

# Avaliação dos medicamentos utilizados e possíveis interações medicamentosas em doentes renais crônicos

*Assessment of used medications and drug-drug interactions among chronic renal failure patients*

Vanessa Sgnaolin<sup>1</sup>, Valéria Sgnaolin<sup>2</sup>, Paula Engroff<sup>3</sup>, Geraldo Attilio DeCarli<sup>4</sup>, Ana Elizabeth Prado Lima Figueiredo<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Programa de Pós-Graduação em Gerontologia Biomédica, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS).

<sup>2</sup> Serviço de Medicina Interna, Hospital Nossa Senhora da Conceição (GHC).

<sup>3</sup> Instituto de Geriatria e Gerontologia, PUCRS.

<sup>4</sup> Programa de Pós-Graduação em Gerontologia Biomédica, PUCRS.

<sup>5</sup> Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde, Faculdade de Enfermagem, Fisioterapia e Nutrição, PUCRS.

## RESUMO

**Objetivos:** Descrever os medicamentos mais frequentemente utilizados por pacientes em hemodiálise e identificar potenciais interações medicamentosas entre os mesmos.

**Métodos:** Estudo transversal realizado em uma unidade hospitalar de hemodiálise. Cada combinação de medicamentos prescritos foi analisada no programa Micromedex©2014 *Truven Health Analytics* (Michigan, Estados Unidos), para identificação de potenciais interações medicamentosas e classificação de acordo com a gravidade.

**Resultados:** Foram incluídos 65 pacientes. A média de idade foi de 59,1±14,7 anos e 50,8% eram mulheres. A ocorrência de polifarmácia foi de 87,7%, com média de 6,3±3,1 medicamentos por paciente, sendo os mais frequentes o carbonato de cálcio (n=55, 84,6%) e a eritropoetina (n=47, 72,3%). A prevalência de potenciais interações medicamentosas foi de 56,9%, com mediana de uma interação por paciente, e a maioria foi classificada como moderada (49,1%), sendo as mais frequentes atenolol/carbonato de cálcio (n=9, 8,0%) e ferro/carbonato de cálcio (n=9, 8,0%). A presença de potenciais interações medicamentosas moderadas ou importantes e o número destas associaram-se com a quantidade de medicamentos utilizados por paciente (p<0,001).

**Conclusões:** A prevalência de potenciais interações medicamentosas nos pacientes em hemodiálise foi elevada e esteve intimamente ligada ao número de medicamentos utilizados por cada paciente. A população com doença renal crônica necessita do uso de vários medicamentos, portanto é importante a seleção cuidadosa de alternativas terapêuticas, através da assistência farmacêutica, para o uso eficaz, racional e seguro de medicamentos.

**DESCRITORES:** INTERAÇÕES DE MEDICAMENTOS; INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA; UNIDADES HOSPITALARES DE HEMODIÁLISE.

## ABSTRACT

**Aims:** To describe the drugs most frequently used by patients in hemodialysis and to identify potential drug-drug interactions.

**Methods:** Cross-sectional study conducted in a hospital hemodialysis unit. Each combination of drugs prescription was analyzed in Micromedex©2014 *Truven Health Analytics* (Michigan, United States), to identify potential drug-drug interactions and classify them according to severity.

**Results:** Sixty-five patients were included. The mean age was 59.1±14.7 years and 50.8% were women. The occurrence of polypharmacy was 87.7%, with average of 6.3±3.1 medications/patient, the most frequent being calcium carbonate (n=55, 84.6%) and erythropoietin (n=47, 72.3%). The prevalence of potential drug-drug interactions was 56.9%, with median of one interaction per patient, and most were classified as moderate (49.1%) being the most frequent atenolol/calcium carbonate (n=9, 8.0%) and iron/calcium carbonate (n=9, 8.0%). The presence and number of potential moderate or important drug-drug interactions were significantly associated with the number of drugs used by the patient (P<0.001).

**Conclusions:** The prevalence of potential drug-drug interactions was high and closely linked to the number of drugs used by each patient. The population with chronic kidney disease requires the use of various drugs, therefore the careful selection of therapeutic alternatives through pharmaceutical assistance is important for effective, rational and safe use of medicines.

**KEY WORDS:** DRUG INTERACTIONS; RENAL INSUFFICIENCY, CHRONIC; HEMODIALYSIS UNITS, HOSPITAL.

Recebido em junho de 2014; aceito em dezembro de 2014.  
Publicado online em dezembro de 2014.

Endereço para correspondência / Corresponding Author:

VANESSA Sgnaolin  
Rua Antônio Joaquim Mesquita, 337/302 – Passo D'Areia  
91350-180 Porto Alegre, RS, Brasil  
Tel.: 3320-3000 (ramal 2660)  
E-mail: [vanessasgnaolin@yahoo.com.br](mailto:vanessasgnaolin@yahoo.com.br)



<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

## INTRODUÇÃO

A Doença Renal Crônica (DRC) é definida pela *Kidney Disease Improving Global Outcomes* como uma anormalidade da estrutura e/ou função dos rins presente por mais de três meses com implicação para a saúde.<sup>1</sup> O manejo de doentes renais crônicos é complexo e exige o uso concomitante de vários medicamentos. A polifarmácia, caracterizada quantitativamente pelo uso de três ou mais medicamentos simultaneamente, associada a alterações na taxa de filtração glomerular, presença de múltiplas comorbidades e idade avançada, aumenta o risco desses indivíduos de desenvolver morbidades relacionadas com os medicamentos, principalmente interação medicamentosa (IM).<sup>2-9</sup>

A IM compreende uma resposta farmacológica ou clínica para a administração de uma combinação de medicamentos que é diferente da prevista a partir dos efeitos conhecidos dos dois agentes quando administrados isoladamente, podendo resultar em eficiência reduzida ou toxicidade aumentada.<sup>4,5,10</sup> A incidência de potenciais IM varia de 15,0 a 63,0% de todos os pacientes hospitalizados<sup>5,11-15</sup> e de 9,0 a 70,0% dos pacientes atendidos em unidades de cuidados primários de saúde,<sup>16-20</sup> porém somente uma pequena fração (0,5 a 2,0%) apresentam IM importantes.<sup>5</sup> Nos doentes renais crônicos a prevalência de potenciais IM varia de 74,2% entre pacientes em manejo conservador a 78,0% entre pacientes em terapia dialítica.<sup>21-23</sup>

As IM são muitas vezes previsíveis e, portanto, evitáveis ou controláveis. Apesar dos grandes avanços no entendimento das IM nos últimos anos, as reações causadas são em sua maioria desconhecidas, bem como a capacidade de aplicar adequadamente essas informações na prática clínica, ocasionando impactos negativos sobre a morbidade, a mortalidade, o tempo de hospitalização, a qualidade de vida e os custos em saúde.<sup>11,24</sup>

Para evitar o desenvolvimento de reações adversas ou falhas terapêuticas devido a IM é necessário haver um maior reconhecimento do problema e a criação de mecanismos para seu manejo adequado e prudente. Portanto, recomenda-se maior relevância ao tema e que sistemas de apoio passem a ser habituais no exercício da terapêutica farmacológica. Neste contexto, o objetivo deste trabalho foi identificar as possíveis IM e descrever os medicamentos mais frequentemente utilizados pelos pacientes em hemodiálise.

## MÉTODOS

Este estudo transversal incluiu pacientes em terapia hemodialítica por mais de três meses, maiores de

18 anos, que estavam em acompanhamento pelo Serviço de Nefrologia do um Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS). A coleta de dados ocorreu no período de março a maio de 2009. Por meio de entrevistas individuais durante a sessão de hemodiálise foram coletados os dados socioeconômicos (sexo, idade, estado civil, cor, escolaridade, ocupação e nível salarial). No prontuário médico foram obtidos os dados referentes ao perfil farmacoterapêutico (nome do medicamento, dose, posologia, duração do tratamento e indicação terapêutica).

Os princípios ativos presentes de cada medicamento foram listados e classificados de acordo com a Classificação Anatômica Terapêutica Química, recomendada pela Organização Mundial da Saúde (OMS)<sup>25</sup> para estudos com a utilização de medicamentos. Para avaliação das potenciais IM, cada combinação de medicamentos prescritos foi analisada utilizando o programa Micromedex<sup>®</sup>2014 (*Truven Health Analytics*, Michigan, Estados Unidos). As potenciais IM identificadas foram classificadas segundo a gravidade em contraindicada, importante, moderada e secundária.

Como IM contraindicada entende-se os medicamentos cujo uso concomitante é contraindicado. A categoria descrita como importante, também denominada em outros estudos como severa, grave ou maior, representa uma potencial IM com perigo à vida e/ou que requer intervenção médica para diminuir ou evitar efeitos adversos graves. A IM é classificada como moderada quando resulta em exacerbação do problema de saúde do paciente e/ou requer alteração no tratamento. Por fim, a gravidade secundária, descrita também por alguns autores como leve ou menor, pode causar efeitos clínicos limitados, incluindo um aumento da frequência ou gravidade dos efeitos colaterais, que não requer uma alteração importante no tratamento. Todos esses dados são baseados em pesquisas categorizadas em diferentes níveis de evidência científica.

Os dados coletados foram processados e tabulados utilizando o programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versão 17. As variáveis categóricas foram apresentadas como número absoluto e percentual e as variáveis contínuas como média e desvio padrão quando os resultados apresentavam distribuição normal. Nos casos em que foi rejeitada a normalidade, os resultados foram descritos utilizando a mediana. O teste Qui-quadrado de Pearson foi empregado para testar a associação entre as variáveis categóricas e os resultados foram considerados significativos quando

$p < 0,05$ . Nas tabelas de contingência em que pelo menos 25% dos valores das células apresentaram frequência esperada menor do que cinco, foi utilizado o teste exato de Fisher.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da PUCRS sob o parecer nº 09/04531. Todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, no qual o paciente autoriza a coleta e utilização dos dados acima citados para fins científicos.

## RESULTADOS

No momento da pesquisa, o serviço de hemodiálise era responsável pelo tratamento de 78 pacientes. A equipe do setor não incluía um farmacêutico. Dos 78 pacientes em tratamento hemodialítico nos meses em que foram realizadas as entrevistas, 65 pacientes (83,3%) preenchiam os critérios de inclusão, pois cinco pacientes (6,4%) estavam a menos de três meses em tratamento, dois (2,6%) recusaram-se a participar, dois (2,6%) eram menores de 18 anos e outros quatro (5,1%) eram pacientes temporários no serviço. A distribuição dos sexos foi equilibrada (50,8% do sexo feminino) e a média de idade foi  $59,1 \pm 14,7$  anos (20 a 85 anos). A maioria dos pacientes ( $n=43$ , 69,4%) estava aposentada; 35 (53,8%) eram casados e 28 (56,0%) apresentavam nível salarial entre dois e cinco salários mínimos.

Foi identificada prescrição de um total de 405 medicamentos, incluindo medicamentos repetidos. A ocorrência de polifarmácia entre os participantes foi de 87,7% ( $n=57$ ), sendo a média de medicamentos utilizados de  $6,3 \pm 3,1$  (1 a 17 medicamentos) por paciente, mesma média determinada de princípios ativos. Os medicamentos mais frequentemente prescritos foram carbonato de cálcio, eritropoetina, citrato de sódio, ácido acetilsalicílico e omeprazol (**Tabela 1**). Quando avaliados em relação à Classificação Anatômica Terapêutica Química, os grupos terapêuticos mais frequentes incluíram antianêmicos, suplementos minerais, substitutos do sangue e soluções de perfusão e antitrombóticos (**Tabela 2**).

A prevalência de potenciais IM foi de 56,9% ( $n=37$ ), apresentando mediana de uma potencial IM por paciente (zero a 15 IM). Foram identificadas 112 potenciais IM, sendo classificadas, quanto à gravidade, em 24 IM secundárias (21,4%), 55 moderadas (49,1%), 31 importantes (27,6%) e duas combinações contraindicadas (1,7%). Um paciente estava em uso de 17 medicamentos e apresentou 15 potenciais IM, das quais quatro foram classificadas como

**Tabela 1.** Descrição dos principais medicamentos utilizados por pacientes de uma unidade hospitalar de hemodiálise

Medicamento	n (%)
Carbonato de cálcio	55 (84,6)
Eritropoetina	47 (72,3)
Citrato de sódio	39 (60,0)
Ácido acetilsalicílico	24 (36,9)
Omeprazol	19 (29,2)
Calcitriol	18 (27,7)
Sinvastatina	14 (21,5)
Ferro	11 (16,9)
Atenolol	9 (13,8)
Prednisona	9 (13,8)
Sevelamer	9 (13,8)
Insulina NPH	8 (12,3)
Ticlopidina	8 (12,3)

**Tabela 2.** Descrição dos principais grupos terapêuticos utilizados por pacientes de uma unidade hospitalar de hemodiálise, de acordo com a Classificação Anatômica Terapêutica Química

Grupo Terapêutico	n (%)
Antianêmicos	61 (93,8)
Suplementos minerais	55 (84,6)
Substitutos do sangue e Soluções de perfusão	39 (60,0)
Antitrombóticos	37 (56,9)
Vitaminas	28 (43,1)
Medicamentos para distúrbios ácidos	20 (30,8)
Modificadores de lipídeos	18 (27,7)
Beta Bloqueadores	17 (26,1)
Psicoanalépticos	13 (20,0)
Psicolépticos	12 (18,5)

moderadas, nove importantes e duas contraindicadas (Metoclopramida/Mirtazapina e Metoclopramida/Risperidona).

A quantidade de medicamentos utilizados por paciente foi associada significativamente com a presença de potenciais IM moderadas e importantes e com o número total de potenciais IM ( $p < 0,001$ ) (**Tabela 3**). Não houve relação significativa entre potenciais IM e dados socioeconômicos. As combinações de medicamentos que determinam potenciais IM mais frequentemente encontradas estão descritas na **Tabela 4**.

**Tabela 3.** Associação da gravidade e número de potenciais interações medicamentosas com o número de medicamentos utilizados por pacientes em hemodiálise por doença renal crônica.

Interações medicamentosas	Número de medicamentos por paciente			p
	1-3	4-7	≥8	
	n (%)	n (%)	n (%)	
<b>Classificação das interações medicamentosas</b>				
Secundária	2 (10,0)	11 (55,0)	7 (35,0)	0,315†
Moderada	0 (0,0)	8 (34,8)	15 (65,2)	<0,001†
Importante	0 (0,0)	0 (0,0)	14 (100,0)	<0,001‡
Contraindicada	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (100,0)	0,504‡
<b>Número de interações medicamentosas</b>				
0	12 (42,9)	15 (53,6)	1 (3,6)	<0,001‡
1	2 (12,5)	10 (62,5)	4 (25,0)	
2-3	0 (0,0)	7 (77,8)	2 (22,2)	
≥4	0 (0,0)	0 (0,0)	12 (100,0)	
Total	14 (21,6)	32 (49,2)	19 (29,2)	

\* Um mesmo paciente pode apresentar múltiplas interações medicamentosas de diferentes classificações.

† Teste Qui-quadrado de Pearson.

‡ Teste Exato de Fisher.

**Tabela 4.** Descrição das principais potenciais interações medicamentosas em um total de 112 interações encontradas em doentes renais crônicos em hemodiálise

Medicamentos	Classificação da interação medicamentosa	Descrição da interação medicamentosa	n (%)
Atenolol Carbonato de cálcio	Secundária	O uso concomitante de atenolol e cálcio pode resultar em eficácia reduzida do atenolol.	9 (8,0)
Carbonato de cálcio Ferro	Secundária	O uso concomitante de ferro e cálcio pode resultar em diminuição da eficácia do ferro.	9 (8,0)
Carbonato de cálcio Ticlopidina	Moderada	O uso concomitante de ticlopidina e cálcio pode resultar em eficácia diminuída da ticlopidina.	7 (6,3)
Enalapril Eritropoetina	Secundária	O uso concomitante de enalapril e eritropoetina pode reduzir a resposta da eritropoetina.	5 (4,5)
Amiodarona Prednisona	Moderada	O uso concomitante de amiodarona e indutores da CYP3A4 pode resultar em diminuição da exposição da amiodarona.	4 (3,6)

## DISCUSSÃO

A ocorrência de polifarmácia entre os participantes foi elevada, sendo identificada uma média de 6,3 medicamentos por paciente. Outros estudos realizados em pacientes com DRC demonstraram resultados semelhantes, com médias entre 3,7 e 12,0 medicamentos.<sup>26-33</sup> Isto se justifica pela complexidade da DRC, cujo manejo necessita do uso de vários medicamentos para tratar as comorbidades, retardar a progressão e controlar as complicações associadas.

Os medicamentos mais prescritos na população estudada foram carbonato de cálcio, eritropoietina, citrato de sódio, ácido acetilsalicílico e omeprazol. Já entre os grupos terapêuticos os antianêmicos, os

suplementos minerais, os substitutos do sangue/ soluções de perfusão e os antitrombóticos foram os mais encontrados. Estes representam em sua maioria medicamentos utilizados no manejo de complicações decorrentes da DRC, uma vez que os pacientes incluídos neste estudo apresentavam DRC terminal, ao contrário do que se identifica em outros trabalhos realizados em pacientes em tratamento conservador, em que os medicamentos mais frequentes foram captopril, ramipril, ácido acetilsalicílico e atorvastatina, utilizados na prevenção da progressão da DRC.<sup>5,26,27</sup>

A avaliação de potenciais IM revelou que 56,9% dos participantes apresentavam pelo menos uma potencial IM, com mediana de uma IM por paciente. Estudo recente com 205 pacientes portadores de DRC

apresentou uma frequência de 76,1% potenciais IM, com 2,7 IM por prescrição.<sup>23</sup> Vários outros trabalhos avaliaram a presença de potenciais IM, apresentando prevalências entre 20,3% e 63,0%.<sup>8,9,13,24, 34-36</sup>

Quando avaliada a relação entre IM e dados demográficos e socioeconômicos, não houve associação significativa, ao contrário de outros trabalhos que demonstraram associação da prevalência de IM com o sexo feminino e com o aumento da idade.<sup>8,10,13,37</sup>

As IM podem ser classificadas de acordo com o risco ou a gravidade. A classificação de risco refere-se à chance da IM ocorrer na prática, enquanto a classificação de gravidade representa a implicação clínica caso essa IM se manifeste. Interações previstas nem sempre levam a toxicidade ou fracasso terapêutico, os quais para serem identificados na prática clínica necessitam de acompanhamento para confirmação da sua manifestação, o que não foi avaliado neste trabalho.

Em relação à gravidade do resultado clínico, a maioria das IM apresentava gravidade moderada. Nos indivíduos com DRC essas potenciais IM moderadas tornaram-se ainda mais relevantes, isso porque estes apresentam condições clínicas desfavoráveis, alterações fisiopatológicas e em muitos casos idade avançada. Além disso, quase um terço das IM foram classificadas como importantes, proporção superior à de outros estudos, que apresentam prevalência de IM importantes entre 3,4% e 19,6%.<sup>5,9,13,22</sup> o que pode associar-se à elevada taxa de polifarmácia. Goldberg et al.<sup>4</sup> realizaram um estudo que revelou que o risco de uma IM aumenta de 13% em pacientes que tomam dois medicamentos para 82% naqueles que recebem sete ou mais medicamentos.<sup>4</sup> De forma semelhante, outros autores demonstraram que o número de medicamentos prescritos é significativamente associado com potenciais IM.<sup>9,10,13,37</sup>

As combinações de medicamentos que representam o maior número de potenciais IM foram atenolol/carbonato de cálcio e ferro/carbonato de cálcio. Já em outro estudo, realizado com doentes renais crônicos atendidos no serviço de nefrologia de um hospital terciário do sul da Índia, as interações mais comuns foram as de ácido ascórbico/vitamina B12 e clonidina/metoprolol,<sup>22</sup> medicamentos que não são frequentes no manejo clínico dos pacientes incluídos no presente estudo. Entre as potenciais IM identificadas, o principal risco neste estudo foi a redução da efetividade terapêutica, uma vez que tanto a absorção do atenolol quanto do ferro pode ser reduzida pela administração concomitante do carbonato de cálcio, semelhante ao demonstrado em estudo realizado por Correr et al.<sup>36</sup>

A elevada prevalência de potenciais IM em pacientes com DRC, aqui demonstrada, reforça a importância da avaliação do processo de uso de medicamentos. O reconhecimento de potenciais IM e as principais combinações de medicamentos possibilita evitar situações de insucesso terapêutico ou minimizar o aparecimento de toxicidade medicamentosa. Os sistemas eletrônicos são uma ferramenta importante na abordagem da prescrição médica para detectar potenciais IM.<sup>38</sup> No entanto, é necessário o uso criterioso desses métodos na prática, com a implementação de indicadores de qualidade dos sistemas, como a vigilância da população para IM clinicamente significativas e autoavaliação dos resultados.

Os prescritores devem estar atentos à combinação de medicamentos, assim como os farmacêuticos devem manter vigilância durante a distribuição dos medicamentos, para que possam sinalizar a presença de potenciais IM. Outras estratégias para prevenção de IM é a compreensão dos fatores de risco associados com IM, inclusive a DRC, além do conhecimento de que cada medicamento adicionado a um regime terapêutico aumenta significativamente o risco de IM.<sup>10</sup> É necessária também uma adequada comunicação entre os membros da equipe para o desenvolvimento de um plano de farmacoterapia seguro. Se o farmacêutico reconhece uma potencial IM, o médico deve ser notificado e um plano de gestão deve ser recomendado.

Quanto à identificação da associação de polifarmácia e IM, a principal estratégia na prevenção de problemas relacionados aos medicamentos é reduzir sua frequência e número dos medicamentos prescritos. No entanto, em pacientes com DRC e múltiplas condições crônicas isto nem sempre é possível. Outras estratégias para minimizar os riscos de IM incluem modificação na terapia medicamentosa com seleção cuidadosa de alternativas terapêuticas ou monitorização contínua da eficácia e de reações adversas aos medicamentos, através de uma avaliação individualizada de risco e benefício. O acompanhamento pode consistir em consultas e exames laboratoriais adicionais, incluindo, em alguns casos, a monitorização do nível sérico dos medicamentos.<sup>39,40</sup> Evidências revelam também que a participação de farmacêuticos na equipe de cuidados de pacientes com DRC permite melhoria nos resultados e redução dos custos,<sup>24,41-43</sup> tendo um papel essencial para o uso eficaz, racional e seguro dos medicamentos.

Conclui-se que a prevalência de potenciais interações medicamentosas nos pacientes em hemodiálise foi elevada e esteve intimamente ligada ao número de medicamentos utilizados. A população com doença

renal crônica, devido às múltiplas condições mórbidas, necessita do uso de vários medicamentos. Neste contexto, pode-se destacar a importante contribuição

do farmacêutico junto à equipe multiprofissional, orientando sobre a melhor decisão, otimizando o tratamento e reduzindo os riscos.

## REFERÊNCIAS

1. International Society of Nephrology. Kidney Disease Improving Global Outcomes. KDIGO 2012 Clinical Practice Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl.* 2013;3(1):1-150.
2. Stemer G, Lemmens-Gruber R. Clinical pharmacy activities in chronic kidney disease and end-stage renal disease patients: a systematic literature review. *BMC Nephrol.* 2011;12:35.
3. Joshua L, Devi PD, Guido S. Adverse drug reactions in nephrology ward inpatients of a tertiary care hospital. *Indian J Med Sci.* 2007;61(10):562-9.
4. Goldberg RM, Mabee J, Chan L, Wong S. Drug-drug and drug-disease interactions in the ED: analysis of a high-risk population. *Am J Emerg Med.* 1996;14(5):447-50.
5. Magro L, Conforti A, Del Zotti F, Leone R, Iorio ML, Meneghelli I, Massignani D, Visonà E, Moretti U. Identification of severe potential drug-drug interactions using an Italian general-practitioner database. *Eur J Clin Pharmacol.* 2008;64(3):303-9.
6. Buça C, Farçaş A, Cazacu I, Leucuta D, Achimas-Cadariu A, Mogosan C, Bojita M. How many potential drug-drug interactions cause adverse drug reactions in hospitalized patients? *Eur J Intern Med.* 2013;24(1):27-33.
7. Malone DC1, Abarca J, Hansten PD, Grizzle AJ, Armstrong EP, Van Bergen RC, Duncan-Edgar BS, Solomon SL, Lipton RB. Identification of serious drug-drug interactions: results of the partnership to prevent drug-drug interactions. *J Am Pharm Assoc.* 2004;44(2):142-51.
8. Sepehri G, Khazaelli P, Dahooie FA, Sepehri E, Dehghani MR. Prevalence of potential drug interactions in an Iranian general hospital. *Indian J Pharm Sci.* 2012;74(1):75-9.
9. Teixeira JJ, Crozatti MT, dos Santos CA, Romano-Lieber NS. Potential drug-drug interactions in prescriptions to patients over 45 years of age in primary care, southern Brazil. *PLoS One.* 2012;7(10):e47062.
10. Gagne JJ, Maio V, Rabinowitz C. Prevalence and predictors of potential drug-drug interactions in Regione Emilia-Romagna, Italy. *J Clin Pharm Ther.* 2008;33(2):141-51.
11. Cruciol-Souza JM, Thomson JC. A pharmacoepidemiologic study of drug interactions in a Brazilian teaching hospital. *Clinics.* 2006;61(6):515-20.
12. Glinborg B, Andersen SE, Dalhoff K. Drug-drug interactions among recently hospitalized patients - frequent but mostly clinically insignificant. *Eur J Clin Pharmacol.* 2005;61(9):675-81.
13. Cruciol-Souza JM, Thomson JC. Prevalence of potential drug-drug interactions and its associated factors in a Brazilian teaching hospital. *J Pharm Pharm Sci.* 2006;9(3):427-33.
14. Vonbach P, Dubied A, Krähenbühl S, Beer JH. Prevalence of drug-drug interactions at hospital entry and during hospital stay of patients in internal medicine. *Eur J Intern Med.* 2008;19(6):413-20.
15. Grönroos PE, Irjala KM, Huupponen RK, Scheinin H, Forsström J, Forsström JJ. A medication database - a tool for detecting drug interactions in hospital. *Eur J Clin Pharmacol.* 1997;53(1):13-7.
16. Bjerrum L, Andersen M, Petersen G, Kragstrup J. Exposure to potential drug interactions in primary health care. *Scand J Prim Health Care.* 2003;21(3):153-8.
17. Björkman IK, Fastbom J, Schmidt IK, Bernsten CB. Pharmaceutical Care of the Elderly in Europe Research (PEER) Group. Drug-drug interactions in the elderly. *Ann Pharmacother.* 2002;36(11):1675-81.
18. Bergendal L, Friberg A, Schaffrath A. Potential drug-drug interactions in 5125 mostly elderly out-patients in Gothenburg, Sweden. *Pharm World Sci.* 1995;17(5):152-7.
19. Costa AJ. Potential drug interactions in an ambulatory geriatric population. *Fam Pract.* 1991;8(3):234-6.
20. Rosholm JU, Bjerrum L, Hallas J, Worm J, Gram LF. Polypharmacy and the risk of drug-drug interactions among Danish elderly. A prescription database study. *Dan Med Bull.* 1998;45(2):210-3.
21. Riemer E, Werling E, Kribs M, Hamman De Compte A, Dimitrov Y. Medical prescriptions in haemodialysis patients: critical analysis. *Nephrol Ther.* 2005;1(4):234-40.
22. Rama M, Viswanathan G, Acharya LD, Attur RP, Reddy PN, Raghavan SV. Assessment of Drug-Drug Interactions among Renal Failure Patients of Nephrology Ward in a South Indian Tertiary Care Hospital. *Indian J Pharm Sci.* 2012;74(1):63-8.
23. Marquito AB, Fernandes NM, Colugnati FA, de Paula RB. Identifying potential drug interactions in chronic kidney disease patients. *J Bras Nefrol.* 2014;36(1):26-34.
24. Vonbach P, Dubied A, Beer JH, Krähenbühl S. Recognition and management of potential drug-drug interactions in patients on internal medicine wards. *Eur J Clin Pharmacol.* 2007;63(11):1075-83.
25. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2014. Oslo: Norwegian Institute of Public Health; 2013.

26. Moreira LB, Fernandes PFBC, Monte FS, Martins AMC. Adesão ao Tratamento Farmacológico em Pacientes com Doença Renal Crônica. *J Bras Nefrol.* 2008;30(2):113-9.
27. Moreira LB, Fernandes PFBC, Monte FS, Galvão RIM, Martins AMC. Conhecimento sobre o tratamento farmacológico em pacientes com doença renal crônica. *Rev Bras Cienc Farm.* 2008;44(2):315-25.
28. Manley HJ, McClaran ML, Overbay DK, Wright MA, Reid GM, Bender WL, Neufeld TK, Hebbar S, Muther RS. Factors associated with medication-related problems in ambulatory hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2003;41:386-93.
29. Manley HJ, Drayer DK, Muther RS. Medication related problem type and appearance rate in ambulatory hemodialysis patients. *BMC Nephrol.* 2003;4:10.
30. Grabe DW, Bailie GR, Manley HJ, Yeaw BF. The early patient-orientated care program as an educational tool and service. *Am J Pharm Educ.* 1998;62:279-84.
31. Grabe DW, Low CL, Bailie GR, Eisele G. Evaluation of drug-related problems in an outpatient hemodialysis unit and the impact of a clinical pharmacist. *Clin Nephrol.* 1997;121:459-64.
32. Sánchez-Gili M, Toro-Chico P, Pérez-Encinas M, Gómez-Pedrero AM, Portolés-Pérez JM. Pharmaceutical intervention on the therapeutic adherence in patients with chronic renal disease. *Rev Calid Asist.* 2011;26(3):146-51.
33. Rifkin DE, Laws MB, Rao M, Balakrishnan VS, Sarnak MJ, Wilson IB. Medication adherence behavior and priorities among older adults with CKD: a semistructured interview study. *Am J Kidney Dis.* 2010;56(3):439-46.
34. Fokter N, Mozina M, Brvar M. Potential drug-drug interactions and admissions due to drug-drug interactions in patients treated in medical departments. *Wien Klin Wochenschr.* 2010;122(3-4):81-8.
35. Loya AM, González-Stuart A, Rivera JO. Prevalence of polypharmacy, polyherbacy, nutritional supplement use and potential product interactions among older adults living on the United States-Mexico border: a descriptive, questionnaire-based study. *Drugs Aging.* 2009;26(5):423-36.
36. Correr CJ, Pontarolo R, Ferreira LC, Baptista SAM. Riscos de problemas relacionados com medicamentos em pacientes de uma instituição geriátrica. *Rev Bras Cienc Farm.* 2007;43(1):55-62.
37. Janchawee B, Wongpoowarak W, Owatranporn T, Chongsuvivatwong V. Pharmacoepidemiologic study of potential drug interactions in outpatients of a university hospital in Thailand. *J Clin Pharm Ther.* 2005;30(1):13-20.
38. Yunes LP, Coelho TA, Almeida SM. Principais interações medicamentosas em pacientes da UTI-adulto de um hospital privado de minas gerais. *R Bras Farm Hosp Serv Saúde São Paulo.* 2011;2(3):23-6.
39. Nabovati E, Vakili-Arki H, Taherzadeh Z, Hasibian MR, Abu-Hanna A, Eslami S, Daru. Drug-drug interactions in inpatient and outpatient settings in Iran: a systematic review of the literature. *Daru.* 2014;22:52.
40. Tannenbaum C, Sheehan NL. Understanding and preventing drug-drug and drug-gene interactions. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2014;7(4):533-44.
41. Belaiche S, Romanet T, Bell R, Calop J, Allenet B, Zaoui P. Pharmaceutical care in chronic kidney disease: experience at Grenoble University Hospital from 2006 to 2010. *J Nephrol.* 2012;25(4):558-65.
42. Mason NA. Polypharmacy and medication-related complications in the chronic kidney disease patient. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2011;20(5):492-7.
43. Mason NA, Bakus JL. Strategies for reducing polypharmacy and other medication-related problems in chronic kidney disease. *Semin Dial.* 2010;23(1):55-61. 