

Potential drug interactions in prescribed and non-prescribed medicinal products for hemodialytic patients

Nara Jacqueline Souza dos Santos*

Lucas Brasileiro Lemos*

Paulo Henrique Ribeiro Fernandes Almeida**

Adriana Alves Nery*

Gisele da Silveira Lemos*

845

O Mundo da Saúde, São Paulo - 2018;42(4):845-872
Potential drug interactions in prescribed and non-prescribed medicinal...

Abstract

The treatment of Chronic Kidney Disease (CKD) requires the use of a large quantity of drugs, a factor related to the increased possibility of detection of Potential Drug Interactions (PDI), which can occur more frequently when it involves the practice of self-medication. This study was conducted with the objective of evaluating the PDI in the drug treatments of patients with CKD on hemodialysis. This was a cross-sectional study with 170 chronic kidney disease patients in a private hemodialysis clinic, from March to May 2015; the analysis of the PDI was done through the Micromedex database version 2.0. A total of 604 PDIs were detected in 74.7% of the study population, of which 501 were among the prescribed drugs, 85 among prescribed and non-prescribed, and 18 among non-prescribed drugs (used for self-medication). There was a predominance of PDI in the male sex (63.1%), under the age of 60 years (72.5%), and with a hemodialysis time of less than 5 years (55.5%). Logistic regression analyses have shown that patients who use five or more drugs are 243 times more likely to have a PDI (OR=243.206; CI=95%) than those who use less than 5 medications. The number of PDIs detected in this study was directly related to the number of drugs used by patients with CKD, showing a potential causal factor between polypharmacy and drug interactions (DI), and self-medication, at the same time, may have influenced this result. The knowledge of this PDI profile, calls more attention of the professionals that accompany the pharmacotherapeutic treatment of these patients.

Keywords: Chronic Kidney Failure. Drug Interactions. Self-medication.

INTRODUCTION

In recent years, Chronic Kidney Disease (CKD) has reached the global epidemic characteristic, becoming a worldwide public health problem due to the increase in prevalence rates in the entire population and the great morbimortality in patients affected¹⁻³. According to the Brazilian Chronic Dialysis

Survey, conducted in 2014, the total estimated number of patients with CKD in Brazil was 112,004, demonstrating an increase of 20,000 patients in the last four years⁴.

The pharmacological therapy of chronic kidney patients on hemodialysis is quite complex, requiring the use of a large number

DOI: 10.15343/0104-7809.20184204845872

*Southwest State University of Bahia. Jequié-BA, Brazil.

**Federal University of Minas Gerais. Belo Horizonte-MG, Brazil.

E-mail: brasileirolemos@gmail.com

of medications concomitantly, since these individuals usually present several complications caused by the disease, as well as may have comorbidities such as Systemic Arterial Hypertension (SAH), Diabetes Mellitus (DM), coronary artery disease and infections. The use of drugs in large quantities is considered as polypharmacy, which is defined as the use of 5 or more drugs concomitantly⁵ and is related to the increased chances of Drug Interactions (DI) occurring, evaluated as one of the causes of Negative Drug Results (NDR)³.

DIs are considered to be one of the most serious health problems due to their intrinsic relationship with increased hospital costs, morbidity and mortality^{6,7}.

The concept of Potential Drug Interactions (PDI) is related to the likelihood of a drug modifying the intensity of the pharmacological results of another medication, increasing or reducing the effect proposed in therapy, causing Adverse Drug Reactions (ADRs) and/or responses different from those normally generated by the drug⁸.

The pharmacotherapeutic complexity of treatment associated with inadequate use of medications, mainly caused by self-medication, may increase the risk of the occurrence of PDI, resulting in detrimental outcomes for the patient⁵; such as adverse reactions, drug interactions, risk of dependence or abuse, risk at work or in sports. The practice of self-medication is defined by the World Health Organization (WHO), as "use of medications to treat self-diagnosed disorders or symptoms, or intermittent or continued use of a prescribed medication for chronic or recurrent diseases or symptoms"⁹.

In addition, it can be defined as the use of medication without the consultation of a qualified prescriber or without the supervision of the same during the time of use, in order to treat symptoms or self-diagnosed disorders. This practice also includes the use of medication from family members and remnants of previous treatments, especially where a child or an elderly person is being treated^{10,11}.

The scarcity of studies demonstrating the

possibilities of PDI in groups of patients with CKD is considered to be great, in addition to the fact that in these studies^{3,5,6} the interactions evaluated are only among the drugs that are generally prescribed for these patients. However, studies that evaluate PDI among drugs that are used through self-medication by these patients are unknown. As no analysis of interactions between prescribed drugs and those used for self-medication was found by the authors, this work has great relevance for providing additional information to the professionals involved in the follow-up of these patients, which can guarantee greater safety and effectiveness of pharmacological treatments.

The objective of this study was therefore to evaluate potential drug interactions in the pharmacotherapeutic treatment of with hemodialytic chronic kidney disease patients.

METHODS

This was a cross-sectional, descriptive analytic study performed at a private hemodialysis clinic located in the city of Jequié, Bahia, from March to May 2015.

The clinic serves chronic kidney disease patients from the area covered by the Southwest Regional Center, composed of 26 municipalities in the macro-region¹³. At the time, this institution provided assistance to about 250 patients, who underwent Renal Replacement Therapy (RRT), hemodialysis, as well as received outpatient nephrology treatment.

The study population consisted of 189 patients who underwent hemodialysis treatment at the referred clinic, according to inclusion criteria: chronic kidney patients on hemodialysis, age equal to or greater than 18 years and treatment time greater than one year.

Of these preselected individuals, only 170 completed the form applied, and 19 did not respond for several reasons such as: refusal to participate in the study, failure to respond to the form, death, abandonment of treatment,

transfer to another dialysis service, skipped days and migration to peritoneal dialysis.

Patients who had a treatment time of less than one year were excluded from the study, since during this period it is possible that the patient had recovered renal function and, therefore, withdraws from hemodialytic therapy.

The data collection was done through a form developed by the researchers, with the help of nephrologists, pharmacists and nurses, which was filled out during a semi-structured interview.

The interview was conducted by health professionals (a nurse and a pharmacist), who had no employment relationship with the institution where the study was performed. Initially, training was carried out to explain the entire content of the research, the way of approach, patient behavior, form completion and flow of patient care.

After the training, a pilot test was carried out, for the adequacy of the form and the preparation of the interviewers, with patients from the clinic, who were included in the study population because no significant changes were made in relation to the data collection instrument.

The form was composed of questions related to socio-demographic data of the patients (sex, age, schooling, marital status, color, religion, occupation, family income), as well as the health and health services used (comorbidities, self-evaluation of health, health plan, life habits, time of hemodialysis, number of medications used, use of medication without medical advice or by indication of someone the know).

When referring to the term self-medication, a 30-day recall period was used, when a temporal variable was involved. As for the drugs used, those who presented the package inserts, packages or prescriptions were accepted, as well as the included self-report. As for packaging, boxes, tubes, cartons or containers containing the medications and their information were considered.

Prescribed drugs were those that were present in medical prescriptions and that were included in the patient's electronic medical

record. In case of doubts or items not included in the form, a second interview was carried out.

All interviews were pre-scheduled, and in the pre-interview session, patients were reminded to take the package inserts, prescriptions and/or prescriptions for the drugs they were using or had used within the past 30 days.

The drugs in use and their respective active ingredients have been classified into each specialty according to the WHO *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC) Classification. This classification divides the active principles into groups according to the organ or system where they act and according to their therapeutic, pharmacological and chemical properties¹⁴.

The MICROMEDEX® version 2.0 (2011), available in the periodical portal of the Coordination of Perfecting Higher-Level Personnel (CAPES), was used to perform the analysis of the PDI, which allows online access. Micromedex allows the analysis of DI, identification of medications, comparison of medications and calculators, and is considered as a standard of excellence in clinical information⁷.

The interactions presented by it are classified by gravity and by the documentation that describes them in the scientific environment. Regarding the severity of DI, they can be considered as: contraindicated, important (major), moderate, secondary (minor) and unknown.

As for the documentation, are distributed as: excellent, good, reasonable and unknown. In addition, Micromedex presents the drugs involved in the interaction, the probable mechanism of action, the possible outcome, as well as the clinical management of it.

Analysis of PDIs

We analyzed the possibilities of interactions according to the type of drug, so that the identification of these drugs was made between prescribed drugs only,

prescribed and non-prescribed drugs (used by self-medication) and only among the non-prescribed drugs. For the analysis of PDI among non-prescription drugs, only those who used two or more drugs were considered.

The frequency of the number of PDIs per patient was calculated for the prescribed drugs, the prescribed ones used with the non-prescribed ones, the non-prescribed ones and the total of these interactions in these patients.

The data were tabulated with the aid of the statistical program Epidata version 3.1 (Epidata Association, Odense, Denmark). Some of the drugs used by the patients (recombinant human Erythropoietin, Diacerein, Mucopolysaccharide Acid, Betaistine, Acebrophilin, Amorphous Aescin/Salicylate Diethylamine, *Escherichia coli* Lysate) were not available on Micromedex, therefore for the analysis of PDIs involving them, the labels of these medications registered with the National Health Surveillance Agency (ANVISA) were used.¹⁵

Statistical analysis

For data processing and analysis, the *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) IBM Corp., Armonk, United States of America version 21.0 was used.

For the descriptive analysis, the absolute (AF) and relative (RF), mean and standard deviation (SD) frequencies were calculated. In this analysis, the PDI was considered as a response variable and the descriptors investigated were age, sex, schooling, number of medications per patient and time of hemodialysis.

The correlation between the PDI and the descriptive variables was performed through binary logistic regression and Pearson correlation.

The logistic regression results were presented by means of odds ratios (OR) with their respective 95% CI intervals, the level of significance was $p < 0.05$. The Hosmer-Lemeshow test was used to verify the suitability of the final model.

Ethical Considerations

Throughout the research, priority was given to addressing ethical issues related to research on human beings, in accordance with Resolution 466/12 of the National Health Council/ Ministry of Health¹⁶. The study was sent to the CEP of the Southwest State University of Bahia, and approved under opinion no. 957.553, of December 11th, 2014.

RESULTS

The study population consisted predominantly of male patients, who used 5 or more drugs and were under 60 years of age. The age range varied from 20 to 86 years, with a mean of 49.9 ± 14.9 years. Regarding hemodialysis treatment, the mean was 80.7 ± 61.4 months of treatment. A total of 604 PDIs were identified in 74.7% of the study population, and the mean was 3.56 ± 4.28 per patient; Table 1.

The interactions between the prescribed drugs totaled a number of 501, with 129 different PDIs, a mean of 2.97 ± 3.64 PDIs per patient. The most frequent interaction was vitamin C x B complex, with a frequency corresponding to 11.6%. Among all the interactions observed in the study, the severity of these interactions classified them as: major (21.2%), moderate (52.7%) and minor (26.1%). As for the documentation, the PDIs were distributed in: excellent (9.8%), good (50.9%), poor (38.3%) and reasonable (1.0%), Table 2 shows information referring to the fifteen more frequent PDIs.

The ten drugs that presented the highest frequency among the interactions of prescribed drugs were: omeprazole (10.3%), iron hydroxide (9.8%), B complex (8.8%), calcium carbonate (7.9%), acetylsalicylic acid (7.4%), vitamin C (6.1%), clonidine (3.6%), dipyron (3.4%), NPH insulin (3.3%) and losartan (2.5%).

As for the *Anatomical Therapeutic*

Chemical (ATC) classification, the ten most frequent medications among these PDIs belong to the following groups: A- food and metabolism tract (50%), B- blood and blood forming organs (20%), C- cardiovascular system (20%) and N- nervous system (10%)¹⁴.

Regarding the PDIs between prescribed and non-prescribed drugs, there were 85 in all, presenting 61 possibilities of different interactions and an average of 1.7 ± 2.65 per patient. The most frequent PDI was dipyronex losartan, equivalent to 4.7% of the interactions. Regarding the severity of all these interactions, it was found to be contraindicated (1.2%), major and moderate (44.7% each) and minor (9.4%).

The documentation described in the database used classified the interactions in: excellent (23.5%), good (44.7%) and poor (31.8%). Table 3 presents information related to the fifteen most recurrent PDIs.

The five drugs that appeared most frequently in the interactions between prescribed and non-prescribed drugs were diclofenac (10.6%), dipyronex (10.6%), nimesulide (8.2%), propranolol (7.6%) and losartan (5.9%). As for ATC classification, the five most recurrent drugs among the interactions found are: M- musculoskeletal system and C- cardiovascular system (40% each) and N- nervous system (20%)¹⁴. Eighteen interactions among non-prescribed drugs were identified, with 12 varied PDIs. In the case of patients who were taking non-prescribed medication, an average of 0.64 ± 1.09 per patient was obtained. The most frequent PDI in this group was nimesulide x diclofenac, corresponding to 16.7% of the PDIs found. Regarding the severity of the PDIs, they were classified as: major (61.1%), moderate (22.2%) and minor (16.7%). Regarding the documentation, they were distributed in excellent (5.5%), good (27.8%), reasonable (11.1%) and poor (55.6%). Table 4 shows all the PDIs detected for this category of drugs.

The five most recurrent drugs among the PDIs found in non-prescription drugs were diclofenac (38.9%), dipyronex (38.9%), nimesulide (27.8%), propranolol (22.2%) and clonidine (16.7%). As for ATC classification,

these drugs are distributed in the following groups: M- musculoskeletal system and C- cardiovascular system (40% each), N- nervous system (20%)¹⁴.

Among the drugs that were consulted via their package inserts, since they were unavailable in Micromedex, none presented drug interactions¹⁵.

The prevalence of PDIs occurred in males (63.1%), in patients under the age of 60 (72.5%), those who passed elementary school or had a high school education (82.8%), with a number of medications equal to or greater than 5 (99.2%), and with a hemodialysis time of less than 5 years (55.5%). Among the drugs prescribed, there was a variation from zero to 16 PDIs per patient, observing a greater frequency of patients in whom at least two PDIs (25 participants) were detected.

Among patients who used prescribed drugs concomitantly with non-prescribed drugs, a variation from zero to 14 PDIs per patient was observed. In this evaluation, the highest frequencies were of the patients in whom one and two PDIs were detected (10 individuals in each).

As for the interactions between non-prescribed drugs, there was a variation from zero to 4 PDIs per patient, with the highest frequency of patients presenting at least one PDI (8 participants).

In relation to the total number of PDIs per patient, in a way that the greatest frequency was from patients with at least one PDI (26 people), the variation found was from zero to 27 PDIs per patient. Figure 1 shows the information regarding the absolute frequency of PDI per patient.

Pearson's linear correlation was performed between the response variable and the explanatory variables, and the variables that showed a significant correlation were only the total number of PDIs with the number of medications used ($p < 0.001$), Table 4 presents the information variables analyzed.

Logistic regression analyses showed that patients who used five or more drugs had a higher odds ratio (OR = 243.206) for the occurrence of PDI ($p < 0.001$) than patients using less than 5 medications.

Table 1 – Sociodemographic and clinical characteristics of hemodialytic chronic kidney patients. Jequié, Bahia, Brazil, 2015. (N = 170)

Sociodemographic Characteristics	N	%
Sex		
Female	109	64.1
Male	61	35.9
Age		
< 60 years	127	74.7
Greater than or equal to 60 years	43	25.3
Education		
Never studied	34	20
Declared primary education	97	57
High School	36	21.2
Higher / Graduate	3	1.8
Number of Drugs		
<5 Medications	137	80.6
Equal to or greater than 5 medications	33	19.4
Hemodialysis time		
<5 years	82	48.2
Equal or greater than 5 years	88	51.8

Table 2 – Potential Drug Interactions among Prescribed Medications Used by Hemodialytic Patients with Chronic Kidney Disease. Jequié, Bahia, Brazil, 2015 (N = 501).

PDI	Risk	Doc.	RF (%)	Result
B complex (cyanocobalamin) x vitamin C	Minor	Good	11.6	Reduced amounts of cyanocobalamin available for serum and body stores
Iron hydroxide x omeprazole	Moderate	Good	8.4	Reduction of non-heme iron bioavailability
Iron hydroxide x Ca carbonate	Minor	Poor	7.2	Reduced iron efficacy
Omeprazole x B complex	Minor	Good	6.0	Reduction of absorption of cyanocobalamin
Propranolol x clonidine	Major	Poor	3.0	Increased risk of sinus bradycardia; Exaggerated response to clonidine withdrawal (acute hypertension)
Iron hydroxide x methyl dopa	Moderate	Good	3.0	Reduced efficacy of methyl dopa
Omeprazole x propranolol	Moderate	Poor	3.0	Increased exposure to propranolol
Ca carbonate x propranolol	Moderate	Good	2.4	Reduction of bioavailability of propranolol
Ca carbonate x AAS	Moderate	Poor	2.0	Reducing the effectiveness of salicylate
NPH x AAS Insulin	Moderate	Poor	1.8	Increased risk of hypoglycaemia
AAS x furosemide	Major	Good	1.6	Reduction of diuretic efficacy and nephrotoxic possibility
Losartan x dipyrone	Moderate	Great	1.6	Renal dysfunction and/or increased blood pressure
AAS x losartan	Moderate	Great	1.4	Renal dysfunction and/or increased blood pressure
Ca Carbonate x Captopril	Moderate	Poor	1.4	Reduced efficacy of captopril
Methyl dopa x propranolol	Moderate	Poor	1.4	Excessive hypertensive response, tachycardia, arrhythmias during psychological stress or exposure to exogenous catecholamines
Others			44.2	
Total			100	

PDI: Potential Drug Interaction. Doc: Documentation FR: Relative frequency

Tabela 3- IPotential Drug Interactions between prescribed and non-prescribed drugs used by hemodialytic chronic kidney patients. Jequié, Bahia, Brazil, 2015 (N = 85).

PDI	Risk	Doc.	RF (%)	Result
Dipyron e x losartan	Moderate	Great	4.7	Renal dysfunction and / or increased blood pressure
Diclofenac x propranolol	Moderate	Good	3.5	Renal dysfunction and / or increased blood pressure
Omeprazole x iron hydroxide	Moderate	Good	3.5	Reduction of non-heme iron bioavailability
Nimesulide x furosemide	Major	Good	3.5	Reduction of diuretic effect and possible nephrotoxicity
Dipyron e x Amitriptilina	Major	Great	2.3	Increased risk of bleeding
Clonidine x propranolol	Major	Poor	2.3	Increased risk of sinus bradycardia; Exaggerated response to clonidine withdrawal (acute hypertension)
Diclofenac x furosemide	Major	Good	2.3	Reduction of diuretic effect and possible nephrotoxicity
Diclofenac x losartan / HCT (HCT)	Major	Good	2.3	Reduction of diuretic effect and possible nephrotoxicity
Diclofenac x losartan / HCT (losartan)	Major	Good	2.3	Renal dysfunction and/or increased blood pressure
Diclofenac x AAS	Major	Poor	2.3	Increased risk of bleeding
Diclofenac x losartan	Moderate	Great	2.3	Renal dysfunction and/or increased blood pressure
Dipyron e x captopril	Moderate	Great	2.3	Renal dysfunction and/or increased blood pressure
Nimesulide x losartan	Moderate	Great	2.3	Renal dysfunction and/or increased blood pressure
Nimesulide x propranolol	Moderate	Good	2.3	Increased blood pressure
Propranolol x Ca carbonate	Moderate	Good	2.3	Reduction of bioavailability of propranolol
Others			59.5	
Total			100	

PDI: Potential Drug Interaction. Doc: Documentation RF: Relative frequency Documentation FR: Relative frequency

Table 4 – Potential Drug Interactions Among Non-Prescribed Medications Used by Chronic Kidney Patients on Hemodialysis. Jequié, Bahia, Brazil, 2015. (N = 18).

PDI	Risk	Doc.	RF (%)	Result
Nimesulide x diclofenac	Major	Poor	16.7	Increased risk of bleeding
Clonidine x propranolol	Major	Poor	5.5	Increased risk of sinus bradycardia; Exaggerated response to clonidine withdrawal (acute hypertension)
Propranolol x diclofenac	Moderate	Good	5.5	Increased blood pressure
Propranolol x dipyrrone	Moderate	Good	11.1	Reduction of the antihypertensive effect
Ciprofloxacin x dipyrrone	Moderate	Great	5.5	Increased plasma concentration of ciprofloxacin
Diclofenac x dipyrrone	Major	Poor	11.1	Increased risk of bleeding
Bisacodyl x Magnesium hydroxide	Minor	Poor	5.5	Reduced efficacy of bisacodyl
Clonidine x metoprolol	Major	Poor	5.5	Increased risk of sinus bradycardia; Exaggerated response to clonidine withdrawal (acute hypertension)
Atenolol x clonidine	Major	Poor	5.5	Increased risk of sinus bradycardia; Exaggerated response to clonidine withdrawal (acute hypertension)
Vitamin C x B complex (cyanocobalamine)	Minor	Good	11.1	Reduced amounts of cyanocobalamine available for blood and body stores
Dipyrrone x nimesulide	Major	Reasonable	11.1	Increased risk of bleeding
Dipyrrone x dipyrrone	Major	Poor	5.5	Increased risk of bleeding
Total			100%	

IMP: Interação Medicamentosa Potencial. Doc: Documentação FR: Frequência relativa

Table 5- Factors associated with Potential Drug Interactions in chronic kidney patients undergoing hemodialysis, according to the logistic model. Jequié, Bahia, Brazil, 2015.

Variables	PDIs (RF)		OR	95%CI	p-value
	No	Yes			
Sex					
Male	69.8%	63.1%	1.313	(0.490 - 3.513)	0.588
Female	30.2%	36.9%			
Age					
< 60 years	76.7%	72.5%	0.701	(0.219 - 2.248)	0.550
≥ 60 years	23.3%	27.5%			

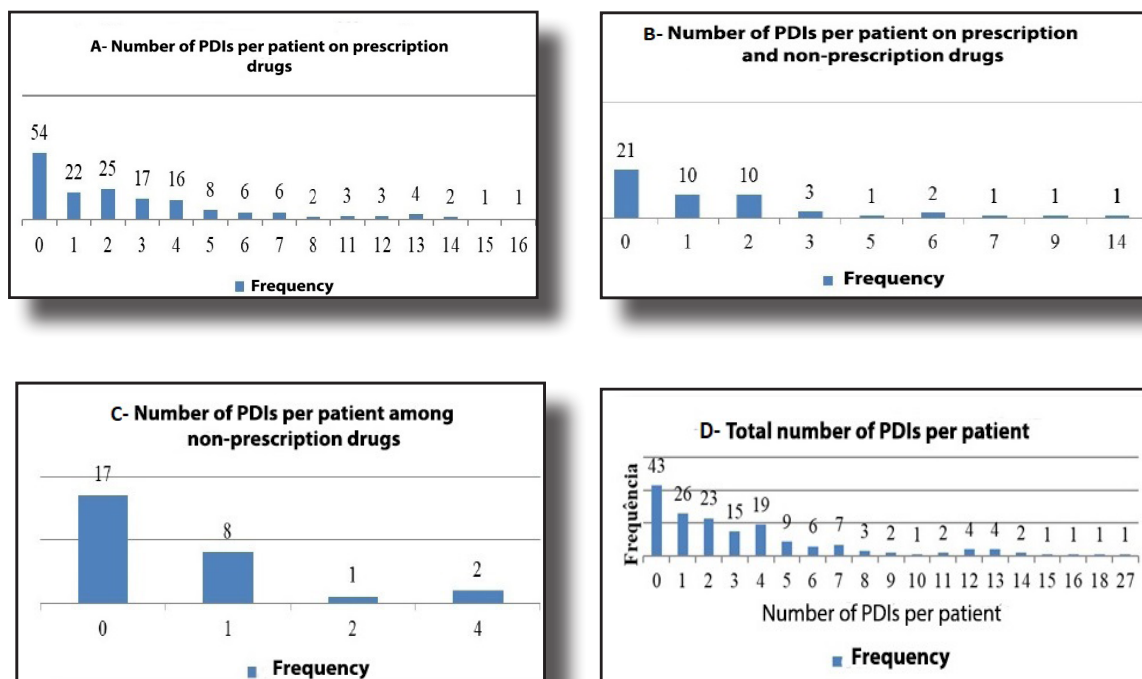
to be continued...

...continuation - Table 5

Education					
Passed elementary/ high school-above	74.4%	82.8%	1.158	(0.335 - 4.004)	0.817
Never studied / up to elementary	25.3%	17.2%			
Number of medications					
≥ 5 medications	34.89%	99.2%	243.206	(76.386 - 774.349)	<0.001
< 5 medications	65.11%	0.8%			
Hemodialysis time					
< 5 years	39.5%	55.5%	0.758	(0.301-1.905)	0.556
≥ 5 years	60.5%	44.5%			
Hosmer-Lemeshow Test					0.982

Source: Elaboration of the authors. CI95%: 95% confidence interval; OR: Odds Ratio. * p-value statistically significant (<0.05)

Figura 1- Presents the absolute frequency of Potential Drug Interactions (PDI) in chronic kidney patients on hemodialysis, Jequié, Bahia, Brazil, 2015.



A - Number of PDI per patient on prescription drugs; B - Number of PDI per patient on prescription and non-prescription drugs; C - Number of PDIs per patient among non-prescription drugs; D - Total number of PDIs per patient

DISCUSSION

In the present study, several PDIs were found among the drugs that are used by patients with CKD on hemodialysis, and when considering the practice of self-medication by these patients, the chances of interactions become greater. The prevalence of the occurrence of interactions was high in this study, according to the results of national and international studies^{3,6,17}.

DIs are evaluated as preventable adverse events¹⁷, so it is possible to prevent them as well as their intervention⁶. It should be considered that the recognition of a PDI in a given patient does not imply that it actually may have a real interaction, but it may demonstrate the need for more follow-ups of this individual³.

The risk of DI increases with self-medication, both by increasing the number of drugs in use concurrently and by the lack of knowledge regarding these drugs, thus this practice can generate a number of consequences, such as rare adverse reactions and dependence or abuse¹⁰. In performing this practice, the person assumes the choice of the appropriate medication, with appropriate dosage and posology, according to the self-diagnosis made, also considering the possibility of side effects and contraindications based on their clinical history¹⁸.

In a cross-sectional observational study, performed in a CKD outpatient clinic in Minas Gerais, with 558 patients, the number of PDIs and the mean number found were higher than those found in this study⁶. In another study, of a retrospective observational cohort conducted in Palestine with 275 patients in hemodialysis units, the number of PDIs detected, the percentage of individuals in whom at least one PDI was found, and the frequency of the number of PDIs per patient were higher than those found in this study³. In a study carried out in India, with 205 patients, the percentage of patients with PDIs was very close to that found in this study, however, the number of PDIs detected and the mean per patient were lower¹⁷.

The interactions of the study by Marquito *et al.* were classified by severity in: absolute, major,

moderate and minor contraindication, similarly to this study, in which PDIs of all severities were found. The most serious PDIs represent possible damage to health, so they require professional intervention, to avoid the occurrence of adverse effects. Even moderate-risk PDIs should be recognized since they have the capacity to worsen the patient's clinical condition⁶.

Interactions between prescribed drugs

Among the drugs prescribed, the most frequent PDI was vitamin C X cyanocobalamine (one of the vitamins present in the B complex), similar to the result found in an Indian study¹⁷. This interaction promotes the reduction of the available amounts of cyanocobalamine in the serum and in the body, so it is recommended that vitamin C be used two hours or more after a meal or after the use of cyanocobalamine supplements, therefore, of the B complex¹⁹.

Cyanocobalamine, known as vitamin B12, together with other vitamins, makes up the B complex and is commonly used by patients with CKD in the treatment of megaloblastic anemia, one of the complications of CKD, which is associated with worsening of quality of life and increased morbidity-mortality in these patients²⁰, a fact that explains the high frequency of B-complex use by study patients, favoring the occurrence of PDI with its involvement.

Interactions between prescribed drugs and those used for self-medication

Among the PDIs found in this category, the most frequent was dipyrone x losartan, which may result in renal dysfunction and/or an increase in blood pressure¹⁹, which may be detrimental in the treatment of these patients, considering that hypertension in CKD may aggravate the consequences of the disease and the risk of coronary artery disease.

Moreover, it is known that the mortality rate associated with cardiovascular risks is approximately 60% in patients undergoing hemodialysis²¹.

The recurrence of this interaction can be explained by the fact that dipyrone is a Prescription-Free Medication (PFM), being easily acquired in pharmacies, which may

explain the high use of this drug by the patients of the study, favoring the detection of PDIs. A Brazilian study on the prevalence of self-medication in the country confirms the finding of this study, since it detected that dipyron is the most used drug for self-medication in Brazil and that most of the drugs used for self-medication belong to the PFM group²². In addition, the pharmacological class of losartan is considered to be one of the most effective antihypertensive agents in diabetic nephropathy and in non-diabetic hypertensive patients, which may explain the high prevalence of this medication^{18,23}, which corroborates the frequency of PDIs found by the study.

The severity classification showed a contraindication of use and a higher risk, affirming that self-medication may influence the results of pharmacotherapeutic treatment, generating serious consequences such as, for example, an increased risk of thromboembolic events resulting from the interaction between tranexamic acid x levonorgestrel/ethinylestradiol¹⁹, increasing the need for monitoring treatments³ or even preventing the use of these drugs together.

Interactions between medications used for self-medication

The most frequent PDI was nimesulide x diclofenac, which may result in an increased risk of bleeding. Concomitant administration of diclofenac with another NSAID may increase the risk of gastrointestinal toxicity, including severe bleeding, with little or no efficacy, therefore coadministration should be avoided. The drugs involved in this interaction belong to the NSAID group, which were identified in the Brazilian study on self-medication, as one of the classes of drugs most related to self-medication, moreover, both appear in the list of the 12 medications most consumed by in this way in the country. One of the factors that may influence the choice of these drugs for their consumption is in relation to their multiple therapeutic analgesic, antipyretic and anti-inflammatory properties²².

The correlation found between the total number of PDIs and the number of medications used was positive, demonstrating that the

increase in the number of medications used by a patient increases the chances of a drug interaction⁷. This correlation was confirmed by a Minas Gerais study, where the chances identified of an interaction occurring, increased 2.5 times for each drug that is added to the prescription, similarly to the correlation found in this study between the total number of drugs used with the highest probability of detecting a PD¹⁶.

The use of 5 or more drugs by a patient in the same period of time is defined as polypharmacy⁵. The mean number of drugs used by the study subjects was close to the average found by a study in Malaysia²⁴.

However, it was higher than the average of a Palestinian study³. In all, it was possible to observe that polypharmacy is a common characteristic in patients with chronic renal disease, a fact explained by the great complexity of the disease, as well as the possible comorbidities present in these patients.

Regarding the most frequent medications in the PDIs found in this study, there was similarity to the ATC classification of drugs involved in Drug Related Problems (DRP) detected by a prospective French study with chronic kidney patients in outpatient care, in which there was a predominance of cardiovascular, digestive-metabolic and hematopoietic groups²⁵.

The limitations found by the study consist in the fact that the data collection was done in only one unit of treatment of patients with CKD, memory biases and information passed by the patients through the applied form regarding the medication used for self-medication, in addition to the recall period referring to 30 days, and it was not possible to establish exact dates for the use of these drugs within this period.

Despite this, this study can be considered promising, since it brings relevant data regarding the use of drugs by self-medication, mainly in a group of patients who need more attention due to the complications of the disease. The results found serve to provide a better foundation and generate warnings for the health team responsible for monitoring these patients, so that the main risk factors can be known, as well as the most frequent PDI and their respective risk classifications, in order that this type of DRP is preventable.

CONCLUSION

This study evaluated the potential drug interactions among patients with chronic kidney disease undergoing hemodialysis treatment, identifying a large number of these interactions, as well as their severity, demonstrating the relevance of DIs in drug treatment and showing the influence of self-medication on the therapy of these patients. Moreover, it was possible to identify the profile of the patients in whom DIs are more likely to occur: male sex, aged less than 60 years, hemodialysis time less than 5

years.

The knowledge of the most frequent PDIs in patients with CKD, as well as their severity classification and outcome is important so that the health team responsible for the follow-up of these patients is careful to monitor them when necessary, and/or the choice of treatment alternative should be made, depending on the risk and benefit, so that pharmacotherapeutic treatment can be offered with greater safety and effectiveness for these patients.

REFERENCES

1. Pereira ERS, Pereira AC, Andrade GB, Naghettini AV, Pinto FKMS, Batista SR, et al. Prevalence of chronic renal disease in adults attended by the family health strategy. *J Bras Nefrol* . 2016;38(1):22–30.
2. Pinho NA de, de Pinho NA, da Silva GV, Pierin AMG. Prevalence and factors associated with chronic kidney disease among hospitalized patients in a university hospital in the city of São Paulo, SP, Brazil. *J Bras Nefrol*. 2015;37(1):91-97.
3. Al-Ramahi R, Jaradat N, Shalalfeh R, Nasir S, Manasra Y, Shalalfeh I, et al. Evaluation of potential drug- herb interactions among a group of Palestinian patients with chronic diseases. *BMC Complement Altern Med*. 2015;15(1):1-5.
4. Sesso RC, Lopes AA, Thomé FS, Lugon JR, Martins CT. Inquérito Brasileiro de Diálise 2014. *J Bras Nefrol*. 2016;38(1):54-61.
5. Chakraborty S, Ghosh S, Banerjee A, De R, Hazra A, Mandal S. Prescribing patterns of medicines in chronic kidney disease patients on maintenance hemodialysis. *Indian J Pharmacol*. 2016;48(5):586-590.
6. Marquito AB, Fernandes NMS, Colognati FAB, de Paula RB. Identifying potential drug interactions in chronic kidney disease patients. *J Bras Nefrol*. 2014;36(1):26–34.
7. Gonçalves SS, Rodrigues HMS, De Jesus IS, Carneiro JAO, Lemos GS. Ocorrência clínica de interações medicamentosas em prescrições de pacientes com suspeita de reação adversa internados em um hospital no interior da Bahia. *Rev Aten Saúde*. 2016;14(48):32-39.
8. Santos WM dos, dos Santos WM, Secoli SR, de Mello Padoin SM. Potential drug interactions in patients given antiretroviral therapy. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2016;24e2832.
9. Lukovic JA, Miletic V, Pekmezovic T, Trajkovic G, Ratkovic N, Aleksic D, et al. Self-medication practices and risk factors for self-medication among medical students in Belgrade, Serbia. *PLoS One*. 2014 ;9(12):e114644.
10. World Health Organization. Dept. of Essential Drugs and Medicines Policy. Guidelines for the regulatory assessment of medicinal products for use in self-medication [Internet]. Geneva: World Health Organization. 2000. Available from: <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s2218e/s2218e.pdf>
11. Oscan M, Obuku EA, Bwanga F, Akena D, Richard S, Ogwal-Okeng J, et al. Household antimicrobial self-medication: a systematic review and meta-analysis of the burden, risk factors and outcomes in developing countries. *BMC Public Health*. 2015;15:742.
12. Lemos LB. Uso de medicamentos em pacientes renais crônicos hemodialíticos: características farmacoe epidemiológicas. Dissertação (Mestrado). Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia - UESB. Jequié-BA. 2015. 95p.
13. Bahia. Secretaria de Saúde do Estado da Bahia. Municípios da macrorregião Sudoeste. Disponível em: <http://www1.saude.ba.gov.br/mapa_bahia/result_macroch.asp?MACRO=SUDOESTE> Acesso em 22 de setembro de 2017.
14. World Health Organization Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2013. Available from: https://www.whocc.no/filearchive/publications/1_2013guidelines.pdf
15. Anvisa. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Bulário eletrônico. Disponível em: < http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp> .
16. Brasil. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012.. Disponível em: <http://www.conselho.saude.gov.br/web_comissoes/conep/index.html>.
17. Acharya L, Attur RP, Rama M, Viswanathan G, Reddy PN, Raghavan SV. Assessment of drug-drug interactions among renal failure patients of nephrology ward in a south Indian tertiary care hospital. *Indian J Pharm Sci*. 2012;74(1):63-68.
18. Auta A, Omale S, Folorunsho T, David S, Banwat S. Medicine vendors: Self-medication practices and medicine knowledge. *N Am J Med Sci*. 2012;4(1):24-28.
19. Micromedex® 2.0 Healthcare Series [on line]. Thomson Reuters: 1974-2011. Available from: <http://www.periodicos.capes.gov.br>.
20. Abensur H, Bastos MG, Canziani MEF. Aspectos atuais da anemia na Doença Renal Crônica. *J BrasNefrol* . 2006;28(2):104-107.

21. Bortolotto LA. Hipertensão arterial e insuficiência renal crônica. *Rev Bras de Hipertens.* 2008 ;15(3):152-155.
22. Arrais PSD, Fernandes MEP, Pizzol T da SD, Ramos LR, Mengue SS, Luiza VL, et al. Prevalence of self-medication in Brazil and associated factors. *Rev Saude Publica.* 2016 ;50(suppl 2):13s.
23. Hartwig SV, Sousa Junior AL, Ignotti E. Medications for hypertension of hemodialysis patients in Cáceres - Mato Grosso, Brazil. *O Mundo da Saúde, São Paulo* - 2018;42(1):158-180
24. Al-Ramahi R, Jaradat N, Shalalfeh R, Nasir S, Manasra Y, Shalalfeh I, et al. Evaluation of potential drug- herb interactions among a group of Palestinian patients with chronic diseases. *BMC Complement Altern Med.* 2015;15(1).
25. Belaiche S, Romanet T, Allenet B, Calop J, Zaoui P. Identification of drug-related problems in ambulatory chronic kidney disease patients: a 6-month prospective study. *J Nephrol.* 2012 ;25(5):782–8.

Interações medicamentosas potenciais em medicamentos prescritos e não prescritos para pacientes hemodialíticos

Nara Jacqueline Souza dos Santos*

Lucas Brasileiro Lemos*

Paulo Henrique Ribeiro Fernandes Almeida**

Adriana Alves Nery*

Gisele da Silveira Lemos*

859

O Mundo da Saúde, São Paulo - 2018;42(4):845-872
Interações medicamentosas potenciais em medicamentos prescritos...

Resumo

O tratamento da Doença Renal Crônica (DRC) demanda grande quantidade de medicamentos, que pode aumentar a possibilidade de Interações Medicamentosas Potenciais (IMP), as quais podem ser encontradas com maior frequência quando se envolve a prática de automedicação. O estudo teve o objetivo avaliar as interações medicamentosas potenciais no tratamento farmacoterapêutico de pacientes portadores de Doença Renal Crônica hemodialíticos. Estudo transversal, com aplicação de formulário a 170 pacientes renais crônicos em uma clínica privada de hemodiálise, no período de março a maio de 2015; a análise das IMP foi feita através da base de dados Micromedex versão 2.0. Foram detectadas 604 IMP ao todo, em 74,7% da população do estudo, sendo 501 IMP entre os medicamentos prescritos, 85 entre os prescritos e não prescritos, e 18 entre os não prescritos (usados por automedicação). Houve predominância de IMP no sexo masculino (63,1%), em idade menor do que 60 anos (72,5%), e com tempo de hemodiálise menor do que 5 anos (55,5%). A análise de regressão logística demonstrou que pacientes que usam cinco medicamentos ou mais têm 243 vezes mais chance de ter uma IMP (OR = 243,206, IC=95%) do que aqueles que usam menos de 5 medicamentos. O número de IMP detectadas neste estudo esteve diretamente relacionado ao número de medicamentos utilizados pelos portadores de DRC, mostrando um potencial fator causal entre a polifarmácia e IM, podendo a automedicação, concomitantemente, ter influenciado neste resultado. O conhecimento deste perfil de IMP, direciona maior atenção dos profissionais que acompanham o tratamento farmacoterapêutico destes pacientes.

Palavras-chave: Insuficiência renal crônica. Interações Medicamentosas. Automedicação.

INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, a Doença Renal Crônica (DRC) tem alcançado a característica de epidemia global, configurando-se como um problema de saúde pública mundial, devido ao aumento das taxas de prevalência em toda a população e da grande morbimortalidade nos pacientes acometidos¹⁻³. De acordo com o Inquérito Brasileiro de Diálise Crônica, realizado em 2014, o número total estimado de pacientes portadores de DRC no Brasil foi de 112.004, evidenciando um aumento de 20 mil pacientes nos últimos quatro anos⁴.

A terapia farmacológica dos pacientes renais crônicos em hemodiálise é bastante complexa, requerendo uso de grande quantidade de medicamentos concomitantemente, pois, estes indivíduos geralmente apresentam diversas complicações provocadas pela doença, bem como podem possuir comorbidades como Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), Diabetes *Mellitus* (DM), doença arterial coronariana e infecções. O uso de medicamentos em grandes quantidades é considerado como polifarmácia, a qual é definida como o uso de 5 ou mais

DOI: 10.15343/0104-7809.20184204845872

*Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia, Jequié-BA, Brasil.

**Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte-MG, Brasil.

E-mail: brasileirolemos@gmail.com

medicamentos concomitantemente⁵, estando relacionada às maiores chances de ocorrência de Interações Medicamentosas (IM), avaliadas como uma das causas de Resultados Negativos a Medicamentos (RNM)³.

As IM são consideradas como um dos problemas de saúde mais graves, devido à sua relação intrínseca com o aumento de custos hospitalares, morbidade e mortalidade^{6,7}. O conceito de Interações Medicamentosas Potenciais (IMP) é relacionado à probabilidade de um medicamento modificar a intensidade dos resultados farmacológicos de outro, elevando ou reduzindo o efeito proposto na terapia, provocar Reações Adversas a Medicamentos (RAM) e/ou respostas diferentes das geradas normalmente pelo medicamento⁸.

A complexidade farmacoterapêutica do tratamento associada ao uso inadequado de medicamentos, principalmente provocado pela automedicação, pode aumentar o risco da ocorrência de IMP, gerando desfechos prejudiciais para o paciente⁵, tais como reações adversas, interações medicamentosas, risco de dependência ou abuso, risco no trabalho ou em prática esportiva. A prática de se automedicar é definida pela Organização Mundial de Saúde (OMS), como “uso de medicamentos para tratar distúrbios ou sintomas autodiagnosticados, ou uso intermitente ou continuado de um medicamento prescrito para doenças ou sintomas crônicos ou recorrentes”⁹.

Além disso, pode ser definida como a utilização de medicamentos sem a consulta de um prescritor habilitado ou sem a supervisão do mesmo durante o tempo de uso, com o objetivo de tratar sintomas ou distúrbios autodiagnosticados. Nesta prática também está incluso o uso de medicamento de membros da família e restos de tratamentos anteriores, principalmente onde uma criança ou um idoso estão sendo tratados^{10,11}.

A escassez de estudos que demonstrem as possibilidades de IMP em grupos de portadores de DRC é considerada grande, somada ao fato de nestes estudos^{3,5,6}, as interações avaliadas serem apenas entre os medicamentos que geralmente são prescritos para estes pacientes. Porém são desconhecidos estudos que avaliem também IMP entre os medicamentos que são usados através de automedicação por

esses pacientes. Como nenhuma análise de interações entre medicamentos prescritos e os utilizados por automedicação foi encontrada pelos autores, este trabalho possui grande relevância por vir a fornecer informações adicionais aos profissionais envolvidos no acompanhamento destes pacientes, as quais possam garantir maior segurança e efetividade do tratamento farmacológico.

O objetivo da realização deste estudo foi, portanto, avaliar as interações medicamentosas potenciais no tratamento farmacoterapêutico de pacientes portadores de Doença Renal Crônica hemodialíticos.

MÉTODOS

Estudo transversal de caráter descritivo analítico, realizado em uma clínica de hemodiálise privada localizada na cidade de Jequié, Bahia, no período de março a maio de 2015.

A clínica atende pacientes renais crônicos advindos da área de abrangência do Núcleo Regional Sudoeste, composto por 26 municípios da macrorregião¹³. Esta instituição prestava assistência a cerca de 250 pacientes na ocasião, os quais realizavam Terapia Renal Substitutiva (TRS), hemodiálise, bem como recebiam tratamento ambulatorial de nefrologia.

A população do estudo foi composta de 189 pacientes que faziam tratamento hemodialítico na referida clínica, conforme os critérios de inclusão na pesquisa: pacientes renais crônicos em hemodiálise, idade igual ou maior de 18 anos e tempo de tratamento superior a um ano. Destes indivíduos pré-selecionados, somente 170 preencheram o formulário aplicado, sendo que 19 não responderam por diversos motivos como: recusa à participação no estudo, não conseguir responder ao formulário, óbito, abandono do tratamento, transferência para outro serviço de diálise, falta nos dias agendados e migração para diálise peritoneal. Os pacientes que apresentavam tempo de tratamento menor que um ano foram excluídos da pesquisa, pois, durante este período, é possível que o paciente tenha a sua função

renal recuperada e, portanto, deixe a terapia hemodialítica.

A coleta de dados ocorreu através de um formulário elaborado pelos pesquisadores, com ajuda de nefrologistas, farmacêuticos e enfermeiros, o qual foi devidamente preenchido durante uma entrevista semiestruturada. A entrevista foi realizada por profissionais da área da saúde (uma enfermeira e uma farmacêutica), as quais não possuíam vínculo empregatício com a instituição onde o estudo foi realizado. Inicialmente, foi realizado um treinamento para explicar todo o conteúdo da pesquisa, o modo de abordagem, o comportamento em relação aos pacientes, forma de preenchimento do formulário e o fluxo de atendimento aos pacientes.

Após o treinamento, foi feito um teste piloto, para adequação do formulário e o preparo dos entrevistadores, com pacientes da clínica, os quais foram inclusos na população do estudo por não terem sido feitas mudanças significativas com relação ao instrumento de coleta de dados. O formulário foi composto por questões relacionadas aos dados sócio-demográficos dos pacientes (sexo, idade, escolaridade, estado civil, cor, religião, ocupação, onde vivem, renda familiar), bem como à saúde e serviços de saúde utilizados (comorbidades, auto avaliação da saúde, plano de saúde, hábitos de vida, tempo de hemodiálise, número de medicamentos usados, uso de medicamentos sem orientação médica ou por indicação de algum conhecido).

Ao que se referiu ao termo automedicação, foi utilizado período recordatório de 30 dias, quando se envolveu variável temporal. Quanto aos medicamentos usados, foram aceitos os que apresentaram bulas, embalagens ou prescrições, além de incluir o auto relato. Como embalagem, foram consideradas caixas, bisnagas, cartelas ou recipientes que contivessem os medicamentos e suas informações.

Foram considerados como medicamentos prescritos aqueles que estavam presentes em receitas médicas e que constassem no prontuário eletrônico do paciente. No caso de haver dúvidas ou itens não compreendidos no formulário, era feita uma segunda entrevista. Foi feito o agendamento prévio de todas as

entrevistas, e na sessão anterior ao dia da entrevista, os pacientes recebiam lembrete para que levassem bulas, embalagens e/ou receitas médicas dos medicamentos que estavam usando, ou que tivessem utilizado nos últimos 30 dias.

Os medicamentos em uso e seus respectivos princípios ativos foram classificados em cada especialidade de acordo com a Classificação *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC) da OMS. Esta classificação divide os princípios ativos em grupos de acordo com o órgão ou sistema onde eles atuam e de acordo com as suas propriedades terapêuticas, farmacológicas e químicas¹⁴.

Para a realização da análise das IMP, foi utilizada a base de dados MICROMEDEX® versão 2.0 (2011), disponível no portal de periódicos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), o qual permite acesso online. A Micromedex permite a análise de IM, a identificação de medicamentos, comparação entre medicamentos e calculadoras, sendo considerada como padrão de excelência em informação clínica⁷. As interações apresentadas por ela são classificadas por gravidade e pela documentação que as descrevem no meio científico. Em relação à gravidade das IM, podem ser consideradas como: contraindicada, importante (maior), moderada, secundária (menor) e desconhecida. Quanto à documentação, são distribuídas em: excelente, boa, razoável e desconhecida. Além disso, a Micromedex apresenta os medicamentos envolvidos na interação, o provável mecanismo de ação, o possível resultado, bem como o manejo clínico da mesma.

Análise das IMP

Foram analisadas as possibilidades de interações de acordo com o tipo de medicamento, de forma que a identificação delas foi feita entre somente medicamentos prescritos, prescritos e não prescritos (usados por automedicação) e, apenas entre os não prescritos. Para a análise de IMP entre os medicamentos não prescritos, foram

considerados apenas os que utilizaram dois ou mais medicamentos.

A frequência do número de IMP por paciente foi calculada para os medicamentos prescritos, os prescritos usados juntamente com os não prescritos, entre os não prescritos e o total destas interações nestes pacientes. Os dados foram tabulados com auxílio do programa estatístico Epidata versão 3.1 (Epidata Association, Odense, Dinamarca). Alguns dos medicamentos utilizados pelos pacientes (Eritropoietina humana recombinante, Diacereína, Ácido mucopolissacarídico, Betaistina, Acebrofilina, Escina amorfa/Salicilato dietilamina, Lisado de *Escherichia coli*) não estavam disponíveis na Micromedex, portanto para a análise de IMPs que os envolviam, foram usadas as bulas destes medicamentos registradas na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)¹⁵.

Análise estatística

Para o processamento e a análise dos dados foi usado o programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) IBM Corp, Armonk, Estados Unidos da América versão 21.0. Para a análise descritiva calculou-se as frequências absolutas (FA) e relativas (FR), médias e desvio padrão (DP). Nesta análise, a IMP foi considerada como variável resposta e as explicativas investigadas foram idade, sexo, escolaridade, número de medicamentos por paciente e tempo de hemodiálise. A correlação entre as IMP e as variáveis explicativas foi realizada por meio de regressão logística binária e correlação de Pearson. Os resultados da regressão logística foram apresentados por meio de *odds ratio* (OR) com seus respectivos intervalos IC95%, o nível de significância foi de $p < 0,05$. O teste de Hosmer-Lemeshow foi utilizado para verificar a adequação de modelo final.

Considerações éticas

Em toda a pesquisa primou-se pelo atendimento às questões éticas relacionadas à pesquisas com seres humanos conforme o

previsto na Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde/Ministério da Saúde¹⁶. O estudo foi encaminhado ao CEP da Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia, sendo aprovado sob parecer nº 957.553, de onze de dezembro de 2014.

RESULTADOS

A população do estudo foi composta predominantemente por pacientes do sexo masculino, que utilizavam 5 ou mais medicamentos e com idade inferior a 60 anos. Houve variação da idade de 20 a 86 anos, sendo a média de $49,9 \pm 14,9$ anos.

Em relação ao tratamento hemodialítico, a média foi de $80,7 \pm 61,4$ de tempo de tratamento em meses. Foram identificadas ao todo 604 IMP, em 74,7% da população do estudo, sendo que a média foi de $3,56 \pm 4,28$ por paciente, tabela 1.

As interações entre os medicamentos prescritos totalizaram um número de 501, com 129 IMP diferentes, média de $2,97 \pm 3,64$ IMP por paciente. A interação de maior recorrência foi vitamina C x complexo B, com frequência correspondente a 11,6%. Em meio a todas as interações evidenciadas no estudo, a gravidade das mesmas classificou-as em: maior (21,2%), moderada (52,7%) e menor (26,1%). Quanto à documentação, as IMP foram distribuídas em: excelente (9,8%), boa (50,9%), falha (38,3%) e razoável (1,0%), a Tabela 2 traz informações referentes as quinze IMPs mais frequentes.

Os dez medicamentos que apresentaram maior frequência dentre as interações de medicamentos prescritos foram: omeprazol (10,3%), hidróxido de ferro (9,8%), complexo B (8,8%), carbonato de cálcio (7,9%), ácido acetilsalicílico (7,4%), vitamina C (6,1%), clonidina (3,6%), dipirona (3,4%), insulina NPH (3,3%) e losartana (2,5%).

Quanto à classificação *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC), os dez medicamentos com maior frequência entre estas IMP, pertencem aos grupos: A-trato alimentar e metabolismo (50%), B-sangue e órgãos formadores de sangue (20%), C-sistema cardiovascular (20%) e N-sistema nervoso (10%)¹⁴.

Ao que se refere às IMP entre medicamentos prescritos e não prescritos, foram encontradas 85 ao todo, apresentando 61 possibilidades de interações diferentes e média de $1,7 \pm 2,65$ por paciente.

A IMP mais frequente foi dipirona x losartana, equivalendo a 4,7% das interações. Em relação à gravidade de todas essas interações encontrou-se: contraindicada (1,2%), maior e moderada (44,7% cada uma) e menor (9,4%). A documentação descrita na base de dados utilizada classificou as interações em: excelente (23,5%), boa (44,7%) e falha (31,8%). A Tabela 3 apresenta informações relacionadas com as quinze IMP mais recorrentes.

Os cinco medicamentos que apareceram mais vezes nas interações entre medicamentos prescritos e não prescritos foram: diclofenaco (10,6%), dipirona (10,6%), nimesulida (8,2%), propranolol (7,6%) e losartana (5,9%). Quanto à classificação ATC, os cinco medicamentos mais recorrentes entre as interações encontradas, fazem parte dos grupos: M-sistema musculoesquelético e C-sistema cardiovascular (40% cada) e N-sistema nervoso (20%)¹⁴. Foram identificadas 18 interações entre os medicamentos não prescritos, sendo 12 o número de IMP variadas. No caso dos pacientes que estavam fazendo uso de medicamentos não prescritos, foi obtida a média de $0,64 \pm 1,09$ por paciente. A IMP de maior frequência neste grupo foi nimesulida x diclofenaco, correspondendo a 16,7% das IMP encontradas.

Quanto à gravidade das IMP descobertas, elas foram classificadas em: maior (61,1%), moderado (22,2%) e menor (16,7%). Ao que se refere à documentação, foram distribuídas em excelente (5,5%), boa (27,8%), razoável (11,1%) e falha (55,6%). A Tabela 4 traz todas as IMP detectadas para esta categoria de medicamentos.

Os cinco medicamentos mais recorrentes entre as IMP encontradas entre medicamentos não prescritos foram: diclofenaco (38,9%), dipirona (38,9%), nimesulida (27,8%), propranolol (22,2%) e clonidina (16,7%). Quanto à classificação ATC, estes medicamentos são distribuídos nos seguintes grupos: M-sistema musculoesquelético e C-sistema cardiovascular (40% cada), N-

sistema nervoso (20%)¹⁴.

Dentre os medicamentos dos quais foi feita a consulta às suas bulas, pois estavam indisponíveis na Micromedex, nenhum apresentou interações medicamentosas¹⁵.

O predomínio de IMP ocorreu no sexo masculino (63,1%), em pacientes com idade menor do que 60 anos (72,5%), indivíduos que foram aprovados no ensino fundamental ou cursaram até o médio/superior (82,8%), com número de medicamentos igual ou maior do que 5 (99,2%), e com tempo de hemodiálise menor do que 5 anos (55,5%).

Dentre os medicamentos prescritos, foi encontrada uma variação de zero a 16 IMP por paciente, observando-se uma maior frequência de pacientes em que foram detectadas pelo menos duas IMP (25 participantes).

Entre os pacientes que utilizaram medicamentos prescritos concomitantemente com os não prescritos, observou-se uma variação de zero a 14 IMP por paciente. Nesta avaliação, as maiores frequências foram dos pacientes em que se detectou uma e duas IMP (10 indivíduos em cada).

Quanto às interações entre os medicamentos não prescritos, houve uma variação de zero a 4 IMP por paciente, sendo a maior frequência de pacientes que apresentaram ao menos uma IMP (8 participantes).

Em relação ao número total de IMP por paciente, a variação encontrada foi de zero a 27 IMP por paciente, de forma que a maior frequência foi de pacientes em que se detectou pelo menos uma IMP (26 pessoas). A Figura 1 traz as informações referentes à frequência absoluta das IMP por paciente.

Foi realizada a correlação linear de Pearson entre a variável resposta e as variáveis explicativas, sendo que as variáveis que apresentaram correlação com significância foram apenas o número total de IMP com o número de medicamentos utilizados ($p < 0,001$), a Tabela 4 traz as informações referentes às variáveis analisadas.

As análises de regressão logística demonstraram que pacientes que usam cinco medicamentos ou mais, obtiveram uma maior razão de chances (OR = 243,206) para a ocorrência da IMP ($p < 0,001$) do que os pacientes que usam menos de 5 medicamentos.

Tabela 1- Características sociodemográficas e clínicas dos pacientes renais crônicos hemodialíticos. Jequié, Bahia, Brasil, 2015. (N=170)

Características Sociodemográficas	N	%
Sexo		
Feminino	109	64,1
Masculino	61	35,9
Idade		
< 60 anos	127	74,7
Maior ou igual a 60 anos	43	25,3
Escolaridade		
Nunca estudou	34	20
Declararam ensino fundamental	97	57
Médio	36	21,2
Superior/graduação	3	1,8
Número de Medicamentos		
< 5 medicamentos	137	80,6
Igual ou maior que 5 medicamentos	33	19,4
Tempo de hemodiálise		
< 5 anos	82	48,2
Igual ou maior a 5 anos	88	51,8

Tabela 2 – Interações Medicamentosas Potenciais entre medicamentos prescritos usados por portadores de Doença Renal Crônica hemodialíticos. Jequié, Bahia, Brasil, 2015. (N=501)

IMP	Risco	Doc.	FR (%)	Resultado
Complexo B (cianocobalamina) x vitamina C	Menor	Boa	11,6	Quantidades reduzidas de cianocobalamina disponíveis para as reservas de soro e corpo
Hidróxido de ferro x omeprazol	Moderado	Boa	8,4	Redução da biodisponibilidade não heme do ferro
Hidróxido de ferro x carbonato de Ca	Menor	Falha	7,2	Redução da eficácia do ferro
Omeprazol x complexo B	Menor	Boa	6,0	Redução da absorção de cianocobalamina
Propranolol x clonidina	Maior	Falha	3,0	Aumento do risco de bradicardia sinusal; resposta exagerada à retirada de clonidina (hipertensão aguda)
Hidróxido de ferro x metildopa	Moderado	Boa	3,0	Redução da eficácia de metildopa
Omeprazol x propranolol	Moderado	Falha	3,0	Aumento da exposição ao propranolol
Carbonato de Ca x propranolol	Moderado	Boa	2,4	Redução da biodisponibilidade de propranolol
Carbonato de Ca x AAS	Moderado	Falha	2,0	Redução da eficácia do salicilato
Insulina NPH x AAS	Moderado	Falha	1,8	Aumento do risco de hipoglicemia
AAS x furosemida	Maior	Boa	1,6	Redução da eficácia diurética e possibilidade nefrotóxica
Losartana x dipirona	Moderado	Excelente	1,6	Disfunção renal e/ou aumento da pressão arterial
AAS x losartana	Moderado	Excelente	1,4	Disfunção renal e/ou aumento da pressão arterial
Carbonato de Ca x captopril	Moderado	Falha	1,4	Redução da eficácia de captopril
Metildopa x propranolol	Moderado	Falha	1,4	Resposta hipertensiva exagerada, taquicardia, arritmias durante estresse psi-cológico ou exposição a catecolaminas exógenas
Outros			44,2	
Total			100	

IMP: Interação Medicamentosa Potencial. Doc: Documentação FR: Frequência relativa

Tabela 3- Interações Medicamentosas Potenciais entre medicamentos prescritos e não prescritos usados por pacientes renais crônicos hemodialíticos. Jequié, Bahia, Brasil, 2015 (N=85)

IMP	Risco	Doc.	FR (%)	Resultado
Dipirona x losartana	Moderado	Excelente	4,7	Distúrbio renal e/ou aumento da pressão arterial
Diclofenaco x propranolol	Moderado	Boa	3,5	Distúrbio renal e/ou aumento da pressão arterial
Omeprazol x hidróxido de ferro	Moderado	Boa	3,5	Redução da biodisponibilidade do ferro não-heme
Nimesulida x furosemida	Maior	Boa	3,5	Redução do efeito diurético e possível nefrotoxicidade
Dipirona x amitriptilina	Maior	Excelente	2,3	Aumento do risco de hemorragia
Clonidina x propranolol	Maior	Falha	2,3	Aumento do risco de bradicardia sinusal; resposta exagerada à retirada de clonidina (hipertensão aguda)
Diclofenaco x furosemida	Maior	Boa	2,3	Redução do efeito diurético e possível nefrotoxicidade
Diclofenaco x losartana /HCT (HCT)	Maior	Boa	2,3	Redução do efeito diurético e possível nefrotoxicidade
Diclofenaco x losartana/HCT (losartana)	Maior	Boa	2,3	Distúrbio renal e/ou aumento da pressão arterial
Diclofenaco x AAS	Maior	Falha	2,3	Aumento do risco de hemorragia
Diclofenaco x losartana	Moderado	Excelente	2,3	Distúrbio renal e/ou aumento da pressão arterial
Dipirona x captopril	Moderado	Excelente	2,3	Distúrbio renal e/ou aumento da pressão arterial
Nimesulida x losartana	Moderado	Excelente	2,3	Distúrbio renal e/ou aumento da pressão arterial
Nimesulida x propranolol	Moderado	Boa	2,3	Aumento da pressão arterial
Propranolol x carbonato de Ca	Moderado	Boa	2,3	Redução da biodisponibilidade de propranolol
Outros			59,5	
Total			100	

IMP: Interação Medicamentosa Potencial. Doc: Documentação FR: Frequência relativa

Tabela 4- Interações Medicamentosas Potenciais entre medicamentos não prescritos utilizados pelos pacientes renais crônicos em hemodiálise. Jequié, Bahia, Brasil, 2015. (N=18)

IMP	Risco.	Doc.	FR (%)	Resultado
Nimesulida x diclofenaco	Maior	Falha	16,7	Aumento do risco de hemorragias
Clonidina x propranolol	Maior	Falha	5,5	Aumento do risco de bradicardia sinusal; resposta exagerada à retirada da clonidina (hipertensão aguda)
Propranolol x diclofenaco	Moderado	Boa	5,5	Aumento da pressão arterial
Propranolol x dipirona	Moderado	Boa	11,1	Redução do efeito anti-hipertensivo
Ciprofloxacino x dipirona	Moderado	Excelente	5,5	Aumento da concentração plasmática de ciprofloxacino
Diclofenaco x dipirona	Maior	Falha	11,1	Aumento do risco de hemorragia
Bisacodil x hidróxido de magnésio	Menor	Falha	5,5	Redução da eficácia de bisacodil
Clonidina x metoprolol	Maior	Falha	5,5	Aumento do risco de bradicardia sinusal; resposta exagerada à retirada da clonidina (hipertensão aguda)
Atenolol x clonidina	Maior	Falha	5,5	Aumento do risco de bradicardia sinusal; resposta exagerada à retirada da clonidina (hipertensão aguda)
Vitamina C x complexo B (cianocobalamina)	Menor	Boa	11,1	Quantidades reduzidas de cianocobalamina disponível para o sangue e armazéns do corpo
Dipirona x nimesulida	Maior	Razoável	11,1	Aumento do risco de hemorragia
Dipirona x dipirona	Maior	Falha	5,5	Aumento do risco de hemorragia
Total			100%	

IMP: Interação Medicamentosa Potencial. Doc: Documentação FR: Frequência relativa

Tabela 5- Fatores associados com Interações Medicamentosas Potenciais em pacientes renais crônicos em tratamento hemodialítico, de acordo com o modelo logístico. Jequié, Bahia, Brasil, 2015.

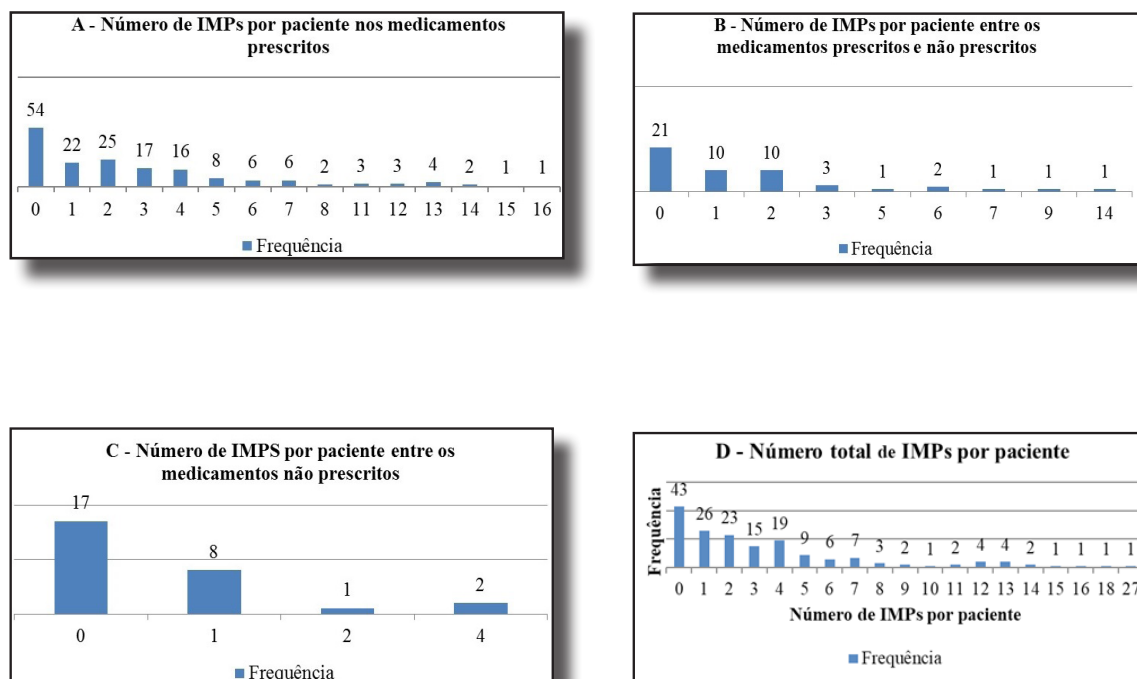
Variáveis	IMPs (FR)		OR	IC95%	p-valor
	Não	Sim			
Sexo					
Masculino	69,8%	63,1%	1,313	(0,490-3,513)	0,588
Feminino	30,2%	36,9%			
Idade					
< 60 anos	76,7%	72,5%	0,701	(0,219-2,248)	0,550
≥ 60 anos	23,3%	27,5%			

continua...

Escolaridade					
Aprovado no fundamental/médio-superior	74,4%	82,8%	1,158	(0,335-4,004)	0,817
Nunca estudou/ até fundamental	25,3%	17,2%			
Número de medicamentos					
≥ 5 medicamentos	34,89%	99,2%	243,206	(76,386-774,349)	<0,001
<5 medicamentos	65,11%	0,8%			
Tempo de hemodiálise					
< 5 anos	39,5%	55,5%	0,758	(0,301-1,905)	0,556
≥ 5 anos	60,5%	44,5%			
Teste de Hosmer-Lemeshow					0,982

Fonte: Elaboração dos autores. IC95%: Intervalo de confiança de 95%; OR: Odds Ratio. *valor de p estatisticamente significante (<0,05)

Figura 1- Apresenta a frequência absoluta de Interações Medicamentosas Potenciais (IMP) em pacientes renais crônicos em hemodiálise, Jequié, Bahia, Brasil, 2015.



A - Número de IMP por pacientes nos medicamentos prescritos; B - Número de IMP por pacientes entre os medicamentos prescritos e não prescritos; C - Número de IMP por pacientes entre os medicamentos não prescritos; D - Número total de IMP por paciente

DISCUSSÃO

No presente estudo, verificaram-se diversas IMP entre os medicamentos que são utilizados pelos portadores de DRC em hemodiálise, e ao se considerar a prática de automedicação por estes pacientes, as possibilidades da ocorrência de interações tornam-se maiores. A prevalência da ocorrência de interações foi alta neste estudo, conforme resultados de estudos nacionais e internacionais^{3, 6, 17}.

As IM são avaliadas como eventos adversos que podem ser evitados¹⁷, de forma que é possível fazer a prevenção bem como a intervenção das mesmas⁶. Deve se considerar que o reconhecimento de uma IMP em um determinado paciente, não implica que de fato ele possa vir a ter uma interação real, porém, pode demonstrar a necessidade de um acompanhamento maior deste indivíduo³.

O risco da ocorrência de uma IM aumenta com a automedicação, tanto pelo aumento do número de medicamentos em uso concomitantemente, como da falta de conhecimento em relação a estes medicamentos, de forma que esta prática pode gerar diversas consequências, tais como reações adversas raras e dependência ou abuso¹⁰. Ao realizar esta prática, a pessoa assume a escolha do medicamento adequado, com dose e posologia apropriadas, de acordo com o autodiagnóstico feito, considerando também a possibilidade de efeitos colaterais e contraindicações baseada no seu histórico clínico¹⁸.

Em um estudo observacional transversal, realizado em um ambulatório de DRC em Minas Gerais, com 558 pacientes, o número de IMP e a média encontrada foram superiores aos achados neste estudo⁶. Em outro estudo, de coorte observacional retrospectivo, realizado na Palestina, com 275 pacientes em unidades de hemodiálise, o número de IMP detectadas, o percentual de indivíduos em que foram encontradas pelo menos uma IMP e a frequência do número de IMP por paciente, foram maiores do que os encontrados neste estudo³. Já em um estudo realizado na Índia, com 205 pacientes, o percentual de pacientes que apresentaram IMP foi bem próximo ao encontrado neste estudo, porém, o número de IMP detectadas e a média por paciente foram menores¹⁷.

As interações do estudo de Marquito *et al.* foram classificadas por gravidade em: contraindicação absoluta, maior, moderada e menor, semelhantemente a este estudo, em que foram encontradas IMP de todas as gravidades. As IMP de maior gravidade representam possíveis danos à saúde, de maneira que exigem intervenção profissional, para evitar a ocorrência de efeitos adversos. Mesmo as IMP de risco moderado devem ser reconhecidas, uma vez que têm capacidade de levar a uma piora do quadro clínico do paciente⁶.

Interações entre medicamentos prescritos

Entre os medicamentos prescritos, a IMP de maior frequência foi vitamina C X cianocobalamina (uma das vitaminas presentes no complexo B), de maneira semelhante ao resultado encontrado pelo estudo indiano¹⁷. Esta interação promove a redução das quantidades disponíveis de cianocobalamina no soro e no corpo, sendo assim, recomenda-se que a vitamina C seja usada duas horas ou mais após uma refeição ou depois do uso de suplementos com cianocobalamina, portanto, do complexo B incluso¹⁹.

A cianocobalamina, conhecida como vitamina B12, juntamente com outras vitaminas compõe o complexo B, sendo geralmente utilizada por portadores de DRC no tratamento da anemia megaloblástica, uma das complicações da DRC, a qual está associada com piora da qualidade de vida e aumento da morbimortalidade nestes pacientes²⁰, fato este que explica a alta frequência do uso de complexo B pelos pacientes do estudo, favorecendo a ocorrência de IMP com o seu envolvimento.

Interações entre medicamentos prescritos e usados por automedicação

Dentre as IMP encontradas nessa categoria, a mais frequente foi dipirona x losartana, cujo resultado pode ser disfunção renal e/ou aumento da pressão arterial¹⁹, o que pode ser prejudicial no tratamento destes pacientes, considerando que a hipertensão arterial na DRC pode agravar as consequências da doença

e o risco da ocorrência de doença arterial coronária, além disso, é conhecido que o índice de mortalidade ligado a riscos cardiovasculares é de aproximadamente 60% nos pacientes em tratamento hemodialítico²¹.

A recorrência desta interação pode ser explicada pelo fato de que a dipirona é um Medicamento Isento de Prescrição (MIP), sendo facilmente adquirido nas farmácias, o que pode explicar o elevado uso deste medicamento pelos pacientes do estudo, favorecendo a detecção de IMP com o mesmo. Um estudo brasileiro sobre a prevalência da automedicação no país confirma o achado deste estudo, pois detectou que a dipirona é o medicamento mais utilizado por automedicação no Brasil e que a maioria dos fármacos usados por automedicação pertencem ao grupo dos MIP²².

Além disso, a classe farmacológica da losartana é considerada como uma das mais eficazes dentre os anti-hipertensivos na nefropatia diabética e em hipertensos não diabéticos, o que pode explicar a alta prevalência de uso deste medicamento^{18,23}, o que corrobora para a frequência de IMP encontrada pelo estudo.

A classificação por gravidade demonstrou contraindicação de uso e de risco maior, corroborando para afirmar que a automedicação pode influenciar no resultado do tratamento farmacoterapêutico, gerando graves consequências como, por exemplo, o aumento do risco de eventos tromboembólicos, resultado da interação entre ácido tranexâmico x levonorgestrel/etinilestradiol¹⁹, aumentando a necessidade de monitoramento do tratamento³ ou ainda, de haver impedimento do uso destes medicamentos juntos.

Interações entre os medicamentos usados por automedicação

A IMP mais recorrente foi nimesulida x diclofenaco, a qual pode resultar no aumento do risco de hemorragias. A administração concomitante de diclofenaco com outro AINE pode aumentar o risco de toxicidade gastrointestinal, inclusive sangramento grave, com pequena ou nenhuma eficácia, de forma que a coadministração deve ser evitada¹⁹. Os medicamentos envolvidos nesta interação pertencem ao grupo dos AINE, os quais foram

identificados no estudo brasileiro sobre a automedicação, como uma das classes de medicamentos mais relacionadas com a automedicação, além disso, ambos aparecem na lista dos 12 medicamentos mais consumidos por esta prática no país. Um dos fatores que podem influenciar na escolha destes medicamentos para o seu consumo, é em relação às múltiplas propriedades terapêuticas, como analgésico, antitérmico e antiinflamatório²².

A correlação encontrada entre o número total de IMP com o número de medicamentos utilizados obteve significância positiva, demonstrando que o aumento do número de medicamentos utilizados por um paciente, aumenta as chances de ocorrência de uma interação medicamentosa⁷.

Esta correlação foi confirmada pelo estudo mineiro, em que foi identificado que as chances de uma interação ocorrer, eleva 2,5 vezes a cada medicamento que é adicionado à prescrição, similarmente à correlação encontrada neste estudo entre o número total de medicamentos usados com a maior probabilidade da detecção de IMP⁶.

O uso de 5 ou mais medicamentos por um paciente no mesmo período de tempo é definido como polifarmácia⁵.

A média de medicamentos utilizados pelos indivíduos participantes do estudo foi próxima da média encontrada por um estudo realizado na Malásia²⁴. Porém, foi maior do que a média do estudo palestino³. Em todos, foi possível observar que a polifarmácia é uma característica comum aos pacientes portadores de Doença Renal Crônica, fato explicado pela grande complexidade da doença, bem como às possíveis comorbidades presentes nestes pacientes.

Em relação aos medicamentos mais frequentes nas IMP encontradas neste estudo, houve semelhança quanto à classificação ATC dos medicamentos envolvidos em Problemas Relacionados a Medicamentos (PRM) detectados por um estudo prospectivo francês com pacientes renais crônicos ambulatoriais, em que houve predomínio dos grupos do sistema cardiovascular, digestivo-metabólico e hematopoiético²⁵.

As limitações encontradas pelo estudo realizado consistem no fato da coleta de dados ter sido feita em apenas uma unidade de

tratamento de pacientes com DRC, por viés de memória e de informações passadas pelos pacientes por meio do formulário aplicado, a respeito dos medicamentos usados por automedicação, além do período recordatório se referir a 30 dias, não podendo se estabelecer datas exatas para o uso destes medicamentos dentro deste período. Apesar disso, este estudo pode ser considerado como promissor, já que traz dados relevantes a respeito do uso de medicamentos por automedicação,

principalmente em um grupo de pacientes que necessitam de maior atenção devido às complicações da doença. Os resultados encontrados servem para oferecer maior embasamento e gerar alertas para a equipe de saúde responsável pelo acompanhamento destes pacientes, de maneira que se possam conhecer os principais fatores de risco, bem como as IMP mais frequentes e suas respectivas classificações de risco, a fim de que este tipo de PRM seja prevenível.

CONCLUSÃO

O estudo avaliou as interações medicamentosas potenciais entre os portadores de Doença Renal Crônica em tratamento hemodialítico, identificando grande quantidade destas interações, bem como a gravidade das mesmas, demonstrando a relevância das IMs no tratamento medicamentoso e evidenciando a influência da automedicação na terapia destes pacientes.

Além disso, pôde-se conhecer o perfil dos pacientes em que há mais chances da ocorrência de IMs: sexo masculino, idade menor que 60 anos, tempo de hemodiálise

menor que 5 anos.

O conhecimento das IMPs mais frequentes nos portadores de DRC, bem como sua classificação de gravidade e seu resultado é importante para que a equipe de saúde responsável pelo acompanhamento destes pacientes esteja atenta para que seja feito o monitoramento dos mesmos quando necessário, e/ou que seja feita a escolha de alternativa de tratamento, a depender do risco x benefício, de forma que o tratamento farmacoterapêutico possa ser oferecido com maior segurança e efetividade para estes pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Pereira ERS, Pereira AC, Andrade GB, Naghettini AV, Pinto FKMS, Batista SR, et al. Prevalence of chronic renal disease in adults attended by the family health strategy. *J Bras Nefrol*. 2016;38(1):22–30.
2. Pinho NA de, de Pinho NA, da Silva GV, Pierin AMG. Prevalence and factors associated with chronic kidney disease among hospitalized patients in a university hospital in the city of São Paulo, SP, Brazil. *J Bras Nefrol*. 2015;37(1):91-97.
3. Al-Ramahi R, Jaradat N, Shalalfeh R, Nasir S, Manasra Y, Shalalfeh I, et al. Evaluation of potential drug- herb interactions among a group of Palestinian patients with chronic diseases. *BMC Complement Altern Med*. 2015;15(1):1-5.
4. Sesso RC, Lopes AA, Thomé FS, Lugon JR, Martins CT. Inquérito Brasileiro de Diálise 2014. *J Bras Nefrol*. 2016;38(1):54-61.
5. Chakraborty S, Ghosh S, Banerjee A, De R, Hazra A, Mandal S. Prescribing patterns of medicines in chronic kidney disease patients on maintenance hemodialysis. *Indian J Pharmacol*. 2016;48(5):586-590.
6. Marquito AB, Fernandes NMS, Colugnati FAB, de Paula RB. Identifying potential drug interactions in chronic kidney disease patients. *J Bras Nefrol*. 2014;36(1):26–34.
7. Gonçalves SS, Rodrigues HMS, De Jesus IS, Carneiro JAO, Lemos GS. Ocorrência clínica de interações medicamentosas em prescrições de pacientes com suspeita de reação adversa internados em um hospital no interior da Bahia. *Rev Aten Saúde*. 2016;14(48):32-39.
8. Santos WM dos, dos Santos WM, Secoli SR, de Mello Padoin SM. Potential drug interactions in patients given antiretroviral therapy. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2016;24e2832.
9. Lukovic JA, Miletic V, Pekmezovic T, Trajkovic G, Ratkovic N, Aleksic D, et al. Self-medication practices and risk factors for self-medication among medical students in Belgrade, Serbia. *PLoS One*. 2014 ;9(12):e114644.
10. World Health Organization. Dept. of Essential Drugs and Medicines Policy. Guidelines for the regulatory assessment of medicinal products for use in self-medication [Internet]. Geneva: World Health Organization. 2000. Available from: <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s2218e/s2218e.pdf>
11. Oscan M, Obuku EA, Bwanga F, Akena D, Richard S, Ogwal-Okeng J, et al. Household antimicrobial self-medication: a systematic review and meta-analysis of the burden, risk factors and outcomes in developing countries. *BMC Public Health*. 2015;15:742.

12. Lemos LB. Uso de medicamentos em pacientes renais crônicos hemodialíticos: características farmacoepidemiológicas. Dissertação (Mestrado). Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia - UESB. Jequié-BA. 2015. 95p.
13. Bahia. Secretaria de Saúde do Estado da Bahia. Municípios da macrorregião Sudoeste. Disponível em: <http://www1.saude.ba.gov.br/mapa_bahia/result_macroch.asp?MACRO=SUDOESTE> Acesso em 22 de setembro de 2017.
14. World Health Organization Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2013. Available from: https://www.whocc.no/filearchive/publications/1_2013guidelines.pdf
15. Anvisa. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Bulário eletrônico. Disponível em: < http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp>.
16. Brasil. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012.. Disponível em: <http://www.conselho.saude.gov.br/web_comissoes/conep/index.html>.
17. Acharya L, Attur RP, Rama M, Viswanathan G, Reddy PN, Raghavan SV. Assessment of drug-drug interactions among renal failure patients of nephrology ward in a south Indian tertiary care hospital. *Indian J Pharm Sci.* 2012;74(1):63-68.
18. Auta A, Omale S, Folorunsho T, David S, Banwat S. Medicine vendors: Self-medication practices and medicine knowledge. *N Am J Med Sci.* 2012;4(1):24-28.
19. Micromedex® 2.0 Healthcare Series [on line]. Thomson Reuters: 1974-2011. Available from: <http://www.periodicos.capes.gov.br>.
20. Abensur H, Bastos MG, Canziani MEF. Aspectos atuais da anemia na Doença Renal Crônica. *J BrasNefrol.* 2006;28(2):104-107.
21. Bortolotto LA. Hipertensão arterial e insuficiência renal crônica. *Rev Bras de Hipertens.* 2008 ;15(3):152-155.
22. Arrais PSD, Fernandes MEP, Pizzol T da SD, Ramos LR, Mengue SS, Luiza VL, et al. Prevalence of self-medication in Brazil and associated factors. *Rev Saude Publica.* 2016 ;50(suppl 2):13s.
23. Hartwig SV, Sousa Junior AL, Ignotti E. Medications for hypertension of hemodialysis patients in Cáceres - Mato Grosso, Brazil. *O Mundo da Saúde, São Paulo -* 2018;42(1):158-180
24. Al-Ramahi R, Jaradat N, Shalalfeh R, Nasir S, Manasra Y, Shalalfeh I, et al. Evaluation of potential drug- herb interactions among a group of Palestinian patients with chronic diseases. *BMC Complement Altern Med.* 2015;15(1).
25. Belaiche S, Romanet T, Allenet B, Calop J, Zaoui P. Identification of drug-related problems in ambulatory chronic kidney disease patients: a 6-month prospective study. *J Nephrol.* 2012 ;25(5):782-8.