

Medicamentos utilizados no tratamento da covid-19 em pacientes com perda da capacidade funcional renal: uma revisão rápida da literatura

Use of medicines for covid-19 treatment in patients with loss of kidney function: a narrative review

Autores

Lucas Lobato Acatauassu Nunes^{1,2} 

Tácio de Mendonça Lima³ 

¹Universidade Federal do Pará, Faculdade de Medicina, Belém, PA, Brasil.

²Hospital Universitário João de Barros Barreto, Unidade do Sistema Urinário, Belém, PA, Brasil.

³Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Departamento de Ciências Farmacêuticas, Seropédica, RJ, Brasil.

RESUMO

A covid-19 foi identificada como a causa de doença respiratória aguda com pneumonia intersticial e alveolar, mas que pode afetar vários órgãos, como rim, coração, sangue, sistema nervoso e trato digestivo. O agente causador da doença (Sars-CoV-2) tem uma estrutura de ligação ao receptor da enzima de conversão da angiotensina 2 (ACE2), permitindo a entrada em células que expressam ACE2, como as células epiteliais alveolares pulmonares. Porém, estudos também indicam a possibilidade de lesão das células renais, uma vez que essas células expressam altos níveis de ACE2. Atualmente, não existem evidências para a indicação de um tratamento específico para a covid-19. Vários medicamentos vêm sendo utilizados, e alguns podem ter o processo de eliminação alterados em pacientes com comprometimento renal. Até o momento, não há estudos que auxiliem os profissionais de saúde no ajuste de dose desses medicamentos. Assim, este estudo tem como objetivo revisar e discutir o tema, levando em consideração os fatores relacionados à lesão renal na covid-19, bem como aspectos farmacocinéticos e recomendações de doses dos principais medicamentos utilizados para covid-19.

Descritores: Covid-19; Insuficiência Renal; Tratamento Farmacológico; Ajuste de Dose.

ABSTRACT

Covid-19 has been identified as the cause of acute respiratory disease with interstitial and alveolar pneumonia, but it can affect several organs, such as kidneys, heart, blood, nervous system and digestive tract. The disease-causing agent (Sars-CoV-2) has a binding structure to the angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) receptor, enabling entry into cells that express ACE2, such as the pulmonary alveolar epithelial cells. However, studies also indicate the possibility of damage to renal cells, since these cells express high levels of ACE2. Currently, there is no evidence to indicate a specific treatment for covid-19. Several drugs have been used, and some of them may have their excretion process altered in patients with abnormal kidney function. To date, there are no studies that assist health professionals in adjusting the dose of these drugs. Thus, this study aims to review and discuss the topic, taking into account factors associated with kidney injury in covid-19, as well as pharmacokinetic aspects and dose recommendations of the main drugs used for covid-19.

Keywords: Covid-19; Kidney injury; Drug therapy; Dose Adjustment.

INTRODUÇÃO

Os coronavírus são importantes patógenos humanos e animais. No fim de 2019, um novo coronavírus denominado covid-19 foi identificado como a causa de um conjunto de casos de pneumonia em Wuhan, uma cidade na província de Hubei, na China. Ele se espalhou rapidamente, resultando em uma epidemia em toda a China, seguida por um número crescente de casos em outros países do mundo, levando a uma pandemia.¹

A transmissão ocorre de pessoa para pessoa, principalmente por gotículas respiratórias. O vírus é liberado nas secreções respiratórias quando uma pessoa com infecção tosse, espirra ou fala e pode infectar outra pessoa se entrar em contato direto com as membranas mucosas; a infecção também pode ocorrer se uma pessoa entrar em contato com uma superfície infectada e depois tocar nos olhos, no nariz ou na boca.²

Data de submissão: 18/05/2020.

Data de aprovação: 18/09/2020.

Correspondência para:

Tácio de Mendonça Lima.
E-mail: taciolima@ufrj.br

DOI: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2020-0105>



O agente causador da covid-19 (Sars-CoV-2) é do mesmo subgênero que o vírus da Sars, com uma estrutura de ligação ao receptor da enzima de conversão da angiotensina 2 (ACE2) que permite a entrada nas células.³ O parênquima pulmonar tem em abundância os receptores da ACE2 nas células epiteliais alveolares pulmonares, manifestando-se principalmente como uma doença respiratória aguda com pneumonia intersticial e alveolar, mas pode afetar vários órgãos, como rim, coração, sangue, sistema nervoso e trato digestivo.^{4,5}

Um estudo *in vitro* com células epiteliais tubulares proximais renais estabeleceu que o Sars-CoV manifestava infecção persistente e produtiva, que estava parcialmente correlacionada com a expressão da ACE2.⁶ Usando técnicas de célula única de última geração, Zou e colaboradores mostraram órgãos estratificados em alto e baixo risco, de acordo com o nível de expressão da ACE2, indicando o rim como de alto risco.⁷ Esses achados indicam a possibilidade de infecção da Sars-CoV-2 em células renais.

Por outro lado, medicamentos com potencial eficácia contra a covid-19 têm sido cada vez mais estudados e utilizados em pacientes diagnosticados, principalmente no ambiente hospitalar.⁸ Sabe-se que o metabolismo e a eliminação de muitos medicamentos dependem da função renal normal. Esses medicamentos podem ser alterados por diversos processos farmacocinéticos em situações de *deficit* das funções renais, resultando subsequentemente em efeitos adversos e quadros clínicos de intoxicação medicamentosa nesses pacientes.^{9,10}

Até o momento, não há estudos que auxiliem profissionais de saúde no ajuste de dose dos medicamentos utilizados no tratamento da covid-19 em pacientes com perda da capacidade funcional renal. Assim, o objetivo deste estudo é discutir a complexidade do tema, levando em consideração os fatores relacionados à fisiopatologia da lesão renal aguda (LRA) e anormalidades renais na covid-19, bem como aspectos farmacocinéticos e recomendações de doses dos principais medicamentos utilizados para covid-19.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura. Foi realizada uma busca rápida de artigos indexados nas bases de dados Medline (via PubMed) e a Biblioteca Virtual da Saúde (BVS), utilizando palavras-chave

ou combinações dos termos “covid-19”, “lesão renal” e “tratamento medicamentoso”. Servidores de *preprints*, como medRxiv e SciELO Preprints, também foram utilizados em busca de manuscritos de interesse acerca do tema e ainda não publicados em revistas científicas. Estudos atuais e relevantes com o tema foram escolhidos para compor o corpo da revisão. Ademais, literaturas consagradas^{9,11} relacionadas com os aspectos farmacocinéticos em pacientes com perda da capacidade funcional renal também foram utilizadas.

Os medicamentos incluídos nesta revisão foram selecionados com base nas diretrizes para diagnóstico e tratamento da covid-19 do Ministério da Saúde do Brasil,¹² no painel de diretrizes para tratamento da covid-19 do National Institutes of Health¹³ e nas recomendações sobre evidências de tratamento para covid-19 da American Society of Health-System Pharmacists.¹⁴ Informações sobre o uso desses medicamentos no tratamento da covid-19 foram analisadas em bases de informações sobre medicamentos de prestígio, como o Uptodate[®],¹⁵ Micromedex[®]¹⁶ e The Sanford Guide,¹⁷ bem como em literaturas reconhecidas^{10,18} na área do tema.

LESÃO RENAL AGUDA NA COVID-19

A patogênese da lesão renal aguda associada à covid-19 é multifatorial, mas a depleção de volume na admissão, secundário à febre e a perdas insensíveis, pode ser um gatilho comum para LRA, uma vez que a ressuscitação pré-hospitalar com fluidos raramente é realizada, levando à uma LRA pré-renal por hipoperfusão renal.¹⁹ Já a rhabdomiólise também pode estar associada à LRA, uma vez que os pacientes graves comumente apresentam elevações importantes de creatinofosfoquinase (CPK). Um estudo anterior²⁰ realizado com biópsia renal identificou grânulos de hemossiderina com cilindros pigmentados no epitélio dos túbulos renais.

A lesão direta do epitélio tubular renal e dos podócitos já foi descrita pela microscopia eletrônica, identificando partículas virais no citoplasma do epitélio tubular proximal e nos podócitos, por meio de uma via dependente do receptor da enzima conversora de angiotensina (ACE2), causando disfunção mitocondrial, necrose tubular aguda (NTA).^{20,21} A presença de proteinúria e hematuria na análise da urina de rotina pode se relacionar com as lesões glomerulares, que vão desde o apagamento

secundário dos pedicelos até a presença de colapsos glomerulares (provavelmente a doença glomerular mais comum) relacionados ao gene APOL1.^{21,22,23}

Os níveis elevados de citocinas inflamatórias podem participar da LRA, interagindo com células residentes nos rins e induzindo à disfunção endotelial e tubular. Por exemplo, o TNF- α pode se ligar diretamente aos receptores das células tubulares, desencadeando a via do receptor de morte da apoptose.^{22,24} Outros estudos também encontraram uma elevação de IL-6 em pacientes graves com covid-19 no grupo que evoluiu para óbito em pacientes com covid-19 quando comparados aos sobreviventes.^{23,25}

A infecção pela covid-19 também pode ter como alvo os linfócitos, uma vez que expressam a enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2), levando à ativação dos linfócitos e, conseqüentemente, à morte celular induzida por essa ativação, que pode resultar em linfopenia. Além disso, as vias de pró-coagulação e os sistemas de complemento podem se ativar mutuamente, como observado na deposição de complemento C5b-9 (complexo de ataque à membrana) nos túbulos renais em um estudo com seis pacientes infectados por Sars-CoV-2, sugerindo ativação da via do complemento.²⁶ Essa desregulação da resposta imune relacionada à covid-19 pode predispor ao estado de hipercoagulabilidade, já que a imunidade inata e as vias de coagulação estão intimamente ligadas.²⁷ A ativação dos macrófagos associados à covid-19, hiperferritinemia, tempestade de citocinas e a ativação de proteínas moleculares associadas a danos podem resultar na liberação de fator de tecido e na ativação de fatores de coagulação, predispondo os depósitos de fibrina nas alças glomerulares renais,²⁸ levando à predisposição para hipercoagulabilidade, que pode contribuir para a disfunção microcirculatória renal e LRA.

A LRA tem sido relatada como uma das complicações que ocorrem durante a progressão da covid-19 tanto em pacientes com doença renal prévia quanto naqueles que não a têm.^{29,30} A avaliação da taxa de filtração glomerular deve ser de acordo com as orientações vigentes para LRA.²⁸ Assim, deve-se monitorizar a função renal dia a dia, pois até o momento não se observou um padrão na alteração da função renal desses pacientes. Zhou e colaboradores³¹ observaram que a LRA parece se desenvolver em uma média de 15 dias após a admissão hospitalar, enquanto outros trabalhos mencionam o desenvolvimento da LRA em uma média de 5-7 dias da admissão.^{32,33}

A incidência de LRA nos pacientes com covid-19 não é consistente e tem variado, em média, de 0,5% até 23%, ocorrendo principalmente nos pacientes que já tinham alteração na função renal na admissão hospitalar e nos pacientes graves que precisam de cuidados intensivos.^{5,31,33}

A partir da epidemia atual, os dados de LRA e início de TRS se relacionam com o aumento da mortalidade, semelhante a estudo de infecção pelo Sars-CoV, no qual a LRA se desenvolveu em 6,7%, com uma taxa de mortalidade bem mais elevada nesses pacientes (91,7%), *versus* 8% naqueles que não desenvolveram LRA.^{32,33,34} Porém ainda não é possível descrever se apenas a LRA é um fator de risco independente para a mortalidade ou se o grupo com LRA identifica os pacientes mais doentes com maior chance de óbito pelo quadro clínico grave.^{31,33,34}

ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS NA PERDA DA CAPACIDADE FUNCIONAL RENAL

Processos farmacocinéticos são alterados em pacientes com a função renal comprometida, como a biodisponibilidade, volume de distribuição, biotransformação e excreção.¹⁰

BIODISPONIBILIDADE

A biodisponibilidade de um fármaco representa a porcentagem de uma dada dose administrada de um medicamento disponível na circulação sistêmica.^{9,11} É determinada, basicamente, pela velocidade e via de administração, mas também depende da intensidade da absorção e da metabolização pré-sistêmica, hepática ou pulmonar, dos medicamentos (efeito de primeira passagem). Considera-se biodisponibilidade de 100% quando o medicamento é administrado por via endovenosa.^{9,10}

Em pacientes com comprometimento renal, a biodisponibilidade pode estar alterada. Em relação ao efeito de primeira passagem, a biodisponibilidade pode aumentar para determinados medicamentos, em consequência de redução intrínseca do metabolismo hepática. Para outros, pode diminuir em decorrência do aumento da liberação de fatores urêmicos, como hormônio da paratireoide e citocinas inflamatórias, resultando em um ambiente gástrico alcalino.^{9,10}

Alterações da motilidade e da absorção gastrointestinal também são causas significativas na redução da biodisponibilidade dos medicamentos. Náuseas, vômitos, diarreia e gastroparesia, comuns

em pacientes urêmicos, podem alterar a motilidade e diminuir a absorção. Além disso, esses pacientes comumente apresentam um edema de parede intestinal e aumento do pH gástrico por maior produção de amônia pela ação da uréase, comprometendo a absorção dos medicamentos.^{9,10}

VOLUME DE DISTRIBUIÇÃO

O volume de distribuição (Vd) de um fármaco reflete a extensão em que ele está presente nos tecidos extravasculares, exceto no plasma.¹¹ Depende do grau de ligação dos fármacos aos tecidos e às proteínas e da sua lipossolubilidade; fármacos lipossolúveis ou que se ligam amplamente aos tecidos corporais geralmente têm maiores Vd, diferentemente dos fármacos que se ligam mais às proteínas plasmáticas.⁹

Existe uma correlação inversa entre a concentração sérica e o Vd. Dessa forma, as alterações ocorridas no volume de líquido extracelular podem afetar o Vd.¹⁰ Nos pacientes com perda da capacidade funcional renal, o Vd do medicamento poderá aumentar em decorrência de edema e ascite, principalmente em fármacos hidrossolúveis, resultando em menor concentração sérica dele. Por outro lado, pacientes urêmicos poderão apresentar hipoproteinemia, especialmente hipoalbuminemia, e resíduos orgânicos circulantes que se ligam às proteínas transportadoras e deslocam os fármacos das suas ligações às proteínas plasmáticas, resultando em frações livres e ativas elevadas desses fármacos com doses usuais e, conseqüentemente, uma possível toxicidade.^{9,10}

BIOTRANSFORMAÇÃO E EXCREÇÃO

A biotransformação ou metabolismo consiste na conversão bioquímica de um fármaco que apresenta uma dada característica química em outro composto (metabólito) com característica química distinta. A maior parte da biotransformação ocorre no fígado, por meio das vias de metabolização hepática, incluindo oxidação, redução, acetilação e hidrólise. O resultado é um metabólito mais polar e hidrofílico, sendo mais facilmente excretado.¹⁰ Em pacientes urêmicos, a metabolização hepática de fármacos pode reduzir, especialmente a redução, a acetilação e a hidrólise.⁹ Esse fato se deve à presença de toxinas urêmicas que podem inativar as enzimas do citocromo P450.¹⁰

Em relação à excreção dos fármacos inalterados ou na forma de metabólito (ativos ou não), pacientes

com comprometimento renal podem levar ao acúmulo corporal desses compostos e prolongamento das suas ações no organismo, resultando em uma possível toxicidade.¹⁰

MEDICAMENTOS UTILIZADOS NO TRATAMENTO DA COVID-19

Até o momento, não existem evidências de alta qualidade que possibilitem a indicação de uma terapia medicamentosa específica para a covid-19.¹² Várias alternativas terapêuticas têm sido utilizadas, incluindo cloroquina, hidroxocloroquina, azitromicina, antiparasitários, corticoides, heparinas, tocilizumab e antivirais. É importante frisar que esses medicamentos vêm sendo usados de forma *off-label* no Brasil ou ainda não têm registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) para comercialização, caso do favipiravir e remdesivir. Por outro lado, estudos clínicos estão sendo conduzidos no Brasil e no mundo a fim de avaliar a eficácia e segurança desses medicamentos para o tratamento da covid-19.

Nesse contexto, sabe-se que alguns desses medicamentos são excretados por via renal, de forma inalterada ou seus metabólitos, podendo aumentar o risco de reações adversas e toxicidade em pacientes com comprometimento renal.³⁵ Por outro lado, para muitos medicamentos, alguns ou mesmo todos os parâmetros farmacocinéticos alterados são desconhecidos. Em tais circunstâncias, o julgamento profissional deve ser utilizado para prever a disposição desses fármacos no organismo, com base no conhecimento da estrutura química do fármaco, de sua classe e da farmacocinética em pacientes com função renal normal.¹⁵ Além disso, a função renal geralmente diminui com a idade (população mais acometida pela covid-19), e muitos idosos têm uma taxa de filtração glomerular (TGF) menor que 50 mL/min que, devido à redução da massa muscular, pode não ser refletida por uma creatinina elevada.¹⁸

A seguir, são apresentados os principais medicamentos utilizados no tratamento da covid-19 de acordo com os principais guias e as recomendações do Brasil e do mundo, as suas principais características farmacocinéticas (Tabela 1), bem como recomendações de dose e possíveis ajustes para esses medicamentos (Tabela 2).

TABELA 1 PRINCIPAIS CARACTERÍSTICAS FARMACOCINÉTICAS^{15,16,18} DOS MEDICAMENTOS UTILIZADOS NO TRATAMENTO DA COVID-19

Medicamento	Peso molecular (Da)	Biodisponibilidade (%)	Ligação PP (%)	Excreção renal inalterada (%)	Volume de distribuição (L/kg)	Meia-vida
Cloroquina	319,9	67 – 114	50 – 70	42 – 47	132	10-60 dias
Hidroxicloroquina	434	67 – 74	30 – 40	3	ampla	172,3 horas-50 dias
Azitromicina	785	37	15 - 52	6 – 12	31,1	48-96 horas
Nitazoxanida	307,3	70	> 99 (Tizoxanida)	33	NR	6 minutos; 1,0-1,6 horas (Tizoxanida)
Ivermectina	875,1	60*	93 (albumina)	< 1	46,8	18 horas
Dexametasona	392,5	100	77	65	0,8 – 1,0	3,5-4,5 horas
Metilprednisolona	375	100	77	< 10	1,4	1,8-5,2 horas
Tocilizumab	148.000	80 – 96	NR	NR	6,4	11-13 dias
Heparina não fracionada	3.000 – 30.000	NR	> 90 (LDL)	0	0,06 – 1	1,5 horas
Enoxaparina	4.500	~ 100	80	10	4,3	4-5 horas
Lopinavir/ Ritonavir	628,8	**	98 – 99	2,2	0,5	5-6 horas
Oseltamivir	410,4	75	42	99 (metabólito carboxilato)	0,3 – 0,4	1-3 horas
Favipiravir	157	97,6	54 (albumina)	0,8	15 – 20	2-5,5 horas
Remdesivir	602,5	NR	NR	NR	NR	20 horas (metabólito)

Abreviação: LDL (lipoproteína de baixa densidade); NR (não reportado); PP (proteínas plasmáticas)

* Uso com alimento aumenta 2,5 vezes a disponibilidade.

** Lopinavir apresenta baixa biodisponibilidade (~25%), aumentando significativamente quando coadministrado com ritonavir. Uso com alimento aumenta ~19% a disponibilidade.

CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA

Cerca de 50% de cloroquina é excretada de forma inalterada e 10% como metabólito por via renal, podendo levar ao acúmulo no organismo, além de prolongar ainda mais a meia-vida do fármaco, que já é alta (10-60 dias).¹⁸ Assim, recomenda-se a redução de 50% da dose em pacientes com TFG < 10 mL/min. Em relação a pacientes que recebem diálise, não há uma recomendação para suplementação da dose para a maioria das diálises existentes.^{8,18} Já a hidroxicloroquina é apenas 3% excretada na forma inalterada, porém é metabolizada em cloroquina e metabólitos ativos que também podem se acumular em pacientes com lesão renal. Dessa forma, recomenda-se redução de 50% em pacientes com TFG < 30 mL/min. Não há necessidade de suplementação da dose desses medicamentos para qualquer um dos tratamentos dialíticos existentes.¹⁸

AZITROMICINA

Não há recomendação para ajuste da dose de azitromicina em pacientes com comprometimento renal. Porém, é importante o uso com cautela em pacientes com TFG < 10 mL/min, pois pode aumentar os efeitos adversos gastrointestinais, como diarreia, náusea e vômitos devido ao aumento (em torno de 33%) da exposição sistêmica de azitromicina.^{15,18} Ademais, como a azitromicina é associada à hidroxicloroquina no tratamento da covid-19, e ambas podem estar sendo acumuladas no organismo desses pacientes, o monitoramento efetivo do eletrocardiograma deve ser realizado devido ao maior risco de prolongamento no intervalo QT.^{15,16,17} Recomenda-se que a azitromicina seja administrada em um intervalo de 4 horas da hidroxicloroquina. Não há necessidade de suplementação da dose para qualquer um dos tratamentos dialíticos existentes.¹⁸

TABELA 2 RECOMENDAÇÕES DE DOSE E POSSÍVEIS AJUSTES DE MEDICAMENTOS UTILIZADOS PARA O TRATAMENTO DA COVID-19

Medicamento	Doses recomendadas ^{12,13,14,15,16,17,40}	Ajuste de dose (TFG mL/min) ^{15,16,18}			Diálise ^{15,16,18}		
		50-31	30-10	< 10	APD/ CAPD	HD	HDF/AF
Cloroquina	Dia 1: 450 mg de 12/12h VO Dias 2 a 5: 450 mg/dia VO	Dose usual	Dose usual	50% da dose	ND	NR	ND
Hidroxicloroquina	Dia 1: 400 mg de 12/12h VO Dias 2 a 5: 400 mg/dia VO	Dose usual	50% da dose	50% da dose	ND	NR	NR
Azitromicina	500 mg/dia VO por 5 dias	Sem ajuste	Sem ajuste		ND	NR	NR
Nitazoxanida	600 mg de 12/12h VO por 5 dias	Sem ajuste	Sem ajuste		NR	NR	NR
Ivermectina	200 mcg/kg dose única, podendo repetir a dose no dia 7	Sem ajuste	Sem ajuste		NR	NR	NR
Dexametasona	6 mg/dia VO ou IV por 10 dias	Sem ajuste	Sem ajuste		ND	NR	I
Metilprednisolona	1-2 mg/kg/dia IV por 5-7 dias	Sem ajuste	Sem ajuste		D (dose usual)	D (dose usual)	D (dose usual)
Tocilizumab	8 mg/kg (máximo de 800 mg) IV dose única, podendo ser repetido 1-2 vezes se não houver melhora clínica em 24 horas	Sem ajuste	Sem ajuste		NR	NR	NR
Heparina não fracionada	10.000-15.000 U/dia	Sem ajuste	Sem ajuste		ND	ND	ND
Enoxaparina	P: 40 mg/dia* SC T: 0,5-1 mg/kg de 12/12h SC	Dose usual	P: 20-30 mg/dia T: 0,5-1 mg/kg/dia	P: 20-30 mg/dia	ND	ND	D (dose TFG < 30)
Lopinavir/Ritonavir	400 mg/100 mg por dia VO por 10-14 dias	Sem ajuste	Sem ajuste		L: I R: ND	L: I R: ND	R: I L: NR
Oseltamivir	75 mg 12/12h VO por 5 dias	30 mg de 12/12h	30 mg/dia	30 mg dose única	D (30 mg)	D (30 mg)	D (30 mg)
Favipiravir	Dia 1: 1600 mg de 12/12h VO Dia 2 a 7 a 14: 600 mg de 12/12h VO	Sem ajuste	Sem ajuste		NR	NR	NR
Remdesivir	Dias 1: 200 mg/dia IV Dias 2 a 5 ou 10: 100 mg/dia IV	Dose usual	Não recomendado	Não recomendado	NR	NR	NR

Abreviações: APD/CAPD (diálise peritoneal automatizada/diálise peritoneal ambulatorial contínua); CAV/VVHD (hemofiltração arteriovenosa contínua/hemofiltração venovenosa); D (dialísado); HD (hemodiálise intermitente); HDF/AF (hemofiltração intermitente/alto fluxo); I (improvável); IV (via intravenosa); L (não dialísado); NR (não reportado); P (profilaxia); R (ritonavir); SC (via subcutânea); T (tratamento); TFG (taxa de filtração glomerular); VO (via oral).

* Índice de Massa Corporal (IMC) ≥ 40 kg/m²: aumentar a dose cerca de 30%; ou 0,5 mg/kg/dia utilizando o peso atual para o cálculo.
 ** Taxa de fluxo 1-1,8 L/hr: 30 mg/dia, taxa de fluxo 1,9-3,6 L/hr: 30 mg de 12/12h, taxa de fluxo > 3,6 L/hr: 75 mg de 12/12h.

ANTIPARASITÁRIOS

Não há ajustes de dose fornecidos pelo fabricante para a nitazoxanida. Porém, esse fármaco é excretado na forma inalterada por via renal em até 33%, podendo ser acumulado no organismo em pacientes com comprometimento renal, bem como o seu metabólito ativo (tizoxanida) que é altamente ligado às proteínas plasmáticas (> 99%), podendo ser deslocado, elevando as frações livres nesses pacientes.¹⁵ Além disso, um estudo realizado em ratos evidenciou aumento significativo no nível sérico de creatinina e ureia um dia após o tratamento com nitazoxanida, quando comparado com o grupo controle.³⁶ Assim, recomenda-se cautela no uso desse medicamento em pacientes com comprometimento renal.¹⁷ Não há estudos que suportem a necessidade de suplementação da dose em qualquer um dos tratamentos dialíticos utilizados.^{17,18}

Também não há ajustes de dose fornecidos pelo fabricante para a ivermectina. Entretanto, esse fármaco é altamente ligado às proteínas plasmáticas (93%), principalmente a albumina, podendo ser deslocado, elevando as frações livres nos pacientes com perda da capacidade funcional renal.^{15,16} Ademais, um estudo realizado em ratos mostrou que o uso de ivermectina pode comprometer a integridade do rim e do fígado.³⁷ Não há estudos que suportem a necessidade de suplementação da dose para qualquer um dos tratamentos dialíticos existentes.^{17,18}

CORTICOIDES

Não há recomendação para ajuste da dose em pacientes com comprometimento renal, apesar de 65% de dexametasona ser excretada de forma inalterada em 24 horas. Porém, o uso de corticoides deve ser feito com cautela em pacientes com perda da capacidade funcional renal, pois pode ocorrer maior retenção de líquidos. A dexametasona também deve ser utilizada com cautela em idosos, sempre na menor dose possível.^{15,16} Não há necessidade de suplementação da dose de dexametasona para qualquer um dos tratamentos dialíticos existentes. Por outro lado, recomenda-se administrar doses usuais após o tratamento dialítico em pacientes que utilizam metilprednisolona.¹⁸

TOCILIZUMAB

Não há recomendação para ajuste da dose em pacientes com comprometimento renal. Porém, esse fármaco

tem alto peso molecular (148 kDa), sendo improvável que seja significativamente eliminado por via renal em pacientes com TFG < 30 mL/min. Dessa forma, recomenda-se cautela do seu uso e monitoramento da função renal nesses pacientes.^{15,16} Não há estudos que suportem a necessidade de suplementação da dose para qualquer um dos tratamentos dialíticos existentes.¹⁸

ANTICOAGULANTES

Não há recomendação para ajuste da dose de heparina não fracionada em pacientes com comprometimento renal. Porém, pode haver maior eliminação por via renal (em torno de 50%) em altas doses, além do aumento da meia-vida do fármaco.^{15,16,18} Dessa forma, recomenda-se cautela do seu uso quando utilizado em altas doses. Não há necessidade de suplementação da dose para qualquer um dos tratamentos dialíticos existentes.¹⁸

Em contrapartida, a enoxaparina necessita de ajuste de dose nesses pacientes, uma vez que há risco de sangramento devido à diminuição da depuração renal (cerca de 30%) e aumento da sua biodisponibilidade. Ademais, apesar de 10% do fármaco ser excretado inalterado por via renal, grande parte dos metabólitos ativos e inativos (em torno de 40%) é excretada por essa via, podendo se acumular nesses pacientes. Por fim, 80% do fármaco é ligado às proteínas plasmáticas, podendo ser deslocado e elevando as frações livres nos pacientes com perda da capacidade funcional renal.^{15,16} Assim, recomenda-se redução da dose para 20 a 30 mg/dia (profilática) ou 0,5-1 mg/kg/dia (tratamento) em pacientes com TFG < 30 mL/min.^{15,38} Em relação aos tratamentos dialíticos existentes, não há necessidade de suplementação de doses, exceto para hemodiafiltração intermitente, em que se recomenda administrar dose adicional semelhante à dose utilizada em pacientes com TFG < 30 mL/min.¹⁸

ANTIVIRAIS

Não há ajustes de dose de lopinavir/ritonavir fornecidos pelo fabricante, sendo improvável uma redução na depuração desses fármacos em pacientes com lesão renal. Porém, esses fármacos se ligam altamente às proteínas plasmáticas (> 98%), podendo ser deslocados, elevando as frações livres nesses pacientes.^{15,16} Também deve ser utilizado com cautela em pacientes idosos, uma vez que os dados desses

pacientes são insuficientes para determinar se eles respondem diferentemente dos adultos.^{39,40,41} Não há necessidade de suplementação da dose para qualquer um dos tratamentos dialíticos existentes.¹⁸

O oseltamivir é um pró-fármaco, sendo extensivamente metabolizado por esterases no fígado para o metabólito carboxilato ativo. Esse metabólito é totalmente eliminado por excreção renal (99%). Ademais, a depuração renal excede a taxa de filtração glomerular, indicando que a secreção tubular ocorre além da filtração glomerular.^{15,18} Esse metabólito pode acumular no organismo de pacientes com comprometimento renal. Assim, recomenda-se uma dose 30 mg, duas vezes ao dia, a pacientes com TFG entre 31 e 60 mL/min; 30 mg ao dia a pacientes com TFG entre 10 e 30 mL/min; e 30 mg dose única a pacientes com TFG < 10 mL/min.^{17,18} Em pacientes submetidos à hemodiálise e diálise peritoneal, uma dose inicial de 30 mg pode ser administrada antes do início da diálise e suplementada com 30 mg a cada sessão ou 5 dias, respectivamente.¹⁸ A hemofiltração arteriovenosa contínua ou venovenosa é semelhante à hemodiálise. Para a hemodiafiltração intermitente, as doses indicadas dependerão da taxa de fluxo, que está detalhada no rodapé da Tabela 2.¹⁸

Para o favipiravir, não há ajustes de dose fornecidos pelo fabricante, pois os dados disponíveis são limitados.¹⁷ Porém, esse fármaco sofre metabolização hepática, gerando metabólitos que são excretados sob formas hidroxiladas por via renal. A fração de metabólitos excretados na urina aumenta ao longo do tempo, atingindo 80-100% após 7 dias.⁴² Assim, é importante o monitoramento de pacientes com perda da capacidade funcional renal, bem como idosos. Não há estudos que suportem a necessidade de suplementação da dose para qualquer um dos tratamentos dialíticos existentes.¹⁷

Por fim, não há estudos que recomendem ajuste de dose de remdesivir em pacientes com perda da capacidade funcional renal, pois não existem dados de segurança ou farmacocinéticos disponíveis para essa população. Entretanto, estudos em animais evidenciaram aumento na ureia e creatinina média, bem como atrofia tubular renal nos achados histopatológicos, indicando função renal alterada,⁴³ portanto não é recomendado o uso em pacientes com TFG < 30 mL/min.⁸ Os pacientes que recebem terapias de substituição renal foram excluídos dos ensaios clínicos em vigência.¹⁵

CONCLUSÃO

Os tópicos apresentados neste estudo evidenciam que pacientes que têm comprometimento renal e foram acometidos por covid-19 passam por diversas alterações fisiológicas que podem acarretar mudanças na farmacocinética e farmacodinâmica dos medicamentos, podendo causar variações nas suas concentrações séricas e, conseqüentemente, risco de superdosagem e toxicidade.

Ademais, muitos medicamentos utilizados no tratamento da covid-19 necessitam de ajustes de dose ou monitoramento contínuo nessa população.

Assim, a indicação e o uso desses medicamentos deve ser bem avaliada, verificando o risco-benefício da terapia, levando em consideração as particularidades de cada paciente.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Lucas Lobato Acatauassu Nunes e Tácio de Mendonça Lima contribuíram substancialmente para o desenho do estudo; a interpretação de dados; a redação ou revisão crítica do manuscrito; e a aprovação final da versão.

CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram não haver conflito de interesse.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization (WHO). Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020 [Internet]. Geneva: WHO; 2020; [access in 2020 Feb 12]. Available from: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020>
2. Van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med*. 2020 Apr;382:1564-7.
3. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Si HR, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020 Feb;579:270-3.
4. Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, Lely AT, Navis GJ, Van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol*. 2004 Jun;203(2):631-7.
5. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020 Mar;323(11):1061-9.
6. Pacciarini F, Ghezzi S, Canducci F, Sims A, Sampaolo M, Ferioli E, et al. Persistent replication of severe acute respiratory syndrome coronavirus in human tubular kidney cells selects for adaptive mutations in the membrane protein. *J Virol*. 2008 Jul;82(11):5137-44.
7. Zou X, Chen K, Zou J, Han P, Hao J, Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med*. 2020 Apr;14(2):185-92.

8. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic treatments for coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. *JAMA*. 2020 May;323(18):1824-36.
9. Pereira EB. Uso de medicamentos na insuficiência renal. In: Riella MC, ed. *Princípios de nefrologia e distúrbios eletrolíticos*. 4^a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2003. p. 799-842.
10. Olyaei AJ, Foster TA, Lerma EV. Drug dosing in chronic kidney disease. In: Turner N, Lameire N, Goldsmith DJ, Winearls CG, Himmerlfarb J, Remuzzi G, eds. *Oxford textbook of clinical nephrology*. 4th ed. Oxford: Oxford University Press; 2016. p. 2911-8.
11. Thummel KE, Shen DD, Isoherranen N. Planejamento e otimização de esquemas posológicos: dados farmacocinéticos. In: Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC, eds. *As bases farmacológicas e terapêuticas de Goodman & Gilman*. São Paulo: Artmed; 2012. p. 1891-8.
12. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE). Diretrizes para diagnóstico e tratamento da COVID-19. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2020. v. 3.
13. National Institutes of Health (NIH). COVID-19 treatment guidelines panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines [Internet]. Bethesda: NIH; 2020. Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
14. American Society of Hospital Pharmacist (ASHP). Assessment of evidence for COVID-19-related treatments [Internet]. Bethesda: ASHP; 2020. Available from: <https://www.ashp.org/COVID-19>
15. UpToDate [Internet]. Waltham: UpToDate Inc.; 2020. Available from: <https://www.uptodate.com>
16. IBM Micromedex® 2.0. Web Applications Access [Internet]. Ann Arbor: Truven Health Analytics Inc.; 2020. Available from: www.micromedexsolutions.com
17. Gilbert DN, Chambers HF, Eliopoulos GM. *The Sanford guide to antimicrobial therapy 2020: 50 years: 1969-2019*. Sperryville: Antimicrobial Therapy Inc.; 2020.
18. Ashley C, Dunleavy A. *The renal drug handbook: the ultimate prescribing guide for renal practitioners*. 5th ed. New York: CRC Press; 2019.
19. Ronco C, Reis T, Husain-Syed F. Management of acute kidney injury in patients with COVID-19. *Lancet Respir Med*. 2020 Jul;8(7):738-42.
20. Su H, Yang M, Wan C, Yi LX, Tang F, Zhu HY, et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int*. 2020 Jul;98(1):219-27.
21. Sharma P, Uppal NN, Wanchoo R, Shah HH, Yang Y, Parikh R, et al. COVID-19-associated kidney injury: a case series of kidney biopsy findings. *J Am Soc Nephrol*. 2020 Sep;31(9):1948-58.
22. Wu H, Larsen CP, Hernandez-Arroyo CF, Mohamed MMB, Caza T, Sharshir M, et al. AKI and collapsing glomerulopathy associated with COVID-19 and APOL1 high-risk genotype. *J Am Soc Nephrol*. 2020 Aug;31(8):1688-95.
23. Meijers B, Hilbrands LB. The clinical characteristics of coronavirus-associated nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2020 Aug;35(8):1279-81.
24. Cunningham PN, Dyanov HM, Park P, Wang J, Newell KA, Quigg RJ. Acute renal failure in endotoxemia is caused by TNF acting directly on TNF receptor-1 in kidney. *J Immunol*. 2002 Jun;168(11):5817-23.
25. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020 Mar;395(10229):1054-62.
26. Diao B, Wang CH, Wang RS, Feng Z, Tan Y, Wang H, et al. Human kidney is a target for novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 [SARS-CoV-2] infection. *medRxiv*. 2020 Apr 10; [Epub preprint]. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.03.04.20031120>
27. Delvaeye M, Conway EM. Coagulation and innate immune responses: can we view them separately?. *Blood*. 2009 Sep;114(12):2367-74.
28. Kidney Disease - Improving Global Outcomes (KDIGO). Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl*. 2012 Mar;2(1):1-138.
29. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020 Feb;395(10223):497-506.
30. World Health Organization (WHO). Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. Coronavirus disease (COVID-19) outbreak situation [Internet]. Geneva: WHO; 2020; [access in 2020 Mar 28]. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
31. Zhen L, Ming W, Yao J, Guo J, Liao X, Song S, et al. Caution on kidney dysfunctions of 2019-nCoV patients. *medRxiv*. 2020 Mar 27; [Epub preprint]. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.02.08.20021212>
32. Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int*. 2020 May;97(5):829-38.
33. Cao M, Zhang D, Wang Y, Lu Y, Zhu X, Li Y, et al. Clinical features of patients infected with the 2019 novel coronavirus (COVID-19) in Shanghai, China. *medRxiv*. 2020 Mar 06; [Epub preprint]. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.03.04.20030395>
34. Jensen H, Henriksen K. Proteinuria in non-renal infectious diseases. *Acta Med Scand*. 1974;196:75-82.
35. Rismanbaf A, Zarei S. Liver and kidney injuries in COVID-19 and their effects on drug therapy; a letter to editor. *Arch Acad Emerg Med*. 2020;8(1):e17.
36. Shams GED, Fouad AEA, Naiem N. Nitazoxanide adverse effects on biochemical markers of liver & kidney injury and antioxidant enzymes on rats. *Int J Pharm Res Allied Sci*. 2018;7(4):1-6.
37. Arise RO, Malomo SO. Effects of ivermectin and albendazole on some liver and kidney function indices in rats. *Afr J Biochem Res*. 2009 May;3(5):190-7.
38. Vivas D, Roldán V, Esteve-Pastor MA, Roldán I, Tello-Montoliu A, Ruiz-Nodar JM, et al. Recomendaciones sobre el tratamiento antitrombótico durante la pandemia COVID-19. Posicionamiento del Grupo de Trabajo de Trombosis Cardiovascular de la Sociedad Española de Cardiología. *Rev Esp Cardiol*. 2020 Sep;73(9):749-57.
39. Mocroft A, Kirk O, Reiss P, Wit S, Sedlacek D, Beniowski M, et al. Estimated glomerular filtration rate, chronic kidney disease and antiretroviral drug use in HIV-positive patients. *AIDS*. 2010 Jul;24(11):1667-78.
40. Ryom L, Mocroft A, Kirk O, Worm SW, Kamara DA, Reiss P, et al. Association between antiretroviral exposure and renal impairment among HIV-positive persons with normal baseline renal function: the D:A:D study. *J Infect Dis*. 2013 May;207(9):1359-69.
41. American Society of Health-System Pharmacists (AHFS). *ahfs drug information essentials* [Internet]. Bethesda: AHFS; 2020. Available from: www.ahfsdruginformation.com
42. Madelain V, Nguyen THT, Olivo A, Lamballerie X, Guedj J, Taburet AM, et al. Ebola virus infection: review of the pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of drugs considered for testing in human efficacy trials. *Clin Pharmacokinet*. 2016 Aug;55(8):907-23.
43. European Medicines Agency (EMA). Science Medicines Health. Human medicines division. Summary on compassionate use of Remdesivir Gilead. Amsterdam: EMA; 2020.