

## **Analgésicos nos doentes com insuficiência renal**

### **Introdução**

É importante conhecer a influência que a insuficiência renal pode ter na acção dos fármacos para poder escolher os mais adequados nessa situação e poder ajustar as doses de alguns à função renal. As doses dos fármacos excretados por via renal devem ser baseadas na função renal calculada como taxa de filtração glomerular ou depuração da creatinina. Esses cálculos só são válidos quando a função renal é estável e a creatinina sérica constante [1].

A equação mais usada para calcular a depuração da creatinina e a de Cockcroft-Gault. No entanto, nos doentes com uma taxa de filtração glomerular inferior a 60 mL/min por 1,73 m<sup>2</sup>, a MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) mostrou ser superior. Do mesmo modo, a excreção de creatinina diminui com a idade e valores normais de creatinina podem não representar uma função renal normal nos doentes idosos. Nestes, a equação MDRD é o melhor método para detectar taxas de filtração glomerular inferiores a 90 mL/min [1].

### **Não opióides**

#### **Paracetamol**

O paracetamol é o analgésico não-opióide de eleição na insuficiência renal. Recomenda-se apenas o limite de dose de 3 g por dia para os doentes com uma taxa de filtração glomerular (TFG) <10 mL/minuto [2].

#### **Anti-inflamatórios não esteroides**

Os anti-inflamatórios não esteroides (AINE) exercem as suas acções farmacológicas primariamente pela inibição da cicloxigenase, enzima que cataliza a conversão de ácido araquidónico na prostaglandina G<sub>2</sub>, que é o substracto para a formação da prostaciclina, prostaglandi nas e

tromboxano. O modo como inibem a actividade da cicloxigenase varia com os compostos. Alguns, como o cetoprofeno e o diclofenac também bloqueiam a lipoxigenase, inibindo a formação do leucotrieno B<sub>4</sub>, mediador da dor, pelo que são agentes analgésicos e anti-inflamatórios eficazes [3].

As prostaglandinas contribuem mais para a manutenção da hemodinâmica renal em circunstâncias adversas do que em circunstâncias normais. O risco de insuficiência renal é, por isso, maior em certas circunstâncias como idade avançada, insuficiência cardíaca, cirrose com ascite, síndrome nefrótica, estenose da artéria renal, hipovolemia, hipotensão, doença renal, gota, diabetes insulino-dependente, e quando há simultaneamente exposição a produtos de contraste radiológico, aminoglicosídeos e outros nefrotóxicos, diuréticos (em especial o triamtereno) e inibidores da enzima de conversão da angiotensina (particularmente o captopril) [3]. As prostaglandinas renais regulam também o balanço da água. A sua inibição provoca retenção de água e sódio. A retenção da água pode ser desproporcionada em relação à do sódio, provocando hiponatremia em alguns doentes; com as tiazidas este efeito é aditivo. A retenção de sódio e água faz diminuir a resposta aos diuréticos [3].

A indometacina e o naproxeno, em particular, que têm uma alta depuração renal dos seus metabolitos, devem evitar-se na insuficiência renal. O sulindac, o diflunisal, a nabumetona e o etodolac podem ser tentados nestes doentes, monitorizando a função renal [3].

O uso prolongado dos AINE pode resultar em insuficiência renal crónica - nefropatia analgésica - caracterizada por nefrite intersticial e necrose papilar, mais frequentemente associada à fenacetina, mas também a outros AINE; os salicilados quando usados isoladamente não estão associados a necrose papilar. Esta geralmente não é reversível com a suspensão do analgésico responsável.

Os EINE inibem tanto a COX-1 como a COX-2, por isso os inibidores selectivos da COX-2 têm um potencial semelhante de efeitos na função renal [4].

## Opióides

### Tramadol

O tramadol é metabolizado no fígado, primeiro através do sistema enzimático do citocromo P450 pela isoenzima CYP2D6 em vários metabolitos, dos quais o principal é o mono-O-desmetiltramadol (M1) [5]. A semivida de eliminação do tramadol é de cerca de 6 h e a do M1 é de cerca de 9 horas [6]. Cerca de 90% do tramadol e dos seus metabolitos são excretados pelo rim, dos quais 30% é excretado inalterado. A diálise não remove uma quantidade significativa [6]. Cerca de 10% é eliminado nas fezes [7]. Os doentes com insuficiência renal têm uma excreção diminuída do tramadol. Nos doentes com insuficiência renal pode ser necessário diminuir a dose e aumentar o intervalo entre elas [5]. Pela mesma razão as formas de libertação modificada devem ser evitadas [2].

A uremia baixa o limiar das convulsões e o tramadol pode causar convulsões pelo que, em doentes com insuficiência renal grave, deve ser usado com cuidados. Nos doentes com insuficiência renal causa mais sonolência, letargia e confusão, especialmente com doses repetidas. No entanto, o tramadol pode usar-se no controlo das dores, com precaução, nos doentes com insuficiência renal que não tolerem opióides para dor moderada a intensa. É o opióide do 2º degrau da escada analgésica menos problemático nesta população [2].

### Morfina

A morfina é metabolizada no fígado e os seus metabolitos principais são: morfina-3-glucoronídeo (M3G) e morfina-6-glucoronídeo (M6G). Estes metabolitos são excretados por via renal, estando a sua excreção, portanto, relacionada com a função renal e tendem a acumular-se na insuficiência renal e a produzir toxicidade. No entanto, é possível usá-la, mas deve-se começar com doses mais baixas e aumentá-las mais lentamente. O intervalo entre as doses deve ser também maior, de 6 a 8 horas para as formas de libertação normal. As formas de libertação modificada devem ser evitadas.

É mais prudente, porém, usar opióides cujo metabolismo seja menos dependente da função renal.

### **Buprenorfina**

Cerca de 2/3 de uma dose de buprenorfina é excretada sem alteração [8]. O 1/3 restante é metabolizado predominantemente no fígado, mas também na parede intestinal, por glucuronidação para buprenorfina-3-glucuronídeo e por N-desalquilação pela CYP3A4 para formar norbuprenorfina e também outros compostos.

A buprenorfina é excretada em 80% a 90% pelo sistema biliar e entra em recirculação entero-hepática. A sua eliminação não é afectada pela disfunção renal, pelo que podem ser administradas doses normais nos doentes com disfunção renal, nomeadamente nos que fazem hemodiálise [8]. A buprenorfina liga-se fortemente às proteínas plasmáticas (96%), sobretudo às globulinas  $\alpha$  e  $\beta$  [9]. Não é dialisável pelo que nos doentes submetidos a esta técnica não há alteração da sua acção, mantendo-se o nível estável. Pode também ser administrada com segurança nos idosos, nos quais a disfunção renal é comum.

### **Fentanilo**

A via principal da metabolização do fentanilo é a N-desalquilação pela CYP3A4 para norfentanilo e hidroxifentanilo [10]. Estes metabolitos são considerados inactivos. O fentanilo é predominantemente excretado pelo rim. O fentanilo liga-se fortemente às proteínas plasmáticas e é pouco solúvel em água. Tem um grande volume de distribuição. Por estes motivos não é dialisável.

Como os seus metabolitos são inactivos, pode ser administrado em doentes com insuficiência renal sem problemas. No entanto, já foram descritos casos de sedação prolongada e depressão respiratória em doentes críticos [2,10].

**Alfentanilo**

É metabolizado no fígado, sobretudo por N e O desalquilação em metabolitos inactivos excretados por via renal [2]. É muito semelhante ao fentanilo quanto ao seu uso na insuficiência renal.

**Hidromorfona**

É extensamente metabolizada no fígado sobretudo por glucuronidação e os metabolitos principais são a hidromorfona-3-glucoronídeo (H3G), em mais de 95% da dose, e diidroisomorfina-6-glucoronídeo, além de outros metabolitos menores, sem efeitos analgésicos, e é excretada na urina [11]. A H3G não tem efeito analgésico, mas tem propriedades neuro-excitatórias importantes (alodinia, mioclonias, convulsões), cerca de 2,5 vezes mais potentes do que as da morfina-3-glucoronídeo. Menos de 30% liga-se às proteínas plasmáticas.

A hidromorfona tem sido usada na insuficiência renal e mesmo na insuficiência renal terminal e em doentes em diálise com eficácia e segurança, apesar do risco de acumulação dos seus metabolitos, nomeadamente o H3G [12].

**Tapentadol**

A dose do tapentadol não necessita de ser alterada na insuficiência renal ligeira a moderada. Contudo, não foi estudado na insuficiência renal grave (depuração da creatinina <30 mL/minuto) e, por isso, não se recomenda o seu uso nesta situação [13].

**Metadona**

Menos de 10% da metadona oral é extraída na primeira passagem pelo fígado. A metadona é metabolizada pelas enzimas do citocromo P450, primariamente pela CYP3A4 e em menor extensão pelo CYP2D6, mas também por outras. O metabolito principal da metadona, o 2-etilideno-1,5-dimetil-3,3-difenilpirrolidina (EDDP), é inactivo. Como a metadona se liga extensamente às proteínas plasmáticas, sobretudo à  $\alpha$ 1-glicoproteína ácida [14], e tem um grande volume de distribuição, menos

de 1% da dose diária é removida pela diálise peritoneal ou pela hemodiálise [15]. Na insuficiência renal não é necessário ajustar as doses, porque há uma compensação com o aumento da excreção nas fezes. Contudo, nos doentes com insuficiência renal terminal, recomenda-se uma diminuição de 50% na dose.

### **Oxicodona**

Os resultados dos estudos na oxicodona na insuficiência renal são contraditórios, mostrando não haver correlação entre a depuração da creatinina e os níveis de oxicodona e dos seus metabolitos ou aumento da concentração sérica de oxicodona com aumento dos efeitos indesejáveis na forma de fadiga intensa. Dado estes resultados serem inconclusivos, recomenda-se o uso cauteloso da oxicodona nos doentes com insuficiência renal [16].

### **Adjuvantes**

#### **Carbamazepina**

A carbamazepina liga-se em 76% às proteínas plasmáticas [17], sobretudo às globulinas [18]. A sua excreção faz-se em 72% por via renal e 28% por via fecal. A eliminação é quase exclusivamente por biotransformação hepática pela CYP3A4, com menos de 1% eliminada directamente por via renal [18].

Não se verifica acumulação significativa mesmo na presença de insuficiência renal grave, pelo que os ajustamentos de dose não são necessários. Durante a diálise pouca carbamazepina é extraída, pelo que não é necessária suplementação de dose. Contudo, a hemodiálise mostrou-se eficaz no tratamento da intoxicação por carbamazepina, com reduções de 22 a 50% na concentração sérica, pelo que se recomenda cuidado [18]. A sua concentração é minimamente afectada por diálise peritoneal [17].

## Gabapentina

A biodisponibilidade da gabapentina depende da dose: é de 60% para uma dose oral de 900 mg por dia, 47% para uma dose de 1200 mg, 33% para 3600 mg e 27% para 4800 mg por dia, quando administrada dividida em 3 doses por dia [17]. Menos de 3% liga-se às proteínas plasmáticas [19]. O fármaco não é metabolizado e a maioria é excretada inalterada na urina, mas há alguma excreção (10 a 23 %) nas fezes. Tem uma taxa de eliminação constante e linearmente relacionada com a depuração da creatinina, pelo que é necessário ajustar a dose em face da função renal (quadro 1), aproximadamente 100% a 200% da dose diária [18]. É dialisável por hemodiálise e, numa sessão de 4 horas de hemodiálise é esperada uma extracção de cerca de 50% do total de gabapentina, pelo que é necessária uma dose suplementar a seguir a cada sessão de hemodiálise [18].

**Quadro 1. Ajustamento da dose em relação à função renal**

Depuração da creatinina	≥ 60 mL/min	30-59 mL/min	15-29 mL/min	< 15mL/min
Gabapentina	900-3600 mg/d (em 2 a 3 doses)	400-1400 mg/d (em 2 doses)	200-700 mg/d (numa dose)	100-200 mg/d (numa dose)
Pregabalina	150-600 mg/d (em 2 a 3 doses)	75-300 mg/d (em 2 a 3 doses)	25-150 mg/d (em 1 a 2 doses)	25-75 mg/d (numa dose)

## Pregabalina

Menos de 3% liga-se às proteínas plasmáticas [19]. Sofre metabolismo negligível e cerca de 98% é excretada inalterada na urina. É necessário ajustar a dose relativamente à função renal (quadro 1) [18]. A concentração plasmática da pregabalina pode reduzir-se em 50% em cada sessão de hemodiálise pelo que é necessária uma dose suplementar a seguir a cada sessão de hemodiálise [17], aproximadamente 100% a 200% da dose diária [18].

### **Amitriptilina e nortriptilina**

Os metabolitos conjugados da amitriptilina estão cerca de 500–1500% mais elevados na insuficiência renal terminal do que nos voluntários saudáveis. Embora se pense que esses metabolitos são farmacologicamente inactivos, sugeriu-se que concentrações elevadas dos metabolitos conjugados podem afectar a farmacocinética do fármaco activo por competição para os mecanismos de transporte activo ou por inibição do metabolismo do fármaco [20].

Os doentes com insuficiência renal terminal são particularmente susceptíveis aos efeitos laterais dos antidepressivos tricíclicos, nomeadamente às arritmias cardíacas. O início do tratamento deve fazer-se com doses baixas (10 mg à noite) e se for necessário aumentá-las é prudente monitorizar os níveis plasmáticos [20].

### **Duloxetina**

Não é necessário ajustar a dose de duloxetina nos doentes com disfunção renal ligeira a moderada (depuração da creatinina  $\geq 30$  mL/min. Mas nos doentes com insuficiência renal grave (depuração da creatinina  $> 30$  mL/min) ou na insuficiência renal terminal a exposição à duloxetina e aos seus metabolitos aumenta, pelo que em geral não é recomendada nestes doentes [21].

### **Venlafaxina**

A eliminação da venlafaxina e do seu metabolito activo, O-desmetilvenlafaxina, está alterada na doença renal. Devido a uma grande variabilidade entre os indivíduos essas alterações só se tornam evidentes quando a depuração da creatinina é  $< 30$  mL/min, em que a depuração do fármaco se reduz em cerca de 55% e a semivida terminal mais do que duplicam. Por isso, a dose habitual de 50 mg cada 8 horas deve reduzir-se para metade nos doentes com uma taxa de filtração glomerular  $> 30$  mL/min e aumentar-se o intervalo. Assim, a dose a administrar-se nestes doentes deverá ser de 75 mg 1 vez por dia [22], começando com 37,5 mg.

## Referências

1. Munar MY, Singh H. Drug dosing adjustments in patients with chronic kidney disease. (*Am Fam Physician* 2007;75:1487-1496.
2. Murtagh FEM, 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* 1007;21:5-16.
3. Ferraz Gonçalves. Os anti-inflamatórios não esteroides: as pectos gerais e o seu papel no tratamento da dor oncológica. *Medicina Interna* 1996;3:172-177.
4. Hörl W. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the kidney. *Pharmaceuticals* 2010; 3:2291-2321.
5. Shipton EA. Tramadol – present and future. *Anaesth Intensive Care* 2000;363-374.
6. Bamigdabe TA, Langford RM. The clinical use of tramadol hydrochloride. *Pain Rev* 1998;5:155-182.
7. Leppert W. Tramadol as an analgesic for mild to moderate cancer pain. *Pharmacol Rep* 2009;61:978-992.
8. Kress HG. Clinical update on the pharmacology, efficacy and safety of transdermal buprenorphine. *Eur J Pain* 2009;13:219-230.
9. Johnson RE, Fudala PJ, Payne R. Buprenorphine: considerations for pain management. *J Pain Symptom Manage* 2005;29:297-326.
10. Prommer E. The role of fentanyl in cancer-related pain. *J Palliat Med* 2009;12:947-954.
11. Lussier D, Richarz U, Finco G. Use of hydromorphone, with particular reference to the OROS formulation, in the elderly. *Drug Aging* 2010;27:327-335.
12. Lee MA, Leng MEF, Tiernan EJJ. Retrospective study of the use of hydromorphone in palliative care patients with normal and abnormal urea and creatinine. *Palliat Med* 2001;15:26-34.

13. Vadivelu N, Huang Y, Mirante B, et al. Patient considerations in the use of tapentadol for moderate to severe pain. *Drug Healthc Patient Saf* 2013;5.
14. Garrido MJ, Trocóniz IF. Methadone: a review of its pharmacokinetic/pharmacodynamic properties. *J Pharmacol Toxicol* 1999;42:61-66.
15. Eap CB, Buclin T, Baumann P. Interindividual variability of the clinical pharmacokinetics of methadone. *Clin Pharmacokinet* 2002;41:1153-1193.
16. Sande TA, BJA, Fallon MT. The use of opioids in cancer patients with renal impairment—a systematic review. *Support Care Cancer* 2017;25:661–675.
17. Eisenberg E, River Y, Shifrin A, Krivoy N. Antiepileptic drugs in the treatment of neuropathic pain. *Drugs* 2007;67:1265-1289.
18. Asconape´ JJ. Use of antiepileptic drugs in hepatic and renal disease. *Neurologic Aspects of Systemic Disease Part I Handbook of Clinical Neurology, Vol. 119 (3rd series)*. Jose Biller and Jose M. Ferro, Editors. 2014 Elsevier B.V.
19. McGeeney BE. Adjuvant agents in cancer pain. *Clin J Pain* 2008;24:S14–S20.
20. Eyle RF, Unruh ML, Quinn DK, Vilay AM. Psychotherapeutic agents in end-stage renal disease. *Semin Dial*. 2015;28:417-426.
21. Lobo ED, Heathman M, Kuan HY. Effects of varying degrees of renal impairment on the pharmacokinetics of duloxetine. *Clin Pharmacokinet* 2010;49:311-321.
22. Troy SM, MS, Schultz RW, Parker VD, Chiang ST, Blum RS. The effect of renal disease on the disposition of venlafaxine. *Clin Pharmacol Ther* 1994;56:14-21.