



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE FORMAÇÃO DE PROFESSORES
UNIDADE ACADÊMICA DE CIÊNCIAS DA VIDA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM MEDICINA**

**FRANCISCA GISELLE ROCHA MOURA
HELEN MELO OLIVEIRA
LAÍS REGINA LACERDA SANTANA**

**USO DE ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDAIIS E DOENÇA RENAL
CRÔNICA: REVISÃO INTEGRATIVA**

CAJAZEIRAS – PB

2016

**FRANCISCA GISELLE ROCHA MOURA
HELEN MELO OLIVEIRA
LAÍS REGINA LACERDA SANTANA**

**USO DE ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDAIIS E DOENÇA RENAL
CRÔNICA: REVISÃO INTEGRATIVA**

Trabalho de conclusão de Curso apresentado na Unidade Acadêmica de Ciências da Vida da Universidade Federal de Campina Grande, como requisito parcial obrigatório à obtenção de graduação em Medicina.

Orientador: Ms. João Kennedy Teixeira Lima

CAJAZEIRAS – PB

2016

FRANCISCA GISELLE ROCHA MOURA

HELEN MELO OLIVEIRA

LAÍS REGINA LACERDA SANTANA

**USO DE ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDAIIS E DOENÇA RENAL
CRÔNICA: REVISÃO INTEGRATIVA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado na Unidade Acadêmica de Ciências da Vida da Universidade Federal de Campina Grande, como requisito parcial obrigatório à obtenção de graduação em Medicina.

Aprovada em ____/____/2016

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. Ms. João Kennedy Teixeira Lima
Unidade Acadêmica de Ciências da Vida/CFP/UFCG
Orientador

Prof Dr Antônio Fernandes Filho
Unidade Acadêmica de Ciências da Vida/CFP/UFCG
Examinador

Prof^a. Ms Andreza Guedes Barbosa Ramos
Unidade Acadêmica de Ciências da Vida/CFP/UFCG
Examinadora

Prof^a Ms Emmanuelle Lira Cariry
Unidade Acadêmica de Ciências da Vida/CFP/UFCG
Examinadora Suplente

AGRADECIMENTOS

À Deus, por nos dar sabedoria para trilhar o melhor caminho, por nos edificar e nos dar força diante dos obstáculos.

Às nossas famílias, por nos apoiar e sempre estar presente em nossas vidas.

Ao orientador deste trabalho, Prof. Ms. João Kennedy Teixeira Lima, por sua dedicação e empenho em nos orientar.

À Prof^a Ms. Emmanuelle Lira Cariri, pela ajuda e generosidade

Aos nossos amigos e colegas, pelo carinho nos dado.

*O que é escrito sem esforço, em geral, é lido sem
prazer.*

Samuel Johnson

RESUMO

A Doença Renal Crônica (DRC) é um problema de saúde pública em vários países e representa uma das principais causas de morbimortalidade no mundo. Outro problema de relevância pública é o uso indiscriminado de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), especialmente pela população idosa, para o alívio da dor e da inflamação. Este trabalho tem como objetivo elucidar a relação entre o uso de AINEs e a sua repercussão em pacientes portadores de DRC. Quanto ao delineamento metodológico, foi realizada uma revisão bibliográfica do tipo integrativa. Adotaram-se, como fonte de pesquisa, os seguintes bancos de dados: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Scientific Electronic Library Online (SciELO) e Medical Plubished – service of the U.S National Library of Medicine (PubMed). Foram selecionados, para análise, apenas artigos publicados nos últimos dez anos. A maioria dos estudos demonstrou que os AINEs podem levar à progressão da DRC, a depender de algumas variáveis, como o tempo de exposição à medicação, o tipo específico de AINE utilizado e o estágio da DRC no qual o paciente se encontra. Diante da análise crítica dos resultados encontrados, conclui-se que deve haver educação em saúde quanto ao uso indiscriminado dessas medicações e, quando realmente necessário, os mesmos devem ser prescritos na menor dose eficaz, monitorizando-se a função renal.

Palavras-chave: Doença Renal Crônica. Anti-inflamatórios não esteroidais. Nefrotoxicidade.

ABSTRACT

Chronic Kidney Disease (CKD) is a public health problem in several countries and it depicts one of the main causes of morbidity and mortality in the world. Another problem of public relevance is the indiscriminate use of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs), particularly by the elderly population, to relief pain and inflammation. This paper objectifies elucidating the relation between the use of NSAIDs and its repercussion in CKD patients. In regards of the methodological design, it was made an integrative bibliographic review. As research source, it was used the following data banks: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Scientific Electronic Library Online (SciELO) and Medical Published – service of the U.S National Library of Medicine (PubMed). It was selected, for analysis, only articles published in the last ten years. The majority of them have demonstrated that NSAIDs can lead to CKD progression, depending of some variables, like the exposition time to the medication, the specific kind of NSAID utilized and the CKD stage in which the patient is. Given to the critical analysis of the found results, it is possible to conclude that it is needed health education on the indiscriminate use of these medications and, when necessary, they should be prescribed in the lowest effective dose, monitoring renal function.

Keywords: Chronic Kidney Disease. Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs. Nephrotoxicity.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	Etapas da revisão integrativa de literatura	23
Figura 2	O processo de revisão integrativa de literatura	26
Quadro 1	Classificação dos AINEs com base em sua estrutura química	19
Quadro 2	Classificação dos AINEs com base na inibição seletiva ou não das enzimas ciclo-oxigenases	19
Quadro 3	Categorização dos níveis de evidência científica	22
Quadro 4	Especificidades dos artigos selecionados de acordo com os autores, título, periódico, objetivo, tipo de pesquisa e nível de evidência	28
Quadro 5	Associação entre o uso de anti-inflamatórios não esteroidais e a Doença Renal Crônica	29

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 Estadiamento da Doença Renal Crônica

16

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AINEs	Anti-Inflamatórios Não Esteroidais
AR	Artrite Reumatoide
BRA	Bloqueadores do Receptor da Angiotensina
BVS	Biblioteca Virtual em Saúde
CKD-EPI	<i>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration</i>
COX	Enzimas Ciclo-Oxigenases
DRC	Doença Renal Crônica
DRT	Doença Renal Terminal
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
iECA	Inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina
KDOQI	<i>Kidney Disease Outcome Quality Initiative</i>
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
MDRD	<i>Modification of Diet in Renal Disease</i>
NKF	<i>National Kidney Foundation</i>
PG	Prostaglandina
PubMed	<i>Medical Published – Service of the U.S National Library of Medicine</i>
SciELO	<i>Scientific Electronic Library Online</i>
SNC	Sistema Nervoso Central
TFG	Taxa de Filtração Glomerular

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
2 OBJETIVOS	13
2.1 OBJETIVO GERAL	13
2.2 OBJETIVO ESPECÍFICO	13
3 REVISÃO DE LITERATURA	14
3.1 DOENÇA RENAL CRÔNICA	14
3.2 ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDAIIS	17
3.2.1 AINES X AÇÃO RENAL	19
3.3 PRÁTICA BASEADA EM EVIDÊNCIAS	20
4 MÉTODO	22
4.1 TIPO DE ESTUDO	22
4.2 CRITÉRIOS PARA REALIZAÇÃO DA REVISÃO INTEGRATIVA	22
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	26
5.1 ESPECIFICIDADES SOBRE OS ARTIGOS ANALISADOS	26
5.2 EVIDÊNCIAS ENCONTRADAS A RESPEITO DO USO DE AINES E A FUNÇÃO RENAL NOS ESTUDO ANALISADOS	28
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS	35
7 REFERÊNCIAS	36
8 APÊNDICES	39
9 ANEXOS	47

1 INTRODUÇÃO

A Doença Renal Crônica (DRC) é considerada um problema de saúde pública em diversos países, sendo observado um aumento em sua incidência e prevalência ao longo dos anos (GOOCH et al., 2007). Atualmente, esta é considerada como uma das principais causas de morbimortalidade em todo o mundo, podendo provocar um quadro de Doença Renal Terminal (DRT), sendo necessária a realização de uma terapia de substituição renal, a qual resulta em gastos elevados para o poder público.

O uso de alguns fármacos está associado ao desenvolvimento de DRC, dentre eles tem-se as drogas anti-inflamatórias não esteroidais (AINEs), frequentemente utilizadas pela população para alívio da dor e da inflamação. Estima-se que mais de 30 milhões de pessoas façam uso diário de AINEs e, em diversos países, estes são vendidos na forma de preparações orais sem a necessidade de prescrição médica. Além disso, o aumento da população idosa tende a elevar o consumo desses medicamentos, o que provoca maior potencial iatrogênico (CHANG et al., 2015; HULL et al., 2014).

Contudo, estudos epidemiológicos que relacionam a DRC progressiva e a DRT com o uso crônico de AINEs mostraram-se inconclusivos (GOOCH et al., 2007; CHANG et al., 2015). Diante disso, várias diretrizes clínicas consideram tal classe de medicamentos como nefrotóxica e recomendam que seu uso deva ser evitado em pacientes com função renal reduzida (NDERITU et al., 2013).

Todos os compartimentos renais são susceptíveis à lesão por diversos fatores, podendo desencadear as síndromes clínicas renais clássicas: injúria renal aguda, DRC e tubulopatias. Mediante esse contexto, torna-se imprescindível a identificação de grupos de risco e a retirada de elementos causadores da DRC progressiva. Ademais, as características fundamentais do agente agressor também desempenham um papel importante no desenvolvimento de nefrotoxicidade. Nesse sentido, a terapia prolongada com elevadas doses de AINEs aumenta o risco de lesão renal (PERAZELLA, 2009; HULL et al., 2014).

O tema do presente estudo foi escolhido em decorrência da alta prevalência de DRC e do elevado consumo de AINEs pela população, principalmente pelos idosos. Além disso, também se considerou que muitos profissionais de saúde prescrevem esses medicamentos sem a devida cautela e podem se defrontar com os efeitos iatrogênicos decorrentes desta prática.

Este estudo foi delineado na forma de uma revisão integrativa da literatura, baseada em artigos publicados nos últimos dez anos, cujo objetivo foi elucidar a relação entre o uso de

AINEs e a sua repercussão em pacientes portadores de DRC. Diante disso, buscou-se uma resposta para a seguinte pergunta: O uso de anti-inflamatórios não esteroidais causa declínio da função renal em portadores de Doença Renal Crônica?

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Elucidar a relação entre o uso de AINEs e a sua repercussão em pacientes portadores de DRC.

2.2 Objetivo Específico

Avaliar os fatores de risco que expõe os usuários de AINEs à progredirem ou iniciarem DRC.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Doença Renal Crônica

Os preceitos que regem a definição da DRC, tais como avaliação, classificação e estratificação de risco, foram propostos em 2002, por uma diretriz da *Kidney Disease Outcome Quality Initiative* (KDOQI), patrocinada pela *National Kidney Foundation* (NKF) (BASTOS; KIRSZTAJN, 2011).

Esta definição é baseada em três componentes: (1) um componente anatômico ou estrutural, que são marcadores de lesão renal; (2) um componente funcional, que está embasado na taxa de filtração glomerular (TFG); e (3) um componente temporal. A estimativa da TFG é a melhor avaliação do funcionamento renal dos indivíduos normais ou com algum nível de doença renal. O seu coeficiente varia de acordo com o sexo, a idade e a massa muscular corpórea de cada sujeito (BASTOS; BREGMAN; KIRSZTAJN, 2010).

Caracteriza-se como portador de DRC qualquer indivíduo que, independente da causa, apresente $TFG < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ ou $TFG > 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ associada a pelo menos um marcador de dano renal parenquimatoso presente há pelo menos três meses (BASTOS; KIRSZTAJN, 2011).

A DRC pode ser graduada em cinco estágios, de acordo com a estimativa da TFG (LEVEY et al., 2011). As fórmulas mais utilizadas são *Cockcroft-Gault, Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) e *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI) (BASTOS; BREGMAN; KIRSZTAJN, 2010).

A recomendação da KDOQI assegura que a DRC deve ser classificada em estágios baseados na TFG, conforme evidenciado na Tabela 1, a qual apresenta a proteinúria como marcador de lesão renal. Outros indicadores podem ser usados, tais como: hematúria glomerular; imagens ultrassonográficas anômalas, como rins policísticos e alterações histopatológicas observadas em biópsias renais (BASTOS; KIRSZTAJN, 2011).

Tabela 1 – Estadiamento da Doença Renal Crônica.

Estágios da DRC	Taxas de Filtração Glomerular (ml/min/1,73 m²)	Proteinúria
1	≥ 90	Presente
2	60 - 89	Presente
3 ^a	45 - 59	Presente ou ausente
3B	30 - 44	Presente ou ausente
4	15 - 29	Presente ou ausente
5	<15	Presente ou ausente

Fonte: Adaptado de BASTOS et al. (2011).

Entre as principais causas de DRC estão a Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), a glomerulonefrite crônica e o Diabetes Mellitus (DM), sendo este último responsável pela maioria dos casos, em virtude do aumento da incidência de DM tipo 2 na população (PERES et al., 2010).

Primeiramente, para iniciar a avaliação diagnóstica, é necessário realizar uma anamnese detalhada, relacionando os sintomas expostos pelo paciente, como hipertensão e anormalidades urinárias, observar a história familiar de DRC e a história patológica pregressa com ênfase nos medicamentos de uso contínuo que podem provocar lesões aos rins, como por exemplo, os AINEs (GOLDMAN; AUSIELLO, 2009).

Na investigação laboratorial, duas variáveis devem ser avaliadas, a TFG e o grau de albuminúria. A TFG pode ser estimada pela fórmula da MDRD, e o grau de albuminúria, de forma simples, pode ser aferido com a relação entre as concentrações de albumina e creatinina na primeira urina do dia, em três dias distintos (GOLDMAN; AUSIELLO, 2009).

Quanto ao diagnóstico por imagem, o exame ultrassonográfico dos rins faz parte da avaliação inicial para garantir que não haja obstrução ureteral ou anomalias vesicais. Há ainda, relações com o tamanho dos rins e algumas patologias, sendo rins pequenos sugestivos da presença de doenças glomerulares crônicas. Em alguns casos, a DRC cursa com rins de tamanho normal ou aumentado, como no DM e na amiloidose (GOLDMAN; AUSIELLO, 2009).

Por fim, deve ser realizado o exame microscópico da urina. A presença de cilindros e leucócitos sugere nefrite intersticial, devendo ser feita investigação quanto ao uso de drogas nefrotóxicas. E a presença de eritrócitos e cilindros hemáticos indica glomerulonefrite (GOLDMAN; AUSIELLO, 2009).

O tratamento pode ser dividido de acordo com os estágios da DRC, observando as particularidades da lesão renal e dos pacientes que são acometidos por cada estágio. O tratamento nos estágios 1 e 2 tem como principal objetivo a prevenção do declínio

progressivo da função renal e das doenças cardiovasculares. A terapêutica envolve o controle da HAS, o tratamento intensivo da doença de base e o monitoramento das alterações da albuminúria e da diminuição da TFG (GOLDMAN; AUSIELLO, 2009).

Os pacientes com proteinúria maior que 1,0 g/dia devem ser tratados preferencialmente com Inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina (iECA) ou, se apresentarem alguma intolerância à esta medicação, com Bloqueadores do Receptor da Angiotensina (BRA), almejando um nível pressórico menor que 125x75 mmHg.

Em pacientes que apresentam DRC com proteinúria menor que 1,0 g/dia, recomenda-se o tratamento com iECA ou BRA. Nesse caso, o nível pressórico recomendado é menor que 130x80 mmHg. Para pacientes hipertensos com DRC associada à doença da artéria renal, o tratamento deve ser semelhante ao dos pacientes hipertensos (BASTOS; BREGMAN; KIRSZTAJN, 2010). Utilizando os iECA e os BRA, é necessário associar à terapêutica a restrição de sal na dieta e a adição de diuréticos (GOLDMAN; AUSIELLO, 2009).

O tratamento nos estágios 3 e 4 é mais complicado, pois os pacientes são mais susceptíveis à nefrotoxicidade de várias drogas, necessitando de ajuste na dose, além de apresentarem complicações próprias da DRC, como hipertensão, hiperparatireoidismo secundário, acidose metabólica (GOLDMAN; AUSIELLO, 2009).

No estágio 4, de pré-diálise, o cuidado interdisciplinar possibilita, entre outros benefícios, um melhor preparo no âmbito psicológico do paciente, uma diminuição de internamentos, um melhor controle de comorbidades (como a HAS), ou um melhor controle de alterações da própria doença renal, como anemia ou distúrbios metabólicos (SANTOS et al., 2008).

De forma semelhante aos outros estágios já citados, também devem ser feitos controle pressórico, restrição de sal na dieta e uso de diuréticos, neste caso, com melhor indicação aos diuréticos de alça, pois são eficientes com menores TFG. O desenvolvimento de complicações da DRC, como anemia, hiperparatireoidismo e deposição de fosfato de cálcio requer modificações na dieta (GOLDMAN; AUSIELLO, 2009).

Os pacientes em estágio 5 de DRC devem ser preparados antecipadamente para a terapia de substituição renal (hemodiálise, diálise peritoneal ou transplante renal), com os seguintes pontos: vacinação contra o vírus da hepatite B; suporte psicológico ao paciente e aos seus familiares; apoio social, conversa e esclarecimento ao paciente e aos seus familiares quanto às modalidades de terapia renal substitutiva, para que o mesmo possa escolher (BASTOS; BREGMAN; KIRSZTAJN, 2010).

3.2 Anti-Inflamatórios Não-Esteroidais

Os AINEs representam um grupo quimicamente heterogêneo de ácidos orgânicos que compartilham ações terapêuticas e efeitos adversos semelhantes. Atuam como anti-inflamatórios, antipiréticos e analgésicos, com exceção para o Paracetamol, que possui efeito antipirético e analgésico, mas é desprovido de atividade anti-inflamatória. Quando usados como analgésicos, estes fármacos são eficazes contra dores de baixa a moderada intensidade (BRUTON et al., 2008).

São atuações dos AINEs:

- Efeito anti-inflamatório: ocorre através da diminuição da prostaglandina E2 e da prostaciclina, a qual reduz a vasodilatação, causando diminuição do edema tecidual.
- Efeito analgésico: com a diminuição na produção de prostaglandinas, ocorre uma menor sensibilização das terminações nervosas nociceptivas aos mediadores inflamatórios.
- Efeito antipirético: ação ocorre no Sistema Nervoso Central (SNC), onde impedem que a interleucina-1 provoque a liberação de prostaglandinas, as quais causam elevação do ponto de ajuste hipotalâmico para o controle da temperatura, ou seja, a febre (RANG et al., 2011).

São medicamentos utilizados em doenças como osteoartrite, Artrite Reumatóide (AR), dismenorreia, trombose, gota, espondilite anquilosante, entre outras (HARIRFOROOSH; ASGHAR; JAMALI, 2013).

Os AINEs podem ser categorizados de maneiras diferentes, com base na estrutura química (Quadro 1) e na inibição seletiva ou não das enzimas ciclo-oxigenases (COX), (Quadro 2).

Quadro 1 - Classificação dos AINEs com base em sua estrutura química.

Grupo	Exemplos
Salicilatos	Ácido acetilsalicílico, Sulfassalazina
Derivados do ácido propiônico	Ibuprofeno, Naproxeno, Cetoprofeno, Flurbiprofeno, Fenoprofeno, Oxaprozin
Ácido piranocarboxílico	Etodolaco
Ácido heterolaril-acético	Tolmetina, Diclofenaco, Ceterolaco
Alcanos	Nabumetona
Ácidos indolacético e indene-acético	Indometacina, Sulindaco, Etodolaco
Oxicans	Piroxicam, Meloxicam
Pirrol-Pirrol	Ceterolaco
Fenamatos	Ácido mefenâmico, Ácido meclofenâmico
COXIBs	Rofecoxibe, Celecoxibe, Valdecoxibe, Parecoxibe, Etoricoxibe, Lumarcoxibe

Fonte: Elaborado pelos autores. Adaptado de Harirforoosh; Asghar; Jamali (2013).

Quadro 2 – Classificação dos AINEs com base na inibição seletiva ou não das enzimas ciclo-oxigenases (COX).

AINEs não seletivos (COX-1 e 2) - Tradicionais / Convencionais	AINEs seletivos (COX-2) - COXIBs
Aspirina	Rofecoxibe (Vioxx®)
Acetaminofeno	Valdecoxibe (Bextra®)
Indometacina (Indocid®)	Parecoxibe
Ibuprofeno (Motrin®, Dalsy®)	Celocoxibe (Celebra®)
Naproxeno (Naprosin®)	Etorilcoxibe (Arcoxia®)
Sulindac (Clinorol®)	Lumiracoxibe (Prexige®)
Diclofenaco (Voltaren®)	
Piroxicam (Feldene®)	
β-Piroxicam (Cicladol®)	
Meloxicam (Movatec®)	
Cetoprofeno (Profenid®)	

Fonte: Elaborado pelos autores. Adaptado de Batlouni (2009).

Em 1971, foi descrito o mecanismo de ação dos AINEs, comprovando-se que esses fármacos causam inibição das prostaglandinas e da biossíntese de prostanóides por enzimas COX (HARIRFOROOSH; ASGHAR; JAMALI, 2013).

Sempre que acontece uma lesão celular, ocorre liberação de substâncias conhecidas como prostaglandinas (PGs), as quais provocam uma intensa reação inflamatória (BRUTON et al., 2008). O início do processo inflamatório se dá através da ativação da enzima fosfolipase A2, que ocorre como resposta a estímulos. Esta enzima hidrolisa os fosfolípidios das membranas, liberando ácido araquidônico no citoplasma, o qual serve como substrato para duas vias enzimáticas: lipo-oxigenase e ciclo-oxigenase (COX) (BATLOUNI, 2009). As PGs são derivadas do ácido araquidônico através da via da COX (HARIRFOROOSH; ASGHAR; JAMALI, 2013). As PGs estimulam a produção de diversos prostanóides, incluindo diversas prostaglandinas PGD2, PDI2, PGE2, PGF2 e tromboxano A2. Pela via da lipo-oxigenase, são formados leucotrienos, lipoxinas, entre outros mediadores inflamatórios (BATLOUNI, 2009).

Há duas formas de COX, a COX-1 e a COX-2. A primeira é encontrada em tecidos e em células normais dos seres humanos, sendo importante para a manutenção da fisiologia de alguns tecidos, como por exemplo: controle do fluxo sanguíneo renal, proteção da mucosa gástrica, respostas autoimunes, função pulmonar e função do SNC. A COX-2 é produzida após estímulos inflamatórios, mas também é expressa em células endoteliais vasculares normais, no rim e no cérebro (BATLOUNI, 2009). A COX-1 é a isoforma expressa de maneira dominante e constitutiva nas células do epitélio gastrointestinal, representando a principal fonte de PGs receptoras (BRUTON et al., 2008).

Os AINEs inibem tanto a via da COX-1 quanto a via da COX-2. Acredita-se que a ação destes fármacos seja relacionada à inibição da COX-2, enquanto os efeitos indesejáveis resultem do efeito sobre a COX-1 (RANG et al., 2011). Estes medicamentos não possuem ação sobre as vias da lipo-oxigenase e sobre o metabolismo do ácido araquidônico (BRUTON et al., 2008).

3.2.1 AINEs x Ação Renal

A maioria dos efeitos colaterais dos AINEs está associada a processos inflamatórios, uma condição que, ironicamente, deveria ser a função a ser revertida (HARIRFOROOSH; ASGHAR; JAMALI, 2013). Os efeitos colaterais indesejáveis têm prevalência alta, provavelmente devido ao fato que os AINEs são usados, principalmente, por uma população mais idosa e por períodos de tempo prolongados (RANG et al., 2011).

Doses terapêuticas em indivíduos saudáveis têm risco mínimo de causar algum dano renal, mas, em pacientes suscetíveis, podem causar um quadro de injúria renal aguda que é revertido com a suspensão da terapia. A lesão renal causada pelos AINEs ocorre devido a uma inibição da biossíntese dos prostanóides (PGE₂, PGI₂, prostaciclina), que são responsáveis pela manutenção do fluxo sanguíneo renal (RANG et al., 2011).

A inibição da enzima diminui a ação de prostaglandinas vasodilatadoras da arteríola aferente do glomérulo renal, provocando uma redução da pressão de perfusão glomerular (BATLOUNI, 2009). O risco é maior em idosos, recém-nascidos e em indivíduos com doenças cardíacas, hepáticas, renais ou com hipovolemia. O consumo crônico de AINEs pode causar a nefropatia analgésica, a qual se caracteriza por uma nefrite crônica e necrose da papila renal (RANG et al., 2011).

As diferentes formas da doença renal parenquimatosa podem progredir para DRC e, dentre elas, a nefrite túbulo-intersticial crônica está frequentemente associada à lesão renal pelos AINEs (PERAZELLA, 2009).

3.3 Prática Baseada em Evidências

A prática baseada em evidências consiste no emprego da melhor evidência científica disponível para guiar a tomada de decisões sobre a assistência a um paciente (GUIMARÃES, 2009). Dessa forma, funciona como um elo entre a informação científica e sua aplicação na prática clínica assistencial (PEDROLO et al., 2009).

A prática baseada em evidências emprega provas científicas atuais, com validade interna e externa, de modo a aplicar seus desfechos na prática clínica (EL DIB, 2007). Essa prática envolve a conversão da necessidade de uma informação em uma pergunta, a procura de evidências para responder a esse questionamento, a análise crítica das informações científicas encontradas, a interligação da avaliação crítica com a competência clínica do profissional e com as circunstâncias do paciente, e a análise da efetividade e eficiência em executar os passos para uma boa prática baseada em evidências (GUIMARÃES, 2009).

De acordo com El Dib (2007), as evidências científicas podem ser classificadas em cinco níveis, conforme ilustrado no Quadro 3.

Quadro 3 - Categorização dos níveis de evidência científica.

Nível de Evidência	Descrição
Nível I	Revisões sistemáticas com ou sem metanálises
Nível II	Grandes ensaios clínicos (com mais de 1.000 pacientes)
Nível III	Ensaio clínico com menos de 1.000 pacientes
Nível IV	Estudos de coorte
Nível V	Estudos de caso-controle
Nível VI	Série de casos
Nível VII	Relato de caso
Nível VIII	Opiniões de especialistas, pesquisas com animais e pesquisas <i>in vitro</i>

Fonte: Elaborado pelos autores. Adaptado de El Dib (2007).

Esta revisão integrativa foi realizada com artigos: com grande quantidade de espaço amostral, níveis de evidências elevados, de revistas científicas internacionais, dos últimos seis anos. Assim, este trabalho apresenta-se como uma fonte de estudo confiável acerca do tema escolhido.

4 MÉTODO

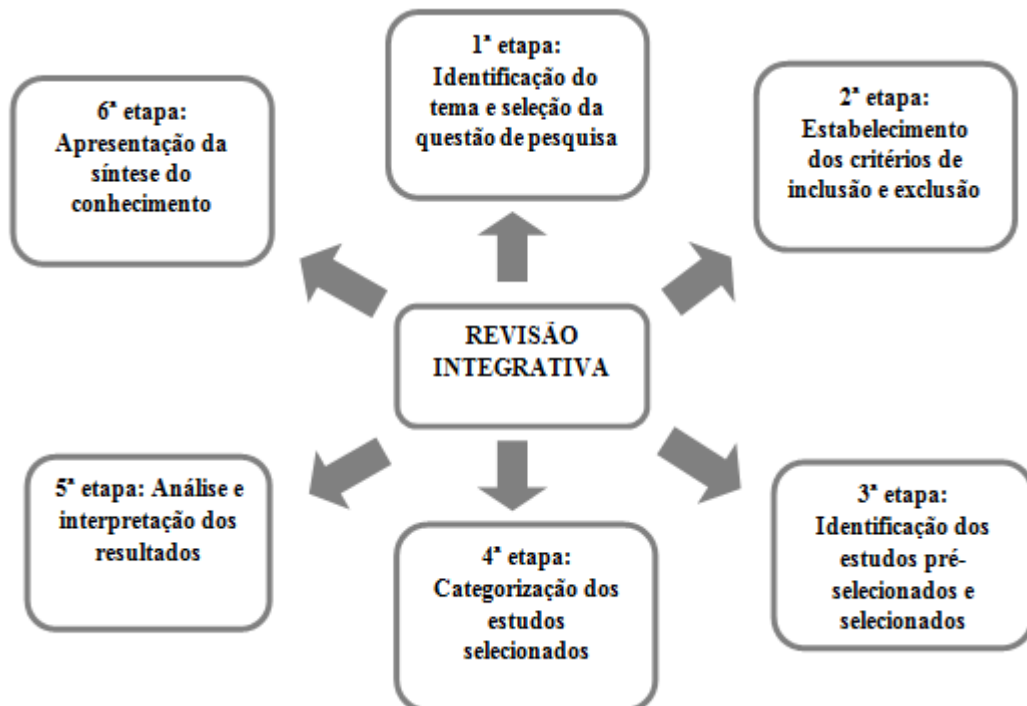
4.1 Tipo de estudo

Para a realização do presente estudo, os autores optaram por realizar uma revisão sistemática da literatura do tipo integrativa, por ser este um método específico que permite a síntese de dados de vários estudos publicados anteriormente, de maneira a integrá-los e gerar novos conhecimentos acerca de um determinado tema (BOTELHO; CUNHA; MACEDO, 2011).

4.2 Critérios para a realização da revisão integrativa

Para a construção da revisão integrativa de literatura é necessário seguir seis etapas, conforme apresentado na Figura 1. Sem métodos ordenados específicos para realizar uma revisão integrativa, o risco de viés sistemático aumenta exponencialmente (WHITTEMORE; KNAFL, 2005).

Figura 1 – Etapas da revisão integrativa de literatura



Fonte: Elaborado pelos autores. Adaptado de Botelho, Cunha e Macedo (2011).

1ª etapa: Identificação do tema e seleção da questão de pesquisa

A primeira etapa da revisão integrativa consiste na definição do problema a ser estudado e na formulação da pergunta norteadora da pesquisa (MENDES; SILVEIRA; GALVÃO, 2008).

Dessa forma, o problema explorado nesta revisão integrativa foi a Doença Renal Crônica, sendo definida a seguinte questão-problema: O uso de anti-inflamatórios não esteroidais causa declínio da função renal em portadores de Doença Renal Crônica?

2ª etapa: Estabelecimento dos critérios de inclusão e exclusão

Após a escolha do problema e a formulação da pergunta norteadora, iniciou-se a busca nas bases de dados, a fim de se avaliar criticamente os estudos selecionados e identificar aqueles que serão incluídos na revisão (MENDES; SILVEIRA; GALVÃO, 2008).

A pesquisa foi realizada nos bancos de dados da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS): Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) e na base de dados internacional *Medical Published – Service of the U.S National Library of Medicine* (PubMed). Os descritores utilizados foram: Doença Renal Crônica, anti-inflamatórios não esteroidais, *Chronic Kidney Disease*, *CKD*, *non steroidal anti-inflammatory*, *NSAIDs*.

Os critérios usados na inclusão dos artigos foram: publicações feitas nos últimos dez anos, com resumos e textos completos disponíveis nos bancos de dados utilizados, e que se referissem ao uso de AINEs nos pacientes com DRC. Os métodos dos artigos incluídos foram metanálises, estudos multicêntricos, ensaios clínicos controlados randomizados, estudos de coorte, revisões sistemáticas com metanálise e estudos observacionais.

No LILACS, foram utilizados os descritores “Doença Renal Crônica” AND “anti-inflamatórios não esteroidais”, tendo sido encontrados 30 artigos e selecionados 8 desses. Em uma segunda busca, usando os descritores “Insuficiência Renal” AND “AINEs”, foram encontrados 3 artigos, porém nenhum foi selecionado. Na base de dados SciELO, utilizou-se o decritor “*Chronic Kidney Disease*”, sendo encontrados 48 artigos, dos quais apenas 1 foi selecionado. Na base internacional PubMed, a busca foi realizada pelos descritores “*Chronic Kidney Disease*” AND “*NSAIDs*”, sendo encontrados 111 artigos, e selecionado apenas 5.

Em uma segunda busca, com os descritores “*Chronic Kidney Disease*” AND “*non steroidal ant-inflammatory*”, foram obtidos 45 artigos, selecionando-se 2 deles..

3ª etapa: Identificação dos estudos pré-selecionados e selecionados

Após a realização da 2ª etapa, avaliou-se os títulos de cada artigo e seus respectivos resumos e palavras-chave, sendo pré-selecionados 7 artigos no PubMed, 8 no LILACS e 1 no SciELO. Com a leitura minuciosa de cada publicação, foram selecionados 6 artigos, sendo 2 pertencentes ao PubMed, 4 ao LILACS e nenhum ao SciELO.

4ª etapa: Categorização dos artigos selecionados

A quarta etapa tem como objetivo sintetizar e registrar as informações dos artigos selecionados nas etapas anteriores (BOTELHO; CUNHA; MACEDO, 2011). Para a sua realização, foi utilizado um instrumento validado por Ursi (2005), o qual permite avaliar separadamente cada artigo, possibilitando a extração de informações de cada um e sua respectiva sumarização. Nesse instrumento, os estudos são categorizados com as seguintes informações: identificação do artigo, características metodológicas, avaliação do rigor metodológico, das intervenções mensuradas e dos resultados encontrados (ANEXOS).

Para a síntese dos artigos selecionados, foi confeccionado um quadro sinóptico (APÊNDICES) contendo as seguintes informações de cada artigo: nome da pesquisa; autores; tipo de publicação/ano/periódico; detalhamento metodológico; detalhamento amostral; intervenção estudada; resultados; recomendações/conclusões.

5ª etapa: Análise e interpretação dos resultados

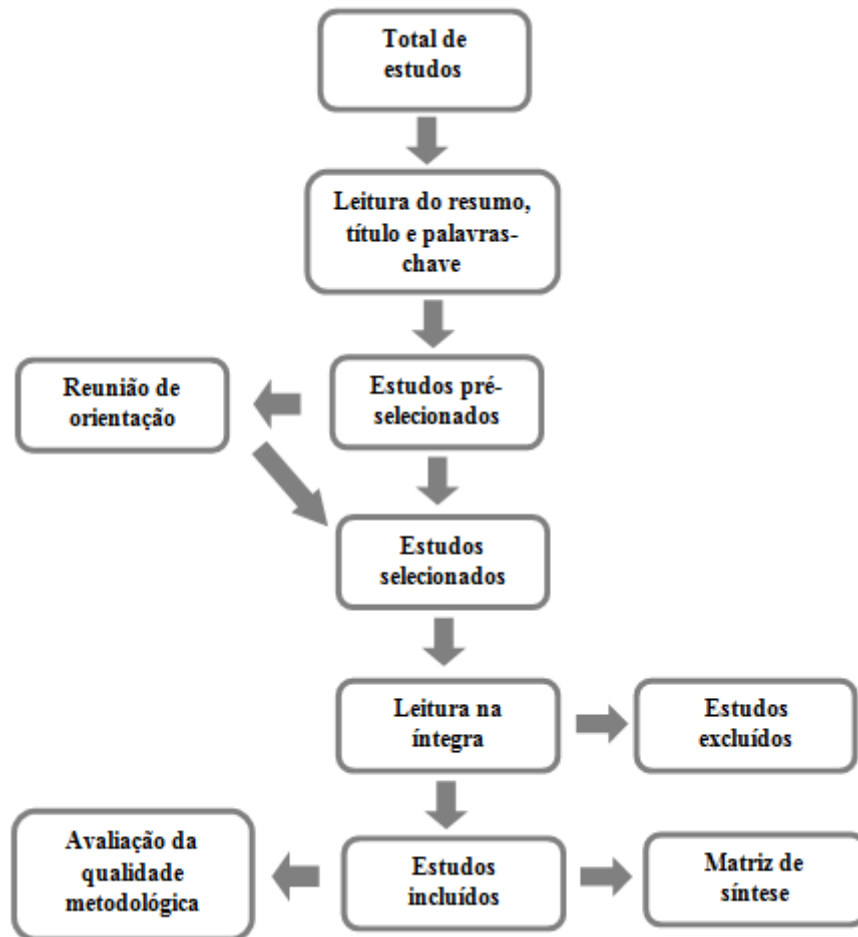
Nesta etapa, os autores analisaram e interpretaram os dados de cada artigo, os quais já haviam sido categorizados no quadro sinóptico na etapa anterior. De acordo com a avaliação crítica de cada publicação selecionada para a pesquisa, foram realizadas implicações e conclusões na presente revisão integrativa.

6ª etapa: Apresentação da síntese do conhecimento

Esta etapa consiste na confecção do documento que apresenta o relato de todas as fases percorridas pelos autores na elaboração da pesquisa (BOTELHO; CUNHA; MACEDO, 2011). Nesse sentido, são feitas conclusões acerca da temática abordada baseadas nas evidências encontradas nos estudos selecionados.

A Figura 2 mostra a sequência que deve ser seguida na construção de uma revisão integrativa de literatura.

Figura 2 – O processo de revisão integrativa de literatura



Fonte: Elaborado pelos autores. Adaptado de Botelho, Cunha e Macedo (2011).

5 RESULTADOS E DISCUSSÕES

5.1 Especificidades sobre os artigos analisados

O Quadro 4 foi construído a fim de elencar os artigos selecionados de acordo com os autores, títulos, idioma, nome do periódico, objetivo, tipo de estudo e nível de evidência.

Todos os artigos selecionados foram escritos no idioma inglês. Levando em consideração a data de publicação, um artigo foi publicado em 2015, dois em 2014, dois em 2013 e um em 2010.

Cada artigo utilizado foi publicado em um periódico diferente: *PLoS ONE*, *BMJ Open*, *Nephrology*, *Family practice*, *Annals of the Rheumatic Diseases* e *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. O número de indivíduos utilizados nas amostras dos artigos variou de 4.101 até 200.000 pessoas.

Os métodos dos artigos utilizados foram: caso controle (nível de evidência IV), estudo de coorte (nível de evidência IV), estudo transversal (nível de evidência IV) e revisão sistemática com metanálise (nível de evidência I).

Quadro 4 - Especificidades sobre os artigos analisados, de acordo com os autores, título, periódico, objetivo, tipo de pesquisa e nível de evidência.

N	Autores, ano	Títulos / periódico	Objetivo	Tipos de estudo/ nível de evidência
1	INGRASCIO TT et al., 2015	Association of Individual Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs and Chronic Kidney Disease: A Population-Based Case Control Study / PlosOne	Avaliar a associação entre o uso de AINEs individuais e o risco de DRC em uma população geral do Sul da Itália.	Caso Controle /IV
2	NDERITU et al., 2014	Analgesia dose prescribing and estimated glomerular filtration rate decline: a general practice data base link age cohort study / BMJ Open	Quantificar os efeitos a curto prazo do uso de AINES, aspirina e paracetamol em relação ao declínio da TGF na população em geral.	Estudo de Coorte / IV
3	PAN et al., 2014	Status of non-steroidal anti-inflammatory drugs use and its association with chronic kidney disease: A cross-sectional survey in China / Nephrology	Investigar o status do uso de AINEs na China e a associação entre a ingestão de AINEs e a presença de DRC.	Estudo Transversal / V
4	NDERITU et al., 2013	Non-steroidal anti-inflammatory drugs and chronic kidney disease progression: a systematic review / Family Practice	Avaliar a associação entre o uso crônico de AINE e progressão da DRC.	Revisão Sistemática com Metanálise / I
5	MÖLLER et al., 2013	Chronic NSAID use and long-term decline of renal function in a prospective rheumatoid arthritis cohort study / Annals of the Rheumatic Diseases	Quantificar o declínio da função renal com base em um registro prospectivo de avaliações da estimativa da TFG em relação à prescrição concomitante de AINEs e outros fatores de risco renais.	Estudo de Coorte / IV
6	KUO et al., 2010	Analgesic use and the risk for progression of chronic kidney disease. / Pharmacoeconomics and drug safety	Esclarecer o risco renal do uso de analgésicos em pacientes com DRC.	Estudo de Coorte / IV

Fonte: Elaborado pelos autores. PubMed, LILACS, 2005-2015.

5.2 Evidências encontradas a respeito do uso de AINEs e a função renal nos estudos analisados

Para orientar a avaliação crítica de cada artigo analisado na pesquisa, foi elaborado o Quadro 5, o qual sintetiza os desfechos de cada artigo, de maneira a responder a pergunta norteadora desta revisão integrativa: "O uso de anti-inflamatórios não esteroidais causa declínio da função renal em portadores de Doença Renal Crônica?"

Quadro 5 - Associação entre o uso de anti-inflamatórios não esteroidais e a Doença Renal Crônica.

N	Artigo, Ano	Associação entre o uso de AINEs e DRC
1	INGRASCIOTTA et al., 2015	Existe um risco diferencial de dano crônico renal de acordo com cada tipo de AINE. Exposição de longo prazo a AINEs de meia-vida mais longa, como os Oxicans, está associada a um aumento no risco de DRC. Da mesma maneira, a utilização de curto prazo de Ceterolaco também está associada a um aumento no risco de DRC, provavelmente atuando como um gatilho de deterioração da função renal em pacientes com DRC subclínica
2	NDERITU et al., 2014	O uso de AINEs, aspirina e paracetamol não foi significativamente associado com aumento do risco de declínio da TFG em pacientes com função renal preservada ou com TFG levemente reduzida ou com DRC estágios 3 a 5
3	PAN et al., 2014	O uso prolongado de AINEs (mais que 48 meses) foi associado com a presença de DRC
4	NDERITU et al., 2013	O uso em doses regulares dos AINEs não foi associado com progressão acelerada da DRC. No entanto, o uso de AINEs em altas doses pode aumentar significativamente o risco de declínio acelerado da função renal em 26% dos usuários
5	MÖLLER et al., 2013	A evolução da TGF diferiu significativamente apenas nos pacientes com TGF abaixo de 30 ml/min/1,73 m ² . O declínio da função renal neste estudo ocorreu apenas em pacientes com DRC estágios 4 e 5
6	KUO et al., 2010	A exposição a Acetaminofeno, Aspirina e AINEs não-seletivos está associada com a progressão da DRC de maneira dependente da dose. Há também risco potencial de progressão da DRC com o uso de inibidores da COX-2, em especial Rofecoxib

Fonte: Elaborado pelos autores. PubMed; LILACS, 2005-2015.

Em Ingrasciotta et al. (2015), foi realizado um estudo de caso controle, no qual as informações foram extraídas do banco de dados Arianna, um banco de dados da Unidade de Saúde Local Caserta do Sul da Itália. Foram incluídos 158.510 nessa pesquisa. Trata-se de um estudo observacional, retrospectivo e não intervencionista, realizado no período de 2006 até 2011. Foram incluídos os pacientes que tiveram o diagnóstico de DRC entre 1º de janeiro de 2006 e 31 de dezembro de 2011, tendo totalizado 1.989 pacientes. Desses, mais de 75% tinham mais de 65 anos de idade. Os casos foram pareados por idade, sexo e a data do diagnóstico com um grupo controle de 7.956 indivíduos, quatro vezes o número da amostra estudada.

A exposição aos AINEs foi avaliada em três períodos diferentes de observação: 90, 180 e 365 dias antes da data do diagnóstico de DRC. Os pacientes que receberam pelo menos uma prescrição de AINE na primeira janela de tempo, ou seja, 90 dias antes da data do diagnóstico de DRC, foram definidos como "usuários atuais" e foram investigados mais detalhadamente. Para explorar o efeito da duração do uso de AINE sobre a função renal, a exposição cumulativa a esses medicamentos foi categorizada em três classes: uso por 90 dias ou menos, uso entre 91 e 180 dias e uso por mais de 180 dias (1).

Um aumento significativamente estatístico no risco de DRC foi observado nos usuários atuais de Oxycans (OR:1.74; IC 95% 1.20–2.54; p: 0.004). A associação entre a exposição a Meloxicam, Piroxicam ou Cetorolaco não foi significativamente alterada pela presença de comorbidades como hipertensão ou diabetes (1).

Neste estudo, o risco de desenvolver DRC foi de quase 70% entre os usuários atuais de Oxycans. Este aumento do risco foi mais acentuado para Meloxicam e Piroxicam, e o risco foi maior nos usuários de longo prazo dessas medicações. Este estudo demonstra também que há aumento do risco de DRC nos usuários de curto prazo de Cetorolaco. O estudo conclui que o risco de desenvolver DRC varia de acordo com cada AINE, individualmente (1).

Nderitu et al. (2014) realizaram um estudo de coorte, tendo sido selecionada uma amostra inicial de 23.028 pacientes. Os critérios de inclusão foram pacientes com 40 anos ou mais, com no mínimo duas medidas de TFG com um intervalo de 90 dias entre cada medida, de 1º de janeiro de 2009 a 31 de dezembro de 2010, de modo que restaram 4.145 indivíduos para o estudo. A idade média dos pacientes foi de 66 anos (desvio-padrão de 12 anos), e 54,6% eram mulheres. A TFG foi estimada pela fórmula MDRD, e o declínio da TFG foi definido como uma redução maior ou igual a 5 ml/min/1,73m² por ano.

A prevalência de DM foi de 26,4% e a de doença cardiovascular foi de 69%, cuja maioria (55%) tinha HAS. Gênero, DM e declínio da TFG não diferiram significativamente entre os usuários e não usuários de AINEs. Doença cardiovascular, DM e prescrição de drogas inibidoras do sistema renina-angiotensina-aldosterona foram significativamente maiores nos usuários de Aspirina do que nos não usuários. As comorbidades e a taxa de declínio da TFG também não diferiu significativamente entre os usuários e não usuários de paracetamol (2).

Doses normais ou elevadas de AINEs não apresentaram associação significativa com o decréscimo da TFG em pacientes sem DRC ou naqueles com TFG levemente reduzida ou naqueles com DRC estágios 3-5 (2). Apesar desses resultados, Nderitu et al. (2014) orientam que os AINEs devem ser usados com cautela, na menor dose eficaz, juntamente com a monitorização da função renal anualmente.

Em Pan et al. (2014), 50.550 pessoas de 13 províncias da China foram selecionadas para estudo. Dessas, 47.204 completaram a pesquisa. O estudo foi realizado entre setembro de 2009 e setembro de 2010, em centros de imagem, postos de saúde locais e em clínicas comunitárias. Os participantes completaram um questionário sociodemográfico, e foram coletadas amostras de urina e de sangue dos mesmos.

Os pacientes foram questionados sobre o uso indiscriminado de AINEs, incluindo APC (Aspirina, Fenacetina e Cafeína), Somidon (Fenacetina e Cafeína) e Ibuprofeno (3).

Os pacientes foram considerados como tendo albuminúria quando a relação albumina-creatinina urinária foi maior ou igual a 30 mg/g. A TFG foi calculada com a equação CKD (3).

Dos 47.204 indivíduos que completaram a pesquisa, 1.129 relataram uso regular de AINEs. Comparando com o grupo controle, os usuários de AINEs tinham níveis mais baixos de educação e renda e tiveram maior porcentagem de residentes de zonas rurais (3).

Após regular para idade e sexo, o uso constante de AINEs foi relacionado com TFG < 60 ml/min/1,73 m² e albuminúria com OR de 1,51 (I.C. 95% 1,13-2,02) e 1,31 (I.C. 95% 1,07-1,59), respectivamente. Todavia, ajustando outras variáveis, o OR é atenuado, de maneira que não há associação significativa entre uso regular de AINEs e dano renal (3).

Quando usados controles pareados para idade e sexo, o OR de TFG < 60 ml/min/1,73 m² foi de 0,99 (I.C. 95% 0,51-1,96) para aqueles que tomaram AINEs por 2 a 11,9 meses; 1,14 (I.C. 95% 0,54-2,44) para aqueles que tomaram AINEs por 12 a 47,9 meses e 2,36 (I.C.

95% 1,28-4,37) para aqueles que tomaram AINEs por 48 meses ou mais. Não foi vista associação entre a duração do uso de AINEs e albuminúria (3).

Pan et al. (2014) concluem que a utilização de AINEs por 48 meses ou mais foi relacionada com risco de declínio da TFG. Portanto, torna-se necessário regular o mercado e educar a população quanto ao uso destes medicamentos.

Nderitu et al. (2013) realizaram uma revisão sistemática da literatura com metanálise, utilizando estudos finalizados até 30 de setembro de 2011, sem restrições de linguagem ou data de publicação. As buscas foram limitadas a estudos em humanos, com os participantes tendo 45 anos ou mais.

Na análise, foram incluídos estudos com duração de seis meses ou mais e com no mínimo 50 participantes, de ambos os sexos, em que pelo menos alguns dos participantes do estudo tenham idade de 45 anos ou mais, com moderada a grave DRC (equivalente aos estágios 3-5 da classificação de DRC). Foram avaliados os AINEs seletivos e não seletivos apenas administrados por via oral, incluindo a Aspirina. Os estudos incluídos foram os que tinham grupos de usuários regulares e não-regulares de AINEs, os que relataram risco à progressão da DRC ou o risco de desenvolver DRC moderada a grave (4).

A metanálise utilizou como medida da função renal a TFG calculada pela fórmula do MDRD ou pela equação de Cockcroft-Gault. (4).

Os estudos excluídos foram os que tinham apenas homens ou mulheres, os que continham participantes com estágios 1-2 de DRC, estudos em que todos os participantes tinham idade menor que 45 anos, estudos com Fenacetina ou com pacientes em DRT, exigindo a terapia de substituição renal como desfecho (4).

A revisão sistemática mostrou que o uso de dose regular de AINE não foi associado com a progressão acelerada da DRC. No entanto, o uso de AINEs em altas doses pode aumentar significativamente o risco de declínio acelerado da função renal em 26% dos usuários. Dentro desta revisão sistemática, não há nenhuma evidência conclusiva se o uso de AINEs está associado a um risco aumentado de desenvolver DRC moderada a grave (4).

Como não há uma definição clara sobre o risco do uso de AINEs em altas doses, e o fato de que eles têm outros efeitos nocivos sobre a função renal, tais como lesão renal aguda, os mesmos devem sempre ser usados com cautela e administrados na dose mínima eficaz. Além disso, uma vigilância anual deve ser realizada em pacientes com DRC em uso continuado de AINEs (4).

Möller et al. (2013) realizaram um estudo de coorte longitudinal, no qual foi selecionado um total de 4.101 pacientes com AR, de acordo com os critérios de 1987 para o diagnóstico da doença e que tinham pelo menos duas avaliações da função renal. O estudo foi realizado no período de 1996 a 2007, e o tempo de seguimento de cada paciente foi de 3,2 anos. Segundo o artigo, a amostra que foi pesquisada corresponde a 9% da população suíça com AR.

A medida da TFG foi inicialmente estimada pela fórmula de Cockcroft–Gault e modificada com o decorrer do estudo para as fórmulas da MDRD e do CKD-EPI. Um importante declínio da função renal ocorreu quando a TFG diminuiu cerca de mais de 30%. Os usuários de AINEs tiveram pelo menos um registro de uso durante o acompanhamento. O Acetaminofeno e outros analgésicos não opioides foram abordados como uma categoria separada de exposição à droga (5).

Foram considerados idade, sexo, presença de doença renal, hipertensão e diabetes como fatores de confusão. Os estágios da função renal foram categorizados de acordo com a TFG (estágios de 1-5 de DRC) e com as definições do KDOQI. Além disso, a TFG maior que 130 mL/min foi considerada como taxa de hiperfiltração (5).

De acordo com a história de exposição ou não aos AINEs, definiu-se “usuários de AINEs” e “AINEs ingênuos”. Usuários de AINEs apresentaram pelo menos um registro de uso de AINEs durante o seguimento. A exposição aos AINEs foi alternativamente conhecida com base na frequência de uso que foi relatada no banco de dados (em > 50%, > 80% ou > 90% das visitas) (5).

No desfecho do estudo, obteve-se que, na população em geral, a TFG diminuiu 0,83% (I.C. 95% 1,0-0,57) ml/min por ano. Em usuários de AINEs, a TFG diminuiu com inclinação semelhante a da curva dos “AINEs ingênuos”. Os preditores negativos do estudo foram: idade, hiperfiltração na linha de base, hipertensão, doença renal e cardíaca. Em contrapartida, o sexo feminino, maior índice de massa corpórea e uso de antagonistas do Fator de Necrose Tumoral- α (TNF- α) tiveram efeitos positivos significativos. Não foi observada nenhuma modificação sobre a TFG em pacientes com uso de AINEs e DRC estágios 1 a 3. Em contrapartida, indivíduos com TFG menor que 30 ml/min/1,73 m², ou seja, estágios 4 ou 5, o declínio da TFG foi significativamente mais rápido quando havia a presença de terapia com AINEs (5).

Na conclusão do artigo, o agravamento da função renal ocorreu apenas em pacientes com DRC estágios 4 ou 5. Embora houvesse limites de dados, foi proposta uma TFG menor que 30

ml/min/1,73 m² como um limite para contra-indicação de AINEs, pois poderia levar a uma situação de risco de lesão renal. No restante dos pacientes com AR, foram achados dados da função renal tranquilizadores, apesar do uso em logo prazo. Entretanto, sempre que os AINEs forem utilizados para o benefício dos pacientes com uma TFG maior ou igual a 30 ml/min/1,73 m², a vigilância quanto à função renal deve ser obrigatória (5).

Kuo et al. (2010) realizaram um estudo de coorte usando um banco de dados de amostragem aleatória de inscritos no Seguro Nacional de Saúde, em Taiwan. Foram selecionados os pacientes com DRC recém-diagnosticados durante os anos de 1997 a 2006. Os critérios de exclusão foram: estudos que não contivessem idade e gênero dos pacientes e estrangeiros, de modo que a amostra estudada foi de 19.163 pacientes.

Identificaram-se os pacientes com DRC mediante a relação ao gênero, idade e presença ou ausência de comorbidades. Os indivíduos foram divididos em alto e baixo grau de exposição aos AINEs, de acordo com a dose diária. A associação entre o uso de analgésicos e o risco de progressão para DRT foi avaliada (6).

Entre os pacientes selecionados para o estudo, 677 indivíduos desenvolveram DRT necessitando de terapia de substituição renal. Os pacientes com DRC que evoluíram para DRT eram mais velhos, tinham maior prevalência de DM, hipertensão e doença vascular aterosclerótica, além de maior registro de uso de analgésicos (6).

Os pacientes com DRC utilizando Paracetamol, Aspirina, inibidores da COX-2 e outros AINEs tinham risco aumentado de progressão para DRT com OR variáveis de 2,92 (I.C 95% 2,47-3,45), 1,96 (I.C 95% 1,62-2,36), 1,54 (I.C 95% 1,08-2,20) e 1,56 (I.C 95% 1,32-1,85), respectivamente (6).

Em conclusão, os dados do presente estudo sugerem que a exposição à Acetaminofeno, à Aspirina e aos AINEs não seletivos é associada com a progressão da doença renal em DRT de uma maneira dependente da dose, com risco aumentado para os inibidores COX-2, especialmente o Rofecoxib. Devido ao uso cotidiano de analgésicos, os resultados têm relevância para a saúde pública, pois um pequeno aumento do risco poderia ter um impacto significativo sobre a epidemia de doença renal. Os analgésicos devem, então, ser utilizados com precaução em pacientes com DRC (6).

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A DRC é apontada como um problema de saúde pública em diversos países, devido, sobretudo, à sua relação causal com alguns fatores de risco, como hipertensão e diabetes. Além disso, há um crescente número de progressão para DRT, a qual necessita de diálise ou de transplante renal, elevando ainda mais os gastos do serviço de saúde.

O uso exacerbado de AINEs pela população para alívio algíco ou inflamatório, além do uso indiscriminado sem receituário médico, faz com que ocorra uma exposição crônica a essas drogas, com muitos efeitos adversos, dentre eles, o nefrotóxico, sendo os idosos os indivíduos mais expostos.

Os estudos analisados variaram dos níveis de evidência de I a V. Na maioria dos estudos, foi observado que os AINEs podem levar à progressão da DRC, porém, não há dados que afirmem significativamente esta relação. Em alguns estudos, observou-se que o declínio da função renal ocorreu em pacientes que já apresentavam uma grave lesão renal, como estágios 4-5 de DRC.

Os AINEs podem levar à DRC, a depender de algumas variáveis, como o tempo de exposição à medicação, o tipo específico de AINE utilizado e o estágio da DRC na qual o paciente se encontra. Deve haver educação em saúde quanto ao uso indiscriminado dessas medicações e, quando realmente necessário, os mesmos devem ser prescritos na menor dose eficaz, monitorizando-se a função renal.

Então, conhecer os riscos que os AINEs trazem à saúde da população é de extrema importância para a prática clínica para evitar iatrogenias, principalmente, no grupo mais vulnerável como os idosos. É fundamental que a sociedade seja inserida nesse contexto de conhecimento, com o intuito de evitar a auto-medicação e seus riscos, além de evitar o uso abusivo em altas doses de tais medicações.

7 REFERÊNCIAS

BASTOS, R. M. R. et al. Prevalência da Doença Renal Crônica nos estágios 3,4 e 5 em adultos. **Revista da Associação Médica Brasileira**. Juiz de Fora, v. 55, n. 1, p.40-4, 2009.

BASTOS, M. G.; BREGMAN, R.; KIRSZTAJN, G. M.. Doença renal crônica: frequente e grave, mas também prevenível e tratável. **Revista da Associação Médica Brasileira**. São Paulo, v. 56, n. 2, p.248-53, 2010.

BASTOS, M. G.; KIRSZTAJN, G. M.. Doença renal crônica: importância do diagnóstico precoce, encaminhamento imediato e abordagem interdisciplinar estruturada para melhora do desfecho em pacientes ainda não submetidos à diálise. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**. São Paulo, v. 33, n. 1, p. 93-108, 2011.

BATLOUNI, M. Anti-Inflamatórios Não Esteroides: Efeitos Cardiovasculares, Cérebro-Vasculares e Renais. **Arquivo Brasileiro de Cardiologia**. São Paulo, v. 94, n. 4, p.556-563, 2009.

BOTELHO, L. L. R.; CUNHA, C. C. A.; MACEDO, M. O método da revisão integrativa nos estudos organizacionais. **Gestão e Sociedade**. Belo Horizonte, v. 5, n. 11, p. 121-36, 2011.

BRUTON, L. et al. **Goodman e Gilman: Manual de Farmacologia e Terapêutica**. São Paulo: Artmed, 2008.

CHANG, Y. et al. Increased Risk of End-Stage Renal Disease (ESRD) Requiring Chronic Dialysis Associated With Use of Non steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs). **Medicine**. v. 94, n. 38, p.1362-8, 2015.

EL DIB, R. P. Como praticar a medicina baseada em evidências. **Jornal Vascular Brasileiro**. v. 6, n. 1, p. 1-4, 2007.

GOLDMAN L.; AUSIELLO D. **Cecil Medicina Interna**. 23. ed. Rio de Janeiro: Saunders Elsevier, 2009.

GOOCH, K. et al. NSAID Use and Progression of Chronic Kidney Disease. **The American Journal of Medicine**. v. 120, n. 3, p. 281-7, 2007.

GUIMARÃES, C. A.. Medicina Baseada em Evidências. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**. v. 36, n. 5, p. 369-70, 2009.

HARIRFOROOSH, S.; ASGHAR, W.; JAMALI, F. Adverse Effects of Non steroidal Antiinflammatory Drugs: An Update of Gastrointestinal, Cardiovascular and Renal Complications. **Journal of pharmacy & pharmaceutical sciences**. v. 16, n. 5, p. 821-47, 2013.

HULL, S. et al. Evaluating ethnic differences in the prescription of NSAIDs for chronic kidney disease: a cross-sectional survey of patients in general practice. **British Journal of General Practice**. v. 64, n. 624, p. 448-455, 2014.

INGRASCIOтта, Y. et al. Association of Individual Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs and Chronic Kidney Disease: A Population-Based Case Control Study. **Plos One**. v. 10, n. 4, p. 1-14, 2015.

KUO, H. et al. Analgesic use and the risk for progression of chronic kidney disease. **Pharmacoepidemiology and drug safety**. v. 19, n. 7, p. 745-51, 2010.

LEVEY, A. S. et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. **Kidney International**. v. 80, n. 1, p. 17-28, 2011.

MENDES, K. S.; SILVEIRA, R. C. C. P.; GALVÃO, C. M. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. **Texto e Contexto Enfermagem**. Florianópolis, v. 17, n. 4, p. 758-764, 2008.

MÖLLER, B. et al. Chronic NSAID use and long-term decline of renal function in a prospective rheumatoid arthritis cohort study. **Annals of the Rheumatic Diseases**. v. 74, n. 4, p. 718-23, 2013.

NDERITU, P. et al. Analgesia dose prescribing and estimated glomerular filtration rate decline: a general practice database linkage cohort study. **BMJ Open**. v. 4, n. 8, p.1-10, 2014.

NDERITU, P. et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and chronic kidney disease progression: a systematic review. **Family Practice**, [S.I.], p. 247-255. 8 jan. 2013. Disponível em: <<http://fampra.oxfordjournals.org/content/30/3/247.full.pdf+html>>. Acesso em: 23 jan. 2016.

PAN, Y. et al. Status of non-steroidal anti-inflammatory drugs use and its association with chronic kidney disease: A cross-sectional survey in China. **Nephrology**. v. 19, n. 10, p. 655-60, 2014.

PEDROLO, E. et al. A Prática Baseada em Evidências como ferramenta para prática profissional do enfermeiro. **Cogitare Enfermagem**. Curitiba, v. 14, n. 4, p.760-3, 2009.

PERAZELLA, M. A. Renal Vulnerability to Drug Toxicity. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**. v. 4, n. 7, p. 1275-83, 2009.

PERES, L. A. B. et al. Estudo epidemiológico da doença renal crônica terminal no oeste do Paraná. Uma experiência de 878 casos atendidos em 25 anos. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, São Paulo, v. 32, n. 1, p. 51-56, 2010.

PLANTINGA, L. et al. Non steroidal Anti-Inflammatory Drug Use Among Persons With Chronic Kidney Disease in the United States. **The Annals Of Family Medicine**. v. 9, n. 5, p. 423-30, 2011.

RANG, H. P. et al. **Farmacologia**. 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011.

SANTOS, F. R. et al. Efeitos da abordagem interdisciplinar na qualidade de vida e em parâmetros laboratoriais de pacientes com doença renal crônica. **Revista Psiquiatria Clínica**. v. 35, n. 3, p. 87-95, 2008.

URSI, E. S. **Prevenção de lesões de pele no perioperatório**: revisão integrativa da literatura. Dissertação (Mestrado em Enfermagem). Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2005.

WHITTEMORE, R.; KNAFL, K. The integrative review: updated methodology. **Journal of Advanced Nursing**. v. 52, n. 5, p. 546-53, 2005.

APÊNDICES

APÊNDICE A - MATRIZ DE SÍNTESE DO ARTIGO 1 DA REVISÃO INTEGRATIVA

Nome da pesquisa	Autores	Tipo de publicação / Ano / Periódico	Detalhamento metodológico	Detalhamento amostral
Association of Individual Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs and Chronic Kidney Disease: A Population-Based Case Control Study	Ylenia Ingrassiotta, Janet Sultana, Francesco Giorgianni, Andrea Fontana, Antonio Santangelo, Daniele Ugo Tari, Domenico Santoro, Vincenzo Arcoraci, Margherita Perrotta, Luisa Ibanez, Gianluca Trifirò	Publicação médica / 2015 / PLoS ONE	Caso controle	Amostra inicial N=158.510 O estudo foi realizado utilizando o banco de dados Arianna, um banco de dados da Unidade de Saúde Local Caserta do sul da Itália. Foram incluídos 158.510 pacientes para estudo. Desses, foram selecionados os pacientes que foram diagnosticados com DRC entre 01/01/2006 e 31/12/2011, resultando em um N=1.989. A população controle foi pareada por idade, sexo e a data do diagnóstico, obtendo-se 7.956 pacientes
Intervenção estudada		Resultados	Recomendações/Conclusões	
O objetivo deste estudo foi avaliar a associação entre o uso de classes individuais de AINEs e o risco de DRC em uma população geral do Sul da Itália.		Um aumento estatisticamente significativo no risco de DRC foi encontrado nos usuários de Oxycam (OR: 1,74, IC 95% 1,20-2,54, p:0,004) e nos usuários de Ceterolaco (OR: 2,54, IC 95% 1,45-4,44, p:0,001).	O estudo conclui que existe um risco diferencial de dano crônico renal de acordo com cada tipo de AINE. Exposição de longo prazo a AINEs de meia-vida mais longa, como os Oxycams, está associada com um aumento no risco de DRC. Da mesma maneira, a utilização de curto prazo de Ceterolaco também está associada a um aumento no risco de DRC, provavelmente atuando como um gatilho de deterioração da função renal em pacientes com DRC subclínica.	

APÊNDICE B - MATRIZ DE SÍNTESE DO ARTIGO 2 DA REVISÃO INTEGRATIVA

Nome da pesquisa	Autores	Tipo de publicação / Ano / Periódico	Detalhamento metodológico	Detalhamento amostral
Analgesia dose prescribing and estimated glomerular filtration rate decline: a general practice database linkage cohort study	Paul Nderitu, Lucy Doos, Vicky Y Strauss, Mark Lambie, Simon J Davies, Umesh T Kadam	Publicação médica / 2014 / BMJ Open	Coorte	Amostra inicial N=23.028 Foram incluídos pacientes com mais de 40 anos e com no mínimo duas medições da TFG com diferença entre as duas de 90 de dias, entre 1º janeiro de 2009 e 31 de dezembro de 2010. Pacientes que não preencheram estes critérios foram excluídos do estudo, restando um N=4.145.
Intervenção estudada		Resultados		Recomendações/Conclusões
O objetivo deste estudo foi quantificar os efeitos de curto prazo do uso de AINES, Aspirina e Paracetamol em relação ao declínio da TGF na população em geral.		Dos 4145 pacientes, 17,2% estavam em uso de AINES, 39% de Aspirina e 22% de Paracetamol. Doses normais ou altas de AINES ou Paracetamol não foram significativamente associadas com declínio da TFG. Altas doses de Aspirina foram associadas com diminuição do risco de declínio da TFG em pacientes com TFG ≥ 60 ml/min/1,73m ² ; OR:0,52 (IC 95% 0,35-0,77).		O uso de AINES, Aspirina e Paracetamol não foi significativamente associado com um aumento do risco de declínio da TFG em pacientes com função renal preservada, ou com TFG levemente reduzida, ou com DRC estágios 3 a 5.

APÊNDICE C - MATRIZ DE SÍNTESE DO ARTIGO 3 DA REVISÃO INTEGRATIVA

Nome da pesquisa	Autores	Tipo de publicação / Ano / Periódico	Detalhamento metodológico	Detalhamento amostral
Status of non-steroidal anti-inflammatory drugs use and its association with chronic kidney disease: A cross-sectional survey in China	Yujing Pan, Luxia Zhang, Fang Wang, Xiaomei Li, HaiyanWang	Publicação médica / 2014 / Nephrology	Estudo transversal	Amostra inicial N=55.550. Pessoas com 18 anos ou mais foram retiradas de 13 províncias da China. 47.204 participantes completaram a pesquisa. O estudo foi realizado de Setembro de 2009 e Setembro de 2010, em centros de imagem, postos de saúde locais e em clínicas comunitárias.
Intervenção estudada		Resultados		Recomendações/Conclusões
O objetivo do estudo foi investigar o status do uso de AINEs na China e a associação entre a ingestão de AINEs e a presença de DRC.		Dos 47.204 participantes que concluíram o estudo, 3,6% faziam uso regular de AINEs (I.C. 95% 3,2%-3,9%). E, desses usuários de AINEs, 76,9% (N=868) faziam uso de analgésicos contendo Fenacetina. Após ajuste para idade e sexo, o uso regular de AINEs foi relacionado com TFG < 60 ml/min/1,73 m ² e albuminúria com OR de 1,51 (IC 95% 1,13-2,02) e 1,31 (IC 95% 1,07-1,59), respectivamente. Contudo, ajustando outras variáveis, atenua o OR, de modo que não há associação significativa entre uso regular de AINEs e dano renal. Quando usados controles pareados para idade e sexo, o OR de TFG < 60 ml/min/1,73 m ² foi de 0,99 (IC 95% 0,51-1,96) para aqueles que tomaram AINEs por 2 a 11,9 meses; 1,14 (IC 95% 0,54-2,44) para aqueles que tomaram AINEs por 12 a 47,9 meses e 2,36 (IC 95% 1,28-4,37) para aqueles que tomaram AINEs por 48 meses ou mais.		O estudo concluiu que o uso prolongado de AINEs (mais que 48 meses) foi associado com a presença de DRC. Considerando essa associação, a regulação do mercado, tal como uma educação pública contra uso crônico dessas medicações são necessários.

APÊNDICE D - MATRIZ DE SÍNTESE DO ARTIGO 4 DA REVISÃO INTEGRATIVA

Nome da pesquisa	Autores	Tipo de publicação / Ano / Periódico	Detalhamento metodológico	Detalhamento amostral
Non-steroidal anti-inflammatory drugs and chronic kidney disease progression: a systematic review	Paul Nderitu, Lucy Doos, Peter W. Jones, Simon J. Davies, Umesh T. Kadam	Publicação médica / 2013 / Family practice	Revisão sistemática com metanálise	Foi realizada uma revisão sistemática e metanálise de estudos observacionais que incluíam pacientes com idades de 45 anos ou mais. Os bancos de dados eletrônicos pesquisados foram MEDLINE, EMBASE, Cochrane, AMED, BNI e CINAHL, de 2001 até setembro de 2011, sem restrições de data ou de linguagem. Foram incluídos estudos epidemiológicos de base populacional com durações de 6 meses ou mais e tamanhos de amostra de no mínimo 50 participantes, com grupos de usuários regulares e não-regulares de AINEs. Estudos com apenas homens ou mulheres e aqueles com os participantes com estágios 1-2 de DRC foram excluídos. Estudos em que todos os participantes tinham idade inferior a 45 anos foram excluídos. Também foram excluídos estudos sobre Fenacetina ou aqueles que exigiam a substituição renal como desfecho primário. <i>Continua.</i>

CONTINUAÇÃO.

Intervenção estudada	Resultados	Recomendações/Conclusões
<p>O objetivo do estudo foi avaliar se o uso crônico de AINEs aumenta o risco de progressão da DRC e se aumenta o risco de desenvolvimento de DRC moderada a grave.</p>	<p>Cerca de três estudos registraram alteração da TFG significativa ao longo de um período de 2 anos. E a progressão acelerada da DRC (declínio da TFG ≥ 15 ml/min/1,73 m²) ocorreu em 10,9-13,3% dos participantes. O estudo do uso regular de AINEs não foi associado com um risco aumentado de progressão acelerada da DRC em pacientes com DRC no estágio 3. Ocorreram divergências em dois estudos que mostravam a alta exposição cumulativa aos AINEs como fator de risco associado à progressão acelerada da DRC. Os usuários regulares de Aspirina com DRC nos estágios 4-5 tiveram um ritmo mais lento de progressão da doença por ano, em comparação com os que não faziam uso. O uso em doses regulares dos AINEs não foi significativamente associado com a progressão acelerada da DRC, mas o uso de AINEs em altas doses aumentou significativamente o risco de progressão acelerada da DRC. Em um estudo transversal, a prevalência da DRC moderada a grave (estimada em 8,3%) não foi significativamente associada com uso habitual do Ibuprofeno ou da Aspirina. Em um estudo de coorte, foi observado que o estágio 3 da DRC foi significativamente associado com o uso de AINEs nos sexos masculino e feminino.</p>	<p>A revisão sistemática mostrou que o uso em doses regulares dos AINEs não foi associado com a progressão acelerada da DRC. No entanto, o uso de AINEs em altas doses pode aumentar significativamente o risco de declínio acelerado da função renal em 26% dos indivíduos. Não há nenhuma evidência clara sobre se o uso de AINEs está associado a um risco aumentado de desenvolver DRC moderada a grave. Como ainda não há definição a respeito do uso de altas dosagens, e considerando o fato de os AINEs serem nefrotóxicos, estes devem sempre ser usados com cautela e administrados na dose mínima eficaz.</p>

APÊNDICE E - MATRIZ DE SÍNTESE DO ARTIGO 5 DA REVISÃO INTEGRATIVA

Nome da pesquisa	Autores	Tipo de publicação / Ano / Periódico	Detalhamento metodológico	Detalhamento amostral
Chronic NSAID use and long-term decline of renal function in a prospective rheumatoid arthritis cohort study	Burkhard Möller, Menno Pruijm, Sabine Adler, Almut Scherer, Peter M Villiger, Axel Finckh	Publicação médica / 2013 / Annals of the Rheumatic Diseases	Coorte	Amostra inicial N= 4.101 Foram selecionados 4.101 pacientes com diagnóstico de Artrite Reumatoide registrados na SCQN (<i>Swiss Clinical Quality Management</i>), com seguimento por 3,2 anos.
Intervenção estudada		Resultados	Recomendações/Conclusões	
O objetivo deste estudo foi quantificar o declínio da função renal com base em um registro prospectivo de avaliações da estimativa da TFG em relação à prescrição concomitante de AINEs e outros fatores de risco renais.		A inclinação de declínio da TFG foi em geral mais acentuada ao longo do tempo em pacientes com DRC em estágios 4 ou 5 ($9,98 \pm 2,12$ ml/min/ano) do que em pacientes com DRC estágios 1 ou 2 ($1,27 \pm 0,17$ ml/min/ano) ou estágio 3 ($1,04 \pm 0,29$ ml/min/ano).	A evolução da TGF diferiu significativamente apenas nos pacientes com TGF abaixo de 30 ml/min. Em suma, o declínio da função renal neste estudo ocorreu apenas em pacientes com DRC estágios 4 e 5.	

APÊNDICE F - MATRIZ DE SÍNTESE DO ARTIGO 6 DA REVISÃO INTEGRATIVA

Nome da pesquisa	Autores	Tipo de publicação / Ano / Periódico	Detalhamento metodológico	Detalhamento amostral
Analgesic use and the risk for progression of chronic kidney disease	Hsin-WeiKuo, Shang-Shyue Tsai, Mao-Meng Tiao, Yi-Chun Liu, I-Ming Lee, Chun-Yuh Yang	Publicação médica / 2010 / Pharmacoepidemiology and drug safety	Coorte	Amostra inicial N=200.000 De um banco de dados de Taiwan, foram selecionados pacientes com DRC recém-diagnosticados durante 1997-2006, de maneira que foi selecionada uma população de 19.163 para estudo.
Intervenção estudada	Resultados		Recomendações/Conclusões	
O objetivo do estudo foi esclarecer o risco renal do uso de analgésicos em pacientes com DRC.	Pacientes com DRC utilizando Paracetamol, Aspirina, inibidores da COX-2 e outros AINEs apresentaram risco aumentado de progressão para doença renal terminal com OR (IC 95%): 2,92 (2,47-3,45), 1,96 (1,62-2,36), 1,54 (1,08-2,20) e 1,56 (1,32-1,85), respectivamente. A tendência de maior risco de progressão da DRC com o aumento das doses foi significativa para todas as classes de analgésicos ($p < 0,001$).		O estudo conclui que a exposição a Acetaminofeno, Aspirina e AINEs não-seletivos está associada com a progressão da DRC de maneira dependente da dose. Há também risco potencial de progressão da DRC com o uso de inibidores da COX-2, em especial Rofecoxib. Dessa maneira, analgésicos devem ser usados com precaução em pacientes com DRC, e a exposição crônica aos mesmos deve ser desencorajada.	

ANEXOS

ANEXO A - INSTRUMENTO PARA A COLETA DE DADOS (Adaptado de Ursi, 2005)

IDENTIFICAÇÃO	
Título do artigo	
Título do periódico	
Autores	Nome _____ Local de trabalho _____ Graduação _____
País	
Idioma	
Ano de publicação	
INSTITUIÇÃO SEDE DO ESTUDO	
<input type="checkbox"/> Hospital <input type="checkbox"/> Universidade <input type="checkbox"/> Centro de pesquisa <input type="checkbox"/> Instituição única <input type="checkbox"/> Pesquisa multicêntrica <input type="checkbox"/> Outras instituições <input type="checkbox"/> Não identifica o local	
TIPO DE PUBLICAÇÃO	
<input type="checkbox"/> Publicação de enfermagem <input type="checkbox"/> Publicação médica <input type="checkbox"/> Publicação de outra área de saúde. Qual?	
CARACTERÍSTICAS METODOLÓGICAS DO ESTUDO	
<ul style="list-style-type: none"> • Tipo de publicação 	<ul style="list-style-type: none"> • Pesquisa clínica <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Abordagem quantitativa <input type="checkbox"/> Delineamento experimental <input type="checkbox"/> Delineamento quase-experimental <input type="checkbox"/> Delineamento não-experimental <ul style="list-style-type: none"> • Pesquisa não-clínica <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Revisão de literatura <input type="checkbox"/> Relato de experiência <input type="checkbox"/> Outras
<ul style="list-style-type: none"> • Objetivo ou questão de investigação 	
<ul style="list-style-type: none"> • Amostra 	<ul style="list-style-type: none"> • Seleção <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Randômica <input type="checkbox"/> Conveniência <input type="checkbox"/> Outra _____ <ul style="list-style-type: none"> • Tamanho (n) <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Inicial <input type="checkbox"/> Final • Características <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Idade Sexo: M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> Raça _____ Diagnóstico _____ Tipo de cirurgia _____ • Critérios de inclusão/exclusão dos sujeitos
<ul style="list-style-type: none"> • Tratamento dos dados 	
<ul style="list-style-type: none"> • Intervenções realizadas 	<ul style="list-style-type: none"> • Variável independente: _____ • Variável dependente: _____ • Grupo controle: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não • Instrumento de medida: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não

	<ul style="list-style-type: none"> • Duração do estudo: _____ • Métodos empregados para mensuração da intervenção: _____ •
• Resultados	
• Análise	<ul style="list-style-type: none"> • Tratamento estatístico: _____ • Nível de significância: _____ •
• Implicações	<ul style="list-style-type: none"> • As conclusões são justificadas com base nos resultados: _____ • Quais são as recomendações dos autores: _____
• Nível de evidência	
AVALIAÇÃO DO RIGOR METODOLÓGICO	
Clareza na identificação da trajetória metodológica no texto (método empregado, sujeitos participantes, critérios de inclusão/exclusão, intervenção, resultados)	
Identificação de limitações ou vieses	

ANEXO B - QUADRO SINÓPTICO PARA REVISÃO INTEGRATIVA (Ursi, 2005)

Nome da pesquisa	Autores	Tipo de publicação	Detalhamento metodológico	Detalhamento amostral
Intervenção estudada		Resultados	Recomendações/Conclusões	

