



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA  
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”  
FACULDADE DE MEDICINA**

**Mariele Gobo de Oliveira**

**Gabapentina versus dexclorfeniramina no  
tratamento do prurido urêmico de pacientes sob  
hemodiálise: um ensaio clínico randomizado,  
duplo-cego e controlado**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Doutora em Enfermagem.

Orientadora: Profa. Dra. Luciana Patrícia Fernandes Abbade  
Coorientadora: Profa. Dra. Daniela Ponce

**Botucatu**

**2017**

Mariele Gobo de Oliveira

Gabapentina versus dexclorfeniramina no  
tratamento do prurido urêmico de pacientes sob  
hemodiálise: um ensaio clínico randomizado,  
duplo-cego e controlado

Tese apresentada à Faculdade  
de Medicina, Universidade  
Estadual Paulista “Júlio de  
Mesquita Filho”, Câmpus de  
Botucatu, para obtenção do  
título de Doutora em  
Enfermagem.

Orientadora: Profa. Dra. Luciana Patrícia Fernandes Abbade  
Coorientadora: Profa. Dra. Daniela Ponce

Botucatu  
2017

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.  
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP

BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Gobo-Oliveira, Mariele.

Gabapentina versus dexclorfeniramina no tratamento do prurido urêmico de pacientes sob hemodiálise : um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado / Mariele Gobo-Oliveira. - Botucatu, 2017

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Luciana Patrícia Fernandes Abbade

Coorientador: Daniela Ponce

Capes: 40101029

1. Prurido. 2. Rins - Doenças. 3. Insuficiência renal crônica. 4. Dermatopatias. 5. Hemodiálise. 6. Hemocentros.

Palavras-chave: Antipruriginosos; Dermatopatias; Insuficiência renal; Prurido; Unidades hospitalares de hemodiálise.

**MARIELE GOBO DE OLIVEIRA**

**Gabapentina versus dexclorfeniramina no tratamento do prurido urêmico de pacientes sob hemodiálise: um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado.**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção do título de Doutor em Enfermagem.

Orientadora: Prof. Dra. Luciana Patrícia Fernandes Abbade

Comissão Examinadora

---

Profa. Dra. Jacqueline Costa Teixeira Caramori

Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – UNESP

---

Profa. Dra. Maria Regina Cavariani Silveiras

Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” - UNESP

---

Profa. Dra. Angélica Gonçalves Silva Belasco

Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP

---

Prof. Dr. Paulo Ricardo Criado

Faculdade de Medicina do ABC

## DEDICATÓRIA

*À Rafaela e Lucas que, pela pureza e doçura, florescem em mim o desejo de ser alguém melhor.*

*“Tenha coragem de seguir o que seu  
coração e sua intuição diz.  
Eles já sabem o que você realmente deseja”.*

**Steve Jobs**

## AGRADECIMENTOS

Agradeço à todas mãos amigas que tornaram esse caminho mais leve.

À Deus pelo fio de ouro em minha vida, que ligando todos os fatos da existência, me guiou até aqui.

À minha família, que sempre acreditou e me incentivou. Aos que estão perto (meu marido Luis, meus filhos Rafaela e Lucas, e minha sogra Ofélia) por todo apoio, ajuda, paciência e compreensão imensuráveis. Aos que estão longe (pais, irmãos, cunhados, sobrinhas, tios e primos) pela torcida e orações.

À grande família Diálise, pela contribuição de cada um. Não seria possível a realização desse trabalho sem a participação de vocês. Minhas companheiras enfermeiras: obrigada pelo cuidado, compromisso e amizade tão presentes em cada momento; aos técnicos de enfermagem: obrigada pela colaboração, comprometimento e cuidados zelosos aos pacientes, em especial à Ana Cristina Paulino Leite e Vânia Aparecida Levino, por contribuírem diretamente na randomização dos pacientes. Aos médicos: obrigada por todos ensinamentos, apoio e incentivo, sempre prestativos.

À minha querida orientadora, Prof. Dra. Luciana P. F. Abbade, pela oportunidade em trabalhar juntas mais uma vez, pelos ensinamentos, disponibilidade, paciência, parceria, apoio, humanidade. Você realmente tornou esse caminho mais leve.

À minha coorientadora Prof. Dra. Daniela Ponce, pelos conhecimentos compartilhados, pela convivência, confiança, parceria e por me inspirar!

Ao Prof. Dr. Hélio Miot, grande colaborador deste trabalho. Obrigada por me acolher, pelas contribuições, pela paciência e pelos muitos ensinamentos.

Às Profs. Dras. Silvana A. L. Molina e Maria Regina C. Silvaes, por todas as contribuições na qualificação, que engrandeceram este trabalho.

Às minhas colegas da Gerência de Enfermagem pela compreensão e incentivo na reta final.

Obrigada aos pacientes, razão deste estudo, por confiarem e gentilmente aceitarem a participar desta jornada.

Ao Fundo de Apoio à Dermatologia de São Paulo (FUNADERSP), pelo suporte financeiro desta pesquisa.

## RESUMO

GOBO-OLIVEIRA M. Gabapentina versus dexclorfeniramina no tratamento do prurido urêmico de pacientes sob hemodiálise: um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado. [tese]. Botucatu: Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, 2017.

O prurido urêmico é uma complicação frequente em pacientes renais crônicos, com impacto na qualidade de vida. Sua etiopatogênese é multifatorial e as evidências para o tratamento com emolientes, anti-histamínicos orais e drogas de ação no sistema nervoso central, como a gabapentina, são limitadas. **Objetivos:** 1- verificar a prevalência de prurido urêmico e seus fatores associados; 2- avaliar a eficácia na redução do prurido urêmico com a terapia tópica com *cold cream* após 15 dias e 3-comparar a eficácia e segurança da gabapentina *versus* dexclorfeniramina na redução do prurido urêmico em um período de 21 dias. **Métodos:** A pesquisa foi realizada entre abril de 2014 a fevereiro de 2016. Inicialmente para atender ao objetivo 1, foi realizado estudo transversal e prospectivo com pacientes em hemodiálise (etapa 1). Os dados foram obtidos por meio de prontuário eletrônico e pela aplicação de questionário estruturado. Os pacientes que relataram prurido foram convidados a participar da etapa 2 para atender ao objetivo 2, sendo este uma série de casos com seguimento longitudinal não-comparativo, no qual os pacientes receberam *cold cream* para uso por 15 dias. Foram avaliados a intensidade do prurido através da Escala Visual Analógica (EVA), qualidade de vida (DLQI), número de topografias corporais afetadas, período do prurido e relatório de efeitos adversos. Ao final desta fase, para atingir o objetivo 3, os pacientes (60) que ainda se queixavam de prurido de qualquer intensidade iniciaram a etapa 3, onde foram randomizados, para receber gabapentina 300 mg 3 vezes por semana (grupo GABA) ou dexclorfeniramina 6mg a cada 12 horas (grupo DEX) por 21 dias em ensaio clínico randomizado, controlado, duplo-cego, paralelo. O desfecho primário foi a diminuição do escore do prurido estimado por EVA e melhora do DLQI após os tratamentos. A análise dos dados foi realizada no software IBM SPSS 22.0, sendo considerado significativo valor de  $p < 0,05$ . **Resultados:** Na fase 1 foram incluídos 164 pacientes e o prurido foi relatado por 64 (39%). Na análise multivariada, creatinina elevada foi fator de risco para o prurido (RP=1,09 IC95% 1,00 a 1,19;  $p=0,048$ ) assim como níveis baixos de hemoglobina (RP =0,85 IC95% 0,73 a 0,99;  $p=0,043$ ). Dislipidemia ( $\beta =1,52$  IC95% 0,12 a 2,91;  $p=0,03$ ), obesidade ( $\beta =2,40$  IC95% 1,03 a 3,78;  $p=0,001$ ), níveis altos de proteína C reativa (PCR) ( $\beta =0,26$  IC95% -0,19 a 0,34;  $p < 0,001$ ) e pacientes de cor negra ( $\beta =1,50$  IC95% 0,42 a 2,58;  $p < 0,006$ ) se relacionaram com a maior intensidade do prurido. O uso de dialisador de alto fluxo, se relacionou com menor intensidade do prurido ( $\beta =-1,69$  IC95% -3,05 a -0,34;  $p=0,01$ ). Na fase 2, foram incluídos 71 pacientes (T0) para receber *cold cream*. Houve redução de 37,5% na mediana da EVA do prurido de 8 (6-10) para 5 (2-7) ( $p < 0,01$ ); assim como de 33,4% na mediana do número de topografias afetadas 3 (2-9) para 2 (1-3) ( $p < 0,01$ ). A mediana dos escores de DLQI apresentou queda de 50%: 4 (2-8) para 2 (1-3) ( $p < 0,01$ ), assim como para a



duração do prurido ( $p < 0.01$ ). Nove (12%) dos pacientes apresentaram resolução completa do sintoma. Cinco pacientes (7%) apresentaram alguma queixa, sendo um do mau odor do produto, e quatro acharam o produto oleoso. Não houve nenhum evento adverso local ou sistêmico relacionado ao produto. Sessenta pacientes mantiveram prurido ao final da fase 2 e foram incluídos na fase 3, 30 no grupo GABA e 30 no grupo DEX. Houve redução dos índices de prurido em ambos os grupos ( $p < 0,01$ ), sem diferença entre eles ( $p > 0,7$ ): EVA (T15-T36) reduziu mediana (p25-p75) de 5 (4-8) para 2 (0-3) no grupo GABA e de 5 (3-7) para 1 (0-2) no grupo DEX. O DLQI reduziu mediana (p25-p75) de 2 (1-3) para 1 (0-1) no grupo GABA, e de 2 (1-4) para 0 (0-1), no grupo DEX. Dezenove pacientes (32%) relataram efeitos colaterais leves/moderados, sem diferença entre os grupos, sendo sonolência o mais comum. **Conclusões:** Prurido urêmico tem alta prevalência em pacientes hemodialíticos e nossos dados sugerem que quanto maior o valor de creatinina e o menor valor de hemoglobina, maiores os riscos para o seu desenvolvimento. Dislipidemia, obesidade, níveis mais altos de proteína C-reativa, foram associados com maior intensidade de prurido, assim como o uso de dialisadores de alto fluxo se relacionaram com menor intensidade do prurido. O prurido urêmico foi reduzido com uso tópico de *cold cream* e, adicionalmente, com gabapentina ou dexclorfeniramina, com boa segurança, sem diferença entre os tratamentos.

**Descritores (DECS):** prurido, unidades hospitalares de hemodiálise, insuficiência renal, dermatopatias, antipruriginosos.

## ABSTRACT

GOBO-OLIVEIRA M. Gabapentin versus dexchlorpheniramine in the treatment of uremic pruritus of hemodialysis patients: a randomized, double-blind, controlled trial. [thesis]. Botucatu: São Paulo State University “Júlio de Mesquita Filho”, 2017.

Uremic pruritus is a frequent complication in chronic renal patients, with an impact on quality of life. Its etiopathogenesis is multifactorial and as evidence for treatment with emollients, oral antihistamines and drugs with central nervous system action such as gabapentin are limited. **Objectives:** 1- to verify the prevalence of UP and its associated factors; 2- evaluate the effectiveness in reduction of uremic pruritus with topical therapy with cold cream after 15 days and 3- evaluate the efficacy and safety of gabapentin vs. dexchlorpheniramine in reducing the uremic pruritus after 21 days. **Methods:** The study was carried out between April 2014 and February 2016. Initially to reach objective 1, a cross-sectional and prospective study was performed with patients undergoing hemodialysis (stage 1). The data were obtained by electronic medical record and by the application of a structured questionnaire. Patients who reported pruritus were invited to participate in stage 2 to reach objective 2, a series of cases with non-comparative longitudinal follow-up, in which the patients received cold cream for apply for 15 days. The intensity of pruritus was evaluated by the Visual Analogue Scale (VAS), and also the quality of life questionnaire (DLQI), number of affected topographies, pruritus period and adverse effects were assessed. At the end of this phase, to reach the objective 3, patients (60) with any intensity of pruritus were included in stage 3, where they were randomized to receive gabapentin 300 mg three times per week (GABA group) or dexchlorpheniramine 6mg every 12 hours (DEX group) for 21 days in a randomized, controlled, double-blind, parallel trial. The primary end point was the decrease in VAS pruritus score and improvement of DLQI after treatments. The statistical analysis was carried out using multivariate regression models, and statistical significance was set at  $p < 0.05$ . **Results:** In phase 1 a total of 164 patients were included, and pruritus was reported in 64 (39%). In the multivariate analysis, a higher creatinine level was risk factor for pruritus ( $\beta = 1.09$ , 95% CI 1.00-1.19;  $p = 0.048$ ), as was a lower level of hemoglobin ( $\beta = 0.85$ , 95% CI 0.73-0.99;  $p = 0.043$ ). Dyslipidemia ( $\beta = 1.52$ , 95% CI 0.12-2.91;  $p = 0.03$ ), obesity ( $\beta = 2.40$ , 95% CI 1.03-3.78;  $p = 0.001$ ), higher levels of C-reactive protein ( $\beta = 0.26$ , 95% CI 0.19-0.34;  $p < 0.001$ ) and black race ( $\beta = 1.49$ , 95% CI -2.57 and 0.42;  $p < 0.006$ ) were associated with a greater intensity of pruritus. The use of a high-flux dialyzer was associated with a lower intensity of pruritus ( $\beta = -1.69$ , 95% CI -3.05-0.34;  $p = 0.01$ ). In phase 2, 71 patients (T0) were included to receive cold cream. The participants had a 37.5% reduction in the VAS median from 8 (6-10) to 5 (2-7) ( $p < 0.01$ ), as well as 33.4% in the median number of topographies affected 3 (2-9) to 2 (1-3) ( $p < 0.01$ ). The median DLQI scores presented a 50% decrease: 4 (2-8) for 2 (1-3) ( $p < 0.01$ ), as well as for pruritus duration ( $p < 0.01$ ). Nine (12%) of the patients had complete resolution of the symptom. Five patients (7%) had some complaint, being one of the product

bad odor, and four found the oily product. There were no local or systemic adverse events related to the product. Sixty patients maintained pruritus at the end of phase 2 and were included in stage 3, 30 in the GABA group and 30 in the DEX group. There was a reduction in pruritus score in both groups ( $p < 0.01$ ), with no difference between them ( $p > 0.7$ ). The median VAS (T15-T36) reduced (p25-p75) from 5 (4-8) to 2 (0-3) in the GABA group and from 5 (3-7) to 1 (0-2) in the DEX group. The median of DLQI reduced (p25-p75) from 2 (1-3) to 1 (0-1) in the GABA group, and from 2 (1-4) to 0 (0-1) in the DEX group. Nineteen patients (32%) reported mild/moderate side effects, with no difference between groups, with sleepiness being the most common. **Conclusion:** Uremic pruritus has a high prevalence in hemodialysis patients, and the data suggest that the higher the creatinine and the lower the hemoglobin levels are, the greater the risk of developing pruritus is. Dyslipidemia, obesity, and higher levels of C-reactive protein were associated with a greater intensity of pruritus, whereas the use of a high-flux dialyzer was associated with lower pruritus intensity. Uremic pruritus was reduced with topical use of cold cream and, additionally, with gabapentin or dexchlorpheniramine, with safety and no difference between them.

## SUMÁRIO

1. Introdução.....	13
1.1 Definição da doença renal crônica e prurido urêmico.....	13
1.2 Justificativa do estudo.....	14
2. Revisão de literatura sobre o prurido urêmico.....	15
2.1 Fisiopatologia do prurido.....	15
2.2 Características do prurido urêmico.....	16
2.3 Consequências do prurido urêmico.....	17
2.4 Abordagem do prurido urêmico.....	17
3. Referências.....	22
4. Objetivos.....	26
4.1 Objetivo principal.....	26
4.2 Objetivos secundários.....	26
5. Métodos.....	27
5.1 Etapa 1: estudo transversal.....	27
5.2 Etapa 2: série de casos (período <i>run-in</i> ) .....	27
5.3 Etapa 3: ensaio clínico.....	28
5.4 Análise estatística.....	29
5.5 Procedimentos éticos.....	30
5.6 Desfechos.....	31
6. Resultados e Discussão.....	32
6.1 – Etapa 1: Fatores associados aos prurido urêmico.....	34
6.2 – Etapa 2: Abordagem do prurido urêmico pelo enfermeiro: estudo longitudinal de série de casos.....	48
6.3 – Etapa 3: Gabapentina versus dexclorfeniramina no tratamento do prurido urêmico: ensaio clínico randomizado e controlado.....	60
7. Conclusões finais.....	78
Anexos.....	79

## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1- Definição da doença renal crônica e prurido urêmico

A Doença Renal Crônica (DRC) é definida pela lesão do parênquima renal e/ou pela diminuição funcional renal presentes por um período igual ou superior a três meses<sup>1</sup>. Em 2002, a K/DOQI (*Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*)<sup>2</sup> propôs o seguinte estadiamento da DRC (Quadro 1):

**Quadro 1.** Estadiamento da Doença Renal Crônica.

Estágios	TGF (Taxa de filtração glomerular) ml/min/1,73m <sup>2</sup>	Proteinúria
<b>1</b>	≥ 90	Presente
<b>2</b>	60-89	Presente
<b>3A</b>	45-59	Presente ou ausente
<b>3B</b>	30-44	Presente ou ausente
<b>4</b>	15-29	Presente ou ausente
<b>5</b>	<15	Presente ou ausente

A DRC é uma síndrome complexa consequente à perda da capacidade excretória renal, com elevação das concentrações séricas ou plasmáticas de todos os catabólitos, derivados principalmente do metabolismo proteico, caracterizado pelo aumento da ureia (valor normal: 15 a 30mg/dl) e da creatinina (valor normal: 0,8 a 1,2mg/dl)<sup>3</sup>.

Nos estágios de 1 a 3 da doença, a sintomatologia é pequena e, conseqüentemente, o organismo é capaz de adaptar-se. Já nos estágios seguintes, o desequilíbrio da homeostase interna gera impacto clínico, resultante da retenção das toxinas urêmicas. Dessa forma, tais toxinas levam à síndrome urêmica que envolve alterações bioquímicas, metabólicas, endócrinas e imunológicas<sup>4</sup>. Seus sintomas incluem: fadiga, letargia, confusão mental, anorexia, náusea, alterações de olfato e paladar, pernas inquietas, distúrbios de sono e prurido<sup>5</sup>.

Quando o paciente se encontra nos estágios mais tardios da doença, é necessária a preparação para início da diálise. O censo de Nefrologia de 2014

mostrou que o número de pacientes em tratamento dialítico no Brasil vem aumentando gradualmente, atingindo 112.004 pacientes em tal ano, dos quais 91% são tratados com hemodiálise e 9% com diálise peritoneal<sup>6</sup>. A hemodiálise (HD) é o processo de transferência de massa entre o sangue e o líquido de diálise, ou seja, é a remoção de líquidos e a depuração de substâncias indesejáveis, modulado por uma membrana semipermeável artificial<sup>7</sup>. Porém, apesar do início da HD, muitos pacientes ainda permanecem sintomáticos e relatam vários sintomas, dentre eles, o prurido<sup>8</sup>.

O prurido que ocorre nos pacientes com DRC estágio 5 é denominado prurido urêmico (PU). Tem uma prevalência de 22 a 90% e sua manifestação pode ser contínua ou com exacerbações periódicas, generalizado ou localizado<sup>9</sup>. Sua intensidade é variável e pode provocar coçadura vigorosa com consequente liquenificação, escoriação, impetiginização secundária e dificuldade para dormir<sup>10</sup>. Tais manifestações sugerem que o PU tem impacto na qualidade de vida<sup>11</sup>.

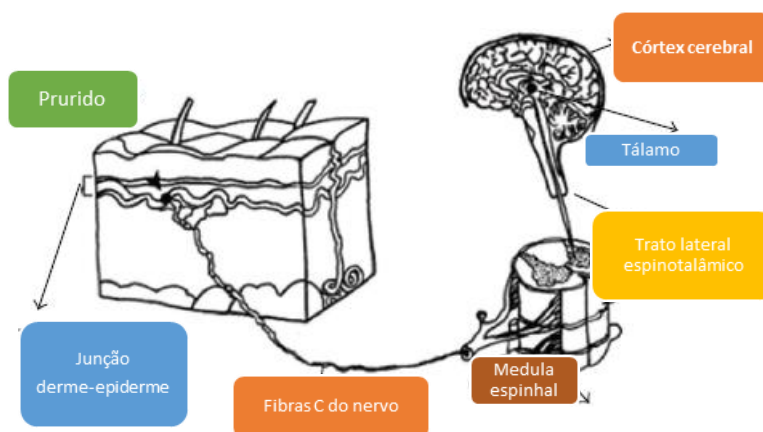
## **1.2- Justificativa do estudo**

Em 2014, a Unidade de Diálise do HCFMB possuía aproximadamente 180 pacientes em programa de hemodiálise crônica. O prurido era uma queixa frequentemente relatada por estes à equipe médica e de enfermagem, sendo que a única intervenção realizada era o uso esporádico de Dexclorfeniramina via oral. É importante a realização de estudos para se ter conhecimento da prevalência do PU e de intervenções tópicas e sistêmicas que propiciem alívio do mesmo, com consequente possível melhora na qualidade de vida destes pacientes.

## 2. REVISÃO DE LITERATURA SOBRE PRURIDO URÊMICO

### 2.1- Fisiopatologia do prurido

O prurido, de modo geral, tem origem na epiderme e na junção derme-epiderme, em uma interação complexa entre as fibras C do nervo, células imunológicas e queratinócitos<sup>12</sup>. As fibras nervosas cutâneas são ativadas por estímulos exógenos mecânicos, químicos e biológicos, resultando em prurido<sup>13</sup>. Assim, o impulso do prurido é transmitido ao longo das fibras C do nervo para o gânglio da raiz dorsal na medula espinhal, que cruza e sobe aos núcleos laminares do tálamo<sup>14</sup>. Não há receptores especializados de prurido nas terminações nervosas periféricas e sim especificidades dos neurônios baseada nas tais conexões espinhais<sup>15</sup>. A Figura 1 ilustra a via do prurido.



**Figura 1.** Via neurológica do prurido (adaptada). Fonte: Tarikci N, Kocatürk E, Güngör F, *et al.* Pruritus in Systemic Diseases : A Review of Etiological Factors and New Treatment Modalities. *Sci World J.* 2015;2015:1-6.

Em 2003, Twycross e cols<sup>16</sup>, definiram o prurido de acordo com sua origem: cutâneo, neuropático, neurogênico e psicogênico. O cutâneo é aquele originado da pele, através das inflamações cutâneas e xerose; o neurogênico é aquele que se desenvolve centralmente mas sem evidências de doença neural; o psicogênico é aquele que ocorre, por exemplo, no delírio<sup>15</sup>; e o neuropático é o que ocorre devido à uma doença localizada em qualquer ponto da via aferente<sup>17</sup>.

## 2.2- Características do prurido urêmico

A fisiopatologia do PU não está esclarecida, porém, acredita-se que sua etiologia seja mista, envolvendo aspectos neurogênicos, neuropáticos, cutâneos e psicogênicos<sup>18</sup>. Há indícios de que xerose cutânea, hiperparatireoidismo secundário, anemia, inadequação dialítica, proliferação e degranulação dos mastócitos, histamina, calicreína, citocinas pruritogênicas (interleucina 2), metabolismo do ferro divalente, diminuição da sudorese e possível padrão anormal de inervação cutânea são fatores envolvidos em sua fisiopatologia<sup>19,20</sup>. Welter *e cols*<sup>9</sup>, em estudo caso-controle, encontraram associação significativa entre PU e xerodermia, porém não houve associação entre os níveis séricos de cálcio, fósforo, relação cálcio/fósforo, paratormônio intacto (PTHi) e prurido. Afsar *e cols*<sup>21</sup> encontraram associação entre PU e a hemoglobina glicada (HbA1c), e Fallahzadeh *e cols*<sup>22</sup> verificaram altos níveis séricos de interleucina-2 em pacientes com queixa de PU. Em uma coorte prospectiva, Ko<sup>23</sup> verificou que menor Kt/V e uso de dialisadores de baixo fluxo foram significativamente associados ao agravamento do PU. Devido à complexidade citada, a associação entre diferentes achados e manifestação clínica não foi homogênea em diversos estudos realizados.

Quanto à prevalência do PU, é perceptível oscilações nos diferentes estágios da DRC. Estudo realizado com 402 pacientes DRC estágios 2-5 pré-dialíticos, encontrou prevalência de 18,9%, tendo associação significativa com eosinofilia periférica e anemia<sup>24</sup>. Nos dialíticos, estudo realizado com 54 pacientes de diálise peritoneal e 143 pacientes em hemodiálise, encontrou prevalência do PU de 46,16% e 41,38% respectivamente<sup>25</sup>. Esses dados sugerem que a prevalência do PU é maior nos pacientes em diálise do que nos pré-dialíticos.

Com relação ao método dialítico, estudos compararam as taxas de prevalência de PU nos pacientes em HD e em diálise peritoneal obtendo resultados variados, possivelmente devido às diferentes populações e instrumentos utilizados<sup>26</sup>. Para cerca de 25% dos pacientes hemodialíticos com PU, o sintoma é mais grave durante ou imediatamente após a terapia, provavelmente devido à sensibilização ao antígeno das membranas de diálise<sup>14</sup>.



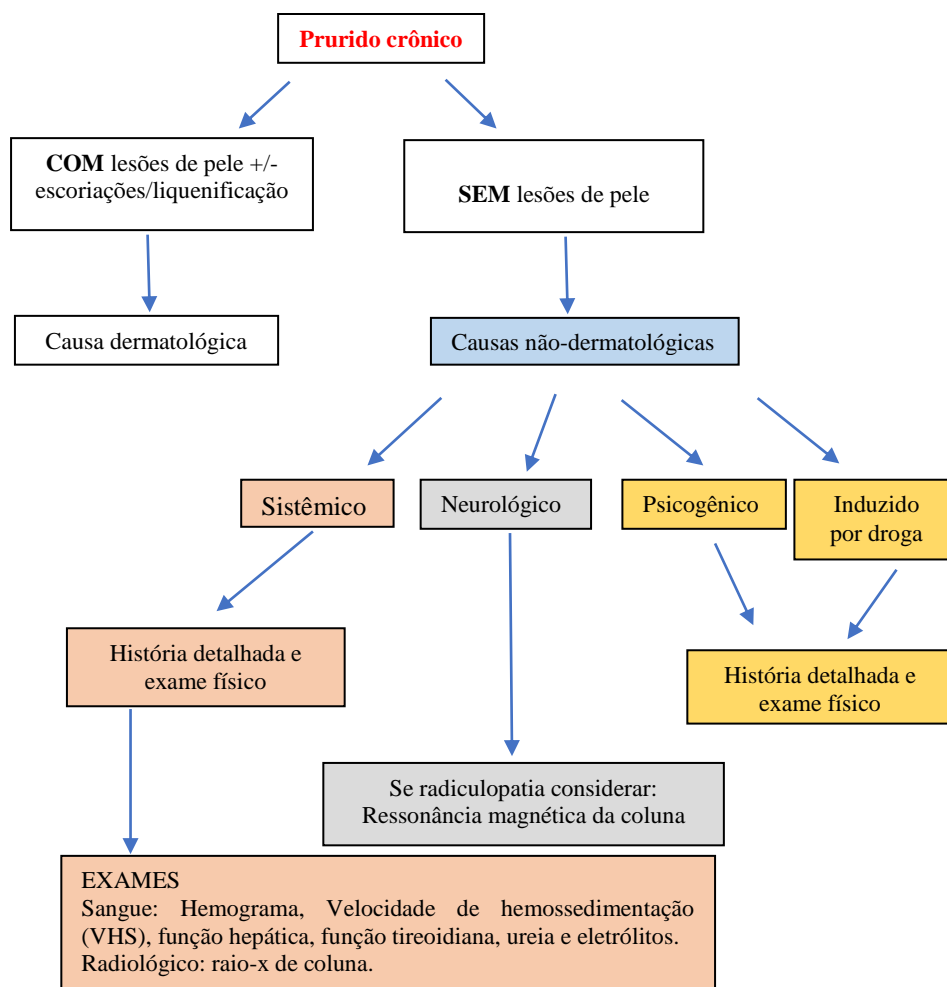
### **2.3- Consequências do prurido urêmico**

O PU tem impacto na qualidade de vida. Pisoni *e cols*<sup>27</sup>, afirmam que pacientes em HD com PU moderado ou grave são mais propensos à depressão, piora da qualidade do sono e risco 17% maior de mortalidade. Welter *e cols*<sup>11</sup> analisando a relação da qualidade de vida com PU, observaram que 69 pacientes de um total de 200 referiam esse sintoma, sendo que 20% destes encontravam-se na faixa em que o prurido não causava efeitos na qualidade de vida; 37% referiam pequeno efeito, 13% efeito moderado, 18% efeito grave e em 10,1% a influência era extremamente grave. Mais recentemente, um estudo realizado na Nigéria encontrou correlação entre qualidade de vida e intensidade do PU, ou seja, quanto maior a intensidade do prurido, pior a qualidade de vida do paciente<sup>28</sup>.

Estes dados reforçam a necessidade de uma correta abordagem para alívio do PU.

### **2.4- Abordagem do prurido urêmico**

Por ser de etiologia multifatorial, o tratamento para o PU nem sempre é eficaz, tornando a abordagem destes pacientes um verdadeiro desafio. Sua abordagem abrange vários aspectos da síndrome urêmica, além do tratamento específico do sintoma. Lavery *e cols*<sup>12</sup> propõem um fluxograma (Fig.2) para a abordagem diagnóstica do prurido crônico (> 6 semanas), que pode auxiliar na intervenção do PU, a partir do entendimento da sua origem.



**Figura 2.** Algoritmo para o prurido crônico (adaptado). Fonte: Lavery MJ, Kinney MO, Mochizuki H, Craig J, Yosipovitch G. Pruritus : an overview . What drives people to scratch an itch ? 2016;85(June):164-173.

Muitas pesquisas têm sido realizadas a fim de encontrar tratamentos que sejam eficazes frente ao PU. Infelizmente, os resultados dos diferentes estudos não são uniformes e têm metodologias inconsistentes, de modo que as melhores opções de tratamento são ainda controversas<sup>19</sup>.

Como abordagem terapêutica não medicamentosa, estudos mostraram melhora do PU após a paratireoidectomia<sup>29</sup> e com a substituição dos dialisadores de alto fluxo para PMMA AK (polimetilmetacrilato), baseado no fato de que esses dialisadores possuem maior capacidade de adsorver citocinas<sup>30</sup>.

Como em grande parte dos pacientes há associação com xerose cutânea, a primeira linha de tratamento é a terapia tópica com hidratantes. Um dos utilizados na prática clínica é o *Cold Cream*, um umectante que tem a finalidade de estabelecer a deficiência de lípidos e corrigir a *secura* proveniente da menor retenção de água pela camada córnea<sup>31</sup>. É composto por *Aqua, Paraffinum liquidum (and) Lanolyn Alcohol Oleyl Alcohol, Lanolin, Paraffinum liquidum, Phenoxyethanol (and) Methylisothiazolinone, Tetradibutyl Pentaerithrityl Hydroxyhydrocinnamate, Glycerin, Dissodium EDTA, Emulsifying Wax NF, Imidazolidinyl Urea*.

Por vezes apenas a hidratação cutânea não é suficiente para alívio do PU, havendo a necessidade de introdução de terapia sistêmica. Os anti-histamínicos orais são os mais utilizados, porém com resultados limitados<sup>32</sup>. A dexclorfeniramina é um fármaco com ampla utilização clínica em pruridos de diferentes etiologias. É um anti-histamínico de 1ª geração, bloqueador de receptores H<sub>1</sub> que bloqueiam a resposta mediada pelo receptor de um tecido-alvo. Atravessa a barreira hematoencefálica podendo causar sedação. É indicada para sintomas de rinite alérgica e urticária, pois a histamina é o principal mediador de tais quadros<sup>33</sup>.

Mais recentemente outras medicações têm sido utilizadas tais como gabapentina, ondansetrona, talidomida, naltrexone, luz ultravioleta e tacrolimus tópico<sup>34</sup>. Destes, a gabapentina tem demonstrado resultados promissores. É um fármaco antiepiléptico análogo do GABA que passa pela barreira hematoencefálica. Seus locais de ação são a família  $\alpha_2\delta$  dos canais de cálcios e os efeitos adversos mais comuns são sonolência, ataxia e fadiga<sup>35</sup>. Seu uso demonstrou efeitos positivos no tratamento de síndrome da dor neuropática crônica, tais como neuropatia associada ao HIV e neuralgia pós-herpética e tem sido relatada no tratamento do prurido urêmico<sup>32</sup>. Razeghi *e cols*<sup>36</sup> encontraram redução do prurido em 73% dos pacientes em uso de gabapentina versus placebo. Outro estudo com 58 pacientes comparou o uso da gabapentina versus emolientes tópicos por 12 semanas e constatou redução do prurido em todos pacientes sem diferença estatística entre os tratamentos<sup>37</sup>.

O quadro 2 traz os diferentes ensaios clínicos randomizados dos últimos 5

anos na abordagem do prurido, envolvendo intervenções tópicas e sistêmicas.

**Quadro 2 – Ensaio clínicos randomizados de 2012 a 2017 sobre intervenção em prurido urêmico.**

<b>Autor, ano</b>	<b>Nº participantes</b>	<b>Intervenção/ dose</b>	<b>Controle</b>	<b>Conclusão</b>
<b>Mahmudpour 2017<sup>38</sup></b>	08	Montelucaste 10mg	Placebo	Teve redução do prurido, podendo ser usado como terapia complementar quando tratamentos forem refratários.
<b>Foroutan, 2017<sup>39</sup></b>	62	Pregabalina 50mg	Doxepina 10mg	A pregabalina foi mais eficaz do que a doxepina na redução da gravidade do prurido urêmico e na melhoria da qualidade de vida.
<b>Nofal, 2016<sup>40</sup></b>	54	Gabapentina 100 até 300mg	Placebo	Gabapentina reduziu o PU em 88,9% versus 22,2% no grupo placebo.
<b>Amirkhanlou 2016<sup>41</sup></b>	52	Gabapentina 100mg	Cetotifeno 1mg	Os grupos apresentaram redução do prurido, sem diferença entre eles.
<b>Nakhaee, 2015<sup>42</sup></b>	25	Loção de avena sativa	Vinagre diluído	Avena sativa e vinagre foram eficazes na diminuição do prurido, podendo ser usados como complemento no tratamento com anti-histamínicos.
<b>Mapar, 2015<sup>43</sup></b>	40	Sulfato de zinco 220mg	Placebo	Os grupos apresentaram redução do prurido, sem diferença entre eles.
<b>Omidian, 2013<sup>44</sup></b>	50	Nicotinamida 500mg	Placebo	Os grupos apresentaram redução do prurido, sem diferença entre eles.
<b>Shirazian, 2013<sup>45</sup></b>	50	Ergocalciferol 50.000 UI	Placebo	Ambos grupos reduziram o PU, porém o ergocalciferol não foi considerado eficaz no tratamento do PU.
<b>Ghanei, 2012<sup>46</sup></b>	22	Ômega-3 1g	Placebo	O grupo de tratamento reduziu o PU em 65% versus 15% do placebo, podendo ser considerado uma opção no tratamento do PU.
<b>Marquez, 2012<sup>34</sup></b>	19	Gabapentina 300mg	Desloratadina 5mg	Desloratadina fornece alívio significativo do prurido urêmico em comparação com nenhuma terapia, sendo melhor tolerada que a gabapentina.
<b>Aramwit, 2012<sup>47</sup></b>	47	Sericina crême	Creme base (placebo)	A hidratação da pele aumentou significativamente com o uso da sericina, que revelou alto potencial para reduzir o PU em pacientes com hemodiálise.
<b>Feily, 2012<sup>48</sup></b>	60	Cromolino de sódio creme a 4%	Placebo	Cromolino de sódio foi mais eficaz do que o placebo na redução do prurido, podendo ser considerado como tratamento para este sintoma.

Em recente revisão sistemática, Simonsen<sup>49</sup> avaliou 39 ensaios clínicos randomizados, com diferentes intervenções no PU e concluíram que, exceto para a gabapentina, as evidências para o tratamento do PU ainda são fracas, com alto risco de viés nos estudos.

### 3- REFERÊNCIAS

1. Pendse S, Singh A. Abordagem dos pacientes com Doença Renal Crônica, estágios 1 a 4. In: Daugirdas J, Blake P, Ing T, eds. *Manual de Diálise*. 4 ed. Rio de Janeiro - RJ: Guanabara Koogan; 2010:744.
2. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification e stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002;39(Suppl 2):S1-S246.
3. Draibe A. Insuficiência Renal Crônica. In: Ajzen H, Schor N, eds. *Guia de Nefrologia Da Universidade Federal de São Paulo*. 3rd ed. Barueri: Editora Manole; 2002:872.
4. Pecoits-Filho R, Riella MC. Toxinas urêmicas. In: Riella MC, ed. *Princípios de Nefrologia E Distúrbios Hidroeletrólíticos*. 5th ed. Rio de Janeiro - RJ: Guanabara Koogan; 2010:827-835.
5. Foundation NK. KDOQI CLINICAL PRACTICE GUIDELINE FOR HEMODIALYSIS ADEQUACY : 2015 UPDATE. 2015;66(5):884-930.
6. Sesso RC, Lopes AA, Tomé FS, Lugon JR, Martins CT. Inquérito Brasileiro de Diálise Crônica 2014. *J Bras Nefrol*. 2016;38(1):54-61.
7. Caziani M, Draibe A, Nadaletto M. Técnicas dialíticas na insuficiência renal crônica. In: Ajzen H, Schor N, eds. *Guia de Nefrologia Da Universidade Federal de São Paulo*. 3rd ed. Barueri: Ed. Manole; 2002:872.
8. Burns A, Davenport A. Maximum conservative management for patients with chronic kidney disease stage 5. *Hemodial Int*. 2010;14 Suppl 1:S32-S37.
9. Welter EDQ, Frainer RH, Maldotti A, Losekann A, Weber MB. Evaluating the association between alterations in mineral metabolism and pruritus in hemodialysis patients. *An Bras Dermatol*. 2011;86(1):31-36.
10. Falodun O, Ogunbiyi A, Salako B, George AK. Skin Changes in Patients with Chronic Renal Failure. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2011;22(2):268-272.
11. Welter E, Bonfá R, Petry V, Moreira L, Weber B. Relationship between pruritus and quality of life in patients on hemodialysis. *An Bras Dermatol*. 2008;83(2):137-140.
12. Lavery MJ, Kinney MO, Mochizuki H, Craig J, Yosipovitch G. Pruritus : an overview . What drives people to scratch an itch? *Ulster Med J*. 2016;85(June):164-173.
13. Tominaga M, Takamori K. Recent advances in pathophysiological mechanisms of itch. *Expert Rev Dermatol*. 2010;5:197-212.
14. Tarikci N, Kocatürk E, Güngör F, Topal IO, Can PÜ, Singer R. Pruritus in Systemic Diseases : A Review of Etiological Factors and New Treatment Modalities. *Sci World J*. 2015;2015:1-6.
15. Yosipovitch G, Greaves MW, Schmelz M. Review Itch. *Lancet*. 2003;361(2001):690-694.
16. Twycross R, Greaves M, Handwerker H, et al. Itch: scratching more than the surface. *QJM*. 2003;96(1):7-26.
17. Bernhard JD. Neurogenic pruritus ans strange sensations. In: Bernhard JD,

- ed. *Urticaria Mechanisms and Management of Pruritus*. New York: McGraw-Hill; 1994:185-202.
18. Yosipovitch G. Pruritus. *Curr Probl Dermatol*. 2003;15(4):143-164.
  19. Manenti L, Tansinda P, Vaglio A. Uraemic pruritus: clinical characteristics, pathophysiology and treatment. *Drugs*. 2009;69(3):251-263.
  20. Ståhle-Bäckdahl M, Wahlgren C, Hägermark O. Computerized recording of itch in patients on maintenance hemodialysis. *Acta Derm Venereol*. 1989;69(5):410-414.
  21. Afsar B, Elsurer A. HbA1c is related with uremic pruritus in diabetic and nondiabetic hemodialysis patients. *Ren Fail*. 2012;34(10):1264-1269.
  22. Fallahzadeh MK, Roozbeh J, Geramizadeh B, Namazi MR. Interleukin-2 serum levels are elevated in patients with uremic pruritus: A novel finding with practical implications. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(10):3338-3344.
  23. Ko MJ, Wu HY, Chen HY, et al. Uremic Pruritus, Dialysis Adequacy, and Metabolic Profiles in Hemodialysis Patients: A Prospective 5-Year Cohort Study. *PLoS One*. 2013;8(8).
  24. Solak B, Acikgoz S, Sipahi S, Erdem T. Epidemiology and determinants of pruritus in pre-dialysis chronic kidney disease patients. *Int Urol Nephrol*. 2016;48(6):585-591.
  25. Snit M, Gawlik R, Lacka-Gazdzik B, et al. Substance P and intensity of pruritus in hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *Med Sci Monit*. 2013;19:723-732.
  26. Shirazian S, Aina O, Park Y, et al. Chronic kidney disease-associated pruritus: impact on quality of life and current management challenges. *Int J Nephrol Renov Dis*. 2017;10:11-26.
  27. Pisoni RL, Wikström B, Elder SJ, et al. Pruritus in haemodialysis patients: International results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21(12):3495-3505.
  28. Adejumo O, Akinbodewa A, Alli O, Olatunji A, Ibukun I. Prevalence, Pattern and Association of Pruritus with Quality of Life in Chronic Kidney Disease Patients Attending Kidney Care Centre , Ondo City , Southwest Nigeria. *Ethiop J Heal Sci*. 2016;26(6):549-554.
  29. Rashed A, Fahmi M, ElSayed M, Aboud O, Asim M. Effectiveness of surgical parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism in renal dialysis patients in Qatar. *Transpl Proc*. 2004;36(6):1815-1817.
  30. Lin H, Liu Y, Chou C, Yang Y, Kuo H, Huang C. Uremic pruritus, cytokines and polymethylmethacrylate artificial kidney. *Artif Organs*. 2008;32(6):468-472.
  31. Sampaio S, Rivitti E. Terapêutica tópica. In: *Dermatologia*. 3rd ed. São Paulo - SP: Artes Médicas; 2007:1385-1416.
  32. Naini A, Harandi A, Khanbabapour S, Sahidi S, Seirafiyani S, Mohseni M. Gabapentin: a promising drug for the treatment of uremic pruritus. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2007;18(3):378-381.
  33. Howland R, Mycek M. Autacóides e antagonistas de autacóides. In: *Farmacologia Ilustrada*. 3rd ed. Porto Alegre - RS: Artmed; 2007:515-524.

34. Marquez D, Ramonda C, Lauxmann JE, et al. Uremic pruritus in hemodialysis patients: treatment with desloratidine versus gabapentin. *J Bras Nefrol.* 2012;34(2):148-152.
35. DeLucia R, Oliveira-Filho R, Planeta C, Gallaci M, Avellar M. Antiepilepticos. In: *Farmacologia Integrada.* 3rd ed. Rio de Janeiro - RJ: Revinter; 2007:246-251.
36. Razeghi E, Eskandari D, Ganji M, Meysamie A, Togha M, Khashayar P. Gabapentin and uremic pruritus in hemodialysis patients. *Ren Fail.* 2009;31(2):85-90.
37. Parra LE, Restrepo FA, Gómez LM, Vargas JJ. Manejo eficiente del prurito con emolientes y gabapentina en el paciente urémico y su impacto en la calidad de vida. *Rev Asoc Colomb Dermatol.* 2010;18:196-204.
38. Mahmudpour M, Roozbeh J, Raiss Jalali G, Pakfetrat M, Ezzat Zadegan S, Sagheb M. Therapeutic Effect of Montelukast for Treatment of Uremic Pruritus in Hemodialysis Patients. *Iran J Kidney Dis.* 2017;11(1):50-55.
39. Foroutan N, Etminan A, Nikvarz N, Shojai Shahrokh Abadi M. Comparison of pregabalin with doxepin in the management of uremic pruritus: a randomized single blind clinical trial. *Hemodial Int.* 2017;21(1):63-71.
40. Nofal E, Farag F, Nofal A, Eldesouky F, Alkot R, Abdelkhalik Z. Gabapentin: A promising therapy for uremic pruritus in hemodialysis patients: A randomized-controlled trial and review of literature. *J Dermatolog Treat.* 2016;4:1-5.
41. Amirkhanlou S, Rashedi A, Taherian J, Hafezi A, Parsaei S. Comparison of gabapentin and ketotifen in treatment of uremic pruritus in hemodialysis patients. *Pak J Med Sci.* 2016;32(1):22-26.
42. Nakhaee S, Nasiri A, Waghei Y, Morshedi J. Comparison of Avena sativa, vinegar, and hydroxyzine for uremic pruritus of hemodialysis patients: a crossover randomized clinical trial. *Iran J Kidney Dis.* 2015;9(4):316-322.
43. Mapar M, Pazyar N, Siahpoosh A, Latifi S, Beladi Mousavi S, Khazanee A. Comparison of the efficacy and safety of zinc sulfate vs. placebo in the treatment of pruritus of hemodialytic patients: a pilot randomized, triple-blind study. *G Ital Dermatol Venereol.* 2015;150(4):351-355.
44. Omidian M, Khazanee A, Yaghoobi R, et al. Therapeutic effect of oral nicotinamide on refractory uremic pruritus: a randomized, double-blind study. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2013;24(5):995-999.
45. Shirazian S, Schanler M, Shastry S, et al. The effect of ergocalciferol on uremic pruritus severity: a randomized controlled trial. *J Ren Nutr.* 2013;23(4):308-314.
46. Ghanei E, Zeinali J, Borghei M, Homayouni M. Efficacy of omega-3 fatty acids supplementation in treatment of uremic pruritus in hemodialysis patients: a double-blind randomized controlled trial. *Iran Red Crescent Med J.* 2012;14(9):515-522.
47. Aramwit P, Keongamaroon O, Siritientong T, Bang N, Supasyndh O. Sericin cream reduces pruritus in hemodialysis patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled experimental study. *BMC Nephrol.* 2012;13(119):1-11.



48. Feily A, Dormanesh B, Ghorbani A, et al. Efficacy of topical cromolyn sodium 4% on pruritus in uremic nephrogenic patients: a randomized double-blind study in 60 patients. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2012;50(7):510-513.
49. Simonsen E, Komenda P, Lerner B, et al. Treatment of Uremic Pruritus: A Systematic Review. *Am J Kidney Dis.* 2017.

## **4. OBJETIVOS**

### **4.1- Objetivo principal:**

- Comparar a eficácia e segurança da gabapentina versus dexclorfeniramina no tratamento de prurido de pacientes em hemodiálise.

### **4.2- Objetivos secundários:**

- Verificar a prevalência de PU e seus fatores associados, bem como descrever as características demográficas, clínicas, diálíticas e laboratoriais destes pacientes;
- Avaliar a eficácia da terapia emoliente com cold cream no tratamento inicial do prurido urêmico;
- Fornecer informação para a formulação de orientações aos pacientes pelos enfermeiros, como forma de abordagem ao prurido no contexto dos cuidados de enfermagem.

## 5. MÉTODOS

Esta pesquisa foi realizada em três etapas, entre Abril de 2014 à Fevereiro de 2016. Suas especificidades estão descritas nos estudos resultantes já enviados ou preparados para publicação, os quais se encontram no capítulo de resultados e discussão. O Fundo de Apoio à Dermatologia de São Paulo – Sebastião Sampaio (FUNDERSP) é o financiador desta pesquisa, o qual não interferiu na condução metodológica e nem nos seus resultados.

### 5.1- Etapa 1: Estudo transversal

Foi realizado estudo transversal e prospectivo com pacientes durante as sessões de HD de abril 2014 e abril de 2015 com o objetivo de identificar os pacientes com PU e verificar sua prevalência e fatores associados. Os dados foram obtidos por meio de prontuário eletrônico e pela aplicação de questionário estruturado para aquisição de informações clínicas, demográficas, laboratoriais e dialíticas (Anexo 1). Os dados laboratoriais obtidos foram resultantes da coleta mensal de exames da rotina da Unidade de Diálise. Foram incluídos participantes de ambos os sexos, maiores de 18 anos, com DRC estágio 5 em programa de HD crônica, em condições clínicas e/ou cognitivas de responder à entrevista.

### 5.2- Etapa 2: Série de casos (período “run-in”)

Após a realização da etapa 1, os pacientes que relataram a presença do prurido cutâneo persistente foram convidados a participar da etapa 2. Nesta etapa, foi realizado o período *run-in* por 15 dias, com o objetivo de excluir a xerose cutânea como fator agravante do PU, por meio da hidratação da pele. Tratou-se de série de casos com seguimento longitudinal não-comparativo.

Os critérios de inclusão foram:

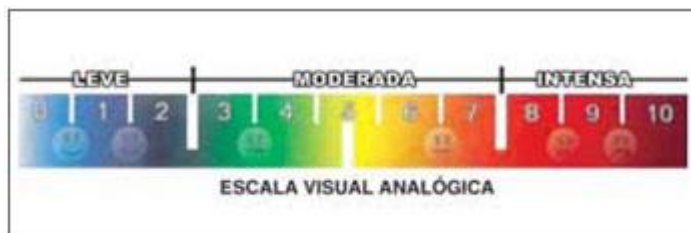
- Idade acima de 18 anos, de ambos os sexos;
- DRC estágio 5 em programa de hemodiálise por pelo menos 3 meses;
- Prurido cutâneo persistente, ou seja, prurido de qualquer intensidade que ocorre por pelo menos três vezes por semana com duração de 30 dias ou mais;

- Não utilização de medicações antipruriginosas tópica e/ou sistêmicas por pelo menos uma semana antes do início do estudo.

Foram excluídos aqueles em que o PU foi associado com:

- Doenças cutâneas crônicas (alérgicas, parasitárias e infecciosas);
- Doença hepática crônica;
- Doença maligna interna;
- Utilização de opióides, antihistamínicos ou corticosteroides.

No momento da inclusão (T0), foram aplicados: o questionário para a avaliação da interferência do PU na qualidade de vida, através do DLQI (*Dermatology Life Quality Index* – Anexo 2), a Escala Visual Analógica – EVA (ascendente de 10 níveis) para avaliação da intensidade do prurido (Fig. 3) e avaliados o número de topografias corporais afetadas e o período ou duração do PU. Os participantes receberam *cold cream* (bisnaga com 250g) para uso no corpo todo, 2 vezes ao dia por 15 dias.



**Figura 3** – Escala Visual Analógica. Disponível em: [www.arquivosdeorl.org.br](http://www.arquivosdeorl.org.br)

Após, foram reavaliados os seguintes desfechos primários: DLQI e EVA; e os seguintes desfechos secundários: número de topografias corporais afetadas, período do prurido e relatório de efeitos adversos (T15) (Anexo 3).

### 5.3- Etapa 3: Ensaio clínico

Foi realizado o ensaio clínico duplo-cego, randomizado e controlado, paralelo, com seguimento longitudinal. Os participantes que ainda se queixavam de prurido de qualquer intensidade no final dos 15 dias da etapa 2, foram randomizados a partir de blocos pareados de acordo com o valor de PTH (menor

ou maior que 300pg/ml), por ser um fator classicamente conhecido como desencadeador do PU. O protocolo de aleatorização foi gerado por indivíduo alheio ao seguimento clínico, utilizando software específico, o qual manteve um envelope pardo lacrado contendo o nome do agente terapêutico proposto para cada grupo. A lista de randomização ficou sob cuidado do pesquisador apenas com a identificação “grupo 1” e “grupo 2”.

Os participantes foram então randomizados para receber gabapentina via oral (Gabapentina<sup>®</sup> - EMS) 300 mg três vezes por semana, após a HD (Grupo GABA) ou dexclorfeniramina via oral (Polaramine<sup>®</sup>) 6mg duas vezes ao dia (grupo DEX). A dexclorfeniramina foi escolhida para ser controle ativo pois este fármaco era prescrito esporadicamente para alívio do PU aos pacientes e por ter a sonolência como um dos eventos adversos, assim como a gabapentina, favorecendo o cegamento do estudo.

Ambos os grupos receberam orientação de tomar 1 comprimido a cada 12 horas e receberam 2 frascos identificados como: “casa” e “diálise”. O frasco “casa” foi levado para o domicílio junto com o paciente onde tomava a medicação 2x ao dia nos dias em que não realizava sessão de HD e 1x ao dia nos dias de HD. Para manter o cegamento do estudo, no grupo GABA, o frasco “casa” continha placebo idêntico à cápsula de gabapentina e a medicação foi armazenada no frasco “diálise”. Os frascos “diálise” permaneceram na Unidade de Diálise e a medicação foi fornecida aos pacientes ao fim da sessão pelo técnico de enfermagem responsável. Após 21 dias de tratamento, foram reavaliados DLQI, EVA, número de topografias afetadas, período do prurido e relatório de efeitos adversos (T36). Tanto os participantes quanto os avaliadores eram cegos em relação aos grupos de tratamentos.

#### **5.4 - Análise estatística**

Todas as análises dos dados foram realizadas no software IBM SPSS 22.0, sendo considerado significativo valor de  $p < 0,05$ . As variáveis categóricas foram representadas pelos valores absolutos e percentuais. Suas proporções foram comparadas pelos testes do qui-quadrado de Pearson, exato de Fisher e qui-

quadrado de tendência. As variáveis contínuas foram representadas pelas médias e desvios padrão ou medianas e quartis (p25-p75), se indicados pelo teste de Shapiro-Wilk. As demais análises estão apresentadas abaixo, de acordo com cada etapa da pesquisa.

### **Etapa 1**

As variáveis dependentes se relacionaram à prevalência, intensidade (EVA de 10 níveis) e características clínicas do prurido (frequência, localização e duração). Variáveis independentes foram agrupadas em blocos: demográficos, laboratoriais, dialíticos e clínicos. O número de topografias corporais afetadas foi categorizado com escore de 0 a 6, onde cada região corporal (face, dorso, tronco, membros inferiores e outros) recebeu escore 1 e os que relataram o prurido no corpo todo totalizaram escore 6. A associação entre PU e os fatores demográficos, laboratoriais, dialíticos e clínicos foi explorada por modelos de regressão multivariados (Log-linear e modelo linear generalizado) de estrutura hierárquica. A inclusão de covariáveis nos modelos finais dependeu da significância dentro de cada nível de análise ( $p < 0.2$  para modelo log-linear e  $p < 0.1$  para modelo linear generalizado). A dimensão do efeito foi estimada pela razão de prevalência (RP) e estimador beta ( $\beta$ ) da regressão, com seus intervalos de confiança de 95%.

### **Etapa 2 e 3**

A análise estatística foi conduzida por intenção de tratamento (ITT). Os dados faltantes (*dropouts*) foram substituídos pelos últimos valores registrados (LOCF). A correlação entre os escores DLQI e EVA foi avaliada pelo teste de Wilcoxon. A comparação longitudinal dos desfechos dos pacientes entre os tempos foi realizada por modelo linear generalizado de efeitos mistos com matriz de covariância autorregressiva e estrutura robusta, e distribuição de probabilidade binominal negativa e função de ligação log.

## **5.5 - Procedimentos Éticos**

A pesquisa obedeceu a Resolução 466/2012 sobre Aspectos Éticos da Pesquisa envolvendo Seres Humanos. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética da instituição (CAAE N° 24387713.1.0000.5411) e cadastrado no Registro

Brasileiro de Ensaios Clínicos (Nº RBR-4rxr2c). Todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Anexo 4).

## 5.6 - Desfechos

### Etapa 1

Os desfechos foram:

- Prevalência do prurido;
- Fatores associados.

### Etapas 2 e 3

Os desfechos se dividiram entre primários e secundários.

Primários:

- Escore da EVA de intensidade do PU. Na etapa 2 comparado entre início do uso de *cold cream* e após 15 dias e na etapa 3 comparado entre as duas intervenções após 21 dias;
- Escore do DLQI. Na etapa 2 comparado entre início do uso de *cold cream* e após 15 dias e na etapa 3 comparado entre as duas intervenções após 21 dias.

Secundários:

- Topografias corporais afetadas;
- Período do prurido;
- Eventos adversos.

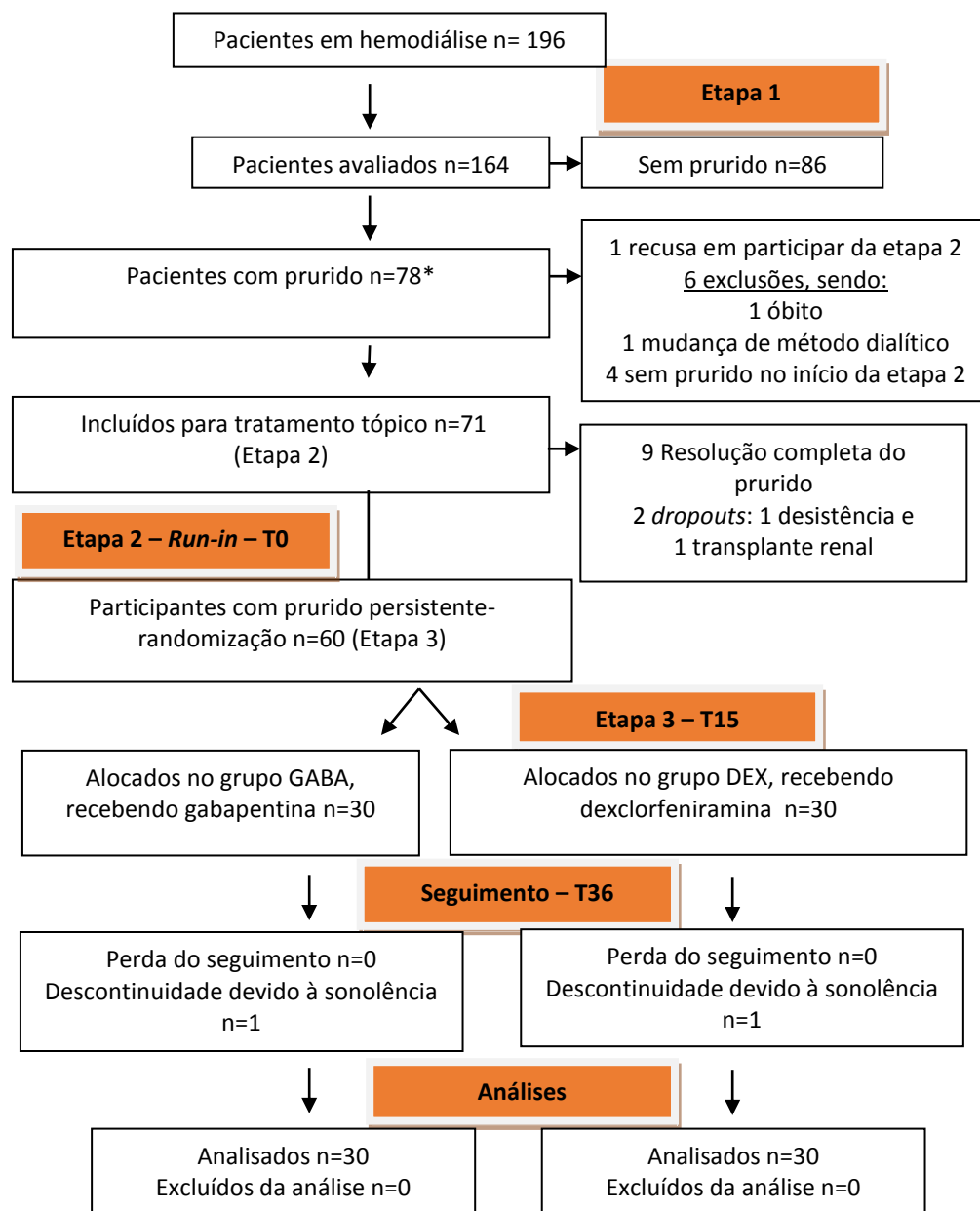
## 6. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados desta pesquisa foram divididos na proposta de 3 estudos, de acordo com cada etapa (Fig 4).

- Etapa 1: Fatores associados ao prurido urêmico (publicado no *International Archives of Medicine*);
- Etapa 2: Abordagem do prurido urêmico pelo enfermeiro: estudo longitudinal de série de casos (ainda não submetido à publicação);
- Etapa 3: Gabapentina versus dexclorfeniramina no tratamento do prurido urêmico: ensaio clínico randomizado e controlado (submetido para publicação no *European Journal of Dermatology*);

Estes dados estão apresentados na forma de três artigos científicos.





**Figura 4** – Fluxograma do estudo, alocação dos grupos de intervenção, seguimento e análise dos dados. Etapa 1: seleção dos participantes e estudo de prevalência do PU; T0: início da etapa 2; T15: início da etapa 3; T36: seguimento de 36 dias após o início da etapa 2. \*64 pacientes da Etapa 1 + 14 pacientes que referiram o sintoma após a finalização da Etapa 1.

### 6.1 - Etapa 1: Factors associated with uremic pruritus\*

\*Gobo-Oliveira M, Pigari VG, Ogata MSP, Miot HA, Ponce D, Abbade LPF. Factors associated with uremic pruritus. *International Archives of Medicine*, [S.l.], v. 10, may 2017. ISSN 1755-7682. DOI: <https://doi.org/10.3823/2448>.

**Authors:** Mariele Gobo-Oliveira, MD<sup>1</sup>; Vitória G. Pigari<sup>2</sup>; Matheus S.P. Ogata<sup>2</sup>; Hélio A. Miot, PhD<sup>2</sup>; Daniela Ponce, PhD<sup>3</sup>; Luciana P.F. Abbade, PhD<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Department of Nursing, Dialysis Unit, Botucatu Medical School, São Paulo State University (UNESP);

<sup>2</sup>Department of Dermatology and Radiotherapy, Botucatu Medical School, São Paulo State University (UNESP);

<sup>3</sup>Department of Medical Clinic, Nephrology, Botucatu Medical School, São Paulo State University (UNESP);

**Contact author:** Luciana Patrícia Fernandes Abbade

Affiliation adress: Departamento de Dermatologia, S/N - Faculdade de Medicina da UNESP

Campus Universitário de Rubião Jr. CEP: 18618-970 - Botucatu - SP – Brasil.

Affiliation mail and phone: [lfabbade@fmb.unesp.br](mailto:lfabbade@fmb.unesp.br); +55(14) 38801259.

**Abstract**

**Background:** The etiopathogenesis of uremic pruritus (UP) is multifactorial aspect, and it is thus necessary to elucidate its associated factors to develop efficient therapeutics approaches. This study aimed to verify the prevalence of UP and its associated factors.

**Methods and Findings:** Prospective and cross-sectional study with patients undergoing hemodialysis at a university public hospital. The data were obtained between April 2014 and April 2015. The statistical analysis was carried out using multivariate regression models, and statistical significance was set at  $p < 0.05$ . A total of 164 patients were included, and pruritus was reported in 64 (39%). In the multivariate analysis, a higher creatinine level was risk factor for pruritus ( $\beta = 1.09$ , 95% CI 1.00-1.19;  $p = 0.048$ ), as was a lower level of hemoglobin ( $\beta = 0.85$ , 95% CI 0.73-0.99;  $p = 0.043$ ). Dyslipidemia ( $\beta = 1.52$ , 95% CI 0.12-2.91;  $p = 0.03$ ), obesity ( $\beta = 2.40$ , 95% CI 1.03-3.78;  $p = 0.001$ ), higher levels of C-reactive protein ( $\beta = 0.26$ , 95% CI 0.19-0.34;  $p < 0.001$ ) and black race ( $\beta = 1.49$ , 95% CI -2.57 and 0.42;  $p < 0.006$ ) were associated with a greater intensity of pruritus. The use of a high-flux dialyzer was associated with a lower intensity of pruritus ( $\beta = -1.69$ , 95% CI -3.05-0.34;  $p = 0.01$ ).

**Conclusion:** Uremic pruritus has a high prevalence in hemodialysis patients, and the data suggest that the higher the creatinine and the lower the hemoglobin levels are, the greater the risk of developing pruritus is. Dyslipidemia, obesity, and higher levels of C-reactive protein were associated with a greater intensity of pruritus, whereas the use of a high-flux dialyzer was associated with lower pruritus intensity.

**Keywords:** cutaneous manifestations of systemic disease, general dermatology, internal disease associated with dermatology.

## **Introduction**

Uremic pruritus (UP) is one of the most common symptoms observed in patients with stage 5D chronic kidney disease (CKD). Its prevalence is as high as 30 to 50% among patients in hemodialysis (HD) [1,2], and it has an important impact on life quality (LQ) [3,4].

The pathophysiology of UP is not completely clear, and it is believed to result from the integration of multiple factors, including central components, dermatophatic, neuropathic, and psychogenic factors [5]. Previous studies have shown that in CKD, UP can be related to skin xerosis, secondary hyperparathyroidism, anemia, inadequate dialysis, mast cell proliferation and degranulation, pruritogenic cytokines (histamine, kallikrein, and interleukin-2), divalent iron metabolism, sudorese reduction, an abnormal pattern of cutaneous innervation and psychogenic elements secondary to chronic disease stress [6,7]. Other studies have cited a possible relation between the accumulation of uremic toxins and inflammatory molecules of average and large molecular weight, such as  $\beta$ 2-microglobulin, in the etiology of UP [8,9].

The multifactorial aspect of its etiopathogenesis is reflected in the refractoriness of UP to general therapeutic approaches and highlights the need to elucidate its associated factors. This study aimed to verify the prevalence of UP at a dialysis facility of a public university hospital and identify the factors associated with UP.

## **Material and Methods**

This was a cross-sectional and prospective study on patients in HD at a public university hospital. The data were obtained from the patients' electronic medical records and by the application of a structured questionnaire that was designed to acquire clinical, demographic, laboratory and dialysis information and was given to patients undergoing HD sessions between April 2014 and April 2015. The study was approved by the Ethics Committee of the institution (CAAE N° 24387713.1.0000.5411), and all participants signed the Informed Consent form.

In this study, we included patients of both sexes over 18 years of age who had previously been diagnosed with stage 5D CKD with chronic HD, in clinical and/or cognitive conditions. The presence of uremic pruritus was considered when the patient's report of the symptom. We excluded patients with other possible causes of pruritus not connected to CKD or to HD, such as allergic dermatosis, parasitic and infectious disease, liver disease and internal malignancy.

The dependent variables were defined as prevalence, intensity (Visual Analogic Scale of 10 levels) and clinical characteristics of pruritus (frequency, location and duration). The independent variables were grouped in clusters, demographics, laboratories, dialysis and clinical. Categorical variables were represented by absolute values and percentiles. Continuous variables were represented by the mean and standard deviations or by medians and quartiles (p25-p75), if indicated, and were analyzed by the Shapiro-Wilk test [10]. The number of affected body topographies was categorized by a score from 0 to 6, where each body region (face, back, trunk, lower limbs and others) received a score of 1, with a maximum total score of 6 in patients who reported pruritus in the whole body.

The association between UP and demographics, laboratories, dialysis and clinical factors was explored by multivariate regression models (linear log and generalized linear model) of hierarchical structure. The inclusion of covariables in the final models depended on the significance within each level of analysis ( $p < 0.2$  to linear log and  $p < 0.1$  to generalized linear model). The effect dimension was estimated by the prevalence ratio (PR) and beta ( $\beta$ ) regression estimator, with confidence intervals set at 95%.

The data analysis was performed using the SPSS 22.0 software, and a  $p$ -value  $< 0.05$  was considered significant.

## **Results**

Of the 196 hemodialysis patients at the institution, 164 (83%) were included in the study. Pruritus was reported by 64 (39%) patients, and 11 patients noted having pruritus at other times. The main clinical, demographic, dialysis and laboratory information of the participants are shown in Table 1.

**Table 1.** Demographic, clinical, dialytic and laboratory characteristics of patients.

Variable	Population	With pruritus	Without pruritus	PR	95%CI	p-value	
N	164	64 (39)*	100 (61)*	-	-	-	
Age (year)**	61.7±13.5	59±14	63±13	0.99	0.97 - 1.00	0.22	
Gender*	Male	40 (42.6)	54 (54)	-	-	-	
	Female	70 (43)	24 (37)	0.82	0.49 - 1.37	0.46	
Race*	White	76 (46)	26 (34.2)	-	-	-	
	Brown	59 (36)	24 (37)	1.11	0.63 - 1.95	0.72	
	Black	29 (18)	14 (22)	1.29	0.66 - 2.49	0.46	
Comorbidities*	Hypertension	131 (80)	44 (68.7)	0.67	0.37 - 1.22	0.19	
	Diabetes mellitus	77 (47)	29 (45.3)	0.86	0.36 - 2.05	0.73	
	Cardiovascular disease	35 (21)	12 (18.7)	0.92	0.47 - 1.80	0.80	
	Smoking/ Alcohol	35 (21)	15 (23.4)	1.35	0.73 - 2.50	0.33	
	Dyslipidemia	24 (15)	7 (10.9)	0.82	0.35 - 1.91	0.65	
	Obesity	12 (7)	5 (7.8)	1.22	0.47 - 3.16	0.68	
	PAOD	8 (5)	2 (3.1)	0.71	0.17 - 2.99	0.64	
	Others	34 (21)	16 (25)	-	-	-	
	Etiology CKD*						
Diabetes mellitus	51 (31)	21 (32.8)	30 (30)	2.24	0.70 - 7.19	0.17	
Hypertension	32 (19)	7 (10.9)	25 (25)	-	-	-	
Glomerulonephritis	23 (14)	12 (18.7)	11 (11)	2.02	0.73 - 5.56	0.17	
Cystic kidney disease	7 (4)	3 (4.6)	4 (4)	1.93	0.49 - 7.62	0.35	
Others	51 (31)	21 (32.8)	30 (30)	-	-	-	
URR***	0.69 (0.65-0.73)	0.69 (0.66-0.73)	0.68 (0.65-0.73)	-	-	-	
Kt/v >1,2*	128 (78)	51 (79.6)	77 (77)	-	-	-	
BUN (mg/dl)**	110 ±30.2	116 ±33	108±28	1.00	0.99 - 1.01	0.68	
Creatinine (mg/dl)***	8.7 (6.9-10.9)	9.9 (7.4-11.6)	8.6 (6.6-10.6)	1.08	0.97 - 1.21	0.17	
Calcium (mg/dl)***	9.2 (8.8-9.6)	9.1 (8.8-9.5)	9.3 (8.9-9.7)	1.01	0.98 - 1.03	0.38	
PTH (pg/ml)***	286.6 (123.1-480.8)	289.5 (129-457.8)	277 (121.5-	1.00	0.99 - 1.00	0.64	
Albumin (mg/dl)***	3.89 (3.69-4.09)	3.84 (3.58-4.04)	3.9 (3.7-4.1)	0.56	0.29 - 1.07	0.08	
Hemoglobin (g/dl)***	12 (11-13)	11 (10-12.5)	12 (11-13)	0.82	0.70 - 0.96	0.01	
Ferritin (mg/dl)***	767 (348.2-1266)	724 (309-1091)	831 (371-1335)	1.00	0.99 - 1.00	0.31	
Transferrin Saturation (%)	37 (27-48)	36 (27-48)	37 (29-49)	1.00	0.98 - 1.03	0.87	
Iron (mg/dl)***	84.5 (60-111)	83 (60-107)	85 (61-111)	0.99	0.99 - 1.01	0.84	
Phosphorus (mg/dl)***	4.8 (4.1-6.2)	5.4 (4.3-6.6)	4.7 (4.0-5.6)	1.07	0.92 - 1.01	0.39	
CRP (mg/dl)***	1.3 (0.7- 2.3)	1.5 (0.9-2.5)	1.2 (0.7-2.2)	1.04	0.95 - 1.13	0.41	
Dialysis Vintage (months)***	30 (12-60)	36 (22-72)	24 (12-60)	1.00	0.99 - 1.00	0.78	
Dialyzer: High-flux*	151 (92.1)	58 (90.6)	93 (93)	0.65	0.27 - 1.56	0.33	
Time of HD (hours)***	4 (4-4)	4 (4-4)	4 (4-4)	1.72	0.71 - 4.16	0.23	
Period of HD*:	Morning	70 (42.7)	30 (46.8)	40 (40)	-	-	-
	Afternoon	52 (31.7)	21 (33)	31 (31)	0.95	0.54 - 1.69	0.88
	Night	42 (25.6)	13 (20.3)	29 (29)	0.64	0.33 - 1.25	0.19
Vascular access*:	CVC	100 (61)	33 (51.5)	67 (67)	-	-	-
	AVF	64 (39)	31 (48.4)	33 (33)	1.53	0.92 - 2.57	0.10

<b>Erythropoietin (IV)*</b>	143 (87)	55 (86)	88 (88)	0.79	0.38 - 1.64	0.53
<b>Calcitriol-SC*</b>	56 (34)	19 (30)	37 (37)	0.76	0.44 - 1.32	0.33
<b>Iron supplements (IV)*</b>	124 (76)	49 (77)	75 (75)	1.05	0.58 - 1.87	0.87
<b>Vitamin C (IV)*</b>	33 (20)	17 (27)	16 (16)	1.56	0.88 - 2.77	0.13
<b>Heparin (IV)*</b>	158 (96)	61 (95)	97 (97)	1.23	0.38 - 3.94	0.73

\*N (%); \*\*Mean  $\pm$  s.d.; \*\*\*Median (p25 – p75). PR: Prevalence Ratio; PAOD: peripheral arterial occlusive disease; CKD: Chronic Kidney Disease; URR: Urea Reduction Rate; Kt/V (amount of dialysis delivered: K=clearance of urea, t = time on dialysis, V= estimated total body water); BUN: blood urea nitrogen; PTH: parathyroid hormone; CRP: C-reactive protein; High-flux dialyzer: HF60S, HF80S and HdF100S; HD: Hemodialysis; CVC: central venous catheter; AVF: arteriovenous fistula; IV: intravenous; SC: subcutaneous.

Of the total number of patients in the sample, were mostly men (57%), had a mean age  $61.7 \pm 13.5$  years, and were generally Caucasian (46%). There was a high number of comorbidities, with systemic arterial hypertension (80%) and diabetes mellitus (47%) most frequently observed. With regards to the patients' dialysis data, the median time in HD was 30 (12-60) months, with a median therapy duration of 4 (4-4) hours. A central venous catheter (CVC) was the most frequent vascular access method (61%). Heparin was used as an anticoagulant in 96% of the patients, and 92.1% of the patients used high-flux polysulfone membranes dialyzers. When assessing the dialysis dose, the median URR (Urea Reduction Rate) was 0.69 (0.65-0.73), and 78% of the patients had Kt/V  $>1.2$ , which indicated that this dialysis dose was generally accurate. Of the medications prescribed during the dialysis, 76% of the patients used iron supplements, 34% received injected Calcitriol, 87% received Erythropoietin and 20% received Vitamin C. There was no statistically significant difference between the studied variables in patients presenting or not UP, except for hemoglobin ( $p=0.01$ ), the lowest levels of which were found in the group with pruritus, with a median of 11 (10-12.5) g/dl.

The multivariate analysis of variables between the groups with and without UP are shown in Table 2. A higher creatinine level was a risk factor for pruritus ( $\beta=1.09$  95% CI 1.00-1.19;  $p=0.048$ ), as was a lower level of hemoglobin ( $\beta=0.85$  95% CI 0.73-0.99;  $p=0.043$ ).

**Table 2.** Multivariate final model (log-linear) of factors associated with pruritus (n=164)

<i>Variables</i>	<i>PR</i>	<i>CI (95%)</i>	<i>p-value</i>
<b>Hypertension</b>	0.63	0.37 a 1.07	0.86
<b>Vascular access: AVF</b>	1.45	0.88 a 2.39	0.15
<b>Creatinine</b>	1.09	1.00 a 1.19	<b>0.048</b>
<b>Hemoglobin</b>	0.85	0.73 a 0.99	<b>0.043</b>
<b>Albumin</b>	0.58	0.31 a 1.08	0.08
<b>Period of dialysis: Night</b>	0.75	0.40 a 1.40	0.37

Dependent variable: pruritus yes/no. p(model): 0,12. PR: prevalence ratio; AVF: arteriovenous fistula.

Table 3 describes the pruritus characteristics reported by the patients (n=64). The median pruritus time was 24 (8-51) months, with a frequency greater than thrice a week in 51% of patients. The median VAS was 7 (5-8), and the median number of affected topography was 2 (1-4), with the lower limbs being the most affected region. Regarding the pruritus period, 58% of the patients reported the episodic occurrence of some symptoms, and 69% used some relief measure, with oral antihistamine (10.4%) being the most frequent.



**Table 3.** Clinical characteristics of pruritus.

<i>Variable</i>	<i>Values</i>
<b>N</b>	64
<b>Time of pruritus (months)***</b>	24 (8-51)
<b>Frequency of pruritus*</b>	
< 3x a week	21 (33)
3x a week	10 (16)
> 3x a week	33 (51)
<b>VAS***</b>	7 (5-8)
<b>N° affected body topographies ***</b>	2 (1-4)
<b>Affected body topographies *</b>	
<b>Lower limbs</b>	19 (30)
<b>Entire body</b>	18 (28)
<b>Back</b>	15 (23)
<b>Trunk</b>	12 (19)
<b>Face</b>	8 (12)
<b>Others</b>	17 (26)
<b>Period of pruritus*</b>	
<b>During HD</b>	9 (14)
<b>Nightly</b>	8 (12)
<b>Daytime</b>	10 (16)
<b>Episodic</b>	37 (58)
<b>Relief measure*</b>	44 (68)
<b>Oral antihistamine</b>	17 (10.4)
<b>Body cream</b>	6 (3.7)
<b>Body cream and bath</b>	9 (5.5)
<b>Others</b>	12 (7.3)

\*N (%); \*\*\*Median (p25–p75). VAS: Visual Analogue Scale; HD: hemodialysis;

The multivariate analysis of the pruritus characteristics (Table 4) showed that dyslipidemia ( $\beta=1.52$ , 95% CI 0.12-2.91;  $p=0.03$ ), obesity ( $\beta=2.40$ , 95% CI 1.03-3.78;  $p=0.001$ ), higher levels of C-reactive protein (RCP) ( $\beta=0.26$  95% CI 0.19-0.34;  $p<0.001$ ) and black race ( $\beta=1.50$ , 95% CI 0.42-2.58;  $p=0.006$ ) were related to higher pruritus intensity. The use of high-flux dialyzers was related to lower pruritus intensity ( $\beta= -1.69$  a 95% CI -3.05 and -0.34;  $p=0.014$ ).

**Table 4.** Beta ( $\beta$ ) regression estimator of the multivariate final model of pruritus intensity (n=64).

<i>Variables</i>	<i><math>\beta</math></i>	<i>CI (95%)</i>	<i>p-value</i>
<b>Dyslipidemia</b>	1.52	0.12 a 2.91	<b>0.03</b>
<b>Obesity</b>	2.40	1.03 a 3.78	<b>0.001</b>
<b>Erythropoietin</b>	-1.08	-2.56 a 0.41	0.15
<b>Period of HD: Night</b>	1.03	-0.19 a 2.25	0.10
<b>High-flux dialyzer</b>	-1.69	-3.05 a -0.34	<b>0.014</b>
<b>CRP</b>	0.26	0.19 a 0.34	<b>&lt;0.001</b>
<b>Albumin</b>	0.95	-0.10 a 2.00	0.77
<b>Race (black)</b>	1.50	0.42 a 2.58	<b>0.006</b>
<b>Vitamin C</b>	0.32	-1.56 a 2.19	0.73
<b>Gender (female)</b>	0.36	-1.00 a 1.72	0.60
<b>Dialysis vintage</b>	-0.003	-0.13 a 0.00	0.60

Dependent variable: pruritus intensity. p(model): 0.17. HD: Hemodialysis; CRP: C-reactive protein.

## Discussion

Our results showed that UP is a frequent symptom in the studied population, with a similar prevalence to that reported in other studies [2,11,12], which reinforces the need to clarify the factors associated with this condition to design adequate therapies.

A low level of hemoglobin was found to be a risk factor for pruritus, in agreement with the results from the DOPPS study, which evaluated 18,801 patients and found that those with higher levels of hemoglobin or  $Kt/V > 1.5$  had a significantly lower probability of having moderate to severe pruritus [3]. However, Snit et al [12] reported that a higher level of hemoglobin was related to a higher risk of pruritus. These controversial results suggest the need for other studies using a specific methodology to clarify this discussion because although the hemoglobin median is lower in patients with UP, it is still within the recommended levels for patients with CKD [13]. Melo et al [14] found lower levels of transferrin in patients with pruritus ( $p=0.01$ ) and associated this finding

with a possible relation between pruritus and iron deficiency, which is a probable consequence of hepcidine elevation induced by inflammatory cytokines.

Higher levels of creatinine were also risk factors associated with UP, in agreement with Ko et al [15], who found that the higher the creatinine levels are, the greater the intensity of pruritus is. UP has been causally attributed to multiple factors, including possible uremic neuropathy [6]. Accordingly, higher creatinine levels could be implicated in neuropathy and, consequently, indicate UP.

Although hemoglobin and creatinine values are considered risk factors for UP, they were not related to pruritus intensity. Our results showed a relation between a higher pruritus intensity and the presence of dyslipidemia, obesity, CRP higher levels and the black race. In contrast, a lower intensity of UP was associated with the use of high-flux dialyzers. Malekmakan et al [11] did not find any difference in the laboratory parameters of patients with or without pruritus, except for the CRP levels, which were significantly higher in patients with pruritus. Inflammation is associated with UP, and patients presenting severe pruritus could therefore have high CRP levels [16], which justify our findings. Narita et al noted that the development of severe pruritus ( $VAS > 7$ ) was related to multiple factors, such as higher levels of creatinine, urea,  $\beta 2$ -microglobuline, PTH, calcium, phosphate and CRP, and they indicated that patients with higher levels of CRP had a lower survival rate [17].

Our findings of the relation between stronger pruritus and dyslipidemia and obesity are consistent with the findings by Wu et al [2], who found that higher levels of triglycerides were related to greater pruritus intensity. This association between hypertriglyceridemia and pruritus can be explained by the risk of developing neuropathy, which is a physiopathogenic path of UP. However, the relation between the higher intensity of pruritus and the black race is difficult to explain based on the described pathophysiology of UP. Because its etiology is multifactorial, including the possible influence of psychogenic elements secondary to the stress of a chronic disease, future studies are needed to address these findings.

In our patients, the use of high-flux dialyzers was related to lower pruritus

intensity, as found by Ko et al [15], probably because these dialyzers efficiently remove average-sized molecules and are associated with lipolytic plasmatic activities [18]. When comparing UP prevalence in patients undergoing HD or peritoneal dialysis, Min et al [9] found a greater prevalence among those who underwent peritoneal dialysis compared to HD and ascribed this finding to the fact that these patients did not use high-flux dialyzers; thus, average-sized inflammatory molecules were not removed. Dialysis adequacy has a fundamental role in metabolic control and the clearance of possible pruritogenic substances, which may result in the attenuation of UP-associated factors.

The classical risk factors associated with UP, as described in literature, including phosphorus, calcium and PTH, were not found in this population, probably because they presented adequate dialysis parameters and their dialysis dose was within the therapeutic target, as indicated by their Kt/V values. Similarly, Shirazian et al [19] did not find any relation in the serum levels of phosphorus, PTH and calcium in patients with or without pruritus.

With regards to UP characteristics, our results found that severe pruritus was observed in the studied population, as represented by a median VAS of 7 (5-8), according to the adopted classification in previous studies [9,17,20]. It is important to note that some studies have found an increased mortality risk in patients undergoing dialysis associated with severe pruritus, e.g., when the pruritus VAS score was greater than 7 [17,21]. The DOPPS study found that patients presenting with UP had a 17% greater mortality risk [3].

The treatment of UP is a truly challenge because pruritus is frequently refractory to oral anti-histamines and central action drugs, such as gabapentin. For this reason, gaining a fundamental knowledge of the factors associated with pruritus and its intensity can aid in the implementation of measures, such as dialysis adequacy and metabolic stabilization, which could be adopted in addition to drug treatment, when possible.

Our study has some limitations. Because it was a transversal study, there were no patient follow-up data that could be used to assess a possible relationship between pruritus improvement and the correction of some factors that were found

to be associated with UP. Additionally, we did not evaluate other dermatological alterations that could be linked to UP, such as skin xerosis. Because our study was carried out at a single center, it is difficult to generalize our results. Finally, we did not evaluate uremic toxins, such as  $\beta$ -2 microglobulin, to verify whether the intensity of itching was associated with a higher level of these toxins because patients using high-flux dialyzers showed lower intensity UP.

UP occurs at a high prevalence in hemodialysis patients, and the data suggest that the higher the patient's creatinine value and the lower the patient's hemoglobin level are, the greater the risk of developing UP is. Dyslipidemia, obesity, and higher RCP levels were associated with greater pruritus intensity, whereas the use of high flow dialyzers was related to lower pruritus intensity. More studies are necessary to confirm these data.

## References

1. Thomas EA, Pawar B, Thomas A. A prospective study of cutaneous abnormalities in patients with chronic kidney disease. *Indian J Nephrol.* 2012;22(2):116-120.
2. Wu HY, Peng YS, Chen HY, Tsai WC, Yang JY, Hsu SP, et al. A Comparison of Uremic Pruritus in Patients Receiving Peritoneal Dialysis and Hemodialysis. *Med.* 2016;95(9):e2935.
3. Pisoni RL, Wikström B, Elder SJ, Akizawa T, Asano Y, Keen ML, et al. Pruritus in haemodialysis patients: International results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21(12):3495-3505.
4. Welter E, Bonfá R, Petry V, Moreira LL, Weber BM . Relationship between pruritus and quality of life in patients on hemodialysis. *An Bras Dermatol.* 2008;83(2):137-140.
5. Yosipovitch G. Pruritus. *Curr Probl Dermatol.* 2003;15(4):143-164.
6. Manenti L, Tansinda P, Vaglio A. Uraemic pruritus: clinical characteristics, pathophysiology and treatment. *Drugs.* 2009;69(3):251-263.
7. Ståhle-Bäckdahl M, Wahlgren C, Hägermark O. Computerized recording of itch in patients on maintenance hemodialysis. *Acta Derm Venereol.* 1989;69(5):410-414.
8. Patel T, Freedman B, Yosipovitch G. An update on pruritus associated with CKD. *Am J Kidney Dis.* 2007;50:11-20.
9. Min JW, Kim SH, Kim YO, Jin DC, Song HC, Choi EJ et al. Comparison of uremic pruritus between patients undergoing hemodialysis and peritoneal dialysis. *Kidney Res Clin Pract.* 2016;2:1-7.
10. Henderson AR. Testing experimental data for univariate normality. *Clin Chim Acta.* 2006;366(1-2):112-129.

11. Malekmakan L, Malekmakan A, Sayadi M, Pakfetrat M. of Kidney Diseases and Transplantation Original Article Association of High-Sensitive C-Reactive Protein and Dialysis Adequacy with Uremic Pruritus. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2015;26(5):890-895.
12. Snit M, Gawlik R, Lacka-Gazdzik B, Kuzniewicz R, Dwornicki M, Owczarek A, et al. Substance P and intensity of pruritus in hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *Med Sci Monit.* 2013;19 :723-732.
13. Alves-Ribeiro M, Gordan P. Diagnóstico de Anemia em pacientes portadores de doença renal crônica. *J Bras Nefrol.* 2007;29(4 - Sup 4):1-32.
14. Melo NC V, Elias RM, Castro MCM, Romão JE, Abensur H. Pruritus in hemodialysis patients: The problem remains. *Hemodial Int.* 2009;13(1):38-42.
15. Ko MJ, Wu HY, Chen HY, Chiu YL, Hsu SP, Pai MF, et al. Uremic Pruritus, Dialysis Adequacy, and Metabolic Profiles in Hemodialysis Patients: A Prospective 5-Year Cohort Study. *PLoS One.* 2013;8(8).
16. Malekmakan L, Malekmakan A, Sayadi M, Pakfetrat M. of Kidney Diseases and Transplantation Original Article Association of High-Sensitive C-Reactive Protein and Dialysis Adequacy with Uremic Pruritus. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2015;26(5):890-895.
17. Chiu Y, Chen H, Chuang Y, Hsu SP, Lai CF, Pai MF, et al. Association of uraemic pruritus with inflammation and hepatitis infection in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transpl.* 2008;23:3685-3689.
18. Narita I, Alchi B, Omori K, Sato F, Ajiro J, Saga D, et al. Etiology and prognostic significance of severe uremic pruritus in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2006;69(9):1626-1632.
19. Seres DS, Strain GW, Hashim SA, Goldberg IJ LN. Improvement of plasma lipoprotein profiles during high-flux dialysis. *J Am Soc Nephrol.* 1993;3:1409-1415.
20. Shirazian S, Kline M, Sakhiya V, Schanler M, Moledina D, Patel C, et al. Longitudinal predictors of uremic pruritus. *J Ren Nutr.* 2013;23(6):428-431.
21. Chen H, Chiu Y, Hsu S, Pai M, Lai C, Yang J. Elevated C-reactive protein level in hemodialysis patients with moderate / severe uremic pruritus: a potential mediator of high overall mortality. *QJM.* 2010;103(March):837-846.

## **Funding**

Funding for the trial and its publication was provided by Fundo de Apoio à Dermatologia de São Paulo - FUNADERSP (São Paulo, Brasil).

**Conflicts of interest:** None

**Table legends**

**Table 1.** Demographic, clinical, dialytic and laboratory characteristics of patients

**Table 2.** Multivariate final model (log-linear) of factors associated with pruritus (n=164)

**Table 3.** Clinical characteristics of pruritus.

**Table 4.** Beta ( $\beta$ ) regression estimator of the multivariate final model of pruritus intensity (n=64).

## **6.2 - Etapa 2: Abordagem do prurido urêmico pelo enfermeiro: estudo longitudinal de série de casos**

**Autores:** M. Gobo-Oliveira<sup>1</sup>; E. M. Bucuvic<sup>1</sup>; V.G. Pigari<sup>2</sup>; M.S.P. Ogata<sup>2</sup>; H.A. Miot<sup>2</sup>; D. Ponce<sup>3</sup>; L.P.F. Abbade<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Departamento de Enfermagem, Unidade de Diálise, Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP;

<sup>2</sup>Departamento de Dermatologia, Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP;

<sup>3</sup>Departamento de Clínica Médica, Nefrologia, Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP.

**Autor correspondente:** Luciana Patrícia Fernandes Abbade

Departamento de Dermatologia, S/N - Faculdade de Medicina da UNESP  
Campus Universitário de Rubião Jr. CEP: 18618-970 - Botucatu - SP – Brasil.  
Fone: +55(14) 38801259. E-mail: [lfabbade@fmb.unesp.br](mailto:lfabbade@fmb.unesp.br)

**Apoio financeiro:** Fundo de Apoio à Dermatologia de São Paulo (FUNADERSP)

**Conflito de interesse:** Nenhum



## Resumo

O prurido urêmico é uma complicação frequente em pacientes renais crônicos, afetando de 50 a 90% dos pacientes dialíticos. Este estudo objetivou avaliar a intervenção de enfermagem “controle de prurido” nos pacientes com prurido urêmico por meio da terapia tópica com *cold cream*. **Métodos:** Série de casos com seguimento longitudinal não-comparativo, realizado entre outubro de 2014 a fevereiro de 2016 em um hospital universitário. Todos os participantes receberam *cold cream* para uso tópico por 15 dias. Foram avaliados a intensidade do prurido através da Escala Visual Analógica (EVA), aplicado o questionário de qualidade de vida (DLQI), número de topografias corporais afetadas, período do prurido e relatório de efeitos adversos. A análise dos dados foi realizada no software IBM SPSS 22.0, sendo considerado significativo valor de  $p < 0,05$ . **Resultados:** Foram incluídos 71 pacientes (T0). Houve redução de 37,5% na mediana da EVA do prurido de 8 (6-10) para 5 (2-7) ( $p < 0,01$ ); assim como de 33,4% na mediana do número de topografias afetadas 3 (2-9) para 2 (1-3) ( $p < 0,01$ ). Houve melhora da qualidade de vida, representada pela redução de 50% da mediana dos escores de DLQI: 4 (2-8) para 2 (1-3) ( $p < 0,01$ ), assim como para a duração do prurido ( $p < 0,01$ ). Nove (12%) dos pacientes apresentaram resolução completa do sintoma. Cinco pacientes (7%) apresentaram alguma queixa, sendo que um queixou-se do mau odor do produto, e quatro acharam o produto oleoso. Não houve nenhum evento adverso local ou sistêmico relacionado ao produto. **Conclusão:** A utilização de *cold cream* teve efeitos positivos na intensidade e duração do prurido e melhora na qualidade de vida em pacientes com HD que apresentaram o sintoma.

**Palavras-chaves:** prurido urêmico, *cold cream*, enfermagem.

## Introdução

O prurido urêmico (PU) é uma complicação frequente em pacientes com Doença Renal Crônica (DRC), afetando de 50 a 90% dos pacientes em diálise peritoneal ou hemodiálise (HD) (1).

De acordo com a classificação de diagnósticos de enfermagem da *North American Nursing Diagnosis Association* (NANDA), o diagnóstico “risco de integridade da pele prejudicada” é definido como vulnerabilidade à alteração na epiderme e/ou derme, que pode comprometer a saúde. Seus fatores de risco internos incluem alteração na sensibilidade, alteração do metabolismo, alteração no turgor da pele, fator psicogênico e imunodeficiência(2). O PU é um sintoma frequentemente relatado pelos pacientes em HD aos enfermeiros e se enquadra dentro deste diagnóstico de enfermagem, devido às consequências da coçadura vigorosa. Masmoudi e cols (3) encontraram sinais cutâneos em pacientes com PU, como estrias lineares (54,8%), xerose (63,7%), liquenificação (4,2%), queratose pilar (6,6%) e eczema (1,1%).

O PU ocorre de forma variável, contínua ou com exacerbações periódicas, podendo ser generalizado ou localizado,(4) causando impacto na qualidade de vida(QV) dos portadores desta afecção (5). Acredita-se que sua etiologia seja multifatorial, envolvendo componentes centrais, neuropáticos, dermatopáticos e psicogênicos, (6) o que torna seu tratamento um desafio.

O *Nursing Interventions Classification* (NIC) traz a intervenção “controle de prurido”, que, entre outras, inclui a intervenção “aplicar cremes e loções como medicamentos”(7), possivelmente porque em grande parte dos pacientes há associação com xerose cutânea. Estudo anterior verificou que pacientes com PU têm hidratação reduzida do estrato córneo em comparação com os que não têm o sintoma(8). Um dos hidratantes utilizados na prática clínica é o *cold cream*, um umectante que tem a finalidade de estabelecer a deficiência de lípidos e corrigir a *secura* proveniente da menor retenção de água pela camada córnea(9).

Desta forma, este estudo objetivou avaliar a intervenção de enfermagem “controle de prurido” nos pacientes com PU através da terapia tópica com *cold cream* por um período de 15 dias.

## Métodos

Série de casos com seguimento longitudinal não-comparativo, realizado entre outubro de 2014 a fevereiro de 2016, na Unidade de Diálise do HC-Unesp, Botucatu-SP, Brasil. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética da instituição (CAAE N° 24387713.1.0000.5411).

Foram selecionados os pacientes em HD que relataram a presença de prurido persistente após consulta de enfermagem. A prescrição de enfermagem foi baseada a partir do NIC para controle de prurido, que incluiu:

1. Determinar a causa do prurido, baseados nos critérios de inclusão e exclusão pré-estabelecidos. Os critérios de inclusão foram: idade acima de 18 anos; DRC estágio V em programa de HD por pelo menos 3 meses; prurido cutâneo persistente (qualquer intensidade que ocorre pelo menos três vezes por semana, com duração de 30 dias ou mais); não utilização de medicações antipruriginosas tópicas e/ou sistêmicas por pelo menos uma semana antes do início do estudo. Os critérios de exclusão foram: doenças cutâneas crônicas (alérgicas, parasitárias e infecciosas); doença maligna interna; utilização de opioides, anti-histamínicos ou corticosteroides.
2. Orientação para aplicação de cremes e loções como medicamentos, sendo de escolha o *cold cream*, com orientação para uso no corpo todo, 2 vezes ao dia por 15 dias. O *cold cream* dispensado aos participantes possuía a seguinte composição: *Aqua, Paraffinum liquidum (and) Lanolyn Alcohol Oleyl Alcohol, Lanolin, Paraffinum liquidum, Phenoxyethanol (and) Methylisothiazolinone, Tetradibutyl Pentaerithrityl Hydroxyhydrocinnamate, Glycerin, Dissodium EDTA, Emulsifying Wax NF, Imidazolidinyl Urea*. Produzido por Botanik Kosmetic LTDA; AFE/MS n°: 2.03.079-0.

Foram avaliadas informações clínicas, demográficas, laboratoriais, de intensidade do prurido a partir de Escala Visual Analógica (EVA ascendente de 10

níveis, onde 1-3: indica o PU leve; 4-7: moderado; 8-10: severo) (10), e qualidade de vida em Dermatologia (DLQI), na inclusão dos pacientes (T0). O DLQI é um questionário criado em 1992, onde seus escores variam de 0 a 30 e mensuram o quanto o problema de pele afeta a vida do paciente, sendo que de 0-1 significam nenhum efeito, de 2-5 pequeno efeito, 6-10 efeito moderado, de 11-20 efeito muito grande e de 21-30 efeito extremamente grande(11). Foi categorizado o número de topografias corporais afetadas pelo prurido com escore de 0 a 9, sendo que cada região corporal (couro cabeludo, face, cervical, tronco, membros superiores, membros inferiores, palmo-plantar e genital) recebeu escore 1 e os que relataram o prurido no corpo todo totalizaram escore 9. O período do prurido foi dividido em três categorias, como: episódico, durante ou logo após a HD; noturno ou diurno e todo o tempo.

Após o período de 15 dias, foram reavaliados os seguintes desfechos primários: DLQI e EVA; e os seguintes desfechos secundários: número de topografias corporais afetadas, período do prurido e relatório de efeitos adversos (T15).

O tamanho amostral foi calculado considerando uma potencial redução de até 30% do escore clínico de prurido, com alta variabilidade interindividual (desvio padrão de até 3 vezes a redução média), poder de 80% e nível alfa de 5%, espera-se identificar tal diferença com amostra de 71 pacientes (12).

A análise estatística foi conduzida por intenção de tratamento (ITT). Os dados faltantes (*dropouts*) foram substituídos pelos últimos valores registrados (LOCF) (13). As variáveis categóricas foram representadas pelos valores absolutos e percentuais. Suas proporções foram comparadas pelos testes do qui-quadrado de Pearson, exato de Fisher e qui-quadrado de tendência. As variáveis contínuas foram representadas pelas médias e desvios padrão ou medianas e quartis (p25-p75), se indicados pelo teste de Shapiro-Wilk (14). A correlação entre os escores DLQI e EVA foi avaliada pelo teste de Wilcoxon. A comparação longitudinal dos desfechos dos pacientes entre os tempos foi realizada por modelo linear generalizado de efeitos mistos com matriz de covariância autorregressiva e estrutura robusta, e distribuição de probabilidade binominal negativa e função de

ligação log (15).

A análise dos dados foi realizada no software IBM SPSS 22.0, sendo considerado significativo valor de  $p < 0,05$  (16).

## Resultados

Foram avaliados 164 (83,7%) pacientes, dentre os 196 em HD no HC-Unesp. Prurido foi relatado em 78 (47,6% IC95%: 39,9-55,3%) pacientes. Sete destes pacientes não foram incluídos: um paciente se recusou a participar da pesquisa e seis foram excluídos: 1 óbito, 1 mudança de método dialítico (transicionado para diálise peritoneal) e 4 pacientes não apresentavam o prurido no início do estudo. Para uso tópico do *cold cream*, foram incluídos 71 pacientes (T0), havendo 2 *dropouts* (desistência e transplante renal) durante o seguimento.

As principais características clínicas, laboratoriais e demográficas da população estão descritas na tabela 1. A idade média foi de  $60 \pm 13$  anos, com predomínio de homens (61%), de cor branca (52%). A hipertensão arterial sistêmica (79%) foi a comorbidade mais frequente, seguida pelo diabetes mellitus (42%). Dos dados laboratoriais, a média da ureia foi de  $114 \pm 30$  mg/dl, com creatinina de  $8,9 \pm 2,8$  mg/dl. Os demais dados laboratoriais encontraram-se dentro da normalidade, exceto o paratormônio (PTH), tendo destaque para os altos níveis com mediana de 310 (158-493) pg/ml. Quanto aos dados dialíticos, a mediana do tempo em HD foi de 28 (13-48) meses, sendo que 80% dos pacientes realizavam a terapia dialítica em 4 horas, com dialisador de membrana polissulfona de alto fluxo (92%), tendo a heparina não-fracionada como anticoagulante em 92% da população. Ao avaliar a dose de diálise, a URR (*Urea Reduction Rate*) teve mediana de 0,69 (0,65-0,73) e 79% dos pacientes possuíam  $Kt/V > 1,2$ , mostrando que de modo geral, havia adequação da dose de diálise. Entre as medicações prescritas durante sessão de diálise, 78% faziam uso de Hidróxido férrico, 40% de Calcitriol injetável e 89% de Eritropoetina.

A tabela 2 mostra as características do prurido apresentadas em T0 e T15 pelos pacientes. Identificou-se redução de 37,5% na mediana da EVA do prurido de 8 (6-10) para 5 (2-7) ( $p < 0,01$ ); assim como de 33,4% na mediana do número de

topografias afetadas 3 (2-9) para 2 (1-3) ( $p<0,01$ ). Paralelamente, a mediana dos escores de DLQI apresentou queda de 50%: 4 (2-8) para 2 (1-3) ( $p<0,01$ ), assim como para o número de topografias afetadas ( $p<0,01$ ) e o período do prurido ( $p<0,01$ ).

Nove (12%) dos pacientes apresentaram resolução completa do sintoma com o tratamento tópico. Não houve diferença estatística na mediana de EVA do prurido inicial entre os pacientes que tiveram a resolução do sintoma ( $n=9$ ) e os que ainda continuaram com o sintoma em T15 ( $n=60$ ): 9 (6-10) e 8 (7-10) ( $p=0,73$ ).

Cinco pacientes (7%) apresentaram alguma queixa, sendo um, mau odor do produto, e quatro acharam o produto oleoso. Não houve nenhum evento adverso local ou sistêmico relacionado ao produto.

## Discussão

A terapia tópica com *cold cream* apresentou melhora significativa do PU, representados pela diminuição do escore do EVA e do DLQI, assim como diminuição do número de topografias afetadas e duração do prurido. Somado a isto, esta terapia foi uma abordagem resolutiva para 12% dos pacientes.

Na literatura, até o presente momento, não há relatos do uso de *cold cream* para tratamento do PU. Entretanto, é citado o uso de outros emolientes tópicos. Em estudo comparativo do uso de gabapentina sistêmica com o uso tópico de vaselina por 12 semanas, houve redução significativa do prurido nos dois tratamentos, sem diferença estatística entre os mesmos (17). Karadag e cols, em estudo não randomizado comparativo, avaliaram o uso de óleo de bebê como emoliente durante 1 mês no PU e encontraram diferença (EVA de  $5,68\pm 1,62$  para  $3,17\pm 1,67$   $p<0,05$ ) quanto à intensidade e gravidade do PU em relação ao grupo controle, nos escores de qualidade de vida e componente mental antes e após a intervenção(18). Em revisão, Mettang e cols(19) indicam o uso diário de emolientes para hidratação da pele como terapia inicial do PU, no entanto advertem que há escassez de estudos com controle adequado com este tipo de abordagem. Desta forma, a terapia tópica no PU tem sua importância como opção

para o tratamento do prurido agudo e localizado, especialmente para os que não podem receber terapia sistêmica(20) e possível de ser prescrita por enfermeiros.

Em relação ao impacto da qualidade de vida nos pacientes com PU, nossos resultados verificaram uma melhora, representada pela queda de 50% nos escores do DLQI. Welter *e cols* também utilizaram o DLQI para analisar a relação da qualidade de vida com prurido, porém sem intervir com qualquer terapia, e observaram que 20% dos pacientes com o sintoma encontravam-se nos escores em que o prurido não causava efeitos na qualidade de vida; 37% referiam pequeno efeito, 13% efeito moderado, 18% efeito grave e em 10,1% a influência era extremamente grave (21). Resultados do estudo *Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS)* viram que pacientes em HD com PU moderado ou grave são mais propensos à depressão, piora da qualidade do sono e risco 17% maior de mortalidade (22). No entanto, o DLQI não contempla avaliação da qualidade do sono, e houve prejuízo do sono de grande parte dos pacientes.

Diante dos nossos achados e considerando as intervenções para controle de prurido contidas no NIC, vimos que o enfermeiro pode abordar este sintoma, através da prescrição da terapia tópica com emolientes, se for protocolo da instituição, e fornecer orientações para prevenção da xerose cutânea, condição frequentemente associada no PU. Como observado no estudo de Cheng *e cols*(23), a instrução de enfermagem realizada de forma sistemática (através o uso de panfletos, imagens e cartões de lembrete), resultou em níveis séricos mais baixos de fósforo, ingestão de alimentos com fósforo baixo e diminuição do prurido ( $p<0,01$ ) em relação ao grupo controle.

Além de orientações, é necessário considerar as possíveis etiologias relatadas na literatura para o desencadeamento do PU, como hiperparatireoidismo secundário, anemia, inadequação dialítica, proliferação e degranulação dos mastócitos, histamina, calicreína, citocinas pruritogênicas (interleucina 2), metabolismo do ferro divalente, diminuição da sudorese, possível padrão anormal de inervação cutânea e etiologia psicogênica (24,25).

Nosso estudo tem limitações. Primeiro, não houve grupo controle para avaliar a intervenção do *cold cream* comparativamente a outro tratamento padrão

de forma mais precisa. Entretanto, este estudo contribuiu para chamar a atenção da necessidade de se realizar estudos de maior poder discriminatório, como ensaios clínicos randomizados e controlados, cuja intervenção com *cold cream* ou outros umectantes sejam alvos de futuras investigações no tratamento do PU. Também não foram verificadas as alterações dermatológicas normalmente presentes nos pacientes, como a xerose cutânea e sua relação com o PU.

### Conclusão

Verificou-se neste estudo que a utilização de *cold cream* teve efeitos positivos na intensidade e duração do prurido e melhora na qualidade de vida em pacientes com HD que apresentaram queixas de prurido.

### Referências

1. Narita I, Iguchi S, Omori K, Gejyo F. Uremic pruritus in chronic hemodialysis patients. *J Nephrol*. 2008;21(2):161–5.
2. Herdman TH, Kamitsuru S. Diagnósticos de enfermagem da NANDA: definições e classificação 2015-2017. 10ed ed. Porto Alegre - RS: Artmed; 2015. 488 p.
3. Masmoudi A, Darouiche MH, Salah H Ben, Hmida M Ben. Cutaneous abnormalities in patients with end stage renal failure on chronic hemodialysis . A study of 458 patients . *J Dermatol Case Rep*. 2014;4:86–94.
4. Welter EDQ, Frainer RH, Maldotti A, Losekann A, Weber MB. Evaluating the association between alterations in mineral metabolism and pruritus in hemodialysis patients. *An Bras Dermatol*. 2011;86(1):31–6.
5. Ibrahim MK. Impact of Uraemic Pruritus on Quality of Life among End Stage Renal Disease Patients on Dialysis. *J Clin Diagnostic Res [Internet]*. 2016;10(3):1–5.
6. Yosipovitch G. Pruritus. *Curr Probl Dermatol [Internet]*. 2003;15(4):143–64.
7. Bulechek G, Butcher H, Dochterman J. NIC: Classificação das intervenções de enfermagem. 5ed ed. Rio de Janeiro - RJ: Elsevier Inc.; 2010. 944 p.
8. Szepietowski J, Reich A, Schwartz R. Uraemic xerosis. *Nephrol Dial Transpl*. 2004;19:2709–12.
9. Sampaio S, Rivitti E. Terapêutica tópica. In: *Dermatologia*. 3rd ed. São Paulo - SP: Artes Médicas; 2007. p. 1385–416.
10. Narita I, Alchi B, Omori K, Sato F, Ajiro J, Saga D, et al. Etiology and prognostic significance of severe uremic pruritus in chronic hemodialysis patients, *Kidney Int* , 2006, vol. 69 (pg. 1626-32)
11. Finlay A, Khan G. *Dermatology Life Quality Index (DLQI ) - Instructions*



- for Use [Internet]. 1992
12. Miot HA. Sample size in clinical and experimental trials. *J Vasc Bras*. 2011;10(4):275–8.
  13. Streiner DL, Norman GR. *PDQ Epidemiology*. 3rd ed. Shelton - Connecticut: People's Medical Publishing House - USA; 2009. 200 p.
  14. Henderson AR. Testing experimental data for univariate normality. *Clin Chim Acta*. 2006;366(1–2):112–29.
  15. Norman G, Streiner D. *Biostatistics: the bare essentials*. 4th ed. Shelton - Connecticut: People's Medical Publishing House - USA; 2014. 200 p.
  16. IBM S. *IBM SPSS 22.0 Statistics for Windows In*. Armonk - New York: IBM Corp; 2013.
  17. Parra LE, Restrepo FA, Gómez LM, Vargas JJ. Manejo eficiente del prurito con emolientes y gabapentina en el paciente urémico y su impacto en la calidad de vida. *Rev Asoc Colomb Dermatol*. 2010;18:196–204.
  18. Karadag E, Kilic SP, Karatay G, Metin O. Effect of baby oil on pruritus, sleep quality, and quality of life in hemodialysis patients: Pretest-post-test model with control groups. *Japan J Nurs Sci*. 2014;11(3):180–9.
  19. Mettang T, Kremer AE. Uremic pruritus. *Kidney Int* [Internet]. Elsevier Masson SAS; 2014;87(4):685–91.
  20. Falodun O, Ogunbiyi A, Salako B, George AK. Skin changes in patients with chronic renal failure. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2011;22(2):268–72.
  21. Welter E, Bonfá R, Petry V, Moreira L, Weber B. Relationship between pruritus and quality of life in patients on hemodialysis. *An Bras Dermatol*. 2008;83(2):137–40.
  22. Pisoni RL, Wikström B, Elder SJ, Akizawa T, Asano Y, Keen ML, et al. Pruritus in haemodialysis patients: International results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21(12):3495–505.
  23. Cheng T, Tarng D, Liao Y, Lin P. Effects of systematic nursing instruction on a Low-Phosphorus Diet, Serum Phosphorus Level, and Pruritus of Patients on Haemodialysis. *J Clin Nurs*. 2016;6.
  24. Manenti L, Tansinda P, Vaglio A. Uraemic pruritus: clinical characteristics, pathophysiology and treatment. *Drugs*. 2009;69(3):251–63.
  25. Ståhle-Bäckdahl M, Wahlgren C, Hägermark O. Computerized recording of itch in patients on maintenance hemodialysis. *Acta Derm Venereol*. 1989;69(5):410–4.

**Tabela 1-** Principais características demográficas, clínicas e laboratoriais dos pacientes incluídos em T0.

Variável	T0
N	71
<b>Idade (anos)**</b>	60 ± 13
<b>Sexo Masculino*</b>	43 (61)
<b>Cor Branca*</b>	37 (52)
<b>Comorbidades*</b>	
	<b>HAS</b>
	56 (79)
	<b>DM</b>
	30 (42)
	<b>Cardiopatias</b>
	18 (25)
	<b>Tabagismo</b>
	13 (18)
	<b>Dislipidemia</b>
	10 (14)
	<b>Obesidade</b>
	10 (14)
	<b>Etilismo</b>
	6 (9)
	<b>Neoplasia prévia</b>
	6 (9)
	<b>Outros</b>
	18 (25)
<b>Causa da DRC</b>	
	<b>DM</b>
	22 (31)
	<b>HAS</b>
	12 (17)
	<b>Glomerulopatia</b>
	8 (11)
	<b>Outros</b>
	32 (45)
<b>Ferritina (mg/dl)***</b>	641 (223-1181)
<b>Saturação da transferrina(%)**</b>	37,1 ± 17,6
<b>Ureia (mg/dl)**</b>	114 ± 30
<b>Creatinina (mg/dl)**</b>	8,9 ± 2,8
<b>Cálcio (mg/dl)**</b>	9,0 ± 0,8
<b>Fósforo (mg/dl)**</b>	5,2 ± 1,5
<b>Hemoglobina (g/dl)***</b>	12 (10-13)
<b>PTH (pg/ml)***</b>	310 (158-493)
<b>PCR (mg/dl)***</b>	1,8 (1,0-2,6)
<b>URR***</b>	0,69 (0,65-0,73)
<b>Kt/V &gt;1,2*</b>	56 (79)
<b>Tempo em diálise (meses)***</b>	28 (13-48)
<b>Dialisador Alto fluxo*</b>	65 (92)
<b>Duração da diálise 4h</b>	57 (80)
<b>Turno da diálise:</b>	21 (30)
	<b>Tarde</b>
	26 (37)
	<b>Noite</b>
	24 (34)
<b>Medicações durante HD</b>	
	<b>Eritropoetina SC*</b>
	63 (89)
	<b>Calcitriol EV*</b>
	28 (40)
	<b>Hidróxido férrico EV*</b>
	55 (78)
	<b>Anticoagulação: Heparina não-fracionada EV*</b>
	65 (92)

\*N (%); \*\*Média ± desvio-padrão; \*\*\*Mediana (p25 – p75). GABA: Gabapentina; DEX: Dexclorfeniramina; HAS: Hipertensão arterial sistêmica, DM: *Diabetes Mellitus*; DRC: Doença

renal crônica; PTH: paratormônio; PCR: proteína C reativa; HD: Hemodiálise; URR: *Urea Reduction Rate*; EV: endovenoso; SC: subcutâneo.

**Tabela 2.** Características do prurido apresentado pelos pacientes em T0 e T15.

Variável	T0	T15	p
N	71	62	
<b>Tempo de prurido (meses)***</b>	6 (3-24)	-	-
<b>EVA***</b>	8 (6-10)	5 (2-7)	<0,01
<b>DLQI***</b>	4 (2-8)	2 (1-3)	<0,01
<b>Nº topografias afetadas***</b>	3 (2-9)	2 (1-3)	<0,01
<b>Período do prurido*</b>			<0,01
<b>Durante ou Após HD/Episódicos</b>	31 (44)	32 (45)	
<b>Diurno/Noturno</b>	17 (24)	22 (31)	
<b>Tempo todo</b>	23 (32)	8 (11)	

Teste de Wilcoxon  $p < 0,01$ . \*N (%); \*\*Média  $\pm$  desvio-padrão; \*\*\*Mediana (p25 – p75). EVA: Escala Visual analógica do prurido; DLQI: *Dermatology Life Quality Inde*; HD: Hemodiálise.

### **6.3 - Etapa 3: Gabapentin versus dexchlorpheniramine in the treatment of uremic pruritus: a randomized controlled trial\***

\*Artigo escrito nas normas do *European Journal of Dermatology*

#### **Clinical Reports**

**Short title:** Gabapentin versus dexchlorpheniramine in the uremic pruritus

**Authors:** Mariele Gobo-Oliveira<sup>1</sup>; Vitória G. Pigari<sup>2</sup>; Matheus S.P. Ogata<sup>2</sup>; Hélio A. Miot<sup>2</sup>; Daniela Ponce<sup>3</sup>; LP.F. Abbade<sup>2</sup>.

#### **Affiliations:**

<sup>1</sup>Nursing Department, Botucatu Medical School, São Paulo State University (UNESP);

<sup>2</sup>Department of Dermatology and Radiotherapy, Botucatu Medical School, São Paulo State University (UNESP);

<sup>3</sup>Department of Medical Clinic, Nephrology, Botucatu Medical School, São Paulo State University (UNESP);

**Corresponding author:** Luciana Patrícia Fernandes Abbade

Departamento de Dermatologia, S/N - Faculdade de Medicina da UNESP  
Campus Universitário de Rubião Jr. CEP: 18618-970 - Botucatu - SP – Brasil.  
Fone: +55(14) 38801259. [lfabbade@fmb.unesp.br](mailto:lfabbade@fmb.unesp.br)

**Total number of:** words = 2.817; tables= 2; figures= 3 and references= 33.

**Abstract**

This study evaluated the efficacy and safety of gabapentin vs. dexchlorpheniramine in reducing the uremic pruritus. Methods: A randomized, controlled, double-blinded clinical trial with hemodialysis patients with persistent pruritus. Pre-randomization, cold cream was used for 15 days by 71 participants. Those with pruritus who remained (60) were randomized to receive gabapentin (30 patients - GABA group) or dexchlorpheniramine (30 patients - DEX group) for 21 days. The primary outcome was the reduction of the pruritus score and improvement in the quality of life. Results: After cold cream use, the participants had a 37.5% reduction in the VAS median ( $p < 0.01$ ) and a 50% reduction in the DLQI score ( $p < 0.01$ ). There was an additional reduction of pruritus in both groups ( $p < 0.01$ ) with no difference ( $p > 0.7$ ). The median DLQI was reduced from 2 to 1 in the GABA group and from 2 to 0 in the DEX group. Nineteen patients (32%) reported mild/moderate side effects without differences between the groups. Conclusions: Uremic pruritus was reduced with gabapentin and dexchlorpheniramine with good safety and no difference between the them.

**Key words:** Cold cream, dexchlorpheniramine, gabapentin, hemodialysis, uremic pruritus.

## Introduction

Uremic pruritus (UP) is a common symptom in chronic renal failure patients with a prevalence of 30 to 50% in patients on hemodialysis (HD) [1,2]. The condition manifests itself in variable, continuous or periodic exacerbations, which may be generalized or localized [3]. It can cause scratching with consequent lichenification and excoriation [4], impacting quality of life (QOL) [5,6].

The pathophysiology of UP is not clear; however, it is believed that the etiology is multifactorial, involving central components, neuropathic, dermatologic and psychogenic factors [7]. Chronic kidney disease (CKD) may be associated with skin xerosis, secondary hyperparathyroidism, anemia, inadequate dialysis, proliferation and degranulation of mast cells, cytokines (histamine, kallikrein, interleukin-2), abnormal pattern of cutaneous innervation and psychogenic elements secondary to the stress of chronic disease [8,9].

The initial treatment for pruritus involves topical therapy mainly in the form of moisturizers. One of the most commonly used moisturizers is cold cream, an emollient that reestablishes the deficiency of lipids and corrects xerosis by reducing water retention in the horny layer [10]. However, in many cases, this measure is not sufficient for the relief of itching, so systemic adjuvant therapy is necessary [11].

Oral antihistamines are the most commonly used drugs for systemic adjuvant therapy but with limited results [12]. Dexchlorpheniramine is a 1st generation antihistamine that blocks H1 receptors and crosses the blood-brain barrier. It is indicated for symptoms of allergic rhinitis and urticaria because histamine is the main mediator [13]. It is an old, inexpensive drug with wide clinical use. The dose of 6 mg (Polaramine<sup>®</sup>) is distributed in two layers: 3 mg in the outer layer for rapid absorption and a rapid effect and 3 mg in the center as the slow-release component to extend and maintain the action [14]. There are no studies that evaluate dexchlorpheniramine in the treatment of UP.

Other medications of central action are used, such as gabapentin, with reports of positive effects in the treatment of UP [12]. Gabapentin is an antiepileptic analogue of GABA that passes the hematoencephalic barrier. Its sites

of action are located in the  $\alpha 2\delta$  family, inhibiting neuronal calcium influx and interrupting the series of neuropathic events that lead to pruritic sensation. The most common adverse effects are drowsiness, ataxia and fatigue [15]. It features comfortable dosage in end-stage renal disease at 300 mg 3x per week (Gabapentin® - EMS), as demonstrated by other studies [16,17].

Based on the following: 1) the initial treatment for pruritus often involves topical therapy with moisturizers; 2) there are few studies with gabapentin compared to other active treatment; 3) dexchlorpheniramine is commonly used for pruritus, but without studies evaluating it in the treatment of UP, our study aimed to evaluate the efficacy in reducing itching with cold cream topical therapy in the initial treatment of UP (run-in period to exclude cutaneous xerosis as an aggravating factor of UP) and to compare the efficacy and safety of gabapentin versus dexchlorpheniramine over a 36-day period.

## **Material and Methods**

A randomized, double-blind, controlled, parallel clinical trial with longitudinal follow-up was performed from October 2014 to February 2016 at the Dialysis Unit of Clinical Hospital of the Botucatu Medical School-UNESP, Brazil. The project was approved by the Ethics Committee of the institution (CAAE No. 24387713.1.0000.5411) and registered in the Brazilian Registry of Clinical Trials (No. RBR-4rxr2c).

The patients in HD who reported the presence of persistent itching after dermatologic evaluation were selected (Phase 1). Inclusion criteria were age over 18 years; CKD stage V in HD for at least 3 months; persistent skin pruritus (any intensity that occurs at least three times a week, lasting 30 days or more); and no use of topical and/or systemic antipruritic drugs at least one week before beginning of the of study. Exclusion criteria were chronic skin disease (allergic, parasitic and infectious); internal malignancy; and the use of opioids or corticosteroids.

Clinical, demographic and laboratory data, including pruritus intensity based on the visual analog scale (VAS up to 10 levels) and quality of life in

dermatology (DLQI), were evaluated at baseline (T0). The number of affected body topographies was categorized with a score from 0 to 9, where each body region (scalp, face, neck, trunk, upper limbs, lower limbs, palmar-plantar and genital) received a score of 1, and patients who reported itching the entire body were given a score of 9. The period or duration of pruritus was categorized as episodic during or shortly after HD (score 1); day or night (score 2); or all the time (score 3).

Pre-randomization or phase 2 (run-in period), all included patients received cold cream, which was applied to the entire body 2 times a day for 15 days. After this period, DLQI, VAS and adverse effects (T15) were assessed.

Participants who still complained of pruritus at any intensity were randomized in blocks from matched according to the PTH value (less than or greater than 300 pg/ml) [18]. The randomization protocol was generated by an individual unrelated to clinical follow-up using specific software, and the information was maintained a sealed opaque envelope containing the name of the therapeutic agent proposed for each group. The randomization list was under researcher care and only labeled "Group 1" or "Group 2".

The participants quit to apply cold cream and then they were then randomized (phase 3) to receive 300 mg oral gabapentin (Gabapentina<sup>®</sup> - EMS) thrice weekly after HD (Group GABA) or 6 mg oral dexchlorpheniramine (Polaramine<sup>®</sup>) twice daily (DEX group). Both groups were instructed to take one tablet every 12 hours and received 2 bottles identified as "Home" and "Dialysis". The "Home" bottle was taken home with the patient who was directed to take medication 2 times a day on non-HD days and once daily on HD days. To maintain blinding of the study, in the GABA group, the "Home" bottle contained a placebo identical to the gabapentin capsule, and the medication was stored in the "Dialysis" bottle. The "Dialysis" bottle remained in the Dialysis Unit, and the medication was administered to patients at the end of the session by a responsible nursing technician. Participants and assessors were blinded to the treatment groups.

The primary outcome measure was the reduction of the pruritus score



estimated by the VAS and improvement in DLQI after 21 days in group GABA compared with DEX group. Adverse events (secondary outcome) were also assessed in both group (T36).

The sample size calculation was based on an expected itch reduction of 80%, 30% dropout, 80% power and 5% alpha, resulting in 30 patients for each group [19].

Statistical analysis was conducted by intention to treat (ITT). The missing data (dropouts) were replaced by the last recorded values (LOCF) [18]. Categorical variables were represented by absolute values and percentages. Proportions were compared by Chi-square test of Pearson, Fisher exact test and Chi-square trend. Continuous variables were represented by mean and standard deviations or medians and quartiles (p25-p75) if indicated by the Shapiro-Wilk test [20].

The correlation between DLQI and VAS scores was assessed using Spearman's test. The longitudinal comparison of patient outcomes between time points was performed using a generalized linear mixed effects model with robust covariance matrix and probability distribution appropriate to each sample [21]. Data analysis was performed using Statistical Package for Social Sciences (SPSS) Version 22.0, and p-values<0.05 were considered significant [22].

## **Results**

We initially evaluated 164 (83.7%) patients among 196 patients undergoing HD (phase 1). Pruritus was reported in 78 (47.6% 95% CI: 39.9 to 55.3%) patients. Of these, 71 patients were included in the study (pre-randomization) for the use of cold cream (T0), and 60 (84.5%) remained with some symptoms after 15 days of topical treatment (T15) and were randomized to additional treatment in the GABA (30 participants) or DEX (30 participants) groups. For the topical treatment, there were 2 dropouts (withdrawal and renal transplantation). After randomization, 1 dropout per treatment group due to adverse events (drowsiness) was noted in both groups (Fig. 1).

The main clinical, laboratory and demographic characteristics of the

population at T0 and T15 are presented in Table 1. We highlight a high prevalence of comorbidities and high levels of PTH.

The randomized groups were homogenous regarding the clinical, laboratory and demographic characteristics (Table 1) as well as the dialysis characteristics (Table 2), with adequate dialysis parameters. The dialyzers used included single-use, low and high flux polysulfone membranes.

A significant correlation was noted between VAS scores of pruritus and DLQI ( $\rho = 0.76$ ,  $p < 0.01$ ) in the patients studied.

A 37.5% reduction in the median VAS of pruritus (Fig. 2) was noted between T0 and T15 (pre-randomization - phase 2); the score was reduced from 8 (6-10) to 5 (2-7) ( $p < 0.01$ ). In addition, a 33% reduction in median number of affected topographies was noted (from 3 (2-9) to 2 (1-3) ( $p < 0.01$ )). The median DLQI scores decreased 50% in the same period: 4 (2-8) and 2 (1-3) ( $p < 0.01$ ). However, the score of duration of pruritus remained at the same median: 2 (1-3) and 2 (1-2) ( $p = 0.55$ ). Of the 71 patients included in the T0, 9 (12%) had complete resolution of symptoms with topical treatment, and they were not included in the randomization.

After randomization (phase 3), median (p25-p75) VAS pruritus and DLQI scores were significantly reduced between T15 and T36 for both treatment groups ( $p < 0.01$ ), with no differences noted between them ( $p > 0.7$ ) (Figs. 2 and 3). VAS reduced its median score by 80% from 5 (2-7) to 1 (0-2) with reductions from 5 (4-8) to 2 (0-3) in the GABA group and from 5 (3-7) to 1 (0-2) in the DEX group. The DLQI was reduced by 50% from 2 (1-3) to 1 (0-1), specifically from 2 (1-3) to 1 (0-1) in the GABA group and from 2 (1-4) to 0 (0-1) in the DEX group. The number of topographies was reduced by 50% for both: reduced from 2 (1-2) to 1 (0-2) in the GABA group and reduced from 2 (1-3) to 1 (0-1) in the DEX group. There was a reduction of pruritus period score versus time ( $p < 0.01$ ) with no differences between treatments ( $p = 0.24$ ): from 2 (1-2) to 1 (0-2) in the GABA group and from 1 (1-2) to 1 (0-1) in the DEX group.

The improvement in pruritus scores remained similar between the groups even when adjusted for sex, age, PTH levels, hemoglobin, ferritin, transferrin

saturation and calcitriol dose (data not shown).

Patients taking erythropoietin exhibited a less significant reduction in VAS in T36: 2 (1-2) to 1 (0-2) vs. 1 (1-2) to 0 (0-1) ( $p < 0.01$ ). Between non-erythropoietin users, a slight superiority was noted in the performance of the GABA group: 2 (2-3) to 1 (0-1) vs. 1 (1-1) to 0 (0-0) ( $p < 0.01$ ).

Side effects were reported by 19 (32%) patients with no difference in frequency between treatment groups ( $p = 0.10$ ). In the GABA group, 11 patients reported an adverse event, and drowsiness with interference in daily activities was the most frequent event (17%). In the DEX group, a total of 8 patients had complaints (13%). Two patients in the GABA group and one patient in the DEX group reported that they only took the medication once a day due to sleepiness. Other reported side effects included fatigue, dizziness, headache and drowsiness without interference in daily activities.

## **Discussion**

In the pre-randomization phase of the study, all participants applied cold cream for 15 days as the exclusive treatment of UP. An improvement of itching was noted with a 37.5% reduction of the VAS median and a 50% reduction in the DLQI score. This treatment resolved the condition in nine patients. Probably this result is due to the characteristic of the cold cream of emollient able to reduce cutaneous xerosis, which is a possible cause of UP [23] and consequently to promote improvement of the symptom, since it does not have primary anti-pruritic action. Similar results in relation to topical therapy were noted in a study of 49 patients that compared the use of gabapentin versus topical emollients (petrolatum) for 12 weeks, and reduced itching was observed with no statistical difference between treatments [24]. Thus, topical therapy with emollients is an option for the management of pruritus mainly when located in a few areas, especially for individuals who cannot receive systemic therapy because skin xerosis is present in a large proportion of patients.

The reduction of UP after oral treatment was significant in both groups with no differences between them. Therapeutic response was independent of

demographic, clinical, laboratory and dialysis probably because the groups were homogeneous and patients had adequate dialysis parameters, including the use of dialyzers with more compatible membranes, such as polysulfone [25]. The response to both interventions, gabapentin and dexchlorpheniramine, regarding the reduction of UP, was also independent the previous use of cold cream since this topical therapy was used only in the pre-randomization period and only took place during its use.

The improvement in pruritus scores with gabapentin reflected the results of previous studies, suggesting a safe and effective drug. Some earlier trials were conducted comparing gabapentin with placebo. Gunal et al [16] reported a VAS reduction from  $7.9 \pm 1.1$  to  $1.2 \pm 1.8$ . Naini et al [12] reported an average VAS reduction of  $6.7 \pm 2.6$ . Razeghi et al [26] reported an average VAS reduction of  $6.44 \pm 8.4$ . More recently, Nofal et al [27] reported a VAS reduction from  $7.63 \pm 2$  to  $1.81 \pm 2.2$  in the gabapentin group.

Our study offers active control with antihistamine, similar to the study of Marquez et al [17] (gabapentin versus desloratadine). A decrease in VAS was noted in both treatments, but no statistical difference was noted in the final pruritus score ( $p = 0.16$ ). In the study by Amirkhanlou et al [28] (gabapentin versus ketotifen), both treatments exhibited a significant reduction of itching, but no difference was noted in response to treatment ( $p = 0.48$ ). These results and our results demonstrate that both treatments (gabapentin and active control by antihistamines) exhibited a significant improvement of UP, but no difference was noted between them.

The clinical benefit observed with the use of gabapentin in the UP can be explained by the fact that as a pain, neuropathic pruritus is induced by stimulation of free nerve endings and sensory cortex led to the fiber-C [12]. In a review, Matsuda et al [29] notes that actions, such as advanced understanding of the pathological itching components and the mechanism of action of gabapentin, can aid in the selection of therapeutic agents and adjustments to the dosage scheme according to the period of itching presented by patient, offering satisfactory treatment.

In our study, patients using erythropoietin exhibited a less significant reduction in VAS. Ramakrishnan et al [30] evaluated erythropoietin dose and VAS, and they found that the average monthly dose of erythropoietin significantly increased with increased pruritus. Further investigation is needed.

Dexchlorpheniramine is not mentioned in the literature for use in UP. Regarding the use of antihistamines, there is the caveat that H1 receptors are not the only receptors responsible for the transduction of histamine, which would explain their possible lack of response, making them less suitable in the treatment of UP [8]. However, in our study, dexchlorpheniramine exhibited a satisfactory reduction in pruritus scores, similar to gabapentin, and may be a viable therapeutic option given its low cost and safety.

The most frequently reported adverse event in our study was drowsiness with interference in daily activities, which prompted study dropout. This fact was expected since both drugs have an effect on the central nervous system, and this event is known and described [15,31].

The tool used to evaluate the quality of life was the DLQI. Scores of 0 to 1 indicate that the disorder has no effect on the life of the patient, and scores of 2 to 5 indicate little effect. It is noteworthy that the DLQI is not specific to itching but is likely to be reapplied to the same patient in a short time. This questionnaire contains questions that are appropriate to different cultures [32]. However, it does not assess the quality of sleep, which was reported by most patients. Pisoni et al [5] claims that patients on HD with moderate or severe UP are more prone to depression and reduced sleep quality. In addition, these patients are at a 17% greater risk of mortality.

The prevalence of UP found in our study (47.6%) is similar to findings in other studies [6,23] and highlights the need for this approach in patients on HD, as its treatment remains frustrating. It is noteworthy that although the dialysis population was appropriate for the majority of dialysis targets (Kt/V, hemoglobin, phosphorus and PTH) according to KDIGO [33], the prevalence of UP was high, which confirms the complexity of the pathophysiology of UP and the need for more studies.

Our study has limitations because it is monocentric, with a short period of follow-up, which prevented the observation of possible factors that influence the therapeutic response and post-treatment relapse. Another limitation is that it was not a placebo-control study and did not allow the evaluation of both treatments separately, and the possibility of a placebo effect cannot be ruled out. In addition, we did not evaluate the interference of both treatments in improving the quality of sleep. We have not performed patients follow-up after the end of the use of the drugs to verify recurrences.

Considering our findings, the outlook for the practice includes studies with other dosages of drugs, different treatment regimens, associations and measures for UP prevention at the beginning of dialysis.

### **Conclusions**

Gabapentin and dexchlorpheniramine reduced pruritus symptoms. These drugs are tolerable and safe, and no difference was noted between drugs. The choice of drug should be based on the dosage, availability, cost and adverse event profile.

### **Acknowledgements**

Financial Support: Funding for the trial and its publication was provided by FUNADERSP (São Paulo, Brasil).

**Conflict of Interest:** None.

### **References**

1. Thomas E A, Pawar B, Thomas A. A prospective study of cutaneous abnormalities in patients with chronic kidney disease. *Indian J Nephrol* 2012; 22 (2): 116-120.
2. Wu H, Peng Y, Chen H, et al. A Comparison of Uremic Pruritus in Patients Receiving Peritoneal Dialysis and Hemodialysis. *Med* 2016; 95 (9): e2935.
3. Welter EDQ, Frainer RH, Maldotti A, Losekann A, Weber MB. Evaluating the association between alterations in mineral metabolism and pruritus in hemodialysis patients. *An Bras Dermatol* 2011; 86 (1): 31-36.

4. Falodun O, Ogunbiyi A, Salako B, George AK. Skin changes in patients with chronic renal failure. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2011; 22 (2): 268-272.
5. Pisoni RL, Wikström B, Elder SJ, et al. Pruritus in haemodialysis patients: International results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21 (12): 3495-3505.
6. Welter E, Bonfá R, Petry V, Moreira L, Weber B. Relationship between pruritus and quality of life in patients on hemodialysis. *An Bras Dermatol* 2008; 83 (2): 137-140.
7. Yosipovitch G. Pruritus. *Curr Probl Dermatol* 2003;15 (4): 143-164.
8. Manenti L, Tansinda P, Vaglio A. Uraemic pruritus: clinical characteristics, pathophysiology and treatment. *Drugs* 2009; 69 (3): 251-263.
9. Ståhle-Bäckdahl M, Wahlgren C, Hägermark O. Computerized recording of itch in patients on maintenance hemodialysis. *Acta Derm Venereol* 1989; 69 (5): 410-414.
10. Sampaio S, Rivitti E. Terapêutica tópica. In: *Dermatologia*. 3rd ed. São Paulo - SP: Artes Médicas; 2007:1385-1416.
11. Mettang T, Kremer AE. Uremic pruritus. *Kidney Int* 2014; 87 (4): 685-691.
12. Naini A, Harandi A, Khanbabapour S, Sahidi S, Seirafiyani S, Mohseni M. Gabapentin: a promising drug for the treatment of uremic pruritus. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2007; 18 (3): 378-381.
13. Howland R, Mycek M. Autacóides e antagonistas de autacóides. In: *Farmacologia Ilustrada*. 3rd ed. Porto Alegre - RS: Artmed; 2007:515-524.
14. Indústria M, De C, De DR. POLARAMINE ® (maleato de dexclorfeniramina). Available at: [http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmVisualizarBula.asp](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp) (last accessed: 20 March 2016).
15. DeLucia R, Oliveira-Filho R, Planeta C, Gallaci M, Avellar M. Antiepilépticos. In: *Farmacologia Integrada*. 3rd ed. Rio de Janeiro - RJ: Revinter; 2007: 246-251.
16. Gunal AI, Ozalp G, Yoldas TK, Gunal SY, Kirciman E, Celiker H. Gabapentin therapy for pruritus in haemodialysis patients: A randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19 (12): 3137-3139.
17. Marquez D, Ramonda C, Lauxmann JE, et al. Uremic pruritus in hemodialysis patients: treatment with desloratidine versus gabapentin. *J Bras Nefrol* 2012; 34 (2): 148-152.
18. Streiner DL, Norman GR. *PDQ Epidemiology*. 3rd ed. Shelton - Connecticut: People's Medical Publishing House - USA; 2009.
19. Miot HA. Sample size in clinical and experimental trials. *J Vasc Bras* 2011; 10 (4): 275-278.
20. Henderson AR. Testing experimental data for univariate normality. *Clin Chim Acta* 2006; 366 (1-2): 112-129.
21. Norman G, Streiner D. *Biostatistics: The Bare Essentials*. 4th ed. Shelton - Connecticut: People's Medical Publishing House - USA; 2014.
22. IBM S. IBM SPSS 22.0 Statistics for Windows In. 2013.

23. Masmoudi A, Darouiche MH, Salah H Ben, Hmida M Ben. Cutaneous abnormalities in patients with end stage renal failure on chronic hemodialysis . A study of 458 patients . *J Dermatol Case Rep* 2014; 4: 86-94.
24. Parra LE, Restrepo FA, Gómez LM, Vargas JJ. Manejo eficiente del prurito con emolientes y gabapentina en el paciente urémico y su impacto en la calidad de vida. *Rev Asoc Colomb Dermatol* 2010; 18: 196-204.
25. Yosipovitch G, Greaves MW, Schmelz M. Review Itch. *Lancet* 2003; 361 (2001): 690-694.
26. Razeghi E, Eskandari D, Ganji M, Meysamie A, Togha M, Khashayar P. Gabapentin and uremic pruritus in hemodialysis patients. *Ren Fail* 2009; 31 (2): 85-90.
27. Nofal E, Farag F, Nofal A, Eldesouky F, Alkot R, Abdelkhalik Z. Gabapentin: A promising therapy for uremic pruritus in hemodialysis patients: A randomized-controlled trial and review of literature. *J Dermatolog Treat* 2016;4: 1-5.
28. Amirkhanlou S, Rashedi A, Taherian J, Hafezi A, Parsaei S. Comparison of gabapentin and ketotifen in treatment of uremic pruritus in hemodialysis patients. *Pak J Med Sci* 2016; 32 (1): 22-26.
29. Matsuda K, Sharma D, Schonfeld A, Kwatra S. Gabapentin and pregabalin for the treatment of chronic pruritus. *J Am Acad Dermatol* 2016; S0190-9622: 1-7.
30. Ramakrishnan K, Bond TC, Claxton A, et al. Clinical characteristics and outcomes of end-stage renal disease patients with self-reported pruritus symptoms. *Int J Nefrol Renov Dis* 2014; 7: 1-12.
31. Duarte I, Bedrikow RB, Lazzarini R. A escolha entre dois anti-histamínicos anti-H1: dexclorfeniramina e hidroxizina. *Pediatr mod* 2002; 38 (6): 285-288.
33. Basra M, Fenech R, Gatt R, Salek M, Finlay A. The Dermatology Life Quality Index 1994-2007: a comprehensive review of validation data and clinical results. *Br J Dermatol* 2008; 159 (5): 997-1035.
33. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* 2013; 3 (1): 136.



**Table 1-** Demographic, clinical and laboratory characteristics of patients included at T0 and T15.

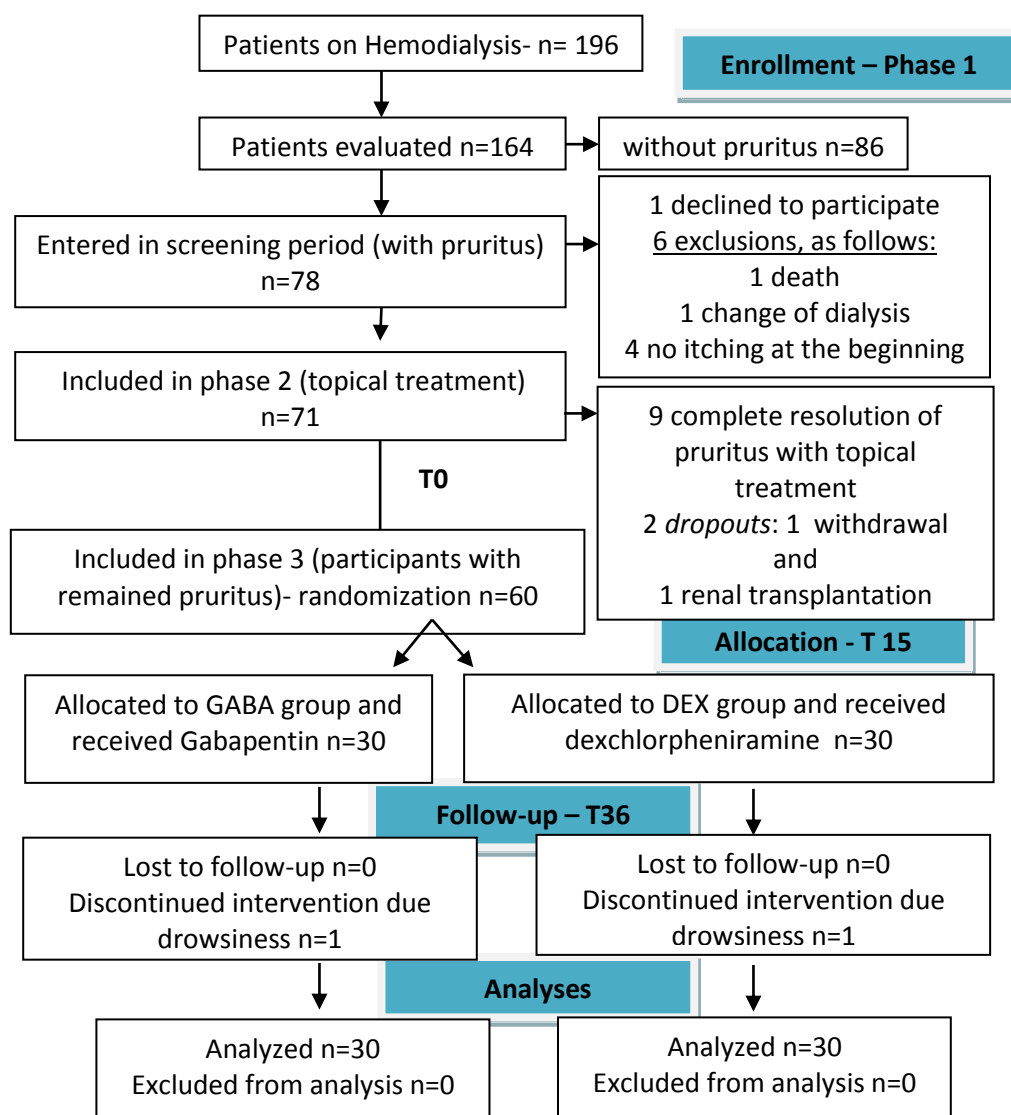
Variables	<i>Cold Cream</i> (T0)	<b>GABA</b> (T15)	<b>DEX</b> (T15)	<i>P-value</i> (GABA x DEX)
<b>N</b>	71	30	30	-
<b>Age (year)**</b>	60 ± 13	64 ± 15	59 ± 12	0,21
<b>Gender (male)*</b>	43 (61)	15 (50)	19 (63)	0,30
<b>Race (White)*</b>	37 (52)	19 (63)	13 (43)	0,21
<b>Comorbidities*</b>				
<b>Sistemic arterial hypertension</b>	56 (79)	22 (73)	27 (90)	0,10
<b>Diabetes mellitus</b>	30 (42)	14 (47)	14 (47)	1,00
<b>Cardiovascular disease</b>	18 (25)	6 (20)	8 (27)	0,54
<b>Smoking</b>	13 (18)	6 (20)	3 (10)	0,47
<b>Dyslipidemia</b>	10 (14)	4 (13)	3 (10)	0,99
<b>Obesity</b>	10 (14)	3 (10)	4 (13)	0,99
<b>Alcohol consumption</b>	6 (9)	2 (7)	2 (7)	0,99
<b>Neoplasia history</b>	6 (9)	4 (13)	3 (10)	0,35
<b>Other</b>	18 (25)	10 (33)	8 (26)	0,57
<b>Primary renal disease</b>				
<b>Diabetes mellitus</b>	22 (31)	9 (30)	11 (37)	0,58
<b>Hypertension</b>	12 (17)	7 (23)	4 (13)	0,32
<b>Glomerulonephritis</b>	8 (11)	2 (7)	3 (10)	0,99
<b>Other</b>	32 (45)	12 (40)	12 (40)	0,99
<b>Ferritin (mg/dl)***</b>	641 (223-1181)	1245 (863-2000)	1482 (622-2041)	0,82
<b>Transferrin saturation (%)**</b>	37,1 ± 17,6	39,4 ± 15,4	35,4 ± 15,4	0,33
<b>BUN (mg/dl)**</b>	114 ± 30	116 ± 32	111 ± 24	0,55
<b>Creatinine (mg/dl)**</b>	8,9 ± 2,8	8,3 ± 3,2	9,1 ± 2,6	0,27
<b>Calcium (mg/dl)**</b>	9,0 ± 0,8	8,9 ± 0,8	9,2 ± 0,7	0,20
<b>Phosphorus (mg/dl)**</b>	5,2 ± 1,5	5,1 ± 1,6	5,4 ± 1,4	0,46
<b>Hemoglobin (g/dl)***</b>	12 (10-13)	12 (11-13)	12 (9-13)	0,31
<b>PTH (pg/ml)***</b>	310 (158-493)	350 (196-493)	302 (158-599)	0,57
<b>CRP (mg/dl)***</b>	1,8 (1,0-2,6)	1,8 (0,8-2,4)	1,8 (1,1-2,8)	0,55
<b>Time of pruritus (months)*</b>	6 (3-24)	8 (4-24)	6 (3-24)	0,28
<b>VAS*</b>	8 (6-10)	5 (4-8)	5 (3-7)	0,39
<b>DLQI*</b>	4 (2-8)	2 (1-3)	2 (1-4)	0,56
<b>N° affected body topographies***</b>	3 (2-9)	2 (1-2)	2 (1-3)	0,85
<b>Duration of pruritus*</b>				0,86
<b>During HD</b>	14 (10)	7 (23)	7 (23)	
<b>After HD</b>	1 (1)	-	1 (3)	
<b>All the time</b>	23 (32)	3 (10)	5 (17)	
<b>Nightly</b>	10 (4)	7 (23)	5 (17)	
<b>Daytime</b>	7 (10)	5 (17)	3 (10)	
<b>Episodic</b>	16 (23)	8 (27)	9 (30)	
<b>Score of duration of pruritus***</b>	2 (1-3)	2 (1-2)	1 (1-2)	0,55

\*N (%); \*\*Mean  $\pm$  s.d; \*\*\*Median (p25 – p75). GABA: Gabapentin; DEX: Dexchlorfeniramine; BUN: blood urea nitrogen; PTH: parathyroid hormone; CRP: C-reactive protein; VAS: Visual analogue scale; DLQI: Dermatology Life Quality Index; HD: Hemodialysis.

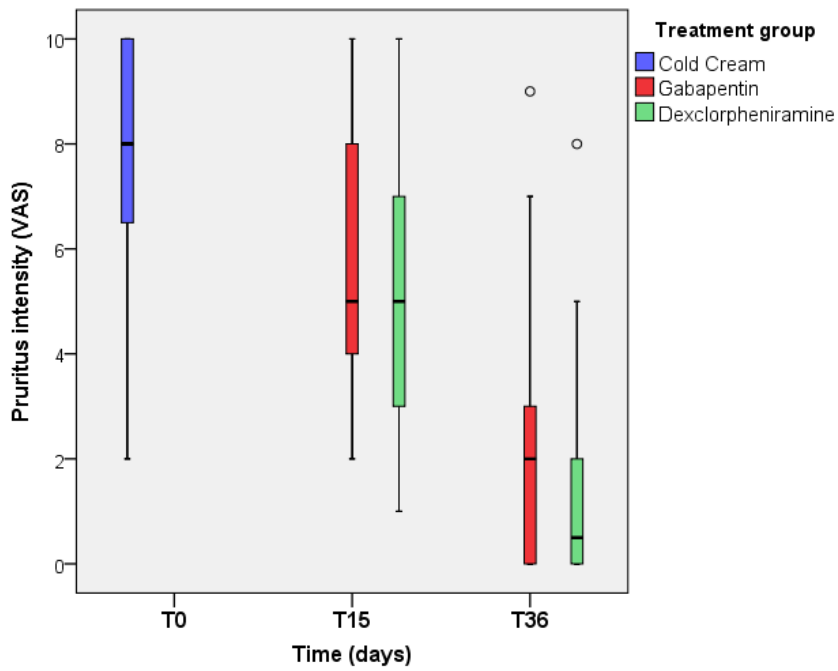
**Table 2** – Main characteristics of dialysis patients T0 and T15.

Variables	<i>Cold cream</i> N=71 (T0)	GABA N=30 (T15)	DEX N=30 (T15)	<i>P-value</i> (GABA x DEX)
<b>Dialyzer*</b>				0,59
<b>Single use</b>	2 (3)	2 (7)	-	
<b>Low-flux</b>	4 (6)	3 (10)	1 (3)	
<b>High-flux</b>	65 (92)	25 (83)	29 (97)	
<b>URR***</b>	0,69 (0,65-0,73)	0,71 (0,67-0,74)	0,68 (0,63-0,73)	0,10
<b>Kt/v &gt;1,2*</b>	56 (79)	26 (87)	23 (77)	0,32
<b>Dialysis vintage (months)***</b>	28 (13-48)	36 (12-51)	30 (13-48)	0,67
<b>Time of dialysis (hours)*</b>				
<4h	7 (9)	5 (17)	2 (7)	0,78
4h	57 (80)	21 (70)	26 (87)	
>4h	7 (9)	4 (13)	2 (7)	
<b>Period of HD*</b>				0,33
<b>Morning</b>	21 (30)	11 (37)	7 (23)	
<b>Afternoon</b>	26 (37)	10 (33)	12 (40)	
<b>Nigth</b>	24 (34)	9 (30)	11 (37)	
<b>Medications for HD (users)</b>				
<b>Erythropoietin*</b>	63 (89)	27 (90)	26 (87)	0,71
<b>Calcitriol*</b>	28 (40)	12 (40)	11 (37)	0,79
<b>Iron supplements (IV)*</b>	55 (78)	24 (80)	21 (70)	0,37
<b>Anticoagulation*</b>				0,35
<b>Heparin</b>	65 (92)	26 (87)	29 (97)	
<b>Enoxaparin</b>	5 (7,0)	3 (10)	1 (3)	

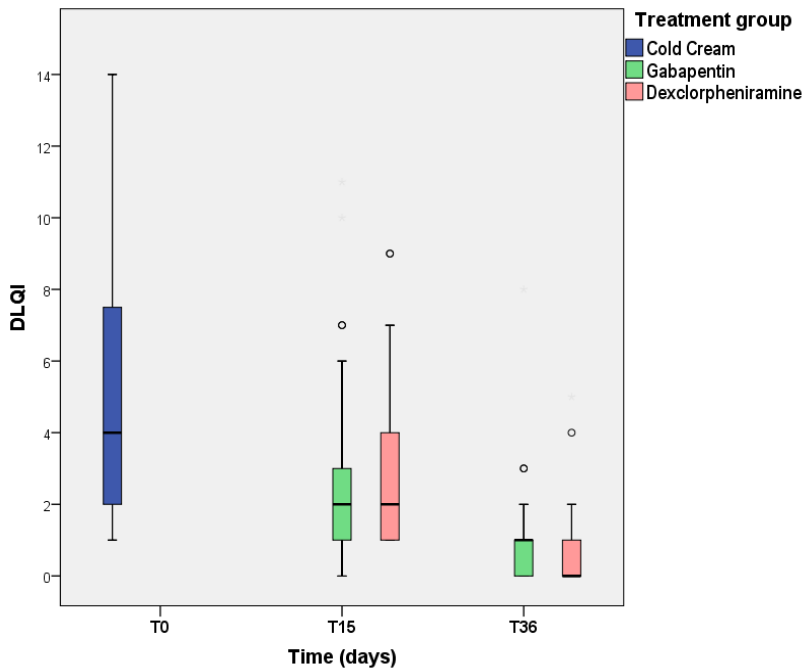
\*N (%); \*\*Mean  $\pm$  s.d; \*\*\*Median (p25 – p75); GABA: Gabapentin; DEX: Dexchlorfeniramine. Single use dialyzer: PS-18; Low-flux dialyzer: F6HPS and F8HPS; High-flux dialyzer: HF60S, HF80S and HdF100S. URR: Urea Reduction Rate; Kt/V (amount of dialysis delivered: K=clearance of urea, t = time on dialysis, V= estimated total body water); HD: Hemodialysis; IV: intravenous.



**Figure 1** –Flow diagram of study enrollment, intervention allocation, follow-up, and data analysis. T0: baseline; T15: follow-up of 15 days in phase 2; T36: follow-up 36 days after baseline in phase 3.



**Figure 2.** Pruritus intensity scores (VAS) according to the treatment groups at T0, T15 and T36.



**Figure 3.** DLQI scores according to treatment groups at T0, T15 and T36.

**Table and figure legends**

**Table 1-** Demographic, clinical and laboratory characteristics of patients included at T0 and T15.

**Table 2** – Main characteristics of dialysis patients T0 and T15.

**Figure 1** –Flow diagram of study enrollment, intervention allocation, follow-up, and data analysis. T0: baseline; T15: follow-up of 15 days in phase 1; T36: follow-up 36 days after baseline in phase 2.

**Figure 2.** Pruritus intensity scores (VAS) according to the treatment groups at T0, T15 and T36.

**Figure 3.** DLQI scores according to treatment groups at T0, T15 and T36.

## 7. CONCLUSÕES FINAIS

Prurido urêmico tem prevalência significativa em pacientes hemodialíticos e dados sugerem que quanto maior o valor de creatinina e o menor valor de hemoglobina, maiores os riscos para o seu desenvolvimento. Dislipidemia, obesidade, níveis mais altos de proteína C-reativa, foram associados com maior intensidade de prurido, assim como o uso de dialisadores de alto fluxo se relacionaram com menor intensidade do prurido.

A utilização de *cold cream* teve efeitos positivos na intensidade e duração do prurido e melhora na qualidade de vida em pacientes com HD que apresentaram queixas de prurido, podendo ser orientada por enfermeiros.

Gabapentina e dexclorfeniramina promoveram melhora na sintomatologia de prurido urêmico, com boa tolerabilidade e segurança, sem diferença entre as drogas. A escolha do fármaco deve se basear na posologia, disponibilidade, custo e perfil de efeitos adversos.

Mais estudos são necessários para comprovação desses dados.

**ANEXOS****ANEXO 1 – Avaliação Clínica**

Nome: \_\_\_\_\_ RG: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_\_

Idade: \_\_\_\_\_ Gênero ( ) mas ( ) fem Cor ( ) branca ( ) parda ( ) negra

Tempo em Diálise: \_\_\_\_\_ Turno: \_\_\_\_\_

Antecedentes pessoais

- Doenças cutâneas crônicas: Alérgicas  atópica  de contato  outras: \_\_\_\_\_  
 Parasitárias:  escabiose  larva migrans  
 Infecciosas:  micoses superficiais
- Doença hepática crônica
- Doença maligna interna. Qual: \_\_\_\_\_

Alterações cutâneas

- Xerose cutânea
- Lentigem
- Descoloração da pele
- Leuconíquia
- Afinamento do lâmina ungueal
- Prurido: Tempo do sintoma em meses: \_\_\_\_\_  
 Frequência – ( ) 1x na semana ( ) 3x na semana ( ) mais de 3x na semana

Medicações em uso

- Anti-histamínico: \_\_\_\_\_ Frequência: \_\_\_\_\_
- Opióides: \_\_\_\_\_ Frequência: \_\_\_\_\_
- Corticosteroides: \_\_\_\_\_ Frequência: \_\_\_\_\_
- Tópica: \_\_\_\_\_ Frequência: \_\_\_\_\_





relevante

9. Na última semana, quanto seu problema de pele lhe causou dificuldades sexuais?

Muitíssimo      Muito      Um pouco      Nada      Não  
relevante

10. Na última semana, quanto o seu tratamento para a pele foi um problema deixando sua casa desorganizada ou tomando muito o seu tempo?

Muitíssimo      Muito      Um pouco      Nada      Não  
relevante

Pedimos a gentileza de verificar se todas as perguntas foram respondidas por você.  
Muito obrigado.

TODOS OS DIREITOS RESERVADOS

Ó A.Y. Finlay, G.K. Khan, 1992.

Interdita a reprodução, ainda que parcial, do presente documento. Disponível em:

<http://www.dermatology.org.uk>

**ANEXO 3 – PROTOCOLO DE COLETA DE DADOS**

Nome: \_\_\_\_\_ RG: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_\_

Idade: \_\_\_\_\_ Genero: ( ) mas ( ) fem cor: ( ) branca ( ) parda ( ) negra

**D0**Dados Clínicos

Doença de base: HAS ( ) DM ( ) Outros ( ): \_\_\_\_\_

## Prurido:

- Tempo do sintoma (em meses): \_\_\_\_\_
- Intensidade (VAS de 0 a 10): \_\_\_\_\_
- Localização:  todo corpo  couro cabeludo  face  cervical  tronco  
 Membros superiores  membros inferiores  palmo-plantar  
 genital
- Duração:  o tempo todo  noturno  diurno  episódicos

Dados Dialíticos

Tempo em diálise: \_\_\_\_\_ Tipo de Dialisador: \_\_\_\_\_

Dados laboratoriais

- Uréia \_\_\_\_\_ Creatinina \_\_\_\_\_ Kt/V \_\_\_\_\_ Hb \_\_\_\_\_
- Cálcio \_\_\_\_\_ Fósforo \_\_\_\_\_ PTH \_\_\_\_\_ PCR \_\_\_\_\_

**D15 – Data:** \_\_\_\_\_ **Randomização:** \_\_\_\_\_Dados Clínicos

## Prurido:

- Tempo do sintoma (em meses): \_\_\_\_\_
- Intensidade (VAS de 0 a 10): \_\_\_\_\_
- Localização:  todo corpo  couro cabeludo  face  cervical  tronco  
 Membros superiores  membros inferiores  palmo-plantar  
 genital
- Duração:  o tempo todo  noturno  diurno  episódicos

Queixas referidas/intercorrências: \_\_\_\_\_

**D36 – Data:** \_\_\_\_\_Dados Clínicos Prurido:

- Intensidade (VAS de 0 a 10): \_\_\_\_\_
- Localização:  todo corpo  couro cabeludo  face  cervical  tronco  
 Membros superiores  membros inferiores  palmo-plantar  
 genital
- Duração:  o tempo todo  noturno  diurno  episódicos

Dados Dialíticos

Tipo de Dialisador: \_\_\_\_\_

Dados laboratoriais

- Uréia \_\_\_\_\_ Creatinina \_\_\_\_\_ Kt/V \_\_\_\_\_ Hb \_\_\_\_\_
- Cálcio \_\_\_\_\_ Fósforo \_\_\_\_\_ PTH \_\_\_\_\_ PCR \_\_\_\_\_

Queixas referidas/intercorrências: \_\_\_\_\_



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA  
**FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU - HOSPITAL DAS CLÍNICAS -**  
 DISTRITO DE RUBIÃO JÚNIOR S/Nº - BOTUCATU – SP - CEP: 18.618-000 -

***ANEXO 4 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO***

Eu, \_\_\_\_\_ RG: \_\_\_\_\_

Telefone \_\_\_\_\_, endereço: \_\_\_\_\_

Concordo em participar do Estudo Clínico envolvendo o uso de hidratantes e fármacos orais para tratamento do prurido, em uma parceria com o Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu. Trata de uma PROPOSTA DE CARÁTER EXPERIMENTAL CLÍNICO, com fármacos chamados Gabapentina e Dexclorfeniramina, indicados para melhora do prurido nos pacientes que fazem hemodiálise e um hidratante chamado Cold Cream com a mesma finalidade. A aplicação do hidratante será feita diariamente em domicílio e as medicações serão administradas após cada sessão de hemodiálise por 15 dias. Em caso de reações adversas ou qualquer decisão minha, sei que posso parar com o uso sem prejuízo ao meu tratamento.

Concordo em receber as orientações do uso do hidratante e as medicações ao final da sessão de hemodiálise. Fui orientado (a) que os efeitos colaterais mais comuns são sonolência e fadiga, por isso deverei evitar contato com máquinas que possam causar acidentes e dirigir durante o tratamento. Estou ciente que as responsáveis por este trabalho estarão disponíveis para responder a quaisquer perguntas ou dúvidas, de minha parte, e que manterão em sigilo minha identidade e as informações coletadas com a aplicação do questionário. Fui informado (a), ainda, que posso retirar este meu consentimento a qualquer momento, sem prejuízo do meu atendimento em qualquer âmbito deste Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu.

Sei que a participação é de livre escolha, havendo riscos que serão analisados e que quaisquer problemas devo informar a equipe para serem resolvidos. Fui informado de que não terei gastos de qualquer natureza, como também não receberei pagamento pela participação no estudo. Os resultados destinar-se-ão à elaboração de trabalho científico e possível publicação. Por isso, autorizo a divulgação dos resultados. Concordo em participar do Estudo Clínico envolvendo o uso de hidratantes e fármacos orais para tratamento do prurido, em uma parceria com o Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu. Trata de uma PROPOSTA DE CARÁTER EXPERIMENTAL CLÍNICO, com fármacos chamados Gabapentina e Dexclorfeniramina, indicados para melhora do prurido nos pacientes que fazem hemodiálise e um hidratante chamado Cold Cream com a mesma finalidade. A aplicação do hidratante será feita diariamente em domicílio e as medicações serão administradas após cada sessão de hemodiálise por 15 dias. Em caso de reações adversas ou qualquer decisão minha, sei que posso parar com o uso sem prejuízo ao meu tratamento.

*Este documento após aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa será elaborado em 2 vias, sendo que uma será entregue ao participante da pesquisa e a outra será arquivada pela pesquisadora.*

\_\_\_\_\_  
 Paciente

\_\_\_\_\_  
 Enf Mariele Gobo  
 Pesquisadora

Botucatu, \_\_\_\_\_

Pesquisadora: Mariele Gobo  
 Telefone: 3811-6005  
 Orientadora: Dra. Luciana Abbade  
 Telefone: 3811-6000