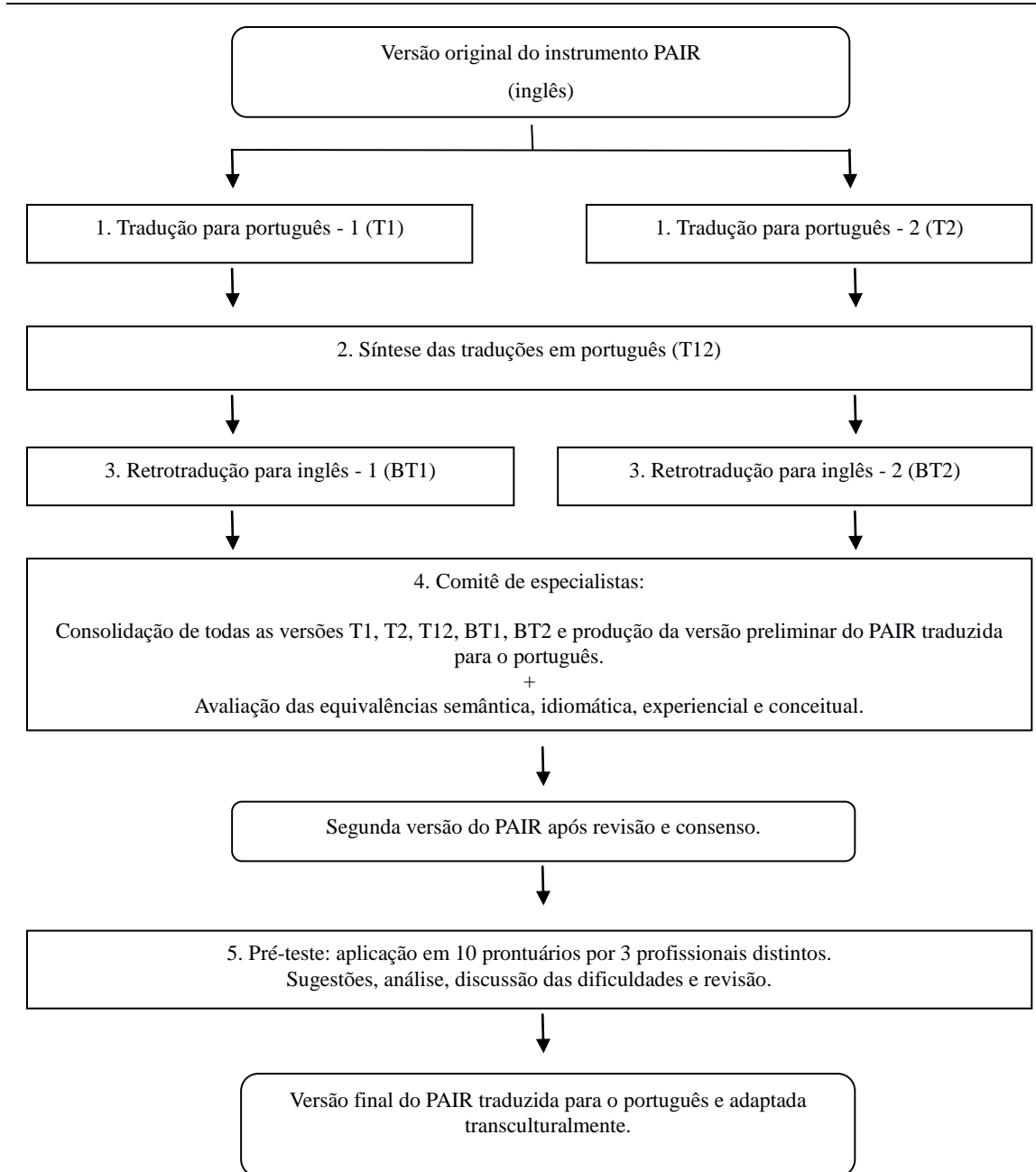


Figura 1. Fluxograma das etapas realizadas para o processo de adaptação transcultural do instrumento PAIR. Juiz de Fora - MG, Brasil, 2017.

Quadro 1. Resultado do processo de adaptação transcultural do instrumento PAIR (*Pharmacotherapy Assessment in Chronic Renal Disease*).

| Versão original em Inglês | Versão final traduzida e adaptada em Português |
|--|--|
| Pharmacotherapy assessment in chronic renal disease | Avaliação da farmacoterapia na doença renal crônica |
| Inadequate use (inappropriate dosage or contra-indicated agent) | Uso inadequado (dose inapropriada ou medicamento contraindicado) |
| 1. The patient is receiving a medication that is not indicated, a non-steroidal anti-inflammatory. | 1. O paciente está recebendo um medicamento contraindicado, um anti-inflamatório não esteroide. |
| 2. The patient is receiving too high a dose of gabapentin. CrCl 30-59 mL/min: maximum dose 1400 mg/day P.O. CrCl 15-29 mL/min: maximum dose 700 mg/day P.O. CrCl 10-14 mL/min: maximum dose 300 mg/day P.O. CrCl < 10 mL/min: maximum dose 150 mg/day P.O. | 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. The patient is receiving a medication that is not indicated, meperidine. | 3. O paciente está recebendo um medicamento contraindicado, meperidina. |
| 4. The patient is receiving too high a dose of pregabalin. CrCl 30-59 mL/min: maximum dose 300 mg/day P.O. CrCl 15-29 mL/min: maximum dose 150 mg/day P.O. CrCl < 15 mL/min: maximum dose 75 mg/day P.O. | 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. The patient is receiving too high a dose of an antiviral (acyclovir, valacyclovir, famciclovir) according to the dosage-adjustment tables for kidney disease. | 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. The patient is receiving too high a dose of cephalosporin according to the dosage-adjustment tables for kidney disease. | 6. O paciente está recebendo uma dose muito elevada de cefalosporina, de acordo com as tabelas de ajuste de dose para doença renal. |
| 7. The patient is receiving too high a dose of a neuraminidase inhibitor (e.g., oseltamivir) according to the dosage-adjustment tables for kidney disease. | 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. The patient is receiving nitrofurantoin, which is contra-indicated in kidney disease (CrCl < 60 mL/min). | 8. O paciente está recebendo nitrofurantoína, a qual é contraindicada na doença renal (TFG < 60 mL/min). |
| 9. The patient is receiving too high a dose of penicillin according to the dosage-adjustment tables for kidney disease. | 9. O paciente está recebendo uma dose muito elevada de penicilina, de acordo com as tabelas de ajuste de dose para doença renal. |
| 10. The patient is receiving too high a dose of a quinolone according to the dosage-adjustment tables for kidney disease. | 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. The patient is receiving too high a dose of a sulfamide according to the dosage-adjustment tables for kidney disease. | 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. The patient is receiving too high a dose of a tetracycline according to the dosage-adjustment tables for kidney disease. | 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. The patient is receiving too high a dose of a triazole (e.g., fluconazole) according to the dosage-adjustment tables for kidney disease. | 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. The patient is receiving too high a dose of a beta blocker according to the dosage-adjustment tables for kidney disease. | 14. O paciente está recebendo uma dose muito elevada de um betabloqueador, de acordo com as tabelas de ajuste de dose para doença renal. |

(continuação)

| | |
|--|--|
| 15. The patient is receiving too high a dose of fenofibrate nanocrystals CrCl 20-50 mL/min: initial maximum dose 48 mg/day P.O. | 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. The patient has a CrCl < 25 mL/min and is receiving a medication that is not indicated, acarbose. | 16. O paciente apresenta uma TFG < 25 mL/min e está recebendo um medicamento contraindicado, acarbose. |
| 17. The patient has a CrCl < 30 mL/min and is taking a medication that is not indicated, metformin. | 17. O paciente apresenta uma TFG < 30 mL/min e está tomando um medicamento contraindicado, metformina. |
| 18. The patient is receiving too high a dose of ranitidine. CrCl < 50 mL/min: maximum dose 150 mg/day P.O. If needed may be increased to 150 mg/day bid if CrCl is between 30 and 50 mL/min. | 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. The patient is receiving too high a dose of allopurinol. CrCl 41-60 mL/min: maximum dose 150 mg P.O. DIE CrCl 21-40 mL/min: maximum dose 100 mg P.O. DIE CrCl 10-20 mL/min: maximum dose 100 mg P.O. every second day CrCl < 10 mL/min: maximum dose 100 mg P.O. every 3 days | 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. The patient is receiving too high a dose of colchicine as a prophylactic treatment for gout: CrCl < 50 mL/min: not recommended for chronic treatment. The patient is receiving a too high dose of colchicine for an acute treatment: CrCl 35-50 mL/min: maximum dose 0.6 mg/day CrCl < 35 mL/min: maximum dose 0.3 mg P.O. DIE or 0.6 mg P.O. every 2 days | 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: 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. The patient with a CrCl < 30 mL/min is taking a medication that is not indicated, a bisphosphonate (alendronate, etidronate, risedronate). | 21. O paciente com uma TFG < 30 mL/min está tomando um medicamento contraindicado, um bifosfonato (alendronato, etidronato, risedronato). |
| 22. The patient is receiving too high a dose of varenicline. CrCl < 10-30 mL/min: maximum dose 0.5 mg P.O. BID CrCl < 10 mL/min: maximum dose 0.5 mg P.O. DIE | 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. |
| Non-optimal adherence | Aderência Inadequada |
| 23. The patient is non-adherent to his anemia treatment since he received more than 120% of the required quantity of drug over 90 consecutive days <u>or</u> less than 80% of the required quantity of drug over 90 consecutive days. | Categoria excluída |
| 24. The patient is non-adherent to his antihypertensive treatment since he received more than 120% of the required quantity of drug over 90 consecutive days <u>or</u> less than 80% of the required quantity of drug over 90 consecutive days. | |
| 25. The patient is non-adherent to his hypolipidemic treatment since he received more than 120% of the required quantity of drug over 90 consecutive days <u>or</u> less than 80% of the required quantity of drug over 90 consecutive days. | |

(continuação)

| | |
|---|---|
| 26. The patient is non-adherent to his treatment to regulate phosphocalcic metabolism since he received more than 120% of the required quantity of drug over 90 consecutive days <u>or</u> less than 80% of the required quantity of drug over 90 consecutive days. | |
| 27. The patient is non-adherent to his diabetes treatment since he received more than 120% of the required quantity of drug over 90 consecutive days <u>or</u> less than 80% of the required quantity of drug over 90 consecutive days. | |
| Non-optimal blood pressure | Pressão arterial inadequada |
| 28. The patient needs drug treatment since his blood pressure > 130/80 mm Hg, but he is not receiving it. | 23. O paciente precisa de tratamento medicamentoso, pois a sua pressão sanguínea está > 130/80 mmHg, mas ele não está recebendo-o. |
| 29. The patient is receiving too low a dose of his antihypertensive agent since his blood pressure > 130/80 mm Hg. | 24. O paciente está recebendo uma dose muito baixa do seu anti-hipertensivo, e, por conseguinte, a sua pressão sanguínea está > 130/80 mmHg. |
| Hypoglycaemia secondary to sulfonylurea | Hipoglicemia secundária à sulfoniluréia |
| 30. The patient is experiencing an adverse reaction (hypoglycaemia) after taking his oral hypoglycaemic drug (first generation sulfonylurea: chlorpropamide, tolbutamide) | PRM excluído |
| 31. The patient is experiencing an adverse reaction (hypoglycaemia) after taking his oral hypoglycaemic drug (second generation sulfonylurea: glyburide) | 25. O paciente está desenvolvendo uma reação adversa (hipoglicemia) após tomar o seu medicamento hipoglicemiante oral (sulfoniluréia de segunda geração: glibenclamida). |
| Interaction and drug taken inadequately | Interação e medicamento tomado inadequadamente |
| 32. The patient is experiencing a drug interaction between calcium carbonate and an antibiotic (tetracycline or fluoroquinolone except moxifloxacin). | 26. O paciente está desenvolvendo uma interação medicamentosa entre carbonato de cálcio e um antibiótico (tetraciclina ou fluoroquinolona, exceto moxifloxacino). |
| 33. The patient is experiencing a drug interaction between calcium and iron P.O. taken concomitantly. | 27. O paciente está desenvolvendo uma interação medicamentosa entre cálcio e ferro tomados concomitantemente, por via oral. |
| 34. The patient is not taking his phosphate binder (calcium carbonate, sevelamer or lanthanum) appropriately. | 28. O paciente não está tomando o seu quelante de fósforo (carbonato de cálcio, acetato de cálcio, sevelâmer ou lantânio) apropriadamente. |
| 35. The patient is experiencing a drug interaction between his phosphate binder (calcium carbonate, sevelamer or lanthanum and levothyroxine). | 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). |
| 36. The patient is experiencing a drug interaction between sevelamer or lanthanum and ciprofloxacin. | 30. O paciente está desenvolvendo uma interação medicamentosa entre sevelâmer ou lantânio, e ciprofloxacino. |
| 37. The patient is not taking his vitamin D (calcitriol or alfacalcidol) appropriately. | 31. O paciente não está tomando a sua vitamina D (calcitriol ou alfacalcidol) apropriadamente. |
| 38. The patient is not taking his sodium polystyrene sulfonate appropriately. | 32. O paciente não está tomando o seu poliestirenosulfonato de cálcio apropriadamente. |
| 39. The patient needs a referral for smoking cessation treatment or follow-up but has not received it. | 33. O paciente necessita ser encaminhado para tratamento ou acompanhamento da cessação do tabagismo, mas não o tem recebido. |

(continuação)

| Problems related to an over-the-counter medication or a natural health product | Problemas relacionados com medicamento isento de prescrição médica ou produto natural de saúde |
|--|--|
| 40. The patient is taking medication not indicated for chronic kidney disease, an antacid containing calcium, magnesium, aluminum and/or sodium. | 34. O paciente está tomando medicamento contraindicado para doença renal crônica, um antiácido contendo cálcio, magnésio, alumínio e/ou sódio. |
| 41. The patient is experiencing an adverse reaction (hypertension) to pseudoephedrine or phenylephrine. | 35. O paciente está desenvolvendo uma reação adversa (hipertensão) a pseudoefedrina ou a fenilefrina. |
| 42. The patient is taking a purgative not indicated for kidney. | 36. O paciente está tomando um laxante contraindicado para o rim. |
| 43. The patient is receiving a medication not indicated for a patient with kidney disease, a vitamin A enriched multivitamin. | 37. O paciente está recebendo um medicamento contraindicado para paciente com doença renal, uma multivitamina enriquecida com vitamina A. |
| 44. The patient with chronic kidney disease is receiving too high a dose of an ascorbic acid supplement (vitamin C), a dose > 250 mg/day. | 38. O paciente com doença renal crônica está recebendo uma dose muito elevada de um suplemento de ácido ascórbico (vitamina C) > 250 mg/dia. |
| 45. The patient is receiving a natural product not indicated in kidney disease, a garlic supplement. | 39. O paciente está recebendo um produto natural contraindicado na doença renal, um suplemento de alho. |
| 46. The patient is receiving a natural product not indicated for transplant patients with kidney disease, echinacea. | 40. O paciente está recebendo um produto natural contraindicado para pacientes transplantados com doença renal, equinácea. |
| 47. The patient is receiving a natural product not indicated in kidney disease, ginkgo biloba. | 41. O paciente está recebendo um produto natural contraindicado na doença renal, ginkgo biloba. |
| 48. The patient is receiving a natural product not indicated for transplant patients, cat's claw. | 42. O paciente está recebendo um produto natural contraindicado para pacientes transplantados, unha de gato. |
| 49. The patient is receiving a natural product not indicated in kidney disease, St. John's wort. | 43. O paciente está recebendo um produto natural contraindicado na doença renal, erva de São João. |
| 50. The patient is receiving a natural product not indicated in kidney disease, liquorice root. | 44. O paciente está recebendo um produto natural contraindicado na doença renal, raiz de alcaçuz. |
| *Abbreviations: BID, twice a day; CrCl, creatinine clearance; DIE, once a day; DRPs, drug-related problems; IV, intravenous; P.O., orally. | *Abreviações: TFG: taxa de filtração glomerular; PRM: problema relacionado com o medicamento. |

6.2 Artigo original 2

**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**

TÍTULO RESUMIDO: Validação do instrumento PAIR para aplicação na DRC.

AUTORES:

Alessandra Batista Marquito MSc¹

Hélady Sanders Pinheiro PhD^{1,2}

Natália Maria da Silva Fernandes PhD^{1,2}

Rogério Baumgratz de Paula PhD^{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.

AUTOR DE CORRESPONDÊNCIA: Alessandra Batista Marquito. Rua Dom Lasagna, 147/407, Juiz de Fora - MG, CEP: 36035-160. alemarkito@yahoo.com.br

AGÊNCIA DE FOMENTO: apoio da Fundação de Amparo à Pesquisa de Minas Gerais – *FAPEMIG, CAPES/ CNPq e Fundação Imepen.*

INFORMAÇÕES SOBRE CONFLITO DE INTERESSES: Os autores declaram ausência de conflito de interesse pessoal, comercial, acadêmico, político e financeiro, neste manuscrito.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES:

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

H. S. Pinheiro participou como coorientadora da pesquisa, colaborou na redação e na revisão crítica do artigo.

N. M. S. Fernandes participou da análise estatística dos dados e realizou revisão crítica do artigo.

R. B. de Paula orientou a pesquisa, colaborou na redação e na revisão crítica do artigo.

RESUMO

INTRODUÇÃO. Indivíduos com doença renal crônica (DRC) utilizam polifarmácia que, associada ao comprometimento renal, os expõem ao risco de problemas relacionados a medicamentos (PRMs). No Brasil, não existem instrumentos que possam sistematizar a avaliação da farmacoterapia e a gestão de PRMs nesta população.

OBJETIVO. Validar o instrumento PAIR (*Pharmacotherapy Assessment in Chronic Renal Disease*) para o Brasil.

MÉTODO. Estudo observacional longitudinal retrospectivo no qual foram analisados prontuários de 100 renais crônicos, em tratamento conservador, atendidos entre 2016 e 2017, em clínica de nefrologia. O PAIR foi aplicado por farmacêuticos em duas consultas do mesmo paciente no ambulatório, com intervalo de 6 meses (pré-intervenção e pós-intervenção). Avaliou-se a confiabilidade, a validade conceitual e a responsividade do instrumento, assim como a prevalência de PRMs na amostra estudada.

RESULTADOS. Uma média de $1,26 \pm 0,96$ PRMs/ paciente foi identificada com o instrumento PAIR. Na análise da confiabilidade entre avaliadores, o coeficiente k variou de 0,58 a 0,94 e no teste-reteste, variou de 0,79 a 1,00, revelando grau de concordância moderada a perfeita. Na análise da validade conceitual, uma média de $1,60 \pm 1,24$ PRMs/ paciente foi identificada pelo nefrologista, usando o seu julgamento clínico, comparado com $1,33 \pm 0,76$ PRMs/ paciente identificada pelo farmacêutico, usando o PAIR ($p=0,07$), demonstrando que PAIR permitiu identificar PRMs clinicamente significativos. Na análise da responsividade, uma média de $1,26 \pm 0,96$ PRMs/ paciente foi identificada na pré-intervenção e $1,11 \pm 1,02$ PRMs/ paciente na pós-intervenção ($p=0,17$) pelo farmacêutico, usando o PAIR, não sendo possível detectar diferença no número de PRMs entre os períodos.

CONCLUSÃO. Pacientes com DRC apresentam PRMs clinicamente significativos que requerem intervenção farmacêutica. O PAIR permitiu identificar esses PRMs, constituindo um novo instrumento validado para ser utilizado no Brasil.

Palavras-chave: Insuficiência renal crônica. Erros de medicação. Estudos de validação. Atenção farmacêutica.

ABSTRACT

INTRODUCTION. 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 this population.

OBJECTIVE. To validate the PAIR instrument (Pharmacotherapy Assessment in Chronic Renal Disease) for Brazil.

RESULTS. A mean of 1.26 ± 0.96 DRPs/ patient was identified with the PAIR instrument. In the inter-rater reliability coefficient k ranged from 0.58 to 0.94, and in the test-retest reliability ranged from 0.79 to 1.00, revealing moderate to perfect level of agreement. In the conceptual validity, a mean of 1.60 ± 1.24 DRPs/ patient was identified by the nephrologist, using their clinical judgment, compared to 1.33 ± 0.76 DRPs/ patient identified by the pharmacist, using PAIR ($p=0.07$), demonstrating that PAIR allowed the identification of clinically significant DRPs. In the analysis of responsiveness, a mean of 1.26 ± 0.96 DRPs/ patient was identified in the preintervention and 1.11 ± 1.02 DRPs/ patient in the postintervention ($p=0.17$) by the pharmacist, using PAIR, it was not possible to detect a difference in the number of DRPs between the periods.

CONCLUSION. Patients with CKD have clinically significant DRPs that require pharmacists intervention. The PAIR allowed to identify these DRPs, constituting a new instrument validated for use in Brazil.

Keywords: Chronic renal insufficiency. Medication errors. Validation studies. Pharmaceutical care.

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 126 mil pessoas realizam terapia renal substitutiva (TRS), mais do que o dobro do que havia no início do século passado³. 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, respectivamente³.

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 usuários com DRC, mostraram a utilização de polifarmácia em 66,5% dos pacientes em tratamento conservador, em média, 6 medicamentos por paciente, sobretudo de classes terapêuticas com ação nos sistemas cardiovascular e metabólico⁶.

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 usuário⁹, e pode ser originado durante o processo de prescrição, dispensação ou administração do medicamento¹⁰.

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 renais crônicos, 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 sobre a função renal¹⁴ e interações medicamentosas⁶. 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 com pacientes sem DRC¹⁵.

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

Nesse sentido, recentemente, o instrumento canadense PAIR (*Pharmacotherapy Assessment in Chronic Renal Disease*), desenvolvido com a finalidade de avaliar a farmacoterapia na DRC, foi traduzido e adaptado transculturalmente para ser utilizado no Brasil¹⁸.

O PAIR permite prevenir, detectar e gerir os PRMs em indivíduos com DRC em tratamento conservador. Além disso, este 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 medicação¹⁰. 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^{19,20,21,22,23}.

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

A escolha por esse instrumento baseia-se no fato de não haver no Brasil nenhum instrumento disponível para orientar a avaliação da farmacoterapia, especificamente, na

população de renais crônicos.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo observacional longitudinal retrospectivo conduzido em clínica ambulatorial de nefrologia, na cidade de Juiz de Fora/MG, que agrega um centro de Atenção Secundária em Saúde, no qual, usuários 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.

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 usuários com idade igual ou superior a 18 anos, independente da raça, sexo e classe social, em acompanhamento no ambulatório por um período mínimo de 6 meses, com dados completos em prontuário. Foram estudadas variáveis sociodemográficas, clínicas e laboratoriais. Os prontuários foram escolhidos aleatoriamente a partir da lista de atendimentos do ambulatório e em concordância com os critérios de inclusão estabelecidos. O tamanho da amostra e a metodologia de validação do instrumento foram reproduzidos da pesquisa original em inglês¹⁰. 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.

O instrumento de medida PAIR

O PAIR consiste numa lista de PRMs considerados clinicamente significativos para renais crônicos em tratamento conservador e que requeiram intervenção farmacêutica. Essa

lista foi elaborada pelo método RAND, um procedimento que considera informações baseadas em evidências e experiência clínica de especialistas^{10,24}.

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 sulfoniluréia; 4. Interação medicamentosa e situações em que o medicamento é tomado inadequadamente; 5. Problemas relacionados com medicamentos isentos de prescrição médica ou produtos naturais de saúde¹⁸.

O instrumento, nesse formato, funciona como um *check list* 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 prontuários¹⁰.

Coleta de dados

Dois avaliadores farmacêuticos, independentes, com experiência de atendimento em ambulatório de nefrologia, aplicaram o instrumento PAIR para cada prontuário incluído no estudo, em dois momentos. No primeiro momento, avaliaram a farmacoterapia utilizando dados do prontuário referentes à primeira consulta do paciente após confirmação do diagnóstico da DRC (período pré-intervenção). No segundo momento, avaliaram dados da consulta subsequente do mesmo paciente no ambulatório, ou seja, retorno após o período mínimo de 6 meses de acompanhamento (período pós-intervenção).

Foram usadas para essa avaliação, as informações registradas no prontuário referentes ao: atendimento da equipe multiprofissional (médico, enfermeiro, assistente social, farmacêutico e outros); relato do paciente sobre medicamentos em uso, que inclui aqueles

isentos de prescrição e produtos naturais; prescrições médicas apresentadas na consulta, incluindo todas as especialidades que acompanham o paciente para o tratamento de outras comorbidades; resultados de exames laboratoriais.

Ambos 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, 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 em reproduzir um resultado de forma consistente no tempo e no espaço, ou a partir de observadores diferentes²⁵.

Com esse intuito, a confiabilidade entre avaliadores foi determinada pela comparação de duas avaliações independentes, dos 100 prontuários incluídos no estudo, no período de pré-intervenção.

A confiabilidade teste-reteste, intra-avaliador, 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. A validade conceitual retrata um julgamento subjetivo sobre a cobertura conceitual de um instrumento a respeito de determinado constructo²⁶.

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 tempo²⁷, 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 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 considera que quanto mais próximo de 1 for seu valor, maior é o indicativo de que existe uma concordância²⁸.

Para avaliar a validade, 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.

Para avaliar a responsividade, foi calculada a alteração média do número de PRMs identificados entre os períodos avaliados.

Para estudar a associação entre as variáveis, foram utilizados o coeficiente de correlação de Pearson, o coeficiente de correlação de Spearman, o teste do qui-quadrado e o teste t de Student, conforme tipo de análise e de variável.

O nível de significância adotado foi de 5%, sendo considerado estatisticamente significativo $p \leq 0,05$.

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

RESULTADOS

Para a seleção dos pacientes, foi gerado um relatório de atendimentos entre os anos de 2016 e 2017, a partir do sistema eletrônico utilizado no ambulatório de nefrologia. A partir desse relatório, foram selecionados os pacientes que tiveram 4 consultas no ambulatório nesse período, a fim de captar com segurança aqueles com diagnóstico confirmado de DRC e em

acompanhamento regular pela equipe de saúde, pois, para a análise, seriam necessários dados de 2 consultas subsequentes do mesmo paciente, com intervalo mínimo de 6 meses.

Nesse processo, 100 pacientes foram elegíveis. Desses, houve predomínio de indivíduos do sexo feminino (55%), idosos (71%), com média de idade de 67 anos, com baixo nível de escolaridade (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 usuário (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 $1,26 \pm 0,96$ PRMs 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).

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 TFG_e 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 TFG_e menor que 30 ml/ min/ 1,73m² (Figura 1).

Confiabilidade

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

Para o teste-reteste, o valor de κ para a totalidade dos PRMs detectados na primeira e na segunda aplicação foi igual a 0,81. Quando se avaliaram os PRMs mais frequentes, o valor de κ 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 destes nos prontuários. Na avaliação deste 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 $1,60 \pm 1,24$ PRMs por paciente comparado com $1,33 \pm 0,76$ PRMs por paciente, identificados 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 a necessidade de tratamento da cessação do tabagismo e ao uso inadequado de ranitidina. Essas diferenças foram 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 *check list* pré-determinado. Essas diferenças, no entanto, não foram relevantes do ponto de vista clínico para a DRC. Portanto, o instrumento PAIR permitiu a identificação de PRMs clinicamente significativos em renais crônicos.

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

O PAIR 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 paciente¹⁰. Este instrumento foi desenvolvido por um grupo de pesquisadores canadenses, considerando informações baseadas em evidências e em experiência clínica especializada, sendo constituído por uma lista de PRMs clinicamente significativos em pacientes com DRC. Recentemente, o PAIR foi traduzido e adaptado transculturalmente para o português brasileiro¹⁸.

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^{7,8,29,30}.

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 renais crônicos em tratamento conservador. Foram

identificados, em média, $1,26 \pm 0,96$ PRMs 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 TFGe 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 Kovačević e cols. (2017) a utilização de 12 medicamentos se associou a um risco, de no mínimo, 5 PRMs em idosos³¹.

Um achado relevante no presente estudo refere-se à confiabilidade do instrumento PAIR. A confiabilidade 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. De forma semelhante, em estudo realizado no Canadá com o mesmo instrumento, demonstrou-se 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 1,00¹⁰. Outros instrumentos de avaliação da farmacoterapia baseados em critérios específicos, como alguns desenhados para uso em idosos, STOPP (*Screening Tool of Older Person's Prescriptions*) e START (*Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment*), apresentaram valores de k entre avaliadores iguais a 0,75 e 0,68, respectivamente³², semelhantes aos valores encontrados no presente estudo.

No que concerne à validade conceitual, nossos resultados revelaram que o PAIR foi capaz de identificar PRMs clinicamente significativos em renais crônicos, usando como parâmetro para essa análise, o julgamento clínico implícito de um nefrologista. Conforme demonstrado, 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. Este achado é similar à análise comparativa realizada por Desrochers e cols, na qual o especialista em nefrologia identificou, clinicamente, uma média de 3,9 PRMs por paciente, semelhante ao farmacêutico comunitário, que identificou uma média de 2,5 PRMs por paciente, utilizando o instrumento PAIR. Nesse caso, o PAIR permitiu gerenciar PRMs com impacto clínico importante no tratamento da DRC¹⁰. Portanto, nossos dados mostram que instrumento PAIR é adequado para o gerenciamento de PRMs clinicamente significativos.

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, durante o período de acompanhamento do paciente no ambulatório, o mesmo 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.

Pelos mesmos motivos, o estudo original realizado no Canadá não observou diferença na média de PRMs detectados com o instrumento PAIR entre dois períodos de avaliação. A média de PRMs permaneceu igual a 2,5 por paciente, sendo que, somente 61% dos PRMs foram resolvidos no intervalo entre os períodos¹⁰. Dessa forma, não foi possível avaliar responsividade do PAIR, devido à característica do estudo, o que reforça a necessidade de realização de estudos prospectivos e multicêntricos.

Diante do exposto, é preciso considerar algumas limitações atribuídas ao estudo. O PAIR possui características de *check list*, 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 se 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 necessidade de atualizar a lista de PRMs do PAIR, considerando o tempo em que o mesmo 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 renais crônicos 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

Pacientes com DRC em tratamento conservador apresentam PRMs que requerem intervenção de médicos e farmacêuticos. O PAIR constitui uma nova ferramenta de pesquisa, de fácil aplicação e confiável, que foi adaptada transculturalmente e validada para uso no Brasil. Na prática, o PAIR é adequado para avaliar PRMs clinicamente significativos com vistas à melhoria da qualidade do uso de medicamentos em renais crônicos.

Como o PAIR permite a sistematização e a uniformização de dados, espera-se que o mesmo possa ser incorporado ao cuidado farmacêutico em serviços de nefrologia. Dessa forma, será possível analisar o impacto da assistência na segurança de pacientes renais

crônicos em nosso país e aprimorar 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. O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior -Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001, do CNPq e da FAPEMIG.

REFERÊNCIAS

1. Crews DC, Bello AK, Saadi G. Editorial do Dia Mundial do Rim 2019 - impacto, acesso e disparidades na doença renal. *J Bras Nefrol*. [Internet]. [cited 2019 Mar 21]. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-28002019005010101&lng=pt.
2. 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]. [cited 2019 Mar 21]. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-28002019005004104&lng=pt.
3. Thomé FS, Sesso RC, Lopes AA, Lugon JR, Martins CT. Inquérito Brasileiro de Diálise Crônica 2017. *J Bras Nefrol*. [Internet]. [cited 2019 May 16]. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-28002019005013101&lng=en.

4. 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 Oct 4;165(7):473-481.
5. 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 Oct 9;25(3):379-388.
6. Marquito AB, Fernandes NMS, Colugnati FAB, De Paula RB. Interações medicamentosas potenciais em pacientes com doença renal crônica. *J Bras Nefrol.* 2014;36(1): 26-34.
7. Cardone KE, Bacchus S, Assimon MM, Pai AB, Manley HJ. Medication-related problems in CKD. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2010;17(5):404-12.
8. Mason NA. Polypharmacy and medication-related complications in the chronic kidney disease patient. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2011;20(5):492-7.
9. Ivama AM, Noblat L, Castro MS, Oliveira NVBV, Jaramillo NM, Rech N. *Proposta - Consenso brasileiro de atenção farmacêutica.* Brasília: Organização Pan-Americana de Saúde; 2002. 24 p.
10. 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.
11. Huri HZ, Wee HF. Drug related problems in type 2 diabetes patients with hypertension: a cross-sectional retrospective study. *BMC Endocrine Disorders.* 2013 Jan 7;13:2.
12. Gastelurrutia P, Benrimoj SI, Espejo J, Tuneu L, Manges 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.

13. Manley HJ, Cannella CA, Bailie GR, St Peter WL. Medication-related problems in ambulatory hemodialysis patients: a pooled analysis. *Am J Kidney Dis*. 2005 Oct;46(4):669-80.
14. 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. *JMCP*. 2018;24(2):173-81.
15. 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 Sep;26(9):2852-59
16. 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 Aug;72(3):247-59.
17. Alcalde PR, Kirsztajn GM. Gastos do Sistema Único de Saúde brasileiro com doença renal crônica. *J Bras Nefrol*. 2018;40(2):122-129.
18. Marquito AB, Pinheiro HS, De Paula RB. Adaptação transcultural do instrumento PAIR: Pharmacotherapy Assessment in Chronic Renal Disease para aplicação no Brasil. *Ciênc Saúde Coletiva*. [Internet]. [cited 2019 May 18]. Available from: <http://www.cienciaesaudecoletiva.com.br/artigos/adaptacao-transcultural-do-instrumento-pair-pharmacotherapy-assessment-in-chronic-renal-disease-para-aplicacao-no-brasil/17143>.
19. Raymond CB, Wazny LD, Sood AR. Standards of Clinical Practice for Renal Pharmacists. *Can J Hosp Pharm*. 2013;66(6):369-74.
20. 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;22(6):656-62.

21. 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;70(10):861-9.
22. Grabe DW, Cardone KE. *Altered pharmacology and pill burden in older adults: A balancing act.* In: Misra M. *Dialysis in older adults: A Clinical Handbook.* New York: Springer, 2016. p. 123-46.
23. Joosten H, Drion I, Boogerd KJ, van der Pijl EV, Slingerland RJ, Slaets JPJ, et al. Optimising drug prescribing and dispensing in subjects at risk for drug errors due to renal impairment: improving drug safety in primary healthcare by low eGFR alerts. *BMJ Open.* 2013 Jan 24;3(1).
24. 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. Available from: https://www.rand.org/pubs/monograph_reports/MR1269.html.
25. Souza AC, Alexandre NMC, Guirardello, EB. Propriedades psicométricas na avaliação de instrumentos: avaliação da confiabilidade e da validade. *Epidemiol Serv Saúde.* 2017 Sept 26(3), 649-659.
26. Gorestein C, Wang Y. *O uso de escalas de avaliação de sintomas psiquiátricos.* In: Malloy-Diniz LF, Mattos P, Abreu N, Fuentes D. *Neuropsicologia: Aplicações clínicas.* Porto Alegre: Artmed; 2016. p. 91-103.
27. Terwee CB, Bot SD, de 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.
28. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics.* 1977;33(1):159-74.

29. 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.
30. Allenet 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;28(4):181-188.
31. 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 Aug;23(4):860-865.
32. 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 Feb;46(2):72-83.

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 | % |
| 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 |
| Estágio da DRC | | |
| 1 | 1 | 1 |
| 2 | 6 | 6 |
| 3a | 17 | 17 |
| 3b | 38 | 38 |
| 4 | 32 | 32 |
| 5 | 6 | 6 |
| IMC segundo WHO | | |
| Baixo Peso | 0 | 0 |
| Eutrofia | 21 | 21 |
| Sobrepeso | 29 | 29 |
| Obesidade | 48 | 48 |
| Sem dados | 2 | 2 |

(continuação)

| CARACTERÍSTICAS | PACIENTES | |
|--|-----------|----|
| | N | % |
| Doença de Base | | |
| Nefropatia hipertensiva | 23 | 23 |
| Nefropatia diabética | 23 | 23 |
| Nefropatia por anti-inflamatórios não esteroides | 2 | 2 |
| Indeterminada | 55 | 55 |
| Comorbidades | | |
| <i>Diabetes mellitus</i> | 59 | 59 |
| Hipertensão arterial | 96 | 96 |
| Infarto Agudo Miocárdio | 9 | 9 |
| Acidente Vascular Cerebral | 8 | 8 |
| Comorbidades/ paciente | | |
| 1 | 22 | 22 |
| 2 | 40 | 40 |
| 3 | 28 | 28 |
| 4 ou mais | 10 | 10 |

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

Tabela 2 - Prevalência de PRMs baseada na avaliação da farmacoterapia consensual de 100 renais crônicos em tratamento conservador com o PAIR. Juiz de Fora, 2018 (n= 126 PRMs).

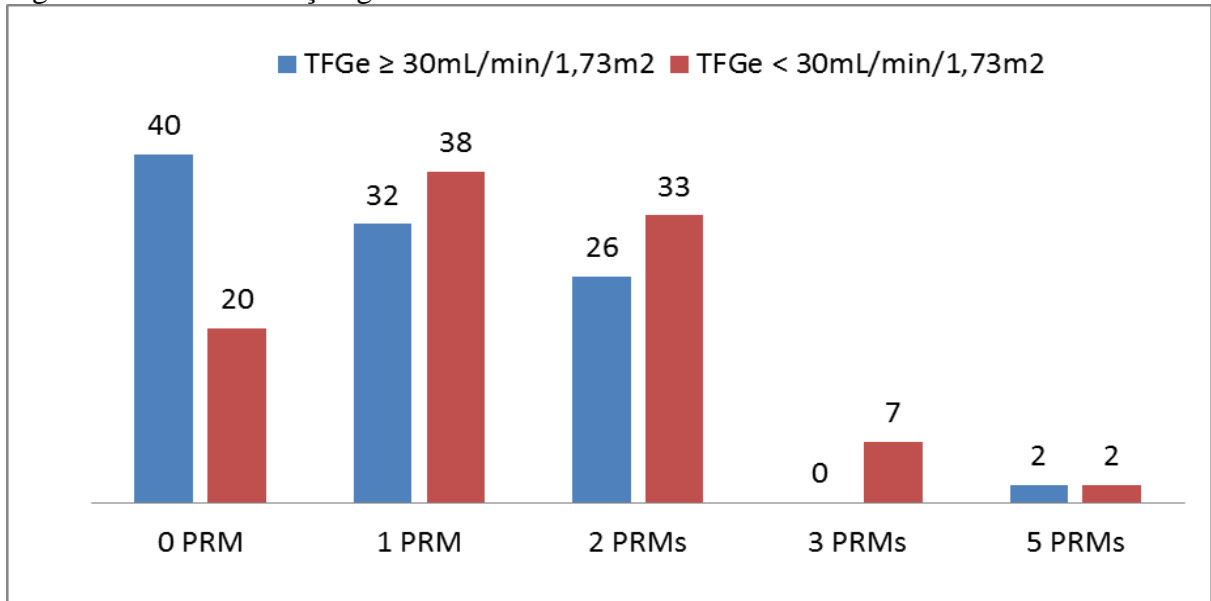
| Problema Relacionado com o Medicamento | Frequencia (%) |
|---|------------------|
| Uso inadequado (dose inapropriada ou medicamento contraindicado) | 42 (33,3) |
| Anti-inflamatório não esteroidal (PRM 1) | 16 |
| Nitrofurantoína (PRM 8) | 2 |
| Betabloqueador (PRM 14) | 2 |
| Fenofibrato. (PRM 15) | 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 sulfoniluréia | 1 (0,8) |
| Hipoglicemia após tomar glibenclamida (PRM 25) | 1 |
| Interação e medicamento tomado inadequadamente | 43 (34,1) |
| Vitamina D (calcitriol ou alfacalcidol) (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 |

Tabela 3 – Confiabilidade entre avaliadores e teste-reteste do instrumento PAIR.

| Problema Relacionado com o Medicamento | Confiabilidade entre avaliadores (n=100) κ^* | Confiabilidade teste-reteste (n=30) κ^* |
|---|---|--|
| Uso inadequado (dose inapropriada ou medicamento contraindicado) | | |
| Nitrofurantoína (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 |

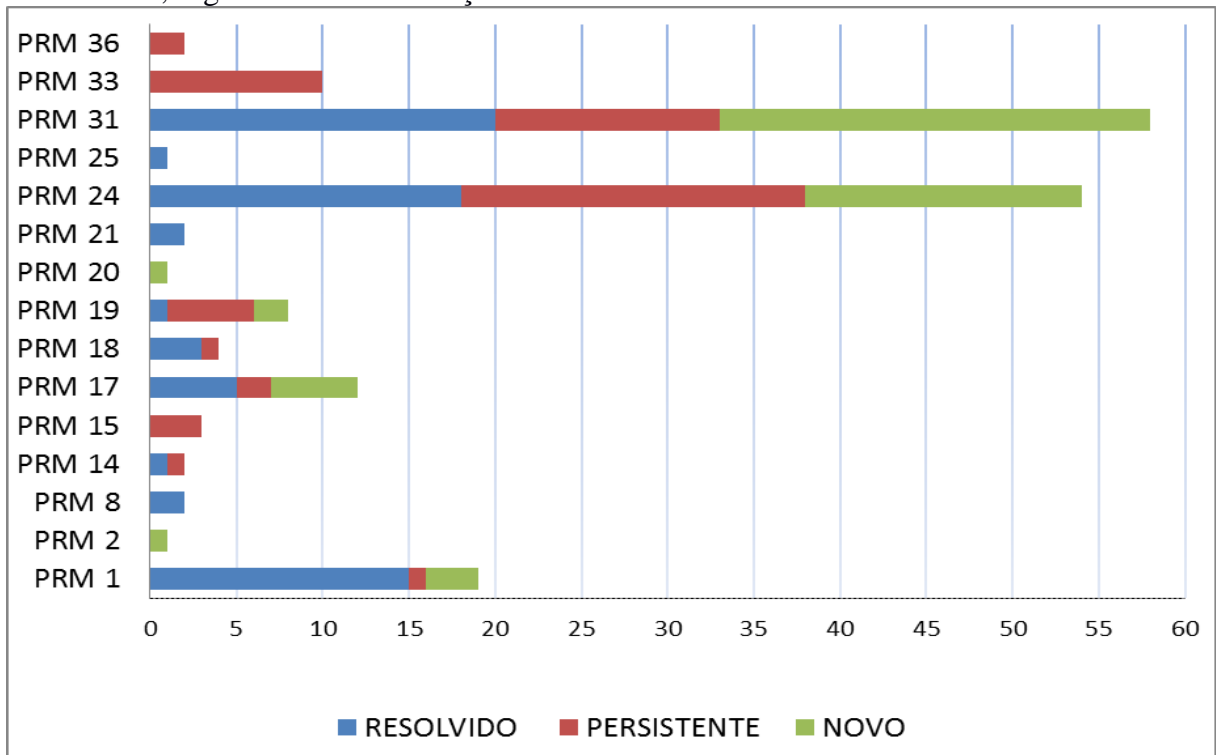
*coeficiente *kappa* de Cohen.

Figura 1 – Distribuição, em percentual, do número de PRMs identificados por paciente, segundo a taxa de filtração glomerular estimada.



*Teste qui-quadrado, p=0,05.

Figura 2 - Distribuição dos PRMs identificados durante o acompanhamento do paciente no ambulatório, segundo sua classificação.



Créditos: Marquito, AB.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo teve como objetivo adaptar transculturalmente e validar o instrumento PAIR para aplicação em renais crônicos no Brasil.

Alguns ajustes foram realizados durante as etapas de tradução e adaptação transcultural e assim, foi obtida a versão brasileira do PAIR, composta por 44 PRMs. A versão final do instrumento foi utilizada com facilidade pelos avaliadores, uma vez que demandou tempo médio total de 9,8 minutos de aplicação por prontuário. Segundo relatos dos avaliadores envolvidos na pesquisa, a prática facilitou a coleta da informação e diminuiu o tempo de aplicação do instrumento ao longo das análises de prontuário. Além disso, nesse trabalho foi possível demonstrar a confiabilidade e a validade conceitual do instrumento na detecção de PRMs em indivíduos com DRC em tratamento conservador e em acompanhamento ambulatorial. No entanto, a responsividade à intervenção farmacêutica não foi demonstrada, devido à característica retrospectiva do estudo.

Ainda com relação aos resultados obtidos, o número de PRMs foi maior em renais crônicos com maior número de medicamentos e naqueles indivíduos com função renal menor que 30 ml/ min/ 1,73m². Porém, não houve relação entre PRMs e progressão da DRC. Considerando o intervalo de 6 meses entre as consultas avaliadas nesse trabalho, a TFGe média persistiu entre os períodos pré e pós-intervenção. Ressaltando que, este resultado refere-se a um dos objetivos do trabalho, porém, não foi descrito nos artigos anexados.

É preciso considerar as limitações desse trabalho que foram atribuídas, principalmente, ao desenho do estudo (retrospectivo), ao período de avaliação (intervalo de 6 meses entre as consultas considerado curto); ao local da pesquisa (serviço não contemplou a avaliação de todos os parâmetros contidos no instrumento). Contudo, essas limitações não inviabilizam a utilização do instrumento no Brasil e reforçam a necessidade de continuidade da pesquisa em outros centros prospectivamente.

Espera-se assim, que este trabalho incentive a implantação do cuidado farmacêutico em serviços de nefrologia, difundindo a incorporação e a utilização de ferramentas de suporte, como o PAIR, para avaliação da farmacoterapia de renais crônicos. Além disso, que incentive a integração da equipe multiprofissional de

saúde na assistência desse paciente.

Nesse cenário, também como perspectiva de novos projetos, recomenda-se a produção de material educativo, de plataformas de cursos via *web* e de debates direcionados aos farmacêuticos em nefrologia. O intuito dessa proposta é uniformizar condutas diante do instrumento PAIR através de treinamentos, difundir o trabalho dos farmacêuticos envolvidos nessa área, bem como, atualizar conhecimentos em diretrizes clínicas específicas.

Dessa forma, a prática assistencial sistematizada, com a utilização do PAIR e com condutas baseadas em evidências, poderá contribuir para a segurança e a efetividade do tratamento, beneficiando cada vez mais indivíduos com DRC.

8 REFERÊNCIAS

ADUSUMILLI P. K.; ADEPU R. Drugs related problems: an over view of various classification systems. **Asian J Pharm Clin Res**, v. 7, n. 4, 2014.

AIZENSTEIN, M.L.; TOMASSI, M. H. Problemas relacionados a medicamentos; reações adversas a medicamentos e erros de medicação: a necessidade de uma padronização nas definições e classificações. **Rev Ciênc Farm Básica Apl**, v. 32, n. 2, p. 169-173, 2011.

AL-AHMAD, A. et al. Reduced kidney function and anemia as risk factors for mortality in patients with left ventricular dysfunction. **J Am Coll Cardiol**, v.38, n.4, p. 955-962, 2001.

ALONSO, A. et al. Chronic Kidney Disease Is Associated With the Incidence of Atrial Fibrillation: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. **Circulation**, v. 123, n. 25, p. 2946-2953, 2011.

AL RAIISI, F. et al. Clinical pharmacy practice in the care of Chronic Kidney Disease patients: a systematic review. **Int J Clin Pharm**. Disponível em: <<https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs11096-019-00816-4.pdf>>. Acesso em: 19 mai. 2019.

ANAWEKAR, N. S. et al. Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. **N Engl J Med**, v. 351, n. 13, p.1285-1295. 2004.

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

ANDREAZZA, R. S. et al. Causes of drug-related problems in the emergency room of a hospital in southern Brazil. **Gaceta Sanitaria**, [S.l.], v. 25, n. 6, p. 501- 506, 2011.

BAILIE, G. R. et al. Patterns of medication use in the RRI-CKD study: focus on medications with cardiovascular effects. **Nephrol Dial Transplant**, v. 20, n. 6, p. 1110-1115, 2005.

BASGER, B. J.; MOLES, R. J.; CHEN, T. F. Application of drug-related problem (DRP) classification systems: a review of the literature. **Eur J Clin Pharmacol**, 70:799–815, 2014.

BASTOS, M. G. et al. Doença Renal Crônica: Problemas e Soluções. **J Bras de Nefrol**, v. 26, n. 4, p. 202-215, 2004.

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

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

BEATON, D. E. et al. Guidelines for the Process of Cross-Cultural Adaptation of Self-Report Measures. **SPINE**, v. 25, n. 24, 3186-3191, 2000.

BEATON, D. E. et al. **Recommendations for the cross-cultural adaptation of health status measures**. New York: American Academy of Orthopaedic Surgeons; 2002. Disponível em: <https://cadeq.files.wordpress.com/2012/01/beaton_et_al.pdf>. Acesso em: 21 jun. 2018.

BEN, A. J.; NEUMANN, C. R.; MENGUE, S. S. Teste de Morisky-Green e Brief Medication Questionnaire para avaliar adesão a medicamentos. **Rev Saúde Pública**. 2011. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rsp/2012nahead/3357.pdf>>. Acesso em 18 dez. 2018.

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

BJÖRKMAN, I. K.; SANNER, M. A.; BERNSTEN; C. B. Comparing 4 classification systems for drug-related problems: processes and functions. **Res Social Adm Pharm**, v. 4, n. 4, p. 320-31, 2008.

BOER, I. H. et al. Temporal Trends in the Prevalence of Diabetic Kidney Disease in the United States. **JAMA**, v. 305, n. 24, p. 2532-2539, 2011.

BRASIL. Lei nº 13.021, de 8 de agosto de 2014 . **Dispõe sobre o exercício e a fiscalização das atividades farmacêuticas**. Brasília, DF, ago 2014. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2011-2014/2014/Lei/L13021.htm>. Acesso em 18 dez. 2018.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS. DEPARTAMENTO DE ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA E INSUMOS ESTRATÉGICOS. **Cuidado farmacêutico na atenção básica**. Caderno 1: Serviços farmacêuticos na atenção básica à saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2014a. 108 p.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS. DEPARTAMENTO DE ASSISTÊNCIA

FARMACÊUTICA E INSUMOS ESTRATÉGICOS. **Cuidado farmacêutico na atenção básica**. Caderno 2: Capacitação para implantação dos serviços de clínica farmacêutica. Brasília: Ministério da Saúde, 2014b. 308 p.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS. DEPARTAMENTO DE ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA E INSUMOS ESTRATÉGICOS. **Cuidado farmacêutico na atenção básica**. Caderno 3: Planejamento e implantação de serviços de cuidado farmacêutico na Atenção Básica à Saúde: a experiência de Curitiba. Brasília: Ministério da Saúde, 2014c. 120 p.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS. DEPARTAMENTO DE ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA E INSUMOS ESTRATÉGICOS. **Cuidado farmacêutico na atenção básica**. Caderno 4: Resultados do projeto de implantação do cuidado farmacêutico no Município de Curitiba . Brasília: Ministério da Saúde, 2015. 100 p.

BULLINGER, M. et al. Translating health status questionnaires and evaluating their quality: the IQOLA approach. **J Clin Epidemiol**; v. 51, p. 913–23, 1998.

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

CANZIANI, M. E. F.; SILVA, R. L.; PECOITS FILHO, R. Indicações da hemodiálise e precauções no tratamento do paciente diabético. In: **Posicionamento Oficial Tripartite nº 01/2016 SBD/ SBE/ SBN** – Prevenção, Diagnóstico e conduta Terapêutica na Doença Renal do Diabetes. Disponível em: <<http://sbn.org.br/posicionamento-doenca-renal-do-diabetes/>>. Acesso em: 09 dez. 2017.

CARDONE, K. E. et al. Medication-related problems in CKP. **Advances in Chronic Kidney Disease**, v. 17, n. 5, p. 404-412, set. 2010.

CIPOLLE, R. J.; STRAND, L. M.; MORLEY, P. C. **Pharmaceutical care practice: The patient's centered approach to medication management**. 3 ed. New York: McGraw Hill, 2012. 697 p.

CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA. CFF. **Serviços Farmacêuticos diretamente destinados ao paciente, à família e à comunidade**: contextualização e arcabouço conceitual. Brasília: Conselho Federal de Farmácia, 2016. 200 p.

CONDÉ, S. A. L. et al. Cognitive decline, depression and quality of life in patients at different stages of chronic kidney disease. **J Bras Nefrol**, v. 32, n. 3, p. 241-247, 2010.

CORESH, J. et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. **JAMA**, v. 298, p. 2038-2047, 2007.

CORRER, C. J.; NOBLAT, L. A. C. B.; CASTRO, M. S. **Gestão da Assistência Farmacêutica: Especialização a distância**. Florianópolis: Universidade Federal de Santa Catarina, 2011. 49 p.

CORRER, C. J.; OTUKI, M. F.; SOLER, O. Assistência farmacêutica integrada ao processo de cuidado em saúde: gestão clínica do medicamento. **Rev Pan-Amaz Saude**, v. 2, n. 3, p. 41-49, set. 2011.

CUSTÓDIO, M. R. et al. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para o tratamento do hiperparatireoidismo secundário em pacientes com doença renal crônica. **J Bras Nefrol**, v. 35, n. 4, p. 308-322, 2013.

DESROCHERS, J. 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**, v. 58, n. 4, p. 527-535, 2011.

DIRETRIZ BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO ARTERIAL VII. **Arq Bras Cardiol**, v. 107, n 3, Supl 3, Setembro 2016.

ECKARDT, K. et al. Definition and Classification of CKD: The debate should be about patient prognosis—A position statement from KDOQI and KDIGO. **Am J Kidney Dis**, v. 53, n. 6, p. 915-920, 2009.

EL MORABET, N. et al. Prevalence and Preventability of Drug-Related Hospital Readmissions: A Systematic Review. **J Am Geriatr Soc**, v. 66, n. 3, p. 602-608, 2018.

FERNÁNDEZ-LLIMÓS, F. et al. Evolución del concepto de problemas relacionados con los medicamentos: resultados como el centro de un nuevo paradigma. **Seguim Farmacoter**, v. 3, n.4, p. 167-188, 2005.

FERNÁNDEZ-LLIMÓS, F. et al. Morbidity and Mortality Associated with Pharmacotherapy. Evolution and Current Concept of Drug-Related Problems. **Current Pharmaceutical Design**, v. 10, p. 3947-3967, 2004.

FERREIRA, L.; NEVES A. N.; CAMPANA, M. B.; TAVARES, M. C. G. C. F. Guia da AAOS/IWH: sugestões para adaptação transcultural de escalas. **Aval. Psicol**, v. 13, n. 3, p. 457-461, 2014.

FITCH, K. et al. **The RAND/UCLA Appropriateness Method User's Manual**. Santa Monica, CA: Rand Corp; 2001.

FOSTER, M. C. et al. Relations of measures of endothelial function and kidney disease: the Framingham Heart Study. **Am J Kidney Dis**, v. 52, n. 5, p. 859-67, 2008.

GORESTEIN, C.; WANG, Y. O uso de escalas de avaliação de sintomas psiquiátricos. In: Malloy-Diniz LF, Mattos P, Abreu N, Fuentes D. **Neuropsicologia: Aplicações clínicas**. Porto Alegre: Artmed; 2016. p. 91-103.

GOUVEIA, D.S.E.S. et al. Análise do impacto econômico entre as modalidades de terapia renal substitutiva. **J Bras Nefrol**, v. 39, n. 2, p. 162-171, 2017.

GUILLEMIN, F.; BOMBARDIER, C.; BEATON, D. Cross-cultural adaptation of health-related quality of life measures: literature review and proposed guidelines. **Journal of Clinical Epidemiology**, Oxford, v. 46, n. 12, p.1417-1432, Dec 1993.

GULLO, A. B. M. et al. **Diretrizes Clínicas para o Cuidado ao paciente com Doença Renal Crônica – DRC no Sistema Único de Saúde/ Ministério da Saúde**. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 37 p.

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

HERDMAN, M.; FOX-RUSHBY, J.; BADIA, X. Equivalence and the translation and adaptation of health-related quality of life questionnaires. **Qual Life Res**, v. 6, p. 237-47, 1997.

HERMANS, M. M. et al. Albuminuria, but not estimated glomerular filtration rate, is associated with maladaptive arterial remodeling: the Hoorn Study. **J Hypertens**, v. 26, n. 4, p. 791-797, 2008.

HERNÁNDEZ, D. S.; CASTRO, M. M. S.; DÁDER, M. J. F. **Método Dáder**. Manual de Seguimento Farmacoterapêutico. 3 ed (Versão em português do Brasil). Granada: GIAF-UGR, 2011. 128 p.

INDA FILHO, A. J.; MELAMED, M. L. Vitamina D e doença renal. O que nós sabemos e o que nós não sabemos. **J Bras Nefrol**, v. 35, p.323–331, 2013.

IVAMA, A. M. et al. **Proposta – Consenso Brasileiro de Atenção Farmacêutica**. Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde, 2002. 24 p.

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

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

KIDNEY DISEASE: IMPROVING GLOBAL OUTCOMES (KDIGO) CKD Work Group. (Jan 2013). KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. **Kidney Int Suppl.** v. 3, n. 1, p. 1-150, 2013.

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

KIRSZTAJN, G. M. et al. Leitura rápida do KDIGO 2012: Diretrizes para avaliação e manuseio da doença renal crônica na prática clínica. **J Bras Nefrol**, v. 36, n. 1, p. 63-73, 2014.

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

LANDIS, J. R.; KOCH, G. G. The measurement of observer agreement for categorical data. **Biometrics**, v. 33, n. 1, p. 159-74, 1977.

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

LEVEY, A. S. et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). **Kidney International**, v. 67, n. 6, p. 2089-100, 2005.

LEVEY, A. S. et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. **Kidney International**, n. 80, p. 17–28, 2011.

MAGALHÃES, A. R.; FERREIRA, A. V.; MENDES, J. E. Uso da metformina ajustada à função renal – Uma revisão baseada na evidência. **Rev Port Endocrinol Diabetes Metab**, v.10, n.2, p.182–185, 2015.

MANLEY, H. J. et al. Medication-related problems in ambulatory hemodialysis patients: a pooled analysis. **Am J Kidney Dis**, v. 46, p. 669–680, 2005.

MARQUITO, A. B. et al. Interações medicamentosas potenciais em pacientes com doença renal crônica. **J Bras Nefrol**. v. 36, n. 1, p. 26-34, 2014.

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

MASON, N. A. Polypharmacy and medication-related complications in the chronic kidney disease patient. **Curr Opin Nephrol Hypertens**, v. 20, n.5, p. 492-7, 2011.

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

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

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

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Portaria SAS/MS nº 365 de 15 de fevereiro de 2017**. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas: Anemia na doença renal crônica – alfaepoetina. Disponível em: <<http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/marco/19/Portaria-SAS-365--PDCT--Anemia-na-DRC-15-02-2017-anexo-retificado.pdf>>. Acesso em 10 jun. 2018.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE. DEPARTAMENTO DE ATENÇÃO BÁSICA. **Práticas farmacêuticas no Núcleo de Apoio à Saúde da Família (Nasf)**. Brasília: Ministério da Saúde; 2017b.

MURPHY, D. et al. Trends in prevalence of chronic kidney disease in the United States. **Ann Intern Med**, v. 165, n. 7, p. 473–481, 2016.

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

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

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

NUNES, G. Fármacos e Rim. In: Fuchs FD, Wannmacher L, eds. **Farmacologia**

Clinica: Fundamentos da Terapêutica Racional. 4. ed. Rio de Janeiro: GEN/Guanabara Koogan; 2010.

PHARMACEUTICAL CARE NETWORK EUROPE (PCNE). **Classification for Drug related problems** (revised 14-01-2010vm) V6.2. Disponível em: <http://www.pcne.org/upload/files/11_PCNE_classification_V6-2.pdf>. Acesso em 28 mar 2015.

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

QUINTANA-BÁRCENA, P. et al. 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. **JMCP**, v. 24, n. 2, p. 173-181, 2018.

RAMALHO DE OLIVEIRA, D. **Atenção Farmacêutica: da filosofia ao gerenciamento da terapia medicamentosa**. 1 ed. São Paulo: RCN Editora; 2011. 344p.

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

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

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

SALGADO, T.M. et al. Assessing the implementability of clinical pharmacist interventions in patients with chronic kidney disease: an analysis of systematic reviews. **Ann Pharmacother**, v. 47, n. 11, p. 1498-506, 2013.

SALGADO, T.M. et al. Pharmacists' interventions in the management of patients with chronic kidney disease: a systematic review. **Nephrol Dial Transplant**, v. 27, n. 1, p. 276-292, 2012.

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

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

SENGUL, E. et al. Effect of Spironolactone on Urinary Protein Excretion in Patients with Chronic Kidney Disease. **Renal Failure**, v. 31, p. 928–932, 2009.

SOUZA, A. C.; ALEXANDRE, N. M. C.; GUIRARDELLO, E. B. Propriedades psicométricas na avaliação de instrumentos: avaliação da confiabilidade e da validade. **Epidemiol Serv Saúde**, v. 26, n. 3, p. 649-659, 2017.

SOUZA, T. T. et al. Morbidade e mortalidade relacionadas a medicamentos no Brasil: revisão sistemática de estudos observacionais. **Rev Ciênc Farm Básica Apl**, v. 35, n. 4, p. 519-532, 2014.

STEMER, G.; LEMMENS-GRUBER, R. Clinical pharmacy activities in chronic kidney disease and end-stage renal disease patients: a systematic literature review. **BMC Nephrol**, v. 12, n. 35, 2011.

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

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

ST. PETER, W. L. et al. Chronic Kidney Disease: Issues and Establishing Programs and Clinics for Improved Patient Outcomes. **Am J Kidney Dis**, v. 41, n. 5, p. 903-924, 2003.

STRAND, L. M.; MORLEY, P. C.; CIPOLLE, R. J., RAMSEY, R.; LAMSAM, G. D. Drug-related problems: their structure and function. **Am J Hosp Pharm**, v. 24, n. 11, p. 1093-7, 1990.

STRIPPOLI, G. F. et al. Effects of statins in patients with chronic kidney disease: meta-analysis and meta-regression of randomised controlled trials. **Br Med J**, v. 336, n. 7645, p. 645–651, 2008.

TERWEE, C. B. et al. Quality criteria were proposed for measurement properties of health status questionnaires. **J Clin Epidemiol**, v. 60, n. 1, p. 34-42, 2007.

THOMÉ, F. S. et al. Inquérito Brasileiro de Diálise Crônica 2017. **J. Bras. Nefrol.**, São Paulo, 2019. Disponível em: <www.scielo.br/pdf/jbn/2019nahead/pt_2175-8239-jbn-2018-0178.pdf>. Acesso em 12 mai. 2019.

TONELLI, M. et al. Chronic Kidney Disease and Mortality Risk: A Systematic Review. **J Am Soc Nephrol**, v. 17, p. 2034–2047, 2006.

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

TSIMIHODIMOS; V.; MITROGIANNI, Z.; ELISAF, M. Dyslipidemia Associated with Chronic Kidney Disease. **Open Cardiovasc Med J**, v. 5, p. 41-48, 2011.

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

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

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

WESTERLUND, T. et al. A retrospective analysis of drug-related problems documented in a national database. **Int J Clin Pharm**, v. 35, p. 202–209, 2013.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. 2019. **Guidelines for ATC classification and DDD assignment**. Disponível em:
<https://www.whooc.no/filearchive/publications/2019_guidelines_web.pdf>. Acesso em 09 abr. 2019.

APÊNDICES E ANEXOS

APÊNDICE 1 – TABELAS COM RESULTADOS DETALHADOS, COMPLEMENTARES À PESQUISA

PERFIL FARMACOTERAPÊUTICO

Tabela 1 - Classe de medicamentos mais prescrita, pelo Código ATC*. Juiz de Fora, 2018 (n= 1.483 medicamentos / 200 prescrições).

| CÓDIGO | GRUPO | FREQUENCIA | PERCENTUAL |
|----------|---|------------|------------|
| A | Trato alimentar e metabolismo | 355 | 23,94 |
| B | Sangue e órgãos hematopoiéticos | 167 | 11,26 |
| C | Sistema cardiovascular | 848 | 57,18 |
| D | Dermatológicos | 0 | 0 |
| G | Sistema genito-urinário e hormônios sexuais | 2 | 0,13 |
| H | Preparações sistêmicas hormonais, excluindo hormônios sexuais e insulinas | 21 | 1,42 |
| J | Anti-infectivos para uso sistêmico | 8 | 0,54 |
| L | Agentes antineoplásicos e imunomoduladores | 0 | 0 |
| M | Sistema músculo-esquelético | 33 | 2,23 |
| N | Sistema nervoso | 49 | 3,30 |
| P | Produtos antiparasitários, inseticidas e repelentes | 0 | 0 |
| R | Sistema respiratório | 0 | 0 |
| S | Órgãos sensoriais | 0 | 0 |
| V | Vários | 0 | 0 |

*Classificação Anatômica Terapêutica Química (ATC) recomendada pela Organização Mundial de Saúde para estudos de utilização de medicamentos. Nesse sistema de classificação, as substâncias ativas são divididas em diferentes grupos e subgrupos, em cinco níveis, de acordo com o órgão ou sistema em que atuam e suas propriedades terapêuticas, farmacológicas e químicas (WHO, 2019).

Tabela 2 – Distribuição dos princípios ativos identificados nas prescrições de renais crônicos em tratamento conservador atendidos em ambulatório de nefrologia, nos períodos pré e pós-intervenção. Juiz de Fora, 2018.

| PERÍODO PRÉ-INTERVENÇÃO | | | | PERÍODO PÓS-INTERVENÇÃO | | | | TOTAL PERÍODOS PRÉ E PÓS-INTERVENÇÃO | | | |
|-------------------------|---------|-------|--------|-------------------------|---------|-------|--------|--------------------------------------|---------|--------|--------|
| PRINCÍPIO ATIVO | CODIGO | FREQ. | % | PRINCÍPIO ATIVO | CODIGO | FREQ. | % | PRINCÍPIO ATIVO | CODIGO | FREQ. | % |
| n=85 | ATC | n=702 | n=100* | n=92 | ATC | n=781 | n=100* | n=100 | ATC | n=1483 | n=200* |
| losartana potássica | C09CA01 | 70 | 70,0 | losartana potássica | C09CA01 | 71 | 71,0 | losartana potássica | C09CA01 | 141 | 70,5 |
| sinvastatina | C10AA01 | 62 | 62,0 | furosemida | C03CA01 | 64 | 64,0 | sinvastatina | C10AA01 | 124 | 62,0 |
| furosemida | C03CA01 | 56 | 56,0 | sinvastatina | C10AA01 | 62 | 62,0 | furosemida | C03CA01 | 120 | 60,0 |
| ácido acetilsalicílico | B01AC06 | 51 | 51,0 | ácido acetilsalicílico | B01AC06 | 55 | 55,0 | ácido acetilsalicílico | B01AC06 | 106 | 53,0 |
| metformina, cloridrato | A10BA02 | 31 | 31,0 | anlodipino, besilato | C08CA01 | 38 | 38,0 | anlodipino, besilato | C08CA01 | 68 | 34,0 |
| anlodipino, besilato | C08CA01 | 30 | 30,0 | omeprazol sódico | A02BC01 | 32 | 32,0 | omeprazol sódico | A02BC01 | 60 | 30,0 |
| omeprazol sódico | A02BC01 | 28 | 28,0 | insulina humana NPH | A10AC01 | 32 | 32,0 | insulina humana NPH | A10AC01 | 59 | 29,5 |
| insulina humana NPH | A10AC01 | 27 | 27,0 | colecalfiferol (D3) | A11CC05 | 30 | 30,0 | metformina, cloridrato | A10BA02 | 59 | 29,5 |
| atenolol | C07AB03 | 26 | 26,0 | metformina, cloridrato | A10BA02 | 28 | 28,0 | atenolol | C07AB03 | 54 | 27,0 |
| insulina humana R | A10AB01 | 20 | 20,0 | atenolol | C07AB03 | 28 | 28,0 | colecalfiferol (D3) | A11CC05 | 47 | 23,5 |
| hidroclorotiazida | C03AA03 | 20 | 20,0 | carvedilol | C07AG02 | 24 | 24,0 | carvedilol | C07AG02 | 43 | 21,5 |
| carvedilol | C07AG02 | 19 | 19,0 | insulina humana R | A10AB01 | 19 | 19,0 | insulina humana R | A10AB01 | 39 | 19,5 |
| colecalfiferol (D3) | A11CC05 | 17 | 17,0 | hidroclorotiazida | C03AA03 | 17 | 17,0 | hidroclorotiazida | C03AA03 | 37 | 18,5 |
| espironolactona | C03DA01 | 16 | 16,0 | espironolactona | C03DA01 | 17 | 17,0 | espironolactona | C03DA01 | 33 | 16,5 |
| glibenclamida | A10BB01 | 13 | 13,0 | enalapril, maleato | C09AA02 | 14 | 14,0 | enalapril, maleato | C09AA02 | 25 | 12,5 |
| nifedipino | C08CA05 | 13 | 13,0 | nifedipino | C08CA05 | 11 | 11,0 | nifedipino | C08CA05 | 24 | 12,0 |
| enalapril, maleato | C09AA02 | 11 | 11,0 | alopurinol | M04AA01 | 11 | 11,0 | glibenclamida | A10BB01 | 22 | 11,0 |
| gliclazida | A10BB09 | 10 | 10,0 | gliclazida | A10BB09 | 10 | 10,0 | gliclazida | A10BB09 | 20 | 10,0 |
| cilostazol | B01AC23 | 8 | 8,0 | hidralazina, cloridrato | C02DB02 | 10 | 10,0 | alopurinol | M04AA01 | 19 | 9,5 |
| metildopa | C02AB01 | 8 | 8,0 | glibenclamida | A10BB01 | 9 | 9,0 | hidralazina, cloridrato | C02DB02 | 16 | 8,0 |
| propranolol, cloridrato | C07AA05 | 8 | 8,0 | levotiroxina sódica | H03AA01 | 9 | 9,0 | levotiroxina sódica | H03AA01 | 16 | 8,0 |
| alopurinol | M04AA01 | 8 | 8,0 | tiamina (B1) | A11DA01 | 7 | 7,0 | cilostazol | B01AC23 | 14 | 7,0 |
| levotiroxina sódica | H03AA01 | 7 | 7,0 | sulfato ferroso | B03AA07 | 7 | 7,0 | propranolol, cloridrato | C07AA05 | 14 | 7,0 |
| varfarina sódica | B01AA03 | 6 | 6,0 | amiodarona | C01BD01 | 7 | 7,0 | amiodarona | C01BD01 | 13 | 6,5 |
| amiodarona | C01BD01 | 6 | 6,0 | atorvastatina cálcica | C10AA05 | 7 | 7,0 | metildopa | C02AB01 | 13 | 6,5 |
| hidralazina, cloridrato | C02DB02 | 6 | 6,0 | varfarina sódica | B01AA03 | 6 | 6,0 | atorvastatina cálcica | C10AA05 | 13 | 6,5 |

(continuação)

| PERÍODO PRÉ-INTERVENÇÃO | | | | PERÍODO PÓS-INTERVENÇÃO | | | | TOTAL PERÍODOS PRÉ E PÓS-INTERVENÇÃO | | | |
|---|---------------|----------------|-------------|----------------------------|---------------|----------------|-------------|--------------------------------------|---------------|-----------------|-------------|
| PRINCÍPIO ATIVO n=85 | CODIGO ATC | FREQ. n=702 | % n=100* | PRINCÍPIO ATIVO n=92 | CODIGO ATC | FREQ. n=781 | % n=100* | PRINCÍPIO ATIVO n=100 | CODIGO ATC | FREQ. n=1483 | % n=200* |
| atorvastatina cálcica | C10AA05 | 6 | 6,0 | cilostazol | B01AC23 | 6 | 6,0 | varfarina sódica | B01AA03 | 12 | 6,0 |
| ciprofibrato | C10AB08 | 6 | 6,0 | ferripolimaltose | B03AD04 | 6 | 6,0 | sulfato ferroso | B03AA07 | 11 | 5,5 |
| clonidina, cloridrato | C02AC01 | 5 | 5,0 | clonidina, cloridrato | C02AC01 | 6 | 6,0 | clonidina, cloridrato | C02AC01 | 11 | 5,5 |
| ranitidina, cloridrato | A02BA02 | 4 | 4,0 | propranolol, cloridrato | C07AA05 | 6 | 6,0 | tiamina (B1) | A11DA01 | 10 | 5,0 |
| clopidogrel, bissulfato | B01AC04 | 4 | 4,0 | ciclobenzaprina | M03BX08 | 6 | 6,0 | ciprofibrato | C10AB08 | 10 | 5,0 |
| sulfato ferroso | B03AA07 | 4 | 4,0 | propratilnitrato | C01DA07 | 5 | 5,0 | rosuvastatina, cálcica | C10AA07 | 9 | 4,5 |
| captopril | C09AA01 | 4 | 4,0 | metildopa | C02AB01 | 5 | 5,0 | ciclobenzaprina | M03BX08 | 9 | 4,5 |
| rosuvastatina, cálcica | C10AA07 | 4 | 4,0 | doxazosina | C02CA04 | 5 | 5,0 | clopidogrel, bissulfato | B01AC04 | 8 | 4,0 |
| risperidona | N05AX08 | 4 | 4,0 | metoprolol | C07AB02 | 5 | 5,0 | propratilnitrato | C01DA07 | 8 | 4,0 |
| carbonato de cálcio + colecalfiferol | A11CC05 | 3 | 3,0 | rosuvastatina, cálcica | C10AA07 | 5 | 5,0 | metoprolol | C07AB02 | 8 | 4,0 |
| tiamina (B1) | A11DA01 | 3 | 3,0 | clopidogrel, bissulfato | B01AC04 | 4 | 4,0 | doxazosina | C02CA04 | 7 | 3,5 |
| propratilnitrato | C01DA07 | 3 | 3,0 | bicarbonato de sódio | B05CB04 | 4 | 4,0 | captopril | C09AA01 | 7 | 3,5 |
| mononitrato de isossorbida | C01DA14 | 3 | 3,0 | ciprofibrato | C10AB08 | 4 | 4,0 | dipirona/ metamizol | N02BB02 | 7 | 3,5 |
| clortalidona | C03BA04 | 3 | 3,0 | dipirona/ metamizol | N02BB02 | 4 | 4,0 | risperidona | N05AX08 | 7 | 3,5 |
| metoprolol | C07AB02 | 3 | 3,0 | amitriptilina | N06AA09 | 4 | 4,0 | amitriptilina | N06AA09 | 7 | 3,5 |
| fenofibrato | C10AB05 | 3 | 3,0 | mononitrato de isossorbida | C01DA14 | 3 | 3,0 | ranitidina, cloridrato | A02BA02 | 6 | 3,0 |
| ciclobenzaprina | M03BX08 | 3 | 3,0 | clortalidona | C03BA04 | 3 | 3,0 | ferripolimaltose | B03AD04 | 6 | 3,0 |
| dipirona/ metamizol | N02BB02 | 3 | 3,0 | captopril | C09AA01 | 3 | 3,0 | mononitrato de isossorbida | C01DA14 | 6 | 3,0 |
| amitriptilina | N06AA09 | 3 | 3,0 | fenofibrato | C10AB05 | 3 | 3,0 | clortalidona | C03BA04 | 6 | 3,0 |
| pantoprazol sódico | A02BC02 | 2 | 2,0 | paracetamol | N02BE01 | 3 | 3,0 | fenofibrato | C10AB05 | 6 | 3,0 |
| domperidona | A03FA03 | 2 | 2,0 | risperidona | N05AX08 | 3 | 3,0 | bicarbonato de sódio | B05CB04 | 5 | 2,5 |
| glimepirida | A10BB12 | 2 | 2,0 | ranitidina, cloridrato | A02BA02 | 2 | 2,0 | paracetamol | N02BE01 | 5 | 2,5 |
| carbonato de cálcio | A12AA04 | 2 | 2,0 | pantoprazol sódico | A02BC02 | 2 | 2,0 | pantoprazol sódico | A02BC02 | 4 | 2,0 |
| digoxina | C01AA05 | 2 | 2,0 | domperidona | A03FA03 | 2 | 2,0 | domperidona | A03FA03 | 4 | 2,0 |
| trimetazidina, dicloridrato | C01EB15 | 2 | 2,0 | glimepirida | A10BB12 | 2 | 2,0 | glimepirida | A10BB12 | 4 | 2,0 |

(continuação)

| PERÍODO PRÉ-INTERVENÇÃO | | | | PERÍODO PÓS-INTERVENÇÃO | | | | TOTAL PERÍODOS PRÉ E PÓS-INTERVENÇÃO | | | |
|----------------------------------|---------------|----------------|-------------|---|---------------|----------------|-------------|---|---------------|-----------------|-------------|
| PRINCÍPIO ATIVO n=85 | CODIGO ATC | FREQ. n=702 | % n=100* | PRINCÍPIO ATIVO n=92 | CODIGO ATC | FREQ. n=781 | % n=100* | PRINCÍPIO ATIVO n=100 | CODIGO ATC | FREQ. n=1483 | % n=200* |
| doxazosina | C02CA04 | 2 | 2,0 | linagliptina | A10BH05 | 2 | 2,0 | carbonato de cálcio + colecalfiferol | A11CC05 | 4 | 2,0 |
| diosmina + hesperidina | C05CA53 | 2 | 2,0 | hidróxido de ferro III polimaltosado | B03AD04 | 2 | 2,0 | digoxina | C01AA05 | 4 | 2,0 |
| diltiazem, cloridrato | C08DB01 | 2 | 2,0 | digoxina | C01AA05 | 2 | 2,0 | trimetazidina, dicloridrato | C01EB15 | 4 | 2,0 |
| colchicina | M04AC01 | 2 | 2,0 | trimetazidina, dicloridrato | C01EB15 | 2 | 2,0 | diosmina + hesperidina | C05CA53 | 4 | 2,0 |
| paracetamol | N02BE01 | 2 | 2,0 | indapamida | C03BA11 | 2 | 2,0 | diltiazem, cloridrato | C08DB01 | 4 | 2,0 |
| fenobarbital | N03AA02 | 2 | 2,0 | diosmina + hesperidina | C05CA53 | 2 | 2,0 | fluoxetina, cloridrato | N06AB03 | 4 | 2,0 |
| fluoxetina, cloridrato | N06AB03 | 2 | 2,0 | diltiazem, cloridrato | C08DB01 | 2 | 2,0 | citalopram | N06AB04 | 4 | 2,0 |
| citalopram | N06AB04 | 2 | 2,0 | finasterida | G04CB01 | 2 | 2,0 | indapamida | C03BA11 | 3 | 1,5 |
| bromoprida | A03FA04 | 1 | 1,0 | prednisona | H02AB07 | 2 | 2,0 | ciprofloxacino | J01MA02 | 3 | 1,5 |
| escopolamina | A04AD01 | 1 | 1,0 | ciprofloxacino | J01MA02 | 2 | 2,0 | alendronato de sódio | M05BA04 | 3 | 1,5 |
| insulina lispro | A10AD04 | 1 | 1,0 | alendronato de sódio | M05BA04 | 2 | 2,0 | fenobarbital | N03AA02 | 3 | 1,5 |
| pioglitazona, cloridrato | A10BG03 | 1 | 1,0 | clonazepam | N03AE01 | 2 | 2,0 | bromoprida | A03FA04 | 2 | 1,0 |
| saxagliptina | A10BH03 | 1 | 1,0 | fluoxetina, cloridrato | N06AB03 | 2 | 2,0 | insulina lispro | A10AD04 | 2 | 1,0 |
| alfacalcidol (D3 sintético) | A11CC03 | 1 | 1,0 | citalopram | N06AB04 | 2 | 2,0 | pioglitazona, cloridrato | A10BG03 | 2 | 1,0 |
| ácido tióctico | A16AX01 | 1 | 1,0 | bromoprida | A03FA04 | 1 | 1,0 | saxagliptina | A10BH03 | 2 | 1,0 |
| bicarbonato de sódio | B05CB04 | 1 | 1,0 | insulina lispro | A10AD04 | 1 | 1,0 | linagliptina | A10BH05 | 2 | 1,0 |
| indapamida | C03BA11 | 1 | 1,0 | pioglitazona, cloridrato | A10BG03 | 1 | 1,0 | alfacalcidol (D3 sintético) | A11CC03 | 2 | 1,0 |
| furosemida + cloreto de potássio | C03CB01 | 1 | 1,0 | saxagliptina | A10BH03 | 1 | 1,0 | carbonato de cálcio | A12AA04 | 2 | 1,0 |
| ácido nicotínico (B3) | C04AC01 | 1 | 1,0 | alfacalcidol (D3 sintético) | A11CC03 | 1 | 1,0 | ácido tióctico | A16AX01 | 2 | 1,0 |
| ramipril | C09AA05 | 1 | 1,0 | carbonato de cálcio + colecalfiferol | A11CC05 | 1 | 1,0 | hidróxido de ferro III polimaltosado | B03AD04 | 2 | 1,0 |
| bezafibrato | C10AB02 | 1 | 1,0 | ácido tióctico | A16AX01 | 1 | 1,0 | furosemida + cloreto de potássio | C03CB01 | 2 | 1,0 |
| ômega 3 | C10AX06 | 1 | 1,0 | cianocobalamina (B12) | B03BA01 | 1 | 1,0 | ramipril | C09AA05 | 2 | 1,0 |
| ezetimiba | C10AX09 | 1 | 1,0 | ácido fólico (B9) | B03BB01 | 1 | 1,0 | bezafibrato | C10AB02 | 2 | 1,0 |
| deflazacorte | H02AB13 | 1 | 1,0 | eritropoietina | B03XA01 | 1 | 1,0 | ômega 3 | C10AX06 | 2 | 1,0 |

(continuação)

| PERÍODO PRÉ-INTERVENÇÃO | | | | PERÍODO PÓS-INTERVENÇÃO | | | | TOTAL PERÍODOS PRÉ E PÓS-INTERVENÇÃO | | | | | | |
|-------------------------------|---------|--------|-------|----------------------------------|-----------------|---|--------|--------------------------------------|---------|-----------------|-----|--------|--------|--------|
| PRINCÍPIO ATIVO | | CODIGO | FREQ. | % | PRINCÍPIO ATIVO | | CODIGO | FREQ. | % | PRINCÍPIO ATIVO | | CODIGO | FREQ. | % |
| n=85 | | ATC | n=702 | n=100* | n=92 | | ATC | n=781 | n=100* | n=100 | | ATC | n=1483 | n=200* |
| propiltiouracila | H03BA02 | 1 | 1,0 | furosemida + cloreto de potássio | C03CB01 | 1 | 1,0 | finasterida | G04CB01 | 2 | 1,0 | | | |
| sulfametoxazol + trimetoprina | J01EE07 | 1 | 1,0 | cumarina + troxerrutina | C05CA54 | 1 | 1,0 | prednisona | H02AB07 | 2 | 1,0 | | | |
| ciprofloxacino | J01MA02 | 1 | 1,0 | ramipril | C09AA05 | 1 | 1,0 | propiltiouracila | H03BA02 | 2 | 1,0 | | | |
| norfloxacino | J01MA06 | 1 | 1,0 | valsartana | C09CA03 | 1 | 1,0 | sulfametoxazol + trimetoprina | J01EE07 | 2 | 1,0 | | | |
| nitrofurantoína | J01XE01 | 1 | 1,0 | bezafibrato | C10AB02 | 1 | 1,0 | colchicina | M04AC01 | 2 | 1,0 | | | |
| alendronato de sódio | M05BA04 | 1 | 1,0 | genfibrozila | C10AB04 | 1 | 1,0 | tramadol, cloridrato | N02AX02 | 2 | 3,5 | | | |
| tramadol, cloridrato | N02AX02 | 1 | 1,0 | ômega 3 | C10AX06 | 1 | 1,0 | clonazepam | N03AE01 | 2 | 1,0 | | | |
| carbamazepina | N03AF01 | 1 | 1,0 | propiltiouracila | H03BA02 | 1 | 1,0 | carbamazepina | N03AF01 | 2 | 1,0 | | | |
| diazepam | N05BA01 | 1 | 1,0 | cefuroxima | J01DC02 | 1 | 1,0 | diazepam | N05BA01 | 2 | 1,0 | | | |
| escitalopram | N06AB10 | 1 | 1,0 | sulfametoxazol + trimetoprina | J01EE07 | 1 | 1,0 | escitalopram | N06AB10 | 2 | 1,0 | | | |
| linagliptina | A10BH05 | 0 | 0,0 | tramadol, cloridrato | N02AX02 | 1 | 1,0 | escopolamina | A04AD01 | 1 | 0,5 | | | |
| ferripolimaltose | B03AD04 | 0 | 0,0 | fenobarbital | N03AA02 | 1 | 1,0 | cianocobalamina (B12) | B03BA01 | 1 | 0,5 | | | |
| hidróxido de ferro III | | | | | | | | | | | | | | |
| polimaltosado | B03AD04 | 0 | 0,0 | carbamazepina | N03AF01 | 1 | 1,0 | ácido fólico (B9) | B03BB01 | 1 | 0,5 | | | |
| cianocobalamina (B12) | B03BA01 | 0 | 0,0 | diazepam | N05BA01 | 1 | 1,0 | eritropoietina | B03XA01 | 1 | 0,5 | | | |
| ácido fólico (B9) | B03BB01 | 0 | 0,0 | alprazolam | N05BA12 | 1 | 1,0 | ácido nicotínico (B3) | C04AC01 | 1 | 0,5 | | | |
| eritropoietina | B03XA01 | 0 | 0,0 | escitalopram | N06AB10 | 1 | 1,0 | cumarina + troxerrutina | C05CA54 | 1 | 0,5 | | | |
| cumarina + troxerrutina | C05CA54 | 0 | 0,0 | venlafaxina | N06AX16 | 1 | 1,0 | valsartana | C09CA03 | 1 | 0,5 | | | |
| valsartana | C09CA03 | 0 | 0,0 | escopolamina | A04AD01 | 0 | 0,0 | genfibrozila | C10AB04 | 1 | 0,5 | | | |
| genfibrozila | C10AB04 | 0 | 0,0 | carbonato de cálcio | A12AA04 | 0 | 0,0 | ezetimiba | C10AX09 | 1 | 0,5 | | | |
| finasterida | G04CB01 | 0 | 0,0 | ácido nicotínico (B3) | C04AC01 | 0 | 0,0 | deflazacorte | H02AB13 | 1 | 0,5 | | | |
| prednisona | H02AB07 | 0 | 0,0 | ezetimiba | C10AX09 | 0 | 0,0 | cefuroxima | J01DC02 | 1 | 0,5 | | | |
| cefuroxima | J01DC02 | 0 | 0,0 | deflazacorte | H02AB13 | 0 | 0,0 | norfloxacino | J01MA06 | 1 | 0,5 | | | |
| clonazepam | N03AE01 | 0 | 0,0 | norfloxacino | J01MA06 | 0 | 0,0 | nitrofurantoína | J01XE01 | 1 | 0,5 | | | |
| alprazolam | N05BA12 | 0 | 0,0 | nitrofurantoína | J01XE01 | 0 | 0,0 | alprazolam | N05BA12 | 1 | 0,5 | | | |
| venlafaxina | N06AX16 | 0 | 0,0 | colchicina | M04AC01 | 0 | 0,0 | venlafaxina | N06AX16 | 1 | 0,5 | | | |

*Percentual considerando o número de prescrições totais avaliadas no período.

Tabela 3 – Variáveis clínicas e laboratoriais dos pacientes do estudo, de acordo com registros no prontuário para cada período avaliado, Juiz de Fora, 2018.

| Variável* | Pré-intervenção | | Pós-intervenção | |
|---------------------------------|-----------------------|-----|-----------------------|------|
| | Media ± Desvio Padrão | N | Media ± Desvio Padrão | N |
| Medicamentos | 7,02 ± 2,69 | 100 | 7,81 ± 2,81 | 100 |
| IMC | 30,45 ± 6,08 | 98 | ---- | ---- |
| Cr (mg/dl) | 1,95 ± 0,79 | 100 | 2,11 ± 1,17 | 100 |
| TFGe (ml/min) | 36,42 ± 16,98 | 100 | 36,00 ± 18,86 | 100 |
| PAS (mmHg) | 136,83 ± 24,39 | 100 | 138,73 ± 22,41 | 100 |
| PAD (mmHg) | 79,83 ± 13,73 | 100 | 79,02 ± 13,17 | 100 |
| Hb (mg/dl) | 12,35 ± 1,68 | 95 | 12,37 ± 2,73 | 98 |
| Glicemia (mg/dl) | 122,57 ± 54,26 | 87 | 120,46 ± 49,09 | 84 |
| HbA1c (%) | 7,36 ± 2,53 | 72 | 6,85 ± 2,57 | 77 |
| Colesterol Total (mg/dl) | 191,72 ± 48,72 | 92 | 170,82 ± 57,65 | 67 |
| Triglicérides (mg/dl) | 178,98 ± 121,33 | 89 | 173,97 ± 131,39 | 66 |
| HDL (mg/dl) | 44,33 ± 11,29 | 90 | 44,30 ± 15,07 | 66 |
| Uréia (mg/dl) | 69,56 ± 31,26 | 79 | 66,75 ± 43,16 | 87 |
| Relação UA/UC | 2,37 ± 3,42 | 22 | 0,54 ± 1,26 | 24 |
| K (mEq/L) | 4,74 ± 0,59 | 90 | 4,67 ± 0,77 | 90 |
| Na (mmol/L) | 139,03 ± 9,50 | 68 | 141,99 ± 3,38 | 73 |
| PTH (pg/ml) | 143,71 ± 106,30 | 15 | 139,55 ± 147,86 | 2 |
| 25OH vitamina D (ng/ml) | 27,02 ± 13,18 | 64 | 27,77 ± 10,82 | 66 |
| Ca (mg/dl) | 9,59 ± 1,02 | 55 | 10,90 ± 11,48 | 60 |
| P (mg/dl) | 3,53 ± 1,16 | 39 | 4,04 ± 0,80 | 55 |
| Albumina (mg/dl) | 3,60 ± 0,99 | 20 | 3,90 ± 0,59 | 5 |

*Abreviaturas: IMC (índice de massa corporal); Cr (creatinina sérica); TFGe (taxa de filtração glomerular estimada); PAS (pressão arterial sistólica); PAD (pressão arterial diastólica); Hb (hemoglobina), HbA1c (hemoglobina glicada); HDL (*High density lipoprotein*); UA/UC (relação albumina creatinina); K (potássio); Na (sódio); PTH (paratormônio intacto); Ca (cálcio); P (fósforo).

ANEXO 1 – CARTA DE AUTORIZAÇÃO DA AUTORA DO ARTIGO ORIGINAL

From: Lyne Lalonde
Faculté de Pharmacie Université de Montréal

To whom it may concern

DECLARATION

I Lyne Lalonde hereby authorize the pharmacist Alessandra Batista Marquito to the translation and transcultural adaptation of PAIR criteria (Pharmacotherapy Assessment in Chronic Renal Disease), developed in my Faculty, exclusively for scientific purposes, aiming its validation for the Brazilian population.



Lyne Lalonde, B. Pharm., Ph.D.
Professeure titulaire

Chaire Sanofi Aventis en soins pharmaceutiques ambulatoires
Faculté de Pharmacie Université de Montréal

Chercheure
Centre hospitalier de l'Université de Montréal
Centre de recherche, Tour Saint-Antoine, bureau S03.436
850 rue Saint-Denis, Montréal (Québec) H2X 0A9
Téléphone : (514) 890-8000 poste 15491
Télécopieur: (514) 412-7038

ANEXO 2 – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

FACULDADE DE CIÊNCIAS
MÉDICAS E DA SAÚDE DE
JUIZ DE



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ADAPTAÇÃO TRANSCULTURAL E VALIDAÇÃO DO INSTRUMENTO PAIR - PHARMACOTHERAPY ASSESSMENT IN CHRONIC RENAL DISEASE - PARA APLICAÇÃO EM RENAIIS CRÔNICOS NO BRASIL

Pesquisador: Alessandra Batista Marquito

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 36891514.3.0000.5103

Instituição Proponente: FUNDACAO INST MINEIRO DE EST E PESQUISAS EM NEFROLOGIA

Patrocinador Principal: FUNDACAO INST MINEIRO DE EST E PESQUISAS EM NEFROLOGIA

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 915.924

Data da Relatoria: 27/10/2014

Apresentação do Projeto:

Projeto apresentado de forma adequada, com todos os documentos necessários para a sua realização. Método adequado e bem descrito sendo este suficiente para responder ao objetivo proposto pelo estudo. Eticamente o risco para os sujeitos do estudo é mínimo.

Objetivo da Pesquisa:

Realizar a adaptação transcultural e validação do instrumento PAIR para aplicação em renais crônicos brasileiros, utilizando amostra de pacientes em tratamento conservador atendidos em ambulatório de atenção secundária.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Este instrumento utiliza os prontuários para análise da qualidade da farmacoterapia prescrita aos renais crônicos. Dessa forma, este estudo apresenta risco mínimo, ou seja, os pesquisadores não realizarão nenhuma intervenção ou modificação intencional nas variáveis fisiológicas ou psicológicas e sociais dos indivíduos que participam no estudo, por utilizar como meio de coleta de dados informações de prescrições em prontuários clínicos.

Benefícios: Qualidade do tratamento medicamentoso.

Endereço: BR 040, Km 796

Bairro: Salvaterra

CEP: 36.045-410

UF: MG

Município: JUIZ DE FORA

Telefone: (32)2101-5055

Fax: (32)2101-5046

E-mail: cep@suprema.edu.br

FACULDADE DE CIÊNCIAS
MÉDICAS E DA SAÚDE DE
JUIZ DE



Continuação do Parecer: 915.924

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Projeto com objetivo claro, podendo beneficiar diversos indivíduos após a consolidação do estudo.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos apresentados de maneira adequada, com as assinaturas pertinentes.

Recomendações:

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Projeto bem delineado com objetivo claro, possível de ser respondido com os métodos propostos, sendo que após a conclusão do projeto diversos indivíduos poderão se beneficiar do instrumento traduzido e validado.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

JUIZ DE FORA, 16 de Dezembro de 2014

Assinado por:
Soraida Sozzi Miguel
(Coordenador)

Endereço: BR 040, Km 796
Bairro: Salvaterra **CEP:** 36.045-410
UF: MG **Município:** JUIZ DE FORA
Telefone: (32)2101-5055 **Fax:** (32)2101-5046 **E-mail:** cep@suprema.edu.br

ANEXO 3 – TRABALHO APRESENTADO EM PAINEL NO ESPACOMP 2017 SOCIEDADE EUROPEIA PARA ADEÇÃO, CUMPRIMENTO E PERSISTÊNCIA DO PACIENTE AO TRATAMENTO

Local: Budapeste, Hungria

Data: 30 de novembro - 2 de dezembro de 2017



Drug safety: validation of instrument for reducing Drug Related Problems (DRP) in Chronic Kidney Disease patients

Alessandra Batista Marquito; Héléady Sanders-Pinheiro; Rogério Baumgratz de Paula

Interdisciplinary Center for Studies, Research and Treatment in Nephrology (NIEPEN) – Federal University of Juiz de Fora, Juiz de Fora, Brazil

ESP17-0060



Abstract

Introduction: Patients with chronic kidney disease (CKD) are often elderly, have multiple comorbidities and take multiple medications, and then at a high risk of developing drug-related problems (DRPs). DRPs are one of the correlates to medication non-adherence, at the micro level and specifically related to the treatment characteristics. Our aim was to transculturally adapt the Instrument Pharmacotherapy Assessment in Chronic Renal Disease (PAIR) into Brazilian Portuguese aiming to support the prevention, detection, and management of DRPs in this population. The PAIR was developed to assess patient's medical files and includes a validated set of 50 clinically significant DRPs common in CKD patients, divided into 6 categories. All included DRPs require intervention by a community pharmacist. There is no instrument having the same goal for use in Brazil. **Methods:** The PAIR was submitted to the cross-cultural adaptation procedures following internationally accepted standards: translation, synthesis, back-translation, evaluation by an expert committee and test of the pre-final version. A panel of 2 pharmacists and 2 nephrologists reviewed semantic, idiomatic, experiential and conceptual equivalence between the original and the translated versions. All the items that obtained agreement less than 80% were reviewed. **Results:** The stages of translation, synthesis and back-translation presented 13 discrepancies that were discussed and resolved by consensus among the translators. 8 changes were made by the expert committee and 3 DRPs were rejected because they were not applicable in Brazilian Health System. During the pre-test stage, the PAIR was easy to apply. 3 adjustments were made and the final Brazilian adapted version was generated. **Conclusion:** Using the appropriated methodology it was possible to transculturally adapt the English version of the PAIR criteria to the Brazilian Portuguese. After validation, this instrument could be used to create a pharmacist intervention and reduce non-adherence in CKD patients.

Introduction

- Individuals with chronic kidney disease (CKD) use different classes of drugs and therefore constitute a risk group for drug related problems (DRP).
- DRP is an event or circumstance involving drug therapy that interferes actually or potentially with the desired health outcomes.¹
- DRPs are also a risk factor to non-adherence at micro level, specifically at treatment level;
- To facilitate the detection of DRPs by community pharmacists, the PAIR (Pharmacotherapy Assessment In Chronic Renal Disease) criteria were developed by a group from Canada.²

Objective

- To perform the cross-cultural adaptation of the PAIR for application to Brazilian patients with chronic renal disease in pre-dialysis treatment.

Methods

PAIR Criteria

- Explicit set of criteria
- Comprises 50 DRPs that are considered clinically significant in patients with CKD, divided into 6 categories: Inadequate use / Non-optimal adherence / Non-optimal blood pressure / Hypoglycaemia secondary to sulfonylurea / Interaction and drug taken inadequately / Problems related to an over-the-counter medication or a natural health product;
- The aim is to identify, prevent and manage the DRP in patients with CKD;
- Works as a check list for the pharmacist evaluate the pharmacotherapy of these patients by medical record;
- A mean of 7 minutes per patient was required to apply the PAIR criteria;
- Constitute a new tool, with rapid and systematic detection for drug safety.²

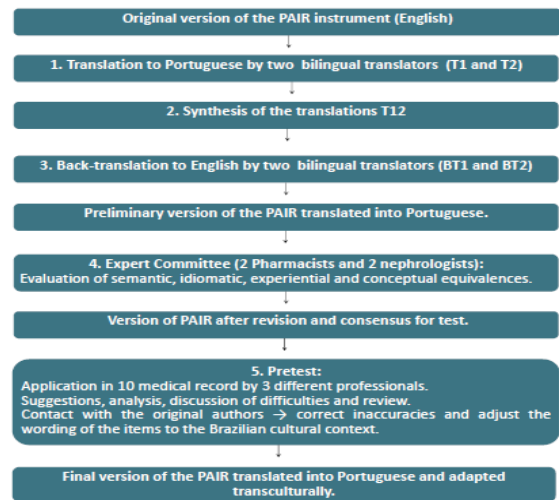
- The original authors authorized the adaptation;
- Approved by Ethics and Research Committee of the Faculty of Medical Sciences and Health of Juiz de Fora - number 915.924 .

References

- PHARMACEUTICAL CARE NETWORK EUROPE (PCNE). <http://www.pcne.org/working-groups/2/drug-related-problems>.
- DESROCHERS 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):527-535.
- GUILLEMIN, F., BOMBARDIER, C., BEATON, D. Cross-cultural adaptation of health-related quality of life measures: literature review and proposed guidelines. *Journal of Clinical Epidemiology*. 1993; 46(12), 1417-1432.
- BEATON et al. Guidelines for the Process of Cross-Cultural Adaptation of Self-Report Measures. *SPINE*, 2000, 25 (24), 3186-3191.

Financial support: CAPES, IMEPEN Foundation
Contact: alemarkito@yahoo.com.br

Cross-Cultural Adaptation (Guillemin *et al*; Beaton *et al*)



Results

- In the stages of translation, synthesis and back-translation: 8 changes were made in order to clarify the understanding of the content. 5 DRPs of the "non-optimal adherence" category were rejected - not applicable in Brazilian Health System.
- During the pre-test stage: The PAIR translated into Portuguese was easy to apply. 3 adjustments were made with 1 DRP of the "hypoglycaemia secondary to sulfonylurea" category rejected.

| Category Non-optimal adherence | |
|--|---|
| 23. The patient is non-adherent to his anemia treatment since he received more than 120% of the required quantity of drug over 90 consecutive days \geq less than 80% of the required quantity of drug over 90 consecutive days. | Category that assesses adherence indirectly based on the amount of medication provided to the patient for use within 90 days, being limited to national or local information systems that have records on the supply and dispensing of medications. In Brazil there is no electronic control to monitor the dispensing of drugs for CKD patients. Thus, it would not be possible to assess adherence to treatment from the information in the medical record. In addition, such assessment would be susceptible to bias, considering that adherence to treatment is a personal behavior, involving the use of the medication in accordance with medical recommendations. Estimating adherence on the basis of delivery data means assuming that everything that was supplied was ingested, in prescribed doses, at times and for the prescribed time. It means ignoring a number of intermediate elements that were not investigated. |
| 24. The patient is non-adherent to his antihypertensive treatment since he received more than 120% of the required quantity of drug over 90 consecutive days \geq less than 80% of the required quantity of drug over 90 consecutive days. | |
| 25. The patient is non-adherent to his hypolipidemic treatment since he received more than 120% of the required quantity of drug over 90 consecutive days \geq less than 80% of the required quantity of drug over 90 consecutive days. | |
| 26. The patient is non-adherent to his treatment to regulate phosphoric acid metabolism since he received more than 120% of the required quantity of drug over 90 consecutive days \geq less than 80% of the required quantity of drug over 90 consecutive days. | |
| 27. The patient is non-adherent to his diabetes treatment since he received more than 120% of the required quantity of drug over 90 consecutive days \geq less than 80% of the required quantity of drug over 90 consecutive days. | |
| Category Hypoglycaemia secondary to sulfonylurea | |
| 30. The patient is experiencing an adverse reaction (hypoglycaemia) after taking his oral hypoglycaemic drug (first generation sulfonylurea: chlorpropamide, tolbutamide). | According to the Guidelines of the Brazilian Society of Diabetes, the first generation sulfonylureas are not recommended due to the greater side effect when compared to the other sulfonylureas. |

Conclusions

- PAIR criteria was transculturally adapted to the Brazilian Portuguese.
- It may constitute a useful clinical tool to help pharmacists prioritize their interventions to improve the quality of medication in CKD patients.

ANEXO 4 – TRABALHO APRESENTADO EM PAINEL NO CONGRESSO BRASILEIRO DE NEFROLOGIA 2018

Local: Rio de Janeiro, RJ

Data: 19 a 22 de setembro de 2018

Avaliação da farmacoterapia na DRC: um critério a ser adotado no Brasil?

Alessandra Batista Marquito¹, Hélydy Sanders Pinheiro^{2,3}, Rogério Baumgratz de Paula^{2,3}.

¹Universidade Federal de Juiz de Fora, Programa de Pós Graduação em Saúde, Juiz de Fora, Brasil.

²Universidade Federal de Juiz de Fora, Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina, Juiz de Fora, Brasil.

³Núcleo Interdisciplinar de Estudos, Pesquisas e Tratamento em Nefrologia – NIEPEN

INTRODUÇÃO: Indivíduos com doença renal crônica (DRC) são frequentemente idosos e apresentam múltiplas comorbidades, necessitando, portanto, de terapia medicamentosa complexa, que os expõe ao risco de desenvolver problemas relacionados com os medicamentos (PRMs). Nesse contexto, o critério PAIR (*Pharmacotherapy Assessment in Chronic Renal Disease*) foi desenvolvido no Canadá para avaliar a farmacoterapia de renais crônicos utilizando uma lista pré-estabelecida de 50 PRMs clinicamente significantes comuns nesses pacientes. O PAIR avalia 6 categorias de PRMs: uso inadequado do medicamento devido prescrição inapropriada; aderência inadequada; pressão arterial inadequada; hipoglicemia secundária às sulfonilurías; interação medicamentosa e situações em que o medicamento é tomado inadequadamente; problemas relacionados com medicamentos isentos de prescrição médica ou produtos naturais de saúde. **OBJETIVO.** Adaptar transculturalmente o instrumento PAIR para o português brasileiro para prevenir, detectar e gerenciar PRMs nesta população. **MÉTODO.** O PAIR foi submetido aos procedimentos de adaptação transcultural seguindo padrões internacionalmente aceitos: tradução, síntese, retrotradução, análise por um comitê de especialistas e pré-teste da versão preliminar. Um comitê de 2 farmacêuticos e 2 nefrologistas analisou a equivalência semântica, idiomática, experiencial e conceitual entre as versões original e traduzida. Todos os itens que obtiveram acordo inferior a 80% foram revisados. **RESULTADOS.** Os estágios de tradução, síntese e retrotradução apresentaram 13 discrepâncias discutidas e resolvidas por consenso entre os tradutores; 8 alterações foram feitas pelo comitê de especialistas na redação e 5 PRMs da categoria “Aderência Inadequada” foram rejeitados por não serem aplicáveis ao sistema de saúde brasileiro. Durante o estágio de pré-teste, o PAIR foi fácil de aplicar, tendo sido realizados 3 ajustes, sendo mais um PRM da categoria “Hipoglicemia secundária à sulfoniluréia” rejeitado devido atualização de diretriz clínica e gerada a versão final. **CONCLUSÃO.** A utilização de uma metodologia apropriada permitiu adaptar transculturalmente a versão inglesa dos critérios PAIR ao português brasileiro rejeitando aqueles itens inapropriados ao contexto do nosso país. Após a validação, espera-se que este instrumento possa ser utilizado no Brasil contribuindo para a segurança e a efetividade da farmacoterapia de renais crônicos. Apoio: CAPES/CNPq e Fapemig.

Palavras chave: Comparação transcultural. Insuficiência renal crônica. Assistência farmacêutica. Segurança do paciente.