

# Serviços Farmacêuticos em Doentes com Insuficiência Renal Crónica

Pharmaceutical Services in Patients with Chronic Kidney Disease

Salgado T.M.<sup>1</sup>, Moles R.<sup>2</sup>, Benrimoj S.I.<sup>3</sup>, Fernandez-Llimos F.<sup>4</sup>

ARTIGO ORIGINAL | ORIGINAL ARTICLE

## RESUMO

O papel dos farmacêuticos na assistência a doentes com insuficiência renal crónica tem sido documentado na literatura internacional e este estudo teve como objetivo compilar os serviços farmacêuticos prestados para que possam vir a ser considerados para eventual adaptação à realidade Portuguesa.

Conduziu-se uma busca nas fontes secundárias Medline, International Pharmaceutical Abstracts, Pharmacy Abstracts e The Cochrane Library para recolher estudos descrevendo intervenções farmacêuticas em doentes com insuficiência renal crónica. No final, e após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram incluídos e analisados 37 estudos (correspondendo a 38 artigos). As intervenções farmacêuticas reportadas nos estudos foram: revisão do perfil farmacoterapêutico para identificação de problemas relacionados com a medicação, ajuste e otimização da terapêutica, identificação e correção de discrepâncias nos processos clínicos, avaliação da adequação da terapêutica durante a admissão e alta hospitalares, monitorização de parâmetros laboratoriais, implementação de protocolos de atuação na anemia, hiperparatiroidismo secundário, e hiperlipidemia, educação dos doentes, promoção da adesão à terapêutica, participação nas visitas médicas e reuniões multidisciplinares, comunicação e interação com outros profissionais de saúde, e fornecimento de informação sobre a escolha de fármacos e regimes terapêuticos. Em conclusão, a análise da literatura internacional revelou uma multiplicidade de potenciais intervenções farmacêuticas em doentes com insuficiência renal crónica que evidenciam o potencial de atuação do farmacêutico no processo de uso de medicamentos destes doentes e na melhoria dos resultados clínicos.

**Palavras-chave:** Cuidados Farmacêuticos, Insuficiência Renal Crónica, Serviços Farmacêuticos, Revisão Sistemática.

## ABSTRACT

The role of pharmacists caring for patients with chronic kidney disease has been documented in the international literature. This study aims at compiling all pharmaceutical services provided to these patients in order to adapt them to the Portuguese reality.

Medline, International Pharmaceutical Abstracts, Pharmacy Abstracts and The Cochrane Library were searched for studies describing pharmacist interventions in patients with chronic kidney disease. Ultimately, and after applying the inclusion and exclusion criteria, 37 studies (corresponding to 38 articles) were included and analyzed. Pharmacist interventions reported were: performing medication reviews to identify drug-related problems, adjusting and optimizing drug therapy, identifying and correcting drug records discrepancies, evaluating admission and discharge medication appropriateness, performing laboratory monitoring of specific parameters, implementing anaemia managing, phosphate-managing and lipid-managing protocols, performing patient education, improving compliance, participating in medical rounds and multidisciplinary patient care meetings, communicating and interacting with other health care professionals, and providing information about drug selection and therapeutic regimes.

In conclusion, a multitude of potential pharmacist interventions in patients with chronic kidney disease was reported in the literature, where pharmacists played a key role in contributing to improve the process of use of medicines and clinical outcomes in these patients.

**Keywords:** Chronic Kidney Disease, Pharmacy Services, Pharmacists, Systematic Review.

<sup>1</sup>Research Institute for Medicines and Pharmaceutical Sciences (iMed.Ul), Faculdade de Farmácia, Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal.

<sup>2</sup>Faculty of Pharmacy, University of Sydney, Sydney, Australia.

<sup>3</sup>Graduate School of Health, University of Technology Sydney, Sydney, Australia.

<sup>4</sup>Departamento de Sócio-Farmácia, Faculdade de Farmácia, Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal.

*Autor para correspondência:* Fernando Fernandez-Llimos. f-llimos@ff.ul.pt.

Submetido/Submitted: 15 janeiro 2013 | Aceite/Accepted: 12 fevereiro 2013

## INTRODUÇÃO

A insuficiência renal crónica é um problema de saúde pública de importância crescente. O diagnóstico precoce é crucial para atrasar a progressão da doença para um estágio de insuficiência renal crónica terminal, situação em que os doentes são obrigados a iniciar um tratamento substitutivo da função renal, seja através de técnicas dialíticas ou do transplante renal<sup>1</sup>.

Em Portugal, dados da Sociedade Portuguesa de Nefrologia referentes ao ano de 2010 revelaram que entre 1997 e 2010 se verificou uma tendência crescente na prevalência pontual de doentes submetidos a diálise de 595 (em 1997) para 1014,14 (em 2010) por milhão de habitantes (pmh). A prevalência pontual registada para cada uma das opções de tratamento substitutivo da função renal, respetivamente hemodiálise, diálise peritoneal e transplante renal, foi de: 953,21 pmh, 60,91 pmh, e 561,77 pmh. No que se refere aos dados de incidência, 217,24 pmh novos doentes iniciaram hemodiálise, 17,10 pmh diálise peritoneal, e 1,59 pmh receberam um transplante renal em 2010. A causa mais comum de insuficiência renal crónica terminal dos doentes incidentes em hemodiálise (n=2271) foi em quase metade dos casos resultado de patologias de base como a diabetes (33,6%) e a hipertensão arterial (15,5%)<sup>2</sup>.

Os doentes com insuficiência renal crónica terminal em hemodiálise tomam uma média de 12 medicamentos e apresentam em média seis comorbilidades<sup>3,4</sup>. Os doentes que receberam um transplante renal apresentam igualmente um perfil farmacoterapêutico complexo<sup>5</sup>, e a adesão à terapêutica imunossupressora é essencial para evitar a rejeição do enxerto<sup>6</sup>, bem como os custos de saúde inerentes à não-adesão<sup>7</sup>.

Problemas com o processo de uso dos medicamentos em doentes que fazem hemodiálise são frequentemente reportados na literatura<sup>8</sup>, e está descrita uma maior probabilidade de ocorrência de problemas relacionados com os medicamentos quanto maior o número de comorbilidades apresentadas pelo doente<sup>4</sup>. A fraca adesão ao regime terapêutico instituído constitui também um problema associado ao processo de uso dos medicamentos que nos doentes em hemodiálise pode atingir os 67%<sup>9</sup>.

Os farmacêuticos nas últimas décadas têm vindo a ampliar o seu leque de competências para além da tradicional função de dispensa da medicação<sup>10</sup>.

Vários são os estudos que descrevem efeitos positivos de serviços farmacêuticos em condições

como: doença cardíaca<sup>11</sup>, asma<sup>12</sup>, hipertensão arterial<sup>13</sup>, diabetes<sup>14</sup>, hiperlipidemia<sup>15</sup>, terapêutica anti-trombótica<sup>16</sup> ou terapêutica substitutiva de opióides<sup>17</sup>.

Em Portugal, o papel dos farmacêuticos na assistência a doentes com insuficiência renal crónica é ainda limitado, não tendo sido encontradas publicações Portuguesas nesta área. Como tal, a análise da literatura internacional reveste-se de elevada importância no conhecimento do tipo de intervenções farmacêuticas realizadas em doentes com insuficiência renal crónica e foi durante um processo de avaliação do impacto dessas intervenções<sup>18</sup> que se procedeu à compilação destes serviços.

## Objetivo

Este estudo teve como objetivo compilar os serviços farmacêuticos prestados a doentes com insuficiência renal crónica a nível internacional para que possam vir a ser considerados para eventual adaptação à realidade Portuguesa.

## Material e Métodos

### Amostra

A metodologia utilizada neste estudo foi coincidente à anteriormente descrita aquando da avaliação do impacto das intervenções farmacêuticas em doentes com insuficiência renal crónica a nível internacional<sup>18</sup>. Assim, com o objetivo de compilar os serviços farmacêuticos prestados a estes doentes, conduziu-se uma pesquisa bibliográfica sem limites temporais em março de 2010 nas seguintes fontes de informação secundárias e obedecendo à estratégia de busca abaixo indicada:

- PubMed: (“pharmaceutical services”[mh] OR pharmacists[mh] OR pharmacies[mh]) AND (“renal insufficiency, chronic”[mh] OR “renal dialysis”[mh] OR “kidney transplantation”[mh]);
- International Pharmaceutical Abstracts (Ovid): (“renal disease” OR “kidney disease” OR “dialysis” OR “renal transplant”) AND (pharmacist OR pharmacists);
- Pharmacy Abstracts: (pharmacy OR pharmacist) AND (dialysis OR “kidney transplant”);
- The Cochrane Library (CENTRAL): kidney AND pharmacist plus renal AND pharmacist.

Complementarmente, a bibliografia dos artigos recolhidos foi também analisada para incluir outros estudos não abrangidos pela estratégia de busca.

Os títulos e resumos dos artigos obtidos a partir da pesquisa, e após eliminação de duplicados, foram analisados independentemente por dois autores (T.M.S e F.F.L.). Em seguida, os artigos

selecionados com base nos títulos e resumos foram lidos na íntegra para inclusão no último passo de seleção de artigos.

### **Critérios de inclusão**

Para serem incluídos na revisão sistemática, os estudos teriam que descrever intervenções farmacêuticas em doentes com insuficiência renal crónica, reportando medidas de resultados em saúde ou indicadores de processo de uso de medicamentos analisados após a referida intervenção.

### **Critérios de exclusão**

Os critérios de exclusão que abaixo se apresentam foram sequencialmente aplicados aos estudos. Assim, foram excluídos:

1. Artigos redigidos em outras línguas que não o Espanhol, Francês, Inglês, Italiano, ou Português;
2. Artigos sem resumo;
3. Artigos sem referência a intervenções realizadas por farmacêuticos em doentes com insuficiência renal crónica;
4. Artigos sem uma secção de métodos definida, artigos de revisão ou estudos de caso.

### **Parâmetros a investigar**

Os dados recolhidos dos artigos incluídos na revisão sistemática foram: ano de publicação, país onde foi conduzido, desenho do estudo, duração, local, objetivo, dados demográficos dos participantes, tipo de intervenção farmacêutica realizada, e medidas de processo ou resultados obtidos. O paradigma SPO (Structure, Process, Outcome) foi utilizado para definir processo como “o que na realidade se faz em dar e receber cuidados, incluindo as atividades do doente na procura de cuidados e sua realização, assim como as atividades do profissional na elaboração do diagnóstico e recomendação ou implementação do tratamento”<sup>19</sup>, e resultado em saúde como “alterações no estado de saúde atribuíveis à prestação desse cuidado”<sup>20</sup>. Uma intervenção farmacêutica foi definida como qualquer ação com o objetivo de modificar o processo de uso de medicamentos, seja através das atividades do doente seja através das atividades do profissional de saúde.

A qualidade dos estudos controlados incluídos na revisão sistemática foi determinada recorrendo a um instrumento desenvolvido por Downs and Black<sup>21</sup>, que consiste em 27 itens agrupados em 5 subescalas, e em que o máximo de pontuação é 32. Os resultados são apresentados em frações, sendo que 1.00 é a máxima pontuação possível, e scores mais altos refletem melhor metodologia do estudo. Para efeitos de classificação foram utilizados os

padrões definidos por Machado e colaboradores, em que estudos com scores abaixo de 0.5 são considerados ‘pobres’, entre 0.50 e 0.69 ‘aceitáveis’, entre 0.70 e 0.79 ‘bons’, e entre 0.80 e 1.00 ‘muito bons’<sup>14</sup>.

### **RESULTADOS**

A pesquisa recuperou 363 artigos potencialmente relevantes nas diferentes fontes secundárias e após eliminação de duplicados (Figura 1). Em seguida, foram aplicados os critérios de exclusão, o que resultou na inclusão e análise de um total de 37 estudos, correspondentes a 38 artigos (4, 22-58), incluindo 4743 participantes à data de início do estudo.

#### **Características e qualidade dos estudos**

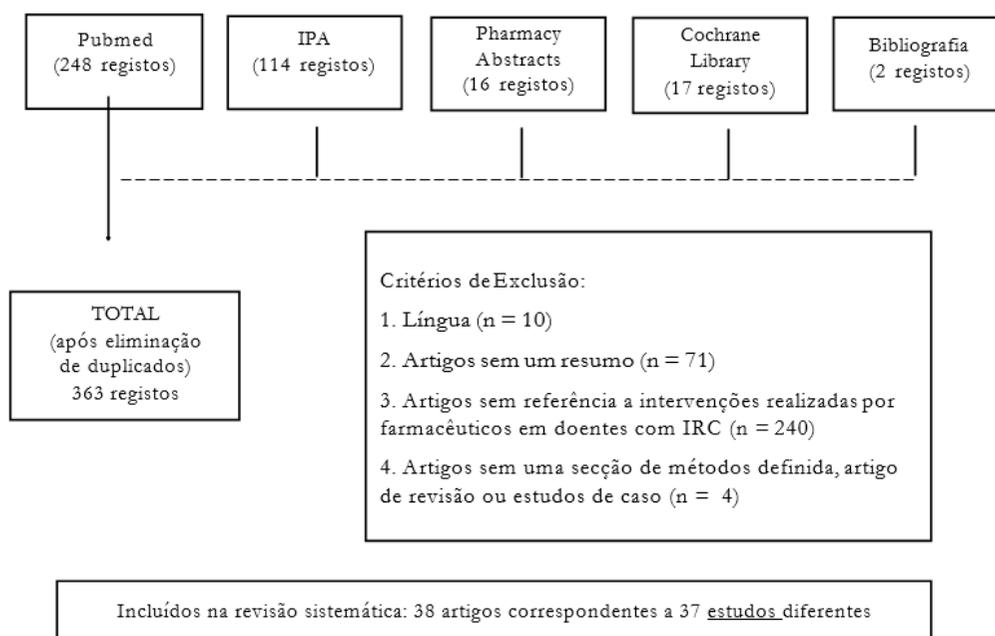
Dos 37 estudos incluídos, 24 foram conduzidos nos Estados Unidos, dois na Nova Zelândia e Índia, e um em cada um dos seguintes países: Canadá, China, Colômbia, França, Japão, Malásia, Espanha, Tailândia e Reino Unido. Todos os artigos se encontravam escritos na Língua Inglesa, excetuando dois escritos em Espanhol.

Relativamente ao desenho dos estudos, tratavam-se na sua maioria de estudos não controlados (n=29), registando-se apenas oito estudos comparando resultados de um grupo controlo e de um grupo de intervenção (com um total de 744 participantes) dos quais: quatro eram aleatorizados, dois não-aleatorizados, um corte prospetivo e, por último, um cruzado aleatorizado. Os estudos foram conduzidos em ambiente hospitalar (n=20), ambulatório (n=11) e clínicas de transplante renal (n=6). O tempo de acompanhamento oscilou entre as 4 semanas e os 3 anos. A idade média dos participantes incluídos nos estudos variou entre os 31.4 e os 65.9 anos, contudo 11 dos 37 estudos incluídos não referiam a idade dos participantes<sup>23, 24, 26, 28, 30, 31, 33, 40, 41, 46, 51</sup>. O rácio entre os sexos masculino e feminino foi de 1:0.91. Dos dados disponíveis, e apesar de alguns estudos não referirem o número total de participantes<sup>24, 28, 33</sup>, 2139 doentes estavam a ser tratados por hemodiálise, 86 por diálise peritoneal, 1294 eram doentes com insuficiência renal crónica ainda não sujeitos a tratamento dialítico, 431 haviam recebido um transplante de rim, 627 eram doentes com insuficiência renal admitidos a um serviço de cuidados críticos de um centro médico e 92 eram doentes internados num hospital.

A avaliação individual da qualidade de cada um dos nove artigos descrevendo oito estudos controlados originou uma média de pontuação de 0.57 (SD=0.10), o que se considera uma qualidade ‘aceitável’<sup>14</sup>. Não foi encontrada qualquer relação

entre o ano de publicação e a qualidade dos estudos incluídos ( $P=0.870$ ).

A duração média dos estudos foi de 11.1 (SD=10.6) meses.



**Figura 1. Figura ilustrativa da estratégia de busca e identificação de publicações para inclusão na revisão sistemática**

As interações entre os farmacêuticos e os doentes duraram entre 15 minutos<sup>57</sup> a 1.8 horas<sup>54</sup>, tendo variado a periodicidade de cada intervenção entre mensal<sup>37,38</sup> ou uma vez a cada quatro meses<sup>42</sup>.

Nos 38 artigos analisados, 21 (55.3%) reportaram medidas de processo e resultados, 13 (34.2%) reportaram apenas indicadores de processo e 4 (10.5%) apenas resultados em saúde. Em 21 (55.3%) artigos apresentaram-se resultados clínicos, em apenas 5 (13.2%) descreveram-se resultados humanísticos e em 12 (31.6%) artigos foram reportados resultados económicos.

### Intervenções Farmacêuticas

A intervenção mais frequentemente referida foi a revisão do perfil farmacoterapêutico para identificação de problemas relacionados com a medicação<sup>4, 23, 25, 27, 29, 30, 35, 38, 39, 41, 43, 47, 54-56</sup>. No total, os farmacêuticos identificaram 2683 problemas relacionados com a medicação em 1209 doentes. Em vários desses estudos, o farmacêutico fez igualmente recomendações terapêuticas ao médico prescriptor em consequência dos problemas encontrados<sup>23, 27, 29, 36, 38, 43, 51, 54</sup>. No total, foram efetuadas 1849 recomendações, atingindo uma percentagem de aceitação que variou entre os 41 e os 100%. A relevância clínica dessas recomendações foi avaliada pelos médicos como 'significativa' em 57.5-78.0% dos casos, 'muito significativa' em 4.9- 21.8% dos casos e 'insignificante' em 0-16.3% dos casos.

Outros estudos relataram a intervenção farmacêutica como forma de ajustar e otimizar a terapêutica<sup>36, 38, 40, 44, 50, 53, 55, 56</sup>, bem como identificar e corrigir discrepâncias nos processos clínicos (reconciliação da terapêutica)<sup>23, 27, 37, 39, 54, 58</sup>. Foi também atribuído ao farmacêutico o papel de avaliação da adequação da terapêutica durante a admissão e alta hospitalares<sup>29</sup> e a monitorização de parâmetros laboratoriais<sup>23, 33, 34, 36, 48, 50</sup>.

A implementação de protocolos de atuação previamente acordados entre os membros da equipa de saúde, e em que o farmacêutico possui autonomia para iniciar, substituir, ou suspender terapêutica no âmbito do protocolo, foi descrita em vários estudos com resultados clínicos positivos em várias instâncias em condições como anemia<sup>33, 34, 40, 44, 46</sup>, hiperparatiroidismo secundário<sup>28, 52</sup>, e hiperlipidemia<sup>36</sup>. No que se refere a anemia, a implementação destes protocolos por farmacêuticos resultou numa descida, ainda que não estatisticamente significativa, do tempo requerido para que doentes que iniciaram a terapêutica com eritropoietina atingissem o valor-alvo de hemoglobina<sup>46, 48</sup>. Verificou-se, sim, uma percentagem significativamente mais elevada de doentes que alcançaram os valores-alvo de hemoglobina e de saturação da transferrina num outro estudo (69.8 versus 43.9%,  $P=0.0001$  e 64.8 versus 40.4%,  $P=0.043$ , respetivamente)<sup>46</sup>. O número de doentes com hematócrito inferior a 31% diminuiu após um período de 4 anos de intervenção farmacêutica (14 versus 21%,  $P$

<0.002)<sup>33</sup> e outros estudos reportaram um aumento não significativo do hematócrito<sup>34</sup>, saturação da transferrina<sup>34,44</sup>, hemoglobina e ferritina<sup>44</sup>.

Relativamente à intervenção farmacêutica no hiperparatiroidismo secundário, um estudo revelou o decréscimo na percentagem global de doentes com hiperparatiroidismo secundário (31 versus 42%, P=0.052) e na percentagem de doentes com hiperparatiroidismo moderado a grave (7 versus 14%, P=0.042)<sup>28</sup>. Um outro estudo mostrou uma redução estatisticamente significativa dos níveis séricos de fosfato [média (DP) 1.81 (0.54) versus 2.07 (0.25) mmol/L, P=0.03] e a melhoria do produto cálcio-fósforo no grupo sujeito a intervenção farmacêutica<sup>52</sup>.

A implementação de protocolos para o controlo da hiperlipidemia por farmacêuticos resultou, ao fim de 6 meses, numa melhoria estatisticamente significativa dos níveis séricos de colesterol total [média (DP) 151 (4) versus 170 (7) mg/dl, P=0.004] e de colesterol LDL [média (DP) 80 (3) versus 96 (5) mg/dl, P<0.001]. O número de doentes que atingiram o valor-alvo de colesterol LDL foi igualmente superior ao registado no início do estudo (88 versus 58%, P=0.015)<sup>36</sup>.

Um outro tipo de intervenção descrita consistiu na educação presencial dos doentes relativamente à patologia ou terapêutica instituída<sup>22, 24, 36, 39, 45, 48-50, 54, 57</sup> e promoção da adesão à terapêutica<sup>32, 35</sup>. Estudos mostraram um incremento do conhecimento de doentes que receberam formação por farmacêuticos<sup>22, 45, 49</sup>, e um ensaio clínico controlado e aleatorizado mostrou que portadores de transplante renal, pertencentes ao grupo submetido a intervenção farmacêutica, apresentavam uma melhoria estatisticamente significativa da adesão à terapêutica e da duração da adesão 1 ano após o transplante. Verificou-se ainda uma maior percentagem de doentes que atingiram as concentrações-alvo de imunossuppressores<sup>32</sup>.

Por fim, houve ainda menção à participação dos farmacêuticos nas visitas médicas<sup>24, 53</sup>, a comunicação e interação com outros profissionais de saúde<sup>38</sup> ou reuniões sobre os cuidados ao doente e fornecimento de informação sobre a escolha de fármacos e regimes terapêuticos<sup>24</sup>.

## DISCUSSÃO

Dos artigos incluídos é de realçar que a sua maioria (quase 80%) descreve estudos não controlados, o que coloca alguns problemas a nível de validade das respetivas conclusões. A avaliação do efeito da intervenção do farmacêutico deve ser efetuada através de estudos aleatorizados e controlados, em que se descreva claramente o tipo

de intervenção realizada, o local onde foi conduzido o estudo e as características dos participantes<sup>59</sup>. Muitas vezes, a questão que se coloca é se o efeito observado pode ser isolado e atribuído aos cuidados farmacêuticos prestados ou a um componente específico desses cuidados. Como tal, a descrição aprofundada da intervenção é crucial para assegurar a reprodutibilidade dos resultados<sup>59</sup>.

Na maior parte dos estudos analisados nesta revisão, as intervenções farmacêuticas consistiam num conjunto de atividades desenvolvidas pelo farmacêutico, e raramente se tratavam de intervenções perfeitamente definidas e detalhadamente descritas. A própria qualidade dos estudos foi em geral 'aceitável', pelo que se torna imperativo desenvolver, antes da condução de qualquer estudo, um protocolo de investigação robusto em que todos estes aspetos sejam tidos em conta.

Além disso, é ainda importante realçar que vários estudos apenas apresentaram medidas de processo e não resultados em saúde<sup>4, 22, 25, 27, 29,32, 37, 38, 41, 43, 49, 54, 58</sup>. A utilização de medidas de processo como um indicador "proxy" de possíveis resultados em saúde pode revestir-se de alguma incerteza, uma vez que ainda não foi demonstrada uma associação inequívoca entre um bom processo e um resultado em saúde positivo<sup>60</sup>. A colaboração entre as Faculdades de Farmácia e os farmacêuticos que trabalham diretamente ligados à clínica no desenvolvimento dos protocolos científicos, planeamento das intervenções e recolha de dados é de importância extrema para evitar que se perpetuem estudos de qualidade relativamente baixa e com resultados que não constituem um alto nível de evidência da qualidade da intervenção do farmacêutico. As medidas de processo mais frequentemente descritas nos estudos, e resultantes da revisão do perfil farmacoterapêutico elaborada pelo farmacêutico, foram os "problemas relacionados com os medicamentos". Apesar de a sua definição ter sido alvo de um amplo debate e ainda não se ter encontrado uma definição consensual<sup>61</sup>, os problemas relacionados com os medicamentos têm sido associados a um aumento do número de admissões hospitalares<sup>62</sup>, do recurso a cuidados de saúde<sup>63</sup>, e dos custos com a morbilidade e mortalidade relacionadas com os medicamentos<sup>64</sup>. Os cuidados farmacêuticos prestados a doentes em diálise podem constituir uma forma custo-efetiva de identificar, solucionar e evitar problemas relacionados com os Medicamentos<sup>65</sup>.

A implementação de protocolos de atuação por farmacêuticos mostrou benefícios a nível de controlo da anemia e da hiperfosfatemia. A

correção da anemia está associada à melhoria da qualidade de vida relacionada com a saúde em doentes submetidos e não submetidos a hemodiálise<sup>66, 67</sup>, e provou-se que doentes com uma melhor qualidade de vida apresentam uma taxa de sobrevivência significativamente maior<sup>68</sup>. Além disso, a correção da anemia tem o potencial de melhorar outros resultados clínicos e económicos em doentes com insuficiência renal crónica<sup>69</sup>, nomeadamente a hipertrofia ventricular esquerda<sup>70</sup>, a taxa de progressão da doença<sup>71</sup> e a mortalidade<sup>72</sup>. No que se refere ao hiperparatiroidismo secundário, a atuação do farmacêutico contribuiu para a redução significativa do número de doentes com esta complicação<sup>28</sup>, bem como a redução dos níveis séricos de fosfato e do produto cálcio-fósforo<sup>52</sup>. O controlo da fosfatemia em doentes com insuficiência renal crónica é fundamental uma vez que níveis elevados de fósforo no sangue contribuem para a calcificação das artérias e constituem um importante marcador de prognóstico de mortalidade em doentes submetidos a hemodiálise<sup>73</sup>.

## CONCLUSÃO

Em conclusão, a análise da literatura internacional revelou uma multiplicidade de potenciais intervenções farmacêuticas em doentes com insuficiência renal crónica. As intervenções descritas evidenciam o potencial de atuação do farmacêutico no processo de uso de medicamentos destes doentes, bem como o impacto da intervenção farmacêutica a nível de resultados clínicos de doentes com insuficiência renal crónica.

Os serviços farmacêuticos aqui compilados podem vir a ser adaptados à realidade Portuguesa, contudo o seu impacto deve ser estudado para contribuir para a ampliação e aceitação de outros serviços farmacêuticos no futuro.

## Agradecimentos

Expressamos o nosso sincero agradecimento pelo financiamento recebido da Fundação para a Ciência e a Tecnologia, Ministério da Educação e Ciência (Bolsa de Doutoramento com a referência SFRH/BD/43999/2008).

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002;39(2 Suppl 1):S1-266.
2. Sociedade Portuguesa de Nefrologia. Gabinete de Registo do tratamento da Doença Renal Terminal. 2010 [cited 12-Mar-2012]; Available from:

[http://www.spnefro.pt/comissoes\\_gabinetes/Gabinete\\_registo\\_2010/default.asp](http://www.spnefro.pt/comissoes_gabinetes/Gabinete_registo_2010/default.asp)

3. Manley HJ, Garvin CG, Drayer DK, Reid GM, Bender WL, Neufeld TK, et al. Medication prescribing patterns in ambulatory haemodialysis patients: comparisons of USRDS to a large not-for-profit dialysis provider. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19(7):1842-8.
4. Manley HJ, McClaran ML, Overbay DK, Wright MA, Reid GM, Bender WL, et al. Factors associated with medication-related problems in ambulatory hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2003;41(2):386-93.
5. Walker R, Whittlesea C. *Clinical Pharmacy and Therapeutics.* 4th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2007.
6. Didlake RH, Dreyfus K, Kerman RH, Van Buren CT, Kahan BD. Patient noncompliance: a major cause of late graft failure in cyclosporine-treated renal transplants. *Transplant Proc.* 1988;20(3 Suppl 3):63-9.
7. Pinsky BW, Takemoto SK, Lentine KL, Burroughs TE, Schnitzler MA, Salvalaggio PR. Transplant outcomes and economic costs associated with patient noncompliance to immunosuppression. *Am J Transplant.* 2009;9(11):2597-606.
8. Manley HJ, Cannella CA, Bailie GR, St Peter WL. Medication-related problems in ambulatory hemodialysis patients: a pooled analysis. *Am J Kidney Dis.* 2005;46(4):669-80.
9. Schmid H, Hartmann B, Schiffl H. Adherence to prescribed oral medication in adult patients undergoing chronic hemodialysis: a critical review of the literature. *Eur J Med Res.* 2009;14(5):185-90.
10. Beney J, Bero LA, Bond C. Expanding the roles of outpatient pharmacists: effects on health services utilisation, costs, and patient outcomes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000(3):CD000336.
11. Koshman SL, Charrois TL, Simpson SH, McAlister FA, Tsuyuki RT. Pharmacist care of patients with heart failure: a systematic review of randomized trials. *Arch Intern Med.* 2008;168(7):687-94.
12. Saini B, Filipovska J, Bosnic-Anticevich S, Taylor S, Krass I, Armour C. An evaluation of a community pharmacy-based rural asthma management service. *Aust J Rural Health.* 2008;16(2):100-8.
13. Machado M, Bajcar J, Guzzo GC, Einarson TR. Sensitivity of patient outcomes to pharmacist interventions. Part II: systematic review and meta-analysis in hypertension management. *Ann Pharmacother.* 2007;41(11):1770-81.
14. Machado M, Bajcar J, Guzzo GC, Einarson TR. Sensitivity of patient outcomes to pharmacist interventions. Part I: systematic review and meta-analysis in diabetes management. *Ann Pharmacother.* 2007;41(10):1569-82.

15. Machado M, Nassor N, Bajcar JM, Guzzo GC, Einarson TR. Sensitivity of patient outcomes to pharmacist interventions. Part III: systematic review and meta-analysis in hyperlipidemia management. *Ann Pharmacother.* 2008;42(9):1195-207.
16. Bajorek BV, Krass I, Ogle SJ, Duguid MJ, Shenfield GM. Optimizing the use of antithrombotic therapy for atrial fibrillation in older people: a pharmacist-led multidisciplinary intervention. *J Am Geriatr Soc.* 2005;53(11):1912-20.
17. Samitca S, Huissoud T, Jeannin A, Dubois-Arber F. The role of pharmacies in the care of drug users: what has changed in ten years. The case of a Swiss region. *Eur Addict Res.* 2007;13(1):50-6.
18. Salgado TM, Moles R, Benrimoj SI, Fernandez-Llimos F. Pharmacists' interventions in the management of patients with chronic kidney disease: a systematic review. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27(1):276-92.
19. Donabedian A. The quality of care. How can it be assessed? *JAMA.* 1988;260(12):1743-8.
20. Donabedian A. The quality of medical care. *Science.* 1978;200(4344):856-64.
21. Downs SH, Black N. The feasibility of creating a checklist for the assessment of the methodological quality both of randomised and non-randomised studies of health care interventions. *J Epidemiol Community Health.* 1998;52(6):377-84.
22. Thomas SG, Diethelm AG, Keith TD, Simmons SM. Evaluating the quality of patient education in a self-medication teaching program. *Hosp Formul.* 1983;18(9):871-4, 7-8, 81-2 passim.
23. Golightly LK, O'Fallon CL, Moran WD, Sorocki AH. Pharmacist monitoring of drug therapy in patients with abnormal serum creatinine levels. *Hosp Pharm.* 1993;28(8):725-7,30-2.
24. Tang I, Vrahnos D, Hatoum H, Lau A. Effectiveness of clinical pharmacist interventions in a hemodialysis unit. *Clin Ther.* 1993;15(2):459-64.
25. Kaplan B, Shimp LA, Mason NA, Ascione FJ. Chronic hemodialysis patients. Part II: Reducing drug-related problems through application of the focused drug therapy review program. *Ann Pharmacother.* 1994;28(3):320-4.
26. Soler Company E, Faus Soler MT, Olivas Ferrandis JL, Cuenca Soria A, Sarrio Quiles L. [Intervention of the service of hospital pharmacy for the rational use of erythropoietin: clinical and economic assessment of its dispensing and administration to hemodialyzed patients]. *Farm Hosp.* 1996;20(6):381-6.
27. 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;47(2):117-21.
28. Anonymous. Pharmacist-run program optimally manages secondary hyperparathyroidism. *Hosp Formul.* 1998;33:1217-8.
29. Possidente CJ, Bailie GR, Hood VL. Disruptions in drug therapy in long-term dialysis patients who require hospitalization. *Am J Health Syst Pharm.* 1999;56(19):1961-4.
30. Chisholm MA, Vollenweider LJ, Mulloy LL, Jagadeesan M, Wade WE, DiPiro JT. Direct patient care services provided by a pharmacist on a multidisciplinary renal transplant team. *Am J Health Syst Pharm.* 2000;57(21):1994-6.
31. Chisholm MA, Vollenweider LJ, Mulloy LL, Wynn JJ, Wade WE, DiPiro JT. Cost-benefit analysis of a clinical pharmacist-managed medication assistance program in a renal transplant clinic. *Clin Transplant.* 2000;14(4 Pt 1):304-7.
32. Chisholm MA, Mulloy LL, Jagadeesan M, DiPiro JT. Impact of clinical pharmacy services on renal transplant patients' compliance with immunosuppressive medications. *Clin Transplant.* 2001;15(5):330-6.
33. Quercia RA, Abrahams R, White CM, D'Avella J, Campbell M. Cost Avoidance and Clinical Benefits Derived from a Pharmacy-Managed Anemia Program. *Hosp Pharm.* 2001;36(2):169-75.
34. To LL, Stoner CP, Stolley SN, Buenviaje JD, Ziegler TW. Effectiveness of a pharmacist-implemented anemia management protocol in an outpatient hemodialysis unit. *Am J Health Syst Pharm.* 2001;58(21):2061-5.
35. Chisholm MA, Mulloy LL, Jagadeesan M, Martin BC, DiPiro JT. Effect of clinical pharmacy services on the blood pressure of African-American renal transplant patients. *Ethn Dis.* 2002;12(3):392-7.
36. Viola RA, Abbott KC, Welch PG, McMillan RJ, Sheikh AM, Yuan CM. A multidisciplinary program for achieving lipid goals in chronic hemodialysis patients. *BMC Nephrol.* 2002;14;3:9.
37. Manley HJ, Drayer DK, McClaran M, Bender W, Muther RS. Drug record discrepancies in an outpatient electronic medical record: frequency, type, and potential impact on patient care at a hemodialysis center. *Pharmacotherapy.* 2003;23(2):231-9.
38. Manley HJ, Drayer DK, Muther RS. Medication-related problem type and appearance rate in ambulatory hemodialysis patients. *BMC Nephrol.* 2003 Dec 22;4:10.
39. Mirkov S, Ball P. Design and Pilot of a Medication Review Clinic in a Dialysis Centre. *J Pharm Practice.* 2003;33(3):199-203.
40. Kimura T, Arai M, Masuda H, Kawabata A. Impact of a pharmacist-implemented anemia management in outpatients with end-stage renal disease in Japan. *Biol Pharm Bull.* 2004;27(11):1831-3.

41. Salcedo J, Agudelo N, Baena MI. [Pharmacotherapy follow-up to transplanted patients during hospitalization in Foundation Clinic Valle del Lili (Cali-Colombia)]. *Seguim Farmacoter.* 2004;2(1):12-8.
42. Leung WY, So WY, Tong PC, Chan NN, Chan JC. Effects of structured care by a pharmacist-diabetes specialist team in patients with type 2 diabetic nephropathy. *Am J Med.* 2005;118(12):1414.
43. Patel HR, Pruchnicki MC, Hall LE. Assessment for chronic kidney disease service in high-risk patients at community health clinics. *Ann Pharmacother.* 2005;39(1):22-7.
44. Walton T, Holloway KP, Knauss MD. Pharmacist-Managed Anemia Program in an Outpatient Hemodialysis Population. *Hosp Pharm.* 2005;40(12):1051-6.
45. Allenet B, Chen C, Romanet T, Vialtel P, Calop J. Assessing a pharmacist-run anaemia educational programme for patients with chronic renal insufficiency. *Pharm World Sci.* 2007;29(1):7-11.
46. Bucaloiu ID, Akers G, Bermudez MC, Mainali R, Brown BL, Roberts SS, et al. Outpatient erythropoietin administered through a protocol-driven, pharmacist-managed program may produce significant patient and economic benefits. *Manag Care Interface.* 2007;20(6):26-30.
47. Chisholm MA, Spivey CA, Mulloy LL. Effects of a medication assistance program with medication therapy management on the health of renal transplant recipients. *Am J Health Syst Pharm.* 2007;64(14):1506-12.
48. Joy MS, Candiani C, Vaillancourt BA, Chin H, Hogan SL, Falk RJ. Reengineering clinical operations in a medical practice to optimize the management of anemia of chronic kidney disease. *Pharmacotherapy.* 2007;27(5):734-44.
49. Sathvik BS, Mangasuli S, Narahari MG, Gurudev KC, Parthasarathi G. Medication knowledge of hemodialysis patients and influence of clinical pharmacist provided education on their knowledge. *Ind J Pharm Sci.* 2007;69(2):232-9.
50. Leal S, Soto M. Chronic kidney disease risk reduction in a Hispanic population through pharmacist-based disease-state management. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2008;15(2):162-7.
51. Wang HY, Chan AL, Chen MT, Liao CH, Tian YF. Effects of pharmaceutical care intervention by clinical pharmacists in renal transplant clinics. *Transplant Proc.* 2008;40(7):2319-23.
52. Yokum D, Glass G, Cheung CF, Cunningham J, Fan S, Madden AM. Evaluation of a phosphate management protocol to achieve optimum serum phosphate levels in hemodialysis patients. *J Ren Nutr.* 2008;18(6):521-9.
53. Hassan Y, Al-Ramahi RJ, Aziz NA, Ghazali R. Impact of a renal drug dosing service on dose adjustment in hospitalized patients with chronic kidney disease. *Ann Pharmacother.* 2009;43(10):1598-605.
54. Mirkov S. Implementation of a pharmacist medication review clinic for haemodialysis patients. *N Z Med J.* 2009;122(1297):25-37.
55. Pai AB, Boyd A, Chavez A, Manley HJ. Health-related quality of life is maintained in hemodialysis patients receiving pharmaceutical care: A 2-year randomized, controlled study. *Hemodial Int.* 2009;13(1):72-9.
56. Pai AB, Boyd A, Depczynski J, Chavez IM, Khan N, Manley H. Reduced drug use and hospitalization rates in patients undergoing hemodialysis who received pharmaceutical care: a 2-year, randomized, controlled study. *Pharmacotherapy.* 2009;29(12):1433-40.
57. Thomas D, Joseph J, Francis B, Mohanta GP. Effect of patient counseling on quality of life of hemodialysis patients in India. *Pharm Pract.* 2009;7(3):181-4.
58. Ledger S, Choma G. Medication reconciliation in hemodialysis patients. *Cannt J.* 2008;18(4):41-3.
59. Kennie NR, Schuster BG, Einarson TR. Critical analysis of the pharmaceutical care research literature. *Ann Pharmacother.* 1998;32(1):17-26.
60. Charrois TL, Durec T, Tsuyuki RT. Systematic reviews of pharmacy practice research: methodologic issues in searching, evaluating, interpreting, and disseminating results. *Ann Pharmacother.* 2009;43(1):118-22.
61. Fernandez-Llimos F, Tuneu L, Baena MI, Garcia-Delgado A, Faus MJ. Morbidity and mortality associated with pharmacotherapy. Evolution and current concept of drug-related problems. *Curr Pharm Des.* 2004;10(31):3947-67.
62. Somers A, Robays H, Vander Stichele R, Van Maele G, Bogaert M, Petrovic M. Contribution of drug related problems to hospital admission in the elderly. *J Nutr Health Aging.* 2010;14(6):477-82.
63. Fick DM, Mion LC, Beers MH, J LW. Health outcomes associated with potentially inappropriate medication use in older adults. *Res Nurs Health.* 2008;31(1):42-51.
64. Ernst FR, Grizzle AJ. Drug-related morbidity and mortality: updating the cost-of-illness model. *J Am Pharm Assoc (Wash).* 2001;41(2):192-9.
65. Manley HJ, Carroll CA. The clinical and economic impact of pharmaceutical care in end-stage renal disease patients. *Semin Dial.* 2002;15(1):45-9.
66. Moreno F, Aracil FJ, Perez R, Valderrabano F. Controlled study on the improvement of quality of life in elderly hemodialysis patients after correcting end-stage renal disease-related anemia with

- erythropoietin. *Am J Kidney Dis.* 1996;27(4):548-56.
67. Alexander M, Kewalramani R, Agodoa I, Globe D. Association of anemia correction with health related quality of life in patients not on dialysis. *Curr Med Res Opin.* 2007;23(12):2997-3008.
68. Simic-Ogrizovic S, Jemcov T, Pejanovic S, Stosovic M, Radovic M, Djukanovic L. Health-related quality of life, treatment efficacy, and hemodialysis patient outcome. *Ren Fail.* 2009;31(3):201-6.
69. Dowling TC. Prevalence, etiology, and consequences of anemia and clinical and economic benefits of anemia correction in patients with chronic kidney disease: an overview. *Am J Health Syst Pharm.* 2007;64(13 Suppl 8):S3-7; quiz S23-5.
70. Ayus JC, Go AS, Valderrabano F, Verde E, de Vinuesa SG, Achinger SG, et al. Effects of erythropoietin on left ventricular hypertrophy in adults with severe chronic renal failure and hemoglobin <10 g/dL. *Kidney Int.* 2005;68(2):788-95.
71. Jungers P, Choukroun G, Oualim Z, Robino C, Nguyen AT, Man NK. Beneficial influence of recombinant human erythropoietin therapy on the rate of progression of chronic renal failure in predialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2001;16(2):307-12.
72. Fink J, Blahut S, Reddy M, Light P. Use of erythropoietin before the initiation of dialysis and its impact on mortality. *Am J Kidney Dis.* 2001;37(2):348-55.
73. London GM, Guerin AP, Marchais SJ, Metivier F, Pannier B, Adda H. Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18(9):1