RICSB
REVISTA INTERDISCIPLINAR EM CIÊNCIAS DA SAÚDE E BIOLÓGICAS

Revisão Integrativa

PREVALÊNCIA DO USO DE MEDICAMENTOS NEFROTÓXICOS PARA CONTROLE DA DOR CRÔNICA EM PACIENTES COM DOENÇA RENAL CRÔNICA: UMA REVISÃO DA LITERATURA

THE PREVALENCE OF USE OF NEPHROTOXIC MEDICATIONS TO CONTROL CHRONIC PAIN IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE: A LITERATURE REVIEW

Pedro Paulo Bergamini Braga[1], Clara Morais[1], Dante Alighieri Schettini[1], Roberta Carvalho de Figueiredo[1], Isabella Viana Gomes Schettini[1],

[1] Universidade Federal de São João Del Rei, Divinópolis, Minas Gerais, Brasil.

RESUMO

A Doença Renal Crônica (DRC), caracterizada pela redução da função renal associada a alterações estruturais, representa um importante desafio de saúde pública mundial. Apesar da alta prevalência, impulsionada pelo envelhecimento populacional, ainda há escassez de estudos voltados ao manejo da dor crônica nessa população, especialmente no que se refere ao uso de medicamentos com potencial nefrotóxico. Esta revisão narrativa analisou a literatura disponível nas bases PubMed, Biblioteca Virtual em Saúde e Web of Science, com foco em estudos publicados entre 2018 e 2024. Foram incluídos trabalhos que descreveram a prevalência de uso de analgésicos em pacientes com DRC e dor crônica. Os resultados revelaram um uso elevado de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) e opioides, mesmo diante de evidências que apontam riscos à função renal. Em algumas populações, mais da metade dos pacientes com DRC relataram uso de opioides no último ano, enquanto cerca de 20% faziam uso crônico. A prevalência do uso de AINEs variou de 7% a 21%, com destaque para seu uso frequente mesmo em pacientes dialíticos. A análise aponta para a urgência de políticas públicas voltadas à educação em saúde e à racionalização do uso desses medicamentos, sobretudo no contexto brasileiro.

Descritores: Doença Renal Crônica; Dor Crônica; Analgésicos.

ABSTRACT

Chronic Kidney Disease (CKD), characterized by reduced kidney function associated with structural abnormalities, represents a major global public health challenge. Despite its high prevalence, driven by population aging, there is still a lack of studies focused on chronic pain management in this population, particularly

Esta obra está licenciada com uma Licença Creative Commons Atribuição-NãoComercial-SemDerivações 4.0 Internacional.

DOI: http://dx.doi.org/10.31512/ricsb.v9i1.2042

regarding the use of potentially nephrotoxic medications. This narrative review analyzed the literature available in PubMed, Virtual Health Library (BVS), and Web of Science, focusing on studies published between 2018 and 2024. Included studies described the prevalence of analgesic use in patients with CKD and chronic pain. The results revealed a high use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and opioids, even in the presence of evidence indicating risks to kidney function. In some populations, more than half of the patients with CKD reported using opioids in the past year, and around 20% used them chronically. The prevalence of NSAID use ranged from 7% to 21%, with notable use even among dialysis patients. The findings highlight the urgent need for public health policies focused on patient education and the rational use of these medications, especially in the Brazilian context.

Descriptors: Chronic Kidney Disease; Chronic Pain; Analgesics.

INTRODUÇÃO

As Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNT) são patologias de grande impacto econômico e sanitário em todo o mundo, e formular políticas públicas a partir de dados baseados no estudo dessa população é uma estratégia defendida por instituições como a Organização Mundial da Saúde (WHO)[1]. Dentro das DCNT encontram-se doenças como as cardiovasculares, do sistema musculoesquelético e as doenças renais[2].

Segundo o Burden of Global Disease de 2021, as Doenças Isquêmicas do Coração ocupam a primeira colocação em número de mortes entre as DCNT, com 110,9 (102,5 a 116,9) mortes por 100.000 habitantes. Entretanto, outro destaque desse estudo foi o aumento do impacto da Doença Renal Crônica (DRC) na mortalidade mundial, que subiu da 18ª colocação em 1990 para a 9ª colocação em 2019, causando 18,6 (16,9 a 19,8) mortes por 100.000 habitantes em todo o mundo[3]. A DRC é uma lesão permanente e irreversível nos rins, gerando incapacidade funcional total ou parcial. Em termos laboratoriais, considera-se uma TFG < 60 ml/min/1,73 m² e/ou uma albuminúria > 30 mg/24 horas[4].

No contexto brasileiro, além da falta de diagnóstico amplo para a população, os dados ainda são incipientes por não serem sistematizados e centralizados. Estima-se, entretanto, uma prevalência absoluta de 3 a 6 milhões de pessoas com DRC[5]. Além do impacto direto no sistema de saúde, a DRC gera grande morbidade, uma vez que está associada a diversos sintomas, incluindo, mas não se limitando a, dor musculoesquelética, neuropática, cefaleias, sintomas depressivos e dor crônica[6,7]. Frequentemente, a dor é relatada por pacientes, principalmente em estágios avançados da DRC, como um dos sintomas mais prevalentes e impactantes na qualidade de vida desses indivíduos.

Estima-se que cerca de 60 % dos pacientes com DRC apresentem algum tipo de dor[6,8]. Esses dados já justificariam políticas públicas voltadas a essa população. No entanto, não há

DOI: http://dx.doi.org/10.31512/ricsb.v9i1.2042

consenso específico na literatura internacional ou nas sociedades de nefrologia sobre o tratamento dessa sintomatologia, sendo que a maioria dos estudos foca em populações dialíticas[9].

O arsenal terapêutico para o manejo da dor é insuficiente e perigoso quando utilizado de forma indiscriminada em pacientes renais crônicos, podendo, inclusive, acelerar a progressão da doença em razão do uso de medicamentos nefrotóxicos[10]. Quase todos os fármacos empregados no tratamento da dor possuem potencial nefrotóxico; entre eles destacam-se os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) e os opioides[11].

Apesar da dor ser um sintoma muito prevalente em pacientes com DRC, existem poucos estudos que avaliaram quais tratamentos seriam mais adequados para essa população. Esta revisão tem como objetivo descrever a prevalência e o impacto da utilização de medicamentos analgésicos nefrotóxicos por indivíduos com DRC.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura. A busca dos artigos foi realizada em três bases de dados eletrônicas: PubMed, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Web of Science, durante o mês de abril de 2024. Foram utilizados os seguintes descritores em inglês: “chronic kidney disease”, “chronic pain” e “treatment”. A busca foi limitada a publicações dos últimos cinco anos (2018 a 2024). Foram incluídos artigos disponíveis na íntegra, publicados em inglês, que descrevessem a prevalência de uso de analgésicos em pacientes com doença renal crônica (DRC) e dor crônica ou aspectos fisiopatológicos da dor e DRC. Foram excluídos artigos duplicados entre as bases, estudos com população pediátrica, trabalhos não relacionados ao tema (como aqueles que abordavam dor aguda ou dor oncológica), além de cartas ao editor, editoriais, protocolos de estudo e resumos sem texto completo disponível.

Cabe destacar que, por se tratar de uma revisão narrativa, não foi realizado um levantamento exaustivo de todos os estudos disponíveis sobre o tema. A seleção dos artigos teve como foco principal identificar trabalhos relevantes que permitissem uma compreensão geral e atualizada sobre o uso de analgésicos em pacientes com DRC e dor crônica. Assim, embora tenham sido adotados critérios de inclusão e exclusão previamente definidos, não se aplicaram os mesmos procedimentos rigorosos de sistematização e avaliação de qualidade metodológica típicos de revisões sistemáticas.

DOENÇA RENAL CRÔNICA

O Rim é um órgão retroperitoneal localizado atrás da 10ª vértebra e possui funções vitais para a manutenção da saúde do homem, tais como filtração, função endócrina e metabólica, como a participação no controle do equilíbrio ácido básico e osmótico do organismo[12]. Qualquer

Revista Interdisciplinar em Ciências da Saúde e Biológicas, 2025; 9(1)67-82
DOI: http://dx.doi.org/10.31512/ricsb.v9i1.2042

alteração nesse sistema repercute de forma negativa para a manutenção da homeostase do corpo, por isso, deve-se realizar o monitoramento de forma contínua e minuciosa.

O rim realiza o controle de suas funções a partir de milhões de pequenas unidades chamadas de néfron. O néfron é composto por estruturas tubulares que envolvem um capilar em estrutura chamada cápsula de Bowman onde acontece grande parte da filtração do sangue e a partir daí dá origem aos demais componentes tubulares onde acontecem os processos de reabsorção e excreção.

O controle da filtração é feito basicamente por três forças, controladas pelas quantidades de substratos sanguíneos – íons, moléculas e proteínas-, que regem o equilíbrio dentro da unidade funcional do rim. Essas forças são a pressão hidrostática, pressão do fluido capsular e pressão oncótica e estão diretamente ligadas à capacidade do sistema renal de desempenhar sua função de maneira orgânica. Para controle da função foi renal foi definida que o volume de fluído filtrado para dentro da cápsula de Bowman por unidade de tempo seria a taxa de filtração glomerular (TFG)[13].

Usualmente, um rim saudável e funcionante possui uma TFG entre 90 e 120 ml/min/1.73m². Qualquer alteração na função renal reflete diretamente nesses valores, dando assim, um parâmetro para definir se uma pessoa se encontra com uma doença renal crônica ou não. De acordo com a diretriz KDIGO de 2024, a doença renal crônica são alterações estruturais renais presentes a pelo menos 3 meses que alteram a TFG para menos de 60 ml/min/1.73m. Além disso, pode-se avaliar o prognóstico da DRC, também, pela Albuminuria >= 30 mg em uma urina de 24 horas[14]. Dessa forma, temos parâmetros concretos para avaliar a função renal.

Objetivamente, podemos classificar a função renal em 05 estágios, sendo que a partir do estágio 3Ga até o estágio G5 é definido como a DRC. A figura 1 mostra a classificação da DRC de acordo com as diretrizes internacionais.

Figura 1- Estadiamento DRC – Adaptada de KDIGO 2024[14]

TFG (taxa de filtração glomerular) - ml/min/1.73m²					
G1	G2	G3a	G3b	G4	G5
Normal	Diminuída	Ligeiramente - Moderadamente diminuída	Moderadamente - Severamente diminuída	Severamente diminuída	Falência Renal
≥ 90	60-89	45-59	30-44	15-29	<15

A1	A2	A3
Normal	Moderadamente Diminuída	Severamente Diminuída
< 30 mg/g	30-300 mg/g	> 300 mg/g

DOI: http://dx.doi.org/10.31512/ricsb.v9i1.2042

PREVALÊNCIA DA DRC NO CONTEXTO MUNDIAL E BRASILEIRO

A DRC vem sendo monitorada ano a ano em um contexto mundial para o estabelecimento de políticas públicas que tratem do problema de acordo com sua real magnitude. O envelhecimento da população e seu crescimento desempenham um papel significativo no aumento da prevalência dessa doença no contexto mundial[15].

Um estudo realizado utilizando os dados gerados a partir do Global Burden of Disease analisou o aumento da prevalência de DRC em todo o mundo desde 1990 até 2016[15, 16]. Os dados analisados foram categorizados em prevalência, morte e esperança de vida corrigida pela incapacidade (DALYs) – quantidade de anos perdido devido à incapacidade gerada por certa patologia.

A prevalência absoluta global de DRC em 1990 era de 147.598.152,80 (IC95=135.827.679,51–160.280.895,47) pessoas com doença renal, já em 2016 o valor foi de 275.929.799,20 (IC95= 252.442.315,84–300.414.224,26) pessoas com DRC, um aumento de 86,95%. Já o número de mortes globais absolutas em razão da DRC aumentou 98,02%, subindo de 599.200,30 (IC95=577.653,17–650.084,02) em 1990 para 1.186.560,90 (IC95=1.150.743,14–1.236.564,41) em 2016. Por fim, o impacto na quantidade de anos perdidos geradas foi de 21.597.163,60 (IC95=20.093.986,99–23.354.864,85) em 1990 e aumentou para 35.032.384,43 (IC95=32.622.072,69– 37.954.350,03) em 2016, um aumento de 62,21%[17].

O contexto brasileiro é mais difícil de ser definido pois não há um estudo específico feito para a população nacional. Atualmente, estima-se um número entre 3 a 6 milhões de brasileiros portadores de DRC[5]. A Sociedade Brasileira de Nefrologia – SBN realiza periodicamente um censo focado nos centros de diálise nacionais e restringem os dados à essa população.

A DOR NA SINTOMATOLOGIA DA DRC

A dor nos indivíduos com DRC tem uma prevalência substancialmente maior do que na população geral, entretanto, é constantemente ignorado como fator prejudicial à vida dos pacientes.

Uma meta-análise conduzida por Lambourg *et* al. analisou a prevalência e o tipo da dor como um sintoma típico em pacientes com DRC. A população estudada no artigo incluiu participantes com doença renal crônica (DRC) com idade de 18 anos ou mais, independentemente da causa. Foram incluídos 116 estudos, além disso, foram incluídos pacientes em diálise (hemodiálise ou diálise peritoneal) e receptores de transplante renal, independentemente da medição da TFG. A pesquisa abrangeu um total de 116 estudos, envolvendo 40.678 participantes em 38 países diferentes e 5 continentes diferentes[6].

Revista Interdisciplinar em Ciências da Saúde e Biológicas, 2025; 9(1)67-82
DOI: http://dx.doi.org/10.31512/ricsb.v9i1.2042

Essa meta-análise não inclui nenhum estudo intervencionista, apenas estudos observacionais. Foram 57 estudos que analisaram a dor em geral, 19 que analisaram a dor crônica e 12 que analisavam as dores neuropáticas. Além disso, foram estudados artigos que analisavam dores em sítios específicos, sendo eles: 34 estudos de dores musculoesqueléticas, 30 estudos de dores de cabeça, 20 de dores abdominais, 18 de dores no peito e 10 de fibromialgia. Os estudos reportaram um índice de heterogeneidade utilizando o índice I^2 que resultou em 96% para o dado de prevalência de dor em geral, o que indica uma não padronização entre os estudos e uma grande variabilidade[6].

Para a dor crônica a meta-análise teve que fazer algumas exclusões uma vez que o contexto (de cuidados paliativos e de idades avançadas) fazia com que os dados apresentassem uma alta heterogeneidade e diminuía a validade da análise. Nesse grupo a heterogeneidade final foi de I^2 89% sem associação com algumas covariáveis analisada, tais como idade, etnia, IMC, etc. Por sim, no grupo de dor neuropática a heterogeneidade foi ainda maior, de I^2=95% indicando uma variação ainda mais significativa (havia uma exceção em estudos de pacientes em transplante renais com 2 estudos que resultaram em I^2 - 0)[6].

Entre os pacientes analisados encontrou-se que um total de 60% tinha algum tipo de dor esporádica, 48% apresentavam dor crônica, e 10% apresentavam dor neuropática(6) . Entre os pacientes que tiveram a necessidade de transplante renal a dor foi percebida em menos casos abrangendo 46% dos pacientes. Já os pacientes em diálise apresentam uma experiência muito pior no que diz respeito a dores como sintomas importantes, abrangendo um total de 63% de pacientes[6].

Outra revisão sistemática procurou entender a presença dos sintomas em pacientes dialíticos. Essa revisão encontrou 25 estudos que atendiam seu critério de inclusão – pessoas com mais de 18 anos que reportaram dor em uma escala visual ou numérica validada para o país do estudo e que estavam submetidos à hemodiálise- com uma população total de 98.162 adultos com média de idade de 61 anos. O artigo não apresenta o nível de qualidade de evidência dos dados apresentados de maneira conjunta, mas sim a análise de qualidade de cada artigo de maneira separada. A presença de dor em pacientes dialíticos de acordo com essa análise variou de 36% a 92,1% e a presença de dor crônica de 57%-77%. Outros tipos de dores encontradas foram as dores de cabeça, dores na região cervical e na lombar[7].

Essa análise sistemática ainda destaca o impacto que a dor apresenta na qualidade de vida diária dos pacientes, sendo que 75% dos participantes relataram que há influência da dor em suas atividades diárias. Além disso, foram relatados impacto na capacidade de caminhar, no humor e em questões relacionadas ao sono[7].

Por fim, para entender como esses sintomas afetavam a mortalidade dos pacientes com DRC, Hsu et al. conduziram um estudo de coorte prospectiva para investigar a associação entre a dor crônica e o prognóstico renal nesses pacientes. Esse estudo incluiu a análise de pessoas de 18 a 80 anos com diagnóstico de DRC e TFG inferior a 90 mL/min por 1,73 m^2, conforme

DOI: http://dx.doi.org/10.31512/ricsb.v9i1.2042

determinado pela equação de creatinina do CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI), em duas medições separadas dentro de um intervalo de 3 meses. A população total analisada foi de 456 participantes sendo que 243 (53%) apresentavam dor musculoesquelética. Os pacientes com dor foram acompanhados por 06 anos e sua dor avaliada utilizada uma escala visual e avaliação de reumatologista. Esta coorte não chegou à uma associação direta entre a dor crônica e uma taxa mais de progressão da doença, contudo, demonstrou que os pacientes que tinham a dor crônica como sintoma tinham uma taxa de mortalidade mais alta de causas gerais[18].

TRATAMENTO DE DOR EM PACIENTE DRC

Atualmente, não há um consenso com medicamentos específicos e seguros para o tratamento de dor em pacientes renais crônicos. Utiliza-se, para tanto, o tratamento usual para a população geral, o que não é adequado uma vez que muitos dos medicamentos utilizados são nefrotóxicos[9].

Fármacos nefrotóxicos são drogas que podem lesar o tecido renal à medida que são utilizados para diversos fins[19, 20]. Essas drogas podem piorar ou acelerar o curso da DRC de um paciente renal, atualmente o manejo da dor crônica lança mão de diversos desses medicamentos no controle da dor[9].

Após entender que a dor é um dos sintomas mais prevalentes na população com doença renal crônica, é importante entender a prevalência dos medicamentos utilizados para manejo desse sinto. Ainda que não tenhamos um guideline específico para essa terapêutica, tem-se que estudar a melhor abordagem para esse problema que é real e afeta diretamente um recorte populacional que cresce a cada dia. Para tanto, é mandatório entender a prevalência de uso desses medicamentos, por isso, essa revisão se propões, nas próximas sessões, a detalhar a literatura que versa sobre o uso de medicamentos utilizados para o tratamento de dor, em específico, os Anti-inflamatórios Não Esteroidais (AINEs), Opioides e Analgésicos.

A Tabela 1 apresenta os principais medicamentos utilizados para o controle da dor em pacientes com DRC, organizados por classe terapêutica, mecanismo de ação, principais eventos adversos e impacto na função renal.

DOI: http://dx.doi.org/10.31512/ricsb.v9i1.2042

Tabela 1: Principais analgésicos utilizados em pacientes com DRC, seus mecanismos de ação, efeitos adversos e impacto na função renal.

Classe	Fármaco	Mecanismo de Ação	Eventos Adversos Relevantes	Efeito sobre TFG
AINEs (não seletivo)	Ibuprofeno, naproxeno	Inibição reversível da COX-1 e COX-2	Nefrotoxicidade, sangramento GI, elevação da PA	Redução da TFG, especialmente em uso crônico[22,23]
AINEs (seletivo COX-2)	Celecoxibe	Inibição seletiva da COX-2	Risco cardiovascular ↑, retenção hídrica, toxicidade renal	Pode reduzir a TFG; uso com cautela[24]
Opioides (natural)	Codeína	Agonismo fraco dos receptores μ-opioides; pró-fármaco da morfina	Depressão respiratória, constipação, dependência	Acúmulo em DRC; ajustar dose[22,24]
Opioides (semissintético)	Hidrocodona	Agonismo receptores μ-opioide	Dependência	Risco aumentado em TFG < 60; cautela[22]
Opioides (sintético)	Tramadol	Agonismo parcial dos receptores μ-opioides	Sedação, tontura, risco de convulsões	Risco aumentado em TFG < 30; ajustar dose[22,29]
Outros	Paracetamol	Inibição central da COX → ação analgésica e antipirética	Hepatotoxicidade em altas doses	Considerado seguro em doses terapêuticas[24]

COX: Ciclo-oxigenase, TGF: Taxa de Filtração Glomerular, GI: Gastrointestinal, PA: Pressão arterial, DRC: Doença renal crônica

PREVALÊNCIA DE MEDICAMENTOS PARA DOR NA DRC

A partir da análise da literatura disponível para manejo da dor crônica em paciente com DRC é interessante observar uma coorte retrospectiva realizado por Kimura *et* al. que analisou a progressão da deterioração da TFG em pacientes expostos à medicamentos potencialmente inapropriados (PIM) – definidos pelos critérios Beers da American Geriatrics Society[21]. O estudo incluiu um total de 43.143 pacientes que atendiam ao critério de inclusão – idade superior a 20 anos, TFG < 60 mL/min/1,73 m² e exclusão de pacientes com injúria renal aguda. Nessa coorte a média de idade foi de 57 anos e a grande parte dos participantes (74%) eram homens. Como objetivo do estudo 26141 (60%), 11789 (27,3%), 3534 (8,2%) e 1679 (3,9%) foram expostos a 0, 1, 2 ou mais de três medicamentos potencialmente inapropriados[21].

Durante o estudo 408 pacientes tiveram uma queda de 30% na TFG e notou-se que a chance desse evento acontecer com a utilização de mais de um medicamento inapropriado aumentava progressivamente em uma análise não ajustada. Esse risco diminuía com o ajuste do modelo que levava em conta outras variáveis contudo permaneceu estatisticamente significativo para a associação de 2 ou mais PIM. Esse estudo ainda mostrou a associação entre uma queda de 20% na TFG quando 2 ou mais PIM são associados[21]. Apesar de esses esse estudo

não ser unicamente para as drogas de interesse dessa revisão, a maior prevalência de PIM (aproximadamente 18%) eram utilizados para controle de dor, destacando uma relevância no uso inapropriado dessas medicações[21].

Além disso, esse artigo destacou que 40% dos pacientes com DRC tomavam medicamentos potencialmente inapropriados, sendo que 20% do total de estudados tomavam esses medicamentos para manejo de dor[21].

Nas próximas sessões essa revisão vai focar em entender as classes de medicamentos analgésicos de maneira mais individualizada e como sua utilização influencia no manejo da dor em pacientes com DRC. Alguns estudos fazem um detalhamento de mais de uma classe e, por isso, aparecerão em mais de uma sessão para organização da leitura.

ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDAIS (AINES)

Uma meta-análise conduzida por Lambourg *et* al. analisou 62 estudos observacionais e uma população total de 2.307.797 pacientes com doença renal crônica (TFG < 60 ml/min/1,73m²). O estudo revelou que 41% dos pacientes utilizavam algum tipo de analgésico, e esse número aumentava para 68% entre aqueles com dor crônica. Além disso, 7% estavam em uso crônico de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), com maior prevalência entre pacientes dialíticos. A análise também apontou que o uso de opioides foi 2,5 vezes mais frequente que o de AINEs, com prevalência anual de 51% para opioides versus 21% para AINEs, e prevalência de uso crônico de 20% e 7%, respectivamente[22]. Nesse estudo, a avaliação da qualidade da evidência foi feita por meio do sistema GRADE, e para os dados de prevalência de AINEs, o nível de evidência foi classificado como baixo, devido à alta heterogeneidade entre os estudos (embora o valor exato de I^2 não tenha sido apresentado no artigo)[22].

Embora tenham sido levantadas hipóteses sobre maior risco de sangramento gastrointestinal e eventos cardiovasculares em pacientes com DRC em uso de AINEs, não foram encontradas associações estatisticamente significativas que sustentassem esses riscos[22]. O estudo também indicou que o uso de AINEs foi mais frequente entre pacientes não dialíticos, e que o uso era ainda mais comum entre pacientes com injúria renal aguda.

Outra meta-análise conduzida por Davison et al. incluiu 40 estudos – todos publicados após 2000 - e 963.269 participantes de 21 nacionalidades diferentes. Essa meta-análise tinha como critério de inclusão pacientes adultos em DRC G3a, G3b, G4 e G5, incluindo, ainda, pacientes dialíticos de todas as modalidades[23]. Em todas as prevalências apresentadas no documento (uso de analgésicos em gerais, opioides e AINEs) a heterogenicidade foi de $I^2 > 98\%$ mostrando a influência de estudos específicos e a falta de padronização de qualidade de dados entre eles. Nesse estudo, foi identificado uma prevalência de uso geral de analgésicos de 50.8%[23]. A prevalência de uso de AINEs foi de 17.2% com uma maior prescrição em estudo europeus

DOI: http://dx.doi.org/10.31512/ricsb.v9i1.2042

do que americanos[23]. O estudo destaca a baixa quantidade de evidências científicas em relação a cada classes específicas e focadas nessa população.

Um estudo observacional realizado por Heleniak *et* al. nos primeiros 06 meses de 2014 em um departamento de nefrologia de uma universidade da Polônia incluiu uma entrevista original dos autores de 22 perguntas que buscavam analisar a prevalência de uso de anti-inflamatórios entre diferentes pacientes com DRC, incluindo pacientes dialíticos. Ao total, foram entrevistados 972 indivíduos sendo 574 em DRC G1-G5 (todos os pacientes G5 estavam em terapia de reposição renal), 314 após transplante renal e 84 em diálise. Os resultados mostraram que aproximadamente 16.9% dos participantes utilizaram AINEs diariamente ou várias vezes por semana, a média de comprimidos utilizados por mês foi de 21.8 sendo que especificamente na população dialítica esse número foi de 41.15 comprimidos. Além disso, os principais motivos para utilização desse medicamento eram dores nas articulações (29,3%) e dores de cabeça (26,2%). Quase metade (43.6%) dos participantes relataram uma piora na função renal como efeito colateral do uso de AINES[24].

Em adicional às informações levantadas até o momento é interessante detalhar um estudo de coorte prospectivo americano que acompanhou uma população de 3.939 pacientes com DRC por uma média de 6,84 anos para avaliar o uso de medicamentos para o manejo da dor. Esse estudo encontrou uma prevalência de 15,5% de uso de AINEs nesses pacientes, em especial entre participantes entre 45 e 64 anos[25].

A análise do desfecho do uso de AINEs e a piora progressiva da TFG não foi realizada nessa revisão, contudo, a literatura disponível não deixa evidente essa associação[20,22,24]. Uma divergência a respeito desse ponto foi encontrada em um estudo conduzido em uma população de idosos do Canadá que analisou mais de 10.000 participantes com 66 anos ou mais e encontrou associação entre o uso de AINEs e uma piora da TFG, contudo, por se tratar de uma população muito específica análises complementares são necessárias[26].

A literatura até aqui analisada mostrou-se deficitária em um consenso sobre a utilização de anti-inflamatórios não esteroidais[22, 23, 24, 25, 26]. Um ponto indiscutível de toda as fontes analisadas foi que há uma relação nefrotóxica dos AINEs, contudo, a descrição de seu uso e seu impacto na TFG continuam conflitantes[20, 22, 24]. Alguns estudos mais consistentes não mostraram que essa associação não era verdadeira, entretanto, outros estudos mais restritos destacaram esse desfecho. Ainda sobre o comportamento dos usuários não foi possível determinar qual população utiliza mais essa classe de medicamentos, sendo que algumas fontes mostraram que a população não dialítica tinha uma prevalência maior enquanto outras destacaram um maior uso de em populações foram da diálise.

Quando observados sob uma ótima crítica pode-se perceber que o contexto dos estudos influencia muito nos dados apresentados e alguns vieses e características da população, como a idade, podem influenciar na associação entre o uso de AINEs e a queda da TFG[26]. Sendo assim,

fazer um paralelo com a população brasileira com toda sua extensão e heterogeneidade é mais trabalhoso.

Outra questão que pode ser levantada é a falta de opções para o tratamento de dor em pacientes com problema renais, à primeira vista é importante pensar que uma política de desprescrição de AINEs seja interessante, contudo, é importante que seja destacado a falta de opções para manejo. Há também uma grande taxa de automedicação por parte dos pacientes com DRC o que justificaria uma política de educação em saúde focada nessa população.

OPIOIDES

A bibliografia disponível relativa ao uso de opioides é um pouco mais bem fundamentada que os dados dos AINEs, já que seu uso abusivo levou as principais organizações de saúde a emitirem notas em prol da deprescrição[27]. Um estudo de coorte retrospectico realizado por Leja *et* al., que analisou a prescrição de tramadol e opioides em pacientes com doença renal crônica (DRC) em estágios IV e V, bem como em pacientes com doença renal em estágio terminal (ESRD) mostrou que a prescrição desses medicamentos caiu drasticamente – de 4,7% de novas prescrições para 2.5% (em uma população de 7867 participantes) - depois da publicação da nota técnica sobre o uso de opioide pelo Center for Disease Controle and Prevention (CDC) dos Estados Unidos[28].

Outro estudo de coorte retrospectiva realizado por Molnar *et* al. entre 2012 e 2018 incluiu 680.445 participantes com uma taxa de filtração glomerular estimada (TFG) inferior a 60 mL/min/1,73 m², entre 1 de novembro de 2012 e 31 de dezembro de 2018. Foram considerados apenas aqueles com pelo menos duas medições de creatinina em consultas ambulatoriais, separadas por um intervalo de 90 dias a menos de um ano, e que estivessem com uma variação dentro de 10% ou 10 mL/min/1,73 m² uma da outra para evitar participantes com injúria renal aguda. Esse estudo mostrou uma taxa de 29.1% de prescrição de opioides, sendo os mais comuns a codeína (14.9%) e a hidromorfina (7.2%). Desses usuários 24.3% apresentaram uso crônico e prolongado, e 26.1% usavam altas doses. Além disso, traçou-se um perfil de uso feminino, com doença cardíaca ou doenças mentais, e foi identificado também uma associação positiva entre o uso de opioides concomitantemente ao uso de benzodiazepínicos[29].

O estudo citado anteriormente de Lambourg et al. também analisou a prevalência do uso de opioides em sua meta-análise. Um total de 22 estudos reportaram o uso de opioides por paciente com doença renal crônica, o uso pontual de opioides foi 16%. Além disso, foi descrito que na população estudada -pacientes com DRC (TFG < 60 ml/min/ 1.73m²) - havia um uso correspondente a 51% dos pacientes dentro de um ano sendo que 20% dos pacientes faziam uso crônico de opioide. Entre os opioides mais usados nesses estudos estão a hidrocodona associado com o Paracetamol[22].

DOI: http://dx.doi.org/10.31512/ricsb.v9i1.2042

O estudo de Davison et al. meta-análise que incluiu 40 estudos e tinha como critério de inclusão pacientes adultos em DRC G3a, G3b, G4 e G5, incluindo, ainda, pacientes dialíticos de todas as modalidades - calculou uma prevalência de 23.8% de uso em sua população. Essa meta-análise reportou que 13 estudos vessavam sobre a prevalência de uso de opioide. Contudo, a própria meta-análise fez uma ressalva de dois estudos com alta prevalência que ao serem retirados fizeram com que a prevalência fosse ajustada para 17.3%[23].

Outra população que é forte alvo da terapia com opioides são os pacientes dialíticos. Uma revisão de todos os pacientes registrados no Renal Data System Information dos Estados Unidos analisou a prevalência de opioides nessa população de 153.758 pacientes. Encontrou-se um uso em mais de 60% dos pacientes com mais de 20% de uso crônico (mais de um ano). Esse estudo associou, ainda, uma maior morbimortalidade nesses pacientes do que nos outros que não recebiam essa terapia mais agressiva de controle de dor[30].

Apesar de estarem associados a desfechos mais desfavoráveis, o uso dos opioides não deve ser estigmatizado e deve ser feito de maneira consciente e com embasamento científico. Utilizando-se desse conceito há estudo destacando a farmacodinâmica e maneiras mais seguras de lançar mão dessa ferramenta do controle de dor crônica em pacientes com Doença Renal Crônica, sejam eles dialíticos ou não[29,30].

Os opioides se destacam como uma grande arma no controle dos sintomas álgicos em pacientes com doença renal crônica, contudo, a partir de 2016 depois de uma diretriz do CDC houve um esforço para a desprescrição desses medicamentos. Embora ainda haja uma prevalência muito grande, em alguns casos mais da metade dos pacientes com dor crônica, após essa resolução houve uma diminuição de prevalência e prescrição.

Quando comparado com os AINEs ainda há uma prevalência maior de uso de opioides ainda mais quando usados em combinação com mais analgésicos. Os opioides continuam como uma ferramenta de uso importante para o manejo dessas situações e devem ser utilizados de maneira racional para a população renal crônica.

OUTROS ANALGÉSICOS

A análise dos analgésicos mais comumente usados no contexto de dor é um pouco mais limitada do que as duas classes terapêuticas anteriores. No contexto brasileiro os analgésicos mais utilizados são a Dipirona e o Paracetamol, entretanto, a Dipirona é proibida em países como os EUA, Reino Unido, Austrália, Japão e em grande parte da União Europeia, importantes centros produtos de pesquisa sobre seu uso. Visto isso, essa revisão focará na análise do uso do acetominofeno (Paracetamol) em pacientes com doença renal crônica.

Na meta-análise conduzida por Davison *et* al., com pacientes adultos com Doença Renal Crônica (DRC) em estágios 3, 4 ou 5, incluindo aqueles em tratamento de hemodiálise, diálise peritoneal ou gestão conservadora sem diálise observou que a prevalência de uso foi de

27.5% na população de estudo de 963.269 pessoas. Esse estudo apresentou uma análise de que esse número pode ser substancialmente menor devido à um viés identificado na análise[23]. Esse número quando comparado com o com a classe dos opioides e anti-inflamatórios não esteroidais é foi consideravelmente maior.

No estudo de Lambourg *et* al. conduzido a análise de 62 estudos e uma população total de 2.307.797 pacientes com DRC (TFG < 60 ml/min/ 1.73m²) foi observado que o uso de acetominofeno foi reportado em 22 trabalhos diferentes. Dentre esses trabalhos a prevalência de uso foi de 9,6%, mas seu uso foi reportado em associação com a hidrocodona[22].

Os números de prevalência desses analgésicos não são tão ricos como as demais classes. Essa diferença pode ser devido ao efeito menos deletério na função renal e à uma possível segurança de uso desses medicamentos. Entretanto, é válido destacar que a facilidade de acesso no contexto brasileiro é um facilitador para a utilização dessas drogas e sua prevalência pode ser bem diferente da apresentada em outros locais do mundo.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir da análise da bibliografia buscou-se entender um pouco mais sobre a prevalência do uso de medicamentos analgésicos nefrotóxicos em indivíduos com DRC. Essa leitura elucidou muitos pontos de abuso de medicamentos impróprios seja por falta de instrução ou normativas eficientes sobre o assunto, seja por fácil acesso às drogas.

É válido destacar que muitos dados foram encontrados com nível de evidência baixa e com alta heterogeneidade em meta-análises. Isso mostra que, além de não ser possível confiar na representatividade dos dados que faltam padronizações para o levantamento de tais dados, o que, por sua vez, influencia diretamente nas informações geradas.

O impacto do uso desses medicamentos nos pacientes com DRC ainda é um pouco controverso já que algumas bibliografias são conflitantes, portanto, urge a necessidade de mais pesquisa nessa linha e de políticas públicas eficientes de informação e formação para profissionais e usuários dos sistemas de saúde. Essas ações se justificam uma vez que quando implementadas mostraram uma redução de prescrição de medicamentos inapropriados.

Outro ponto observado é que toda literatura encontrada diz respeito à países estrangeiros. Isso mostra a necessidade de estudos nacionais para o direcionamento de cuidado para a população brasileira, principalmente a que utiliza o Sistema Único de Saúde, que ainda não possui um banco de dados unificado com esses dados. No contexto nacional a Sociedade Brasileira de Nefrologia realiza um censo voluntário das clínicas de hemodiálise para ter alguma informação no que tange a esse recorte populacional específico, porém, os pacientes de acompanhamento ambulatorial ficam descobertos desse levantamento.

É importante que sejam viabilizadas pesquisas para se entender o contexto do Brasil e para embasar uma possível diretriz sobre o assunto. Os pacientes com DRC devem ser tratados

DOI: http://dx.doi.org/10.31512/ricsb.v9i1.2042

com equidade com base de suas diferenças e já é sabido que as medicações e prescrições devem se adequar, em sua maioria, à condição renal do doente. Além disso, deve-se garantir uma dignidade em saúde para pessoas que tem dor crônica no contexto de deterioração da função renal.

REFERÊNCIAS

1. Organization WH. Preventing chronic diseases: a vital investment : WHO global report. https://iris.who.int/handle/10665/433142005. p. 182.

2. Theme Filha MM, de Souza Junior PR, Damacena GN, Szwarcwald CL. Prevalence of chronic non-communicable diseases and association with self-rated health: National Health Survey, 2013. Rev Bras Epidemiol. 2015;18 Suppl 2:83-96.

3. Murray CJL, Collaborators G. Findings from the Global Burden of Disease Study 2021. Lancet. 2024;403(10440):2259-62.

4. Barreto SM, Ladeira RM, Duncan BB, Schmidt MI, Lopes AA, Benseñor IM, et al. Chronic kidney disease among adult participants of the ELSA-Brasil cohort: association with race and socioeconomic position. J Epidemiol Community Health. 2016;70(4):380-9.

5. Marinho AWGB, Penha AdP, Silva MT, Galvão TF. Prevalência de doença renal crônica em adultos no Brasil: revisão sistemática da literatura. Cad Saúde Colet [Internet]. 2017; 25:[379-88 pp.].

6. Lambourg E, Colvin L, Guthrie G, Murugan K, Lim M, Walker H, et al. The prevalence of pain among patients with chronic kidney disease using systematic review and meta-analysis. Kidney Int. 2021;100(3):636-49.

7. Dos Santos PR, Mendonça CR, Hernandes JC, Borges CC, Barbosa MA, Romeiro AMS, et al. Pain in Patients With Chronic Kidney Disease Undergoing Hemodialysis: A Systematic Review. Pain Manag Nurs. 2021;22(5):605-15.

8. Kafkia T, Chamney M, Drinkwater A, Pegoraro M, Sedgewick J. Pain in chronic kidney disease: prevalence, cause and management. J Ren Care. 2011;37(2):114-22.

9. Davison SN. Management of chronic pain in advanced chronic kidney disease UpToDate: UpToDate; 2023 [

10. Kimura H, Yoshida S, Takeuchi M, Kawakami K. Impact of Potentially Inappropriate Medications on Kidney Function in Chronic Kidney Disease: Retrospective Cohort Study. Nephron. 2023;147(3-4):177-84.

11. Mello PAdM, Rocha BG, Oliveira WN, Mendonça TS, Domingueti CP. Nefrotoxicidade e alterações de exames laboratoriais por fármacos: revisão da literatura. Revista de Medicina da USP2021.

12. Hall JE, Guyton AC. *Guyton and Hall textbook of medical physiology*. 12th ed. Philadelphia (PA): Saunders/Elsevier; 2011.

13. Silverthorn DU, Johnson BR, Ober WC, Ober CE, Impagliazzo A, Silverthorn AC. *Human physiology: an integrated approach*. 8th ed. New York: Pearson Education, Inc.; 2019.

14. Group KDIGOKCW. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney Int. 2024;105(4S):S117-S314.

15. Collaboration GCKD. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet. 2020;395(10225):709-33.

16. Collaborators GF. Burden of disease scenarios for 204 countries and territories, 2022-2050: a forecasting analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. Lancet. 2024;403(10440):2204-56.

17. Xie Y, Bowe B, Mokdad AH, Xian H, Yan Y, Li T, et al. Analysis of the Global Burden of Disease study highlights the global, regional, and national trends of chronic kidney disease epidemiology from 1990 to 2016. Kidney Int. 2018;94(3):567-81.

18. Hsu HJ, Wu IW, Hsu KH, Sun CY, Hung MJ, Chen CY, et al. The association between chronic musculoskeletal pain and clinical outcome in chronic kidney disease patients: a prospective cohort study. Ren Fail. 2019;41(1):257-66.

19. Naughton CA. Drug-induced nephrotoxicity. Am Fam Physician. 2008;78(6):743-50.

20. Khokhar N. Nephrotoxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Am Fam Physician. 1984;30(1):123-8.

21. Panel BtAGSBCUE. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. J Am Geriatr Soc. 2019;67(4):674-94.

22. Lambourg E, Colvin L, Guthrie G, Walker H, Bell S. Analgesic use and associated adverse events in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. Br J Anaesth. 2022;128(3):546-61.

DOI: http://dx.doi.org/10.31512/ricsb.v9i1.2042

23. Davison SN, Rathwell S, George C, Hussain ST, Grundy K, Dennett L. Analgesic Use in Patients With Advanced Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. Can J Kidney Health Dis. 2020;7:2054358120910329.

24. Heleniak Z, Cieplińska M, Szychliński T, Rychter D, Jagodzińska K, Kłos A, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use in patients with chronic kidney disease. J Nephrol. 2017;30(6):781-6.

25. Zhan M, Doerfler RM, Xie D, Chen J, Chen HY, Diamantidis CJ, et al. Association of Opioids and Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs With Outcomes in CKD: Findings From the CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort) Study. Am J Kidney Dis. 2020;76(2):184-93.

26. Gooch K, Culleton BF, Manns BJ, Zhang J, Alfonso H, Tonelli M, et al. NSAID use and progression of chronic kidney disease. Am J Med. 2007;120(3):280.e1-7.

27. Kang HA, Wang B, Barner JC, Ataga KI, Mignacca RC, Chang A, et al. Opioid Prescribing and Outcomes in Patients With Sickle Cell Disease Post-2016 CDC Guideline. JAMA Intern Med. 2024;184(5):510-8.

28. Leja N, Genord CK, Berriman SM, Ellis JJ. Tramadol and Opioid Prescription Rates in Chronic Kidney Disease Patients Before and After the 2016 Centers for Disease Control and Prevention Opioid Guideline. Hosp Pharm. 2022;57(1):101-6.

29. Molnar AO, Bota SE, Naylor K, Nash DM, Smith G, Suri RS, et al. Opioid prescribing practices in chronic kidney disease: a population-based cohort study. Nephrol Dial Transplant. 2022;37(12):2408-17.

30. Kimmel PL, Fwu CW, Abbott KC, Eggers AW, Kline PP, Eggers PW. Opioid Prescription, Morbidity, and Mortality in United States Dialysis Patients. J Am Soc Nephrol. 2017;28(12):3658-70.

Autor Correspondente:

Isabella Viana Gomes Schettini

E-mail: isabellavianagomes@yahoo.com.br

Recebido em: 2025-03-25

Aprovado em: 2025-07-23