

Analgesics use for kidney failure*

Uso de analgésicos em pacientes com insuficiência renal

Rioko Kimiko Sakata¹, Marcelo Henrique Gomes Nunes¹

*Recebido da Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

DOI 10.5935/1806-0013.20140048

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVES: The use of drugs to treat renal failure has particularities due to pharmacokinetic changes present in such population. This study aimed at supplying subsidies for a rational choice of analgesics to be used in patients with renal failure.

CONTENTS: Information is provided about pain prevalence and etiology in renal failure patients. In addition, the use of anti-inflammatory drugs, opioid analgesics and adjuvant drugs for pain management is addressed.

CONCLUSION: Adjusting pharmacological therapy to renal function impairment may provide effective treatment with less adverse effects.

Keywords: Analgesics, Pain management, Renal failure.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: O uso de fármacos para o tratamento da dor em pacientes com insuficiência renal apresenta particularidades devido às alterações farmacocinéticas presentes nessa população. O objetivo deste estudo foi fornecer subsídios para uma escolha racional dos analgésicos a serem utilizados em pacientes com função renal deficiente.

CONTEÚDO: São fornecidas informações sobre prevalência e etiologia da dor em pacientes com insuficiência renal. Além disso, aborda-se a utilização de anti-inflamatórios, analgésicos opioides e fármacos adjuvantes para o tratamento da dor.

CONCLUSÃO: O ajuste da terapêutica farmacológica ao comprometimento da função renal é capaz de prover um tratamento eficaz e com menos efeitos adversos.

Descritores: Analgésicos, Insuficiência renal, Manuseio da dor.

INTRODUÇÃO

A insuficiência renal crônica (IRC) é uma condição clínica comum e acompanhada de diversas doenças associadas¹. Devido ao aumento da sobrevida, com o advento da terapia renal substitutiva e dos transplantes renais, os pacientes com IRC são, cada vez mais, submetidos a procedimentos cirúrgicos, com necessidade de terapia analgésica eficaz no período pós-operatório. Também são submetidos a diversos procedimentos que causam dor aguda como punções frequentes para diálise.

Ademais, os indivíduos com IRC estão sujeitos a síndromes dolorosas crônicas de etiologias diversas². Além das desordens osteomusculares e degenerativas, decorrentes ou não da doença renal, trata-se de uma população com incidência aumentada de doença isquêmica vascular periférica e de neuropatias periféricas.

O objetivo deste estudo foi rever a prevalência de dor em pacientes com insuficiência renal destacando as etiologias, e discutir os aspectos sobre fármacos para seu tratamento.

INSUFICIÊNCIA RENAL E DOR

Em um estudo, os autores observaram a prevalência de manifestações em pacientes submetidos a hemodiálise cronicamente. Os autores enfatizaram que queixas algicas osteoarticulares foram relatadas por 54% dos pacientes daquele estudo, algo que até então nunca havia sido documentado³. Foram observadas cãibras em 43%, cefaleia em 19%, dor torácica em 10%.

As características epidemiológicas da dor em pacientes com doença renal crônica são pouco conhecidas. A maior parte dos dados é proveniente de estudos sobre qualidade de vida ou sintomas associados em pacientes submetidos cronicamente a hemodiálise⁴⁻⁷.

Em uma população de pacientes renais crônicos submetidos a hemodiálise, foram relatadas queixas algicas decorrentes de diversas etiologias². Dor musculoesquelética foi a causa mais comum. Uma pequena porcentagem queixou-se de dor decorrente do tratamento dialítico crônico, como as desencadeadas por cãibras, cefaleia e ocasionadas por punção de fistula. A dor musculoesquelética foi observada em 63,1% dos pacientes; sendo osteoartrite em 19,4%, não diagnosticada em 18,4%, artrite inflamatória em 6,8%, fratura em 9,7%, osteodistrofia renal em 4,9% e discite/osteomielite em 1,9%. A dor relacionada a diálise ocorreu em 13,6% dos pacientes; a polineuropatia periférica em 12,6%; a associada a doença vascular periférica em 9,7% e a por síndrome do túnel do carpo em 1,9%. Outras causas de dor, correspondendo a 18,4% dos pacientes, foram: trauma, doença renal policística, câncer e calcifilaxia.

1. Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Apresentado em 08 de abril de 2014.
Aceito para publicação em 15 de agosto de 2014.
Conflito de interesses: não há.

Endereço para correspondência:

Rioko Kimiko Sakata
Rua Três de Maio 61/51 – Vila Clementino
04044-020 São Paulo, SP, Brasil.
E-mail: riokoks.dcir@epm.br

Em outro estudo, os autores avaliaram queixas algícas em pacientes renais crônicos internados em unidades nefrológicas. Cinquenta e três por cento dos pacientes relataram mais de uma causa para a dor que referiram⁸. As causas foram: trauma cirúrgico (43,3%), doença vascular periférica (32,1%), relacionada à diálise (26,4%), neuropatia periférica (18,9%), osteoartrite (9,4%), artrite inflamatória (9,4%), câncer (9,4%), osteodistrofia renal (7,5%), gota (5,7%), calcifilaxia (3,8%), osteomielite (1,9%), fratura por osteoporose (1,9%), e doença renal policística (1,9%).

O tratamento da dor é inadequado em uma parcela significativa de pacientes com insuficiência renal. Diversos fatores podem ser apontados como responsáveis por tal fato. A dor não é reconhecida como um problema importante em pacientes renais crônicos. Além disso, alterações farmacocinéticas e interações farmacológicas são muito frequentes nesta população, dificultando ou inibindo o tratamento.

TRATAMENTOS

Anti-inflamatórios, dipirona e paracetamol

Anti-inflamatórios

Os fármacos anti-inflamatórios não hormonais (AINH) são utilizados na população geral para o tratamento de dor leve a moderada. Esses agentes bloqueiam a síntese de prostaglandinas através da inibição das enzimas ciclo-oxigenases (COX). A COX do tipo 1 (COX-1) é chamada constitutiva, sendo expressa na maioria dos tecidos; a COX do tipo 2 (COX-2) é principalmente induzida, estando presente, majoritariamente, em tecidos inflamados^{9,10}.

Os AINH podem aumentar o risco de sangramento em pacientes com uremia, por seus efeitos sinérgicos sobre a inibição da agregação plaquetária¹¹.

A inibição da síntese de prostaglandinas renais é responsável pela retenção de fluidos, hipertensão arterial sistêmica e distúrbios eletrolíticos observados com o uso de AINH. É observado edema em 3-5% dos usuários crônicos de anti-inflamatórios¹². Em pacientes portadores de hipertensão arterial, foi observado aumento de, aproximadamente, 5mmHg na pressão arterial¹³. A inibição da liberação de renina pelas prostaglandinas renais, com menor aporte de sódio aos túbulos distais, é responsável pela hipercalemia e outros distúrbios eletrolíticos observados com o uso dos AINH. A hipercalemia é acentuada, principalmente, em portadores de diabetes descompensado, insuficiência cardíaca, mieloma múltiplo, e usuários de inibidores da enzima conversora de angiotensina, betabloqueadores, e diuréticos poupadores de potássio¹¹.

Os AINH causam, também, redução reversível da taxa de filtração glomerular (TFG). A função renal residual em pacientes em terapia renal substitutiva tem papel crítico no bem-estar desses pacientes. Ela é associada a maior sobrevida, menor ganho de peso entre as sessões, e melhor depuração de solutos¹¹.

A indometacina é o AINH que mais diminui a TFG¹⁴. Naproxeno, diclofenaco, piroxicam e ibuprofeno têm efeito intermediário. Aspirina é o AINH que menos interfere na TFG¹⁵.

Apesar da indução da COX-2 ser mais observada em locais de inflamação, ela é constitutivamente expressa no rim, e tem uma função importante na manutenção da hemodinâmica renal. Há benefício com o uso dos inibidores seletivos da COX-2 em pacientes em risco aumentado de hemorragias. Contudo, esses fármacos exercem efei-

tos renais semelhantes aos inibidores não seletivos, sendo contraindicados em portadores de insuficiência renal¹¹.

Dipirona e paracetamol

São fármacos com atividade analgésica e antipirética, e pouca ou nenhuma atividade anti-inflamatória. Possuem fraca atividade inibitória sobre COX-1 e COX-2^{16,17}.

O mecanismo de ação da dipirona é, ainda, controverso. Trabalhos experimentais demonstraram inibição da ativação da adenilciclase por substâncias hiperalgésicas e bloqueio direto da entrada de cálcio nos nociceptores¹⁸. Outros autores relatam propriedades analgésicas decorrentes da ação de metabólitos da dipirona sobre a síntese de prostaglandinas no sistema nervoso central (bulbo e substância cinzenta periaquedural)¹⁹.

A dipirona é um analgésico de alta eficácia clínica, baixo custo, ampla disponibilidade e margem de segurança, sobretudo em pacientes nefropatas⁹.

O mecanismo de ação antipirética proposto para o paracetamol associa o fármaco à inibição da síntese de prostaglandinas no hipotálamo⁹. Como analgésico, o fármaco deve ser capaz de ativar vias antinociceptivas serotoninérgicas inibitórias²⁰.

O paracetamol é eficaz e seguro em dose de até 90mg.kg⁻¹ ou 4g.dia⁻¹. Há atividade hepatotóxica quando administrado em altas doses (150mg.kg⁻¹, ou 5-30g). A lesão hepática ocorre pela depleção dos estoques de glutatona, levando ao acúmulo de metabólitos tóxicos no hepatócito, e achados histopatológicos de necrose centrolobular²¹.

Há relatos de nefrotoxicidade após administração de glutatona para o tratamento da hepatotoxicidade. A glutatona pode propiciar a formação de compostos nefrotóxicos, que culminam com a ativação de caspases e enzimas lipossomais, iniciando apoptose e disfunção renal²².

O paracetamol é o analgésico de escolha em pacientes idosos e/ou com função renal comprometida²³. Em doses terapêuticas, a toxicidade renal ocorre raramente¹⁰. Não há necessidade de ajuste da dose na insuficiência renal, mas alguns autores preconizam aumentar o intervalo das doses de 6 para 8 horas quando há TFG inferior a 10 mL.min⁻¹ 24.

Analgésicos opioides

Tramadol

É um fármaco com atividade agonista em receptores opioides (μ), e ação inibitória sobre a recaptação de serotonina e noradrenalina, aumentando esses neurotransmissores inibitórios na sinapse medular. Ele é metabolizado no fígado, sendo 30% do fármaco, e 60% na forma de metabólitos ativos, excretados na urina²⁵. Apesar de formar metabólitos ativos, o risco de toxicidade é baixo²⁶.

Devido aos seus mecanismos de ação, é um fármaco efetivo para tratamento de dores nociceptivas e neuropáticas, com a vantagem de prover menor sedação e depressão ventilatória do que os opioides agonistas. Náusea é um efeito adverso comum. Em pacientes em uso de fármacos que diminuem o limiar convulsivo, como os antidepressivos inibidores seletivos da recaptação de serotonina, podem precipitar crises epiléticas, além de síndrome serotoninérgica²⁷.

Na IRC avançada, a meia-vida de eliminação pode dobrar, sendo necessária redução da dose – 200mg.dia⁻¹ se TFG inferior a 30mL.

min^{-1} , e $100\text{mg}\cdot\text{dia}^{-1}$ se TFG inferior a $10\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$ ²⁵. É dialisável e seguro para paciente com IRC dialítica²⁶. Como é facilmente removido através da hemodiálise, deve ser administrado após as sessões²⁸.

Codeína

É um derivado da morfina com atividade analgésica moderada. Sua metabolização hepática dá origem à codeína-6-glicuronídeo (80%), e 5% é desmetilada a morfina, que forma metabólitos ativos que dependem de excreção renal^{29,30}.

A atividade analgésica desse fármaco decorre da ação de seus metabólitos em receptores opioides μ ^{30,31}.

Em pacientes com IRC, a depuração renal da codeína e seus metabólitos é diminuída significativamente, com maior risco de efeitos adversos graves, como sedação, depressão ventilatória e hipotensão arterial³². Dessa forma, há necessidade de cautela na prescrição de codeína em pacientes com insuficiência renal³¹. Devido ao seu alto volume de distribuição e peso molecular, não é facilmente removida pela hemodiálise, devendo ser evitada em pacientes com necessidade de terapia renal substitutiva³¹⁻³³.

O risco de toxicidade é incerto. É dialisável, mas deve ser evitada se possível para paciente com IRC dialítica²⁶.

Oxicodona

É um opioide semissintético com o dobro da potência analgésica da morfina. Seu início de ação ocorre em uma hora após administração oral, e a duração é de 12h na formulação de liberação cronogramada³⁴.

Sua metabolização é hepática e o fármaco depende do rim para excreção de metabólitos ativos e parte do composto original³⁵. Na presença de insuficiência renal, então, pode haver acúmulo de fármacos e efeitos adversos decorrentes da ação dos metabólitos no sistema nervoso central³¹. A oxicodona deve ser evitada se a TFG for inferior a $60\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$ ³⁴.

Por ser um fármaco hidrossolúvel, é dialisável. Há, contudo, relatos de letargia e depressão ventilatória em pacientes dialíticos em uso de múltiplas doses de oxicodona ao dia³⁶.

O risco de toxicidade é incerto. Não se sabe se é dialisável, e se é seguro para paciente com IRC dialítica²⁶.

Morfina

É o opioide mais estudado no contexto da insuficiência renal. Ela é metabolizada no fígado em morfina-3-glicuronídeo (M3G) e morfina-6-glicuronídeo (M6G), além de haver formação de diamorfina e normorfina. A M6G é cerca de 10 vezes mais potente que seu composto original. Todos os metabólitos, e 10% do fármaco original, dependem de excreção renal³⁷.

A M6G acumula-se na falência renal, ocasionando depressão ventilatória e do SNC. Como sua passagem pela barreira hematoencefálica é lenta, os efeitos adversos da M6G podem ter duração prolongada, persistindo mesmo após a suspensão do fármaco ou tratamento dialítico, apesar de haver boa depuração do fármaco e de seus metabólitos pela diálise³⁸.

Os efeitos analgésicos e adversos desse fármaco correlacionam-se com as concentrações plasmáticas da morfina e da M6G. Dessa forma, há necessidade de redução da dose em 25, 50 e 75% quando há IRC em estágios 3, 4 e 5, respectivamente³⁷. Quando houver dis-

ponibilidade para uso de opioides mais seguros, a morfina deve ser evitada em pacientes com insuficiência renal³⁹.

A dose recomendada para paciente com TFG superior a $50\text{mL}/\text{min}$ é 100%; para TFG $10\text{-}50\text{mL}/\text{min}$ é 75%, e para TFG inferior a $10\text{mL}/\text{min}$ é 50%⁴⁰.

O risco de toxicidade é incerto. É dialisável, mas deve ser evitada se possível para pacientes com IRC dialítica²⁶.

Meperidina

É um opioide sintético com analgesia de mais curta duração do que os demais fármacos comumente utilizados. Possui cerca de 1/10 da potência da morfina. Seu metabólito ativo, normeperidina, tem longa meia-vida de eliminação (15-40h) e depende de excreção renal. No paciente com insuficiência renal, pode haver acúmulo desse metabólito, com efeitos adversos como tremores, mioclonias, convulsão e delírio. Dessa forma, não deve ser usado em pacientes com insuficiência renal⁴¹. Lembrar que esse opioide não deve ser usado não somente em pacientes com insuficiência renal, mas também nos com função renal normal e com dor aguda ou crônica. Além de não ter nenhuma vantagem em relação a outros opioides, causa facilmente vício. O risco de toxicidade é alto. A meperidina é dialisável, mas é insegura para pacientes com IRC dialítica²⁶.

Fentanil

É um opioide sintético, lipossolúvel, cerca de 80 vezes mais potente que a morfina. Além da solução para uso venoso ou em neuroeixo, tornou-se popular devido a sua apresentação transdérmica, que alcança equilíbrio com o plasma em aproximadamente 12h após sua aplicação, com liberação contínua do fármaco por 72h. Trata-se de fármaco adequado para o tratamento da dor de pacientes com doses estáveis de opioides³⁴.

Em alguns países há disponibilidade de solução oral transmucosa, que proporciona rápida absorção, sendo útil para o tratamento de dores incidentais³⁴.

O metabolismo do fentanil ocorre no fígado, com formação de metabólitos inativos³¹. Não forma metabólitos ativos²⁶. Como uma porcentagem mínima do fármaco é excretada inalterada na urina, é um fármaco seguro para uso em portadores de insuficiência renal⁴². Devido a seu alto peso molecular, alta ligação proteica, baixa hidrossolubilidade e alto volume de distribuição, o fármaco não é facilmente dialisável⁴³. Não é dialisável, mas é seguro para paciente com IRC dialítica²⁶.

A dose recomendada para paciente com TFG superior a $50\text{mL}/\text{min}$ é 100%; para TFG entre 10 e $50\text{mL}/\text{min}$ é 75% e para TFG inferior a $10\text{mL}/\text{min}$ é 50%⁴⁰.

Metadona

É um opioide sintético 5-10 vezes mais potente que a morfina. Além de ação em receptores opioides, exerce efeito antagonista em receptores N-metil-D-aspartato (NMDA)³⁴.

É comercializado sob a forma de mistura racêmica, em que o isômero L-metadona tem ação em receptores opioides μ , ao passo que o D-metadona atua em receptores NMDA. Devido à sua farmacodinâmica, trata-se de um fármaco útil para tratamento de dores nociceptivas e neuropáticas⁴⁴.

Apesar de sua lipossolubilidade, apresenta alta biodisponibilidade

após administração oral. Liga-se extensivamente à alfa-1-glicoproteína ácida, havendo ampla distribuição tecidual, o que é responsável por acúmulo e longa meia-vida de eliminação durante o tratamento crônico com esse opioide³⁴.

Sua metabolização é hepática e intestinal, resultando em metabólitos inativos, sendo a maioria eliminada através da bile. Não forma metabólitos ativos²⁶. Dessa forma, apesar de não ser depurado pela hemodiálise, trata-se de um fármaco seguro para administração em portadores de insuficiência renal⁴⁵. Porém, há necessidade de avaliação frequente, com modificação da dose e dos intervalos por ser de longa duração.

A dose recomendada para paciente com TFG superior a 50mL/min é 100%; para TFG entre 10 e 50mL/min é 100% e para TFG inferior a 10mL/min. é 50-75%⁴⁰. Não é dialisável, mas é segura para paciente com IRC dialítica²⁶.

ANTICONVULSIVANTES

Gabapentina

É um anticonvulsivante utilizado principalmente para o tratamento de dor neuropática, com efeitos adversos bem tolerados. Foi sintetizada como análoga do ácido gama-aminobutírico (GABA), mas não interage significativamente com este ou outro neurotransmissor. Seu mecanismo de ação se dá através da ligação às subunidades alfa-2-delta de canais de cálcio voltagem dependentes, reduzindo a entrada de cálcio nas terminações nervosas e a liberação de neurotransmissores excitatórios⁴⁶.

É excretada inalterada na urina, sendo a eliminação dependente da TFG. Aproximadamente 35% do fármaco são depurados durante a hemodiálise. Esse fármaco necessita de ajuste na dose de acordo com as estimativas da TFG quando administrado em pacientes com insuficiência renal⁴⁷.

Se a TFG é superior ou igual a 80mL.min⁻¹ a dose máxima diária pode ser de 900 a 3600mg; se TFG 50 a 79, de 600 a 1800mg; se TFG entre 30 e 49, 300 – 900mg; se TFG entre 15 e 29, 150 a 600mg e se TFG inferior a 15, 150 a 300mg⁴⁸.

Pregabalina

Tal como a gabapentina, a pregabalina é um análogo estrutural do GABA sem atividade GABAérgica, e atua em receptores alfa-2-delta de canais de cálcio. É rapidamente absorvida após administração oral, com biodisponibilidade superior a 90%, e concentração plasmática máxima alcançada em uma hora após sua ingestão⁴⁹.

Sofre pouco metabolismo em humanos (menos de 2%), sendo excretada inalterada na urina. Dessa forma, não interage com o sistema enzimático hepático, havendo pouca interação farmacológica. Contudo, há necessidade de ajuste na dose em indivíduos cuja TFG seja inferior a 60 mL.min⁻¹ 50.

Se a TFG é maior ou igual a 60mL.min⁻¹ a dose máxima diária pode ser de 600mg; se TFG entre 30 e 59, de 300mg; se TFG entre 15 e 29, 150mg; e se TFG inferior a 15, 75mg⁵¹.

Carbamazepina

A carbamazepina é um anticonvulsivante com ações anticolinérgica, antidepressiva, antiarrítmica e inibitória da transmissão neuromuscular. Provoca aumento da liberação do hormônio antidiurético. Seu

mecanismo de ação ocorre por meio da inibição de canais de sódio, suprimindo a atividade espontânea das fibras A-delta e C, e diminuindo a liberação de glutamato nas terminações nervosas⁴⁶.

Utilizada desde a década de 1960, é considerada, até hoje, um fármaco de primeira linha para o tratamento da neuralgia do trigêmeo⁵². Entretanto, seu uso clínico requer atenção, devido às interações farmacológicas e efeitos adversos no sistema nervoso central⁵³. Apresenta alta biodisponibilidade após administração oral. Há eliminação renal de 72%, sendo 3% na forma inalterada. Como uma pequena porção do composto original é eliminada na urina, não haverá alteração da farmacocinética em pacientes com função renal comprometida⁴⁶.

Oxcarbazepina

Apesar das semelhanças estruturais com a carbamazepina e das mesmas indicações clínicas, a oxcarbazepina apresenta diferenças farmacocinéticas importantes⁴⁶. Ao contrário da carbamazepina, não causa indução do citocromo P450, o que diminui significativamente sua interação com outras substâncias⁵⁴.

Seu efeito clínico decorre do bloqueio dos canais de sódio voltagem dependentes, além de modular canais de cálcio tipos N e P⁴⁶.

Há absorção de 95% da dose administrada pelo trato gastrointestinal. Menos de 1% da dose é eliminada inalterada na urina⁹. Contudo, em pacientes com insuficiência renal, a dose deve ser reduzida à metade, por aumento significativo dos níveis plasmáticos de seu derivado mono-hidroxi, seu principal metabólito⁵⁴.

Tal como com o uso da carbamazepina, existe possibilidade, maior com a oxcarbazepina, de ocorrência de reações dermatológicas e hiponatremia durante o tratamento com esse anticonvulsivante⁴⁶.

ANTIDEPRESSIVOS

Antidepressivos tricíclicos

Os tricíclicos são considerados fármacos de primeira linha para o tratamento da dor neuropática⁵⁵. As amins terciárias, como a amitriptilina, são potentes inibidoras da recaptção de noradrenalina e serotonina, ao passo que as secundárias, como a nortriptilina, agem predominantemente na recaptção de noradrenalina⁵⁶.

A biodisponibilidade da amitriptilina é baixa após administração oral. Sua eliminação é principalmente renal, durante vários dias, e o fármaco não é dialisável, devido a sua alta união às proteínas plasmáticas⁵⁵. Entretanto, não há necessidade de ajuste da dose na insuficiência renal⁵⁷. Efeitos adversos comuns na terapia com a amitriptilina são mal tolerados por pacientes com insuficiência renal. Dentre eles, destacam-se xerostomia, anormalidades na condução cardíaca, ganho de peso, sedação e hipotensão ortostática.

A nortriptilina é um metabólito ativo da amitriptilina. Sofre extenso efeito de primeira passagem no fígado, com formação de metabólitos ativos. Causa menos efeitos anticolinérgicos e cardiovasculares do que seu composto original, sendo mais bem tolerada⁵⁵. Não necessita de ajuste da dose na insuficiência renal⁵⁷.

A venlafaxina forma um metabólito ativo (O-desmetilvenlafaxina)^{58,59} e aproximadamente 87% da dose administrada são excretados na urina nas primeiras 48h, sendo 5% como venlafaxina, 26% como O-desmetilvenlafaxina e 27% como metabólitos inativos. A sua meia-vida de eliminação é similar à da fluoxetina (3

a 5 dias), mas na insuficiência renal há aumento de 50-180%^{60,61}. A duloxetina forma metabólitos ativos, que são excretados sem modificação pela urina em grande parte e pelas fezes em menor quantidade^{62,63}. A duloxetina deve ser evitada em paciente com depuração de creatinina menor que 30mL/min.⁶².

CONCLUSÃO

O uso de analgésicos em pacientes com insuficiência renal é um desafio. O tratamento adequado deve levar em consideração a intensidade e duração da queixa algica e as alterações farmacocinéticas decorrentes da doença renal. A adequação dos fármacos à condição clínica do paciente pode ser capaz de prover analgesia satisfatória com mínimos efeitos adversos e sem deterioração da condição clínica subjacente.

REFERÊNCIAS

- Coresh J, Byrd-Holt D, Astor BC, Briggs JP, Eggers PW, Lacher DA, et al. Chronic kidney disease awareness, prevalence, and trends among U.S. adults, 1999 to 2000. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(1):180-8.
- Davison SN. Pain in hemodialysis patients: prevalence, cause, severity, and management. *Am J Kidney Dis.* 2003;42(6):1239-47.
- Weisbord SD, Fried LF, Arnold RM, Fine MJ, Levenson DJ, Peterson RA, et al. Prevalence, severity, and importance of physical and emotional symptoms in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(8):2487-94.
- Stewart AL, Hays RD, Ware JE Jr. The MOS short-form general health survey. Reliability and validity in a patient population. *Med Care.* 1988;26(7):724-35.
- Meyer KB, Espindle DM, DeGiacomo JM, Jenuleson CS, Kurtin OS, Davies AR. Monitoring dialysis patients' health status. *Am J Kidney Dis.* 1994;24(2):267-79.
- Merkus MP, Jager KJ, Dekker FW, De Haan RJ, Boeschoten EW, Krediet RT. Quality of life over time in dialysis: the Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis. *NECOSAD Study Group.* *Kidney Int.* 1999;56(2):720-8.
- Diaz-Buxo JA, Lowrie EG, Lew NL, Zhang H, Lazarus JM. Quality-of-life evaluation using the Short Form 36: comparison in hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2000;35(2):293-300.
- Williams A, Manias E. Pain management in hospitalized patients with chronic kidney disease and comorbidities. *Ren Soc Aust J.* 2007;3(3):76-83.
- Issy AM, Sakata RK. Anti-inflamatórios. In: Sakata RK, Issy AM, (editores). *Fármacos para tratamento da dor.* 1ª ed. Barueri, SP: Manole; 2008. 1-44p.
- Schug SA. Clinical pharmacology of non-opioid and opioid analgesics. *Pain – An Updated Review: Refresher Course Syllabus.* Seattle: IASP Press; 2005. 31-40p.
- Kurella M, Bennett WM, Chertow GM. Analgesia in patients with ESRD: a review of available evidence. *Am J Kidney Dis.* 2003;42(2):217-28.
- Whelton A. Nephrotoxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: physiologic foundations and clinical implications. *Am J Med.* 1999;106(5B):13S-24S.
- Pope JE, Anderson JJ, Felson DT. A meta-analysis of the effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure. *Arch Intern Med.* 1993;153(4):477-84.
- Tan SY, Shapiro R, Kish MA. Reversible acute renal failure induced by indomethacin. *JAMA.* 1979;241(25):2732-3.
- Carmichael J, Shankel SW. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on prostaglandins and renal function. *Am J Med.* 1985;78(6Pt1):992-1000.
- Diener H. Leczenie bólu. Zespolny bólów – metody postępowania. Urban & Partner, Wrocław, 2005. 294-6p.
- Rezende RM, Franca DS, Menezes GB, dos Reis WG, Bakhle YS, Francisci JN. Different mechanisms underlie the analgesic actions of paracetamol and dipyron in a rat model of inflammatory pain. *Br J Pharmacol.* 2008;153(4):760-8.
- Lorenzetti BB, Ferreira SH. Mode of analgesic action of dipyron: direct antagonism of inflammatory hyperalgesia. *Eur J Pharmacol.* 1985;114(3):375-81.
- Hinz B, Cheremina O, Buchmakov J, Renner B, Zolk O, Fromm MF, et al. Dipyron elicits substantial inhibition of peripheral cyclooxygenases in humans: new insights into the pharmacology of an old analgesic. *FASEB J.* 2007;21(10):2343-51.
- Graham GG, Scott KE. Mechanism of action of paracetamol. *Am J Ther.* 2005;12(1):46-55.
- Chun LJ, Tong MJ, Busuttill RW, Hiatt JR. Acetaminophen hepatotoxicity and acute liver failure. *J Clin Gastroenterol.* 2009;43(4):342-9.
- Mazer M, Perrone J. Acetaminophen-induced nephrotoxicity: pathophysiology, clinical manifestations and management. *J Med Toxicol.* 2008;4(1):2-6.
- Henrich WL, Agodoa LE, Barrett B, Bennett WM, Blantz RC, Buckalew VM Jr, et al. Analgesics and the kidney: summary and recommendations to the Scientific Advisory Board of the National Kidney Foundation from an Ad Hoc Committee of the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis.* 1996;27(1):162-5.
- Rhee C, Broadbent A. Palliation and liver failure: palliative medications dosage guidelines. *J Palliat Care.* 2007;10(3):677-85.
- Lee CR, McTavish D, Sorkin EM. Tramadol. A preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in acute and chronic pain states. *Drugs.* 1993;46(2):313-40.
- King S, Forbes K, Hanks GW, Ferro CJ, Chambers EJ. A systematic review of the use of opioid medication for those with moderate to severe cancer pain and renal impairment: a European Palliative Care Research Collaborative opioid guidelines project. *Palliat Med.* 2011;25(5):525-52.
- Boyer EW, Shannon M. The serotonin syndrome. *N Engl J Med.* 2005;352(11):112-20.
- Izzidine H, Launay-Vacher V, Abbara C, Aymard G, Bassilios N, Deray G. Pharmacokinetics of tramadol in a hemodialysis patient. *Nephron.* 2002;92(3):755-6.
- Verwey-van Wissen CP, Koopman-Kimenai PM, Vree TB. Direct determination of codeine, norcodeine, morphine and normorphine with their corresponding O-glucuronide conjugates by high performance liquid chromatography with electrochemical detection. *J Chromatogr.* 1991;570(2):309-20.
- Vree TB, van Dongen RT, Koopman-Kimenai PM. Codeine analgesia is due to codeine-6-glucuronide, not morphine. *Int J Clin Pract.* 2000;54(6):395-8.
- Murtagh FE, Chai MO, Donohoe P, Edmonds PM, Higginson IJ. The use of opioid analgesia in end-stage renal disease patients managed without dialysis: recommendations for practice. *J Pain Palliat Care Pharmacother.* 2007;21(2):5-16.
- Benyamin R, Trescot AM, Datta S, Buenaventura R, Adlaka R, Sehgal N, et al. Opioid complications and side effects. *Pain Physician.* 2008;11(2 Suppl):S105-20.
- Guay DR, Awni WM, Findlay JW, Halstenson CE, Abraham PA, Opsahl JA, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of codeine in end-stage renal disease. *Clin Pharmacol Ther.* 1988;43(1):63-71.
- Nicola P, Scaramucci L, Vischini G, Giovannini M, Ferrannini M, Massa P, et al. The use of major analgesics in patients with renal dysfunction. *Curr Drug Targets.* 2010;11(6):752-8.
- Lalovic B, Kharasch E, Hoffer C, Rislis L, Liu-Chen LY, Shen DD. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral oxycodone in healthy human subjects: role of circulating active metabolites. *Clin Pharmacol Ther.* 2006;79(5):461-79.
- Foral PA, Ineck JR, Nystrom KK. Oxycodone accumulation in a hemodialysis patient. *South Med J.* 2007;100(2):212-4.
- Gong QL, Hedner T, Hedner J, Björkman R, Nordberg G. Antinociceptive and ventilatory effects of the morphine metabolites: morphine-6-glucuronide and morphine-3-glucuronide. *Eur J Pharmacol.* 1991;193(1):47-56.
- Angst MS, Bührer M, Löttsch J. Insidious intoxication after morphine treatment in renal failure: delayed onset of morphine-6-glucuronide action. *Anesthesiology.* 2000;92(5):1473-6.
- Mercadante S, Arcuri E. Opioids and renal function. *J Pain.* 2004;5(1):2-19.
- Aronoff GR, Bennett WM, Berns JS, et al. Drug prescribing in renal failure: dosing guidelines for adults and children. 5th ed. Philadelphia, PA: American College of Physicians; 2007. 18-9p.
- O'Connor AB, Lang VJ, Quill TE. Eliminating analgesic meperidine use with a supported formulary restriction. *Am J Med.* 2005;118(8):885-9.
- Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron.* 1976;16(1):31-41.
- Dean M. Opioids in renal failure and dialysis patients. *J Pain Symptom Manage.* 2004;28(5):497-504.
- Lugo RA, Satterfield KL, Kern SE. Pharmacokinetics of methadone. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 2005;19(4):13-24.
- Furlan V, Hafi A, Dessalles MC, Bouchez J, Charpentier B, Taburet AM. Methadone is poorly removed by haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 1999;14(1):254-5.
- Menezes MS, Sakata RK, Issy AM. Anticonvulsantes. In: Sakata RK, Issy AM. (etiroes). *Fármacos para tratamento da dor.* 1ª ed. Barueri, SP: Manole; 2008. 111-38p.
- Blum RA, Comstock TJ, Sica DA, Schultz RW, Keller E, Reetze P, et al. Pharmacokinetics of gabapentin in subjects with various degrees of renal function. *Clin Pharmacol Ther.* 1994;56(2):154-9.
- Israni RK, Kasbekar N, Haynes K, Berns JS. Use of antiepileptic drugs in patients with kidney disease. *Semin Dial.* 2006;19(5):408-16.
- Ben-Menachem E. Pregabalin pharmacology and its relevance to clinical practice. *Epilepsia.* 2004;45(Suppl 6):13-8.
- Kugler AR, Robbins JL, Strand JC, et al. Pregabalin overview: a novel CNS-active compound with anticonvulsant activity. Poster presented at the Annual Meeting of the American Epilepsy Society, Seattle: Washington; 2002. 6-11p.
- Diaz A, Deliz B, Benbadis SR. The use of newer antiepileptic drugs in patients with renal failure. *Expert Rev Neurother.* 2012;12(1):99-105.
- Killian JM, Fromm GH. Carbamazepine in the treatment of neuralgia. Use of side effects. *Arch Neurol.* 1968;19(2):129-36.
- Markman JD, Dworkin RH. Ion channel targets and treatment efficacy in neuropathic pain. *J Pain.* 2006;7(1):538-47.
- Grant SM, Faulds D. Oxcarbazepine: A review of its pharmacology and therapeutic potential in epilepsy, trigeminal neuralgia and affective disorders. *Drugs.* 1992;43(6):873-88.
- Gazi MC, Sakata RK, Issy AM. Antidepressivos. In: Sakata RK, Issy AM, (editores). *Fármacos para tratamento da dor.* 1ª ed. Barueri, SP: Manole; 2008. 81-110p.
- Baldessarini RJ. Drug therapy of depression and anxiety disorders. In: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, (editors). *Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics.* New York: McGraw Hill; 2006. 452-4p.

57. Nagler EV, Webster AC, Vanholder R, Zoccali C. Antidepressants for depression in stage 3-5 chronic kidney disease: a systematic review of pharmacokinetics, efficacy and safety with recommendations by European Renal Best Practice (ERBP). *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(10):3736-45.
58. Morton WA, Sonne SC, Verga MA. Venlafaxine: a structurally unique and novel antidepressant. *Ann Pharmacother*. 1995;29(4):387-95.
59. Kalso E. Pharmacological Management of Pain: Anticonvulsants, Antidepressants, and Adjuvants Analgesics. Pain - An Updated Review: Refresher Course Syllabus, IASP Press, Seattle; 2005. 19-29p.
60. Troy SM, Parker VD, Fruncillo RJ, Chiang ST. The pharmacokinetics of venlafaxine when given in a twice-daily regimen. *J Clin Pharmacol*. 1995;35(4):404-9.
61. Troy SM, Parker VP, Hicks DR, Pollack GM, Chiang ST. Pharmacokinetics and effect of food on the bioavailability of orally administered venlafaxine. *J Clin Pharmacol*. 1997;37(10):954-61.
62. Westanmo AD, Gayken J, Haight R. Duloxetine: a balanced and selective norepinephrine- and serotonin-reuptake inhibitor. *Am J Health Syst Pharm*. 2005;62(23):2481-90.
63. Lantz RJ, Gillespie TA, Rash TJ, Kuo F, Skinner M, Kuan HY, et al. Metabolism, excretion, and pharmacokinetics of duloxetine in healthy human subjects. *Drug Metab Dispos*. 2003;31(9):1142-50.