

## Fatores associados à alta complexidade da farmacoterapia de pacientes pediátricos com doença renal crônica

Amanda Maria de PAIVA<sup>1</sup> , Lívia Pena SILVEIRA<sup>2</sup> , Ronara Camila de Souza GROIA-VELOSO<sup>2</sup> , Isabela Barros Diniz RAGGI<sup>1</sup> , Máyla Rodrigues FERNANDES<sup>1</sup> , Patrícia Gambarelli de ARAÚJO<sup>2</sup> , Maria das Dores Graciano SILVA<sup>2</sup> , Clarice CHEMELLO<sup>2</sup> 

<sup>1</sup>Residência Multiprofissional em Cuidado Humanizado da Criança e do Adolescente, da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG – Brasil, <sup>2</sup>Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG – Brasil

Autor Correspondente: Paiva AM, amandampaiva@outlook.com

Submetido em: 24-07-2020 Reapresentado em: 13-10-2020 Aceito em: 22-10-2020

Revisão por pares: revisores cegos

### Resumo

**Objetivo:** Analisar os fatores associados a alta complexidade da terapia em pacientes pediátricos com doença renal crônica. **Métodos:** Estudo transversal, realizado com pacientes atendidos em um ambulatório multiprofissional de um hospital público de ensino. Todos os pacientes atendidos nos meses de julho a setembro de 2019 foram incluídos no estudo e os dados foram coletados a partir do prontuário e formulário de acompanhamento farmacoterapêutico. A variável dependente do estudo foi a complexidade da farmacoterapia, mensurada pelo Índice de Complexidade da Farmacoterapia, e as variáveis independentes foram sexo, idade, número de doenças, número de medicamentos, adesão ao tratamento e acesso aos serviços de saúde. A complexidade foi considerada alta quando o Índice de Complexidade da Farmacoterapia (ICFT) foi maior que 13,5 pontos. A associação entre a ocorrência de alta complexidade da farmacoterapia e as variáveis independentes foi realizada utilizando-se o teste de qui-quadrado de Pearson e teste exato de Fisher. Para análise univariada e multivariada, a magnitude da associação foi expressa pelo *odds ratio* com intervalo de confiança de 95%. **Resultados:** Todos os pacientes atendidos no período estudado, foram incluídos no estudo (n=31). 67,7% dos pacientes (n=21) usava pelo menos quatro medicamentos e a mesma porcentagem apresentou complexidade da farmacoterapia alta, sendo associada ao número de medicamentos utilizados (p<0,001). No que se refere à classe de medicamentos, a mais utilizada foi a de medicamentos que atuam no sistema cardiovascular, 30% (n=30). O medicamento mais utilizado pelos pacientes foi bicarbonato de sódio (n=22; 70%). **Conclusão:** A alta complexidade da farmacoterapia apresentou associação direta com o número de medicamentos utilizados. A maioria dos pacientes incluídos no estudo apresentou alta complexidade da farmacoterapia, sugerindo a importância da avaliação do ICFT em crianças para otimizar o tratamento e, consequentemente, melhorar a segurança do paciente pediátrico.

**Palavras-chave:** insuficiência renal crônica, tratamento farmacológico, pediatria, assistência farmacêutica, uso de medicamentos.

## Factors associated with the high medication regimen complexity index in pediatric patients with chronic renal disease

### Abstract

**Objective:** To determine the factors associated with the high medication regimen complexity in pediatric patients with chronic kidney disease. **Methods:** An observational, cross-sectional, descriptive and analytical study was conducted with patients treated at a multiprofessional outpatient clinic of a public teaching hospital. Data were collected from July to September 2019 from the medical record and pharmacotherapeutic follow-up form. The medication regimen complexity was the dependent variable and was assessed by the Medication Regimen Complexity Index. The independent variables were sex, age, number of diseases, number of medications, adherence to treatment and access to health services. The complexity was considered high when the the Medication Regimen Complexity Index was greater than 13.5 points. The association between the occurrence of high complexity of pharmacotherapy and the independent variables was performed using Pearson's chi-square test and Fisher's exact test. For univariate and multivariate analysis, the magnitude of the association was expressed by the odds ratio with a 95% confidence interval. **Results:** All patients treated during the study period were included in the study (n = 31). 67.7% of patients (n = 21) used at least four drugs, the same percentage presented complexity of high pharmacotherapy, being associated with the number of drugs used (p < 0.001). The class of drugs, plus drugs that do not act on the cardiovascular system, 30% (n = 30). The most used medication by patients was sodium bicarbonate (n = 22; 70%). **Conclusions:** The high medication regimen complexity was associated with the number of drugs used and was observed in most patients studied, highlighting the importance of assessing the ICFT in children to optimize pharmacotherapy and, consequently, pediatric patient safety.

**Keywords:** chronic kidney disease, pharmacological treatment, pediatrics, pharmaceutical care, drug utilization.



## Introdução

A prevalência de doenças crônicas na população pediátrica vem crescendo em todo o mundo. Nos Estados Unidos, aproximadamente 25% da população de 0 a 17 anos tem pelo menos uma doença crônica.<sup>1</sup> No Brasil, cerca de 9% das crianças de 0 a 5 anos; 10% de 6 a 13 anos e 11% de 14 a 19 anos tem uma doença crônica. Apesar da ocorrência de doenças crônicas em pediatria ser menor em relação à população adulta, são destacadas na literatura condições nas quais as crianças e adolescentes fazem uso de polifarmácia, sendo a doença renal crônica (DRC) uma delas.<sup>2</sup>

A DRC é caracterizada por alterações que afetam a estrutura e a função renal ou por um ritmo de filtração glomerular menor que 60mL/min/1.73m<sup>2</sup> com duração maior que três meses.<sup>3</sup> Em pacientes pediátricos, a prevalência varia de 55 a 75/1.000.000, em todo o mundo.<sup>4</sup> A taxa de mortalidade de pacientes de 0 a 18 anos em diálise é 30 a 150% maior que na população pediátrica geral e a expectativa de vida de uma criança de 0 a 14 anos em diálise é de, aproximadamente, 20 anos.<sup>5</sup> O tratamento farmacológico da DRC envolve medicamentos de diferentes classes para o controle das comorbidades, como anti-hipertensivos, agentes estimulantes da eritropoiese, suplementação de vitaminas e minerais, dentre outros, necessitando, por vezes o uso de polifarmácia.<sup>2,6</sup>

A polifarmácia é fortemente relacionada à ocorrência de resultados negativos no uso de medicamentos e ao aumento da complexidade da farmacoterapia.<sup>7,8</sup> A complexidade da farmacoterapia, por sua vez, é apontada, em diversos estudos, como fator para a não adesão ao tratamento, hospitalização e readmissão hospitalar, e é baseada em características do regime terapêutico (como número de medicamentos prescritos, dose, frequência) e na necessidade de orientações específicas (como triturar, partir ou diluir comprimidos).<sup>8,9</sup> Tais orientações são comuns em pediatria devido à carência de preparações medicamentosas para tal população, fazendo-se necessário o fracionamento ou diluição de comprimidos e cápsulas para individualização das doses, acarretando no aumento da complexidade da farmacoterapia.<sup>10</sup> A determinação da complexidade da farmacoterapia a partir do instrumento Índice da Complexidade da Farmacoterapia (ICFT), desenvolvido por George *et al* em 2004,<sup>11</sup> validado e traduzido para o Português do Brasil em 2007 por Melchior *et al*, permite que sejam identificados os fatores que mais contribuem para a dificuldade de administração desses medicamentos e, que portanto, influenciam direta ou indiretamente a adesão ao tratamento. Em pacientes com DRC, a adesão ao tratamento é crucial para o controle da doença e de suas comorbidades.<sup>6,8,12</sup> O presente estudo tem como objetivo analisar a alta complexidade da farmacoterapia e os fatores associados em pacientes pediátricos em um ambulatório multiprofissional de doença renal crônica de um hospital de ensino.

## Métodos

### Local e população

Trata-se de um estudo transversal, realizado no ambulatório pediátrico de DRC de um hospital de ensino, público, geral e de grande porte, localizado em Belo Horizonte/MG. Esse hospital presta assistência a pacientes portadores de doenças de média e alta complexidade e realiza atividades de ensino, pesquisa e assistência. O ambulatório de DRC atende pacientes de 0 a 17 anos 11 meses e 29 dias e conta com equipe multiprofissional composta por médicos, enfermeiros, farmacêuticos, nutricionistas e psicólogos. O ambulatório pediátrico de DRC é um dos cenários

de prática da Residência Multiprofissional em Cuidado Humanizado da Criança e do Adolescente, a qual teve início em março de 2016 e inclui profissionais das áreas de farmácia, nutrição e odontologia.

Os farmacêuticos residentes atuam na Unidade de Farmácia Clínica do Setor de Farmácia Hospitalar, que oferece os serviços clínicos de gerenciamento da terapia medicamentosa, análise de prescrição médica, orientação farmacêutica a pacientes e cuidadores, suporte à equipe multiprofissional, educação em saúde, dentre outros, visando o uso seguro e racional de medicamentos aos pacientes internados e ambulatoriais. No ambulatório pediátrico de DRC é realizado o acompanhamento farmacoterapêutico no qual é feito o gerenciamento da terapia medicamentosa. Na consulta, o farmacêutico realiza a revisão da farmacoterapia, identifica e busca soluções para os problemas relacionados ao uso de medicamentos e aplica os instrumentos para avaliação da complexidade da farmacoterapia e da adesão do paciente ao tratamento. Os pacientes são acompanhados de forma contínua, até que recebam alta do serviço. O instrumento de avaliação da adesão é aplicado apenas na primeira consulta e o ICFT é calculado sempre que há alterações na farmacoterapia. Os dados do presente estudo foram coletados de fontes secundárias após a primeira consulta de acompanhamento farmacoterapêutico.

A amostra compreendeu todos os pacientes atendidos pelo farmacêutico no ambulatório de DRC com idade de zero a 17 anos 11 meses e 29 dias que utilizavam, pelo menos, um medicamento. São atendidos pelo serviço de farmácia clínica os pacientes encaminhados pela equipe multiprofissional que fazem uso de pelo menos um medicamento. Todos os pacientes acompanhados nesse serviço, no período de julho a setembro de 2019, foram incluídos no estudo, não havendo nenhuma perda.

### Coleta de dados

As consultas farmacêuticas eram realizadas por dois farmacêuticos, sendo um farmacêutico preceptor e um farmacêutico residente do programa de residência em Cuidado Humanizado da Criança e do Adolescente. Uma farmacêutica fazia todo o atendimento e a outra aplicava o questionário de adesão a fim de minimizar o viés de desejabilidade social.<sup>13</sup> Ao término das consultas os dados foram coletados do prontuário do paciente e do instrumento de acompanhamento farmacoterapêutico preenchido durante as consultas farmacêuticas, ou seja os dados do estudo são dados secundários.

Esse instrumento de acompanhamento foi elaborado pelas farmacêuticas do ambulatório e continha informações referentes à história clínica do paciente e uso de medicamentos.

### Variável dependente - Índice da complexidade da farmacoterapia

A complexidade da farmacoterapia, variável dependente do estudo, foi avaliada utilizando-se o instrumento ICFT, único instrumento validado para o Português do Brasil que mensura a complexidade da farmacoterapia a partir da análise da prescrição médica. O ICFT é dividido em três seções: A, B e C. A seção A correspondente às informações sobre as formas farmacêuticas dos medicamentos, a seção B, às informações de frequências das doses e a seção C, às informações adicionais, como uso com alimentos ou doses variáveis ao longo do dia. O valor total do índice é obtido a partir da soma dos pontos (escores) das três seções.<sup>8</sup> Para caracterização da complexidade como alta ou baixa foi utilizado o ponto de corte determinado para a população adulta, sugerido por Ferreira, Galato e Melo, 2015: ICFT até 4,5 é considerado baixo e maior que 13,5, alto.<sup>14</sup> Para o presente estudo, esses pontos de corte foram



extrapolados para a população pediátrica, uma vez que não foi identificado na literatura um ponto de corte para essa faixa etária.

### Variáveis independentes

As variáveis independentes do estudo foram sexo, idade, acesso exclusivo ao serviço público de saúde, responsável pela administração do medicamento e seu grau de escolaridade, quantidade e classificação dos principais diagnósticos relacionados com DRC dos pacientes de acordo com a Classificação Internacional de Doenças (CID 11). Além disso, também foram variáveis do estudo os medicamentos utilizados pelos pacientes de acordo com o segundo nível (terapêutico) e o quarto nível (químico) da classificação Anatômica Terapêutico Química da Organização Mundial de Saúde, além do número de medicamentos utilizados pelos pacientes.

A adesão ao tratamento também foi uma variável independente do estudo e foi avaliada utilizando-se o instrumento de Medida de Adesão aos Tratamentos (MAT), que foi respondido pelo familiar que era responsável pela administração dos medicamentos. O MAT é um questionário composto por sete itens que avaliam o comportamento do indivíduo em relação ao uso diário dos medicamentos. As respostas atendem à escala de *Likert* com as seguintes pontuações: 1 para sempre, 2 para quase sempre, 3 para com frequência, 4 para às vezes, 5 para raramente e 6 para nunca. O resultado foi obtido somando os valores das respostas e dividindo pelo número de questões. Valores iguais ou superiores a 5 foram considerados aderentes<sup>15</sup>.

O uso *off label* também foi uma variável estudada e foi definida como ausência de especificação na bula de uso em crianças e adolescentes independente da faixa etária. A classificação brasileira foi baseada nas informações contidas na bula de cada produto, através de consulta ao Bulário Eletrônico da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, disponível em: <http://www.anvisa.gov.br>.

### Análise estatística

Os dados foram digitados no Epidata versão 3.1<sup>®</sup> e analisados no software SPSS versão 21.0<sup>®</sup>. As variáveis quantitativas foram descritas a partir de mediana e amplitude interquartil (IQR) e as categóricas expressas na forma de frequência absoluta (n) e relativa (%). A associação entre a ocorrência de alta complexidade da farmacoterapia e as variáveis independentes foi realizada por meio de análise univariada utilizando-se o teste de qui-quadrado de Pearson. No teste exato de Fisher, as variáveis independentes que obtiveram um valor de  $p \leq 0,20$  na análise univariada foram incluídas no modelo de regressão logística para análise multivariada. No modelo final, permaneceram as variáveis que mantiveram um valor de  $p < 0,05$ . Para análise univariada e multivariada, a magnitude da associação foi expressa pelo *odds ratio* (OR) com intervalo de confiança (IC) de 95%.

Para comparar os modelos foi utilizado o teste de razão de verossimilhança. A adequação dos modelos finais foi avaliada pelo teste de Hosmer e Lemeshow.<sup>16</sup> A significância estatística foi considerada quando  $p < 0,05$ .

### Considerações éticas

Este trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais número 80169717.4.0000.5149.

## Resultados

Do total de pacientes acompanhados pelo serviço de farmácia clínica no período de julho a setembro de 2019 no ambulatório

pediátrico de DRC, que faziam uso de pelo menos um medicamento, todos foram incluídos no estudo (n=31), sendo 24 (77,4%) do sexo masculino. A mediana de idade foi de 8 anos (IQR= 8). Quanto ao número de condições clínicas, a mediana foi de dois (IQR= 2). Já em relação ao estadiamento da DRC, 45,2% dos pacientes (n=14) se encontravam no estágio 3.

Em relação ao acesso a serviços de saúde, 87,1% dos pacientes (n=27) são atendidos exclusivamente pelo Sistema Único de Saúde. As mães foram identificadas como a responsável pela gestão dos medicamentos em 87,1% dos pacientes (n= 27) e 42,2% dos responsáveis (n=14) possui ensino médio completo.

A mediana do número de medicamentos utilizados foi quatro (IQR= 3) e 67,7% dos pacientes (n=21) utilizam, pelo menos, quatro medicamentos, sendo um o menor número de medicamentos utilizado e 10 o maior. Do total de pacientes estudados, 67,7% (n=21) apresentaram complexidade alta da farmacoterapia. O valor máximo obtido foi de 36 pontos em dois pacientes em tratamento com 7 e 8 medicamentos, e o valor mínimo foi de 6 pontos em dois pacientes em tratamento com um e dois medicamentos. A seção B foi a que mais contribuiu para o aumento na pontuação do índice, com mediana de 7,5 pontos (IQR= 6). Em relação à adesão ao tratamento, 21 pacientes (67,7%) apresentaram adesão à farmacoterapia. Uma descrição mais detalhada da população estudada está na **Tabela 1**.

**Tabela 1.** Características sócio demográficas, clínicas e farmacoterapêuticas dos 31 pacientes atendidos no ambulatório pediátrico multiprofissional de DRC de um hospital de ensino no período de julho a setembro de 2019. Belo Horizonte/MG.

Variável	Frequência	
	n	%
<b>SÓCIO DEMOGRÁFICAS</b>		
<b>Sexo</b>		
Masculino	24	77,4
Feminino	7	22,6
<b>Idade (anos)</b>		
≥ 8	18	58,1
< 8	13	41,9
<b>CLÍNICAS</b>		
<b>Número de doenças relacionadas com DRC</b>		
≥ 2	17	54,8
< 2	14	45,2
<b>FARMACOTERAPIA</b>		
<b>Número de medicamentos</b>		
≥ 4	21	67,7
< 4	10	32,3
<b>ICFT TOTAL</b>		
≥ 13,5	21	67,7
< 13,5	10	32,3
<b>ICFTA</b>		
≥ 6	14	45,2
< 6	17	54,8
<b>ICFTB</b>		
≥ 7,7	14	45,2
< 7,7	17	54,8
<b>ICFTC</b>		
≥ 3	15	48,4
< 3	16	51,6
<b>MAT</b>		
Aderente	21	67,7
Não aderente	10	32,3

Legenda: ICFT – Índice de Complexidade da Farmacoterapia; ICFTA – Índice de Complexidade da Farmacoterapia parte A; ICFTB – Índice de Complexidade da Farmacoterapia parte B; ICFTC – Índice de Complexidade da Farmacoterapia parte C; MAT – Medida de Adesão ao Tratamento



Os diagnósticos de prováveis causas para a DRC que apresentaram frequência maior que 1 estão descritos na **Tabela 2**, sendo os mais frequentes hidronefrose com n=12 (26,7%) e refluxo vesico-uretero-renal congênito com n=8 (17,7%).

Em relação aos medicamentos utilizados pelos pacientes, aqueles que apresentaram frequência maior que um e que constam na classificação anatômico terapêutico química da Organização

Mundial de Saúde (OMS) estão descritos na **Tabela 3**. Foi identificado que dos 38 medicamentos diferentes utilizados pelos pacientes 10, eram de uso *off label*, sendo que o mais utilizado foi o bicarbonato. No que se refere à classe de medicamentos, a mais utilizada foi a de medicamentos que atuam no sistema cardiovascular, 30% (n=30). O medicamento mais utilizado pelos pacientes foi bicarbonato de sódio (n=22; 70%).

**Tabela 2.** Classificação Internacional de Doenças (CID 11) dos principais diagnósticos dos 31 pacientes atendidos no ambulatório pediátrico multiprofissional de DRC de um hospital de ensino no período de julho a setembro de 2019. Belo Horizonte/MG.

Classificação CID		N	%
<b>BA00.0</b>	<b>Hipertensão diastólica e sistólica combinada</b>	<b>2</b>	<b>4,4</b>
BA00.0	Hipertensão	2	4,4
<b>GB41</b>	<b>Síndrome nefrótica</b>	<b>2</b>	<b>4,4</b>
<b>GB56</b>	<b>Nefropatia obstrutiva ou por refluxo</b>	<b>12</b>	<b>26,7</b>
GB56.4	Hidronefrose ou outra não especificada – Hidronefrose	12	26,7
<b>GB90.Y</b>	<b>Distúrbios especificados do rim ou do ureter</b>	<b>2</b>	<b>4,4</b>
GB90.Y&XA7156	Megaureter	2	4,4
<b>GC01</b>	<b>Outras desordens da bexiga</b>	<b>4</b>	<b>8,8</b>
GC01.4	Disfunção neuromuscular da bexiga, não classificada em outra parte – Bexiga neurogênica	4	8,8
<b>LB30</b>	<b>Anomalias estruturais do desenvolvimento dos rins</b>	<b>12</b>	<b>26,7</b>
LB30.OY	Outra agenesia renal especificada ou outros defeitos de redução do rim – Rim único e Hipoplasia renal	6	13,3
LB30.1	Displasia renal	4	8,8
LB30.9	Rim multicístico	2	4,4
<b>LB31</b>	<b>Anomalias estruturais do desenvolvimento do trato urinário</b>	<b>11</b>	<b>24,4</b>
LB31.2	Obstrução fetal do trato urinário inferior - Válvula de uretra posterior	3	6,7
LB31.D	Refluxo vesico-uretero-renal congênito	8	17,7
	<b>TOTAL</b>	<b>45</b>	

**Tabela 3.** Classificação Anatômica Terapêutica Química dos medicamentos utilizados pelos 31 pacientes atendidos no ambulatório pediátrico multiprofissional de DRC de um hospital de ensino no período de julho a setembro de 2019. Belo Horizonte/MG.

Classificação ATC		N	%
<b>Trato alimentar e metabolismo</b>		<b>14</b>	<b>14</b>
<b>A06</b>	<b>Medicamentos para constipação</b>	<b>2</b>	<b>2</b>
A06AD	Laxativos Osmóticos – Polietilenoglicol	2	2
<b>A11</b>	<b>Vitaminas</b>	<b>12</b>	<b>12</b>
A11CC	Vitamina D e análogos – Vitamina D e Calcitriol	12	12
<b>Sistema Hematopoiético</b>		<b>14</b>	<b>14</b>
<b>B03</b>	<b>B03 Preparações antianêmicas</b>	<b>14</b>	<b>14</b>
B03AA	Preparação oral de ferro bivalente – Sulfato Ferroso	11	11
B03XA	Outras preparações antianêmicas – Eritropoietina	3	3
<b>Sistema Cardiovascular</b>		<b>30</b>	<b>30</b>
<b>C03</b>	<b>Diuréticos</b>	<b>8</b>	<b>8</b>
C03CA	Sulfonamidas Simples – Furosemida	8	8
<b>C08</b>	<b>Bloqueadores do Canal de Cálcio</b>	<b>7</b>	<b>7</b>
C08CA	Diidropiridínicos – Anlodipino	7	7
<b>C09</b>	<b>Agentes que Agem no Sistema Renina-Angiotensina</b>	<b>15</b>	<b>15</b>
C09AA	Inibidores do Sistema Renina-Angiotensina – Enalapril	15	15
<b>Sistema Geniturinário</b>		<b>4</b>	<b>4</b>
<b>G04</b>	<b>Urológicos</b>	<b>4</b>	<b>4</b>
G04BD	Medicamentos para frequência urinária e incontinência – Oxibutina	4	4
<b>Anti-infecciosos de uso sistêmico</b>		<b>15</b>	<b>15</b>
<b>J01</b>	<b>Antibacterianos de uso sistêmico</b>	<b>15</b>	<b>15</b>
J01DB	Cefalosporinas de primeira geração - Cefalexina	2	2
J01EE	Combinação de Sulfonamidas e trimetoprima	10	10
J01XE	Derivados do nitrofurano – Nitrofurantoína	3	3
<b>Sistema Musculoesquelético</b>		<b>5</b>	<b>5</b>
<b>M04</b>	<b>Medicamentos antihiperuricêmicos</b>	<b>5</b>	<b>5</b>
M04AA	Preparações que inibem a produção de ácido úrico – Alopurinol	5	5
<b>Outros</b>		<b>18</b>	<b>18</b>
<b>V03</b>	<b>Todos os Outros produtos terapêuticos</b>	<b>18</b>	<b>18</b>
V03AE	Medicamentos para o tratamento de hipocalcemia e hiperfosfatemia – Acetato de cálcio e Carbonato de cálcio	18	18
	<b>TOTAL</b>	<b>100</b>	

Na análise univariada, as variáveis que tiveram associação com a complexidade alta da farmacoterapia foram número de doenças e número de medicamentos. No modelo final, permaneceu a variável número de medicamentos ( $p < 0,001$ ), conforme **Tabela 4**.

**Tabela 4** - Análise univariada e multivariada dos fatores associados com complexidade da farmacoterapia alta dos pacientes atendidos em um ambulatório multiprofissional de nefrologia pediátrica de um hospital de ensino de Belo Horizonte, MG.

Descrição	Complexidade da farmacoterapia alta		Análise univariada		Análise multivariada	
	Frequência		OR (IC 95%)	p-valor	OR (IC 95%)	p-valor
Variável	Sim	Não				
<b>Sociodemográficas</b>						
<b>Sexo</b>						
Masculino	16 (66,7%)	8 (33,3%)	0,800 (0,126 – 5,070)	1,000	-	-
Feminino	5 (71,4%)	2 (28,6%)		-		
<b>Idade ≥ 8 anos</b>						
Sim	13 (72,2%)	5 (27,8%)	1,625 (0,355 – 7,434)	0,701	-	-
Não	8 (61,5%)	5 (35,8%)				
<b>Clínicas</b>						
<b>Número de doença ≥ 2</b>						
Sim	9 (52,9%)	8 (47,1%)	0,188 (0,905 – 1,105)	0,068	0,198 (0,760 – 1,341)	0,135
Não	12 (85,7%)	2 (14,3%)				
<b>Acesso somente ao serviço público de saúde</b>						
Sim	18 (66,7%)	9 (33,3%)	0,667 (0,060 – 7,352)	1,000	-	-
Não	3 (75%)	1 (25%)				
<b>Farmacoterápicos</b>						
<b>Número de medicamentos ≥ 4</b>						
Sim	19 (90,5%)	2 (9,5%)	38,000 (4,530 – 318,784)	0,000	37,458 (4,680 – 315,543)	0,000
Não	2 (20,0%)	8 (80,0%)	1	-		
<b>Adesão ao tratamento</b>						
Sim	15 (71,4%)	6 (28,6%)	1,667 (0,343-8,093)	0,685	-	-
Não	6 (60%)	4 (40%)	1	-		

Legenda: OR – Odds Ratio

## Discussão

A importância de se avaliar a complexidade da farmacoterapia de pacientes pediátricos se dá principalmente devido às particularidades dessa população, que necessita da individualização das doses de acordo com idade ou peso e exigem, por exemplo, a transformação de formas farmacêuticas para adequação ao uso.<sup>17,18</sup> Até o presente momento, não foram encontrados na literatura estudos que avaliassem a complexidade da farmacoterapia em crianças com DRC, o que dificulta a comparação entre os resultados e confirma a importância de estudos para promover uma farmacoterapia mais qualificada e voltada para o perfil desses pacientes.

A maioria dos pacientes apresentou ICFT alto, o que pode ser justificado pela própria complexidade da DRC, que demanda tratamento com múltiplos medicamentos em várias administrações ao longo do dia.<sup>12</sup> Os aspectos analisados nas seções A e B do ICFT contribuíram para o aumento do escore de classificação da complexidade da farmacoterapia no grupo de pacientes investigado. O tratamento da DRC visa controlar as comorbidades decorrentes da evolução da doença, atuando no controle da hipertensão arterial sistêmica, na manutenção da eritropoiese e em desequilíbrios metabólicos como dislipidemia, hiperuricemia e acidose, o que corrobora com a diretriz internacional, almejando redução da progressão dessa doença e diminuição da mortalidade.<sup>3</sup>

Vale ressaltar que o ambulatório estudado está inserido em um complexo hospitalar de referência no sistema municipal e estadual de saúde no atendimento aos pacientes com patologias de média e alta, o que também justifica tais achados.

Outro fator que pode ter contribuído para elevados ICFT nesse estudo é a necessidade dos pacientes de utilizar doses individualizadas, medicamentos off-label e formulações específicas. Vale destacar que os mesmos motivos que levam ao aumento da complexidade da farmacoterapia, também podem levar a erros de prescrição em pediatria.<sup>7</sup>

Um estudo realizado em idosos com DRC, que avaliou readmissões hospitalares comparadas com complexidade da farmacoterapia, também identificou valores elevados de ICFT, o que é justificado pelo fato de os idosos também apresentarem alta frequência de polifarmácia bem como os pacientes pediátricos com DRC. Os autores desse estudo enfatizam a importância de ter mais estudos sobre essa temática a fim de qualificar a farmacoterapia dos pacientes.<sup>19</sup>

A complexidade alta da farmacoterapia apresentou associação com número de medicamentos utilizados pelos pacientes com DRC do ambulatório estudado. Tal dado corrobora os resultados de um estudo realizado com adolescentes com autismo e com outros estudos com pacientes idosos com DRC em que o número de medicamentos se associou a valores mais altos do ICFT. Além disso,

esses estudos discutem que a complexidade da farmacoterapia se mostra como uma ferramenta útil na identificação de pacientes alvo para intervenções a fim de diminuir a complexidade e otimizar a farmacoterapia, garantindo o controle da doença crônica.<sup>17,18,20</sup>

No presente estudo não foi possível estabelecer a relação entre a alta complexidade da farmacoterapia e a adesão ao tratamento, apesar de ter sido encontrada esta relação na literatura.<sup>21,22</sup> A amostra pequena desse estudo pode justificar esse achado. O número de medicamentos contribui para o aumento da complexidade da farmacoterapia, mas não se resume apenas à quantidade de medicamento. Estudos realizados em pacientes adultos e idosos demonstraram que indivíduos com o mesmo número de medicamentos obtiveram diferentes valores de ICFT e também o mesmo valor do índice para quantidades distintas de medicamentos.<sup>23,24</sup> Tal resultado também foi encontrado no presente estudo, em que foram obtidos os mesmos valores de ICFT para tratamentos com números diferentes de medicamentos, ilustrando o peso de outros fatores como forma farmacêutica, frequência e instruções adicionais no cálculo do índice.<sup>8</sup>

Referente aos medicamentos utilizados pelos pacientes, a classe mais utilizada foi a de medicamentos cardiovasculares, o que corrobora com o fato de que doenças cardiovasculares, principalmente a hipertensão, estão associadas à DRC e o uso dessa classe de medicamentos é preconizado na diretriz internacional.<sup>3</sup>

O bicarbonato de sódio foi identificado como o mais prescrito, sendo indicado para o tratamento da acidose metabólica, característica da DRC. A classificação anatômica terapêutica química (ATC) da OMS não contempla tal indicação para o bicarbonato de sódio, sendo ele classificado como antiácido, solução de irrigação e outras indicações de uso endovenoso.<sup>25</sup> Ademais, o uso do bicarbonato de sódio por via oral para acidose metabólica não está previsto na Resolução da Diretoria Colegiada 199/2006 que regulamenta o uso de medicamentos de notificação simplificada e não possui indicação para a população pediátrica.<sup>26</sup> Dessa forma, caracteriza-se o uso *off-label* desse medicamento, prática comum em pediatria.<sup>27</sup> Apesar disso, a própria diretriz para DRC indica o bicarbonato de sódio por via oral para acidose metabólica, fazendo-se necessária a adequação tanto da classificação ATC da OMS, quanto das recomendações fornecidas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária.<sup>3</sup>

É uma tendência mundial a pesquisa e o desenvolvimento de medicamentos seguindo os princípios da formulação centrada nas necessidades do paciente considerando as especificidades em pediatria.<sup>28</sup> Um medicamento adequado ao uso pediátrico deve apresentar uma forma farmacêutica que propicie liberação variável da dose de acordo com peso, altura e idade, características físicas e organolépticas que facilitem a deglutição, dispositivo adequado para medida da dose e que propicie uma forma de administração compatível com a faixa etária pediátrica a que se destina.<sup>29</sup>

A necessidade de manipular (triturar, partir ou diluir) pós e comprimidos ou uso de soluções se dá devido à carência de medicamentos registrados para uso pediátrico. A manipulação ou transformação das formas farmacêuticas em domicílio contribui para o aumento da complexidade da farmacoterapia e a escassez de estudos resulta na falta de orientações importantes à adequação de medicamentos para a pediatria nas bulas o que pode contribuir para uma falha na segurança na farmacoterapia. Além disso, é exigido do cuidador ou paciente a habilidade para manipulação de formas farmacêuticas em domicílio, o que dificulta ainda mais a adesão ao tratamento e pode diminuir a eficácia e a segurança da farmacoterapia.<sup>30</sup>

Isto posto, o gerenciamento da terapia medicamentosa em pacientes pediátricos com complexidade alta da farmacoterapia é de extrema importância, dado ao fato de que o farmacêutico poderá intervir junto aos cuidadores - através de orientações verbais e escritas para o uso racional de medicamentos, prevenção, identificação e resolução de problemas relacionados aos medicamentos - e junto à equipe, com propostas para proporcionar uma farmacoterapia mais segura, efetiva e menos complexa, bem como aumentar a adesão ao tratamento.<sup>31</sup>

Para que a farmacoterapia pediátrica seja a mais indicada, efetiva, segura e conveniente, é requerido cuidado na escolha do tipo de medicamento, dose adequada e formulação apropriada à idade.<sup>30</sup> É importante que esses pacientes sejam assistidos por profissionais especializados que atuem na gestão, na assistência ou no desenvolvimento de medicamentos específicos para tal população e que esses profissionais se conscientizem quanto às particularidades e protocolos específicos dos pacientes pediátricos.<sup>17,28,32</sup>

O presente estudo apresenta como limitações a coleta de dados retrospectivos, utilizando-se dados secundários, o que pode ter ocasionado viés na análise, devido à possibilidade de dados incompletos nos prontuários. A possibilidade de superestimação da adesão por viés de desejabilidade social, foi minimizada no estudo, uma vez que o farmacêutico que aplicava o MAT não realizava a consulta. O tamanho da amostra e o fato de o estudo ter sido realizado apenas em um ambulatório em pacientes com uma doença específica, dificulta a extrapolação dos resultados para outros grupos pediátricos. Por ser o primeiro estudo sobre ICFT em pacientes pediátricos, até onde sabemos, não encontramos um ponto de corte determinado para pacientes pediátricos, sendo necessário extrapolar o ponto de corte do ICFT para adultos.<sup>13</sup>

Por outro lado, vale ressaltar que esse estudo é inovador e a identificação dos fatores associados à complexidade alta da farmacoterapia pode direcionar a priorização de pacientes que devem ser acompanhados por um farmacêutico clínico para o uso racional de medicamentos e diminuição da complexidade da farmacoterapia.

## Conclusão

A complexidade alta da farmacoterapia apresentou alta prevalência no estudo e foi associada ao número de medicamentos utilizados. O Índice de Complexidade da Farmacoterapia é um elemento importante que pode servir tanto para triar pacientes para o gerenciamento da terapia medicamentosa, como para guiar intervenções, a fim de otimizar a farmacoterapia de pacientes pediátricos.

## Fontes de financiamento

A pesquisa não recebeu financiamento para a sua realização.

## Colaboradores

AMP, LPS e CC participaram da concepção do estudo, AMA, LPS, IBR e MRF da coleta de dados, AMPM, LPS e RCGV da análise dos dados, AMP, LPS, RCGV e CC participaram da interpretação dos dados e redação do artigo e PGA; MDS e CC fizeram revisão crítica do artigo. Todos os autores assumiram responsabilidade por todas as informações do trabalho.



## Agradecimentos

Agradecemos a todos os profissionais do ambulatório multiprofissional de doença renal pediátrico, da farmácia clínica e, especialmente, aos farmacêuticos residentes.

## Declaração de conflito de interesse

Os autores declaram inexistência de conflitos de interesses em relação a este artigo.

## Referências

1. Nóbrega VM, Silva ME de A, *et al.* Chronic disease in childhood and adolescence: Continuity of care in the Health Care Network. *Rev da Esc Enferm.* 2017;51:1–8.
2. McDonald SP, Craig JC. Long-Term Survival of Children with End-Stage Renal Disease. *N Engl J Med.* 2004; 350(26):2654–62.
3. KDIGO. Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl.* 2012;
4. Schijvens AM, de Wildt SN, Schreuder MF. Pharmacokinetics in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* 2019; 35(7):1153–1172.
5. Soares CMB, Diniz JSS, Lima EM, *et al.* Doença renal crônica em pediatria- Programa Interdisciplinar de abordagem Pré-dialítica. *Rev Med Minas Gerais.* 2008;18(4 Supl 1):S90–7.
6. Wühl E, Schaefer F. Therapeutic strategies to slow chronic kidney disease progression. *Pediatric Nephrology.* 2008;23(5): 705–716.
7. Masnoon N, Shakib S, Kalisch-Ellett L, *et al.* What is polypharmacy? A systematic review of definitions. *BMC Geriatrics.* 2017. 17: 230. Published online 2017 Oct 10.
8. Melchior AC, Correr CJ, Fernández-Llimos F. Tradução e validação para o português do Medication Regimen Complexity Index. *Arq Bras Cardiol.* 2007;89(4):210–8.
9. Abou-Karam N, Bradford C, Lor KB, *et al.* Medication regimen complexity and readmissions after hospitalization for heart failure, acute myocardial infarction, pneumonia, and chronic obstructive pulmonary disease. *SAGE Open Med.* 2016;19e2050312116632426.
10. Costa P, Rey L, Coelho H. Carência de preparações medicamentosas para uso em crianças no Brasil. *J. Pediatr.* 2009;85(3):229–35.
11. George J, Phun YT, Bailey MJ, *et al.* Development validation of the medication regimen complexity index. *Ann Pharmacother.* 2004;38(9):1369–76
12. Gomes M, Mastroianni G. Doença renal crônica: importância do diagnóstico precoce, encaminhamento imediato e abordagem interdisciplinar estruturada para melhora do desfecho em pacientes ainda não submetidos à diálise. *J Bras Nefrol.* 2011;33(1):93–108.
13. Dimatteo MR. Variations in Patients' Adherence to Medical Recommendations A Quantitative Review of 50 Years of Research. *Medical care.* 2004; 42(3):200–209.
14. Ferreira JM, Galato D, Melo AC. Medication regimen complexity in adults and the elderly in a primary healthcare setting: Determination of high and low complexities. *Pharm Pract (Granada).* 2015;13(4):659.
15. Contributo para a validação concorrente de uma medida de adesão aos tratamentos. *Psicol Saúde e Doenças.* 2001;2(2):81–100.
16. Hosmer Jr, David W., Stanley Lemeshow, *et al.* *Sturdivant. Applied logistic regression.* Vol. 398. John Wiley & Sons, 2013.
17. Libby AM, Fish DN, Hosokawa PW, *et al.* Patient-Level Medication Regimen Complexity Across Populations With Chronic Disease. *Clin Ther.* 2013; 35(4):385–398.
18. Parker K, Bull-Engelstad I, Aasebø W, *et al.* Medication regimen complexity and medication adherence in elderly patients with chronic kidney disease. *Hemodial Int.* 2019;23(3):333–42.
19. Tesfaye, Wubshet H., *et al.* "Medication regimen complexity and hospital readmission in older adults with chronic kidney disease." *Annals of Pharmacotherapy* 53.1 (2019): 28–34.
20. Barnet D, Hanks C, Li W, *et al.* Patient-Level Medication Regimen Complexity in an Adolescent and Adult Population with Autism Spectrum Disorders. *Pharmacotherapy.* 2019;39(6):636–644.
21. Morsh L, Dressler C, Schneider A, *et al.* Complexidade da farmacoterapia em idosos atendidos em uma farmácia básica no Sul do Brasil. *Infarma Ciências Farmacêuticas.* 2015;27:239–247.
22. Silva A, Martins B, Adriano L, *et al.* Complexidade da farmacoterapia pós-transplante renal: influência na adesão ao tratamento. *Rev. Eletr. Far.* 2017;14(7):53–63.
23. Mansur N, Weiss A, Beloosesky Y. Looking beyond polypharmacy: quantification of medication regimen complexity in the elderly. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2012;10(4):223–9.
24. Balodiya S, Kamath A. Evaluation of Hospital Discharge Prescriptions in the Elderly and Younger Adults Using the Medication Regimen Complexity Index. *Curr Drug Saf.* 2019;14(2):116–121.
25. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index 2020. Disponível em [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/). Acesso em 8 nov 2019.
26. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Resolução nº 199 de 26 de outubro de 2006. Definição de medicamento de notificação simplificada. *Diário Oficial da União* 26 out 2006;Seção 1.
27. Loureiro C, Néri E, Dias H *et al.* Uso de medicamentos off-label ou não licenciados para pediatria em hospital público brasileiro. *Rev. Bras. Farm. Hosp. Serv. Saúde São Paulo.* 2013; 4(1):17–21.
28. Salunke S, Liu F, Batchelor H, *et al.* European Paediatric Formulation Initiative (EuPFI)—Formulating Ideas for Better Medicines for Children. *AAPS PharmSciTech.* 2017;18(2):257–62.
29. Van Riet-Nales DA, Schobben AFAM, Vromans H, *et al.* Safe and effective pharmacotherapy in infants and preschool children: Importance of formulation aspects. *Archives of Disease in Childhood.* 2016.101:662–9.

30. Marinho R, Cabral C. Estudo de Adaptações de Formulações Farmacêuticas em um Hospital Universitário Pediátrico. *Rev. Bras. Farm. Hosp. Serv. Saúde São Paulo.*2014;5(3):12-7.
31. Souza I, Nascimento M, Neves C, *et al.* Resultados clínicos do serviço de gerenciamento da terapia medicamentosa em um ambulatório de diabetes. *Rev. Bras. Farm. Hosp. Serv. Saúde São Paulo.*2017;8(3);19-24.
32. Manias E, Kinney S, Cranswick N, *et al.* Medication errors in hospitalised children. *J Paediatr Child Health.* 2014;50(1):71-7.

