

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA FILHO”

FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Curso de Graduação em Farmácia

Beatriz Aparecida Cabral Yokoo

Critérios para ajuste posológico de medicamentos anti-hipertensivos e anti-hiperglicemiantes em indivíduos com insuficiência renal

Araraquara, SP

2021

Beatriz Aparecida Cabral Yokoo

Critérios para ajuste posológico de medicamentos anti-hipertensivos e anti-hiperglicemiantes em indivíduos com insuficiência renal

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Farmácia da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Araraquara, da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, para obtenção do grau de Farmacêutica Bioquímica.

Orientadora: Profa. Dra. Amanda Martins Baviera

Araraquara

2021

Y541c Yokoo, Beatriz Aparecida Cabral.
Critérios para ajuste posológico de medicamentos anti-hipertensivos e antihiperglicemiantes em indivíduos com insuficiência renal / Beatriz Aparecida Cabral Yokoo. – Araraquara: [S.n.], 2021.
245 f. : il.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação – Farmácia Bioquímica) – Universidade Estadual Paulista. “Júlio de Mesquita Filho”. Faculdade de Ciências Farmacêuticas.

Orientadora: Amanda Martins Baviera.

1. Insuficiência renal. 2. Ajuste posológico. 3. Farmacocinética. 4. Diabetes mellitus. 5. Hipertensão. I. Baviera, Amanda Martins, orient. II. Título.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus e a Mãe Rainha e Vencedora Três Vezes Admirável de Schoenstatt, sobretudo por terem de dado a graça de poder estudar em uma boa universidade e me darem sempre a coragem e força necessária para concluir mais esta etapa de estudos. Grandes foram meus esforços para entrar na UNESP, mas sem a ajuda de meus Pais Divinos nada disso seria realidade.

Agradeço ao meu pai que me deu tudo que eu precisava para que eu pudesse cursar minha faculdade sem ter que me preocupar com mais nada e a minha mãe que mesmo não estando mais comigo sei que de onde estiver está me apoiando a cada decisão da minha vida.

Agradeço ao meu marido, que nunca me deixou desistir, que sempre esteve ao meu lado me consolando nos momentos difíceis, me animando e comemorando comigo os momentos de felicidade, você é a melhor pessoa que eu poderia ter encontrado para passar o resto da vida ao meu lado.

Agradeço os meus colegas de turma, parceiros de prova, de laboratório e de vida: Julia Grecco e Bruno Motta, sem a ajuda e o apoio de vocês todos os dias de manhã, de tarde e as vezes de noite durante as aulas nada disso seria possível e com certeza não teria sido tão bom.

Agradeço a minha prima Natália que me ajudou com a formatação, com a correção e até a melhorar a minha escrita deixando muitas vezes de forma mais fácil para boa compreensão de qualquer pessoa que queira aprender mais.

Agradeço aos meus professores, e em especial a minha orientadora Amanda Martins Baviera, que com calma, clareza e da melhor forma possível tentaram passar um pouquinho do seu conhecimento para nós. Vocês moldaram grande parte dos profissionais que nós nos tornamos, não só pelos conhecimentos científicos que nos transmitiram, mas também pela experiência profissional e pela vivência pessoal que compartilham.

Por último, agradeço as Farmacêuticas da Santa Casa de Araraquara que me orientaram em meu estágio hospitalar, se tenho uma certeza é que foi graças ao exemplo de vocês que descobri o caminho que queria seguir dentro da minha profissão, vocês são o melhor exemplo que uma aluna de farmácia poderia ter.

RESUMO

O declínio na função renal é caracterizado pela diminuição da capacidade dos rins em realizar de maneira eficaz a filtração dos produtos finais do metabolismo de biomoléculas e xenobióticos, sais e líquidos do sangue. Conseqüentemente, níveis tóxicos de diversos metabólitos podem ser alcançados. A diminuição da função renal é comum em pacientes hospitalizados; logo, necessitam de cuidados intensivos. Assim sendo, faz-se necessária a avaliação constante de biomarcadores laboratoriais relacionados à função renal, incluindo os níveis séricos de creatinina e ureia e o clearance da creatinina. Analisando o Manual do Farmacêutico de 2021/2022 da Fundação Osvaldo Cruz, observamos mais de 200 medicamentos que possuem indicação de diminuição da dose usual e/ou de aumento no intervalo de administração e/ou que devem ser suspensos no caso de pacientes com insuficiência renal, medicamentos estes que em sua maioria são eliminados através da urina principalmente após filtração glomerular. O farmacêutico exerce um papel fundamental na promoção da saúde, contribuindo na identificação de problemas relacionados ao uso de medicamentos e na otimização do regime posológico de indivíduos mediante diversas condições, incluindo insuficiência renal. Este trabalho de conclusão de curso de graduação revisou a literatura disponível na busca por evidências que possam auxiliar na tomada de decisão do ajuste posológico dos medicamentos mais utilizados pelos pacientes, incluindo os antihiperglicemiantes e os anti-hipertensivos, assim como buscou avaliar se os manuais farmacêuticos de duas instituições, como um aplicativo médico, são úteis para auxiliar nesta função do farmacêutico.

Palavras chave: insuficiência renal, ajuste posológico, farmacocinética, diabetes mellitus, hipertensão.

ABSTRACT

The decline in the renal function is characterized by a decrease in the ability of the kidneys to effectively filter out the metabolism end products of biomolecules and xenobiotics, salts and blood fluids. As a consequence, toxic levels of several metabolites can be reached. Decreased kidney function is common in hospitalized patients; therefore, they need intensive care. Therefore, it is necessary to constantly evaluate the laboratory biomarkers related to the renal function, including the serum levels of creatinine and urea and the creatinine clearance. Analyzing the Osvaldo Cruz Foundation's 2021/2022 Pharmacist Manual, it can be observed more than 200 drugs that have indication for a decrease in the usual dose and/or an increase in the administration interval and/or that should be discontinued in the case of patients with renal failure, these drugs are mostly eliminated through the urine, mainly after glomerular filtration. The pharmacist plays a key role in the health promotion, by reviewing the pharmacotherapeutic profile in an attempt to identify problems related to the use of medications, evaluating the adequacy of the therapeutic regimen and monitoring laboratory biomarkers, in order to obtain parameters that allow the adjustment and/or optimization of the dosage regimen of individuals under various conditions, including renal failure. This graduation course conclusion work reviewed the available literature in the search of evidence that can help in decision making about the dose adjustment of the drugs most used by patients, including antihyperglycemic and antihypertensive drugs, as well as seeking to assess whether the pharmaceutical manuals of two institutions, such as a medical app, are useful to assist in this role of the pharmacist.

Keywords: renal failure, dose adjustment, pharmacokinetics, diabetes mellitus, hypertension.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Vista anterior do rim

Figura 2 - Estrutura dos néfrons e vasos sanguíneos associados

Figura 3 - Relação entre a estrutura do néfron e suas funções básicas: filtração glomerular, reabsorção tubular e secreção tubular

Figura 4 - Contribuições de SGLT1 e SGLT2 na reabsorção tubular de glicose

Figura 5 - Secreção de insulina pelas células β pancreáticas estimulada por glicose

Figura 6 - Transdução do sinal das incretinas após ligação aos receptores presentes nas células β do pâncreas

Figura 7 - Estrutura química da GLP-1 nativa e as mudanças estruturais para formação da exenatida e liraglutida

Figura 8 - Mecanismo de ação da acarbose via inibição competitiva das enzimas que hidrolisam oligossacarídeos no intestino delgado

Figura 9 - Estruturas químicas da acarbose e de um oligossacarídeo

Figura 10 - Mecanismos fisiopatológicos da hipertensão na doença renal crônica

Figura 11 - Absorção de sódio e cloreto no néfron e principais locais de ação dos fármacos diuréticos

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Classificação da Doença Renal Crônica

Tabela 2 - Interferência farmacológica em marcadores da função renal

Tabela 3 - Exemplos de medicamentos cujo monitoramento terapêutico pode ser necessário

Tabela 4 - Posologia de fármacos da classe dos inibidores da dipeptidil peptidase-4, em indivíduos com diabetes mellitus tipo 2 e insuficiência renal crônica

Tabela 5 - Ajuste posológico do enalapril de acordo com o clearance de creatinina de pacientes com insuficiência renal

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- AC – Adenilato Ciclase
- ADP – Adenosina Difosfato
- AL – Acetiladores Lentos
- ALB – albumina
- ALDO – aldosterona
- AINEs – Anti-inflamatórios Não Esteroidais/Hormonais
- Anvisa – Agencia nacional de Vigilância Sanitária
- AR – Acetiladores rápidos
- ARA – Antagonista do Receptor de Angiotensina
- ARM – Antagonista do Receptor Mineralocorticóide
- ARP – Atividade da Renina Plasmática
- ASC/AUC – Área Sob a Curva
- ATP – Adenosina Trifosfato
- BRA – bloqueadores do receptor da angiotensina
- Ca²⁺ – íon cálcio
- cAMP – adenosina monofosfato cíclica
- cAMP-GEFs – cAMP-regulated guanine nucleotide exchange factors
- CAPD – Diálise Peritoneal Ambulatorial Contínua
- CCDV – Canal de Cálcio Dependente de Voltagem
- CG – Cockcroft-Gault
- CKD-EPI – Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
- Cl⁻ – íon Cloreto
- ClCr/CrCl – Clearance/depuração da Creatinina
- CLR – Clearance Renal
- C_{máx} – Concentração plasmática máxima
- COX-2 – Ciclooxigenase-2
- C_p – Concentração plasmática
- CREB – proteína elemento-ligante responsiva a cAMP
- C_{trough} – Concentração sérica 24 h após a última ingestão do medicamento
- CV – Cardiovascular
- DA – Dose de Ataque
- DAC – Doença Arterial Coronária

DC – Depuração (clearance) da Creatinina
DCV – Doença Cardiovascular
DPOC - Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
DP – Dialise Peritoneal
DPP-4 – Dipeptidil Peptidase – 4
DNA – Ácido Desoxirribonucleico
DRC – Doença Renal Crônica
DRD – Doença Renal Diabética
DRT – Doença Renal Terminal
EA/AE – Eventos Adversos
ECA – Enzima Conversora de Angiotensina
ESRD – *End Stage Renal Disease* (Doença Renal em Estágio Terminal)
EPAC – Proteínas de troca diretamente associadas à cAMP
eTFG – Taxa de Filtração Glomerular Estimada
EU – União Europeia
EUA – Estados Unidos da América
FC – Frequência Cardíaca
FDA – *Food and Drug Administration*
FU – Furosemida
GIP – Peptídeo Insulinotrópico dependente de Glicose
GLP-1 – Peptídeo Semelhante ao Glucagon tipo 1
GLP-1R – Receptor Peptídeo Semelhante ao Glucagon tipo 1
GLUT4 – Proteína Transportadora de Glicose 4
HA – Hipertensão Arterial
HAD – Hormônio Antidiurético
 HCO_3^- – Bicarbonato
HCTZ – Hidroclorotiazida
HPLC – Cromatografia Líquida de alta performance
 HPO_4^{2-} – Hidrogenofosfato
HR – Razão de Risco
IC – Insuficiência Cardíaca
ICC – Insuficiência Cardíaca Congestiva
IDMS – Espectrometria de massa por diluição isotópica
iECA – Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina

IRA – Insuficiência Renal Aguda
IRC – Insuficiência Renal Crônica
IRS – Substrato do Receptor de Insulina
I.V. – Intravenoso
K⁺ – íon Potássio
K_{ATP} – Canal de Potássio sensível a ATP
KIM-1 – molécula-1 de lesão renal
LDL – *Low Density Lipoproteins* (Lipoproteína de baixa densidade)
LEC – Líquido extracelular
MAO – Monoamino oxidase
MAPquinases – Proteínas quinases Ativadas por Mitógenos
MDRD – Modification of Diet in Renal Disease
mTOR – mammalian target of rapamycin
Na⁺ – íon Sódio
NAG – N-acetil-b-glucosaminidase
NE – noraepinefrina
NGAL – neutrophil gelatinase-associated lipocalin
NH₄⁺ – Amônia
OAT – Transportador de Anions Orgânicos
OATP1B – Polipeptídeos transportadores de ânions orgânicos hepáticos
OCT – Transportador de Cátions Orgânicos
OR – Razão de Probabilidade
P – Significância estatística
PA – Pressão Arterial
PAD – Pressão Arterial Diastólica
PAM – Pressão Arterial Média
PAS – Pressão Arterial Sistólica
PCI – Peso Corporal Ideal
PDX – fator promotor de insulina
PI3 quinases – fosfatidil inositol-3 quinases
PKA – Proteína quinase A
PPARs – Receptores Ativados por Proliferadores de Peroxissoma (peroxisome proliferator activated receptor)
PRA – Renina Plasmática

PRM – Problema Relacionado aos Medicamentos
PTB – Polipirimidinas
RBF – fluxo sanguíneo renal
RE – Retículo Endoplasmático
RENAME – Relação Nacional de Medicamentos
RNA – Ácido Ribonucleico
RPF – Fluxo Renal Plasmático
RVP – Resistência Vascular Periférica
SBD – Sociedade Brasileira de Diabetes
SGLT – *Sodium-Glucose Cotransporter*
SNS – Sistema Nervoso Simpático
SRA – Sistema Renina Angiotensina
SRAA – Sistema Renina Angiotensina Aldosterona
SUS – Sistema Único de Saúde
 $T_{1/2}$ – Meia vida
TFG – Taxa de Filtração Glomerular
T_{máx} – Tempo para atingir a concentração plasmática máxima.
TZD – Tiazolidinedionas
UEG – Excreção Urinária de Glicose
UACR – Relação Albumina/Creatinina na Urina
UPE – Excreção Urinária de Proteína
URM – Uso racional de Medicamentos
UTI – Unidade de terapia Intensiva
VD – Volume de distribuição

Sumário

1. INTRODUÇÃO	15
2. OBJETIVO	17
3. METODOLOGIA	17
4. DESENVOLVIMENTO LITERARIO.....	19
4.1 Fundamentação Teórica	19
4.1.1 Sistema Urinário	19
4.1.1.1 Anatomia dos Rins	20
4.1.1.2 Néfron.....	22
4.1.1.2.1 Função dos Néfrons.....	23
(A) Filtração glomerular	23
(B) Reabsorção Tubular.....	25
(C) Secreção Tubular.....	25
4.1.1.3 Excreção renal de fármacos	26
4.1.2 Alterações na insuficiência renal.....	28
4.1.2.1 Princípios de farmacocinética e alterações devido à insuficiência renal	29
(A) Biodisponibilidade	29
(B) Volume de distribuição (VD).....	30
(C) Ligação a proteínas.....	30
(D) Biotransformação	31
4.1.3 Diálise e depuração do fármaco.....	32
4.1.4 Considerações farmacológicas específicas	32
4.1.5 Biomarcadores da função renal	32
4.1.5.1 Ureia	33
4.1.5.2 Creatinina	34
4.1.5.3 Depuração da inulina e quelatos marcados	39
4.1.5.4 Cistatina C.....	40
4.1.5.5 Proteinúria	40
4.1.5.6 Albuminúria	42
4.1.5.7 Dismorfismo eritrocitário.....	42
4.1.5.8 Lipocalina associada à gelatinase de neutrófilos.....	43
4.1.5.9 Molécula-1 de lesão renal	44
4.1.5.10 Interleucina-18 (IL-18)	44
4.1.5.11 Enzimas urinárias tubulares e proteínas de baixo peso molecular	44
4.1.6 Abordagem gradual para ajuste de dosagem de fármacos	44

4.1.6.1 Etapa 1: história médica e exame físico	45
4.1.6.2 Etapa 2: avaliação da função renal	46
4.1.6.3 Etapa 3: determinação da dose de ataque	47
4.1.6.4 Etapa 4: determinação da dose de manutenção	48
4.1.6.5 Etapa 5: monitoramento dos níveis de fármaco	48
4.2 Revisão da literatura	49
4.2.1 Agentes antihiperlipemiantes	51
4.2.1.1 Inibidores do cotransportador de sódio-glicose tipo 2 (SGLT2).....	55
4.2.1.1.1 Canagliflozina	57
4.2.1.2 Sulfonilureias	60
4.2.1.2.1 Glibenclamida	63
4.2.1.2.2 Gliclazida.....	66
4.2.1.3 Insulina	69
4.2.1.3.1 Insulina NPH (Neutral Protamine Hagedorn).....	77
4.2.1.3.2 Insulina Lispro	78
4.2.1.3.3 Insulina Glargina.....	79
4.2.1.4 Inibidores de dipeptidil peptidase-4.....	82
4.2.1.4.1 Vildagliptina	84
4.2.1.5 Análogos do peptídeo semelhante ao glucagon 1 (GLP-1)	88
4.2.1.5.1 Mecanismo de ação do GLP-1.....	88
4.2.1.5.2 Análogos de GLP-1	89
4.2.1.5.2.1 Liraglutida	91
4.2.1.6 Biguanidas	95
4.2.1.6.1 Metformina.....	95
4.2.1.7 Tiazolidinedionas	100
4.2.1.7.1 Pioglitazona.....	102
4.2.1.8 Metiglinidas (Glinidas).....	107
4.2.1.8.1 Repaglinida.....	107
4.2.1.9 Inibidores de alfa-glicosidase.....	111
4.2.1.9.1 Acarbose.....	113
4.2.2 Agentes anti-hipertensivos.....	116
4.2.2.1 Diuréticos	122
4.2.2.1.1 Hidroclorotiazida.....	123
4.2.2.1.2 Furosemida.....	132
4.2.2.1.3 Espironolactona.....	140
4.2.2.2 Agonistas alfa-2 adrenérgicos.....	146

4.2.2.2.1 Metildopa.....	147
4.2.2.3 Beta-bloqueadores	152
4.2.2.3.1 Atenolol	152
4.2.2.4 Alfa-bloqueadores	159
4.2.2.4.1 Doxazosina.....	159
4.2.2.5 Bloqueador beta não seletivo.....	164
4.2.2.5.1 Carvedilol.....	164
4.2.2.6 Inibidores da enzima conversora de angiotensina (iECA).....	171
4.2.2.6.1 Enalapril	172
4.2.2.7 Bloqueadores de canais de cálcio	181
4.2.2.7.1 Verapamil	182
4.2.2.8 Antagonista do receptor de angiotensina.....	186
4.2.2.8.1 Losartana	186
4.2.2.9 Vasodilatadores.....	193
4.2.2.9.1 Hidralazina.....	193
4.2.2.10 Inibidores diretos da renina.....	200
4.2.2.10.1 Alisquireno	200
5. CONCLUSÃO.....	208
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	209

1. INTRODUÇÃO

A Insuficiência Renal Aguda (IRA), caracterizada pela perda súbita da função renal, tem como consequência a diminuição da velocidade (taxa) de filtração glomerular e/ou do volume urinário (oligúria), culminando na incapacidade dos rins de excretar metabólitos nitrogenados e de manter a homeostase ácido-base, bem como a homeostase de líquidos e eletrólitos. Quando isso acontece, os metabólitos podem chegar a níveis perigosos à saúde humana. Este tipo de insuficiência renal está fortemente relacionado com o aumento nas taxas de morbidade e mortalidade do paciente, a curto e longo prazo. No entanto, a IRA é, em princípio, reversível em alguns casos, dependendo do estado clínico e do grau de diminuição da função renal do paciente, havendo chances de recuperação sem comprometimento de outros órgãos, caso ocorra adoção de uma dieta mais controlada e adesão ao uso correto das medicações. ^{1,2,3}

A IRA é uma complicação bastante comum no âmbito hospitalar, e a sua incidência varia de acordo com a condição clínica do paciente, sendo mais notória em Unidade de Terapia Intensiva (UTI), acometendo de 20 a 40% dos pacientes hospitalizados. ^{2,3,4}

Estudos revelam uma expressiva progressão no desenvolvimento desta síndrome, cuja incidência de 2 a 5%, em 2002, aumentou para 5 a 40%, em 2014, em âmbito hospitalar, gerando dúvidas a respeito dos critérios utilizados para o diagnóstico, possível controle e prevenção da IRA. ^{2,3,4}

De acordo com pesquisa de Santos *et al.* 2013, a incidência de IRA em unidades de internamento era de cerca de 1,9%, mas em Centros ou Unidades de Terapia Intensiva (UTI) foi identificada uma incidência de 40%, com mortalidade dos pacientes em torno dos 70%. Santos e Matos (2008) identificaram uma incidência de 40,3% nos pacientes internados em UTI. Já Souza *et al.* (2010) identificaram uma incidência de IRA de 29% nos pacientes internados em UTI.¹

Os principais fatores de risco para o aumento no número de casos de IRA na UTI são: isquemia, ação de nefrotóxicos, agentes infecciosos, eventos obstrutivos, baixa pressão arterial, choques (hipovolêmico, cardiogênicos séptico), IC, insuficiência hepática e respiratória, neoplasias, doenças autoimunes e tempo médio de internação superior a sete dias. Identificar as condições de risco para o desdobramento da IRA direciona o tipo de tratamento a ser concretizado. ^{2,3,4}

A incidência de IRA aumenta também com a idade, explicada pela diminuição progressiva da taxa de filtração glomerular com a idade (1mL/min/1,73m² por ano, após os 30 anos de idade), associada a maior prevalência de comorbidades, tais como hipertensão arterial, hiperlipemia e diabetes mellitus.⁴

As transformações químicas para eliminação e a excreção de diversos fármacos dependem do funcionamento dos rins. Um dos motivos é a apresentação de metabólitos farmacologicamente ativos que são eliminados através da urina. Com a diminuição da função renal, a eliminação é alterada por diversos processos, e conseqüentemente pode causar efeitos adversos.⁶

Como conseqüência, a conciliação posológica de diversos fármacos torna-se fundamental em decorrência do déficit na função renal, para manutenção da eficácia, bem como prevenir a toxicidade. O médico, que estabeleça a terapia farmacológica para pacientes com IR, deve estar atento com a farmacologia básica, pois estes pacientes possuem maior sensibilidade a doses muito elevadas e/ou podem não responder a doses baixas. Com a IR o acúmulo de medicamentos, seja um ou mais, assim como o efeito sinérgicos da administração concomitante de vários fármacos, pode facilitar o surgimento de eventos adversos.⁶

Uma das funções do farmacêutico hospitalar participante de um grupo multidisciplinar ou do farmacêutico clínico é a avaliação da prescrição médica, dependendo da gestão de cada hospital, de todos os pacientes internados em UTI ou enfermarias, ou apenas dos pacientes da UTI ou somente daqueles pacientes que são elegidos pela clínica multidisciplinar. Nesta avaliação, além dos itens mais comuns de checagem, o farmacêutico deve estar atento com a dosagem dos medicamentos para os pacientes que possuem alterações nos biomarcadores de função renal.

A complexidade na condução da terapia farmacológica em pacientes com IR exige a atenção para três passos: (1) identificação dos pacientes com déficit na função renal; (2) estimativa com acurácia do seu nível de função renal; e (3) ajuste das doses de medicamentos.⁶

Este Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação em Farmácia teve como motivação dois principais componentes: primeiro, uma experiência profissional através da realização de estágio curricular supervisionado realizado na Santa Casa de Misericórdia de Araraquara, onde foi realizada a análise de prescrições de pacientes internados que tinham algum grau de insuficiência renal; segundo, alta

incidência de IRA em pacientes hospitalizados, principalmente em UTI, sendo evidente a necessidade da compreensão, por parte dos futuros farmacêuticos hospitalares e clínicos, dos efeitos dos medicamentos, que por suas ações farmacológicas, necessitam de algum tipo de ajuste devido à significativa diminuição na função renal dos pacientes hospitalizados.

2. OBJETIVO

Este Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação em Farmácia tem como objetivo realizar uma revisão da literatura acerca do uso de medicamentos em pacientes com insuficiência renal, bem como demonstrar a importância da avaliação da função renal através de seus biomarcadores, para a tomada de decisão referente ao ajuste posológico de determinadas classes de medicamentos.

3. METODOLOGIA

A metodologia utilizada neste Trabalho de Conclusão de Curso foi a revisão bibliográfica, também conhecida como revisão de literatura, onde através da busca em bases de dados científicos, realizou-se a leitura e análise de artigos acerca de um assunto de forma específica ou abrangente.

Para esta revisão, os artigos selecionados foram pesquisados em três plataformas de base de dados: PubMed (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/), Google Acadêmico (www.scholar.google.com.br/) e Cochrane Library (<https://www.cochranelibrary.com/search>).

Para a seleção dos artigos, foram utilizadas as seguintes palavras-chave: “nome do medicamento”, “insuficiência renal”, “doença renal” e “farmacocinética”. Estas palavras-chaves foram usadas isoladamente e em combinação durante as pesquisas nas bases de dados. Não houve restrição de tempo para a seleção dos artigos (com relação a data de publicação), porém buscou-se conteúdo atualizado.

Os artigos encontrados pela pesquisa nas plataformas através das palavras-chaves eram analisados primeiramente pelo título e selecionados para uma primeira leitura caso apresentassem as palavras-chaves em sua composição. Artigos que não fossem sobre a farmacologia do medicamento em análise, estudos em animais ou crianças, ou que fossem de associação de medicamentos (dois princípios ativos em uma única formulação) não eram selecionados. Também foram descartados artigos

que não fossem relacionados as doenças em questão (diabetes mellitus, hipertensão, problemas cardiovasculares)

Antes da busca nas bases de dados, foi realizada a escolha criteriosa dos medicamentos que seriam abordados nesta revisão. Primeiramente, determinou-se que as principais classes de medicamentos a serem estudadas seriam os anti-hipertensivos e os antihiperlipidêmicos. Estas classes de medicamentos foram escolhidas devido ao seu uso crônico pela população.

Após a definição das classes, foram escolhidos os medicamentos, uma vez que são numerosos os medicamentos dentro de cada uma destas classes. Para isso, o principal critério de escolha foi a presença na Relação Nacional de Medicamentos, a RENAME, já que se tratam de medicamentos disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS), onde a maior parte da população tem acesso aos medicamentos. Uma vez que os medicamentos disponíveis na RENAME eram escassos, outros critérios foram adotados, como: representatividade de subclasses dentro da classe de medicamentos, ou seja, pelo menos um medicamento de cada subclasse terapêutica; e medicamentos mais “popularmente” prescritos e utilizados pela população devido a sua ação farmacológica.

Também foi adotado o uso de dois manuais do farmacêutico hospitalar e uma ferramenta para rotina e decisão médica chamada Whitebook. Os dois manuais do farmacêutico são dos hospitais: Sírio Libanês (Guia do Farmacêutico 2017/2020)³⁸⁶ e do hospital Oswaldo Cruz (Manual Farmacêutico 2021/2022)³⁸⁷. O aplicativo Whitebook³⁸⁵ pertence a base de dados PubMed e possui mais de 2.500 medicamentos, com informações sobre: nome comercial; classe terapêutica; apresentação; uso clínico; tipo de receituário; posologia; uso pediátrico, geriátrico e na gravidez; risco na lactação; ajustes posológicos para insuficiência renal e hepática; efeitos adversos e contraindicações.

Tanto os manuais como o aplicativo serviram para nortear as recomendações sobre a necessidade de ajuste posológico dos medicamentos escolhidos, uma vez que estas ferramentas são muitas vezes as únicas que são utilizadas para a tomada de decisão.

Os procedimentos para a realização deste trabalho foram os seguintes: escolha das classes terapêuticas a serem estudadas; escolha dos medicamentos dentro de cada classe; levantamento das informações contidas nos manuais farmacêuticos bem como na ferramenta Whitebook; levantamento bibliográfico; leitura analítica; seleção,

resumo e arquivamento de informações; interpretação de todas as informações coletadas a respeito do tema proposto.

Motivação: a escolha deste tema assim como seu desenvolvimento, teve como motivação as vicências durante meu estágio curricular supervisionado II, realizado na Santa Casa de Misericórdia de Araraquara. Como alunos, diante da realização da análise prescrição, percebemos que necessitávamos estudar mais sobre alguns problemas em órgãos específicos, como fígado e rim, para uma tomada de decisão completa referente aos medicamentos de nossos pacientes. A farmacêutica que nos orientou nas atividades de estágio no hospital nos conduzia nos estudos, nos recomendando pesquisas e organizando um momento para discutirmos sobre o assunto. Com esta experiência percebi o quanto seria bom o desenvolvimento de uma revisão literária mais completa e abrangente sobre a análise da função renal e o ajuste posológico de medicamentos nos casos de insuficiência renal.

4. DESENVOLVIMENTO LITERARIO

4.1 Fundamentação Teórica

4.1.1 Sistema Urinário

O sistema excretor ou sistema urinário é constituído por dois rins, dois ureteres, uma bexiga e uma uretra. Assim como os demais sistemas do corpo humano, o sistema urinário possui uma extensa interação com o sistema cardiovascular. Depois de realizarem a filtração do plasma sanguíneo, os rins devolvem (via processos de reabsorção tubular) a maior parte da água e dos solutos para a corrente sanguínea. O restante da água e dos solutos farão parte da constituição da urina, a qual flui pelos ureteres e é armazenada na bexiga, até ser excretada do organismo pela uretra⁷.

Dentre as principais funções dos rins temos:

- Regulação da composição iônica do sangue – Os rins ajudam a regular os níveis sanguíneos de vários íons, principalmente sódio (Na^+), potássio (K^+), cálcio (Ca^{+2}), cloreto (Cl^-) e fosfato (HPO_4^{2-}).⁷
- Regulação do pH do sangue – Os rins excretam uma quantidade variável de íons hidrogênio (H^+) na urina e conservam os íons bicarbonato (HCO_3^-).⁷

- Regulação do volume sanguíneo – Os rins ajustam o volume sanguíneo mediante conservação ou eliminação de água na urina. O aumento do volume sanguíneo eleva a pressão arterial; a diminuição do volume sanguíneo reduz a pressão arterial.⁷
- Manutenção da osmolaridade sanguínea – por meio da regulação independente da perda de água e de solutos na urina, os rins mantêm a osmolaridade sanguínea relativamente constante.⁷
- Produção de hormônios – principalmente dois hormônios: o calcitriol, a forma ativa de vitamina D, que auxilia na regulação da homeostase do cálcio, e a eritropoietina, que estimula a produção de hemácias.⁷
- Regulação do nível sanguíneo de glicose – assim como o fígado, os rins utilizam o aminoácido glutamina como substrato para o processo de gliconeogênese, que consiste na síntese de novas moléculas de glicose. Podem, então, disponibilizar glicose no sangue e assim contribuir para a manutenção dos níveis glicêmicos.⁷
- Excreção de metabólitos – ao produzirem a urina, os rins ajudam a excretar diversos metabólitos. Alguns desses são produzidos como produtos finais do metabolismo de biomoléculas do organismo, incluindo a amônia e a ureia, resultantes do catabolismo de aminoácidos; a bilirrubina produzida no catabolismo da hemoglobina; a creatinina derivada do metabolismo da creatina; e o ácido úrico originado do catabolismo de ácidos nucleicos. Outros metabólitos excretados na urina são substâncias produzidas a partir do metabolismo de xenobióticos, tais como fármacos e toxinas ambientais.⁷

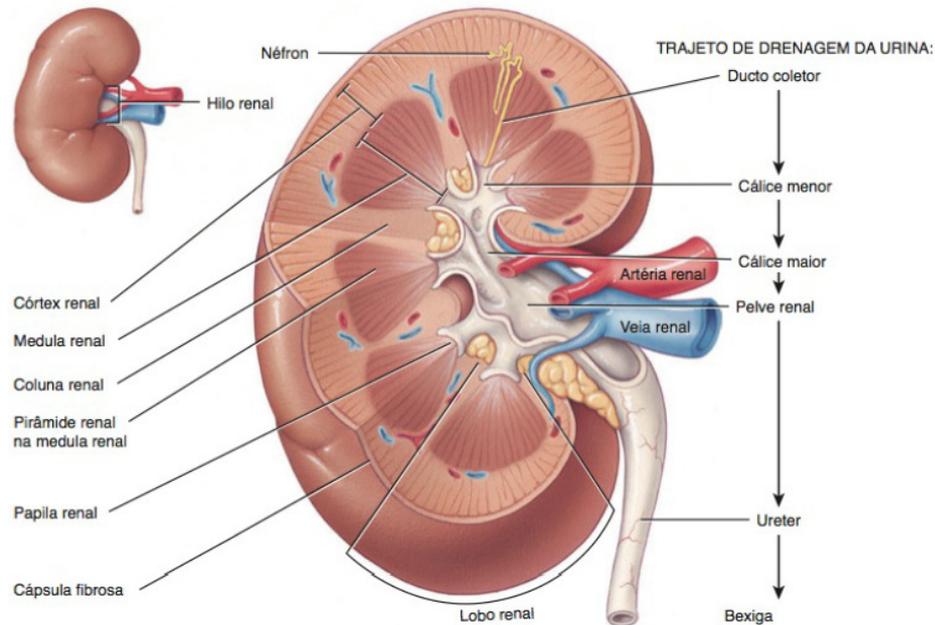
4.1.1.1 Anatomia dos Rins

Os rins são dois órgãos avermelhados, com formato de um feijão, localizados logo acima da pelve, entre o peritônio e a parede posterior do abdome. Como ocupam uma posição posterior ao peritônio da cavidade abdominal, diz-se que são órgãos retroperitoneais. Estão localizados entre os níveis das últimas vertebrae torácicas e da terceira vertebra lombar, uma posição em que estão parcialmente protegidos pelo 11° e 12° pares de costelas. Possuem entre 10 e 12 cm de comprimento, de 5 a 7 cm de largura, 3 cm de espessura e um peso entre 125 a 170 g.⁷

Exterior: a borda média côncava de cada rim fica voltada para a coluna vertebral. Perto do centro da borda côncava há um entalhe chamado hilo renal, através do qual emerge o ureter e transitam os vasos sanguíneos, vasos linfáticos e nervos. Três camadas envolvem cada rim: **cápsula fibrosa**, mais interna, contínua com a camada externa do ureter; **cápsula adiposa**, camada média que possui função de proteção contra traumas e mantém o rim firme em seu espaço na cavidade abdominal, e **fáscia renal**, camada mais externa que ancora os rins às estruturas adjacentes (Figura 1)⁷.

Interior: composto por duas regiões distintas – **córtex renal**, área superficial de cor vermelho clara, e uma região profunda de cor marrom avermelhada denominada **medula renal**. A medula renal é formada por várias pirâmides renais, onde a base está voltada para o córtex renal e o ápice para o hilo renal. Juntos, o córtex e as pirâmides constituem o parênquima, porção funcional do rim. No parênquima estão os néfrons, os quais são as unidades funcionais dos rins; cada rim possui cerca de um milhão de néfrons. O filtrado formado pelos néfrons flui para os grandes dutos papilares, estes conduzem o filtrado para estruturas denominadas cálices menores e maiores, após entrar nos cálices este filtrado já é a urina, pois não há mais processos de reabsorção. Do cálice maior a urina flui para a pelve renal, de onde sai, através do ureter, até chegar a bexiga.⁷ Na Figura 1 são apresentadas as estruturas e a anatomia do rim.

Figura 1 - Vista anterior do rim.



Fonte: Tortora, G.J.; Nielsen, M.T. Princípios de anatomia humana 12ªed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013.

4.1.1.2 Néfron

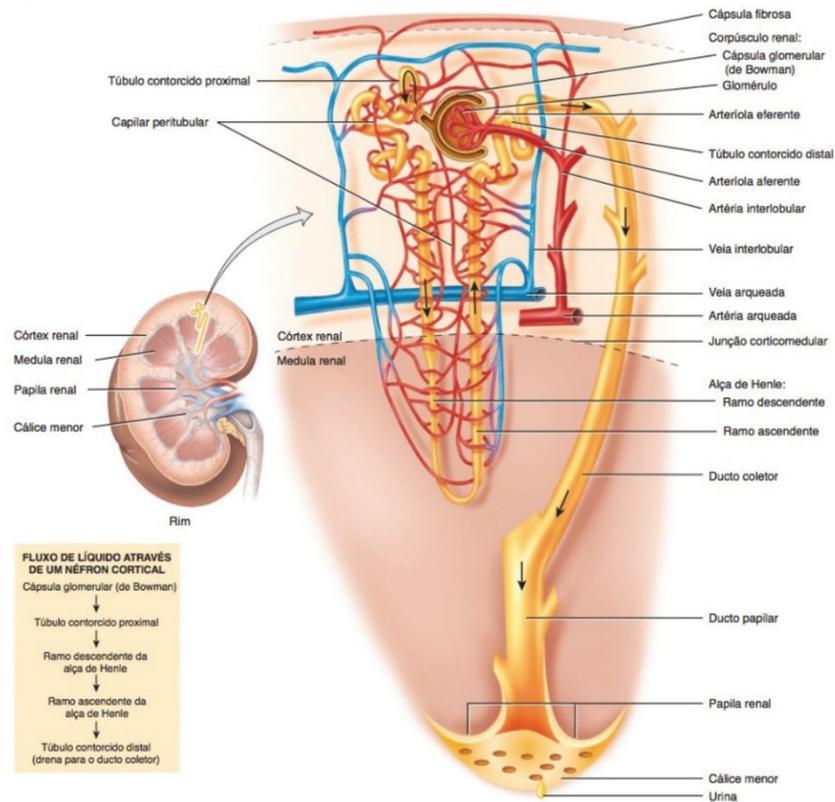
Cada néfron possui duas porções distintas: um **corpúsculo renal**, onde ocorre a filtração do plasma sanguíneo, e um **túbulo renal**, que recebe o ultrafiltrado. A Figura 2 mostra a estrutura do néfron e vasos sanguíneos associados. O corpúsculo renal é formado pelo glomérulo (rede capilar) e a capsula glomerular (cápsula de Bowman). Já o túbulo renal é formado pelo (1) túbulo contorcido proximal, (2) alça de Henle e (3) túbulo contorcido distal. Os túbulos contorcidos distais de vários néfrons seguem para um único ducto coletor, estes se unem e convergem até os dutos papilares grandes que seguem para os cálices menores⁷.

Em um néfron, a alça de Henle une os dois túbulos contorcidos, a primeira parte da alça mergulha na medula renal, onde é denominada ramo descendente da alça de Henle. Em seguida, faz uma curva de 180° e volta ao córtex renal como o ramo ascendente da alça de Henle⁷.

Na última parte do túbulo contorcido distal e em continuidade com os dutos coletores, há dois tipos diferentes de células. A maioria é de células principais, que têm receptores tanto para o hormônio antidiurético (HAD) quanto para a aldosterona, dois hormônios que controlam suas funções. A células intercaladas ocorrem em menor quantidade, participam da homeostasia do pH sanguíneo⁷.

Em caso de lesão ou doença dos néfrons, não há formação de novos néfrons. Os sinais de disfunção renal geralmente só são evidentes quando a função cai a menos de 25% do normal, porque os demais néfrons ativos adaptam-se para funcionar com a carga maior que a normal⁷.

Figura 2 - Estrutura do néfron e vasos sanguíneos associados.



Fonte: Tortora, G.J.; Nielsen, M.T. Princípios de anatomia humana 12ªed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013.

4.1.1.2.1 Função dos Néfrons

(A) Filtração glomerular

Em média, o volume diário de ultrafiltrado glomerular produzido em adultos é de 150 L em mulheres e 180 L em homens, um volume cerca de 65 vezes maior que o volume plasmático total. Como mais de 99% do ultrafiltrado glomerular retorna à corrente sanguínea por reabsorção tubular, apenas 1 a 2 L são excretados como urina, em um período de 24 horas⁷.

Juntos, os capilares glomerulares e os podócitos, os quais envolvem todo o glomérulo, formam uma estrutura denominada membrana de filtração ou membrana endotelial-capsular. Essa estrutura permite a filtração de água e pequenos solutos,

mas impede a filtração da maioria das proteínas plasmáticas, células do sangue e plaquetas. Ao saírem da corrente sanguínea, as substâncias atravessam três camadas (“barreiras”) de filtração – as células endoteliais do glomérulo, a lâmina basal e a fenda de filtração formada por um podócito⁷.

As células endoteliais possuem grandes fenestrações (poros) de 0,07 a 0,1 μm . Este tamanho permite que todos os solutos do plasma sanguíneo saiam do glomérulo, mas impede a filtração de células do sangue e plaquetas. A lâmina basal é formada por diminutas fibras em uma matriz rica em proteoglicanos, onde as cargas negativas dessa matriz impedem a filtração de proteínas plasmáticas maiores e com carga elétrica negativa. Nas fendas de filtração há uma membrana fina denominada membrana da fenda, que permite a passagem de moléculas com diâmetro menor que 0,006 a 0,007 μm , o que inclui água, glicose, vitaminas, aminoácidos, proteínas plasmáticas muito pequenas, amônia, ureia e íons. Considerando o fato de que a proteína plasmática mais abundante – albumina – tem diâmetro de 0,007 μm , menos de 1% do total de albumina presente no plasma atravessa a membrana da fenda.⁷

O princípio da filtração se baseia no uso de pressão para forçar a passagem de líquidos e solutos através de uma membrana. Os capilares glomerulares são capazes de filtrar uma grande quantidade de sangue em um espaço de tempo relativamente curto por três motivos⁷:

1. Os glomérulos proporcionam uma grande área de superfície para a filtração porque são longos e extensos. As células mesangiais regulam esta superfície, em seu estado relaxado a área de superfície é máxima e a filtração glomerular é muito alta.
2. A membrana de filtração é delgada, cerca de 0,1 μm e porosa. Os capilares dos glomérulos são aproximadamente 50 vezes mais permeáveis que os capilares encontrados na maioria dos outros tecidos.
3. A pressão arterial nos glomérulos é alta. Como a arteríola eferente tem diâmetro menor do que a arteríola aferente, a resistência à saída de sangue do glomérulo é alta. Assim, a pressão arterial nos capilares do glomérulo é bem maior que aquela dos capilares em outras partes do corpo, e uma maior pressão produz maior volume de ultrafiltrado.

(B) Reabsorção Tubular

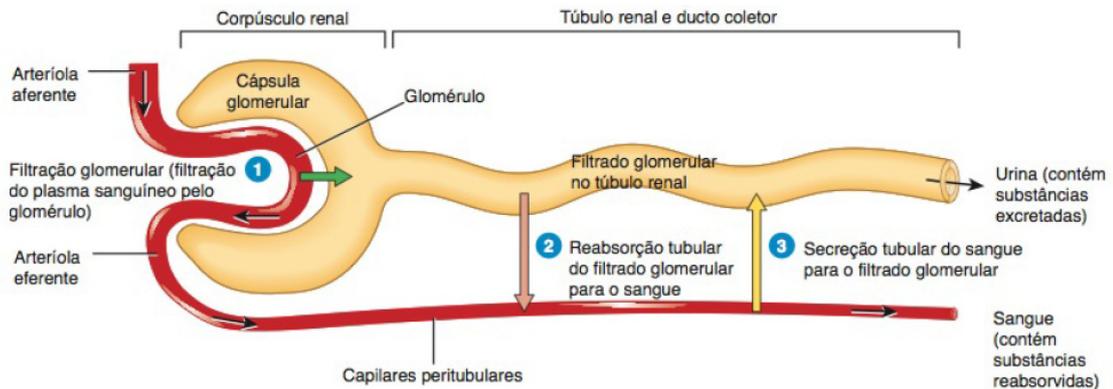
O processo de filtração glomerular ocorrendo em velocidade normal permite que o volume de líquido que entra nos túbulos contorcidos proximais seja maior que o volume total de plasma sanguíneo, em um período de tempo de 30 minutos. Felizmente, a maior parte do conteúdo nos túbulos renais e dutos coletores é resgatada e volta ao sangue por processos de reabsorção, a segunda função dos túbulos renais e dutos coletores. Embora todas as células epiteliais dos túbulos renais e dutos coletores realizem reabsorção, os túbulos contorcidos proximais são os que mais contribuem. A reabsorção acontece de duas maneiras, (a) reabsorção transcelular, onde as substâncias atravessam as células e entram nos capilares peritubulares; (b) reabsorção paracelular, onde as substâncias passam entre as células do túbulo renal. Os solutos reabsorvidos por processos ativos e passivos são glicose, aminoácidos, ureia e os íons Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Cl^- , HCO_3^- e HPO_4^{2-} . As células distais refinam os processos de reabsorção para manter as concentrações apropriadas de água e íons selecionados. A maior parte das pequenas proteínas e peptídeos que atravessam o glomérulo também são reabsorvidas, geralmente por endocitose da fase fluida.⁷

Quando a concentração sanguínea da glicose está acima de 200mg/mL, o túbulo contorcido próximo não consegue reabsorver toda a glicose que entra no filtrado glomerular. Desse modo, parte da glicose continua na urina, em distúrbio denominado glicosúria. O excesso de glicose no filtrado glomerular inibe a reabsorção de água pelos túbulos renais. Isso aumenta o débito urinário (poliúria), diminui o volume sanguíneo e causa desidratação.⁷

(C) Secreção Tubular

A terceira função dos néfrons e dutos coletores é a secreção tubular, que compreende a transferência de substâncias do sangue e das células tubulares para o filtrado presente nos túbulos renais. Os principais elementos secretados são íons H^+ , K^+ , íons amônia (NH_4^+), creatinina, ácido úrico e alguns medicamentos, incluindo a penicilina.⁷ A Figura 3 correlaciona as funções do rim com a localidade onde acontecem no néfron: corpúsculo renal e túbulo renal/ducto coletor.

Figura 3 - Relação entre a estrutura do néfron e suas funções básicas: filtração glomerular, reabsorção tubular e secreção tubular.



Fonte: Tortora, G.J.; Nielsen, M.T. Princípios de anatomia humana 12ªed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013.

4.1.1.3 Excreção renal de fármacos

O fluxo sanguíneo renal representa cerca de 25% do fluxo sanguíneo sistêmico total, assegurando contínua exposição aos rins de qualquer fármaco presente no sangue. A excreção renal desempenha papel notável na depuração de numerosos fármacos, como por exemplo, vancomicina, atenolol e ampicilina. Esses fármacos podem acumular-se até níveis tóxicos em indivíduos com insuficiência da função renal.⁸ A taxa de eliminação dos fármacos pelos rins depende do equilíbrio entre as taxas de filtração, secreção e reabsorção.

I. **Filtração glomerular**

Os glomérulos renais permitem que moléculas com peso molecular abaixo de 20 kDa passem para o ultrafiltrado glomerular. Assim, uma vez que possui peso molecular de aproximadamente 68 kDa, a albumina (principal proteína plasmática) praticamente não passa pelo glomérulo renal. No entanto, a maioria dos fármacos atravessa livremente a membrana de filtração glomerular.⁹

A arteriola aferente introduz no glomérulo tanto o fármaco livre (não ligado) quanto fármaco ligado às proteínas plasmáticas. Entretanto, apenas a forma livre do

fármaco é filtrada pelo glomérulo. Logo, a corrente sanguínea renal, a TFG e a interação do fármaco com às proteínas plasmáticas afetam a quantidade de fármaco filtrada pelo glomérulo e assim alcança os túbulos renais. O aumento no fluxo sanguíneo, bem como o aumento na TFG e a diminuição da ligação às proteínas plasmáticas culminam em excreção mais rápida dos fármacos. ⁸

II. Secreção tubular ativa

Do total de uma dose de fármaco administrada a um indivíduo, por volta de 20% da quantidade que chega aos rins é filtrado pelo glomérulo, e os outros 80% passa para o túbulo proximal via secreção tubular. ⁹ Em geral, os mecanismos secretórios não são específicos para fármacos; com efeito, a secreção tira proveito das semelhanças moleculares entre o fármaco e as substâncias de ocorrência natural.⁸ Na secreção tubular, a transferência para o lúmen tubular é realizada por transportadores independentes e pouco seletivos. Um destes, o OAT (transportador de ânions orgânicos), transporta os fármacos ácidos na conformação aniônica negativa (assim como ácidos endógenos, incluindo o ácido úrico) enquanto o OCT (transportador de cátions orgânicos) transporta bases orgânicas na forma protonada catiônica. Os transportadores OAT movem as moléculas de fármacos contra o gradiente eletroquímico e, assim reduzem a concentração plasmática quase a zero; enquanto os OCT facilitam o transporte a favor do gradiente eletroquímico. ⁸

Como pelo menos 80% da quantidade de um fármaco que chega aos rins é apresentado ao transportador, a secreção tubular é possivelmente o modo mais efetivo de eliminação renal de fármacos. Mais efetivo que a filtração glomerular, o mecanismo de excreção através dos transportadores, leva a uma eliminação mais completa do medicamento, já que mesmo quando ligado a proteínas plasmáticas o fármaco é transportado para o lúmen tubular. Apesar de cerca de 80% da penicilina, por exemplo, estar ligada à proteína plasmática e, sendo, portanto, depurada lentamente pela filtração, o fármaco é removido quase completamente pela secreção tubular proximal, sendo sua velocidade global de eliminação bastante alta. Muitos fármacos competem pelo mesmo sistema de transporte OAT ou OCT, levando a interações medicamentosas. Como exemplo, a probenecida foi desenvolvida originalmente para prolongar a ação da penicilina, por causar diminuição na velocidade da sua secreção tubular (transporte OAT).⁹

III. Reabsorção passiva

O volume de urina gerado é de aproximadamente 1% do volume do ultrafiltrado glomerular, uma vez que a água é reabsorvida através do túbulo renal. Se, como a água, o túbulo permitisse a passagem livre das moléculas de fármaco, cerca de 99% deste seria reabsorvido por difusão facilitada. Fármacos lipossolúveis e polares possuem baixa permeabilidade, logo quando a água é reabsorvida, sua incapacidade de permeação a membrana do túbulo leva a uma concentração no lúmen tubular. Fármacos polares como a digoxina e os antibióticos aminoglicosídeos, não são inativados pelo metabolismo, logo a velocidade de eliminação renal é a responsável pela sua duração de ação. Estes exigem mais cuidados quando administrados em indivíduos com IR.⁹

O nível de ionização de muitos fármacos – ácidos ou bases fracas – é pH dependente, e isso afeta profundamente sua eliminação renal.⁹ O líquido tubular renal é ácido no túbulo proximal e além dele, o que tende a favorecer o sequestro da forma iônica das bases fracas. Como essa região do túbulo renal contém proteínas transportadoras que diferem daquelas encontradas nos segmentos anteriores do néfron, as formas iônicas de um fármaco resistem à reabsorção por difusão facilitada, com conseqüente aumento da sua excreção. A reabsorção de fármacos no túbulo pode ser intensificada ou inibida por um ajuste químico do pH urinário. A mudança na velocidade do fluxo urinário através dos túbulos também pode alterar a taxa de reabsorção de fármacos. Um aumento do débito urinário tende a diminuir a concentração do fármaco no túbulo renal e o tempo durante o qual pode ocorrer difusão facilitada; ambos os efeitos podem diminuir a reabsorção de fármacos. Por outro lado, ácidos são excretados mais rapidamente se a urina estiver básica.⁹ Por exemplo, o ácido acetilsalicílico é um ácido fraco, excretado pelos rins. Sua superdosagem é tratada pela administração de bicarbonato de sódio para alcalinizar a urina (e, assim, sequestrar o ácido acetilsalicílico no túbulo) e pelo aumento do fluxo urinário (diluindo a concentração tubular do fármaco). Ambas as manobras clínicas resultam em eliminação mais rápida do fármaco.⁸

4.1.2 Alterações na insuficiência renal

As transformações químicas para eliminação e a excreção de diversos fármacos dependem do funcionamento dos rins. Um dos motivos é a apresentação de metabólitos farmacologicamente ativos que são eliminados através da urina. Com a

diminuição da função renal, a eliminação é alterada por diversos processos, e conseqüentemente pode causar efeitos adversos. ⁶

Como consequência, a conciliação posológica de diversos fármacos torna-se fundamental em decorrência do déficit na função renal, para manutenção da eficácia, bem como prevenir a toxicidade. O médico, que estabeleça a terapia farmacológica para pacientes com IR, deve estar atento com a farmacologia básica, pois estes pacientes possuem maior sensibilidade a doses muito elevadas e/ou podem não responder a doses baixas. Com a IR o acúmulo de medicamentos, seja um ou mais, assim como o efeito sinérgicos da administração concomitante de vários fármacos, pode facilitar o surgimento de eventos adversos. ⁶

As recomendações de dosagem disponíveis nos bancos de dados da literatura médica, por vezes são conflitantes e baseadas em uma diversidade populacional. Os resultados apresentados pelos estudos clínicos prospectivos e controlados não são muitos e por vezes são contrastantes. Desta forma, muitas das tabelas ou informações com recomendações de ajustes encontradas na literatura devem ser utilizadas apenas como um indicativo no tratamento de pacientes com IR. ⁶

4.1.2.1 Princípios de farmacocinética e alterações devido à insuficiência renal

Várias propriedades farmacocinéticas estarão alteradas com o comprometimento da função renal, como: biodisponibilidade, volume de distribuição (VD), ligação a proteínas e biotransformação. ⁶

(A) Biodisponibilidade

A biodisponibilidade de um medicamento indica a extensão de uma dada dose que é absorvida e que chega a corrente circulatória. A biodisponibilidade é definida pela área sob a curva (ASC) do gráfico de concentração plasmática versus tempo. Pode ser dependente da forma de administração, por exemplo, medicamentos administrados por via IV regularmente apresentam biodisponibilidade de 100%, já que todo o fármaco é depositado diretamente na corrente sanguínea. Já nas demais formas de administração a biodisponibilidade diminui. Tomemos como exemplo a furosemida, que apresenta biodisponibilidade de 100% por via IV e de apenas 50% quando administrada por via oral. ⁶

Fatores como idade avançada, diabetes mellitus, gastroparesia (diminuição da força contrátil da musculatura do estômago, retardamento do esvaziamento gástrico¹¹) ou vômitos, diarreia, gastrite e pancreatite induzidos por uremia³⁸⁸ (acúmulo de ureia no sangue) assim como a própria IR, cirrose ou ainda IC podem levar a alterações na absorção de fármacos, que é principal determinante da biodisponibilidade. Também medicamentos que alteram o pH gástrico podem afetar a absorção de outros medicamentos se administrados concomitantemente¹⁰ ou mesmo alteração de pH devido a formação e acúmulo de amônia³⁸⁸. Outro exemplo a ser citado pode ser da administração de quelantes de fosfato contendo alumínio ou cálcio com antibióticos ou suplementos contendo ferro esta associação pode levar a complexos insolúveis que afetam a absorção.¹⁰

(B) Volume de distribuição (VD)

O VD de um medicamento demonstra a extensão de distribuição da droga pelo corpo e pode ser calculado da seguinte forma: ⁶

$$VD = \frac{\text{dose (quantidade de fármaco administrada)}}{C \text{ (concentração na corrente sanguínea)}}$$

O VD, pode ser amplamente utilizado para calcular a dose necessária de um medicamento a ser administrado, uma vez que alto volume de distribuição indica uma ampla disposição do fármaco para diferentes compartimentos e um baixo VD indica que o fármaco se concentra na corrente circulatória, provavelmente ligado a proteínas plasmáticas. Sua correlação direta com a dosagem indica que aumentando-se a dosagem aumentamos o VD. Também o líquido extracelular pode causar variação no VD. Edema ou ascite (acúmulo de água no abdômen) pode ocasionar um aumento no volume de líquido extracelular o que conseqüentemente levaria a uma elevação no valor de DV e reduziria a concentração plasmática de compostos hidrofílicos.¹⁰

(C) Ligação a proteínas

No plasma há diversas proteínas que podem interagir com os medicamentos. Na corrente circulatória, o fármaco pode se apresentar de duas formas: uma forma livre (não ligada a proteínas plasmáticas), forma esta em que realmente podemos ter a ação farmacológica acontecendo e uma outra forma ligada as proteínas, onde o fármaco

estará "inativo". A ligação a proteínas plasmáticas pode levar a um prolongamento na ação deste, uma vez que a interação com a proteína deve ser desfeita para que o fármaco possa desempenhar seu papel. No entanto certas doenças como a IR podem reduzir este tipo de interação fármaco-proteína, já que resíduos orgânicos, que se acumulam na IR, tendem a descolgar a ligação do fármaco com a proteína. Como resultado, quase todo fármaco ligado passa para a forma ativa na circulação, logo pode ser aconselhável, em pacientes com IR o monitoramento específico dos níveis de fármaco livre, principalmente daqueles fármacos que possuem janela terapêutica estreita (exemplos: anticoagulantes, digoxina).¹⁰

Antibióticos como penicilinas e cefalosporinas ou ainda analgésicos opioides como a morfina ou ainda anticoagulantes como a varfarina que possuem grande ligação a proteínas plasmáticas podem causar problemas em pacientes urêmicos se a dose estiver demasiada elevada, pois sua ligação a proteínas será menor nestes pacientes, com isso maior será a concentração destes na forma livre para a ação.¹⁰

(D) Biotransformação

Biotransformação ou metabolismo, indica à conversão bioquímica de um fármaco que apresenta certa conformação em outro com estrutura química distinta. Grande parte do metabolismo de fármacos ocorre no fígado, por oxidação, redução, acetilação e hidrólise. Como resultado temos uma substância com maior afinidade pela água, facilitando a sua eliminação. O metabolismo pode não levar a uma parada da ação biológica do fármaco, uma vez que este, com o metabolismo pode ser transformado em um composto que também possui atividade farmacológica ou ainda uma atividade tóxica para o organismo.¹⁰

No livro do Prof. Dr. Moacyr Aizensteins³⁸⁸ lemos que, na insuficiência renal crônica a o metabolismo hepático de primeira passagem pode estar reduzido, sendo esse um dos primeiros mecanismos do nosso organismo de redução da forma ativa do medicamento, assim uma elevação na biodisponibilidade de alguns medicamentos pode ser esperada.³⁸⁸

Medicamentos como por exemplo a maioria cefalosporinas, a clorpropamida, o clofibrato são de eliminação renal. A daunorrubicina e a digoxina são eliminadas pela urina, uma com metabolito ativo e a outra na forma inalterada, respectivamente, e podem causar toxicidade. O alopurinol possui como metabolito o oxipurinol que com

acumulo pode levar a reações de hipersensibilidade¹⁰. Logo, todo e qualquer medicamento deve ser analisado quando prescrito a um paciente com IR.

4.1.3 Diálise e depuração do fármaco

Indivíduos passando por terapia de substituição renal necessitam maior atenção em relação à posologia de seus medicamentos. Uma dose complementar pode ser necessária para aqueles medicamentos que sejam extensivamente depurados por diálise. Não se trata de uma regra, porém o aconselhável é que sempre que possível a dosagem seja administrada após a terapia de diálise, caso contrário, se a eliminação pela diálise do fármaco for igual ou superior a 30 por cento, pode haver indicação de dosagem complementar.¹⁰

4.1.4 Considerações farmacológicas específicas

Os pacientes com IR requerem monitoramento constante do desenrolar-se clínico e da posologia de fármacos. Os planos de ajuste posológico devem incluir avaliação das reduções da TFG, das concentrações plasmáticas de fármaco e acompanhamento dos parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos. Mesmo com a existência de tabelas, equações para ajuste de dose e outras ferramentas, a condição clínica própria de um paciente como: doenças associadas e as interações devido a polifarmácia devem ser analisadas a fim de evitar toxicidade do agente farmacológico e promover as vantagens terapêuticas de cada medicamento.⁶

4.1.5 Biomarcadores da função renal

Embora muito se tenha conquistado desde a primeira ocasião da realização da determinação dos níveis de creatinina, realizada por Jaffe, em 1886, avaliar a função do rim de um paciente segue sendo uma missão desafiadora.²² O foco principal de pesquisas na área a respeito do funcionamento do sistema renal tem sido procurar por biomarcadores mais eficientes para o diagnóstico e acompanhamento das doenças renais.²³

Normalmente, a função renal é avaliada via estimativa da taxa de filtração glomerular (TFG), a qual representa o volume virtual de plasma que, dentro de um determinado período de tempo, fica livre de uma substância; e também traz uma indicação da quantidade de néfrons em funcionamento. Tal forma de avaliação já se

mostrou ser altamente sensível e específica para detectar alterações no funcionamento dos rins.²²

A seguir veremos alguns dos biomarcadores relacionados à função renal atualmente analisados, e alguns exemplos de potenciais biomarcadores com eficiência demonstrada em estudos, mas que ainda não são amplamente utilizados.

4.1.5.1 Ureia

No funcionamento do corpo humano, o processo de "quebra" dos aminoácidos gera, principalmente, ureia (que corresponde a 75% da excreção de nitrogênio não proteico). Esta é eliminada, em sua maioria, pelos rins. O restante, correspondente a aproximadamente 10%, é eliminado nas fezes e pela pele.²³

As vantagens em se avaliar a função renal com o biomarcador ureia são: a ureia é livremente filtrada pelo glomérulo, não é reabsorvida nem secretada ativamente. Contudo a avaliação da função renal com a ureia também tem certas desvantagens: cerca de 40-70% da uréia retorna para o plasma devido a difusão passiva tubular e outras situações que serão explicadas a seguir.^{22,23}

O acompanhamento nos níveis plasmáticos de ureia se mostram mais relevantes se considerarmos o fato de que, alterações em seus valores de normalidade acontecem previamente a alteração nos valores de creatinina, quando há o surgimento da IR.^{24,25} É importante destacar que a relação ureia/creatinina sérica é de grande relevância clínica.²²

Em situação fisiológica normal, a razão entre ureia e creatinina é em torno de 30, mas pode ocorrer elevação para mais de 40 ou 50 se o volume extracelular sofrer redução (desidratação, ICC, febre prolongada, terapia IV indevida com fármacos que aumentam a diurese).²⁶ Podemos analisar essa relação de duas formas: (a) Creatinina dentro dos valores de referência - pode indicar redução do fluxo sanguíneo renal, crescimento do consumo de proteínas ou hemorragia gástrica; (b) Creatinina elevada - pode indicar alguma obstrução pós-renal (presença de tumor ou estreitamento das vias urinárias); (c) Creatinina abaixo do valor esperado - possível indicação de redução do consumo de proteínas, situações de abstenção de alimentos; diminuição da função do fígado ou, ainda, necrose tubular aguda.²²

O exame laboratorial para análise de ureia parte do princípio enzimático, utilizando-se a urease que degrada a ureia em CO₂ e íons amônio, e posteriormente estes íons amônio são quantificados através de métodos colorimétricos. Como uma

vantagem para este biomarcador, sua análise bioquímica não sofre nenhum tipo de interferência por outros compostos.^{22,27}

4.1.5.2 Creatinina

Grande parte da creatina está presente na musculatura esquelética e aproximadamente entre 1 e 2% desta creatina é transformada em creatinina diariamente, e prontamente é eliminada pelo rim.^{22,23} Na ausência de patologias, a produção de creatinina pelos músculos e sua eliminação renal não variam significativamente. A produção de creatinina está relacionada proporcionalmente à massa muscular, que pode mudar de acordo com a faixa etária, sexo e raça.²⁸ Outros fatores podem afetar sua concentração plasmática como, por exemplo, a ingestão de carne, pois a creatina existente na mesma se torna creatinina após o cozimento.²⁷

Sua principal vantagem é ser livremente filtrada no glomérulo, não ser metabolizada e nem reabsorvida, porém como desvantagem é secretada tubularmente (7 a 10%) e de maneira mais acentuada com a redução da TFG.^{22,23} A proporção de creatinina secretada é variável e pode ser modificada por fármacos, deixando mais difícil quantificar a secreção.²⁸ No geral, entre 7 e 10 por cento da creatinina urinária é fruto de secreção tubular.²² Em estágios mais avançados da IR, a creatinina pode ser eliminada de forma extrarenal, interferindo no cálculo da eTFG.

Outro problema associado a esta avaliação é que o valor de referência indicado por grande parte dos laboratórios de 1,3mg/dL, somente ocorre após uma redução de aproximadamente 60% na TFG,²³ informação relevante para avaliação da concentração de creatinina sérica em idosos, principalmente mulheres, onde a quantidade de musculo é menor. A diferença entre as concentrações de creatinina sérica e o real estado funcional dos rins, bem como sua baixa sensibilidade e especificidade, podem atrasar a descoberta de insuficiência renal e seu tratamento.³⁰

A quantificação da creatinina é o método mais utilizado nos hospitais e a partir do valor de seu clearance é avaliada a função renal. Em laboratório a formação de um complexo colorido formado a partir da reação da creatinina com picrato em meio básico (reação de Jaffé) é utilizado para esta quantificação. Apesar de ser o mais utilizado esta reação sofre extensa interferência de copostos presente no soro (corpos cetonicos, bilirrubina) e também de medicamentos como cefalosporinas, salicilatos e metildopa, tornando bastante inespecifica.^{31,33} No estudo de Ross *et al.* (1998)³² “houve uma média de 13% de superestimação da creatinina sérica em comparação

com o padrão de referência. Por outro lado, o coeficiente de variação médio intralaboratorial (reprodutibilidade) de medidas de creatinina sérica foi de 8%, o que é muito melhor em comparação a muitos outros analitos. Neste mesmo estudo, as diferenças na calibração dos ensaios de creatinina sérica em relação ao padrão de referência representaram 85% das diferenças entre laboratórios. Esses investigadores concluíram que o maior problema em relação à determinação de creatinina sérica está associado à falta de padronização da calibração do método entre os laboratórios clínicos e não da imprecisão do mesmo. ”

A calibração incorreta do método utilizado para análise pode induzir a um erro sistemático no ClCr devido a quantificação errada dos níveis plasmáticos da creatinina. Com isso, a calibragem dos métodos de análise precisou ser padronizada através da espectrometria de massa por diluição isotópica (IDMS). A partir da calibração realizada com uma amostra de referência obtida no Instituto Nacional de Padrões e Tecnologia é possível determinar um valor preciso de creatinina sérica. ³⁴

- Depuração (*clearance*) da creatinina

A quantificação da creatinina plasmática é a forma mais comum de se avaliar a função dos rins, entretanto esta pode apresentar uma importante limitação como uma reduzida sensibilidade como já citado anteriormente, apenas após uma diminuição de metade da função dos rins é que seu valor plasmático começa a se alterar.³¹

A alteração no valor da creatinina, não ocorre somente como uma consequência de alterações na quantidade de massa muscular, mas seus níveis podem ser influenciados pela função e estrutura muscular, exercícios físicos, alimentação e condições de saúde. ³²

Assim, para o monitoramento do avanço da doença renal, o cálculo da depuração (*clearance*) da creatinina (DC), que considera a análise desse biomarcador no plasma e em amostra de urina coletada em período de 24 horas, é uma das formas para uma avaliação mais precisa da função renal, em comparação aos níveis de creatinina plasmática analisados isoladamente.^{22,23} Devemos levar em consideração que uma mesma pessoa pode ter seus níveis de creatinina plasmática variável em até 25 por cento.³⁴ Juntas, doença renal crônica (DRC) e uremia, podem levar à diminuição na excreção de creatinina.³²

A limitação da análise técnica da creatinina inicia-se com a coleta errada da urina, levando a um resultado menor do que deveria no cálculo do *clearance*, assim como a

diminuição da TFG pode levar a um resultado maior no cálculo do *clearance* do que o real.^{22,23}

- Fórmulas matemáticas para a estimativa da TFG

Fórmulas matemáticas desenvolvidas ao longo do tempo foram sendo criadas afim de estimar mais precisamente a TFG, sem a necessidade de realização de coleta de urina durante 24 horas, principalmente para as crianças. As equações matemáticas desenvolvidas consideram, além dos valores de creatinina sérica, informações como faixa etária, sexo, etnia e superfície corporal, que são indicadas pela *National Kidney Foundation*. Tanto as equações como a consideração dos parâmetros citados acima, visam a redução das limitações citadas acima. São mais comumente usadas as fórmulas de Cockcroft-Gault e do estudo Modification of Diet in Renal Disease (MDRD).³⁵ Na edição de 2013 da Diretriz para Avaliação e Manuseio da DRC na Prática Clínica (*Kidney Disease Improvement Global Outcomes – KDIGO*), é recomendada a utilização da fórmula de CKD-EPI para a estimativa da TFG.³⁶

Equação de Cockcroft-Gault (CG)

A fórmula CG foi desenvolvida a partir nos valores de creatinina não variável de 249 indivíduos do sexo masculino e possui uma correção para o sexo feminino com base teórica na diminuição de 15% da massa muscular. O cálculo proposto por Cockcroft e Gault (1976)³⁷ foi a seguinte:

$$DC \text{ (mL/min)} = \frac{(140 - \text{idade em anos}) \times (\text{peso em kg}) \times 0,85 \text{ (se mulher)}}{72 \times \text{creatinina plasmática em mg/dL}}$$

O uso desta formulação apresenta alguns inconvenientes: (I) ela não é padronizada, foi proposta antes da necessidade da padronização e não foi reavaliada; (II) não considera a secreção tubular da creatinina, o que leva a um resultado da DC maior que o real e (III) não leva em consideração a superfície corporal, sendo necessário este ajuste do resultado final.^{35,36}

Equação do estudo MDRD

A formulação proposta em *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) utilizou o resultado de 1.628 indivíduos com DRC e valores médios de TFG = 40

mL/min/1,73m², de maioria branca e sem outros problemas renais, sendo utilizado como referência na comparação o padrão-ouro para avaliação da TFG, a depuração do marcador exógeno 125-I-otalamato. Foi observada uma significativa similitude da estimativa da TFG acessada pela depuração do 125-I-otalamato com a fórmula MDRD para estimativa da TFG (R² = 90,3%). Na formulação foram incluídos os parâmetros: idade, sexo, etnia, concentrações plasmáticas de creatinina, ureia e albumina. A equação inicial do estudo MDRD desenvolvida por Levey *et al.*¹⁹ foi a seguinte:

$$\text{TFG (mL/min/1,73 m}^2\text{)} = 170 \times [\text{creatinina plasmática (mg/dL)}]^{-0,999} \times [\text{idade (anos)}]^{0,176} \times 0,762 \text{ (se mulher)} \times 1,18 \text{ (se negro)} \times [\text{ureia plasmática (mg/dL)}]^{-0,17} \times [\text{albumina plasmática (g/dL)}]^{0,318}$$

Posteriormente, foi desenvolvida a simplificação para esta formulação, sendo excluídas duas variáveis: as concentrações plasmáticas de albumina e de ureia. A similaridade da eTFG calculada pela depuração de 125-I-otalamato a partir da equação abreviada foi análoga à encontrada na equação original (R² = 89,2%), possibilitando a conclusão de que a retirada destes parâmetros não reduziu a sensibilidade da equação na avaliação da TFG. O novo cálculo descrito por Levey *et al.*²⁰ é o seguinte:

$$\text{TFG (mL/min/1,73 m}^2\text{)} = 186 \times [\text{creatinina sérica}]^{-1,154} \times [\text{idade (anos)}]^{-0,203} \times 0,742 \text{ (se mulher)} \times 1,212 \text{ (se negro)}$$

A proposta de equação acima tem se mostrado mais eficaz na descoberta dos estágios da DRC e naqueles com diabetes mellitus do que a apresentada anteriormente.⁴⁰ Como esta equação foi desenvolvida a partir de um estudo com pacientes com DRC, sua eficácia para detecção de IR naqueles com a função renal ainda normal é baixa, levando a uma subestimaiva da TFG.^{35,41} Outra desvantagem dessa fórmula é que ela não considera a grande miscigenação da população.^{22,42}

Equação Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI)

O CKD-EPI representa um grupo criado pelo National Institutes of Diabetes, Digestive and Kidney Disease. Este grupo projetou uma fórmula modificando a

proposta do estudo MDRD, após uma pesquisa realizada com 8.254 pessoas que possuíam ou não DRC.⁴³ A fórmula, nomeada CKD-EPI, considera os mesmos parâmetros que a MDRD, mas demonstra melhor eficácia na estimativa da TFG. Com a apresentação de menor erro e maior precisão quando comparada a outras equações, particularmente na faixa de TFG >60 mL/min/1,73 m², seu uso é extensivamente recomendado.⁴³ Segue o cálculo descrito por Levey *et al.*⁴³:

CKD-EPI baseada na creatinina: $A \times (\text{creatinina sérica}/B)^C \times (0,993)^{\text{idade (anos)}}$

Onde:

A: mulher negra = 166; homem negro = 163; outras mulheres = 144; outros homens = 141

B: mulher = 0,7; homem = 0,9

C: se mulher e creatinina sérica $\leq 0,7 = -0,329$; se mulher e creatinina $> 0,7 = -1,209$; se homem e creatinina $\leq 0,9 = -0,411$; se homem e creatinina $> 0,9 = -1,209$

Nenhuma das equações apresentadas é livre de limitações. Pode haver imprecisão, seja para uma eTFG maior ou menor devido a erros cometidos nas fases anteriores ao cálculo, ao uso da equação em populações pouco heterogêneas ou ainda devido à falta de calibração do método de análise. Outro problema que foge ao controle dos analistas é o fato de haver variações nos níveis de creatinina devido à doença renal aguda ou crônica. Inker *et al.* (2012) dizem que a imprecisão na determinação da TFG "pode potencialmente resultar em erros de classificação dos pacientes com TFG estimada com valores inferiores a 60 mL/min/1,73m², levando a intervenções diagnósticas e terapêuticas desnecessárias".⁴⁴

A partir da estimativa da TFG podemos classificar a insuficiência renal ou a doença renal crônica em 5 estágios. De acordo com as Diretrizes Clínicas para o Cuidado ao Paciente com Doença Renal Crônica No Sistema Único De Saúde temos a seguinte classificação:

Tabela 1 – Classificação da Doença Renal Crônica

Estágio	TFG (ml/min/1,73m ²)
1	≥ 90
2	60 – 89

3a	45 – 59
3b	30 – 44
4	15 – 29
5	<15

Fonte: Diretrizes Clínicas para o Cuidado ao Paciente com Doença Renal Crônica – DRC no Sistema Único de Saúde. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. Coordenação Geral de Média e Alta Complexidade. Brasília- DF. 2014

4.1.5.3 Depuração da inulina e quelatos marcados

Apesar de ser uma substância exógena do corpo humano, a inulina apresenta todos os critérios que a classificam como ideal para o cálculo da TFG. Proposta como marcador em 1935, ela é filtrada livremente nos glomérulos, não é formada nem transformada nos rins, não é passível de reabsorção e nem secreção pelos túbulos renais. Desse modo, passou a ser reconhecida como “padrão-ouro” na avaliação da TFG.²³

Contudo, a parte prática deste método de análise pode ser um pouco mais difícil se levarmos em consideração que o biomarcador exógeno necessita estar em concentração plasmática de equilíbrio dinâmico, exigindo um cateterismo vesical com infusão constante da inulina, tornando-o um método invasivo e lento. Requer também um volume grande de amostra de sangue e a dosagem analítica é complexa.⁴⁵

Na busca por outros possíveis marcadores exógenos, os radiofármacos tem atraído atenção especial, pois sua análise requer técnicas mais simples e precisas em cintilador.⁴⁶ Apresenta como principal vantagem a utilização de uma dose extremamente reduzida e não tóxica.²³ As desvantagens do uso desse tipo de marcador são bem expressivas: são complexos e apresentam custo mais elevado; necessitam de licença específica para seu uso e compra, emitida por órgãos regulatórios; é necessária a avaliação da exposição por parte dos funcionários e pacientes e seu descarte deve ser realizado de maneira apropriada, já que se trata de uma substância radioativa.²³ São exemplos de radiofármacos: 51-Cr-EDTA, 99-mTc-DTPA e 125-I-iodotalamato.

4.1.5.4 Cistatina C

Composta por 122 resíduos de aminoácidos, ela é classificada como uma proteína e possui como função no organismo inibir a enzima que degrada a cisteína. Dentre suas vantagens podemos citar: baixo peso molecular, não ser glicosilada, possuir reação básica, ser produzida constantemente nos lisossomos de todas as células com núcleo, ser livremente filtrada pelos glomérulos e completamente reabsorvida e, em seguida, metabolizada pelas células renais, portanto não é excretada na urina bem como não retorna para a corrente circulatória. Sendo assim, esse marcador endógeno pode ser usado para o cálculo da eTFG sem que seja necessário a coleta de urina. Uma última grande vantagem é ser pouquíssimo variável em seu valor de referência, independente da idade, sexo e massa muscular.^{22,23}

Diversas pesquisas validaram a cistatina C para determinação da TFG em pacientes adultos saudáveis, bem como naqueles com diversas doenças renais com alteração na TFG em vários níveis e em populações pediátricas.^{22,23} As técnicas de análise para cistatina C como meio de calcular a eTFG têm sido por vezes até superiores àquelas baseadas na creatinina. Dharnidharka *et al.* (2002) descrevem uma meta-análise contendo 49 estudos onde a avaliação de 4.492 pacientes mostrou que a ASC da cistatina C para o cálculo da TFG foi superior ao da creatinina (0,926 vs 0,837).⁴⁷ Algumas pesquisas defendem que a cistatina C é um biomarcador mais eficaz que a creatinina quando uma insuficiência renal em estágio muito inicial está começando, auxiliando no descobrimento antecipado da redução da função renal³⁷, além de proporcionar uma melhor estimativa da TGF nos pacientes diabéticos.²³

O método analítico para a cistatina C mais utilizado e adequado tem sido a análise por meio de imunoenaios com anticorpos monoclonais próprios para a cistatina C.²² Mesmo sendo um ótimo biomarcador e um progresso das análises clínicas, seu uso ainda é bastante limitado devido ao custo da dosagem ser elevado e não haver uma padronização do método.^{22,23}

4.1.5.5 Proteinúria

Na população saudável, é normal o encontro, na urina, de uma quantidade de proteína que pode variar entre 20 mg e 150 mg em 24h, onde cerca de metade representa a albumina. Proteínas com valores de peso molecular menores que 60 kDa são filtradas livremente pelos glomérulos e em seguida são reabsorvidas pelas células dos túbulos proximais.^{22,23}

Para facilitar o entendimento, podemos dividir a proteinúria em 3 padrões:

1. **Padrão glomerular:** descrito pela eliminação urinária de albumina e de proteínas com tamanhos semelhantes, incluindo pré-albumina, α 1-glicoproteína ácida, α 1-antitripsina, antitrombina, transferrina. Neste tipo de proteinúria, pode-se inferir a gravidade da lesão glomerular a partir da ocorrência da eliminação na urina de proteínas de maior peso molecular. O resultado da eletroforese de proteínas plasmáticas, no geral, é muito semelhante ao das proteínas urinárias na presença de dano glomerular, logo a realização em conjunto de ambas as amostras é recomendada.^{22,23}
2. **Padrão tubular:** descrito pela eliminação proteica, geralmente inferior a 1 g/dia, de proteínas filtradas de forma livre pelos glomérulos e em que não há reabsorção tubular por ocasião de distúrbios ou patologias que afetaram a função tubular dos néfrons. As proteínas α 1-microglobulina, β 2-microglobulina, globulinas β e as cadeias leves de imunoglobulinas, são as mais encontradas neste tipo de padrão.²²
3. **Padrão de aumento de carga (proteinúria de sobrecarga)** descrito pelo aumento na concentração sérica de algumas proteínas específicas. Exemplos: hemólise intravascular (aumento de hemoglobina), rabdomiólise (aumento de mioglobina), mieloma múltiplo (aumento de cadeias leves de imunoglobulinas). Essas proteínas podem causar necrose tubular simplesmente pelo aumento dos níveis intracelular nos túbulos proximais (especialmente mioglobina e hemoglobina), posteriormente ocasionando dano celular.²²

Muitos métodos colorimétricos para quantificação de proteínas estão disponíveis nos laboratórios de análises clínicas (exemplos: azul de Coomassie, Ponceau S).^{22,23} Mais especificamente e mais frequentemente utilizadas, são as fitas reagentes, que detectam apenas a albumina para avaliar a existência de proteinúria, o que pode levar a um diagnóstico incorreto se utilizada de forma isolada. Outro inconveniente no uso das fitas reagentes é a ocorrência de um falso positivo nos casos de urina alcalina, contaminação por amônia quartenária ou clorexidina e também na presença de corrimento vaginal.²³

4.1.5.6 Albuminúria

Quando o tema é a excreção urinária especificamente de albumina, cabe salientar a importância da análise de albuminúria. A albuminúria é caracterizada como existência de albumina na urina. A albumina é a proteína plasmática mais abundante, não é uma das maiores proteínas encontradas no plasma, mas a elevação da sua concentração na urina pode ser um forte indício de lesão renal e um forte preditor para problemas cardíacos. A albumina pode ser encontrada na urina em uma quantidade normal de até 30 mg de albumina por grama de creatinina (30 mg/g).²⁹

Já a microalbuminúria é determinada pela existência de 30 a 300mg de albumina por grama de creatinina. A microalbuminúria está frequentemente associada à elevação da pressão sistêmica e da pressão capilar glomerular, caracterizada por uma vasodilatação pré-glomerular e vasoconstrição pós-glomerular.²⁹ A quantificação da albuminúria é feita geralmente através de nefelometria (redução da intensidade por difração da luz) ou turbidimetria ou ainda, raramente, por radiometria. Adicionalmente, a cromatografia líquida de alta performance (HPLC) também tem sido utilizada de maneira eficaz na determinação da microalbuminúria, entretanto este método é complexo e possui um custo elevado.^{22,23}

Um dos mecanismos fisiopatológicos que explicam a albuminúria é a ocorrência de uma inflamação que pode levar a uma disfunção endotelial, que conseqüentemente aumenta a permeabilidade capilar.^{22,23} Em pacientes com DM, pressão alta e grávidas com pré-eclâmpsia a avaliação de albumina na urina pode evitar um tratamento tardio e, como consequência, a eficácia da filtração glomerular pode ser preservada. Nestes casos, é recomendado que a albuminúria seja confirmada em um intervalo de tempo entre três e seis meses, e as coletas devem ser em triplicata, sendo no mínimo duas devem apresentar elevação da concentração de albumina.^{22,23}

Uma ampliação da permeabilidade vascular devido ao desenvolvimento de uma inflamação pode explicar a albuminúria do ponto de vista fisiopatológico. A intervenção clínica rápida tem o poder de conservar a habilidade de filtração dos glomérulos.^{22,23}

4.1.5.7 Dismorfismo eritrocitário

Dois conceitos são importantes para compreender este biomarcador: (I) dismorfismo significa duas formas diferentes e (II) hematúria é a presença anormal (aumentada) de hemácias na urina. A hematúria pode se apresentar de duas formas: glomerular e não glomerular. Na primeira, as células vermelhas são encontradas na

urina com a mesma forma que são encontradas no sangue (isomórfica), já na segunda as células vermelhas encontram-se de forma diferente daquela encontrada no sangue, isso deve-se ao fato de as hemácias passarem através de lesões formadas nas membranas de filtração glomerular "forçadamente".^{22,23}

A técnica mais utilizada para analisar a estrutura das hemácias é a microscopia de contraste de fase. No início, o diagnóstico era declarado apenas pela quantidade, em porcentagem, de células vermelhas presentes na urina.^{22,23} Já em 1990, o diagnóstico passou a considerar a morfologia das células, onde o acantócito passou a ser a forma mais precisa encontrada em pacientes com lesão glomerular. Lettgen e Wohlmuth⁴⁸ relataram que "5% de acantócitos na urina têm uma sensibilidade e especificidade de 100% para o diagnóstico de hematúria glomerular."

Vantagens do biomarcador: análise simples, de reduzido valor e não invasivo. Desvantagens: baixa sensibilidade (<80%) e dependência de um bom e experiente observador.²²

4.1.5.8 Lipocalina associada à gelatinase de neutrófilos

Produzida por neutrófilos e células epiteliais, a proteína lipocalina associada à gelatinase de neutrófilos (NGAL, do inglês *neutrophil gelatinase-associated lipocalin*) é responsável pela redução de lesões nos túbulos renais via redução da morte celular programada e aumento da divisão celular. Também auxilia na proteção renal regulando a formação da heme-oxigenase 1 e aumentando a absorção de ferro.²³

Estudos em modelo animal têm demonstrado a possível detecção precoce da NGAL após 2h de um episódio de isquemia renal.⁴⁹ Mishra *et al.*⁴⁹ descrevem: "NGAL é um marcador de nefrotoxicidade induzida por cisplatina." Outras pesquisas também têm demonstrado sua capacidade em indicar uma insuficiência renal aguda (IRA) logo em estágios iniciais e estágios de fibrose intersticial na DRC.³⁹

A avaliação de NGAL pode ser feita na urina e no sangue, porém a quantificação urinária demonstra de forma mais precisa a quantidade de proteína que é produzida nos rins, já a plasmática pode advir de outros locais de produção. Entre as desvantagens para este biomarcador podemos citar: a condição de hidratação do paciente, produção de urina (oligúria ou uso de diuréticos) e denificações de valores de referência para distintas populações e condições clínicas.²³

4.1.5.9 Molécula-1 de lesão renal

A KIM-1 (molécula-1 de lesão renal) é uma proteína associada a resíduos de açúcar presente na membrana celular cuja síntese é regulada pelo túbulo renal proximal na presença de insuficiência renal. Concentrações elevadas de KIM-1 são normalmente encontradas na IRA isquêmica. O biomarcador KIM-1 presente na urina tem se mostrado altamente sensível na avaliação de doença renal induzida por medicamentos e possui os maiores resultados de especificidade para toxicidade no túbulo proximal.²³

4.1.5.10 Interleucina-18 (IL-18)

Assim como a KIM-1 a IL-18 relevou-se útil no diagnóstico específico de lesão para o túbulo renal proximal. Classificada como uma citocina indicadora de processo inflamatório, A IL-18 tem sido utilizada como um biomarcador não só para lesão renal, mas também para avaliação da gravidade da redução do funcionamento dos rins naqueles com síndrome nefrótica. Porém, esta citocina pode ser expressa por células do sistema imunológico e tecidos não renais em ocasiões de infecções generalizadas, traumas, procedimentos cirúrgicos e doenças do sistema imunológico reduzindo sua sensibilidade e especificidade para a insuficiência renal.²³

4.1.5.11 Enzimas urinárias tubulares e proteínas de baixo peso molecular

As enzimas urinárias tubulares são secretadas de células epiteliais dos túbulos proximais em um tempo de doze horas depois da lesão renal, e são elas: NAG (N-acetil-b-glucosaminidase), glutathiona-s-transferase, glutathiona-p-transferase, antígeno epitelial tubular renal proximal, entre outras^{10,23} Porém, poucas pesquisas se focaram na especificidade destas proteínas para a avaliação da função renal e um possível diagnóstico de insuficiência renal.³⁸

4.1.6 Abordagem gradual para ajuste de dosagem de fármacos

O termo 'farmácia clínica' é utilizado para designar as ações realizadas pelo farmacêutico em favor do paciente, por meio da identificação, resolução e prevenção de problemas relacionados aos medicamentos (PRM). Estas ações são caracterizadas pela revisão das prescrições médicas, reduzindo os riscos associados aos medicamentos, auxiliando no manejo da doença e na redução do tempo de

internação, PRM e mortalidade; produzindo benefícios econômicos; e garantindo a segurança e a efetividade da terapia prescrita, bem como seu uso racional em equipes multidisciplinares em diferentes níveis de cuidado.¹²

Os médicos devem sempre estar atentos aos exames laboratoriais que avaliam as funções dos órgãos para dar o melhor tratamento aos pacientes. Porém, algumas vezes, este pode falhar, logo entra em destaque a atuação da equipe multidisciplinar, que é formada para auxiliar na promoção à saúde do paciente. Como é uma das funções do farmacêutico clínico a análise da prescrição medicamentosa, este deve se atentar também para os exames laboratoriais e analisar os resultados de biomarcadores que podem apresentar algum tipo de anormalidade em seus valores, afim de garantir que o tratamento farmacoterapêutico auxilie e não cause mais danos. A avaliação de medicamentos utilizados rotineiramente em conjunto com os que estão sendo administrados enquanto o paciente se encontra internado, para buscar por interações também é uma função importante.

Na literatura encontramos diversas diretrizes para ajuste posológico de fármacos para pacientes com insuficiência renal.^{13,14} O trabalho de Olyaei (2007) apresenta uma abordagem de 5 passos para auxiliar a equipe multidisciplinar nos cuidados do paciente com déficit da função renal, para monitoramento e ajuste de dosagem na farmacoterapia deste.

4.1.6.1 Etapa 1: história médica e exame físico

A alteração da posologia de um medicamento para qualquer paciente requer mais que apenas analisar seus exames laboratoriais, é necessário também que se realize um levantamento da história médica e uma análise física no mesmo, pois somente assim será possível descobrir quaisquer alergias e intolerâncias a medicamentos, bem como saber todo e qualquer medicamento que o paciente faça uso, prescritos e/ou não prescritos por um médico, inclusive aqueles que possam, de alguma forma, causar nefrotoxicidade ou que possuam interações com outros medicamentos. Se já houver um diagnóstico de IR, a mesma deve ser classificada como aguda ou crônica, se possível.¹⁵ Olyaei (2007) destaca um cálculo para o peso corporal ideal (PCI) dos pacientes através do cálculo:

PCI (homens): $50 \text{ kg} + 2,3 \text{ kg}$ para cada 2,5 cm acima de 152 cm

PCI (mulheres): $45,5 \text{ kg} + 2,3 \text{ kg}$ para cada 2,5 cm acima de 152 cm

Em seu trabalho, Olyaei (2007) utiliza este PCI para a estimativa do *clearance* da creatinina através da equação de Cockcroft e Gault. Na prática, hoje em dia existem calculadoras online para esta finalidade. No site da Sociedade Brasileira de Nefrologia¹⁶ existe uma sessão de Calculadoras Nefrológicas, onde é possível fazer o cálculo do IMC e do ClCr pelas equações de Cockcroft & Gault, MDRD e CKD-EPI, além de uma fórmula para o cálculo da dose de hemodiálise. Todas as equações citadas para o cálculo do ClCr requerem basicamente a concentração de creatinina plasmática, a idade e o sexo do paciente.

4.1.6.2 Etapa 2: avaliação da função renal

Como já vimos anteriormente, a função renal é de grande importância na eliminação de muitos fármacos e a taxa de filtração glomerular possui uma forte similitude com a excreção destes e auxilia muito no ajuste posológico daqueles que poderiam se acumular nos pacientes com IR. Logo a avaliação da função renal se constitui uma importante etapa para manutenção do equilíbrio metabólico, auxiliando na exclusão ou ajuste de alguns agentes farmacológicos que possam representar problemas.⁶

Olyaei (2007) destaca alguns medicamentos que interferem neste equilíbrio: "agentes anti-inflamatórios não esteroidais/hormonais (AINEs) podem comprometer a capacidade renal de excretar água; anfotericina B e o foscarnete, podem superar a capacidade renal de eliminação, aumentando a carga metabólica de ácido, magnésio alcali, potássio ou sódio; glicocorticóides e androgênios aumentam a carga metabólica, intensificando a produção de creatinina e/ou ureia".⁶ Na Tabela 2 podemos verificar alguns destes fármacos que intensificam a produção da creatinina e/ou da ureia de acordo com Olyaei (2007).

Tabela 2 - Interferência de fármacos em marcadores da função renal.

	Fármacos	Ensaio e interferências
Aumento da creatinina	Ácido ascórbico	Aumento da concentração total de cromogênio
	Levodopa Metildopa	Interferência no método do autoanalisador
	Aspirina Cimetidina	Bloqueio da secreção tubular de creatinina

	Trimetoprima	
	Cefotetano Cefoxitina	Interferência na reação de Jaffé
Aumento da ureia	Acetaminofeno Aminofilina Ácido ascórbico Salicilatos	Interferência no método não enzimático
	Metildopa	Interferência no método fosfotungstato
	Levodopa	Interferência no método do autoanalisador

Fonte: Olyaei AJ, Bennett WM. Farmacologic approach to renal insufficiency. ACP Medicine. 2007.⁶

Após a quantificação da creatinina plasmática, se faz necessário o cálculo para estimar a TFG, via equações descritas anteriormente.

Olyaei (2007) cita um outro marcador da função renal, um contraste radiológico não radioativo, iohexol. O iohexol e o iotalamato são substâncias livremente filtradas pelos glomérulos e não são reabsorvidos ou secretados. Podem ser aplicados em injeção única ou infusão contínua, porém, com menor frequência que outros já citados. Sua constante de desaparecimento dita a depuração renal e apresenta ótima correlação com a inulina.¹⁷ No Datasus, em uma sessão sobre a avaliação da função renal, lemos que: "O iohexol é um contraste não radioativo, eliminado quase exclusivamente por filtração glomerular" e que apresenta vantagem por não exigirem cuidados extras, já que não é um radioisótopo.¹⁸ Mas seu uso também apresenta desvantagens, como um custo elevado, uma necessidade de várias coletas de sangue e um tempo total de exame prolongado.¹⁷

4.1.6.3 Etapa 3: determinação da dose de ataque

Para que um medicamento atinja seu estado de equilíbrio ou estado estável, onde tem-se garantida a eficácia terapêutica do mesmo, em uma pessoa sem problemas renais é necessário que este passe por aproximadamente 5 meias vidas. Naqueles com função renal prejudicada, a meia vida de um medicamento pode se estender, logo será necessário um tempo maior para que o fármaco se encontre em uma concentração constante. Para contornar esse problema, uma Dose de Ataque (DA) pode ser administrada. De forma geral, pacientes com IR podem receber a mesma DA que um paciente sem problemas renais, assim, a dose terapêutica será

rapidamente alcançada. Alguns fármacos necessitam de cuidados especiais quando utilizada a DA, como por exemplo a digoxina, sua DA para pacientes com IR deve ser menor que para indivíduos sem IR, uma vez que para aqueles o VD da digoxina estará muito reduzido.⁶

A DA pode ser calculada da seguinte forma: $DC = VD \times PCI \times [Cp]$; onde VD deve estar em L/kg; o PCI em kg; e [Cp] fornecida em mg/L.

4.1.6.4 Etapa 4: determinação da dose de manutenção

O ajuste posológico de um medicamento pode envolver (I) uma alteração na dosagem do medicamento, afim de modificar a concentração plasmática do mesmo ou (II) uma alteração no intervalo ou frequência de dosagem; esta forma, de modo indireto, também envolve alteração na concentração plasmática. A cinética de um medicamento de dose repetida é descrita em um gráfico por um pico (concentração plasmática mais alta) e por um vale (concentração mais baixa), ambos devem sempre permanecer dentro de uma faixa terapêutica para que se estabeleça a eficácia do medicamento.⁶

Após uma DA, a dose de manutenção irá garantir a estabilidade da Cp do fármaco dentro da faixa terapêutica. Olyaei (2007) destaca duas equações para fazer o cálculo desta dose de manutenção⁶:

$$\text{Intervalo de dosagem} = [(ClCr \text{ normal}) \times (\text{intervalo normal})] / (ClCr \text{ do paciente})$$

$$\text{Dose de manutenção} = (ClCr \text{ do paciente} \times \text{dose normal}) / (ClCr \text{ normal})$$

A primeira fórmula onde se calcula o intervalo de dosagem, permite um valor de pico dentro da faixa terapêutica, porém valores de vale podem se mostrar com valor subterapêuticos. Já a segunda fórmula, onde calculamos a dose de manutenção, encontramos uma maior constância na Cp do fármaco, mas eleva-se o risco de uma possível toxicidade, já que os valores de vale podem ser mais altos.⁶

4.1.6.5 Etapa 5: monitoramento dos níveis de fármaco

Apenas ajustando a posologia, não há garantia de que o paciente estará livre de uma possível toxicidade farmacológica. O mais importante é prestar atenção no paciente, monitorar seus exames clínicos e os níveis plasmáticos que o medicamento apresenta naquele indivíduo em especial. Quatro informações sobre o medicamento

são essenciais para seu monitoramento: concentração fornecida, forma de administração aplicada, tempo passado desde a última dose e o $t_{1/2}$ do medicamento. Como já descrito, o gráfico de concentração plasmática versus tempo nos dá a informação do valor de pico e vale de um fármaco. O pico nos permite inferir sobre a eficácia do fármaco e o vale como um marcador toxicológico.⁶

Embora forneça importantes informações, o monitoramento laboratorial da concentração plasmática de um fármaco pode ter um custo elevado, pode não ser possível ou ainda pode não denunciar casos de toxicidade, como é o caso dos aminoglicosídeos, onde o monitoramento não mostrou redução dos casos de intoxicação.²¹ Por este motivo é que o acompanhamento clínico e avaliação do paciente são tão necessários para a manutenção da promoção à saúde destes pacientes que já são tão vulneráveis. Olyaei (2003) nos mostra outro exemplo, a digoxina, que mesmo dentro da faixa terapêutica, pode apresentar toxicidade em pacientes com acidose metabólica ou hipocalemia.²¹

4.2 Revisão da literatura

A Monitorização Terapêutica de Medicamentos (MTM) é definida pelo Conselho Federal de farmácia (CFF) como sendo um “serviço que compreende a mensuração e a interpretação dos níveis séricos de fármacos, com o objetivo de determinar as doses individualizadas necessárias para a obtenção de concentrações plasmáticas efetivas e seguras”⁵⁰

A MTM não é um serviço que deva ser empregado para todos e quaisquer pacientes. A posologia (dosagem e modo de uso) de um medicamento é bem estudada em seus testes clínicos e acompanhada após comercialização. Os testes clínicos são realizados para que se saiba qual é a margem terapêutica de um medicamento, qual a dosagem necessária para que a concentração plasmática deste se mantenha na faixa terapêutica, para não causar toxicidade e nem uma subdosagem, levando a ineficácia do medicamento. Os testes clínicos definem uma dosagem que geralmente é eficaz e segura para uma parcela da população, uma parcela grande, porém no mundo real existem as exceções.⁵⁰

A CFF elaborou um manual sobre a MTM e nela descreve quando a MTM deve ser realizada e para quais pacientes seu uso se faz necessário. Motivos que levam a MTM: (I) suspeita de resposta subterapêutica ou ausência de resposta terapêutica (promover maior efetividade ao tratamento); (II) suspeita de eventos adversos

(promover maior segurança ao tratamento); (III) detecção e monitoramento de interações medicamentosas; (IV) auxílio à avaliação da adesão ao tratamento; (V) desmame de um determinado fármaco. Pacientes ao qual este é indicado: pacientes pediátricos e geriátricos, pacientes com câncer, politraumatizados, cirurgias de grande porte, queimados e pacientes com lesão em órgãos considerados essenciais para a farmacocinética dos fármacos, como condições cardiológicas, hepáticas e renais.⁵⁰

Nem todos os pacientes que são indicados para a MTM, bem como nem todos os medicamentos precisam ser monitorados; a preocupação maior é com os medicamentos que apresentam estreita faixa terapêutica. Atualmente sugere-se a MTM para os seguintes fármacos, apresentados na tabela 3:

Tabela 3 - Exemplos de medicamentos cujo monitoramento terapêutico pode ser necessário.

Antimicrobianos	amicacina, gentamicina, tobramicina, vancomicina
Antirretrovirais	lopinavir, ritonavir
Antiepilépticos	carbamazepina, fenitoína, ácido valproico, fenobarbital, lamotrigina, topiramato
Antineoplásicos e imunossupressores	ciclosporina, tacrolimo, sirolimo, ácido micofenólico, metotrexato
Antidepressivos	amitriptilina, imipramina
Cardioativos	digoxina, teofilina, cafeína, quinidina, procainamida, disopiramida, mexiletina, flecainida, propafenona, amiodarona

Fonte: Monitorização Terapêutica de Medicamentos. Programa de Suporte ao Cuidado Farmacêutico na Atenção à Saúde. Conselho Federal de Farmácia. 2020⁵⁰

A MTM vai além de apenas uma dosagem da concentração plasmática do medicamento na corrente circulatória, ela exige uma abordagem combinada, abrangendo técnicas e análises farmacêuticas, farmacocinéticas e farmacodinâmicas que poderão contribuir para a identificação e a resolução de problemas relacionados à farmacoterapia.⁵⁰

Pacientes que se encontram em falência ou diminuição da função renal necessitam de ajuste posológico de muitos outros medicamentos além dos descritos acima. Uma vez que o principal sistema de excreção de medicamentos encontra-se deficiente, vários medicamentos e/ou metabolitos podem se acumular no organismo

do paciente, levando a eventos adversos. A MTM ou a simples dosagem da Cp do medicamento são ferramentas extremamente importantes que auxiliam na tomada de decisão de ajuste posológico nestes pacientes. Porém, no dia-a-dia dos hospitais, a utilização destas ferramentas nem sempre é possível. Então a alternativa é a busca na literatura científica e em pesquisas e estudos clínicos feitos especialmente com estes pacientes para uma tomada de decisão que proporcione a melhor conduta terapêutica, sem causar mais problemas ao paciente que já está internado.

Por esse motivo, alguns hospitais buscam desenvolver um manual de medicamentos próprio, com informações básicas sobre os medicamentos que estão disponíveis em sua instituição: indicação, dosagem, principais eventos adversos, uso em crianças e gestantes, necessidade de ajuste posológico em pacientes com IR ou insuficiência hepática, e outros. A seguir serão apresentadas as informações referentes a ajuste posológico em pacientes com IR de dois manuais hospitalares e do aplicativo medico Whitebook e na sequência serão apresentados alguns artigos científicos sobre os medicamentos e seu uso em pacientes com IR. Uma comparação referente a recomendação proposta por esses manuais e aplicativo poderá ser realizada com a literatura científica disponível para uma melhor tomada de decisão.

Os medicamentos aqui escolhidos para serem apresentados são aqueles mais utilizados pela população como os antihiperglicemiantes, usados para o tratamento do diabetes mellitus e os anti-hipertensivos, utilizados para o tratamento da hipertensão. Não serão todos os medicamentos destas classes que serão apresentados, mas apenas um medicamento referente a cada subclasse entre essas, para uma representatividade da subclasse terapêutica.

4.2.1 Agentes antihiperglicemiantes

O manejo farmacológico do diabetes mellitus em pacientes com IR torna-se complicado por vários fatores, incluindo (1) alterações na sensibilidade à insulina e no metabolismo da glicose, (2) alteração da farmacocinética e perfil de segurança dos agentes antihiperglicêmicos, (3) preocupações sobre o efeito dos medicamentos sobre função renal, (4) estado nutricional alterado, (5) maior risco de hipoglicemia. Portanto, quando a função renal começa a deteriorar em um paciente com diabetes mellitus, o manejo farmacológico precisa de mudanças frequentes e/ou ajustes de dose. Além disso, os benefícios do controle glicêmico rigoroso em indivíduos com insuficiência renal podem não ser iguais aos dos pacientes nos estágios iniciais de

diabetes sem função renal diminuída, e o risco de hipoglicemia pode superar os benefícios do controle glicêmico rigoroso.⁵¹

Encontramos disponíveis no mercado uma grande gama de agentes antihiperlipicêmicos. Para este trabalho de revisão a escolha de medicamentos foi realizada baseada em alguns critérios. O primeiro critério utilizado para a escolha dos medicamentos foi: aqueles que estivessem na listagem da Relação Nacional de Medicamentos (RENAME). Porém esta lista apresenta um número grande de insulinas e poucos outros medicamentos alternativos. Como as insulinas se classificam de acordo com seu tempo de ação (ação ultrarrápida, rápida, intermediária e longa duração) um exemplar de cada classe foi escolhido para que houvesse boa representatividade de todos os tipos de insulina.

Dentre os antihiperlipicemiantes orais, a RENAME indica duas sulfonilureias (glibenclamida e glicazida) e uma biguanida (metformina). Dentre as outras classes de antihiperlipicemiantes que a RENAME não contempla foi selecionado um medicamento referente a cada uma das classes a seguir: inibidor de SGLT2, gliptinas-inibidor DPP-4, análogo de GLP-1, glitazonas-agonista de PPAR e metiglinida-secretagogo de insulina.

O Quadro 1 apresenta os medicamentos escolhidos e doses usualmente utilizadas, assim como outras informações sobre o ajuste de dose de acordo com a medida do clearance da creatinina, de acordo com os Manuais do Farmacêutico dos Hospitais Sírio Libanês e Oswaldo Cruz, como também do aplicativo médico Whitebook.

Estes dois manuais e o aplicativo médico foram escolhidos devido a uma experiência em estágio curricular supervisionado II realizado na instituição Santa Casa de Misericórdia de Araraquara, realizado pela aluna responsável pela escrita deste trabalho de conclusão de curso. Estes manuais e o aplicativo eram utilizados para a avaliação da necessidade de ajuste de dose quando algum paciente apresentava déficit na função renal, avaliado de acordo com o valor do seu clearance de creatinina (ClCr).

A partir do Quadro 1 e das informações apresentadas foi realizada uma busca por artigos científicos com as palavras chaves: “Nome do medicamento” e “Insuficiência renal” para cada um dos medicamentos. A principal motivação para esta busca e análise é de verificar se as informações contidas nestes manuais e no aplicativo estão de acordo com nossas literaturas mais recentes e se são confiáveis para

utilização em uma análise de prescrição. Também foi verificado o que dizem as bulas, disponíveis no site da Anvisa, dos medicamentos referente ao ajuste de dose ou ajuste do intervalo de administração para casos de insuficiência renal.

Quadro 1 - Medicamentos anti-hiperglicemiantes orais e insulinas, recomendações de ajuste posológico de acordo com a função renal, definida pelo ClCr

Princípio Ativo	Whitebook			Manual Farmacêutico Oswaldo Cruz		Manual Farmacêutico Sírio Libanês	
	Dose usual	ClCr (mL/min)	Dose Ajustada	ClCr (mL/min)	Dose Ajustada	ClCr (mL/min)	Dose Ajustada
Inibidor do Cotransportador SGLT2 (sódio-glicose tipo 2)							
Canagliflozina	100-300mg/dia	<60mL/min	100mg				
Sulfonilureia							
Glibenclamida	I: 2,5-5mg/24; M: 5-10 mg/dia	Sem ajuste				Grave	Contraindicado
Gliclazida	30mg/dia; Máx. 120mg/dia	IR grave	Contraindicado	Sem dados		Leve e moderado	Monitoramento
						Grave	Contraindicado
Análogo de insulina							
Insulina Glargina (longa duração)	DMT1: 300U/mL/24h SC; DMT2: 0,2U/kg/24h SC	Monitoramento		10-50mL/min	75% dose	Sem dados	
				<10	25-50% dose		
Insulina Humana NPH (ação intermediária)	DMT1: 0,5-1,0U/kg SC; DMT2: 0,3-0,6U/kg/dia SC	Monitoramento		10-50mL/min	75% dose	10-50mL/min	75% dose
				<10	25-50% dose	<10	25-50% dose; Monitoramento da glicemia
Insulina Lispro (ultrarrápida)	Dose individualizada	Monitoramento		10-50mL/min	75% dose	Sem ajuste	
				<10	25-50% dose		
Gliptinas-Inibidor DPP-4							
Vildagliptina	50mg/12-24h VO	IR mod/grave	50mg/24h	Sem ajuste		Moderada/Grave	50mg/24h
Análogo GLP-1							
Liraglutida	0,6-3mg/24h SC; Máx. 3mg/24h	<30	Contraindicado	Sem ajuste		Moderada/Grave	Usar com Cautela
Biguanida							
Metformina	500mg/8-12h ou 1000 mg/24h VO; Máx. 2550 mg/dia;	30-59	500-750mg. Máx. 1.000 mg cada 24h	<70	Contraindicado	<60	Contraindicado
		<30	Contraindicado				
Glitazonas - Agonista PPAR							
Pioglitazona	15-30mg/24h VO	Sem ajuste		Sem dados		Sem ajuste	
Metiglinida - Secretagogo de insulina							
Repaglinida	I: 0,5mg/24h; M: 4mg/12h; Máx.16mg/24h	Monitoramento					
Inibidor da alfa-glicosidase							
Acarbose	I: 35mg/8h; M: 50-100mg/8h; Máx. 100mg/8h	<25	Contraindicado				

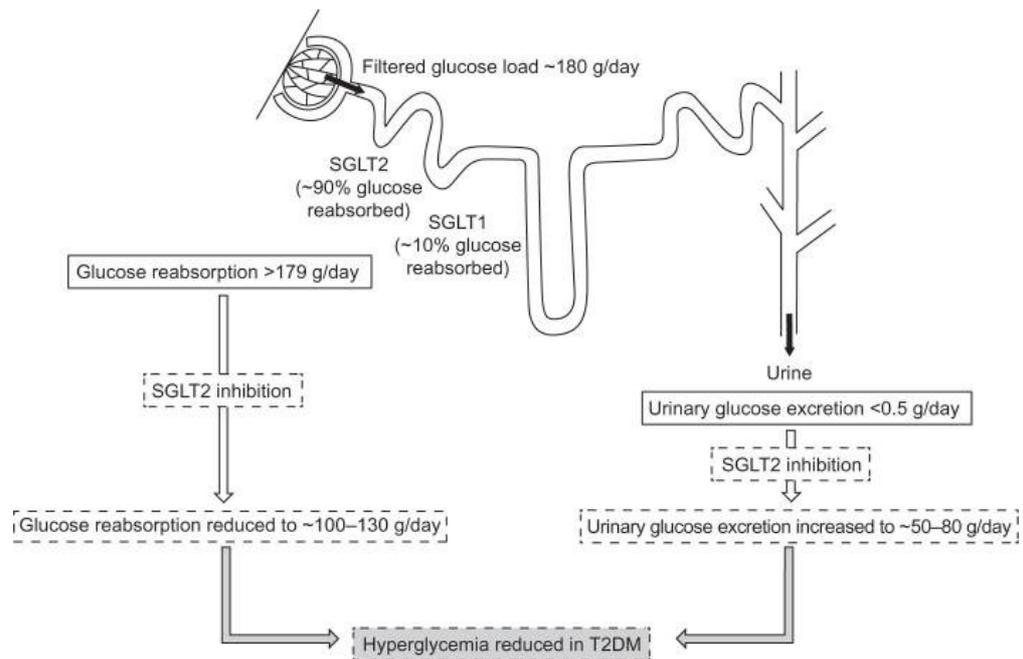
I: inicial; M: manutenção; DMT: Diabetes Mellitus Tipo; IR: insuficiência renal. Fonte: Whitebook³⁸⁵; Manual do Farmacêutico: Oswaldo Cruz³⁸⁷ e Sírio Libanês³⁸⁶

4.2.1.1 Inibidores do cotransportador de sódio-glicose tipo 2 (SGLT2)

Em nossas células, um transportador de glicose denominado cotransportador de sódio-glicose (SGLT, do inglês *sodium-glucose cotransporter*), faz a passagem da glicose junto com o sódio através da membrana celular, do lúmen renal para o interior das células. Esse transportador tem função essencial, pois permite a reabsorção da glicose filtrada no glomérulo. Há dois tipos de SGLT: SGLT1 e SGLT2.⁵²

Cerca de 90% da glicose renal filtrada é reabsorvida na borda em escova das células do primeiro segmento do túbulo contorcido proximal via SGLT2, um transportador de baixa afinidade e alta capacidade, e os 10% restantes são removidos na reta distal segmento por SGLT1, um transportador relacionado de alta afinidade e baixa capacidade.⁵³ Na Figura 4 podemos observar as contribuições de cada cotransportador na reabsorção da glicose e seu principal local de ação.

Figura 4 – Contribuições de SGLT1 e SGLT2 na reabsorção tubular de glicose.



Fonte: Scheen AJ. Pharmacodynamics, efficacy and safety of sodium-glucose cotransporter type 2 (SGLT2) inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Drugs*. 2015 Jan;75(1):33-59.

Em condições fisiológicas normais, aproximadamente 180 g de glicose são filtrados pelos glomérulos a cada dia e normalmente são completamente reabsorvidos pelo SGLT.⁵²

Pacientes com DM tipo 2 expressam um número consideravelmente maior de SGLT2 no túbulo proximal em relação aos indivíduos saudáveis. Conseqüentemente,

a reabsorção de glicose do filtrado glomerular é muito aumentada nesses pacientes. Quando a concentração de glicose plasmática excede o limite de reabsorção tubular (200 a 250 mg/100 mL), o SGLT fica saturado e a glicose é excretada na urina; a inibição de SGLT2 pode, portanto, ser utilizada para o manejo a glicemia.⁵²

Medicamentos como a canagliflozina, a dapagliflozina e a empagliflozina atuam nos rins, inibindo os cotransportadores de sódio-glicose SGLT2, ou seja, impedem a reabsorção tubular da glicose.

Na Europa, a recomendação de dapagliflozina é de 10mg/dia, administrada em monoterapia ou como terapia adjuvante combinada com outros agentes redutores da glicose. Nos EUA, a dose inicial recomendada é de 5 mg/dia, que pode ser aumentada para 10 mg/dia em pacientes sem IR que toleram o medicamento e que requerem controle glicêmico adicional. O uso de dapagliflozina geralmente não é recomendado quando a TFG está abaixo de 60 mL/min/1,73 m².⁵³

A dose inicial recomendada de canagliflozina é 100mg/dia, podendo ser aumentada para 300 mg/dia em indivíduos (sem IR) que requerem controle glicêmico adicional, desde que a eTFG seja ≥ 60 mL/min/1,73m². A canagliflozina geralmente não é recomendada quando a TFG está abaixo de 45 mL/min/1,73m².⁵³

Em estudos de fase III de pré-registro, a empagliflozina foi administrada independentemente em doses de 10 mg e 25 mg/dia como monoterapia e como terapia combinada de adição a outros agentes redutores da glicose, incluindo insulina.⁵³

Por causa do mecanismo de ação renal, dois componentes podem influenciar diretamente a eficácia do SGLT2 inibidores: o nível de hiperglicemia e a magnitude da função renal. A insuficiência renal pode interferir com os parâmetros farmacocinéticos/farmacodinâmicos dos inibidores de SGLT2 e pode alterar a eficácia desses fármacos na diminuição da glicemia bem como o perfil de segurança.⁵⁴

Segundo as Diretrizes da SBD (Sociedade Brasileira de Diabetes), os fármacos da classe dos inibidores de SGLT2 não devem ser usados em pacientes que possuem disfunção renal moderada a grave (eTFG persistente em valores < 45 mL/min/1,73 m² ou ClCr persistente em valores ≤ 60 mL/min).

Na tabela de fármacos antihiperglicemiantes apresentada inicialmente, vemos a sugestão de alguns valores para ajuste de dose desses medicamentos de acordo com a função renal medida através do clearance da creatinina. São valores apresentados pelas entidades descritas na própria tabela e que não apresentam

referências, mas que por outro lado são utilizadas no dia a dia por diversos profissionais. Vejamos agora alguns dados de artigos científicos e o que diz a bula sobre cada um destes medicamentos.

4.2.1.1.1 Canagliflozina

O medicamento referência da canagliflozina é o Invokana[®], desenvolvido pela Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda, na apresentação de comprimido 100 mg e 300 mg.

Declarações em relação a pacientes com insuficiência renal:

O primeiro estudo apresentado foi conduzido com 269 pacientes com IR moderada eTFG de 30 a < 50 mL/min/1,73m² controlados inadequadamente com terapia atual. A eTFG média na linha de base foi de 39 mL/min/1,73 m² e os pacientes foram randomizados em três grupos: Invokana[®] 100 mg, Invokana[®] 300 mg ou placebo administrados uma vez ao dia por 26 semanas. Foi observada uma redução significativa nos níveis de hemoglobina glicada (HbA1c) e uma porcentagem maior de pacientes atingiu HbA1c < 7% nos grupos Invokana[®] comparado ao placebo. Um número menor de pacientes tratados com Invokana[®] necessitou de terapia de resgate glicêmico: 4,4% dos pacientes com Invokana[®] 100 mg, 3,4% dos pacientes com Invokana[®] 300 mg e 14,4% dos pacientes com placebo. ⁵⁵

O segundo estudo apresentado é uma análise integrada de 3 estudos clínicos de fase 3 e o total de pacientes foi de 1085 com IR moderada. Neste estudo a eTFG média foi 48 mL/min/1,73m². O medicamento proporcionou melhora estatisticamente significativa (p < 0,001) na HbA1c (-0,52% 100 mg, -0,62% 300 mg -0,14 placebo) e no peso corporal comparado ao placebo. Um aumento na incidência de hipoglicemia foi observado nesta análise integrada, consistente com o aumento esperado da hipoglicemia quando um agente não associado com hipoglicemia é adicionado à insulina e/ou sulfonilureia. ⁵⁵

Propriedades farmacocinéticas: a canagliflozina é rapidamente absorvida, com pico de concentração plasmática de 1 a 2 horas após administração. Sua biodisponibilidade oral do comprimido é de 65% e sua ligação a proteínas plasmática é extensa (99%) e independente de dose ou de problemas na função renal. A principal rota de metabolismo da canagliflozina é por O-glicuronidação em dois metabolitos inativos. Sua eliminação por via renal é baixa, com aproximadamente 1% sendo encontrada na urina na forma inalterada e 33% encontrada na forma dos metabolitos.

A depuração renal para as doses de 100 mg e 300 mg variou de 1,30 a 1,55 mL/min.
55

A farmacocinética na população com insuficiência renal é apresentada através de um estudo aberto de dose única de 200 mg em pacientes com função renal inalterada, IR leve, moderada, grave e doença renal em estágio terminal. Houve moderado aumento (13%, 29% e em 29% em indivíduos com falência renal leve, moderada e severa) da $C_{m\acute{a}x}$ e da ASC (17%, 63% e 50% em pacientes com insuficiência renal leve, moderada e grave). Não houve alteração nos pacientes com doença renal em estágio terminal devido a hemodiálise.⁵⁵

Levando em consideração as informações de farmacocinética em pacientes com insuficiência renal apresentadas acima e a própria farmacodinâmica (mecanismo de ação) do medicamento canagliflozina o fabricante alerta para contraindicação do uso em pacientes com eTFG < 45 mL/min/1,73m² (CrCl < 45 mL/min), pois ele não seria efetivo nestas condições traz ainda uma recomendação de ajuste posológico⁵⁵:

- eTFG 45-60 mL/min/1,73m² (CrCl 45-60 mL/min), dose = 100 mg/dia.
- eTFG < 45 mL/min/1,73m² (CrCl <45mL/min) Invokana[®] não deve ser iniciada.
- eTFG for constantemente < 45 mL/min/1,73 m² (CrCl < 45 mL/min) Invokana[®] deve ser descontinuada se já estiver em uso.

As principais preocupações com eventos adversos na população de pacientes com IR são em relação à volume intravascular reduzido e taxas de potássio e fosfato sérico elevado.⁵⁵

Os artigos científicos sobre este medicamento e sobre toda a classe dos inibidores de SGLT2 em sua maioria e os mais recentes trazem uma abordagem não sobre seu uso em pacientes com insuficiência renal e como sua dose deve ser ajustada, mas sim trazem uma temática sobre como estes medicamentos estão sendo importantes e promissores para que uma doença renal diabética não se agrave.

Porém, nesta revisão um total de sete artigos sobre a segurança e eficácia da canagliflozina em pacientes com algum grau de comprometimento renal foi encontrado e será apresentado agora. Os artigos são dos anos entre 2013-2019.

Scheen (2014) avaliou o uso de uma dose de 200 mg da canagliflozina em pacientes com diferentes graus de insuficiência renal e constatou que $C_{m\acute{a}x}$ e AUC da canagliflozina aumentaram moderadamente (<50%) em todos os indivíduos independente de seu comprometimento renal, o que revela que do ponto de vista farmacocinético não há necessidade de ajuste posológico. Em relação a redução da

HbA1c faz uma análise que em pacientes com TFG $>45\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ a redução é clinicamente significativa em comparação com o placebo, mas que em paciente com TFG $<30\text{ mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ restrições são necessárias por razão da eficácia (reduzida) e da segurança.⁵⁶

Em outro estudo Scheen (2015) mostra que a excreção urinária de glicose (UGE) diminui conforme há redução na função renal e que o limiar de glicose foi mais alto em indivíduos com IR moderado a grave do que em indivíduos com função normal e IR leve.⁵⁴ Em um terceiro artigo, também de 2015, reforça que a dosagem máxima recomendada é canagliflozina 100 mg uma vez ao dia em pacientes com IR moderado, mas o fármaco não é recomendado em pessoas com eTFG de $<45\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$.⁵⁷

Yale *et al.* (2013) avaliaram a eficácia e a segurança em pacientes diabéticos com DRC em estágio 3 (eTFG >30 e $<50\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$) por meio de relatórios de eventos adversos. A TFG média dos pacientes era de $39,4\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$. Em relação a eficácia, a redução da HbA1c foi maior que no grupo placebo ao longo de 26 semanas, porém foi menor em comparação aos indivíduos com função renal na normalidade. Em relação a segurança um maior número de pacientes do grupo canagliflozina apresentou queda da TFG sendo maiores na semana 3 e posteriormente voltando a normalidade, a quantidade de EA foi semelhante nos dois grupos tanto placebo quanto canagliflozina. Em sua conclusão sugere que o medicamento pode ser uma opção de tratamento apropriada para pacientes com RDC estágio 3.⁵⁸

Plosker (2014) mostra que a resposta à canagliflozina diminui com o aumento da gravidade de insuficiência renal e uma maior taxa de eventos adversos associados à depleção de volume foi relatado em indivíduos com eTFG $<60\text{ mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$, particularmente com o regime de 300mg/dia de canagliflozina.⁵⁹

Os dois últimos artigos são citados em quase todos os outros disponíveis na literatura, são os estudos CANVAS-R e CREDENCE, de Neal *et al.* (2017) e Perkovic *et al.* (2019), porém ambos os estudos são sobre a proteção renal que este medicamento pode proporcionar a indivíduos com diabetes mellitus tipo 2. O estudo CANVAS-R conclui seu estudo dizendo que vários efeitos estabelecidos dos inibidores de SGLT2 em resultados intermediários podem contribuir para a proteção cardiovascular e renal, mas que mais dados são necessários para confirmar os efeitos na insuficiência renal.⁶⁰ O estudo CREDENCE conclui que, entre aqueles com DM tipo 2 e redução da função renal, os pertencentes ao grupo canagliflozina tiveram um

risco menor de insuficiência renal e problemas cardiovasculares do que aqueles no grupo placebo. ⁶¹

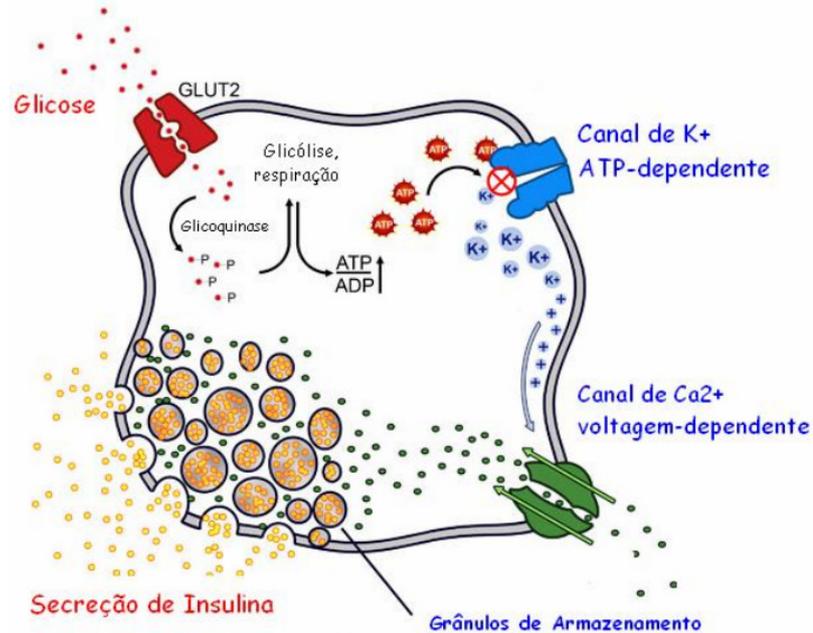
4.2.1.2 Sulfonilureias

A secreção de insulina em resposta a um aumento na concentração de glicose foi descrita pela primeira vez por Curry *et al.* (1968), tal secreção segue um padrão bifásico característico: uma primeira fase rápida e transitória, seguida de uma segunda fase lenta e prolongada. Durante a segunda fase, a concentração de insulina liberada é menor, mas sempre mais alta em relação ao período pré-estimulatório. A glicose inicia a 1^o fase da secreção de insulina. Esta ação é compartilhada com outros estímulos que resultam na despolarização da membrana plasmática (sulfonilureias ou aumento no K⁺ extracelular, por exemplo). É importante notar que a primeira fase da secreção de insulina é praticamente inexistente e a segunda fase é reduzida no estado diabético. ⁶²

Dois tipos de canais iônicos são importantes para o início da secreção de insulina: o canal de K⁺ regulado por ATP (KATP) e o canal de Ca²⁺ dependente de voltagem (CCDV). Os canais KATP estão abertos quando os níveis de glicose circulantes estão baixos (3 mM). Esta concentração é subestimulatória, incapaz de estimular a secreção de insulina. O efluxo do íon K⁺ através desses canais gera uma diminuição de cargas positivas dentro da célula e, portanto, o potencial de repouso da célula beta torna-se mais negativo. ⁶²

Após a entrada da glicose nas células beta do pâncreas, o metabolismo desta pela via glicolítica gera ATP e a relação ATP/ADP aumenta no citoplasma. Essa relação aumentada provoca o fechamento dos canais KATP e a despolarização da membrana celular, seguida da abertura de canais de cálcio do tipo I sensíveis a voltagem. O aumento do influxo de Ca²⁺ incrementa a concentração intracelular de cálcio, desencadeando o processo exocitótico pela célula beta pancreática. ⁶² Na Figura 5 podemos visualizar as etapas envolvidas no processo de secreção de insulina a partir da ação da glicose como secretagogo do hormônio.

Figura 5 – Secreção de insulina pelas células β pancreáticas estimulada por glicose.



Fonte: Queiroz, J. F., Secreção e sensibilidade periférica à insulina e hormônios contra regulatórios do morcego hematófago *Desmodus rotundus*, Universidade de Brasília, Departamento de Ciências Médicas, 2008. ⁶³

As sulfonilureias atuam como inibidores dos canais de KATP, bloqueando a polarização da célula beta pancreática, impulsionando a entrada de íons cálcio e a secreção de insulina. Os medicamentos dessa classe também reduzem os níveis séricos de glucagon. ⁶⁵

Araujo *et al.* (2000) destacam que alguns estudos propõem que as sulfoniureias induzem um aumento na quantidade de receptores de insulina. Esta sugestão pode explicar o fato de as sulfoniureias aumentarem a secreção de insulina apenas em um tempo curto; já em longo prazo, a secreção de insulina pode voltar aos níveis anteriores em relação ao início da terapia, ou estar ainda mais reduzida, porém o efeito do farmaco em reduzir a glicemia permanece. As sulfonilureias não interferem na primeira fase de secreção de insulina, mas exacerbam a segunda fase, logo é importante utilização de sulfonilureias de ação mais curta. ⁶⁴

As sulfoniluréias são classificadas de acordo com sua potência e época de surgimento como de primeira e segunda geração. Os fármacos considerados de primeira geração incluem: tolbutamida, aceto-hexamida e clorpropamida, mas só a

clorpropamida é comercializada no Brasil. As demais sulfoniluréias (glibenclamida, glicazida, glipizida e glimepirida) são classificadas como de segunda geração.⁶⁴

Araujo *et al.* (2000) descreve as sulfoniluréias: as “de primeira geração, como a clorpropamida, têm meia vida mais longa (36 a 60 h), devido à formação de metabólitos com excreção mais lenta. Já as de 2ª geração, como a glibenclamida, gliclazida e glipizida e as de 3ª geração, como a glimepirida, têm meia vida mais curta, de 8 a 16h. A escolha do tipo da sulfoniluréia depende da idade do paciente, da tolerabilidade e da resposta à medicação. A glicazida diminui a oxidação de LDL-lipoproteínas e a adesão de monócitos no endotélio. Existem receptores de sulfoniluréias específicos na célula beta pancreática e em outros tecidos. A glimepirida, a mais recente das SU, tem maior ligação com as proteínas do pâncreas (canais de potássio ATP-sensíveis, KATP) e menor ligação com as do miocárdio, em relação às outras SU. A glimepirida tem associação e dissociação mais rápida com os sítios de ligação dos receptores de SU, levando a uma liberação mais rápida e duração da ação mais curta da insulina.”⁶⁴

A farmacologia clínica das sulfonilureias foi amplamente revisada e, embora todos sejam bem absorvidos, há uma variação interindividual considerável. Todos estão extensamente ligados às proteínas plasmáticas e podem ser substituídos por outros fármacos. A maioria é convertida em maior ou menor grau pelo fígado em metabólitos inativos, menos ativos ou, como no caso da acetohexamida, mais ativos. Quantidades residuais do fármaco original e seus metabólitos são eliminadas predominantemente na urina, mas também nas fezes.⁶⁶

Akhter *et al.* (2020) citam que o risco de hipoglicemia é um efeito colateral que aumenta com o declínio da função renal, possivelmente devido ao acúmulo de metabólitos ativos. Portanto, é necessária um monitoramento cuidadoso e ajuste da dose de sulfonilureias em pacientes com DRC. Como a glibenclamida é metabolizada no fígado e forma metabólitos ativos que são excretados pelos rins, seu uso não é recomendado na DRC. A glipizida é a sulfonilureia preferida para pacientes com DRC sem necessidade de ajuste de dose, embora ainda seja necessário cuidado. Uma revisão sistemática de estudos comparando sulfonilureias com placebo, metformina e troglitazona mostrou um risco aumentado de hipoglicemia associada a sulfonilureias.⁶⁸

Um EA comum as sulfonilureias ocorre nos indivíduos com deficiência da enzima glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD). Esta deficiência pode causar anemia

hemolítica nestes pacientes, logo uma outra classe de antihiperlipidêmicas deve ser considerada.

4.2.1.2.1 Glibenclamida

O medicamento referência da glibenclamida é o Daonil[®], da Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda. Está disponível na apresentação de comprimidos de 5 mg. A glibenclamida é um medicamento que possui comercialização de genéricos, e a bula disponível no site da Anvisa é igual, contém as mesmas informações, para o medicamento referência e todos os genéricos.

De acordo com a bula profissional da farmacêutica “a glibenclamida reduz a concentração plasmática de glicose através da estimulação da secreção de insulina pelas células beta do pâncreas. Este efeito funciona em interação com a glicose (melhora da resposta das células beta ao estímulo fisiológico da glicose). A glibenclamida também apresenta efeitos extra pancreáticos: ela reduz a produção hepática de glicose e melhora a sensibilidade à insulina nos tecidos periféricos”.⁶⁷

A farmacocinética do medicamento disponível na bula apresenta que: a absorção é rápida e não afetada por alimentos, $C_{máx}$ se dá de 2 a 4 horas após administração oral e o início da ação acontece em 1 hora a 90 minutos; a biodisponibilidade é de aproximadamente 70% e possui ampla ligação a proteínas plasmáticas (98%); é metabolizada pelo fígado em dois metabolitos, o 4-trans-hidroxiclibenclamida e o 3-cis-hidroxiclibenclamida, que contribuem pouco para sua atividade; é excretada por via urinária (50%) e biliar (50%) e seu $t_{1/2}$ é de 2 a 5 horas com alguns estudos indicando que pode se estender em pacientes com DM para até 8 a 10 horas.⁶⁷

Pacientes com insuficiência renal possuem aumento da excreção de seus metabolitos na bile, dependente da redução da função renal, e pode ser elevado o risco de eventos hipoglicêmicos, logo não é recomendado seu uso em pacientes com IR.⁶⁷

Algumas bulas do medicamento genérico trazem uma informação adicional de que a glibenclamida não é recomendada para pacientes com IR severa. De acordo com Malta *et al.* (2019) e a National Kidney Foundation, é considerado o diagnóstico de Insuficiência renal quando a TFG é menor que 60 mL/min/1,73 m² e Insuficiência renal grave ou falência renal quando a TFG < 15 mL/min/1,73 m².^{24,69} Então, classificação de insuficiência renal leve, moderada ou grave é dada pelos seguintes valores de TFG:

1. Diminuição leve da TFG (≥ 60 e < 90 mL/min/1,73 m²);
2. Diminuição moderada da TFG (≥ 30 e < 60 mL/min/1,73 m²);
3. Diminuição severa da TFG (≥ 15 e < 30 mL/min/1,73 m²).

A pesquisa científica sobre as sulfonilureias já é bem extensa uma vez que estes medicamentos já se encontram no mercado há vários anos, com sua descoberta em 1955.⁷⁰ Porém seu uso em pacientes com IR não deixa de ser menos atual em relação aos outros antihiperlipemiantes orais. Nesta revisão um total de seis artigos sobre a segurança e eficácia da glibenclamida em pacientes com algum grau de comprometimento renal foi encontrado e será apresentado agora. Os artigos são dos anos entre 1996-2020, sendo a maioria dos últimos 10 anos.

Van Dalem *et al.* (2016) em um estudo coorte sobre o risco de hipoglicemia em usuários de sulfonilureias em comparação com metformina em relação à função renal, dizem que está bem estabelecido que os metabólitos podem se acumular conforme a taxa de filtração glomerular diminui. Em pessoas com diabetes mellitus tipo 2, a hipoglicemia é mais comum entre aqueles que usam sulfonilureias de ação prolongada com metabólitos ativos excretados por via renal (por exemplo, glibenclamida e glimepirida). O uso dessas sulfonilureias pode, portanto, aumentar ainda mais o risco de hipoglicemia em pacientes com insuficiência renal. Para pacientes com insuficiência renal, entretanto, a literatura é esparsa e conflitante.⁷¹ Em seu estudo demonstra que o risco de eventos hipoglicêmicos aumentou com a redução da função renal. Pacientes com eTFG < 30 mL/min/1,73m² usando sulfonilureias tiveram um risco cinco vezes maior em comparação com usuários de metformina apenas, enquanto esse risco foi visivelmente menor entre pacientes com eTFG de 30-59 mL/min/1,73m² ou ≥ 60 mL/min/1,73m².⁷¹

Schlöot *et al.* (2016) conduziram um outro estudo coorte sobre o risco de hipoglicemia grave em pacientes tratados com sulfonilureia em centros de diabetes na Alemanha / Áustria e demonstraram que o risco de hipoglicemia grave foi significativamente aumentado em indivíduos com função renal comprometida: os 3113 pacientes com eTFG ≤ 30 mL/min/1,73m² tiveram uma taxa de 7,7 eventos por 100 pacientes-ano, em comparação com pacientes com eTFG $> 30-60$ mL/min/1,73m² (n = 6532, 4,8 eventos) ou eTFG > 60 mL/min/1,73m² (n = 14.475, 3,9 eventos).

Demonstrando que uma eTFG $< 30 \text{ mL/min/1,73m}^2$ mais do que dobrou o risco de eventos hipoglicêmicos graves em comparação com uma eTFG de $\geq 60 \text{ mL/min/1,73m}^2$.⁷²

Harrower (1996) em seu trabalho sobre a farmacocinética de agentes antihiperlipemiantes orais em pacientes com insuficiência renal em 1996 diz que a principal diferença entre as sulfonilureias é em relação ao seu metabolismo e excreção. Ele menciona outros 3 estudos: o primeiro é de Fabre *et al.* que demonstrou uma redução da excreção urinária de metabolitos da glibenclamida em pacientes com TFG bem reduzidas e que um dos metabolitos do medicamento apresentou atividade antihiperlipêmica em ratos que aumentou com a insuficiência renal. No segundo trabalho ele diz que Person *et al.* confirmou que a eliminação de metabolitos era dependente do estado renal em humanos, mas que isso só foi evidente em um indivíduo. No terceiro estudo sem referência esclarecida menciona uma revisão de mais de 30.000 pacientes em tratamento com sulfonilureias, o comprometimento renal aumentou o risco de hipoglicemia 4 vezes, e a glibenclamida, em particular, aumentou o risco em 50%.⁶⁶

Holstein *et al.* (2003) tinham por objetivo comparar as características clínicas e a evolução temporal da hipoglicemia grave entre glimepirida e o medicamento de referência glibenclamida. Mencionam que o comprometimento renal foi identificado como um dos principais fatores de risco para a ocorrência de hipoglicemia prolongada induzida por glibenclamida, levando a hipoglicemia com duração de até 256 h e requerendo administração de até 2 kg de glicose intravenosa em indivíduos com doença renal em estágio terminal. E revela que para os dois medicamentos os fatores de risco para hipoglicemia grave são os mesmos: insuficiência renal e cardíaca, idade avançada, diabetes mellitus de longa duração e doença cerebrovascular.⁷³

Hung *et al.* (2018), em uma coorte sobre o risco de hipoglicemia após alta hospitalar em indivíduos com diabetes mellitus e lesão renal aguda, observaram que os pacientes com IRA apresentam risco significativo de desenvolver hipoglicemia no período pós-alta (aproximadamente 7% em 90 dias), com um aumento relativo no risco de 27% em comparação com pacientes com doenças semelhantes que não tiveram IRA. Observaram também que as taxas mais altas de hipoglicemia foram observadas em pacientes com IRA em regimes contendo insulina, seguidos por regimes contendo glibenclamida que são eliminados em maior grau pelos rins.⁷⁴

Hartmann *et al.* (2010) em um artigo sobre a terapia medicamentosa em pacientes com insuficiência renal crônica, explicam sobre o prolongamento da meia vida de um medicamento no quadro progressivo de insuficiência renal e que os medicamentos para os quais isso é verdade são excretados mais lentamente do que o normal e podem, portanto, se acumular até níveis tóxicos se administrados repetidamente. Seu estudo relata uma série de regras farmacocinéticas e farmacodinâmicas que são úteis para o ajuste de dose de diversos medicamentos e traz um site da Universidade de Heidelberg - Alemanha (<https://dosing.de/>) onde se pode consultar o ajuste de dose para todos os medicamentos disponíveis no mercado. Sobre a Glibenclamida é relatado que: Na insuficiência renal, os metabólitos ativos se acumulam e há um risco aumentado de hipoglicemia grave e que, portanto, o medicamento não deve ser administrado nesses casos. ⁷⁵

Levando-se em consideração todos os artigos relatados e as informações presentes nas bulas do medicamento a recomendação mais sensata para a utilização da glibenclamida em pacientes com déficit na função é que a TFG seja calculada com frequência naqueles que apresentam uma redução na filtração glomerular e que seu uso seja interrompido em pacientes que apresentam TFG < 30 mL/min/1,72m².

4.2.1.2.2 Gliclazida

O medicamento referência da gliclazida é o Diamicon[®], desenvolvido pelo Laboratórios Servier do Brasil Ltda, na apresentação de comprimidos de liberação prolongada de 30mg e 60mg. Assim como a glibenclamida, a gliclazida também possui comercialização de genérico.

De acordo com o laboratório a gliclazida possui a seguinte farmacodinâmica: restaura o pico inicial de secreção da insulina na presença de glicose e aumenta a segunda fase de secreção de insulina, além de uma propriedade hemodinâmica de reduzir microtrombozes através de dois mecanismos: - inibição parcial da adesão e agregação plaquetária e ação na atividade fibrinolítica do endotélio vascular. ⁷⁶

As propriedades farmacocinéticas são descritas como: absorção é completa e a presença de alimentos altera a velocidade e a taxa de absorção; a ligação a proteínas plasmáticas é de aproximadamente 95%; a metabolização é a nível hepático, sem detecção de metabólitos ativos; a excreção é essencialmente urinária com menos de 1% encontrada na urina na forma inalterada; sua meia vida está entre 12 e 20 horas. ⁷⁶

O fabricante contraindica o uso da glicazida em pacientes com insuficiência renal. O risco de hipoglicemia é aumentado nesses pacientes e pode ter um tempo mais prolongado devido a possíveis alterações na farmacocinética. Na sessão de posologia é descrito que para pacientes com IR leve a moderada, a posologia pode ser a mesma que a de pacientes sem IR, porém com monitoramento cauteloso.⁷⁶

A pesquisa por artigos científicos resultou em cinco artigos, dos anos entre de 1996 a 2016 e serão apresentados a seguir.

Harrower (1996), em seu trabalho sobre a farmacocinética de agentes antihiperlipemiantes orais em indivíduos com insuficiência renal, demonstrou que em indivíduos com um ClCr igual à 2,64 L/h o $t_{1/2}$ da glicazida foi de 14,7h, e para pacientes com uma insuficiência renal mais grave (ClCr = 0,78 L/h) o $T_{1/2}$ foi de 22,4 horas enquanto que para pacientes com função renal normal o valor de $t_{1/2}$ foi de 12,7 horas. Então sua conclusão é de que alterações posológicas são necessárias em pacientes com insuficiência renal.⁶⁶

Iglesias *et al.* (2014), em estudo sobre diabetes mellitus e doença renal em idosos, relatam que glipizida e gliclazida são duas sulfoniluréias de segunda geração, metabolizadas em compostos inativos e que, por tanto, seu uso é indicado em pacientes com DCR avançada, transplante renal ou dialise, segundo a literatura. Porém, ressalta que as sulfoniluréias são agentes antihiperlipemiantes potentes e que o uso desses fármacos deve ser cuidadosamente avaliado em pacientes com insuficiência renal, bem como em idosos, devido a sua alta capacidade de causar hipoglicemia grave e prolongada.⁷⁷

van Dalem *et al.* (2016), em seu estudo coorte: risco de hipoglicemia em usuários de sulfonilureias em comparação com metformina em relação à função renal e grupo de metabólitos da sulfonilureia, dizem que devido ao seu mecanismo de ação o risco de hipoglicemia é aumentado em pacientes usuários de sulfoniluréias e com insuficiência renal, mas que segundo a literatura a tolbutamida, a glipizida e a gliclazida que são excretadas principalmente como fármaco inalterado ou metabólitos inativos possuem efeito hipoglicêmico mínimo, de forma mais relevante a gliclazida que é um fármaco de primeira escolha em muitos países. Porém, em seu estudo coorte observa que o risco de eventos hipoglicêmicos aumentou com a diminuição da função renal e que pacientes com eTFG < 30 mL/min/1,73m² usando sulfonilureias tiveram um risco cinco vezes maior em comparação com usuários de metformina.⁷¹

Lee *et al.* (2015), em um estudo coorte observacional compararam os resultados renais em longo prazo em pacientes com DM2 tratados com glimepirida ou gliclazida. Durante todo o processo de trabalho apesar dos números apresentados entre os medicamentos serem diferentes o mesmo relata que não foram observadas diferenças entre os grupos de tratamento com glimepirida e gliclazida para o desenvolvimento de duplicação sustentada da creatinina sérica para $> 132,6$ mol/L e nem para doença renal em estágio terminal (ESRD). Mas que análises de subgrupos revelaram que para ambos os desfechos os foram significativamente mais baixos com gliclazida do que com glimepirida entre pacientes com função renal preservada (TFG ≥ 60 mL/min/1,73m²), glicemia bem controlada (HbA1c $< 7\%$) e idade avançada (≥ 62 anos), sugerindo que a gliclazida pode ter um papel protetor contra a progressão de complicações renais em estágio inicial ou nefropatia diabética leve. Estes achados e o menor risco de hipoglicemia com gliclazida podem ser os motivos pelos quais este medicamento é o mais indicado para pacientes com redução da função renal.⁷⁸

Schernthaner *et al.* (2004), conduziram o estudo European GUIDE que faz a primeira comparação direta em grande escala de duas sulfonilureias: gliclazida e glimeperida. Com um total de 842 pacientes separado em dois grupos os resultados apresentados foram: grupo gliclazida com 403 pacientes, dos quais 174 apresentavam ClCr < 80 mL/min, houve um total de 10 eventos de hipoglicemia, enquanto que no grupo glimeperida com 439 pacientes, 207 apresentavam ClCr < 80 mL/min e apresentaram um total de 33 eventos de hipoglicemia. Logo o autor observa que os dados sugerem que mesmo o comprometimento leve da função renal, há um aumento na incidência de hipoglicemia com glimepirida e não com gliclazida.⁷⁹

As Diretrizes de Prática Clínica KDOQI e as Recomendações de Prática Clínica para Diabetes e Doença Renal Crônica de 2007 descrevem que, dentre as sulfonilureias de segunda geração, glipizida e gliclazida são os fármacos preferidos, pois não têm metabólitos ativos e não elevam o risco de hipoglicemia em pacientes com DRC e que não há necessidade de ajuste de dose para a gliclazida.⁸⁰

Levando-se em consideração as bulas do medicamento e a informações obtidas na literatura ainda escassa, podemos ressaltar que a gliclazida pode ser utilizada em indivíduos com função renal prejudicada no grau de leve e moderada, com monitoramento de acordo com as informações do Quadro 1. E que deve ser utilizada com cautela em pacientes com IR grave de acordo com os estudos o que vai de contrapartida com o Quadro 1 em que à uma contraindicação ao seu uso em

pacientes com IR grave. Mesmo que alguns estudos já demonstrem certa segurança em relação a eventos de hipoglicemia, os cuidados com pacientes mais debilitados devem ser mais rigorosos.

4.2.1.3 Insulina

A insulina foi descoberta em Toronto em 1921 por Fredrick Banting e Charles Best. A insulina é um hormônio produzido pelas células beta do pâncreas; sua síntese, distribuição e ação são regulados em diferentes órgãos. ⁸¹

A insulina um hormônio constituído por 51 resíduos de aminoácidos, possui peso molecular de aproximadamente 6000 Da, é sintetizada por células beta das ilhotas pancreáticas. Sua meia-vida é bastante curta (3-5 min). É secretada de forma contínua (0,5-1 U/h) e com a ingestão de alimentos é aumentada em cerca de 3 a 10 vezes. A insulina endógena sofre metabolismo de primeira passagem no fígado (40-50%), o restante da insulina é metabolizado nos rins e uma pequena porcentagem da insulina circulante é metabolizada pelo tecido muscular e tecido adiposo. A insulina exógena não sofre metabolismo de primeira passagem e é metabolizada essencialmente pelos rins. ^{82, 83}

Alguns estudos descrevem que 65% da insulina que chega ao rim é filtrada livremente no glomérulo e, posteriormente, metabolizada nas células tubulares proximais que reabsorvem a insulina por endocitose. Cerca de 35% da insulina se difunde dos vasos peritubulares pós-glomerulares para a membrana da célula contraluminal da célula tubular proximal, onde também é degradada e menos de 1% da insulina filtrada aparece na urina. ^{82, 83, 85}

Apesar de seu metabolismo ser renal, a insulina também age em receptores presentes nos rins, levando a reabsorção tubular de sódio, glicose e fosfato, além de aumentar o fluxo sanguíneo renal por meio de vasodilatação. ⁸²

Mesmo para pacientes sem prejuízo da função renal, a variabilidade de resposta a insulina entre os pacientes pode levar a uma necessidade de ajuste de dose constante. Lubowsky *et al.* (2007) diz que a terapia com insulina deve ser governada por alguns princípios como: (1) abordagem individual; (2) administração de quantidades adequadas de insulina; (3) fornecimento insulina basal (ação prolongada) e prandial; e (4) monitoramento e ajuste frequente com base na resposta individual à terapia. ⁸⁴

Poucas alterações na depuração da insulina ocorrem até que a TFG seja inferior a 40 mL/min/1,73m², pois a captação de insulina peritubular aumenta à medida que a função renal diminui para manter a depuração de insulina renal até que a eTFG seja inferior a 20 mL/min/1,72m² onde a taxa de depuração metabólica da insulina cai abruptamente tanto em nível renal, como hepático e muscular.^{83,86} Durante a fase inicial da insuficiência renal, a depuração renal de insulina é prejudicada devido ao fluxo sanguíneo renal reduzido. Segundo o artigo de Rabkin *et al.* (1984) os estudos em animais confirmam que a insuficiência renal suprime o metabolismo da insulina em vários locais extrarenais.⁸⁵

O comprometimento da função renal está associado à resistência à insulina, bem como ao prolongamento da depuração da insulina.⁸⁵ A baixa depuração renal da insulina prolonga a meia-vida da insulina circulante por vários mecanismos e resulta em menos necessidade de insulina pelo paciente diabético. Assim, a insuficiência renal está associada ao risco de hipoglicemia.⁸⁶

Amico e Klein (1981) indicam que vários fatores podem estar associados ou contribuir para o surgimento da resistência à insulina, certos “antagonistas” da insulina podem ser responsáveis pela elevação de fatores que se opõem as ações da insulina, como: (I) hormônio do crescimento (HG), foram observados aumentos desse hormônio em pacientes com IR tanto em jejum quanto após carga de glicose, porém não há correlação entre sua elevação e a magnitude da intolerância à glicose; (II) cortisol, há alteração na sua secreção em pacientes com IR, mas assim como o HG nenhuma correlação foi demonstrada entre o cortisol e a intolerância à glicose; (III) glucagon, esta aumentado na IR, a elevação de sua concentração após carga de glicose quadriplica e sua depuração reduz pela metade em relação a pacientes com função renal normal; (IV) hormônio da paratireoide, foi relatado que a ação deste hormônio no musculo esquelético causa proteólise, formando alanina o que acelera a gliconeogênese, além de estimular a atividade da adenilato ciclase hepática e assim aumento na produção hepática de glicose.⁸⁷ Logo após afirmam que este período de início da resistência à insulina, por vezes é necessário um aumento da dose de insulina.

Iglesias e Díez (2008) e Mak (2000) afirmam que a diminuição no catabolismo renal da insulina e em outros tecidos, como fígado ou músculo, contribuem para aumentar a meia vida da insulina, logo a redução na depuração da insulina está associada a efeitos metabólicos mais persistentes da mesma, o que aumenta o risco

de hipoglicemia, particularmente em pacientes diabéticos nos quais as doses de insulina não foram reduzidas. Outros fatores que contribuem para diminuir as necessidades de insulina exógena em pacientes diabéticos com IRC são a redução da gliconeogênese renal, anorexia induzida por uremia e perda de peso.^{82, 86}

A utilização da insulina em pacientes com diabetes mellitus e IR é controversa. Tanto as bulas dos medicamentos, como as diretrizes disponíveis afirmam que pode ser necessário o ajuste de dose (reduções de dose de 25–50%), porém não trazem estudos de farmacocinética ou estudos clínicos nesta população de pacientes, mas chamam a atenção para um maior risco de hipoglicemia caso não haja monitoramento e ajuste posológico se necessário.

Mais recentemente surgiram os análogos da insulina, projetados por meio da tecnologia do DNA recombinante, têm modificações estruturais na sequência de aminoácidos da insulina humana, resultando em perfis de tempo aprimorados.⁸⁴ estas novas insulinas possuem tamanho molecular maior e que podem não ser excretadas por via renal, oferecendo algumas melhorias na facilidade de ajuste da dose conforme a disfunção renal piora.⁸⁸

Os análogos de insulina são classificados em diferentes categorias de acordo com seu tempo de ação: análogos de ação ultrarrápida (glulisina, lispro e asparte); análogos de ação rápida (Insulina Humana Regular); análogos de ação intermediária (NPH – humana); análogo de longa duração ou análogos lentos (glargina; detemir e degludeca). A eficácia clínica e o perfil de segurança dos análogos da insulina não estão claramente definidos para pacientes com IR, porém suas propriedades farmacológicas são promissoras para esses pacientes.⁸²

A insulina endógena é secretada pelo nosso pâncreas de duas formas: basal e prandial ou bolus. A forma basal é uma forma contínua de liberação para que se mantenha o nível de glicose para o organismo de forma constante; a forma prandial ou bolus é uma secreção em maior quantidade, para momentos de sobrecarga de glicose, como no momento das refeições. Para cada momento de liberação de insulina endógena, um tipo de análogo diferente é preferível para os pacientes diabéticos.⁸⁹

Lubowsky *et al.* (2007) em um artigo, relata qual a necessidade de insulina ao longo do dia para os pacientes com diabetes mellitus e com DRC e qual o melhor análogo de insulina, com suas vantagens e desvantagens.⁸⁴

Insulina prandial: para a insulina regular a principal desvantagem de seu uso é o atraso relativo para seu início de ação, necessitando que a administração seja

realizada de 30 a 45 min antes de uma refeição, e como seu pico de ação é mais lento pode ocasionar mais reações de hipoglicemia tardia. Já os análogos de ação rápida foram projetados para imitar a secreção fisiológica de insulina após uma refeição e são administrados 15 minutos antes do início da refeição, ou ainda imediatamente após a refeição.⁸⁴

Insulina basal: A protamina neutra Hagedorn (NPH) é uma insulina de ação intermediária com efeito máximo aproximadamente 8 a 10 horas após a injeção, mas possui uma variação intrapaciente significativa e sua necessidade de aplicação de duas vezes ao dia são os principais inconvenientes de sua utilização. A insulina glargina apresenta alterações no conteúdo de aminoácidos que alteram seu ponto isoelétrico e reduzem a solubilidade aquosa em pH fisiológico (espaço subcutâneo). Essas alterações levam à formação de microprecipitados dos quais pequenas quantidades de insulina glargina são lentamente liberadas, resultando em uma concentração relativamente constante de insulina na circulação ao longo de 24 horas sem um pico pronunciado. Este perfil permite a administração de uma vez ao dia como insulina basal. A insulina detemir se liga à albumina e, em seguida, é distribuída lentamente para os tecidos-alvo à medida que se dissocia, não possui pico pronunciado, mas geralmente requer administração duas vezes ao dia para atender às necessidades de insulina basal.⁸⁴

Muitos dos artigos e estudos científicos encontrados nas plataformas de pesquisas, trazem as informações sobre a insulina de uma forma generalizada e não especificada para cada tipo de insulina, alguns apenas distinguem entre insulinas de ação rápida e de longa duração. Nesta revisão foi encontrada um total de 15 artigos sobre o uso da insulina em pacientes com IR, DRC ou ESRD. Do total de artigos seis deles recomendam que a dosagem de insulina deve ser reduzida em 25% para uma eTFG entre 10-50 mL/min/1,73m² e em 50% para uma eTFG < 10mL/min/1,73m² já que o metabolismo principal da insulina exógena é através dos rins e esta é prejudicada com a diminuição da função renal. Um breve resumo de todos os artigos será apresentado agora.

Willians e Garg (2014) realizaram uma revisão acerca dos tratamentos para hiperglicemia em pacientes com DRC, estágio inicial e em estágio terminal. Os autores relatam a dificuldade do controle glicêmico nestes pacientes uma vez que o metabolismo da glicose está alterado, por conta de resistência à insulina, a secreção endógena de insulina está prejudicada bem como o metabolismo do hormônio

exógeno, já que com a diminuição da eTFG para 15-20 mL/min/1,73m² prolonga a ação da insulina. Devido a este prolongamento o risco de hipoglicemia aumenta nestes pacientes e que estudos anteriores recomendam a redução de 50% na dose. Recomendam: um monitoramento cuidadoso com uso da insulina glargina, uma vez que esta é a insulina de ação longa mais longa disponível para uso clínico; insulina detemir e NPH podem ser usadas uma ou duas vezes ao dia como insulina basal; insulina regular e os análogos de ação rápida podem ser usados como insulina bolus, antes da alimentação, porém é preferível os análogos de ação rápida, uma vez que apresentam menor risco de hipoglicemia devido a absorção e tempo de ação mais rápidas.⁵¹

Iglesias *et al.* (2014) concordam com a redução da dose em 25% para eTFG de 10-50 mL/min/1,73m² e de 50% para uma eTFG <10 mL/min/1,73m² já que o sistema renal é o principal órgão responsável pela metabolização da insulina. Também descrevem que o uso da insulina de ação rápida produz a menor taxa de eventos hipoglicêmicos e que auxilia na flexibilização da administração, uma vez que pode ser administrada logo após a refeição, uma vantagem significativa para pacientes que não possuem uma regularidade na alimentação.⁷⁷

Lalau *et al.* (2015) argumenta que as adaptações de dose das insulinas devem ser realizadas de acordo com as medições glicêmicas e não com o grau de comprometimento renal. Por haver redução da depuração e do catabolismo da insulina, seus efeitos terapêuticos persistem por mais tempo e o risco de hipoglicemia é maior. A insulina humana regular mostra uma concentração máxima mais alta e meia-vida mais longa na insuficiência renal grave, enquanto os análogos de ação rápida mantêm concentrações máximas e meias-vidas semelhantes. Portanto, análogos de insulina de ação rápida são preferidos à insulina humana regular em pacientes com DRC, assim como os análogos de insulina de ação prolongada são preferidos à insulina NPH.⁹⁰

Nasri e Rafeian-Kopaei (2015) e Litwak *et al.* (2017) declaram que o ajuste de dosagem da insulina deve ser realizado de acordo com as medições de glicose no sangue, já que por exemplo, pacientes em diálise, possuem uma redução da resistência à insulina devido a correção da uremia o que no final leva a uma necessidade menor de insulina. Também defendem a redução da dosagem em 25% para eTFG de 10-50 mL/min/1,73m² e de 50% para uma eTFG <10 mL/min/1,73m².^{91,96}

Cavanaugh (2007) expõe que pacientes com diabetes mellitus tipo 1 e disfunção renal moderada a grave, a frequência de episódios de hipoglicemia pode ser tanto cinco vezes mais que pacientes sem doença renal. Em seu trabalho faz também uma comparação entre a insulina regular e a lispro, onde relata que a depuração é reduzida tanto para a insulina regular quanto para a insulina lispro, mas que o efeito da insulina regular foi prejudicado em pacientes com DRC, portanto, uma dose mais alta de insulina regular pode ser necessária, apesar de menor depuração em pacientes com doença renal. A insulina lispro não demonstrou quaisquer diferenças nos efeitos metabólicos sobre a glicose em pacientes com ou sem DRC.⁹²

Em um trabalho sobre a necessidade de insulina em pacientes com declínio da função renal Kulozik e Hasslacher (2012) conduziram um estudo observacional com 346 pacientes para analisar as diferenças entre a insulina humana e os seus análogos. Os pacientes apresentavam diferentes graus de IR e os achados foram: dosagem necessária de insulina humana de ação prolongada foi amplamente dispersa (0,05-0,66 IU/kg/dia) em toda a faixa de eTFG e não houve correlação com a função renal ($p = 0,141$); as dosagens de insulina glargina ($p=0,0003$), bem como de insulina detemir ($p=0,0015$) foram significativamente relacionadas a eTFG: uma taxa de filtração glomerular mais baixa foi associada a doses mais baixas de insulina; uma redução moderada na eTFG (de 90 para 60 mL/min/1,73m²) foi associada a uma redução da dose média de insulina humana de ação curta de cerca de 25% ($p = 0,01$); as necessidades de insulina lispro foram significativamente associadas à TFG, com eTFG < 60 mL/min/1,73m² necessitaram cerca de 32,6% menos insulina.⁹³

Hasslacher *et al.* (2007) também analisaram a diferença na necessidade de insulina em pacientes com redução da função renal entre a insulina humana e os análogos. 142 pacientes foram analisados, 68 pacientes com insulina humana e 74 com análogos de insulina, por volta de metade dos pacientes em cada grupo apresentava um eTFG < 90 mL/min/1,73m². É observada uma redução na dose da insulina humana com uma ampla variabilidade entre os pacientes e sem relação significativa com o declínio da função renal. Já para os análogos é observada uma redução com menor variabilidade entre os indivíduos e há uma correlação significativa com a redução do clearance da creatinina. Para a insulina humana outros aspectos como idade do paciente e controle metabólico influenciaram no ajuste de dose da insulina, já para os análogos apenas a função renal influenciou na dosagem. Para explicar a não correção entre a dose de insulina humana e a função renal os autores

explicam que o efeito redutor de açúcar no sangue potencialmente mais forte, e níveis mais altos de insulina (devido à depuração reduzida) pode ser "compensado" pela atividade metabólica reduzida (devido ao aumento da resistência à insulina), porém os análogos de insulina apresentaram menor dispersão e relação significativa com a função renal, o que indica melhor atividade metabólica e controlabilidade na insuficiência renal.⁹⁴

No estudo Necessidade de insulina diminuída em relação a TFG em pacientes diabéticos, Biesenbach *et al.* (2003) relata que a diminuição da depuração renal da insulina prolonga sua meia vida por vários mecanismos o que resulta em menor necessidade de insulina nestes pacientes. Os autores observaram uma redução média de $0,72 \pm 0,16$ IU/kg/dia a uma taxa de ClCr de 80 mL/min para $0,45 \pm 0,13$ IU/kg/dia a uma taxa de ClCr de 10 mL/min (declínio de 38%, $P < 0,001$) para diabéticos tipo 1 e uma redução de $0,68 \pm 0,28$ IU/kg/dia a uma taxa de CrCl de 80 mL/min para $0,33 \pm 0,19$ IU/kg/dia a uma taxa de ClCr de 10 mL/min (declínio de 51%, $P < 0,001$) para diabéticos tipo 2. Mesmo com as reduções na dosagem, não houve mudança significativa nos valores médios de HbA1c. logo, o estudo demonstrou que a redução na necessidade de insulina na insuficiência renal é semelhante em pacientes com diabetes mellitus tipo 1 e tipo 2 tratados com insulina.⁹⁵

Em uma revisão sobre o manejo da hipoglicemia em pacientes com doença renal em estágio terminal, Gianchandani *et al.* (2017) declara que o tempo de ação mais longo da insulina regular coloca os pacientes em grande risco de hipoglicemia tardia. Em um estudo os níveis de glicose sanguínea atingiram um patamar após 3h da administração do análogo de insulina lispro, já com a insulina regular mesmo após 4h da administração os níveis de glicose continuavam a diminuir. Em outros estudos referentes aos análogos de insulina a lispro necessitou de uma redução de dosagem de 33% quando eTFG $< 60 \text{ mL/min/1,73m}^2$ já a aspart não necessitou de ajustes. Para a glulisina houve aumento na exposição em 40% e redução na depuração em 25% com pacientes com IR moderada a grave, demonstrando que está também necessita de ajuste na dosagem. Também trazem a recomendação de uma redução de 25% da dose diária total para pacientes com eTFG entre $50\text{-}10 \text{ mL/min/1,73m}^2$ e redução de 50% para eTFG $< 10 \text{ mL/min/1,73m}^2$.⁸³

Mathioudakis *et al.* (2016 Universidade e do Hospital Johns Hopkins realizaram um estudo retrospectivo com 1059 pacientes onde avaliaram a prevenção e manejo da hipoglicemia. Descrevem que na instituição a dose padrão para idosos, pacientes

com insuficiência renal ou hepática ou ainda pacientes com pancreatectomia total é de 0,3U/Kg/dia. Relatam não haver uma orientação clara sobre redução de dose, mas que pela experiência clínica no hospital a redução de 10 a 20% é suficiente para redução de hipoglicemia grave. Identificaram também uma alta prevalência de hipoglicemia limítrofe nos dias anteriores a hipoglicemia associada a insulina o que ajudou a reavaliar o regime de insulina e ajustar a dosagem evitando complicações mais graves.⁹⁷

Rajput *et al.* (2017) descreve que a necessidade de insulina mostra um curso bifásico em pacientes com doença renal e diabetes mellitus. Primeiro: a resistência à insulina deteriora o controle da glicose; sendo necessário mais insulina para atingir o controle glicêmico. Segundo: momento quando a TFG atinge menos de 20 mL/min/1,73m², a depuração é significativamente reduzida; como resultado, a meia-vida da insulina aumenta e as necessidades gerais diminuem. Nenhuma diretriz disponível tem recomendações de redução de dose específica para cada estágio da DRC, logo todas as preparações de insulina disponíveis podem ser usadas, no entanto, o tipo, a dose e a administração de insulina devem ser adaptados individualmente a cada paciente para atingir os níveis glicêmicos, mas limitar a hipoglicemia.⁹⁸

O acúmulo de toxinas urêmicas em pacientes com DRC é o principal causador do prejuízo no metabolismo da insulina, é o que dizem Oulahiane *et al.* (2012) em seu artigo sobre o gerenciamento do diabetes mellitus em pacientes com DRC. Essas alterações na farmacocinética da insulina levam a um risco de hipoglicemia aumentado. Não há consenso, mas sim orientações quanto ao tipo e dose de insulina utilizada, porém sempre é necessária adaptação individual [23]. O uso de análogos é preferido às insulinas humanas recombinantes devido a menor risco de hipoglicemia que apresentam. Os autores concordam com a redução em 25% para uma depuração da creatinina entre 10-50 mL/min e em 50% para um valor abaixo de 10 mL/min, na prática recomendam uma dosagem de 0,25 U/kg/dia.⁹⁹

Bojunga e Mondorf (2019) indicam que antes do início de qualquer medicamento antihiperlipemiante a função renal deve ser avaliada e posteriormente ao início do tratamento também, principalmente com o uso de insulinas de ação prolongada. A recomendação de redução de 25% na dose de insulina é recomendada se a TFG estiver entre 50 e 10 mL/min/1,73m² e uma redução de dose de 50% se a TFG < 10 mL/min/1,73m² é feita pelos autores.¹⁰⁰

Uma vez que uma TFG reduzida aumenta a meia-vida e a concentração sérica máxima da insulina humana regular, mas não de análogos de ação rápida, os análogos de insulina de ação rápida são preferidos à insulina humana regular na DRC avançada, pois o risco de hipoglicemia pode ser menor, explicam Reilly e Berns (2010) em um artigo sobre a seleção e dosagem de medicamentos para controle do diabetes mellitus. Recomendam monitoramento constante da glicemia principalmente se a função renal estiver em declínio, assim como o uso dos análogos insulina de ação rápida ao invés da insulina regular e o uso da insulina glargina ao invés da NPH para o tratamento basal. Por fim também apresentam a recomendação de redução da dose de insulina em 25% na dose de insulina é recomendada se a TFG estiver entre 50 e 10 mL/min/1,73m² e uma redução de dose de 50% se a TFG < 10 mL/min/1,73m².¹⁰¹

Roussel *et al.* (2015) declara que não se tem clareza científica sobre a dose ideal de insulina em pacientes com DRC, os rótulos apenas recomendam redução da dose e monitoramento da glicemia. Algumas diretrizes chamam atenção para risco de hipoglicemia e retenção de líquido, porém não recomendam um ajuste posológico. Em suas pesquisas em bases de dados entraram que uma utilização de doses iniciais mais baixas em pacientes hospitalizados com eTFG < 45 mL/min/1,73m² foi associado a menor risco de hipoglicemia.⁸⁸

Os artigos em relação a farmacocinética ou comparações entre as insulinas de forma individualizada e declarada qual é o tipo de insulina utilizada são poucos. A seguir então, será apresentada a bula referente a insulina NPH, insulina glargina e a insulina lispro e alguns artigos específicos encontrados.

4.2.1.3.1 Insulina NPH (Neutral Protamine Hagedorn)

A insulina humana (NPH e Regular) utilizada no tratamento do diabetes mellitus é desenvolvida a partir da tecnologia de DNA recombinante. A insulina 'regular' é idêntica à humana na sua estrutura. Já a NPH é associada a duas substâncias (protamina e o zinco) que promovem um efeito mais prolongado.¹⁰²

O Novolin[®] é o medicamento referência da insulina NPH, produzido pela NOVO NORDISK Farmacêutica do Brasil LTDA. De acordo com a bula profissional do fabricante temos as seguintes características farmacocinéticas: a C_{máx} é atingida dentro de 2 à 18h após administração; não foi observado ligação a proteínas plasmáticas; seu metabolismo é realizado pela protease de insulina ou enzimas de degradação da insulina e possivelmente proteína dissulfeto isomerase, nenhum

metabolito ativo foi detectado; a meia vida de eliminação é determinada pela absorção, pois na corrente sanguínea sua meia vida é de alguns minutos. De acordo com a bula estudo indicam que $T_{1/2}$ pode ser de 5-10 h. Sobre deficiência na função renal, apenas afirma que ajuste de dose pode ser necessário. ¹⁰³

4.2.1.3.2 Insulina Lispro

O medicamento referência da insulina lispro é a Humalog[®], produzida pela farmacêutica Eli Lilly do Brasil Ltda. A insulina lispro (LP; Humalog[®], Lilly Deutschland GmH) ¹⁰⁴, um análogo da insulina monomérica recombinante, é idêntica à insulina humana, exceto pela transposição de prolina e lisina nas posições 28 e 29 na região C-terminal da cadeia B. ¹⁰⁶

A farmacocinética da Humalog[®] descrita na bula profissional informa que: sua absorção é mais rápida que a absorção da insulina humana regular; sua biodisponibilidade varia entre 55% à 77%; seu metabolismo em humanos não é descrito, a bula aponta que em animais o metabolismo da insulina lispro é idêntico a da insulina humana regular; em relação a eliminação, a insulina lispro administrada por via subcutânea, possui uma meia-vida breve (1h), comparada à insulina humana regular (1,5h). Já por via IV, a insulina lispro e a insulina humana regular mostraram eliminação dose-dependente iguais, com valor de $t_{1/2}$ de 51 e 55 minutos. ¹⁰⁴

Em relação ao uso em pacientes com insuficiência renal a bula relata maior risco de hipoglicemia e menciona que em alguns estudos com insulina humana, um aumento nos níveis circulantes de insulina foi observado, logo se faz necessário um monitoramento cuidadoso da glicose e que ajustes na dose da insulina, inclusive a lispro, podem ser necessários em pacientes com disfunção renal. ¹⁰⁴

A fabricante aponta ainda uma vantagem em relação ao uso da insulina lispro em relação insulina regular: como possui uma absorção mais rápida, o início da atividade também é mais rápido, por volta de 15min após administração, logo sua administração pode ser feita mais próxima do momento da refeição e por vezes até posteriormente a alimentação. Tanto sua absorção, tempo de ação e eliminação mais rápidos são mantidos em pacientes com IR. ¹⁰⁴

Linnebjerg *et al* (2016) estudaram a farmacocinética da insulina lispro em pacientes com diversos graus de IR e observação que apesar de uma redução na $C_{máx}$ de acordo com a gravidade crescente da IR a AUC do medicamento não foi alterada. A meia vida de eliminação foi geralmente mais alta nos pacientes com IR em

relação aos pacientes do grupo controle. A AUC foi menor em pacientes com ESRD, provavelmente com conta da eliminação pela diálise. Os principais EA foram hipoglicemia e dor de cabeça. Em conclusão afirmam que o comprometimento renal não alterou significativamente o perfil farmacocinético, de segurança ou tolerabilidade da lispro.¹⁰⁵

Aisenpreis *et al* (1999) também estudaram a farmacocinética e a farmacodinâmica da lispro (LP) em comparação a insulina humana regular (HR) em pacientes com IR e relatam que: a insuficiência renal crônica aumenta consideravelmente a meia-vida da insulina devido à degradação restrita da insulina pelos rins. Em estágios mais avançados de insuficiência renal, esse efeito é antagonizado pela resistência à insulina causada por inibidores circulantes da captação de glicose. Como resultado desses efeitos antagônicos, não é possível prever as necessidades de insulina de pacientes diabéticos com insuficiência renal. Seu estudo conduzido com 8 pacientes demonstrou que a absorção da LP foi mais rápida em relação a HR com $C_{máx}$ alcançado em 30 min vs 51 min, respectivamente. A $C_{máx}$ foi maior com LP e o tempo para retorno ao valor basal mais rápido. Os níveis de glicose diminuíram em 20min após administração de LP enquanto houve um aumento da glicemia mesmo após 40min da administração da HR. Os autores concluem relatando que o perfil farmacocinético da lispro pode não só facilitar a correção da hiperglicemia, mas também diminuir o risco de episódios tardios de hipoglicemia, que são de particular relevância clínica em pacientes diabéticos com IR, além de oferecer a vantagem da injeção imediata antes das refeições, que é importante para a satisfação do tratamento e pode melhorar a qualidade de vida.¹⁰⁶

4.2.1.3.3 Insulina Glargina

Esta insulina assim como as demais insulinas análogas, é sintetizada pela técnica do DNA recombinante, sua produção é realizada através de um microrganismo produtor a *Echerichia coli*. Por se tratar de um análogo de longa duração sua síntese possui algumas peculiaridades para que apresente um tempo de liberação mais prolongado.¹⁰⁷

O medicamento referência é o Lantus® produzido pela Sanofi Medley Farmacêutica Ltda. Lantus® é uma insulina humana análoga projetada para ser pouco solúvel em meio neutro. Considerando pH 4, há total solubilidade. Depois da administração subcutânea, acontece a neutralização do medicamento, o que leva ao

aparecimento de micro precipitados que liberam constantemente insulina glargina em quantidade reduzida, conduzindo a uma cinética estável, sem pico e de longa duração, em que a aplicação uma vez ao dia é suficiente. ¹⁰⁷

As características farmacocinéticas apontam uma absorção lenta e uniforme, sem produção de picos de insulina quando comparada com a insulina humana NPH. O perfil concentração/tempo é uniforme e possui amplo tempo de ação (1,5-22,5h) comparado com a insulina NPH (2,5-10 h). Seu metabolismo gera dois metabólitos ativos, M1(21A-gly-insulina) e M2(21A-gly-des-30B-Thr-insulina). A afinidade da insulina e de seus metabólitos pelo receptor de insulina é comparável a afinidade da insulina humana, porém a afinidade a insulina glargina pelo receptor IGF-1 é de 5 a 8 vezes maior que a insulina humana, mas os metabólitos M1 e M2 possuem afinidade comparar da insulina humana. ¹⁰⁷

Para pacientes com insuficiência renal a fabricante afirma que “as necessidades de insulina podem ser menores devido ao metabolismo reduzido”. ¹⁰⁷

Lakhani *et al* (2018) faz uma afirmação completamente contrária as indicações de uso de insulina. Em seu estudo observacional com 180 pacientes relatam que apesar da indicação de utilização de doses mais baixas em pacientes com IR (eTFG < 60 mL/min/1,73m²) feita pela Endocrine Society, eles descobriram que os pacientes com insuficiência renal exigiam uma dose de insulina mais alta em comparação com aqueles sem insuficiência renal devido a maior resistência à insulina que é conhecida para estes pacientes. Também relatam que o fator principal para determinar a dose de insulina é a HbA1c. Pacientes com HbA1c > 8,0% têm uma necessidade média basal de insulina maior do que aqueles com HbA1c < 8,0%. ¹⁰⁸

Em um estudo comparativo entre insulina glargina e insulina NPH em pacientes com DRC estágios 3 e 4 Betônico *et al.* (2019) analisaram a diferença nos níveis de HbA1c e no número de eventos hipoglicêmicos. Com 34 pacientes e 24 semanas de estudo, observaram que houve uma redução de 8,86% para 7,95% no tratamento com glargina, enquanto um aumento de 8,21% a 8,44% ocorreu na terapia com NPH. Nenhuma diferença significativa ocorreu em relação aos eventos hipoglicêmicos diurnos entre os dois tratamentos, em relação a hipoglicemia noturna os relatos foram menores com insulina glargina. Níveis na eTFG, creatinina sérica, nitrogênio ureico sanguíneo, cálcio, paratormônio, lipídios plasmáticos e hemograma, também não alcançaram diferença estatística entre as terapias. Em conclusão afirmam que o

tratamento com insulina glargina pode ser eficaz em pacientes com diminuição da função renal de acordo com seus achados.¹⁰⁹

O tratamento em pacientes com DRC exige certos cuidados para que não se acelere a progressão da doença renal com a utilização de medicamentos. Afsar (2013) estudou a ação das insulinas glargina e detemir na excreção de sódio, albumina e outras proteínas na urina, já que esses elementos foram associados a progressão da DRC. Porém, seu estudo não encontrou diferenças entre a insulina detemir e insulina glargina em relação a excreção de sódio, albumina e de proteínas em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 e DRC. Além disso, nenhuma diferença no apetite ou eventos de hipoglicemia foram relatados em seus 47 pacientes no estudo.¹¹⁰

Chang *et al.* (2017) avaliaram a preservação da função renal com insulina glargina, insulina detemir e pioglitazona. Com 305 pacientes em sua coorte durante um estudo de 3,5 anos relatam que não houve diferença significativa entre os grupos nos valores da pressão arterial, mas houve diferenças significativas em relação as frações lipídicas. A função renal também foi avaliada e os grupos de insulina apresentaram um maior declínio da função renal em relação ao grupo pioglitazona, a porcentagem de progressão do estágio de DRC nos grupos pioglitazona, detemir e glargina foi de 14,0, 26,4 e 23,4% ($p < 0,001$) respectivamente. Para concluir relatam que seu estudo mostrou que a pioglitazona pode fornecer benefícios adicionais em termos de preservação da função renal em comparação com a insulina basal.¹¹¹

Outro estudo de comparando insulina glargina e insulina detemir foi realizado para avaliar a variabilidade da glicose em pacientes com diabetes mellitus e insuficiência renal. Savu *et al.* (2016) fizeram as seguintes descobertas: (a) variabilidade glicêmica noturna intradiária (para níveis de glicose no sangue) durante um período de 5 dias de monitoramento contínuo da glicose é significativamente reduzido pela insulina detemir em relação a insulina glargina; (b) a variabilidade no controle glicêmico crônico (monitorado via HbA1c) é significativamente menor com insulina detemir do que com insulina glargina; (c) os eventos hipoglicêmicos noturnos foram reduzidos em número e duração no subgrupo de pacientes tratados com insulina detemir do que com insulina glargina. Em conclusão sugerem que a insulina detemir possui uma menor variabilidade farmacológica em pacientes com IR em relação a insulina glargina.¹¹²

Baldwin *et al.* em 2012 estudou a eficácia da insulina glargina com uma dose padrão de 0,5U/Kg/dia em relação a uma dose reduzida de 0,25 U/Kg/dia em 114

pacientes com uma média de eTFG $29,9 \pm 9,0$ mL/min/1,73m² foram incluídos no estudos. Relatam que houve diferença significativa no controle glicêmico entre os grupos, assim como os relatos de eventos hipoglicêmicos. Demonstram que pacientes com diabetes e IR podem obter controle da glicemia sem maiores reações adversas com doses mais reduzidas de insulina. ¹¹³

Tuttle *et al.* (2018) realizou um estudo comparativo entre a dulaglutida e a insulina glargina em pacientes com IR e diabetes mellitus tipo 2. Com 577 pacientes o estudo teve duração de 52 semanas e os pacientes foram subdivididos de acordo com a categoria de IR. Houve redução de Hb1Ac em todos os grupos, deglutida e glargina, em todas as faixas de IR. A glicose de jejum aumentou com dulaglutida e diminui com a insulina após 26 semanas de tratamento. A eTFG reduziu com a insulina glargina e a diminuição da UACR foram significativamente maiores com a dulaglutida. Eventos adversos graves não diferiu entre os grupos e a taxa eventos hipoglicêmicos apesar de maior no grupo insulina, não diferiu entre os grupos de IR. ¹¹⁴

Apesar de não existirem muitos estudos sobre a farmacocinética dos vários tipos de insulina em pacientes com insuficiência renal para se ter uma certeza se seu mecanismo de ação, ou suas propriedades de metabolismo e eliminação estão ou não alteradas nesses pacientes e apesar de as diretrizes disponíveis não darem um parecer concreto sobre o ajuste posológico para seu uso seguro nesta população, parece que os autores citados nos trabalhos apresentados acima, parecem concordar em quatro aspectos: (I) a insulina necessita de ajuste na dosagem; (II) os análogos de insulina de ação rápida são preferíveis a insulina regular e as insulinas de ação prolongada são preferíveis a insulina NPH; (III) o monitoramento da função renal deve ser feito antes e após o início da terapia com insulina, porem o ajuste na dosagem da insulina deve ser realizado de acordo com o monitoramento da glicemia do paciente e (IV) a terapia deve ser conduzida de forma individualizada.

4.2.1.4 Inibidores de dipeptidil peptidase-4

A dipeptidil peptidase-4 (DPP-4) pertence a um grupo de enzimas presentes no sistema circulatório e na superfície de diferentes tecidos, especialmente células do epitélio e do endotélio. Sua função está associada à clivagem de cadeias peptídicas, especificamente nas regiões que possuem alanina ou prolina como segundo resíduo de aminoácido a partir da extremidade N-terminal. ⁶⁵ Os inibidores DPP-4 ou gliptinas, inibem a DPP-4, uma enzima que desativa as incretinas (hormônios), incluindo o

peptídeo insulínico dependente de glicose (GIP) e o peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1). A inibição dessa enzima prolonga a meia-vida dessas incretinas, prolongando suas ações biológicas, que incluem a estimulação da secreção endógena de insulina e diminuição da secreção pós-prandial de glucagon dependente de glicose.⁷⁷

He (2012) indica que a abordagem de aumentar os níveis de GLP-1 endógeno através de inibição da atividade da DPP-4 tem várias vantagens sobre o uso de agentes antidiabéticos convencionais, que estimulam a secreção de insulina independentemente dos níveis de glicose. Como a ação de GLP-1 é dependente de glicose, o risco de hipoglicemia associada aos inibidores da DPP-4 é menor, se comparado as sulfonilureias ou as glinidas. Os inibidores DPP-4 apresentam ainda uma vantagem posológica em relação aos análogos de GLP-1, pelo fato de serem administrados por via oral e não por via subcutânea.¹¹⁵

São quatro os inibidores DPP-4 aprovados pela FDA: sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina e linagliptina. Estes diferem entre si em termos de meia-vida, exposição sistêmica, biodisponibilidade, ligação às proteínas, metabolismo, presença de metabólitos ativos e vias de excreção, essas diferenças são importantes quando levamos em consideração seu uso em pacientes com insuficiência renal.¹¹⁶

A sitagliptina é eliminada principalmente pelos rins. Em indivíduos com função renal normal e saudáveis, 75 a 80% do fármaco é excretada inalterada na urina, por meio de secreção ativa e filtração glomerular. A saxagliptina possui meia-vida curta, mas seu metabolismo produz um metabólito ativo (5-hidroxi-saxagliptina) que mantém 50% do poder hipoglicêmico do medicamento primário, além de que por volta de 75% da dose administrada é eliminada por via renal. O terceiro medicamento a linagliptina é o único inibidor da DPP-4 que não necessita de ajuste posológico frente a diminuição da função renal, uma vez que seu metabolismo gera metabólitos inativos e sua eliminação (85% da dose) ocorre pelo sistema entero-hepático com excreção fecal, apenas 5% da dose é por excretada pelos rins.⁹⁰ A vildagliptina será apresentada de forma mais detalhada a seguir.

Segundo Russo *et al.* (2013) todos os inibidores da DPP-4 podem ser usados na DRC leve ($eTFG > 50 \text{ mL/min/1.73m}^2$), sem necessidade de ajuste de dose. No entanto, para $eTFG < 50 \text{ mL / min / 1,73 m}^2$, uma redução da dose é necessária para todos os inibidores DPP-4, com exceção da linagliptina.¹¹⁶ A Tabela 4 apresenta, para

sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina e linagliptina, qual nível de excreção renal e quais as doses recomendadas de acordo com o valor de eTFG.

Tabela 4 – Posologia de fármacos da classe dos inibidores da dipeptidil peptidase-4, em indivíduos com diabetes mellitus tipo 2 e insuficiência renal crônica.

	Excreção renal	eTFG > 60 mL/min/ 1,73m ²	eTFG > 30-59 mL/min/ 1,73m ²	eTFG < 30 mL/min/ 1,73m ²	Diálise
Sitagliptina	Predominante	100 mg	50 mg	25 mg	25 mg
Vildagliptina	Intermediário	100 mg	50 mg	50 mg	50 mg cautela
Saxagliptina	Predominante	5 mg	2,5 mg	2,5 mg, cautela	2,5 mg, cautela
Linagliptina	Baixo	5 mg	5 mg	5 mg	(...)

(...) - Desconhecido.

Fonte: Russo E, Penno G, Del Prato S. Managing diabetic patients with moderate or severe renal impairment using DPP-4 inhibitors: focus on vildagliptin. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2013, 6:161-70.

4.2.1.4.1 Vildagliptina

O medicamento de referência da vildagliptina é o Galvus® produzido pela farmacêutica Novartis, na apresentação comprimido de 50 mg.

A vildagliptina atua como um inibidor seletivo da DPP-4, promove uma inibição rápida e completa da enzima, o que causa uma elevação na concentração endógena dos hormônios incretinas, tanto no jejum quanto no pós-prandial. Ahrén *et al.* (2011) descreveu o mecanismo de ação da vildagliptina, onde ela liga-se covalentemente ao sítio catalítico da DPP-4, provocando inibição enzimática prolongada e aumentando os níveis de GLP-1 intactos, tanto após a ingestão das refeições quanto em jejum.¹¹⁷

Farmacocinética: sua absorção é rápida, com pico de concentração plasmática por volta de 1,75 horas; a ligação a proteínas plasmáticas é baixa, por volta de 9,3%; seu metabolismo não é realizado pela família do citocromo p450, seu principal metabolito é o LAY151, farmacologicamente inativo; depois de ser administrado oralmente, mais ou menos 85 por cento da dose é eliminada através da urina, e o restante nas fezes. A eliminação renal da vildagliptina não metabolizada equivale a 23 por cento da dose.¹¹⁸

De acordo com a bula do fabricante, em pacientes com IR branda, o ajuste não é necessário. Em casos moderados, graves ou em fase terminal, a indicação é de 50 mg/dia. No entanto, a mesma afirma que há limitação de conhecimento do uso em situações de doença renal em fase terminal (ESRD) em hemodiálise, assim, o medicamento inspira cuidados ao ser administrado nestes casos.¹¹⁸

A busca por artigos científicos que comprovem a eficácia e a segurança da vildagliptina em pacientes com insuficiência renal, levou a um total de 9 artigos, dentre eles alguns apresentavam dados de ensaios clínicos, enquanto a maioria da literatura disponível apenas apresentava uma revisão destes poucos ensaios clínicos.

Kothny *et al.* (2015) conduziu um ensaio clínico com pacientes com diabetes mellitus tipo 2 e insuficiência renal grave (eTFG < 30 mL/min/1.73m²) para avaliar a segurança e a tolerabilidade da vildagliptina e da sitagliptina nesta população. Os participantes eram 117 pacientes com uma eTFG média de 19,7 mL/min/1,73m², HbA1c média de 7,5% e glicemia de jejum de 8,1 mmol/L. A dose de vildagliptina utilizada foi de 50mg/dia e o tempo de estudo foi de 24 semanas. Os resultados apresentados são: redução na HbA1c de $-0,54\% \pm 0,12\%$, redução na glicemia de jejum de $0,47 \pm 0,37$ mmol/L, incidência de hipoglicemia baixa (16%) levando-se em consideração a população vulnerável e o uso concomitante de insulina. Não foi observado piora do quadro de função renal. A eficácia do medicamento em pacientes com insuficiência renal grave foi semelhante a observada com vildagliptina 50 mg duas vezes ao dia em pacientes com função renal preservada. Em conclusão afirma que vildagliptina 50 mg uma vez ao dia têm eficácia e é seguro em pacientes com IR grave e apoia o uso de inibidores da DPP-4 em pacientes com IR grave.¹¹⁹

Lukashevich *et al.* (2011) também realizou um estudo clínico de 24 semanas com pacientes diabéticos e com insuficiência renal moderada a grave para avaliar tolerabilidade, segurança e eficácia da vildagliptina adicionada à terapia atual dos pacientes. O total de participantes da pesquisa foi de 525 pessoas. Para o grupo IR moderada (eTFG 30-50 mL/min/1,73m²) a vildagliptina causou redução de HbA1c foi de $-0,7 \pm 0,1\%$ de uma linha de base média de 7,9% e 30,2% atingiram a meta de A1C <7%, no entanto esta última não obteve diferença estatisticamente significativa com o placebo. A terapia de regaste glicêmico foi administrada a 5% dos pacientes que receberam vildagliptina e 10% dos pacientes que receberam placebo. Em pacientes com IR grave (eTFG < 30 mL/min/1,73m²) a vildagliptina provocou uma redução em HbA1c de $-0,9 \pm 0,2\%$ de uma linha de base de 7,7% e mais pacientes

com vildagliptina (48,3%) em relação ao placebo (25%) atingiram o alvo de <7%; a terapia de resgate foi administrada a 1% dos pacientes que receberam vildagliptina e 3% dos pacientes que receberam placebo. Menor incidência de EA foi observado nos grupos vildagliptina: IR moderado (67,5 vs. 72,9%) e grave (72,6 vs. 74,2%). Não foram observadas alterações significativas na função renal ao longo das 24 semanas. Em suas conclusões afirma que: (a) a exposição à vildagliptina é aumentada em aproximadamente duas vezes em pacientes com IR grave, refletindo um aumento no $T_{1/2}$, logo espera-se que uma dose única de 50 mg mantenha o bloqueio DPP-4 de 24 horas; (b) o risco de hipoglicemia grave que requer ajuda de terceiros foi baixo e semelhante ao do placebo em ambos os pacientes com IR moderado e grave, e (c) o tratamento com vildagliptina é bem tolerado e eficaz em pacientes com DM2 e insuficiência renal moderada ou grave. ¹²⁰

Kothny *et al.* em 2012 publicou um artigo de um estudo clínico de extensão do estudo de Lukashevich *et al.* (2011), este último acompanhou os pacientes por 24 semanas, já Kothny estendeu o acompanhamento para 52 semanas com quase todos os mesmos pacientes. Um total de 369 pacientes foram escolhidos para o estudo. Os autores relatam que a eficácia foi mantida ao longo de 52 semanas de tratamento em ambos os grupos de vildagliptina. Em pacientes com IR moderado, HbA1c diminuiu $0,6 \pm 0,1\%$ da linha de base e em pacientes com IR grave, HbA1c diminuiu em $0,8 \pm 0,2\%$ da linha de base de 7,7%. Em pacientes com IR grave, 53% dos que receberam vildagliptina alcançaram o *endpoint* HbA1c < 7,0% vs. 17% dos pacientes que receberam placebo, para pacientes com IR moderada a diferença não foi estatisticamente significativa. Em relação a glicemia de jejum, a diferença em relação ao placebo alcançou significância estatística também apenas em pacientes com IR grave. A eTFG diminuiu ligeiramente e de forma semelhante ao longo do estudo de 1 ano em cada grupo de tratamento. Em conclusão a eficácia robusta da vildagliptina foi mantida ao longo de 52 semanas e o tratamento se manteve estável em pacientes com insuficiência renal moderada a grave. ¹²¹

Lukashevich *et al.* em 2013 escreveu um sub estudo onde demonstra eficácia da vildagliptina em combinação com insulina em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 e insuficiência renal grave. De todos os participantes do estudo acima com IR grave (221), 178 estavam recebendo terapia a base de insulina no início do tratamento. eTFG média de aproximadamente 21mL/min/1,73m². Neste grupo de pacientes a vildagliptina reduziu HbA1c em $-0,9\% \pm 0,4\%$, enquanto no grupo de placebo foi

-0,3% ± 0,4%. Em relação a HbA1c <7,0% a meta atingida no grupo de vildagliptina (33/73 pacientes, 45,2%) foi o dobro do grupo de placebo (13/57 pacientes, 22,8%). O perfil de hipoglicemia foi estatisticamente semelhante entre os grupos 19,0% apresentaram um total de 36 eventos hipoglicêmicos e grupo de placebo, 14,1% apresentaram um total de 36 eventos hipoglicêmicos. Não houve alteração da função renal em nenhum grupo. Em conclusão confirma que a vildagliptina é uma opção terapêutica adequada para pacientes com função renal em declínio e diabetes mellitus tipo 2 avançado que requerem tratamento com insulina, apresentando boa tolerabilidade sem aumentar o risco de hipoglicemia, já que o medicamento parece aumentar a resposta contra regulatória à hipoglicemia incipiente em pacientes insulino-dependentes com diabetes mellitus tipo 2. ¹²²

Strain *et al.* (2013) conduziu um estudo clínico acerca das metas de tratamento individualizadas para pacientes idosos com diabetes mellitus tipo 2 usando vildagliptina terapia adjuvante ou isolada (INTERVAL). A grande maioria dos pacientes idosos apresentava uma IR leve a moderada. A vildagliptina manteve de forma consistente a HbA1c em um nível mais baixo do que o placebo e resultou em uma alteração de -0,9% a partir de uma linha de base de 7,9%, com uma diferença estatisticamente significativa em comparação com o placebo de -0,6%. O número de pacientes com um ou mais AE no grupo da vildagliptina (66 [47,5%]) foi semelhante ao do grupo do placebo (63 [45,3%]). Em conclusão os autores apoiam a utilização da vildagliptina na população idosa assim como em pacientes com IR. ¹²³

He (2012) em um artigo sobre a farmacocinética clínica e farmacodinâmica da vildagliptina relata um aumento na C_{máx} e uma redução na depuração renal de vildagliptina de acordo com a redução da função renal, mas que a exposição total (AUC) à vildagliptina não mostra uma correlação clara com a gravidade da insuficiência renal, assim como também não altera significativamente o t_{1/2}. O autor explica que o aumento da exposição à vildagliptina pode ser explicado por uma diminuição da capacidade hidrolítica do rim, uma vez que a hidrólise representa a principal via de eliminação da vildagliptina. Em conclusão afirma que o aumento aproximado de 2 vezes na exposição sugere que a dose de vildagliptina para pacientes com insuficiência renal moderada e grave deve ser reduzida para metade da dose diária para pacientes com função renal normal. ¹¹⁵

Trevisan (2017) faz uma revisão bibliográfica sobre o papel da vildagliptina na terapia de pacientes diabéticos tipo 2 com disfunção renal. Apresenta diversos

estudos científicos dentre eles os de Lukashevich, de Schweizer, o estudo INTERVAL e o estudo GALIANT e outros. No final ressalta que esses grandes estudos de intervenção em pacientes com DM2 com insuficiência renal moderada ou grave apoiam o uso eficaz e seguro da vildagliptina nesta população de pacientes vulneráveis e que todos inibidores DPP-4 podem ser usados em pacientes com DRC com ajustes de dose apropriados. ¹²⁴

Penno *et al.* (2016) também realiza uma revisão sobre a inibição da dipeptidil peptidase-4 na doença renal crônica e potencial para proteção contra lesão renal relacionada ao diabetes mellitus e afirma que a vildagliptina pode ser usada na posologia padrão (50 mg duas vezes ao dia) em pacientes com insuficiência renal leve ($\text{CrCl} \geq 50 \text{ mL/min}$), enquanto metade da dose usual (50 mg uma vez ao dia) é recomendada em pacientes com IR moderada a grave ($\text{CrCl} < 50 \text{ mL/min}$) e aqueles com ESRD. ¹²⁵

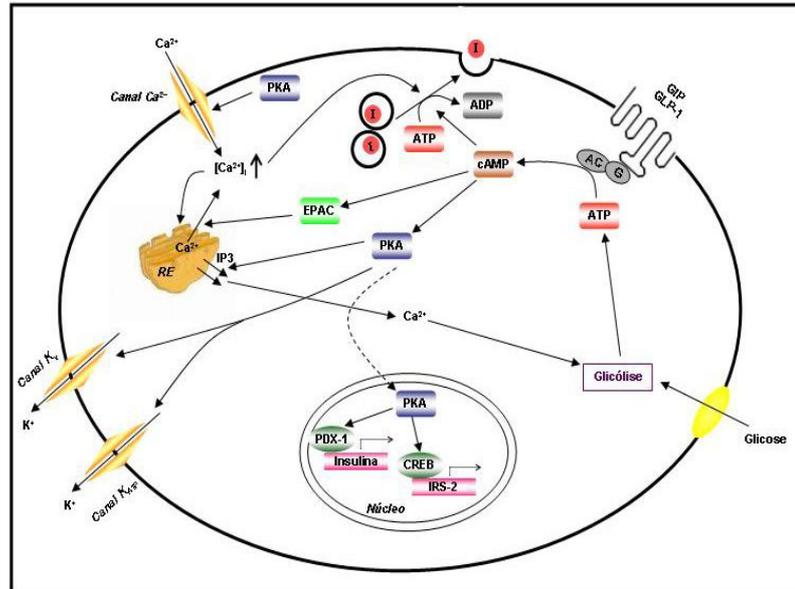
Russo *et al.* (2013) e Avogaro *et al.* (2015) chegam a uma mesma conclusão em seus estudos de revisão e apontam que os dados disponíveis na literatura sugerem que a vildagliptina oferece oportunidades novas, seguras e promissoras para assegurar controle glicêmico satisfatório em pacientes com DM2 com função renal prejudicada, considerando o ajuste de dose adequado para estes pacientes. ^{116, 126}

4.2.1.5 Análogos do peptídeo semelhante ao glucagon 1 (GLP-1)

4.2.1.5.1 Mecanismo de ação do GLP-1

O peptídeo semelhante ao glucagon (GLP) liga-se ao seu receptor nas células beta pancreáticas e desencadeia diferentes vias de sinalização: (i) o receptor de GLP-1 tem acoplado a si a proteína G. A ligação de GLP-1 no receptor resulta na ativação da proteína G e da adenilato ciclase (AC), que gera AMP cíclico (cAMP), responsável por estimular a proteína quinase A (PKA) importante para a padronização da secreção de insulina. (ii) há uma via de sinalização independente de PKA, mas dependente do estímulo de proteínas de troca diretamente associadas à cAMP (EPAC). As EPAC ativam enzimas que fosforilam polipeptídeos da família Ras. (iii) vias Ca^{2+} /calmodulina, possivelmente relacionadas com o incitamento da secreção de insulina. ¹²⁷ Essas vias de sinalização são demonstradas na Figura 6.

Figura 6 – Transdução do sinal das incretinas após ligação aos receptores presentes nas células β do pâncreas.



AC: adenilato ciclase; **ADP:** adenosina difosfato; **ATP:** adenosina trifosfato; **cAMP:** adenosina monofosfato cíclica; **CREB:** proteína elemento-ligante responsiva a cAMP; **EPAC:** proteína de troca ativada por cAMP; **G:** proteína G; **GIP:** polipeptídeo inibitório gástrico; **GLP:** peptídeo tipo glucagon; **I:** insulina; **IP:** fosfatidil inositol; **IRS:** substrato do receptor de insulina; **PDX:** fator promotor de insulina; **PKA:** proteína quinase dependente de cAMP; **RE:** retículo endoplasmático.

Fonte: BRITO *et al.*, 2014. ¹²⁷

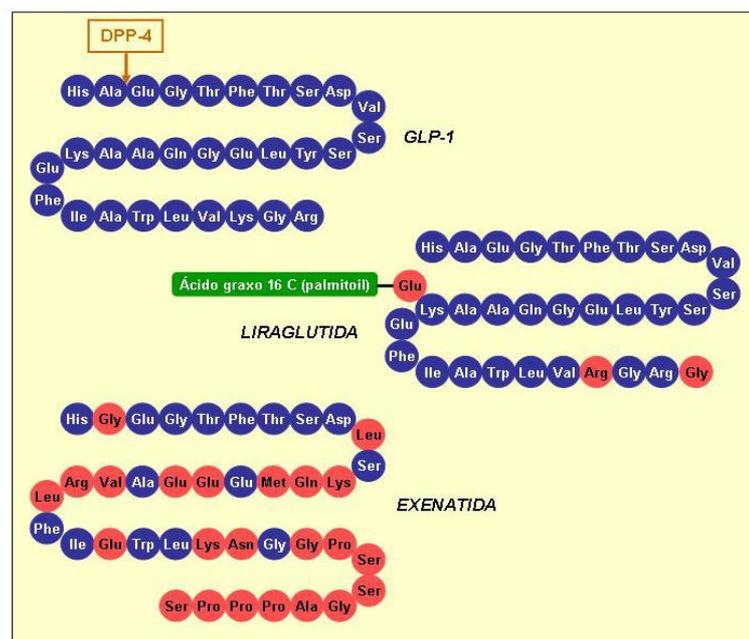
Quando GKP-1 promove ativação das vias dependentes de PKA e EPAC nas células beta do pâncreas, ocorre alteração na função de canais iônicos, mudanças nas concentrações intracelulares de cálcio, e estímulo à liberação dos grânulos de insulina. A ativação de do receptor GLP-1R também estabiliza a transcrição de insulina por meio da ligação de polipirimidinas (PTB) em locais ricos em uracila do RNA mensageiro que codifica insulina. ¹²⁷

4.2.1.5.2 Análogos de GLP-1

As terapias baseadas nas incretinas são baseadas no hormônio incretina derivado do intestino, o GLP-1. Este é produzido por células L intestinais durante a ingestão de alimentos, e regula a homeostase da glicose ao influenciar o trabalho das ilhotas pancreáticas, estimulando a secreção de insulina dependente da glicose,

também promove supressão na secreção de glucagon. No entanto, o GLP-1 nativo é rapidamente metabolizado pela serina protease dipeptidil peptidase 4 (DPP-4) ¹²⁸. Os agonistas do receptor de GLP-1 têm estrutura semelhante ao GLP-1 nativo, porém são mais resistentes ao metabolismo por DPP-4.⁵¹ As mudanças estruturais realizadas no GLP-1 nativo para a formulação dos medicamentos liraglutida e exenatida são mostradas na Figura 7.

Figura 7 -Estrutura química da GLP-1 nativa e as mudanças estruturais para formação da exenatida e liraglutida.



Fonte: BRITO *et al.*, 2014. ¹²⁷

O receptor de GLP-1 foi identificado em muitos tecidos, tais como pâncreas, coração, vasos sanguíneos, rins, sistema gastrointestinal e sistema nervoso central. Suas ações nestes órgãos podem levar a efeitos benéficos, mas podem levar também a alguns efeitos adversos como: aceleração da frequência cardíaca, insuficiência cardíaca, casos esporádicos de insuficiência renal aguda e pancreatite aguda. No entanto, a relação causa/efeito ainda não foi comprovada, assim como uma possível ação renoprotetora desta classe, já evidenciada em ratos, também não foi comprovada em humanos, mas é promissora. ¹²⁸

Dois agonistas do receptor de GLP-1 estão acessíveis na UE: exenatida (esquema posológico de duas vezes ao dia e uma vez por semana) e liraglutida (esquema posológico de uma vez ao dia). Um terceiro medicamento, o lixisenatida, foi

recentemente aprovado pela Agência Europeia de Medicamentos. O exenatida e o lixisenatida são eliminados principalmente por filtração glomerular e subsequente degradação proteolítica nos túbulos e, portanto, são inadequados para pacientes com IR em estágios avançados. A liraglutida, por outro lado, liga-se extensamente às proteínas plasmáticas (> 98%) e é metabolizado da mesma forma que as proteínas grandes, sem que um órgão específico tenha sido identificado como o principal local de eliminação.¹²⁹

4.2.1.5.2.1 Liraglutida

O medicamento referência é o Victoza[®], da Novo Nordisk Farmacêutica Do Brasil Ltda. Possui a apresentação de solução injetável com 6,0 mg/mL de liraglutida.

A liraglutida é um análogo de GLP-1 com 97% de homologia sequencial ao GLP-1 humano e seu modo de ação é semelhante ao GLP endógeno. A liraglutida estimula a liberação de insulina apenas na presença de glicose e melhora a função das células beta do pâncreas, também reduz a secreção indevidamente alta de glucagon, de forma glicose-dependente. O mecanismo de redução da glicemia também envolve um pequeno prolongamento do esvaziamento gástrico.¹³⁰

Além de ser utilizada no tratamento do diabetes mellitus tipo 2, seu uso clínico também é indicado para o tratamento da obesidade. O peso corporal é reduzido devido à redução do consumo calórico afetando os quatro principais componentes do apetite (plenitude, saciedade, fome e consumo prospectivo de alimento) aumentando a sensação de saciedade, reduzindo a sensação de fome e conseqüentemente a ingestão alimentar.¹³⁰

A absorção do medicamento é lenta e sua biodisponibilidade absoluta é de aproximadamente 55%. A interação com proteínas plasmáticas é alta (>98%) e depuração média depois da aplicação subcutânea de dose única é de aproximadamente 1,2 L/h, com valor de $t_{1/2}$ de eliminação de aproximadamente 13h.¹³⁰ Evidências apontam que seu metabolismo segue uma via semelhante ao GLP-1 nativo (entretanto de forma mais lenta), com clivagem por DPP-4 e NEP em vários metabolitos.¹³¹ Malm-Erjefält (2010) realizou um estudo com liraglutida marcada radioativamente, e observou que não houve nenhuma molécula de liraglutida intacta excretada na urina ou nas fezes, e houve detecção de níveis baixos de metabolitos no plasma, indicando que o fármaco é completamente degradado. Como a liraglutida

é um peptídeo com um ácido graxo ligado, ele tem o pré-requisito estrutural para degradação em peptídeos, aminoácidos e fragmentos de ácidos graxos. ¹³²

Os análogos de GLP-1 pertencem a um grupo de medicamentos recentemente disponíveis no mercado para o tratamento do diabetes mellitus. O registro da liraglutida na Anvisa data de 2010. Logo seu uso e os trabalhos de pesquisa em pacientes com IR ou DRC ainda são limitados. A maioria dos trabalhos parece concordar com seu uso naqueles com IR entre leve e moderada, devido a seu metabolismo e excreção não estarem dependentes da função renal, porém em casos graves e em doença renal em estágio terminal seu uso ainda é controverso.

A bula profissional do medicamento disponível no site da Anvisa relata uma queda na exposição a liraglutida com a redução da função renal, contudo afirma que a insuficiência renal não teve efeito clinicamente relevante na farmacocinética da liraglutida e para aqueles com disfunção renal leve, moderada ou grave não é necessário ajuste posológico, apenas pacientes em estágio terminal são contraindicados para o uso pois não há experiência terapêutica com estes pacientes. ¹³⁰

Na busca por trabalho, estudos e revisões científicas sobre o uso do medicamento em indivíduos com função renal prejudicada, foram encontrados sete artigos que discutem sobre a segurança e a eficácia nesta população. Os estudos serão relatados a seguir.

Jacobsen *et al* (2016) realizaram uma revisão sobre a farmacocinética e a farmacodinâmica da liraglutida no diabetes mellitus tipo 2 e descreve três estudos mais relevantes. Um estudo que demonstra uma redução na exposição com a redução da função renal, mas que não demonstrou uma tendência clara na relação função renal prejudicada e exposição ao medicamento. E outros dois estudos sobre a segurança e a eficácia da liraglutida onde um demonstra bons resultados em pacientes com diversos graus de insuficiência renal e outro que apresenta uma contraindicação para pacientes em estágio terminal. Conclui que seu uso não é recomendado em casos graves e para doença renal em estágio terminal. ¹³¹

Zobel *et al*. (2019), em um estudo com pacientes com insuficiência renal moderada (eTFG 30-59 mL/min/1,73m²), avaliaram os efeitos da liraglutida na HbA1c, peso corporal, pressão arterial sistólica (PAS), colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL), razão albumina/creatinina na urina (UACR) e na taxa de filtração glomerular estimada (eTFG) antes e após 26 semanas de tratamento com liraglutida ou placebo. Resultados são apresentados para “bons respondedores” e “baixos

respondedores”. Bons respondedores demonstram redução na HbA1c (>1,7%) e redução no peso corporal de aproximadamente 4,6kg, reduções que foram significativamente diferentes em relação aos baixos respondedores. Reduções da PAS, do LDL, da UACR e aumento da eTFG não apresentaram diferença significativa entre os diferentes tipos de respondedores. Em conclusão afirma que o tratamento com liraglutida tem efeitos que alteram favoravelmente o risco cardiovascular e renal e que a resposta ao tratamento com liraglutida é amplamente individual, logo é altamente recomendada que seja feita de forma individualizada. ¹³³

Idorn *et al.* (2015) estudou a segurança e a eficácia da liraglutida em pacientes com DM2 e DRC em estágio terminal e descobre 4 aspectos importantes sobre o uso da liraglutida nesta população: “1) a concentração de liraglutida corrigida pela dose estava significativamente aumentada em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 e ESRD ao longo de 12 semanas de tratamento com liraglutida em comparação com pacientes com diabetes mellitus tipo 2 e função renal normal, 2) o acúmulo progressivo de liraglutida não ocorreu em pacientes com ESRD durante o tratamento, 3) o tratamento com liraglutida permitiu redução significativa nas doses basais de insulina em pacientes tratados com insulina com diabetes mellitus tipo 2 e ESRD sem causar deterioração do controle glicêmico, e 4) pacientes com ESRD pareciam mais propensos aos efeitos colaterais gastrointestinais da liraglutida do que pacientes com diabetes mellitus tipo 2 com função renal normal”. Conclui seu estudo relatando que a degradação/eliminação da liraglutida é significativamente prejudicada em pacientes com DRT dependente de diálise, mas que não foi observado acúmulo progressivo no grupo com ESRD durante o tratamento sugerindo que o tratamento contínuo com liraglutida é aplicável em pacientes com DM2 e ESRD, embora estudos em maior escala sejam necessários para confirmar a hipótese. Aconselha ainda que a redução da dose pode ser benéfica para reduzir náusea e vômitos que eram frequentes em pacientes com ESRD. ¹²⁹

Davies *et al.* (2015) conduziram um estudo clínico randomizado afim de avaliar a eficácia e segurança da liraglutida versus placebo como complemento da terapia para redução da glicose em pacientes com DM2 e IR moderada. A redução de HbA1c foi maior no grupo liraglutida em relação ao placebo (-1,5% vs -0,38% respectivamente) episódios de hipoglicemia foram menos graves e menos frequentes com liraglutida, porem a incidência de eventos adversos foi maior em pacientes com o medicamento, principalmente entre os pacientes com eTFG entre 30-45

mL/min/1,73m². Conclui que a liraglutida não afetou a função renal e demonstrou melhor controle glicêmico e redução de peso, sem aumento no risco de hipoglicemia.¹³⁴

Filippatos e Elisaf (2013) em uma revisão sobre os efeitos dos agonistas do receptor de GLP-1 na função renal, afirmam que, embora não seja eliminada por mecanismos renais ou hepáticos, a liraglutida deve ser usada com cautela, uma vez que as informações em indivíduos com insuficiência renal ou hepática são poucas. Apresentam 3 relatos de casos de lesão renal e uma meta-análise de 6 estudos onde o comprometimento renal não teve efeito significativo na eficácia e segurança da liraglutida, apenas um aumento de eventos adversos como náusea e vômito foram mais frequentes em pacientes com IR moderada e grave.¹³⁵

Mann *et al.* (2017) avaliou os resultados renais em pacientes com DM2 tratados com liraglutida. Um total de 9340 pacientes foram submetidos à randomização onde 4668 pacientes foram designados para receber liraglutida, 20,7% dos pacientes tinham uma eTFG entre 30-59 mL/min/1,73m², e apenas 2,4% tinham uma eTFG <30mL/min/1,73m². A função renal foi avaliada com a existência de albuminúria persistente de início recente, duplicação persistente do nível de creatinina sérica e redução na eTFG. No grupo liraglutida a albuminúria persistente de início recente ocorreu em menor número de pacientes; a duplicação persistente do nível de creatinina sérica e de ESRD (em diálise) não diferiram entre os grupos. Na análise de redução da eTFG estratificada por grupos de TFG, foi observado que os resultados não diferiram significativamente entre os grupos em pacientes com uma eTFG de 60 mL/min/1,73m² ou com uma eTFG < 30 mL/min/1,73m², porém haviam poucos pacientes neste último grupo.¹³⁶

Mosenzon *et al.* (2020) estudaram os resultados cardiovasculares e renais por estratificação de albuminúria e eTFG. Relatam que os riscos de eventos cardiorrenais e morte foram geralmente menores ou semelhantes com liraglutida versus placebo nos subgrupos UACR (UACR 0-15mg/g; 15-30mg/g; 30-100mg/g; 100-300mg/g e ≥300mg/g) e eTFG (≥90; 60-90; 45-60; 30-45; e <30mL/min/1,73m²).¹³⁷

A pesar de poucas evidências, os estudos que já estão disponíveis relatam que o uso de liraglutida é seguro e eficaz em pacientes com diversos graus de IR, devido a seu metabolismo e excreção não dependerem da função renal. Evidenciam também que, com o declínio da função renal, eventos adversos gastrointestinais podem se

agravar sendo um problema já detectado com o uso deste medicamento, que poderia ser solucionado com uma redução da dose.

Logo a melhor recomendação de uso para pacientes com insuficiência renal seja um uso normal para pacientes com IR leve a moderada, assim como já é recomendado pela fabricante e um monitoramento da glicemia e da função renal em pacientes com IR grave ou em estágio terminal.

4.2.1.6 Biguanidas

Atualmente a única biguanida disponível no mercado é a metformina. As biguanidas são derivadas da *Galega officinalis* utilizada como um medicamento fitoterápico na Europa, onde em 1918 foi descoberto seu potencial de reduzir a glicose no sangue. Seus derivados, como a fenformina e buformina, foram utilizados até a década de 1970, porém foram retiradas do mercado devido à alta taxa de eventos adversos graves, como por exemplo, a acidose láctica. A metformina foi o único fármaco que demonstrou menores taxas deste evento adverso, sendo seu uso, portanto, continuado até hoje, e sendo um dos fármacos de primeira escolha no tratamento do diabetes mellitus, devido a sua capacidade eficaz de redução da glicose, baixo custo, ajuda na perda de peso, e tem boa margem de segurança em relação ao risco de hipoglicemia. ^{138, 139}

4.2.1.6.1 Metformina

A metformina atua via diminuição na produção hepática de glicose, também aumenta a captação de glicose e estimula a glicogênese. Nos músculos, estimula a translocação do transportador de glicose do tipo GLUT 4, aumenta a atividade da enzima glicogênio sintase e a atividade do tipo tirosina quinase do receptor de insulina. Devido ao fato de promover estimulação na secreção de insulina, a hipoglicemia é um evento adverso raro.⁶⁴ A maior preocupação em relação a este medicamento é outro evento adverso: a acidose láctica, que, embora seja rara sua ocorrência, quando ocorre é de alta gravidade.⁷⁵

O medicamento referência da metformina é o Glifage[®], fabricado pela Merck S/A nas apresentações de: comprimido revestido de 500 mg / 850 mg / 1 g; e na apresentação de comprimido de liberação prolongada, o Glifage[®] XR, de 500 mg / 850 mg / 1 g. A metformina possui comercialização de genéricos.

A descrição das propriedades farmacocinéticas de ambos os medicamentos apresenta baixíssima ligação a proteínas plasmáticas. O metabolismo é inexistente, portanto, a metformina é excretada inalterada na urina, sem identificação de metabolitos em humanos. O valor de $t_{1/2}$ de eliminação é de aproximadamente 6,5 horas. Quando a função renal esta diminuída, a depuração da metformina reduz proporcionalmente à depuração da creatinina. ^{140, 141}

A absorção dos medicamentos é diferenciada devido ao Glifage® XR ser de liberação prolongada. A absorção do Glifage® apresenta $C_{m\acute{a}x}$ após 2,5 horas da administração oral e $T_{m\acute{a}x}$ entre 1,5 e 3,5; a biodisponibilidade absoluta varia entre 50-60% e sua absorção é saturável, a concentração plasmática de metformina no estado estacionário é inferior a 1 micrograma/mL e é atingida após 24 a 48 horas. A absorção na presença de alimentos é alterada tanto em quantidade quanto em tempo. O Glifage® XR apresenta uma absorção retardada com $T_{m\acute{a}x}$ de 7 horas; no estado estacionário, similar ao Glifage®, $C_{m\acute{a}x}$ e AUC não são proporcionalmente aumentadas com a dose administrada e a variabilidade intraindividual também é semelhante ao medicamento de liberação imediata. Na presença de alimentos à um aumento na AUC de aproximadamente 70% (tanto $C_{m\acute{a}x}$ quanto $T_{m\acute{a}x}$ são somente ligeiramente aumentados). ^{140, 141}

Em relação a pacientes com IR a fabricante contraindica a utilização da metformina quando IR grave ($ClCr < 30$ mL/min ou $eTFG < 30$ mL/min/1,73m²) e em condições agudas com potencial para alterar a função renal, tais como desidratação, infecção grave ou choque ou com a utilização concomitante de medicamentos como: anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), incluindo inibidores seletivos da ciclooxigenase-2 (COX-2), medicamentos anti-hipertensivos como iECA, ARA II e diuréticos, especialmente os diuréticos de alça; neste último caso a fabricante recomenda o acompanhamento rigoroso da função renal. ^{140, 141}

Na sessão posologia é recomendado ainda que se faça o monitoramento da função antes do início do tratamento e regularmente após o início do mesmo. “Em pacientes com IR moderada estágio 3 ($eTFG$ entre 30-59 mL/min/1,73 m²) e na ausência de outras condições que possam aumentar o risco de acidose láctica e com os seguintes ajustes na posologia: a dose inicial recomendada é de 500 mg ou 850/750mg de cloridrato de metformina e de cloridrato de metformina XR, respectivamente, ao dia. A dose máxima diária recomendada é de 1.000 mg.” ^{140, 141}

E ainda: “A função renal deve ser rigorosamente monitorada: a cada 3-6 meses em pacientes com CICr entre 45 e 59 mL/min ou eTFG entre 45 e 59 mL/min/1,73m²; e a cada 3 meses em pacientes com CICr entre 30 e 44 mL/min ou eTFG entre 30 e 44 mL/min/1,73m². Caso a depuração de creatinina ou a eTFG caiam para valores abaixo de 45 mL/min ou 45 mL/min/1,73m² respectivamente, devem ser avaliados os benefícios e os riscos da continuidade do tratamento com metformina. Caso a depuração de creatinina ou a eTFG caiam para valores abaixo de 30 mL/min ou 30 mL/min/1,73m² respectivamente, o tratamento com metformina deve ser interrompido imediatamente.” ^{140, 141}

A literatura referente ao uso de metformina em pacientes com insuficiência renal é mais ampla em relação aos medicamentos já vistos anteriormente. Um total de dez artigos foram avaliados neste trabalho.

Marcum *et al.* (2018) realizou um estudo coorte em pacientes com DRC e diabetes mellitus para avaliar a mortalidade associada à iniciação com metformina versus sulfonilureia. Em sua introdução menciona que o fato de a metformina não ser indicada para pacientes com diminuição da função renal advém do “temor” referentes as outras biguanida sintetizadas anteriormente e seus altos riscos de ácido láctica. Em seus resultados demonstra que o início da monoterapia com metformina foi associado a um risco significativamente menor de mortalidade do que o início da monoterapia com sulfonilureia entre a população geral do estudo (HR 0,64, IC 95%). Em sua conclusão relata que suas evidencias apoiam o início do tratamento para pessoas com eTFG entre 30-45 mL/min/1,73m² e que este início pode ser benéfico para o paciente. ¹⁴²

Ekström *et al.* (2012) em um grande estudo coorte com 51.675 pacientes avaliou a eficácia e segurança da metformina em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 e diferentes níveis de função renal. Os pacientes que possuíam eTFG < 45 mL/min/1,73m² representavam 5,3% da população em estudo, eTFG de 45-60 mL/min/1,73m² eram 13,9% e eTFG > 60 mL/min/1,73m² 80,8%. O uso da metformina foi associado a um risco baixo de acidose ou infecção grave (HR 0,85, IC 95% 0,74 a 0,97) em pacientes com eTFG de 45-60 mL/min/1,73m² e resultados semelhantes foram encontrados para o subgrupo de eTFG > 60 mL/min/1,73m². Em conclusão diz que os resultados do estudo apoiam a eficácia e o risco reduzido, para o uso da metformina, já demonstrado em outros estudos para pacientes com função renal normal ou ligeiramente reduzida. ¹⁴³

Magalhães *et al* (2015) em uma revisão sobre o uso da metformina ajustada à função renal afirma que a terapia iniciada ou continuada com metformina em pacientes com eTFG $< 60 \text{ mL/min/1,73m}^2$ deve ser monitorada a cada três ou seis meses e que a dose deve ser reduzida caso a função renal se mostre em declínio. Relata que em relação as revisões sistemáticas encontradas é unânime a recomendação sobre a necessidade da descontinuação do medicamento para valores de eTFG $< 30 \text{ mL/min/1,73m}^2$.¹⁴⁴

Rachmani *et al.* (2002) em seu estudo sobre a reconsideração das contraindicações tradicionais no uso da metformina os pacientes foram divididos para continuar ou interromper o uso do medicamento e foram acompanhados por 4 anos. Nos resultados e conclusão relata que não houve diferença entre os grupos no nível de ácido láctico e nas mortes por eventos cardiovasculares, diz que pacientes que toleram bem o fármaco podem continuar a tomá-lo, mesmo quando há desenvolvimento de insuficiência renal leve.¹⁴⁵

Williams e Garg (2014) em seu artigo sobre o manejo glicêmico em ESRD e estágios iniciais de DRC faz uma revisão sobre as opções de tratamento para pacientes com diabetes mellitus e doença renal em estágio terminal (ESRD) ou estágios anteriores da DRC e ressalta que existem poucos estudos comparando a eficácia e segurança dos fármacos antihiperlipemiantes principalmente naqueles com IR. Concorda com a contraindicação do uso da metformina em pacientes com eTFG $< 40 \text{ mL/min/1,73m}^2$ e ainda diz ser imprudente por parte de alguns médicos que receitam o medicamento em questão para esta população, que o mais prudente é interromper o tratamento e utilizar um medicamento mais seguro.⁵¹

Inzucchi *et al.* (2014) realizou uma revisão sistemática onde analisa o uso da metformina em pacientes com DM e doença renal. Explica que devido ao mecanismo de inibição da cadeia respiratória mitocondrial da metformina, ocorre uma mudança de metabolismo que passa a ser anaeróbico gerando lactato, mas que apesar disso mesmo em pacientes com IR, leve a moderada, onde a depuração da metformina é reduzida, seus níveis permanecem em uma faixa segura e o risco de acidose láctica é baixo. Relata que o risco do evento adverso é essencialmente nulo no contexto dos ensaios clínicos e que na prática clínica observacional o mesmo parece se confirmar. Conclui que desde de que o paciente apresente função renal estável e seja monitorado o risco de acidose láctica em pacientes com DRC leve a moderada (eTFG até $30 \text{ mL/min/1,73m}^2$) parece improvável.¹⁴⁶

Lazarus *et al* (2018) por meio de um estudo coorte intitulado “Associação do uso de metformina com risco de acidose láctica em toda a extensão da função renal” relata um maior risco de acidose associado ao uso de metformina em pacientes com menor eTFG. Demonstra que o risco de acidose associado a metformina não foi estatisticamente significativo até um valor de eTFG de 45 mL/min/1,73m² (HR 0,87; IC de 95%, 0,75-1,02) mas que para valores mais baixos de eTFG houve um aumento do risco: HR, 1,16; IC de 95%, 0,95-1,41 para eTFG entre 45-30 mL/min/1,73m² e HR 2,07; IC de 95%, 1,33-3,22 para eTFG <30 mL/min/1,73m². A incidência de eventos por 1000 pessoas/ano aumento de 4 (eTFG > 60 mL/min/1,73m²) para 24 em pacientes com eTFG <30 mL/min/1,73m². Conclui que estas evidencias reforçam a restrição do uso em pacientes com eTFG < 30 mL/min/1,73m².¹⁴⁷

Eppenga *et al.* (2014) em um coorte sobre o risco de acidose láctica ou concentrações elevadas de lactato em usuários de metformina com insuficiência renal relata uma taxa de incidência aumentada para acidose láctica ou concentração de lactato elevado em pacientes com IR que usam a metformina em relação aqueles que não usam o medicamento, de 7,4 eventos por 100.000 pessoas/ano versus 2,2 eventos por 100.000 pessoas/ano respectivamente. Na conclusão afirma que seus resultados sugerem aumento no risco de acidose láctica ou concentração de lactato elevado em pacientes com redução da função renal em estágio leve e moderado, porém esses achados não são conclusivos pois vão contra as recomendações atuais da literatura e mais estudos devem ser realizados.¹⁴⁸

Harrower *et al.* (1996) em seu artigo sobre a farmacocinética de antihiperlipemiantes em pacientes com IR, relata que o t_{1/2} de eliminação para a metformina aumentou de 1,52 h, em pessoas sem problemas renais, para 4,95 h em pessoas com ClCr < 50 mL/min e que esta correlação demonstra possibilidade de acúmulo de metformina naqueles com IR, principalmente nos que possuem a função renal mais gravemente prejudicada. Diz que a insuficiência renal é um fator de risco significativo para acidose láctica e que a função renal instável de alguns pacientes pode causar mudanças muito significativas na excreção no medicamento.⁶⁶

Iglesias e Heras (2014) publicaram na revista de Nefrologia da Sociedade Espanhola que a principal limitação do uso da metformina em pacientes com diminuição da função renal é por sua excreção ser apenas renal e se acumular por conta dessa diminuição causando acidose láctica. Afirma que esta preocupação deve ser maior em pacientes com DRC ou IR e em idosos que geralmente possuem uma

eTFG < 60 mL/min/1,73m² e que por esse motivo recomenda-se a redução da dose se eTFG < 45 mL/min/1,73m² e a suspensão de eTFG < 30 mL/min/1,73m².⁷⁷

Uma diretriz clínica publicada em 2015 na revista *Nephrology dialysis Transplantation* recomenda que a metformina deve ser o medicamento de primeira linha para todos os pacientes com diabetes mellitus tipo 2 até um ClCr de 30 mL/min por conta de suas vantagens como redução de peso, baixo risco de hipoglicemia e melhora nas comorbidades cardiovasculares. Que a dose do medicamento deve ser adaptada a função renal que mesmo com alguns estudos revelando seus custo-benefício na população com DRC alguns cuidados ainda permanecem necessários, e que usar a metformina com dose ajustada a TFG na DRC é mais seguro do que mudar para outros fármacos disponíveis.¹⁴⁹

A luz dos estudos e dados científicos apresentados acima, vemos que em grande parte a uma avaliação positiva no uso da metformina em pacientes com IR leve e moderada, porém os dados ainda são conflitantes. Logo o mais seguro para o uso deste medicamento como para qualquer outro é seguir sempre com o monitoramento da função renal, do nível de ácido láctico e do controle da glicemia; uma redução da dose caso a função renal se mostre em declínio pode ser uma ação mais segura para os pacientes com uma eTFG <60 mL/min/1,73m² e sua suspensão caso a função renal continue diminuindo a níveis graves (eTFG < 30 mL/min/1,73m²)

4.2.1.7 Tiazolidinedionas

As tiazolidinedionas ou glitazonas, ou ainda TZD, agem melhorando a sensibilidade à insulina, aumentando o uso da glicose pelo fígado, músculo esquelético e tecidos adiposos, suprimindo a formação de glicose no fígado e aumentando a secreção de insulina por meio da melhora da função das células beta pancreáticas através da ligação a receptores ativado por proliferadores de peroxissoma (peroxisome proliferator activated receptor – PPARs);⁹¹

Estes pertencem a uma superfamília de receptores que regulam a expressão gênica em resposta a um ligante. Estes ligantes podem ser variados, ácidos graxos, ácidos biliares, oxisteróis e outros. Após a ligação do ligante, os receptores sofrem mudança conformacional e então recrutam outras proteínas coativadoras para que assim possam ligar-se ao DNA. São três os PPARs identificados até o momento.¹⁵⁰

O PPAR α é expresso predominantemente no fígado, coração e músculo, bem como na parede vascular. Fibratos atuam como agonistas completos ou parciais do

PPAR α . Em geral, a ativação deste receptor aumenta a oxidação de ácidos graxos livres, controla a expressão de vários genes que regulam as concentrações de lipoproteínas e tem efeitos antiinflamatórios.¹⁵⁰

O PPAR δ possui maior expressão na pele, cérebro e tecido adiposo. Em camundongos nos quais são nulos para PPAR δ , esses tecidos apresentam alterações, como retardo no fechamento da ferida e diminuição da mielinização.¹⁵⁰

O PPAR γ é expresso mais abundantemente no tecido adiposo, mas também é encontrado em células beta pancreáticas, endotélio vascular e macrófagos.¹⁵⁰ A principal função deste PPAR é a diferenciação de adipócitos, nestas células o receptor regula a expressão de diversos genes envolvidos no metabolismo de lipídeos e de proteínas transportadoras de ácidos graxos.¹⁵¹

No tecido adiposo, um mecanismo pelo qual as TZD podem influenciar a sensibilidade a insulina em órgãos mais distantes é via modificação no perfil dos hormônios secretados por esse tecido, que é capaz de produzir uma variedade de pequenas moléculas com atividade autócrina, parácrina ou endócrina. A melhor molécula candidata a mediar os efeitos de sensibilização a insulina pelas TZD é a adiponectina, essa molécula está presente em grande quantidade no plasma, correlacionando-se diretamente com sensibilidade a insulina e inversamente com a massa do tecido adiposo. No tecido muscular a hipótese é de que o PPAR γ esteja envolvido na translocação de transportadores de glicose do tipo GLUT4.¹⁵¹

Quando analisamos os rins, o PPAR α é predominantemente expresso em túbulos proximais e membros medulares ascendentes espessos. O PPAR δ é igualmente expresso no córtex renal e medula, enquanto PPAR γ é expresso seletivamente em dutos coletores medulares, glomérulos e urotélio pélvico. Por meio da ativação do PPAR, os agonistas do PPAR γ exercem alguns efeitos benéficos no rim, embora o mecanismo exato não seja bem compreendido. Também não se sabe se esse efeito protetor se deve a uma ação direta sobre o PPAR γ a nível glomerular, tubular e/ou vascular.¹⁵²

Iglesias e Díes (2006) relatam que múltiplos mecanismos de ação hemodinâmicos estão associados aos PPAR γ , entre eles: (1) redução na resistência à insulina, que se descobriu estar associada à redução da pressão arterial em humanos, (2) efeitos vasodilatadores diretos dos agonistas PPAR γ , (3) modulação da liberação de substâncias vasodilatadoras, como prostaglandinas e NO, (4) efeitos regulatórios sobre a absorção de sal e água nos dutos coletores medulares, e (5)

mecanismo renoprotetor dos agonistas do PPAR γ está relacionado ao processo inflamatório, onde a estimulação do PPAR γ parece inibir a produção de citocinas inflamatórias pelos macrófagos. ¹⁵²

As tiazolidinedionas são de principal interesse para tratamento do diabetes mellitus, principalmente naqueles pacientes com diminuição da função renal, uma vez que seu metabolismo é principalmente hepático e sua excreção não depende da função renal, logo não se acumulando em caso de insuficiência renal. ¹⁵²

A primeira glitazona a ser comercializada foi a troglitazona, em 1997, tendo sido a primeira molécula a ser descoberta e a obter seu registro e aprovação nos Estados Unidos. Posteriormente mais duas moléculas foram aprovadas para uso em pacientes com DM2, a pioglitazona e a rosiglitazona. Nos anos 2000 a troglitazona foi retirada do mercado por causar um efeito adverso grave de hepatotoxicidade. Em 2010, a rosiglitazona também foi retirada do mercado, inclusive aqui no Brasil devido a “relação benefício/risco estar desfavorável em relação ao benefício, especialmente pela alta probabilidade de ocorrência de doenças isquêmicas, tais como: infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca, parada cardíaca, derrames, isquemia do miocárdio e outros distúrbios cardíacos”, relata o site da ANVISA. ¹⁵³

4.2.1.7.1 Pioglitazona

O medicamento referência da pioglitazona é o Actos[®], fabricado pelo laboratório Abbot, na apresentação de comprimido com 15mg, 30mg e 45mg.

A bula profissional do medicamento referência aponta que a pioglitazona não é um secretagogo de insulina, ela diminui a resistência à insulina na periferia e no fígado, resultando em um aumento da eliminação de glicose insulina-dependente e na diminuição da produção de glicose hepática. ¹⁵⁴

Na sessão de propriedades farmacocinéticas lemos que a Cp máxima ocorre 2h após administração oral, que os alimentos podem retardar um pouco a absorção (pico entre 3 e 4h após administração), mas não altera a extensão de absorção. Sua biodisponibilidade absoluta é maior que 80% e que o estado de equilíbrio com múltiplas doses é alcançado no sétimo dia. A pioglitazona e os metabólitos ativos se ligam extensamente às proteínas plasmáticas (>99%). ¹⁵⁴

Na farmacocinética da pioglitazona, em estudo de Budde *et al.* em 2003, é descrito detalhadamente o metabolismo o fármaco. A pioglitazona sofre significativo metabolismo hepático por hidroxilação de grupos metileno alifático para formar três

metabólitos (M-I, M-II e M-IV), pela oxidação do grupo metil para formar um metabólito adicional (M-V) e pela oxidação do metabólito M-IV em metabólito M-III. Três dos metabólitos (M-III, M-IV e, em menor extensão, M-II), mostraram ter atividade farmacológica em modelos animais diabéticos. Em ratos, a potência hipoglicêmica relativa (ED 50) desses metabólitos foi de 40-60% em relação à pioglitazona. A potência do efeito de redução dos triglicerídeos do M-II é quase o dobro do composto original, enquanto a potência dos metabólitos M-III e M-IV é ligeiramente menor do que a da pioglitazona. Os principais metabólitos ativos M-III e M-IV têm meia-vida terminal consideravelmente mais longa do que o composto original (26-28 h).¹⁵⁵

Na bula ainda temos a informação de que a eliminação renal da pioglitazona é insignificante e que a maior dose é excretada pela bile na forma inalterada e seus metabólitos eliminados nas fezes. Seu $t_{1/2}$ de eliminação é de 5 a 6 h e sua depuração é calculada em 5 a 7L/h. Por conta dessas informações a fabricante não recomenda ajuste para IR uma vez que a meia-vida de eliminação sérica da pioglitazona e de seus metabólitos, M-III e M-IV permanece inalterada naqueles com IR moderada a grave ($ClCr < 50\text{mL/min}$).¹⁵⁴

A busca por estudos científicos que demonstrem a eficácia e segurança da pioglitazona em pacientes com IR revelou que muito poucos é estudado a farmacocinética nesta população. Muitos estudos científicos buscam descobrir os efeitos da glitazonas não apenas na redução da glicose, mas principalmente suas ações nos lipídeos, nas citosinas inflamatórias, e na possível proteção renal que esses medicamentos podem oferecer, outros estudos ainda abordam pesquisas relacionadas com um de seus principais eventos adversos que a retenção de líquido, o edema, e suas implicações na insuficiência cardíaca. Talvez por conta de seu metabolismo e excreção não serem renais, esses medicamentos não apresentariam problemas para esta população, porém estudo são necessários uma vez que a comprovação científica dá mais segurança para os profissionais prescritores.

Nove estudos que abordam a utilização da pioglitazona em pacientes com insuficiência renal foram analisados e serão apresentados a seguir.

Budde *et al.* (2003) pesquisou a farmacocinética da pioglitazona em pacientes com IR. O estudo contou com 27 pacientes, 6 com boa função renal, 9 com IR moderada e 12 com insuficiência renal grave. Foram analisados os parâmetros com dose única (45 mg) e múltiplas doses (45 mg/dia por 10 dias) de pioglitazona. Os parâmetros farmacocinéticos primários foram a área sob a curva de concentração

sérica-tempo (AUC) e a concentração sérica máxima ($C_{\text{máx}}$). Os parâmetros secundários foram o tempo para atingir $C_{\text{máx}}$ ($t_{\text{máx}}$), meia-vida terminal ($t_{1/2}$), a concentração sérica 24 h após a última ingestão do medicamento (C_{trough}). Após dose única não houve alteração estatisticamente significativa em nenhum dos parâmetros para ambos os grupos. Após doses múltiplas a AUC foi estatisticamente menor para o grupo com IR grave em comparação com o grupo função renal normal. A $C_{\text{máx}}$ média tendeu a diminuir com o agravamento da insuficiência renal, que se tornou estatisticamente significativa no grupo de insuficiência renal grave ($P=0,009$). Para os demais parâmetros não houve diferença entre os grupos. Os metabolitos M-III e M-IV demonstraram padrão semelhante ao do fármaco e não houve acúmulo pós múltiplas doses. Não houve evento adverso grave e nenhum parâmetro laboratorial (função hepática, hematologia, eletrólitos e depuração da creatinina) se alterou durante o estudo. Em conclusão afirmam que não foi encontrado acúmulo de pioglitazona e seus metabolitos M-III e M-IV em pacientes com insuficiência renal. ¹⁵⁵

Chang *et al.* (2017) realizaram um estudo sobre a utilização de pioglitazona ou insulina adicionada a terapia basal (metformina ou sulfonilureia) em pacientes inadequadamente controlados. Seus achados mostram que o grupo tratado adicionalmente com pioglitazona teve uma eTFG estática enquanto o grupo insulina teve um declínio significativo na eTFG e em relação ao progresso da DRC o grupo insulina teve uma porcentagem de progressão de 26% enquanto no grupo pioglitazona foi de 14%. Em conclusão relatam que o a utilização da pioglitazona ao invés de insulina adicionada a terapia basal pode trazer maiores benefícios em termos de função renal e preservação da mesma. ¹¹¹

Em 2016, Schneider *et al.* analisaram os efeitos cardiovasculares com o uso de pioglitazona em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 e DRC. A população total de estudo foi de 5154 pacientes dentre os quais 597 apresentavam eTFG < 60 mL/min/1,73m². Os pacientes foram divididos em 4 grupos: eTFG < 60 mL/min/1,73m² recendo pioglitazona ou placebo e eTFG > 60 mL/min/1,73m² recebendo pioglitazona ou placebo. Após um tempo médio de 3 anos, a eTFG diminuiu -5,4 e -2,7 mL/min/1,73m² nos grupos de pioglitazona e placebo, respectivamente ($P < 0,0001$). Nos pacientes que tiveram uma TFG ≥ 60 mL / min por 1,73 m² no início do estudo, 467 (20,4%) no grupo de pioglitazona e 370 (16,3%) no grupo de placebo desenvolveram DRC durante o estudo ($P = 0,0004$). Apesar destas reduções maiores nos grupos recendo pioglitazona os autores afirmam que seus achados de redução

são menores que os encontrados em outros estudos e que esta redução está dentro da faixa de redução anual esperada em uma população saudável em envelhecimento ($1\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2/\text{ano}$).¹⁵⁶

Bolignano (2012) escreve um artigo analisando o potencial e as principais preocupações com o uso das glitazonas em pacientes com insuficiência renal. Ele escreve que o principal evento adverso dessa classe de medicamentos é a retenção de líquidos, e que o monitoramento dessa retenção deve ser obrigatório em pacientes com IR. Afirma também que apesar de seu uso extensivo em pacientes com DRC, devido ao seu metabolismo e excreção não serem renais, as glitazonas podem afetar diretamente os PPARs presentes especialmente no ducto coletor medular interno e nas células intersticiais, assim como nas células mesangiais glomerulares e causar evolução da DRC por múltiplos mecanismos.¹⁵⁷

Satirapoj *et al.* (2018) realizou um ensaio clínico sobre a Segurança e eficácia da pioglitazona em dose baixa em comparação com a pioglitazona em dose padrão no diabetes mellitus tipo 2 com doença renal crônica. Os autores justificam seu ensaio dizendo que apesar de o perfil farmacocinético das TZD não se alterar com a diminuição da função dos rins, a maior causa de descontinuação do tratamento é por conta da retenção de líquido e de edema que este medicamento causa. Seu estudo conduzido em 72 pacientes, por 24 semanas demonstrou que não houve diferença na eficácia do medicamento com a dose padrão (15 mg/dia) ou com a dose reduzida (7,5mg/dia), nível médio de HbA1c diminuiu significativamente em ambos os grupos ($8,9 \pm 1,4$ para $7,6 \pm 0,9\%$ e $9,2 \pm 1,8$ para $7,9 \pm 1,4\%$ respectivamente). Após 24 semanas de tratamento, edema periférico ocorreu em 17,0% no grupo de pioglitazona em dose padrão e 5,3% no grupo de pioglitazona em dose baixa ($P = 0,07$). Em conclusão não observaram nenhuma diferença nos efeitos do controle da glicose entre os dois grupos, mas a pioglitazona 7,5 mg diminuiu significativamente o risco de ganho de peso e aumento da massa gorda, água corporal total e água extracelular.¹⁵⁸

Em uma revisão, Wang *et al.* (2017) analisou estudos sobre a eficácia e a segurança das tiazolidinedionas em indivíduos com DM e insuficiência renal e descreve que devido ao alto peso molecular, alta capacidade de ligação às proteínas e metabolismo hepático, o perfil farmacocinético da pioglitazona é semelhante em indivíduos com função renal normal ou comprometida, permanecendo inalterado mesmo por hemodiálise. Portanto, nenhum ajuste de dose é geralmente necessário na presença de DRC. Na análise afirmam que os TZD podem alcançar melhor controle

da glicose em relação ao placebo em pacientes com diabetes e função renal prejudicada. Em conclusão ressaltam que o uso de TZD naqueles com diabetes e IR pode melhorar o controle da glicose e dos lipídios séricos, mas pode aumentar o risco de ganho de peso e edema. ¹⁵⁹

Iglesias *et al.* (2006) fizeram uma revisão de estudos experimentais sobre o uso de agonistas dos PPARs na doença renal e comentam que a recomendação da American Heart Association e da American Diabetes Association é de que a terapia com glitazonas para pacientes com ICC deve ser iniciada em baixas doses, pioglitazona 15mg/dia e que o aumento deve ser gradual e com monitoramento rigoroso, das funções cardíacas, de edema e de ganho de peso em excesso. Com os dados de sua revisão os autores concordam com as recomendações dadas pelas associações uma vez que o risco de eventos adversos relacionados a retenção de líquido na função cardíaca é grande principalmente nos pacientes com IR e ICC. ¹⁵²

Tan *et al.* (2019) realizaram um experimento acerca da influência da função renal sobre as enzimas metabolizadoras CYP2D6 e OATP1B (polipeptídeos transportadores de ânions orgânicos hepáticos) e sua capacidade de metabolização de fármacos. O principal metabolizador da pioglitazona é a CYP2D6 logo seus achados podem responder se a diminuição da função renal afeta o metabolismo hepático, através da CYP2D6, da pioglitazona. Eles afirmam que geralmente a depuração de fármacos por essas enzimas diminui com a redução da função renal. Porém após seus experimentos, chegam a conclusão que ocorre uma mudança desprezível na função/atividade do CYP2C8 em pacientes com DRC grave, logo a utilização deste medicamento em pacientes com IR seria segura. ¹⁶⁰

Garg e Williams (2013) relatam que apesar dos benefícios da pioglitazona na proteção cardiovascular e sobre os lipídeos, o problema com retenção de líquido aumenta o risco de IC naqueles com DRC e, por tanto, as glitazonas não devem ser uma classe de medicamentos preferida para o tratamento do diabetes mellitus tipo 2 em pacientes com DRC. ¹⁶¹

Após todas as informações acima descritas, podemos notar que a maioria dos trabalhos apoiam o uso da pioglitazona em pacientes com IR em qualquer estágio que se apresente a TFG. Contudo uma certa ressalva ainda deve ser considerada em pacientes com IR e IC, devido ao evento adverso de retenção de líquido. Logo um ajuste de dose para pacientes com diminuição da função embora não seja

recomendado, faz-se necessário um acompanhamento para retenção de líquido e edema, principalmente em pacientes com ICC.

4.2.1.8 Metiglinidas (Glinidas)

As metiglinidas são secretagogos de insulina e possuem mecanismo de ação semelhantes à das sulfonilureias, bloqueando os canais K_{ATP} das células beta do pâncreas, porém sua atuação é em sítio de ligação diferente das sulfonilureias, aumento assim a liberação de insulina.⁶⁴ Diferentemente das sulfonilureias, as metiglinidas possuem início de ação rápida e tempo de meia vida bem mais curta, cerca de três a cinco horas.^{90, 65} Por razão de seu início de ação rápido e meia vida curta são indicadas preferencialmente para hiperglicemia pós-prandial⁷⁷, devendo ser administradas imediatamente antes das refeições ou durante as mesmas para evitar risco de hipoglicemia.⁶⁴

Dois medicamentos pertencentes a esta classe, estão disponíveis no mercado: a repaglinida, um derivado do ácido benzoico, metabolizado pelo fígado em metabolitos inativos que são excretados principalmente pela bile (90%) e pelos rins (10%);^{64, 90} E a nateglinida, derivada do aminoácido D-fenilalanina, que possui início de ação mais rápido que a repaglinida e $t_{1/2}$ menor, possui maior seletividade para canais K_{ATP} pancreáticos do que cardíacos e de vasos⁶⁴, também é metabolizada pelo fígado porém em metabolitos ativos, excretados principalmente pelos rins (80%).⁹⁰

Apesar de seu metabolismo apresentar substâncias ativas e sua excreção ser principalmente por via renal a bula para o profissional de saúde disponível pela fabricante Novartis (Starlix) relata não ser necessário ajuste de dose pois “a disponibilidade sistêmica e a meia-vida de Starlix em indivíduos com insuficiência renal moderada a grave (ClCr 15-50 mL/min/1,73m²) e em pacientes que necessitam de diálise não diferem de forma clinicamente significativa das dos indivíduos saudáveis.”¹⁶²

4.2.1.8.1 Repaglinida

O medicamento referência da repaglinida é o Novonorm[®] produzido pelo fabricante Novo Nordisk. Possui apresentação de comprimidos de 2mg de repaglinida.

Na bula profissional do medicamento genérico produzido pela farmacêutica Germed disponível no site da Anvisa, na sessão farmacodinâmica temos que ela é um

secretagogo, ou seja, estimula a liberação de insulina de forma aguda e de forma dependente de glicose. Assim como as sulfonilureias ela bloqueia os canais de potássio dependentes de ATP nas células beta pancreáticas. Suas propriedades farmacocinéticas descrevem uma absorção rápida com pico dentro de uma hora após administração; sua biodisponibilidade absoluta média é de 63% na maioria dos casos porém estudos demonstraram uma grande variabilidade intraindividual; seu $t_{1/2}$ é curto e sua eliminação acontece dentro de quatro a seis horas.¹⁶³

Para pacientes com insuficiência renal a bula menciona um estudo clínico onde pacientes com diversos graus de insuficiência renal (leve, moderada e grave) receberam repaglinida em dose única e em doses múltiplas e posteriormente foi analisada a área sob a curva (AUC) e $C_{m\acute{a}x}$. Em pacientes sem IR e para aqueles com insuficiência leve ou moderada não houve diferença para estes parâmetros descritos anteriormente. Para pacientes com IR grave os valores de AUC e $C_{m\acute{a}x}$ foram um pouco mais elevados. A bula não faz a referência sobre o estudo.¹⁶³

Em indicação para população específica expõe que é aconselhável ter cautela no ajuste posológico para pacientes com IR grave devido a depuração reduzida e a sensibilidade a insulina aumentada nestes pacientes.¹⁶³

Outras bulas como a da Novo Nordisk e a bula disponível no site consulta remédios trazem as mesmas informações e as mesmas recomendações descritas acima.

Em relação ao conteúdo de artigos científicos poucos são os estudos em relação a eficácia e segurança da repaglinida para pacientes com insuficiência renal, a maioria dos artigos descreve apenas as recomendações de bulas, de diretrizes ou de órgãos regulatórios como a FDA. Foram 8 os artigos encontrados para este medicamento.

Zanghi *et al.* (2012) descreve as recomendações da Sociedade Suíça de Endocrinologia e Diabetologia, onde não é contraindicado o uso da repaglinida para indivíduos com IR ou para aqueles em diálise, mesmo que a diminuição da função renal prolongue ligeiramente seu $T_{1/2}$. Apenas recomenda que dose deva ser ajustada de acordo com o resposta pós-prandial de glicose no sangue.¹⁶⁴

Nasri e Rafieian-kopaei (2015) também trazem a recomendação de não contraindicação para pacientes com doença renal crônica, pois menos que 10% dos metabolitos do medicamento são eliminados por via renal. Ressalta a importância do ajuste de dose nestes pacientes, recomendando que a dose inicial seja de 0,5 mg por

dia e o aumento seja feito de modo gradativo e com cuidado caso necessário, já que um estudo demonstrou risco aumentado para hipoglicemia nestes pacientes.⁹¹

Snyder e Berns (2004) analisam o uso de antihiperlipemiantes orais em pacientes com doença renal avançada e diabetes mellitus. Indicam que o ajuste posológico não é necessário para pacientes com IR apesar do aumento na AUC e meia vida de eliminação nestes pacientes.¹⁶⁵

Hasslacher (2003) conduziu um estudo multinacional juntamente com um grupo de estudo onde avaliaram a segurança e eficácia da repaglinida em pacientes DM2 com e sem IR. O estudo compreendeu 152 pacientes com parâmetros de função renal acima do valor de referência e 130 pacientes com IR em vários estágios, a separação dos grupos aconteceu de acordo com o ClCr: função normal (ClCr > 80 mL/min/1,73m²), leve (ClCr 60-80 mL/min/1,73m²), moderado (ClCr 40-60 mL/min/1,73m²), grave (ClCr 30-40 mL/min/1,73m²) e comprometimento renal extremo (ClCr < 20 mL/min/1,73m²). A média de eventos adversos (EA) foi equivalente entre os grupos, média de dezesseis EA foram considerados como sendo possivelmente causados pelo medicamento, entre eles a maioria de origem gastrointestinal, sendo que nenhum foi relatado para paciente com IR grave ou ESRD. Os sintomas de hipoglicemia foram relatados em 10% dos pacientes com função renal normal e em 15% aqueles com insuficiência renal. Não houve diferença entre os grupos na redução de HbA1c ou na glicemia de jejum, assim como nenhum parâmetro laboratorial sofreu alteração durante o tratamento. Em pacientes com função renal diminuída houve um aumento nos níveis de repaglinida detectável em jejum que não se seguiu de aumento em hipoglicemia ou outros eventos adversos. Em conclusão o autor relata ser seguro e eficaz a utilização do medicamento em pacientes com qualquer grau de insuficiência renal.¹⁶⁶

Marbury *et al.* (2000) realizou um estudo acerca da farmacocinética da repaglinida em pacientes com insuficiência renal. Seu estudo contou com 24 pacientes, distribuídos nas seguintes categorias: 6 pacientes com função normal (ClCr > 80 mL/min), 6 com insuficiência leve a moderada (ClCr 30-80 mL/min), 6 com insuficiência grave (ClCr 5-29 mL/min) e 6 pacientes em hemodiálise (ClCr < 5 mL/min). Para pacientes com IR leve a moderada a absorção, a concentração sérica após múltiplas doses e a eliminação de repaglinida foram equivalentes aos valores de pacientes sem alteração na função renal. O retorno a valores bases foi dentro de três a quatro horas para ambos os grupos. Para o grupo de insuficiência renal grave, a

concentração sérica foi um pouco mais elevada e a eliminação mais lenta, o tempo para retorno a valores basais foi entre oito e nove horas. A variabilidade intraindividual em relação a AUC foi maior para o grupo com insuficiência renal grave (30-205 ng/mL.h) em relação ao grupo função renal normal (variação 12-49 ng/mL.h). Para múltiplas doses a resposta foi semelhante a dose única para todos os grupos, função renal normal e insuficiência leve a moderada sem diferença e insuficiência grave valores ligeiramente maiores. Os valores médios de C_{max} mostraram pouca ou nenhuma alteração após 1 semana de dosagem contínua. A taxa de eliminação, foi semelhante para função renal normal (0,37 L/h) e insuficiência renal leve a moderada (0,29 L/h), e nenhuma diferença estatística foi observada nos valores de dose múltipla, porem para o grupo grave uma grande redução entre o primeiro dia e o sétimo na dosagem continua (1º dia: 0,57 L/h e 7º dia: 0,15 L/h). O tempo a $C_{máx}$ não diferiu entre os grupos. Os autores concluem que os resultados do estudo confirmam que o compromisso renal tem apenas efeitos modestos na depuração de repaglinida, pois mesmo os valores aumentados em paciente com insuficiência renal grave ainda estavam dentro da faixa de dosagem previamente definida para segurança e que não houve aumento de eventos adversos, mesmo nestes casos. Logo o uso da repaglinida é seguro e eficaz em pacientes com insuficiência renal grave. ¹⁶⁷

Schumacher *et al.* (2001) também realizaram um estudo sobre a farmacocinética da repaglinida em indivíduos com DM2 e insuficiência renal. O estudo foi conduzido com 34 pacientes (12 pacientes com função renal normal, 12 com disfunção renal leve a moderada e 10 com disfunção grave). Assim como no estudo acima os valores médios de AUC, $C_{máx}$, e taxa de eliminação foram semelhantes nos grupos função renal normal e insuficiência leve a moderada, e houve um aumento para pacientes do grupo grave, com um aumento estatisticamente significativo de AUC, 1,75 vezes maior, em comparação com o grupo função renal normal após administração de múltiplas doses (5 dias). A taxa de eventos adversos também não diferiu entre todos os grupos, assim como os eventos de hipoglicemia. Para pacientes com disfunção renal leve a moderada a repaglinida atingiu uma concentração constante após três dias de doses múltiplas, sem indícios de acumulação, demonstrando que para estes pacientes o uso da medicação é seguro. Já para pacientes com insuficiência renal grave houve diferenças farmacocinéticas, incluindo AUC mais alta e valores de taxa de eliminação mais baixas, ambos após dose única e doses múltiplas de 2mg. Em conclusão afirmam que a repaglinida foi bem tolerada

em todos os grupos, com baixo índice de EA e que o perfil farmacocinético é favorável para pacientes com insuficiência renal leve a moderada.¹⁶⁸

A Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) em sua diretriz de 2015-2016, última atualização que descreve sobre o uso da repaglinida, menciona que as glinidas podem ser prescritas para aqueles com IR ou insuficiência hepática leve a moderada.¹⁶⁹

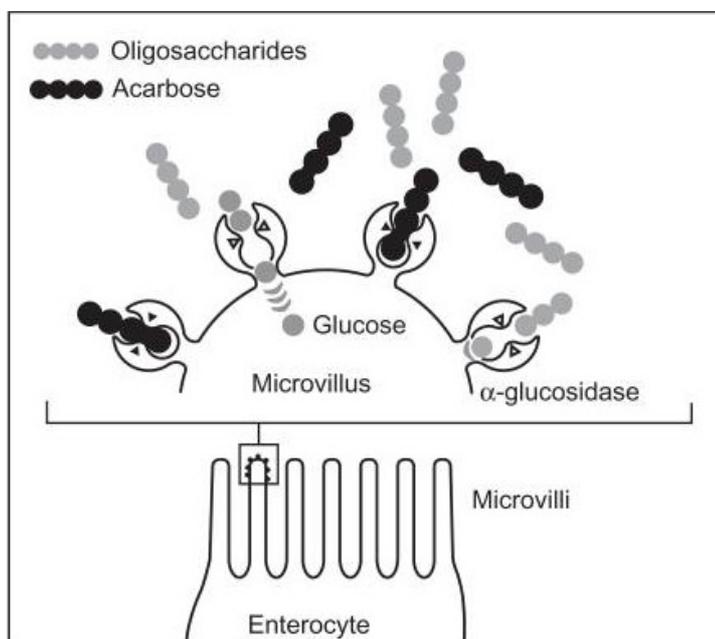
Levando-se em consideração todos os estudos acima citados e as recomendações da SBD, uso de repaglinida em pacientes com IR leve a moderada é seguro e não necessita de ajuste posológico. Para pacientes com insuficiência renal grave (eTFG < 30 mL/min/1,73m²) os estudos em sua maioria parece assegurar que, apesar dos aumentos na AUC e C_{máx} e redução na taxa de eliminação, o medicamento se mantém dentro de uma faixa segura de uso, por não haver aumento das taxas de eventos adversos; logo para estes pacientes seria recomendado um uso cauteloso, principalmente com relação a aumentos de dose, e monitoramento para função renal, controle do diabetes mellitus e concentração plasmática do medicamento para verificação de possível acúmulo, caso surjam EA com frequência.

4.2.1.9 Inibidores de alfa-glicosidase

Esta classe de medicamentos não possui um mecanismo de ação clássico dos medicamentos antidiabéticos mais conhecidos. Estes não estimulam a secreção de insulina e nem atuam nas células diminuindo a resistência à insulina.¹⁷⁰

Para que a absorção intestinal de glicose aconteça, a clivagem intestinal do amido e dos oligossacarídeos é necessária, porque apenas os monossacarídeos podem ser absorvidos. Os oligossacarídeos são clivados em monossacarídeos por enzimas do tipo alfa-glicosidases, que estão presentes na membrana da borda em escova do intestino delgado.¹⁷⁰ Na Figura 8 observamos a ação das enzimas hidrolíticas que auxiliam na absorção do amido e dos oligossacarídeos.

Figura 8 - Mecanismo de ação da acarbose via inibição competitiva das enzimas que hidrolisam oligossacarídeos no intestino delgado.



Fonte: Rosak C, Mertes G. Critical evaluation of the role of acarbose in the treatment of diabetes: patient considerations. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2012;5:357-67.

Com a inibição destas enzimas, o metabolismo dos oligossacarídeos é reduzido, diminuindo assim a absorção de glicose e conseqüentemente a necessidade de um pico de insulina pós-prandial. Como as concentrações reduzidas de glicose no sangue resultam em uma estimulação significativamente menor na síntese e secreção de insulina, a hiperinsulinemia induzida pela resistência à insulina também diminui. A digestão retardada de carboidratos, resulta em carboidratos não digeridos atingindo partes inferiores do intestino delgado e estimulando a secreção do peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1), que retarda o esvaziamento do estômago, reduz a secreção de glucagon e regula a secreção de insulina.¹⁷⁰

A acarbose, voglibose e miglitol são pseudo-carboidratos que inibem competitivamente as enzimas do tipo α-glucosidase, representando esta classe de medicamentos. O uso destes agentes reduz modestamente os níveis de HbA1c⁵¹, seu efeito terapêutico é mais bem observado em pacientes com alta ingestão de carboidratos. Podem ser utilizados em associação com outros medicamentos antihiperlipidêmicos.^{77, 65}

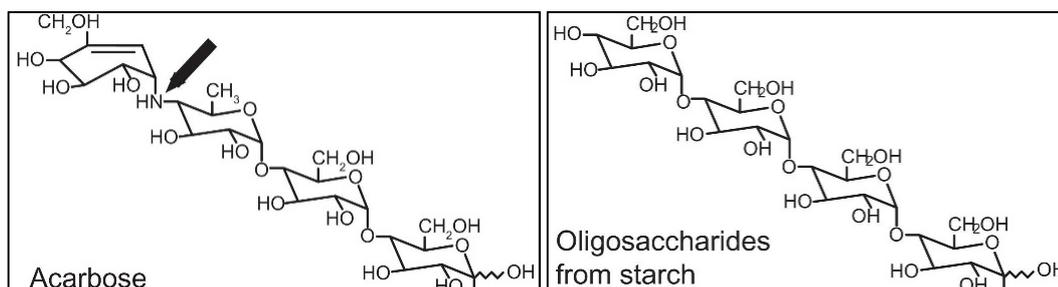
Os EA mais comuns são: gases (20 a 55%); diarreia (3 a 14%); dor abdominal (8 a 21%) relacionada com a dose administrada, desaparecendo com a continuidade; e, em certa contradição na literatura disponível, elevação das transaminases.⁶⁴

No Brasil, apenas a acarbose é permitida e comercializada. Miglitol tem maior absorção sistêmica do que acarbose, tem ligação mínima às proteínas e não é metabolizado. No entanto, ele sofre excreção renal e se acumula em pacientes com insuficiência renal.⁹⁰

4.2.1.9.1 Acarbose

A acarbose, um pseudo-tetrassacarídeo, possui nitrogênio entre a primeira e a segunda moléculas de glicose. A diferença entre a estrutura dos oligossacarídeos para a estrutura única da acarbose é demonstrada na Figura 9. Esta modificação confere à acarbose uma afinidade particularmente elevada para a enzima α -glucosidase.¹⁷¹

Figura 9 - Estruturas químicas da acarbose e de um oligossacarídeo.



Fonte: Rosak C, Mertes G. Critical evaluation of the role of acarbose in the treatment of diabetes: patient considerations. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2012;5:357-67.

O medicamento referência da acarbose é o Glucobay[®], disponível na apresentação comprimidos de 50 e 100 mg. A fabricante é a Farmacêutica Bayer S.A., que descreve a acarbose como um pseudotetrassacarídeo de origem microbiana, de ação inibitória nas enzimas intestinais (α -glicosidasas) relacionadas com a quebra dos dissacarídeos, oligossacarídeos e polissacarídeos. Por consequência a glicose derivada desses carboidratos é absorvida de forma mais lenta, levando a reduções nas oscilações glicêmicas.¹⁷²

Como a ação da acarbose é local, sua farmacocinética é bem característica, com biodisponibilidade sistêmica de apenas 1 a 2% o que é desejável para uma ação local.¹⁷² O metabolismo é realizado a nível intestinal, sendo amplamente decomposta pela flora intestinal e pelas enzimas intestinais em pelo menos 13 metabólitos onde

alguns podem ter alguma atividade biológica e ser parcialmente absorvidos.⁹⁰ sua meia vida de eliminação é de aproximadamente 9,6 horas.¹⁷²

Apesar de sua absorção mínima e de seu mecanismo de ação local, a fabricante não recomenda a utilização do medicamento em pacientes com IR grave, onde TFG < 25 mL/min/1,73m².¹⁷² Assim como a bula do medicamento alguns autores afirmam que apesar de seu mecanismo de ação, não há estudos sobre a eficácia e segurança do medicamento em pacientes com insuficiência renal, logo seu uso nestes pacientes não é recomendado.^{51, 77, 64, 65, 90}

Estudos e artigos sobre a farmacocinética da acarbose em indivíduos com IR realmente é bem escassa, e a maior parte apenas traz a recomendação da bula ou avaliam os riscos de lesão hepática com o uso do medicamento. Um total de oito artigos foram selecionados e serão apresentados.

Chao *et al.* (2018) realizam um estudo com 47.643 pacientes avaliando o uso da acarbose e o risco de lesão hepática em pacientes diabéticos com IR grave. Após 2,4 anos de acompanhamento prospectivo, os autores não encontraram uma associação positiva entre o uso do medicamento com um risco aumentado para lesão hepática. A taxa de incidência de lesão hepática foi de 11,9 eventos por 1000 pessoas-ano, o que foi estatisticamente semelhante entre usuários e não usuários de acarbose. Relatam que as preocupações teóricas do uso do medicamento não condizem com o mundo real e que é possível o seu uso em pacientes com IR.¹⁷³

Kao *et al.* (2016) também realizaram um estudo acerca do risco de lesão hepática após terapia com inibidores da alfa-glicosidase (AGI) em pacientes com DRC avançada. Os autores relatam que outros estudos demonstraram um acúmulo nas concentrações plasmáticas de pacientes com DRC avançada que utilizaram a acarbose e que seu uso não é recomendado para estes pacientes, mas que em uma grande coorte de pacientes asiáticos, o medicamento se mostrou bem tolerado, seguro e eficaz. Seu estudo com 1765 pacientes recebendo acarbose não demonstrou uma associação positiva com o risco de lesão hepática (razão de risco [HR] 1,56, intervalo de confiança de 95% [IC] 0,80–3,04, P = 0,22). Descrevem que seus achados suportam a segurança do uso de inibidores de alfa-glicosidase em pacientes diabéticos com DRC avançada na prática do mundo real, pois os mesmos são metabolizados exclusivamente e pouco absorvidos no trato gastrointestinal.¹⁷⁴

Zhang *et al.* (2013) realizaram um estudo observacional para investigar a eficácia, segurança e tolerabilidade da acarbose como complemento ou monoterapia

em uma variedade de pacientes. A acarbose foi eficaz na redução dos parâmetros glicêmicos, independentemente da presença de comorbidades cardiovasculares ou complicações diabéticas, como por exemplo, a insuficiência renal, presente em 22,1% dos participantes. Apenas 4% dos participantes apresentaram eventos adversos como: distúrbios gastrointestinais, principalmente flatulência, distensão abdominal e diarreia. Os autores concluem dizendo que o uso da acarbose é eficaz, seguro e bem tolerada em todos os pacientes.¹⁷⁵

Tschöpe *et al.* (2013), Yale (2005) e Laube (2002) nos estudos sobre o uso de antihiperlipemiantes em pacientes com comorbidades e IR afirmam que a acarbose não deve ser utilizada em pacientes com TFG < 25 mL/min/1,73m².^{176, 177, 178}

Harrower (1996) em um estudo sobre a farmacocinética de agente antihiperlipemico em pacientes com insuficiência renal declara que faltam estudos do medicamento nesta classe de pacientes, mas que a baixa disponibilidade sistêmica do medicamento, devido à sua falta de absorção significativa, indica que é provável que seja seguro em pacientes com IRC. Relata que em pacientes sem redução da função renal, com uma dose única de 300 mg da acarbose, apenas 97 ug/L foram detectados na corrente sanguínea.⁶⁶

Em um estudo longitudinal com 25.738 pacientes Lin *et al.* (2020) avaliaram a segurança hepática e cardiovascular da acarbose em pacientes com diabetes mellitus e doença renal em estágio terminal. Afirmam que o uso de acarbose foi associado a um risco significativamente menor de lesão hepática, já que esta induz movimentos peristálticos do intestino, ativando a proliferação de bactérias sacarolíticas e, simultaneamente, diminuindo a proliferação de bactérias proteolíticas, reduzindo assim os níveis de amônia no sangue. Relatam também uma menor taxa de hipoglicemia, que reduz a probabilidade do surgimento de doença cardiovascular.¹⁷⁹

Uma vez que a comprovação do uso seguro e eficaz da acarbose ainda não foi demonstrado por meio de estudos científicos, seu uso deve ser limitado e cauteloso em pacientes com insuficiência renal. Porém levando-se em consideração sua farmacocinética, sua farmacodinâmica e os estudos acima descritos podemos afirmar que o uso da acarbose, uma vez necessário, deve ser feito com moderação, em baixa dosagem e mediante monitoramento de eventos adversos gastrointestinais e principalmente hepáticos em pacientes com insuficiência renal, cuja TFG apresente-se menor que 25 mL/min/1,73m².

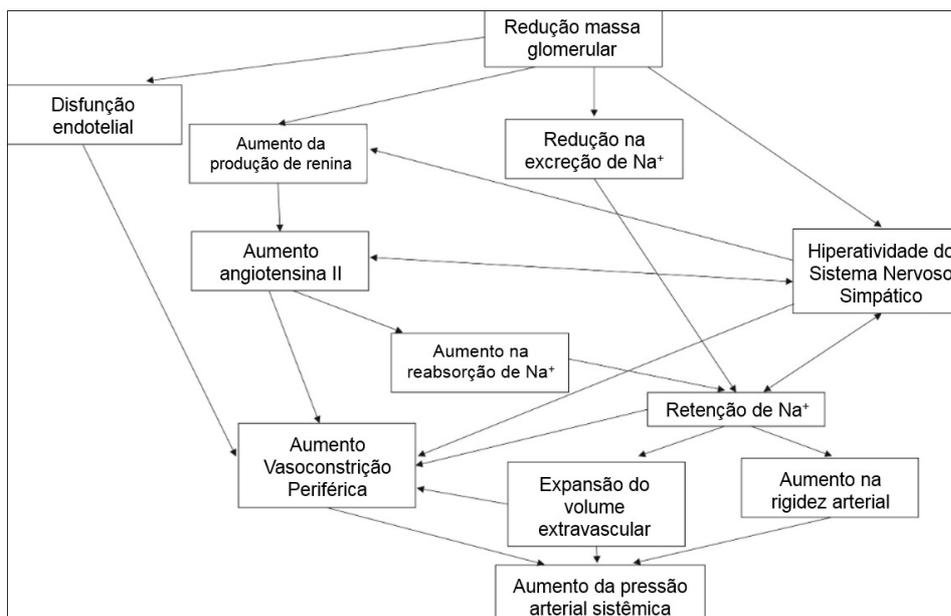
4.2.2 Agentes anti-hipertensivos

Assim como o diabetes mellitus e a DRC possuem uma ligação de causa e efeito, a hipertensão e a DRC também possuem esta relação. Uma hipertensão não diagnosticada e/ou mal controlada pode levar a um agravamento da diminuição da função renal e posteriormente evoluir para DRC e até DRC em estágio terminal e o contrário também é verdadeiro, o mal funcionamento dos rins pode elevar a pressão arterial (PA) de um paciente.

Ku *et al.* (2019) descrevem que a hipertensão na DRC é complexa e uma seqüela de múltiplos fatores como: redução da massa de néfrons, aumento da retenção de sódio e expansão do volume extracelular, hiperatividade do sistema nervoso simpático, ativação de hormônios, incluindo o sistema renina-angiotensina-aldosterona e disfunção endotelial.¹⁸⁰

A esquematização de todas as alterações fisiológicas a partir da redução da massa glomerular até o aumento da pressão arterial sistêmica pode ser vista na Figura 10 apresentada a seguir.

Figura 10 - Mecanismos fisiopatológicos da hipertensão na doença renal crônica.



Fonte: Adaptado de KU, E., LEE, B. L., WEI, J., WEIR, M. R. Hypertension in CKD: Core Curriculum 2019. Am J Kidney Dis. 74(1): 120-131, 2019.

Ainda em seu artigo explica que as alças capilares glomerulares são protegidas das pressões arteriais sistêmicas elevadas por um processo denominado autorregulação que ajuda a manter a pressão intraglomerular e a TFG. Porém, com a hipertensão crônica e mal controlada, acontece um remodelamento na arteríola aferente o que reduz sua capacidade de contrair e dilatar. Logo, a PA sistêmica elevada causa à hipertensão glomerular, nefrosclerose e perda progressiva da função renal.¹⁸⁰

A hipertensão mascarada pode ocorrer em até 30% dos pacientes com DRC e pressagia maior risco de progressão da DRC. A DRC é um fator de risco importante para Doença Cardiovascular (DCV), e a coexistência de hipertensão e DRC aumenta ainda mais o risco de DCV adversa e eventos cerebrovasculares, particularmente quando a proteinúria está presente.¹⁸²

A Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial de 2020 relata que não há uma meta bem estabelecida para a PA em pacientes com DRC pois os estudos disponíveis nesta população apresentam que em pacientes com proteinúria o controle mais rigoroso da PA apresenta maior benefício, mas não reduz os desfechos cardiovasculares (CV). A própria diretriz enfatiza que “em adultos com Hipertensão Arterial (HA) e DRC, diabéticos ou não, a meta deve ser < 130/80 mmHg. Metas mais

estritas podem ser almeçadas em casos selecionados, sob estrita vigilância e após compartilhamento de riscos com o paciente. ”¹⁸¹

Para os pacientes sem diminuição da função renal, a principal estratégia para redução da PA não farmacológica é a restrição de sal na alimentação e a prática de exercício físico sempre que possível. Já na frente medicamentosa as diretrizes para pacientes com DRC e a maioria dos estudos científicos apoiam a utilização de inibidores da enzima de conversão da angiotensina (iECA) ou bloqueadores do receptor da angiotensina (BRA) e terapia diurética principalmente se o paciente apresenta albuminúria (excreção de albumina > 300 mg/d).¹⁸⁰

Em relação ao tratamento farmacológico a Diretriz Brasileira indica os iECA ou os BRA em indivíduos com pressão alta, sendo proscrito o uso em conjunto dessas duas classes; Os diuréticos e os bloqueadores dos canais de cálcio, principalmente em associação a iECA ou BRA; já os beta-bloqueadores estão indicados na Doença Arterial Coronária (DAC) e na IC associada; antagonistas dos receptores mineralocorticoides reduzem a excreção de proteínas, entretanto podem elevar a concentração de potássio, logo devem ser utilizados com cautela.¹⁸¹

Os agentes redutores da pressão arterial são a base das estratégias de tratamento com o intuito de frear o progresso da doença renal crônica, bem como um aspecto central das estratégias que visam reduzir o risco cardiovascular, logo os estudos disponíveis para esta classe de medicamento muitas vezes visam apenas seus benefícios em relação ao avanço da DRC e os potenciais problemas cardíacos e não sua farmacocinética em casos de diminuição da função renal.

Outra observação a ser levada em consideração com esta classe é que para atingir as metas recomendadas de PA na DRC geralmente é necessário a terapia combinada com 2 ou 3 e até 4 medicamentos anti-hipertensivos, com este cenário de múltiplos fármacos a atenção nestes pacientes deve ser redobrada. Como a redução da PA reduz a pressão de perfusão renal, é esperado e não incomum que a eTFG seja reduzida, e alguns estudos citam uma redução entre 10-20%, em pacientes tratados para hipertensão. Assim, o monitoramento cuidadoso dos eletrólitos do sangue e da eTFG é essencial, porém este declínio geralmente ocorre nas primeiras semanas de tratamento e posteriormente se estabiliza. Se não houver estabilização a descontinuação ou ajuste posológico deve ser considerado.¹⁸³

Os anti-hipertensivos apresentam uma grande variedade de subclasses. Os diversos trabalhos e entidades, como por exemplo da Sociedade Brasileira de

Cardiologia, apresentam estas subclasses de maneira diferente e variada. Um apanhado geral de todas as subclasses foi realizado e um total de nove subclasses foi encontrada. Estas são: diuréticos (tiazídicos, de alça, poupadores de potássio); agonistas alfa-2 adrenérgicos; beta-bloqueadores; alfa-bloqueadores; bloqueadores não seletivos (alfa e beta); vasodilatadores; bloqueadores do canal de cálcio; inibidores da enzima conversora de angiotensina (iECA); bloqueadores do receptor da angiotensina II (ARA II); inibidor direto da renina.

No início da seleção dos medicamentos a serem trabalhados nesta revisão um total de 33 fármacos foram encontrados, então, foi realizada uma seleção seguindo alguns critérios.

Presença na RENAME: na RENAME, grande é o número de medicamentos disponíveis para o tratamento da hipertensão, englobando quase todas as subclasses de anti-hipertensivos. Nesta questão a representatividade dos medicamentos para hipertensão é boa se considerarmos apenas a listagem da RENAME. Porém algumas subclasses apresentam mais um medicamento. Nestes casos a escolha de apenas um medicamento teve que ser realizada. O critério utilizado para esta escolha foi: aquele medicamento que apresentasse mais divergências entre os Manuais dos hospitais e do aplicativo médico e/ou aquele medicamento que apresentasse maior risco para a população de pacientes com IR.

A seguir é apresentada uma listagem dos medicamentos presentes na RENAME que serão analisados posteriormente. As subclasses que possuem mais de um medicamento, o de escolha foi sublinhado.

- 1) Diuréticos: (A) tiazídicos: hidroclorotiazida
(B) de alça: furosemida
(C) poupadores de potássio: espironolactona
- 2) Agonistas alfa-2 adrenérgicos centrais: metildopa
- 3) Beta-bloqueadores: atenolol, metoprolol, propranolol
- 4) Alfa-bloqueadores: doxazosina
- 5) Bloqueador não seletivo: carvedilol
- 6) Inibidores da enzima conversora da angiotensina: enalapril, captopril
- 7) Bloqueadores dos canais de cálcio: verapamil, anlodipino, nifedipino
- 8) Bloqueadores do receptor AT1 da angiotensina II: losartana
- 9) Vasodilatadores diretos: hidralazina

A última subclasse encontrada não é contemplada na RENAME e possui apenas um medicamento disponível, o qual o medicamento de referência possui data de registro na Anvisa de 2007, um medicamento basicamente novo no mercado.

10) Inibidor direto da renina: alisquireno

A partir do Quadro 2 e das informações contidas foi realizada uma busca por artigos científicos com as palavras chaves: “Nome do medicamento” e “Insuficiência renal” para cada um dos medicamentos.

Quadro 2 – Medicamentos anti-hipertensivos, recomendações de ajuste posológico de acordo com a função renal, definida pelo ClCr.

Princípio Ativo	Whitebook			Manual Farmacêutico Oswaldo Cruz		Manual Farmacêutico Sírio Libanês	
	Dose usual	ClCr (mL/min)	Dose Ajustada	ClCr (mL/min)	Dose Ajustada	ClCr (mL/min)	Dose Ajustada
Diuréticos							
Hidroclorotiazida	50-100mg/24h em 1-2 doses	<30	Sem efeito	<10	Contraindicado	<30	Ineficaz
Furosemida	I: 20-80 mg/24h, M: 20-40 mg/24h; 20-40mg/2h EV/IM	<5	Veloc. infusão: 2,5mg/min.	Sem dados		<5	Veloc. infusão: 2,5mg/min
Espironolactona	25-200mg/24h, Máx. 400mg/24h	<10	Contraindicado	IR Aguda	Contraindicado	30-50	12,5mg cada 24 ou 48h
						<30	Contraindicado
Agonista alfa-2 adrenérgico central							
Metildopa	250mg/8-12h, Máx. 3g/24h	Sem valores	Dose menor	<10	250mg/12 ou 24h		
Beta bloqueador							
Atenolol	50-100mg/24h, Máx. 200mg/24h	15-35mL/min	50mg/24h	15-35mL/min	50mg/24h	15-35mL/min	50mg/24h
		<15	25-50mg/24-48h	<15	50mg/48h	<15	25mg/24h ou 50mg/48h
Alfa bloqueador							
Doxazosina	I: 1mg/24h, Máx. 8mg/24h (comp. Lib. controlada) ou 16mg/24h (comp. simples);	Sem ajuste		Sem ajuste			
Bloqueador não seletivo							
Carvedilol	12,5-25mg/24h, Máx. 100mg/24h	Sem ajuste		Sem ajuste		Sem ajuste	
Inibidor da Enzima Conversora de Angiotensina (iECA)							
Enalapril	10-20mg/24h, Máx. 40mg/24h	30-80	5-10mg/24h	Leve	5-10mg/24h	30-80	5-10mg/24h
		10-30mL/min	2,5-5mg/24h	Moderada	2,5-5mg/24h	10-30mL/min	2,5mg/24h
		<10	2,5mg pós diálise	Grave	2,5mg pós hemodiálise	<10	2,5mg pós diálise
Bloqueador dos Canais de Cálcio							
Verapamil	5-10mg EV: 120-480mg/24h	Monitorização		<10	50-75% dose	Sem ajuste	
Antagonista do Receptor da Angiotensina II							
Losartana	25-100mg/24h	Monitorização		Sem ajuste		Sem ajuste	
Vasodilatador							
Hidralazina	I: 25mg/12h, M: 50-200mg/24h	<30	Monitorização	10-50mL/min	25mg/8h	10-50mL/min	8h
				<10	AR: 25mg/8-16h; AL: 12-24h	<10	AR: 8-16h; AL: 12-24h
Inibidor direto da Renina							
Alisquireno	150-300mg/24h	IR grave	Contraindicado				

I: inicial; M: manutenção; AR: Acetiladores Rápidos; AL: Acetiladores Lentos; Fonte: Whitebook³⁸⁵; Manual do Farmacêutico: Oswaldo Cruz³⁸⁷ e Sírio Libanês³⁸⁶

4.2.2.1 Diuréticos

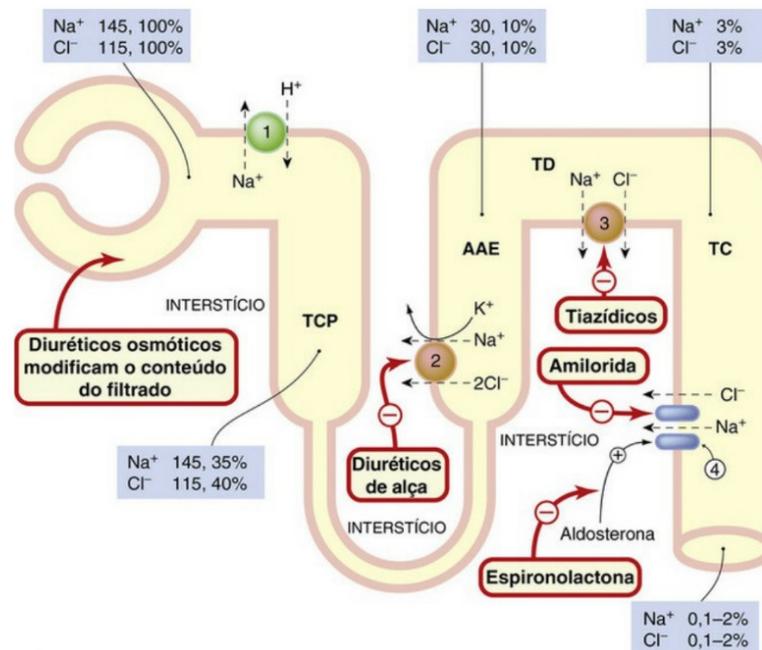
Como a primeira tentativa de reduzir a PA é restringindo o sódio da alimentação, os diuréticos surgem da década de 1950 como um auxílio medicamentoso para esta finalidade. São eficazes em reduzir tanto a PAS como a PAD, podem ser usados sozinhos ou em associação para reduzir a retenção de líquido e de Na^+ causada por outras classes de anti-hipertensivos. Ejaz e Mohandas (2014) descrevem que as diferentes subclasses de diuréticos se dividem em virtude de suas características químicas e farmacológicas únicas e têm efeitos diferentes em segmentos anatômica e funcionalmente distintos do néfron. A Figura 11 apresenta os locais de ação de cada subclasse dos diuréticos. Os diuréticos de alça agem na alça ascendente espessa, as tiazidas no túbulo distal inicial e os diuréticos poupadores de potássio atuam no túbulo distal e nos ductos coletores corticais. ¹⁸⁴

Os diuréticos de alça diminuem a reabsorção de Na^+ no ramo ascendente da alça de Henle, por bloquear o cotransportador Na^+ , K^+ , 2Cl^- , na membrana apical do túbulo renal. Essa classe desempenha suas funções em locais de elevada reabsorção de sódio, logo possuem ação mais potente e são de curta duração. De acordo com Nigro e Fortes (2005) “os diuréticos de alça podem ser eficazes, mesmo em pacientes com a função renal seriamente comprometida e aqueles com IC”. ¹⁸⁵

Os diuréticos que agem no túbulo contorcido distal são chamados tiazídicos e também inibem a reabsorção de sódio através de um cotransportador, porém neste local a reabsorção é bem menor, o que torna estes medicamentos menos eficazes que os anteriores e possuem uma duração de ação mais longo. Nigro de Fortes (2005) também descrevem que “o efeito natriurético dos tiazídicos e, em certo grau, a da indapamida é anulado quando a taxa de filtração glomerular é reduzida abaixo de 40 mL por minuto, enquanto que a metolazona ainda é ativa com a taxa de filtração glomerular de cerca de 20 mL/minuto.” ¹⁸⁵

Na membrana basal do túbulo coletor e túbulo contorcido distal está a enzima $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPase}$ que faz a troca do sódio por potássio e a atividade desta enzima é controlada pela aldosterona, um hormônio mineralocorticóide, e sua ação pode ser inibida pela espironolactona um iRMC. ¹⁸⁵

Figura 11 – Absorção de sódio e cloreto no néfron e principais locais de ação dos fármacos diuréticos.



Legenda: (1) troca Na⁺/H⁺; (2) cotransporte de Na⁺/K⁺/2Cl⁻; (3) cotransporte de Na⁺/Cl⁻; (4) entrada de Na⁺ através dos canais de sódio. O sódio é bombeado para fora das células e para o interstício pela Na⁺/K⁺-ATPase na margem basolateral das células tubulares (não mostrado). TC, túbulo coletor; TD, túbulo distal; TCP, túbulo contorcido proximal; AAE, alça ascendente espessa.

Fonte: Zang e Dale 7^o Edição.

4.2.2.1.1 Hidroclorotiazida

O medicamento referência da hidroclorotiazida é o Clorana[®] produzido pela Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda na apresentação de comprimido de 25 e 50 mg. Este medicamento possui venda de genérico. Pertence a subclasse dos diuréticos denominada tiazidas.

Na bula profissional da fabricante Sanofi-Aventis disponível no site da Anvisa encontramos as seguintes informações referentes a sua farmacodinâmica, farmacocinético e seu uso em pacientes com Insuficiência renal:

Farmacodinâmica: As tiazidas afetam os mecanismos tubulares renais da reabsorção eletrolítica, aumentando diretamente a excreção de íons sódio e cloreto e privando o corpo do excesso de água. As perdas de potássio ocorrem secundariamente (substituição por sódio) e por secreção ativa no túbulo distal. A excreção de magnésio é aumentada, enquanto a excreção de ácido úrico é reduzida. A ação diurética da hidroclorotiazida reduz o volume plasmático, aumenta a atividade

da renina plasmática e aumenta a secreção de aldosterona, seguida por aumentos na concentração de potássio na urina e perda de bicarbonato. ¹⁸⁶

As tiazidas, assim como os diuréticos de alça, são predominantemente dependentes da secreção através da via secretora de ácido orgânico no lúmen do néfron para alcançar o local de ação. Quando a função renal diminui, o efeito natriurético das tiazidas diminui linearmente em proporção ao número restante de néfrons funcionais. ¹⁹⁷

Farmacocinética: rapidamente absorvida com início de ação em aproximadamente 2 h, efeito máximo em 4 h e duração da ação entre 6-12 horas. O $t_{1/2}$ de eliminação é de 6-15 h, mas os níveis plasmáticos persistem por pelo menos 24 h. É excretada rapidamente de forma inalterada pelos rins (pelo menos 61%). ¹⁸⁶

Insuficiência renal: é contraindicada na IR grave (ClCr < 30 mL/min) e azotemia pode ocorrer em pacientes com IR, logo se houver progressão da insuficiência renal, o tratamento deve ser completamente revisto, ou considerar a interrupção da terapia com diuréticos. ¹⁸⁶

Na busca por artigos que pudesse embasar as recomendações do Quadro 2 foram encontrados vinte estudos que serão apresentados a seguir.

Bennett *et al.* em 1977 conduziram um estudo avaliando o efeito anti-hipertensivo das tiazidas em pacientes em hemodiálise. 12 pacientes estáveis em hemodiálise de manutenção foram submetidos a uma avaliação cruzada com hidroclorotiazida, 50 mg por dia, metolazona, 5 mg por dia ou placebo em períodos de tratamento de 4 semanas. Todos os pacientes tiveram urina diária inferior a 100 mL. Durante o período de estudo de 6 meses, não houve alterações estatisticamente significativas em qualquer parâmetro relacionado à terapia diurética (pressão arterial, o peso corporal, o volume plasmático e a atividade da renina plasmática). Os autores concluíram que um rim funcionando com capacidade de responder aos diuréticos com natriurese é necessário para a ação anti-hipertensiva dos diuréticos. ¹⁸⁷

Em 1983, Niemeyer *et al.* estudaram a farmacocinética da HCTZ em relação a função renal. Para o estudo foi avaliado 6 indivíduos com função renal normal (ClCr > 100 mL/min - Grupo 1); 10 pacientes com IR leve (ClCr entre 30 e 100 mL/min - Grupo 2); e em 7 pacientes com IR moderada a grave (ClCr < 30 mL/min - Grupo 3) em uso de 50mg de HCTZ. O $t_{máx}$ aconteceu entre 2 a 5h e o nível plasmático médio de pico aumentou de 183ng/mL em indivíduos com função renal normal para 334 ng/mL em pacientes com IR leve e para 415 ng/mL naqueles com IR moderada a grave. AUC foi

relacionada à função renal, sendo a AUC maior em pacientes com função renal prejudicada do que nos controles. O $t_{1/2}$ aumentou de uma média de 6,4 h em indivíduos com função renal normal para 11,5 h nos pacientes do Grupo 2 e para 20,7 h no Grupo 3. O aumento é estatisticamente significativo ($p < 0,01$) para ambos os grupos com IR. A excreção renal cumulativa média de HCTZ foi calculada em 51,0% da dose oral em pacientes sem IR, em 38,0% naqueles com IR leve e com IR moderada a grave caiu para 15,8%. A diminuição foi significativa apenas para o último grupo. A depuração renal de HCTZ foi calculada em 285mL/min no Grupo 1; em 75 mL / min no Grupo 2 e em 17 mL / min no Grupo 3. Em todos os grupos não houve diferença significativa do ClCr endógena ($p > 0,05$). A partir desses achados os autores aconselham uma redução para metade da dosagem de HCTZ em pacientes com ClCr entre 30 e 90 mL/min. A administração de um diurético de alça é preferida em pacientes cujo ClCr endógeno é < 30 mL/min, no entanto, se o HCTZ for indicado, a indicação é de apenas $\frac{1}{4}$ da dose terapêutica normal. ¹⁸⁸

Risler *et al.* (1991) relata que esses medicamentos são de menor importância no tratamento de pacientes com insuficiência renal, pois sua eficácia diminui quando a TFG < 30 mL/min/1,73m². No entanto, eles podem ter importância clínica por aumentar o efeito dos diuréticos de alça na insuficiência renal terminal quando administrados concomitantemente. Concluem que os diuréticos de alça melhoram a liberação distal de sódio e, portanto, permitem que as tiazidas atuem de maneira mais eficaz. ¹⁸⁹

Em 1994, Fliser *et al.* relatam que comumente é assumido que os diuréticos tiazídicos são ineficazes em pacientes com insuficiência renal avançada, ou seja, em pacientes com eTFG < 30 mL/min/1,73m². Como, em circunstâncias normais, apenas cerca de 5 a 10% do sódio filtrado atinge o local tubular de ação das tiazidas, a natriurese pode aumentar apenas nessa quantidade, de modo que o incremento da taxa de excreção de sódio na urina final é modesto. A excreção fracionada de sódio, ou seja, a proporção de sódio filtrado que é excretado na urina final, aumenta mesmo em pacientes com IR avançada após a administração de tiazida, embora o aumento líquido na excreção absoluta de sódio permaneça modesto. ¹⁹⁰

Mardkour *et al.* (1995) avaliaram o tratamento com indapamida e hidroclorotiazida em pacientes com IR e há que resultou na normalização da pressão arterial em todos os pacientes nos primeiros 3 meses de terapia. A depuração da creatinina caiu progressivamente em 13 dos 14 pacientes tratados com hidroclorotiazida de $65 \pm 3,0$ para $53 \pm 3,0$ mL/min/1,73m². A terapia com

hidroclorotiazida, normalizou a pressão arterial em pacientes com IR, mas resultou em decréscimos significativos na função renal. Os autores relatam que a hidroclorotiazida é um agente diurético, mas que também tem uma ação vasoconstritora direta na vasculatura renal. ¹⁹¹

No ano de 1995 Knauf e Mustschler avaliaram a eficácia de diferentes doses de hidroclorotiazida sozinhas e em combinação com o diurético de alça furosemida (FU) em 19 pacientes com IR (ClCr de 4 – 75 mL/min, destes 7 pacientes < 30) e 6 com função renal normal. Não houve eventos clínicos ou bioquímicos indesejáveis em qualquer indivíduo durante os estudos. HCTZ (25 mg) resultou em um aumento acentuado na excreção urinária de Na⁺ após 2 h e foi mantida ao longo das 12 h subsequentes com picos às 4 e 7 h nos pacientes sem IR. Já naqueles com IR a duração da ação do HCTZ foi aumentada em até 24 horas na IR em estágio terminal. A taxa de excreção de eletrólitos durante o período de 12 a 24 horas após a HCTZ excedeu a medida em voluntários saudáveis em 10%. Quando a natriurese excedeu 40mmol/h em indivíduos com TFG normal ou 15mmol/h naqueles com IR avançada, a depuração da creatina diminuiu para 50-70% de seu valor pré-tratamento. A redução da TFG foi revertida em 3 h. Os autores também relatam que a coadministração de 25 mg de HCTZ e 40 mg de FU foi significativamente ($p < 0,01$) mais eficaz em aumentar a excreção de Na⁺ do que qualquer diurético usado sozinho independente da eTFG. ¹⁹²

Brater (1998) em um artigo sobre a terapia diurética declara que embora uma grande dose de uma tiazida cause diurese em pacientes com IR leve, a resposta em pacientes com ClCr < 50 mL/min é pobre, pois como os diuréticos tiazídicos devem atingir o lúmen do néfron para serem eficazes, doses mais altas são necessárias para esses. Ele propõe o seguinte ajuste: IR leve a moderada 50 a 100 mg/dia; grave 100 a 200 mg/dia. ¹⁹³

Em um artigo já apresentado na sessão furosemida temos informações pertinentes também sobre a hidroclorotiazida. O artigo é de Dussol *et al.* (2005) e sobre a HCTZ (25mg/dia) temos que um aumento significativo foi observado na excreção fracionária de sódio de $3,7 \pm 0,9$ para $5,5 \pm 0,3$ e de cloreto de $3,9 \pm 0,2$ para $6,5 \pm 0,3$. A pressão sanguínea arterial média diminuiu na mesma medida após a FU, HCTZ e regime combinado de 112 para 97, 99 e 97 mmHg, respectivamente ($P < 0,05$). FU e HCTZ diminuíram a TFG na mesma extensão de 29 ± 11 mL/min/1,73m² para 23 ± 8 mL/min/1,73m² e para 21 ± 8 mL/min/1,73m², respectivamente. Uma diminuição

maior e significativa no RPF (fluxo plasmático renal) foi observada com HCTZ de 114 ± 54 mL/min/ $1,73\text{m}^2$ para 94 ± 37 mL/min/ $1,73\text{m}^2$. Nenhum paciente teve efeitos adversos com FU ou HCTZ. Nenhuma alteração importante dos eletrólitos séricos foi observada durante o estudo. A uréia sérica, creatinina sérica e ácido úrico sérico aumentaram significativamente com FU e HCTZ. A proteinúria de vinte e quatro horas diminuiu significativamente com FU, HCTZ. Os autores declaram que seu estudo concorda com os dados de estudos experimentais em humanos que também demonstraram a eficácia do HCTZ em pacientes com IRC. ¹⁹⁴

Ernst e Moser (2010) relatam que as tiazidas são geralmente consideradas ineficazes quando a eTFG diminui para menos de 30 a 40 mL/min/ $1,73\text{m}^2$. Pequenos estudos demonstraram que as tiazidas podem provocar uma resposta anti-hipertensiva em pacientes com DRC, no entanto, seu uso em pacientes com IR grave permanece impraticável, por dois motivos: primeiro, a TFG reduzida limita a carga geral de sódio filtrado que atinge o túbulo distal; e, em segundo lugar, a reabsorção no túbulo distal é apenas modestamente eficaz em comparação com aquela no ramo ascendente espesso e de grande capacidade. Concluem dizendo que essas características enfatizam a justificativa para a substituição dos chamados diuréticos de alto teto que agem mais proximalmente, na alça de Henle, em pacientes hipertensos com insuficiência renal. ¹⁹⁵

Sobre os diuréticos tiazídicos e de alça Sica *et al.* (2011) descrevem que a hidroclorotiazida é o diurético do tipo tiazídico mais amplamente utilizado. Tem uma biodisponibilidade que varia de 60% a 80%, que é relativamente proporcional à dose. Seu íon de absorção pode ser reduzido na IC e/ou doença renal e sua meia-vida plasmática se correlaciona com os valores de depuração da creatinina endógena e varia de 3,2 horas a 13,1 horas. HCTZ nas dosagens de 25-50 mg/d são igualmente eficazes quanto doses mais altas (50-100 mg/d) na redução da PA e raramente são necessárias. ¹⁹⁶

Chan *et al.* (2012) realizaram uma revisão para avaliar a literatura a respeito da eficácia anti-hipertensiva crônica das tiazidas em pacientes com IR grave ($\text{CrCl} < 30$ mL / min). Declaram que os dados relativos ao uso de hidroclorotiazida em pacientes com doença renal grave vêm de 3 estudos e 1 relato de caso, com um total de 25 pacientes e que a variação na dosagem foi grande. Os dados limitados parecem indicar que a hidroclorotiazida pode exercer efeitos anti-hipertensivos em indivíduos com IR grave, mas não naqueles com ESRD em hemodiálise. Citam uma diretriz da

National Kidney Foundation onde se lê que “a terapia de longo prazo com diuréticos tiazídicos também pode reduzir a pressão arterial por outros mecanismos além da redução do LEC [líquido extracelular]” e “a redução da pressão arterial com diuréticos do tipo tiazídico pode ocorrer mesmo na ausência de uma diurese significativa. ” Assim, concluem que as tiazidas podem ser continuadas em pacientes que progridem para o estágio 4 ou 5 da DRC e cuja PA é controlada sem sobrecarga de fluido. ¹⁹⁷

Dussol *et al.* em outro estudo também em 2012 ainda avaliando furosemida e HCTZ em pacientes com DCR comparou a excreção fracionada de sódio e cloreto em pacientes nos estágios 4 e 5 (eTFG média 25 ± 10 mL/min/1,73m²). Como já apresentado um aumento não significativo nas FENa e FECl foi observado após 3 meses das medicações. A PA média e a eTFG diminuíram na mesma extensão após furosemida e HCTZ, sendo a eTFG não significativa. O regime combinado foi mais eficaz, com a PA média e a eTFG diminuindo significativamente a TFG para 18 mL/min/1,73m² (P <0,01). Nenhum paciente teve efeitos adversos. De modo mais específico para a HCTZ os autores dizem que os resultados desafiam velhas crenças da falta de eficácia das tiazidas em pacientes com TFG <30mL/min/1,73m² já que outros estudos também já demonstram uma relação linear para excreção de sal semelhante a diuréticos de alça. Em conclusão confirmam a eficácia do HCTZ sob a prática clínica usual. ¹⁹⁸

Agarwal e Sinha em 2012 fazem um apanhado de diretrizes sobre o uso dos diuréticos tiazídicos na DRC avançada. Ao final relatam que existem vários problemas que podem estar associados ao uso de tiazidas na DRC. Estes incluem depleção de volume e lesão renal aguda, hipotensão ortostática, hiponatremia, hipocalcemia, hipomagnesemia, hipercalcemia, hiperglicemia, dislipidemia, eventos idiossincráticos (por exemplo, erupção cutânea, pancreatite). Dessa forma, o uso desses agentes exige um acompanhamento rigoroso, principalmente quando prescritos inicialmente ou quando sua dose é aumentada. As tiazidas podem aumentar o efeito natriurético dos diuréticos de alça e, ao fazê-lo, podem melhorar o controle da PA. Ao aumentar a excreção de K, as tiazidas podem ser valiosas no cenário de hipercalemia. ¹⁹⁹

Algumas das diretrizes que Agarwal e Sinha relatam em seu estudo são apresentadas abaixo:

- O Sétimo Relatório do Comitê Nacional Conjunto de Prevenção, Detecção, Avaliação e Tratamento da Hipertensão Arterial recomenda o seguinte: " Com doença renal avançada (eTFG < 30 mL/min/1,73m², correspondendo a uma creatinina sérica

de 2,5–3 mg / dL), doses crescentes de diuréticos de alça são geralmente necessárias em combinação com outras classes de medicamentos (...) e que muitos exigirão um diurético de alça em vez de uma tiazida. ¹⁹⁹

- A National Kidney Foundation, os diuréticos devem ser usados para tratar hipertensão na maioria dos pacientes com DRC.14 Para aqueles com eTFG > 30 mL/min/1,73m², diuréticos tiazídicos administrados uma vez ao dia são recomendados. No entanto, diuréticos de alça são recomendados para aqueles com eTFG <30 mL/min/1,73m². Diuréticos de alça administrados uma ou duas vezes ao dia, em combinação com diuréticos tiazídicos, podem ser usados em pacientes com expansão do volume do LEC e edema. ¹⁹⁹

- As diretrizes do Instituto Nacional de Saúde e Excelência Clínica (NICE) do Reino Unido, sugerem considerar o tratamento com diuréticos tiazídicos de dose mais elevada para aqueles com DRC em estágio 4, se o nível de potássio no sangue for superior a 4,5 mmol/L. ¹⁹⁹

- O Programa Canadense de Educação em Hipertensão afirma que, para pacientes com DRC não diabética, os diuréticos tiazídicos são recomendados como terapia anti-hipertensiva aditiva. ¹⁹⁹

Van Warte *et al.* (2013) declaram que na insuficiência renal, o T_{1/2}, de HCTZ pode aumentar para 11,5 h em pacientes com um ClCr médio de 60 mL/min, 21 h em pacientes com um ClCr médio de 19 mL / min e 34 h em pacientes anéfricos nos quais a eliminação de HCTZ só pode ocorrer por via não renal. De acordo com essas informações realizaram um estudo para desenvolver um modelo de farmacocinética populacional capaz de caracterizar o curso de tempo de HCTZ no plasma e excreção na urina, para indivíduos saudáveis, bem como para pacientes com ICC com vários graus de IR após administração da HCTZ. O Clearance renal (CLR) foi previsto em 18,3 L/h, o t_{1/2} foi de 14,8 h. No entanto, não inesperadamente, CLR foi reduzido para 10,5, 5,47 e 2,70 L/h na IR leve (ClCr = 80 mL/min), moderada (ClCr = 50 mL/min) e grave (ClCr = 30 mL/min), respectivamente. Os autores concluem que a redução no CLR como uma função de ClCr tem implicações clínicas significativas, uma vez que isso se traduz diretamente em uma taxa reduzida de entrega da HCTZ ao local de ação, que pode reduzir a magnitude dos seus efeitos diuréticos e natriuréticos. ²⁰⁰

Segundo Verbeke *et al.* (2014) a HCTZ é o diurético do tipo tiazídico mais amplamente usado, frequentemente em doses de 12,5–25 mg por dia como um componente de produtos de combinação de dose fixa. A preferência é dada a agentes

com ação semelhante à tiazida, como a clortalidona e a indapamida, por razões que também podem ser relevantes para a população com DRC. Os dados de resultados concretos de HCTZ existem apenas para doses ≥ 25 mg por dia, a dose na qual também os efeitos colaterais metabólicos se tornam significativos, embora existam mais evidências de eficácia para os agentes semelhantes às tiazidas.²⁰¹

A 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial diz que “Deve-se dar preferência aos tiazídicos ou similares (clortalidona, hidroclorotiazida e indapamida) em doses baixas, pois são mais suaves e com maior tempo de ação, reservando-se os diuréticos de alça (furosemida e bumetanida) aos casos de insuficiência renal (creatinina $> 2,0$ mg/dl ou TFG < 30 mL/min/1,73m²) e situações de edema. Os tiazídicos continuam recomendados, por serem eficazes nos estágios 1, 2 e 3 da DRC, enquanto os diuréticos de alça são preconizados para os estágios 4 e 5.”²⁰²

Hamrahian (2017) em um estudo sobre o tratamento da hipertensão em pacientes com DRC relata que a falta ou subutilização de diuréticos em pacientes com DRC é uma causa comum de hipertensão resistente ao tratamento. O diurético tiazídico de ação prolongada, a clortalidona, é o diurético tiazídico mais potente. Embora algumas diretrizes recomende uma mudança de diurético do tipo tiazídico para diurético de alça no estágio 4 da DRC (TFG < 30 mL/min/1,73m²), esta recomendação foi contestada recentemente, com base em poucos estudos pequenos que relataram a eficácia dos diuréticos do tipo tiazídico mesmo em TFG baixa. O uso de diuréticos de longa ação evita a reabsorção de sódio de rebote contra regulatória e a retenção de volume em pacientes com DRC. Conclui que o bloqueio sequencial dos canais de sódio ao longo do néfron com um diurético tiazídico e de alça é muito eficaz, mas que a combinação requer monitoramento frequente da creatinina sérica e eletrólitos.²⁰³

Khan *et al.* (2017) avaliaram a relação da terapia diurética com as alterações na PA, eTFG e compartimentos de fluidos em pacientes com DRC em uma coorte de 312 pacientes, com eTFG média de $21,4 \pm 9,2$ mL/min/1,73m². Furosemida (20-40 mg/2x dia) ou HCTZ (12,5 – 25 mg/dia). A maioria dos usuários de diuréticos (44,4%) pertenciam ao estágio 5 da DRC. O uso de diuréticos causou controle significativo da PAS entre pacientes com DRC estágio 3 e estágio 5. Por outro lado, os pacientes com DRC estágio 4 prescritos com diuréticos tiazídicos não apresentaram controle significativo da PAS ao final do estudo. O controle máximo da PAS foi observado entre os pacientes com estágio 5 recebendo terapia combinada ($-19,3$ mmHg, $p < 0,001$),

seguido por pacientes com estágio 4 e 5 prescritos com furosemida (-9,3 contra -10,6 mmHg, p valor 0,1), enquanto HCTZ ofereceu PAS mínimo controle (-3,7 mmHg, p valor 0,04) em pacientes com DRC estágio 3. Vale a pena mencionar que não houve declínio significativo na pressão arterial diastólica (PAD) entre os pacientes com estágio 3 e 4 que receberam furosemida e HCTZ. Como esperado, mudanças nos compartimentos de fluidos corporais foram observadas com diuréticos. O declínio na eTFG, que é o efeito colateral mais comum dos diuréticos, foi observado em todos os grupos de tratamento. O declínio máximo (-3,4 mL/min/1,73m², p 0,01) foi observado com terapia de combinação de diuréticos. Os autores concluem que os diuréticos tiazídicos fornecem melhor controle da PAS e água extracelular em pacientes com eTFG > 30 mL/min/1,73m², enquanto os diuréticos de alça são mais eficazes com eTFG < 30 mL/min/1,73m².²⁰⁴

As diretrizes da Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC) e da Sociedade Europeia de Hipertensão (ESH) recomendam que o controle da PA pode ser melhorado com o aumento da dose do diurético existente ou com a troca para um diurético semelhante à tiazida mais potente (clortalidona ou indapamida).¹⁸³

Em 2020, Bovée *et al.* propuseram que os diuréticos distais não são inferiores à restrição de sódio na dieta na diminuição da PA em pessoas com DRC. Para isso, avaliaram 26 pacientes com eTFG média 39 ± 13 mL/min/1,73m². Eles confirmam que os diuréticos tiazídicos em combinação com a amilorida ainda são eficazes na DRC em uma ampla faixa de eTFG e que ambas as diminuíram a eTFG. Embora isso possa ser interpretado como progressão da DRC, o efeito na eTFG foi reversível e, portanto, muito provavelmente um efeito hemodinâmico. Ambas as intervenções foram geralmente bem toleradas, mas os diuréticos causaram hiponatremia leve em quatro pacientes. Em conclusão afirmam que os diuréticos distais são pelo menos tão eficazes quanto a restrição de sódio na dieta na redução da PA e do volume extracelular na DRC. Esses efeitos foram preservados em eTFG mais baixos, apesar de uma menor depuração dos diuréticos.²⁰⁵

De acordo com os últimos estudos a hidroclorotiazida parece ser eficaz mesmo com a diminuição da função renal. Logo o melhor é a avaliação contínua do paciente, se o mesmo já se encontra em uso da HCTZ um acompanhamento mais rigoroso para monitoramento dos eletrólitos pode ser uma boa indicação, mas se o paciente com IR grave (CICr < 30 mL/min) necessita iniciar uma terapia com diurético uma outra classe

pode ter uma preferência na escolha, já que os estudos disponíveis ainda são poucos, recentes e apresentam uma baixa quantidade de pacientes em estudo.

4.2.2.1.2 Furosemida

O medicamento referência é o Lasix[®] da Sanofi-Aventis Farmacêutica LTDA, está disponível na apresentação comprimido de 40 mg e possui formulação genérica. Seu uso é recomendado para: edemas de causas variadas, insuficiência cardíaca e crise hipertensiva.

Disponível na bula profissional do medicamento Lasix[®], temos as seguintes informações:

Farmacologia: A furosemida inibe o cotransportador de Na⁺K⁺2Cl⁻; logo, sua função de reduzir o sódio depende do seu alcance ao lúmen tubular via um transportador de anions. A eliminação sódio pode chegar a 35% da filtração glomerular total de sódio. Em paralelo a eliminação de sódio temos também um aumento na excreção de potássio, cálcio e magnésio. Outras três atividades da furosemida podem ser destacadas: a interrupção do feedback do túbulo glomerular, a estimulação dose-dependente do SRAA e a redução da atividade vascular das catecolaminas. ²⁰⁶

Farmacocinética: A absorção é rápida com início de ação entre 15min e 1h dependendo do modo de administração; o tempo para que ocorra o pico de concentração é de 1 a 1,5h. A absorção apresenta elevada variação intra e interindividual. A biodisponibilidade é de aproximadamente 50% a 70% para os comprimidos, pode ser influenciada por vários fatores. Apresenta forte interação com as proteínas plasmáticas (>98%). O fármaco é eliminado essencialmente inalterado, por secreção no túbulo proximal e uma pequena parte nas fezes. Seu metabólito glicuronídeo pode ser encontrado em baixa quantidade na urina. ²⁰⁶

Uso na insuficiência renal: A biodisponibilidade não sofre mudanças, contudo a excreção é reduzida e o t_{1/2} aumentado em até 24n naqueles com IR severa. Na síndrome nefrótica, a concentração de furosemida livre pode se elevar devido a diminuição das proteínas plasmáticas. Contudo sua eficácia pode diminuir devido a redução da secreção tubular. Lasix[®] não deve ser usado em pacientes com insuficiência renal com anúria; os níveis de sódio, potássio e creatinina séricos devem ser monitorados. ²⁰⁶

As diretrizes da Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC) e da Sociedade Europeia de Hipertensão (ESH) dizem que um diurético de alça deve substituir os diuréticos tiazídicos se a eTFG for $< 30 \text{ mL/min/1,73m}^2$.¹⁸³

Em relação aos diuréticos de alça alguns fatores importantes devem ser considerados. Dos fenômenos fisiológicos podem alterar a eficácia do medicamento e levar a uma resistência ao mesmo: 'fase de rebote' e 'fenômeno de frenagem'. A fase de rebote acontece após a queda dos níveis sanguíneos (concentração plasmática) do fármaco devido a sua meia vida curta. Esta fase se caracteriza por um aumento compensatório na absorção de sódio após o declínio da ação do diurético e pode ser suficiente para anular a natriurese conseguida anteriormente.^{194, 198, 193}

O 'fenômeno de frenagem' acontece com o tempo de uso do medicamento. É resultante das mudanças adaptativas no néfron distal que são devidas ao aumento crônico da liberação de sódio neste segmento, esta adaptação leva a um aumento na reabsorção de sódio abaixo da alça de Henle. Em pacientes com IR este fenômeno é ainda mais pronunciado pois fatores endógenos inibem a reabsorção de sódio nos segmentos do néfron proximal, de modo que uma alta carga de sódio é fornecida ao túbulo distal.^{194, 198}

Outra alteração em relação a cinética da diz respeito aos transportadores OAT. Silbert *et al.* (2016) esclarece que a furosemida é um ácido orgânico fraco, altamente ligado a proteínas ($> 98\%$), secretado ativamente na urina por transportadores de ácido orgânico nos túbulos proximais. Em pacientes com concentrações elevadas de uréia e creatinina no plasma, os ácidos urêmicos podem teoricamente alterar a farmacocinética da furosemida competindo pela secreção tubular pelos OAT. Além disso, há uma perda de polaridade epitelial, reduzindo o gradiente de sódio disponível para o transporte ativo secundário de orgânicos ácidos e, portanto, excreção urinária de furosemida.²⁰⁸

Mesmo com esses fatores, de acordo com Dussol *et al.* (2005 e 2012) os diuréticos de alça ainda são os medicamentos de escolha porque podem aumentar a excreção fracionada de sódio em 20% e porque são eficientes em qualquer taxa de filtração glomerular.^{194, 198}

Para a revisão da furosemida um total de 18 artigos foram selecionados e serão apresentados a seguir.

Em 1991 Risler *et al.* em um trabalho sobre a eficácia dos diuréticos na IR descrevem que o diurético ideal deve: aumentar o volume renal e a excreção de sódio de maneira dose-dependente, mesmo quando a TFG $< 5 \text{ mL/min/1,73m}^2$; não deve alterar excreção de cálcio e potássio; ser excretado e metabolizado independentemente da função renal; não ter efeitos colaterais tóxicos; e não ser eliminado por hemodiálise. Na insuficiência renal o efeito diurético é reduzido e prolongado pela diminuição do número de néfrons. As propriedades farmacocinéticas dos diuréticos de alça são de importância primária na insuficiência renal, pois alcançam seu local de ação por meio de filtração glomerular e principalmente secreção tubular. Mesmo com a depuração renal diminuída da furosemida nem um acréscimo na meia vida é observado, indicando aumento da depuração extrarenal. Concluem que mesmo com as alterações farmacocinéticas e farmacodinâmicas o principal fator a ser considerado no uso da furosemida é a grande variabilidade intra e interindividual na biodisponibilidade e na resposta salidiurética.¹⁹⁸

Em 1996, Mattana *et al.* descrevem o uso de um complexo albumina-furosemida para pacientes com síndrome nefrótica e IRC. A albumina é conhecida por se ligar com alta afinidade à furosemida e parece desempenhar um papel significativo na seção tubular proximal da furosemida, bem como outros agentes transportados pela via de transporte de ânions orgânicos. Para o paciente com insuficiência renal e também com hipoalbuminemia, a resistência diurética pode se tornar um problema significativo, pois grandes doses de diuréticos podem ser ineficazes e resultar em ototoxicidade e outros efeitos adversos. Porém, infusões do complexo albumina-furosemida parecem gerar poucos benefícios e grandes despesas.²⁰⁷

Brater em 1998 descreve as duas formas de eliminação da furosemida: inalterada e por conjugação ao ácido glicurônico nos rins e que na IR a meia-vida plasmática é prolongada porque não apenas a excreção urinária, mas também a conjugação renal está diminuída e que devido à grande variabilidade interindividual de absorção, diferentes doses devem ser experimentadas antes que o fármaco seja considerado ineficaz. Com isso o grande problema é levar medicamento suficiente para o local de ação e que em pacientes com ClCr de 15 mL/min , uma grande dose deve ser administrada para atingir uma quantidade eficaz no líquido tubular. Relatam que a resposta natriurética máxima ocorre com doses intravenosas em bolus de 160 a 200 mg de furosemida e que estas doses podem ocasionalmente causar zumbido transitório, mas que esse efeito pode ser minimizado pela administração da dose por

um período de 20 a 30 minutos. Em resumo, um paciente com edema causado por insuficiência renal deve receber doses crescentes de um diurético de alça até que uma dose eficaz seja identificada.¹⁹³

Já em 2016, Silbert *et al.* defendem que em pacientes com IR embora a potência da furosemida seja reduzida, sua eficácia na indução de diurese permanece semelhante a pacientes com função renal normal. Seus estudos mostram que não houve diferença significativa nas concentrações plasmáticas de furosemida entre os pacientes com diferentes níveis de ClCr ($p = 0,11$), mas conforme o ClCr foi progressivamente reduzido, houve uma redução correspondente na quantidade de furosemida urinária e no volume de urina excretada ($p < 0,01$). Em conclusão dizem que devido à forte relação que demonstramos entre a gravidade da IRA e a resposta diurética, é provável que, uma vez que a CrCl caia para um determinado nível (por exemplo, $CrCl < 20 \text{ mL/min/1,73m}^2$), a administração de mais furosemida provavelmente não induzirá uma diurese significativa devido às limitações farmacodinâmicas.²⁰⁸

Dussol *et al.* (2005) compararam a eficácia e segurança da furosemida (60mg) vs hidroclorotiazida (25 mg) em pacientes com IR ($ClCr > 40 \text{ mL/min}$) e hipertensão por um período de 150 dias. Observaram uma tendência de aumento na excreção de sódio e cloreto que não demonstrou significância estatística, porém houve aumento significativo com o regime combinado. A PA média diminuiu igualmente para ambos os fármacos e para o regime combinado. Houve uma redução na eTFG de mesma extensão para ambos os medicamentos e nenhum paciente relatou evento adverso. Nenhuma alteração importante dos eletrólitos séricos foi observada durante o estudo. A uréia sérica, creatinina sérica e ácido úrico sérico aumentaram significativamente e a proteinúria de vinte e quatro horas diminuiu significativamente com furosemida. Os autores justificam o não aumento significativo na excreção de Na^+ e Cl^- a fase de rebote.¹⁹⁴

Em 2012, Dussol *et al.* realizaram outro estudo comparando os mesmos medicamentos em pacientes com DRC estágio 4 e 5 (eTFG média $25 \pm 10 \text{ mL/min/1,73m}^2$). Um aumento não significativo nas excreções fracionárias de sódio e de cloreto foi observado após 3 meses de furosemida e com o regime combinado. O regime combinado foi mais eficaz, com a pressão arterial média. Diminuição na TFG não foi significativa. Nenhum paciente teve efeitos adversos. Com o regime combinado, 7 pacientes queixaram-se de hipotensão, astenia e poliúria. Concluem

com as seguintes descobertas: (1) a resposta natriurética à dose padrão de furosemida e hidroclorotiazida é semelhante, (2) a resposta anti-hipertensiva a cada fármaco também é similar, e (3) a combinação de furosemida e hidroclorotiazida tem um efeito aditivo na natriurese e na PA. Não foi observado de rebote, e nem o fenômeno de frenagem. Explicam também que a coadministração de um diurético de alça com um tiazidiurético deve ser restrita a pacientes com DRC não responsivos à monoterapia. ¹⁹⁸

Vasavada *et al.* (2003) em um estudo sobre os diuréticos de alça (furosemida e torasemida) na DRC (creatinina sérica >1,4 mg/dL, porém foram excluídos os pacientes com eTFG < 30 mL/min/1,73m²). A dosagem de furosemida utilizada foi 200mg, o acompanhamento foi por 3 semanas e a eTFG média foi de 42±10 mL/min/1,73m². As taxas de excreção de sódio, potássio e cálcio aumentaram com ambos os diuréticos durante o dia e levaram à retenção compensatória à noite. Uma redução aguda na taxa de excreção de proteína também ocorreu com a administração de ambos os diuréticos. Ambos os tratamentos tiveram efeitos semelhantes na redução da pressão arterial sistólica. As reduções na pressão arterial sistólica foram mais pronunciadas do que na pressão arterial diastólica. A consideração das propriedades farmacocinéticas da furosemida nos levou a administrar furosemida duas vezes ao dia para redução da pressão arterial, em vez de uma vez ao dia. Em conclusão os autores sugerem que os pacientes com DRC estágios 2 e 3 podem obter redução da pressão arterial e o uso criterioso e o monitoramento são essenciais para o uso seguro dessa classe de agente hipertensivo. ²⁰⁹

Ainda em 2003, Vasavada e Agarwal estudaram o papel do excesso de volume na fisiopatologia da hipertensão na DRC. Analisaram a ação da furosemida em pacientes com creatinina sérica > 1,4 mg/dL, porém excluíram pacientes com eTFG < 30 mL/min/1,73m². Observam um aumento na natriurese e uma leve redução no potássio sérico. Relatam ainda que em indivíduos com DRC, os diuréticos de alça induzem depleção de volume agudamente e que o excesso de volume diminuiu principalmente no compartimento extracelular, mas não intracelular, em resposta a uma única dose de diurético de alça. A redução no volume do líquido extracelular (LEC) está associada à redução da pressão arterial sistólica ambulatorial em 3 semanas. Assim, a depleção aguda do LEC desencadeia o recrutamento de respostas homeostáticas que se traduzem em redução crônica da pressão arterial, mesmo em pacientes com DRC. ²¹⁰

Zamboli *et al.* (2011) elaboraram um ensaio clínico de doze meses acerca dos efeitos da adição de furosemida a terapia inicial (iECA e/ou ARA) em pacientes com DRC estágio 3 e 4 (CICr 60-15 mL/min). A adição de furosemida reduziu a proteinúria em 57%, porém não alterou a redução da PAS, PAD, função renal e excreção de sódio em relação ao grupo controle. O tratamento com diuréticos de alça foi bem tolerado e nenhum paciente necessitou de suspensão do medicamento. Um ponto positivo foi que a incidência de hipercalemia e edema periférico foi menor no grupo da furosemida quando comparado aos controles. Concluem relatando que o ajuste de dose gradual e cuidadoso da furosemida provavelmente foi a causa pela notável tolerabilidade do fármaco em pacientes com DRC já que estes em estágios mais avançado são mais susceptíveis a EA. ²¹¹

Gladziwa *et al.* (1993) realizou um estudo para analisar a farmacocinética da furosemida em dose única oral de 500mg e infusão intravenosa (mais de 30 minutos) de 120mg, em pelo menos 7 dias de intervalo em pacientes com DRC (CICr médio $16,7 \pm 5,5$ mL/min). O $t_{1/2}$ foi em média $4,6 \pm 3,0$ horas IV e $11,8 \pm 6,3$ horas após a administração oral. A depuração renal foi de $6,8 \pm 3,9$ mL/min (IV) e $5,5 \pm 2,9$ mL/min (oral). As quantidades de furosemida inalterada excretada em 24h (36 h) na urina foram $14,9 \pm 7,6\%$ ($15,0 \pm 7,7\%$) após IV e $9,4 \pm 5,5\%$ ($9,6 \pm 5,6\%$) após oral. O volume basal de urina de 24h aumentou significativamente de 1891 ± 963 mL após IV para 3370 ± 1520 mL ($p = 0,043$) e após dose oral aumentaram de 2.200 ± 936 mL para 4.025 ± 1428 mL ($p = 0,018$). A furosemida, nas doses administradas, não alterou significativamente a pressão arterial. A biodisponibilidade apresentada pelos pacientes não foi diferente da relatada em estudos com pessoas sem diminuição da função renal. Os autores concluem o estudo dizendo que um prolongamento de aproximadamente 4 a 7 vezes da meia-vida de eliminação da furosemida foi observado após administração IV e oral em pacientes com IR em comparação com indivíduos com função renal normal, mas que a biodisponibilidade absoluta não foi afetada. ²¹²

Em 1995, Martin *et al.* relatam que apesar de os ácidos orgânicos endógenos bloquearem a secreção da furosemida em pacientes com IR a furosemida ainda é uma grande aliada para induzir diurese nestes pacientes. Eles conduziram um estudo com voluntários saudáveis e pacientes em diálise peritoneal (DP). Apesar de uma absorção mais lenta os pacientes em DP apresentaram maior $C_{máx}$. O $T_{máx}$, a biodisponibilidade e o volume de distribuição não diferiram significativamente entre os

grupos. Nos voluntários, a meia-vida de eliminação média foi de 65,1 minutos após a furosemida oral (40 mg) e 66,3 minutos após a infusão IV (80 mg). Nos pacientes, a meia-vida de eliminação média foi significativamente maior em 228 minutos após a furosemida oral ($P < 0,001$, IC de 95%) e 195 minutos após a infusão IV ($P < 0,001$, IC de 95%). A depuração corporal total da furosemida foi significativamente maior nos voluntários do que nos pacientes. Por fim acreditam que nos pacientes com IR em estágio terminal, a furosemida foi eliminada essencialmente por mecanismos não renais, uma vez que as quantidades removidas na urina e no dialisado peritoneal foram insignificantes. ²¹³

Ahmed *et al.* (2016) realizaram um estudo afim de avaliar a eficácia dos diuréticos em especial furosemida, em pacientes com doença renal em estágio terminal. Suas suspeitas eram que de os diuréticos de alça poderiam reduzir a sobrecarga de volume nestes pacientes de acordo com a função renal residual que apresentassem. Observaram que os pacientes em furosemida tiveram 3,1 menos visitas ao pronto-socorro, em média, em comparação com pacientes que não estão em furosemida. Concluem dizendo que a função renal residual é um importante determinante da resposta diurética, e aqueles que não têm função residual ou têm função residual marginal com volumes de urina abaixo de 100 mL podem não se beneficiar dos diuréticos. ²¹⁴

Palazzuoli *et al.* (2016) escrevem que análises recentes sugerem que doses mais altas de diuréticos são necessárias em casos graves com função renal mais comprometida, portanto, efeitos adversos podem resultar da gravidade da doença. Altas doses podem ser deletérias porque alguns efeitos colaterais do diurético de alça parecem ser dose-dependentes, atuando por um aumento significativo das atividades do SRAA e do sistema nervoso simpático. Este fenômeno é mediado por dois mecanismos diretos: a inibição da captação de cloreto de sódio pelas células da mácula densa e a estimulação da prostaciclina que aumenta ainda mais a secreção de renina. Os efeitos indiretos dos diuréticos de alça incluem redução do fluxo sanguíneo renal e aumento da reabsorção tubular proximal de sódio mediada pela ativação do SRAA. ²¹⁵

van Olden *et al.* (1992) conduziu um estudo que avaliou os efeitos a curto e longo prazo de altas doses de furosemida em pacientes em hemodiálise. Foi utilizada uma dose de 1.000mg de furosemida duas vezes ao dia. Durante a semana do estudo, houve aumento significativo do volume urinário (109%) e excreção de sódio (210%),

cloreto (346%), potássio (65%) e uréia (29%; tabela 2). A excreção urinária de furosemida variou de 4 a 39 mg/dia. Não houve alteração na excreção de proteínas. Reafirmam que a individualização da quantidade diária de furosemida nesses pacientes é necessária e, devido à relação dose-resposta, doses mais baixas (250-1.000 mg) podem ser escolhidas com base na ClCr e na diurese residual. A longo prazo, o uso mostrou-se seguro. A ototoxicidade é o principal efeito colateral do tratamento com furosemida em altas doses. No entanto, os controles audiométricos no estudo agudo e crônico não mostraram sinais de dano ototóxico na faixa de audição normal. ²¹⁶

Dormans *et al.* (1996) em um artigo sobre a eficácia diurética da furosemida em altas doses na insuficiência cardíaca grave: injeção em bolus versus infusão contínua, relata que o tratamento pode ser otimizado, fornecendo uma taxa de administração constante de furosemida ao túbulo renal. Além de evitar a retenção de sódio durante os intervalos sem fármacos, reduzindo o risco de efeitos colaterais ototóxicos. Afirma também que de acordo com experiências clínicas, uma taxa de infusão de 160 mg / h parece segura quando a taxa de depuração da creatinina endógena é $> 20 \text{ mL/min/1,73m}^2$. ²¹⁷

Levando em consideração todos as informações acima podemos destacar alguns fatos mais importantes sobre o uso da furosemida. Não há restrição quanto ao seu uso em pacientes com diminuição da função renal. Porém, um declínio na perfusão renal diminui a taxa de entrega do fármaco ao seu local de ação; a hipoalbuminemia grave prejudica a secreção de furosemida para o lúmen tubular; o acúmulo de ácidos orgânicos no estado de insuficiência renal, pode competir com a secreção de furosemida no lúmen tubular, de modo a diminuir a atividade diurética da furosemida ²¹⁸; é grande a variabilidade intra e interindividual no uso desta medicação; possibilidade do fenômeno de frenagem e da fase de rebote.

Após essas considerações o uso poder ser seguro, porem o acompanhamento do paciente deve ser realizado com muita cautela. Quanto a taxa de infusão IV da furosemida, pouco é descrito na literatura podem a bula profissional do Lasix[®] é de que “em pacientes com insuficiência renal severa (creatinina sérica $> 5 \text{ mg/dL}$), recomenda-se não exceder a velocidade de infusão de 2,5 mg/min”. A mesma recomendação encontra-se nas bulas do medicamento genérico.

4.2.2.1.3 Espironolactona

O medicamento referência da espironolactona é o Aldactone® e em seu registro no site da ANVISA aparece com dois laboratórios como sendo responsáveis pela fabricação do medicamento “Novo”: a Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda e o Laboratórios Pfizer Ltda. Ambos com apresentação comprimidos 25mg, 50mg e 100mg. A espironolactona possui fabricação de genéricos.

Mecanismo de ação: possui ação antagonista específica a aldosterona, agindo no sítio de troca de íons Na^+/K^+ dependente de aldosterona, localizado no túbulo contornado distal, causando eliminação maior de sódio e água e menor de potássio.

219, 220

A espironolactona é eficaz na redução da PAS e da PAD em indivíduos com hiperaldosteronismo primário, este corresponde a um grupo raro de desordens das glândulas suprarrenais caracterizadas pelo excesso de produção de aldosterona, esta produção independe da renina e pode causar hipertensão, mas as interações com o receptor mineralocorticoide também causam hipocalcemia e aumento do risco de desfechos cardiovasculares adversos. 219, 220

A perda, principalmente de sódio e água devido ao uso de diuréticos também pode levar ao aldosteronismo secundário. Este tipo de aldosteronismo ocorre por conta da estimulação excessiva do SRAA e a espironolactona possui a capacidade de corrigir este problema. 219, 220

Farmacocinética: é bem absorvida e a presença de alimento aumenta a biodisponibilidade da espironolactona não metabolizada em aproximadamente 100%; é rápida e extensamente metabolizada em: canrenona (C), 7- α -(tiometil) espirolactona (TMS) e 6- β -hidroxi-7- α -(tiometil) espirolactona (HTMS), metabolitos que auxiliam no efeito terapêutico; tanto o princípio ativo como seus metabolitos são altamente ligados a proteínas plasmáticas (90%); sua excreção é primária pela urina e secundariamente pela bile (fezes). 219, 220

Por ser um diurético poupador de potássio, a espironolactona pode levar a aumentos nas concentrações de potássio no plasma e diminuição nas concentrações de sódio, por isso na bula consta uma recomendação de avaliação periódica desses eletrólitos. Outra recomendação de acompanhamento é para pacientes idosos ou aqueles com disfunção hepática ou renal que podem ter os valores de ureia plasmática elevados de modo transitório. 219, 220

Kolkhof e Bäracker (2017) escreveram um artigo sobre os Antagonistas do Receptor Mineralocorticoide (ARM) e ressaltam alguns pontos importantes sobre ações farmacológicas e farmacocinéticas do medicamento. Relatam dois principais eventos adversos ao uso da espironolactona: primeiro a ligação ao receptor de andrógeno que pode causar ginecomastia dolorosa e impotência, e a ligação ao receptor de progesterona que pode causar irregularidades menstruais; e em segundo o risco de desenvolver hipercalemia potencialmente fatal, especialmente entre pacientes com função renal reduzida, quando administrado em associação com outros bloqueadores do sistema renina-angiotensina (SRA). Outra questão importante que ressaltam é em relação aos metabolitos da espironolactona. Então esta apresenta uma meia vida de 2h, seus metabolitos ativos podem ter uma meia vida de 13,8, 15,0 e 16,5 h em indivíduos saudáveis. ²²¹

Um total de 22 estudos foram analisados para este trabalho de revisão. Grande parte dos estudos realizados em pacientes com algum grau de DRC ou IR possuem poucos participantes e são de curta duração. Outra parcela destes estudos se concentra apenas nas possíveis atividades protetoras cardíacas e renais do uso do medicamento e não se o seu uso traz prejuízos ou não aos pacientes com diminuição da função renal.

Chung *et al.* (2020) escreveram uma revisão onde analisaram a utilização de antagonistas da aldosterona na prevenção da DRC e dividiram seus achados em níveis de evidencia. Em nível de evidencia muito baixa classificam os efeitos incertos dos ARM sobre a IR, a redução da proteinúria e o aumento do potássio sérico; em nível baixo descrevem a redução na eTFG, a redução na PAS e PAD; em nível moderado destacam o aumento no risco de hipercalemia e o aumento no risco de lesão renal aguda. Destacam que a redução na proteinúria parece eficaz na DRD, mas não na doença renal não diabética; que o contrário é observado em relação a PA e que em ambas as doenças renais os ARM aumentam o potássio sérico. ²²²

Agarwal *et al.* (2018) em seu estudo relatam que pacientes com DRC têm maior risco e frequentemente desenvolvem hipercalemia clinicamente significativa com o uso de antagonistas do SRA e ARM. Que o risco é maior para aqueles com eTFG < 45 mL/min/1,73m² e a espironolactona é contraindicada para pacientes com IRA ou comprometimento significativo da função renal. Recomendam avaliação laboratorial da creatinina sérica, eTFG e potássio sérico regularmente. Também informa que uma queda inicial na eTFG pode ser esperada com a utilização destas classes de

medicamentos, mas que uma redução na eTFG > 30% podem exigir ajuste de dose ou interrupção da espironolactona.²²³

Khosla *et al.* (2009) avaliaram a segurança e eficácia do bloqueio de aldosterona adicionado à PA em 46 pacientes com hipertensão resistente e estágios 2 ou 3 CKD (eTFG $56,5 \pm 16,2$ mL/min/1,73m²) todos em uso de um diurético e um bloqueador do SRA. A adição da espironolactona produziu uma redução > 30% na eTFG quando a meta de PA foi atingida. O aumento médio no potássio sérico foi de 0,4 mEq/l acima da linha de base ($p = 0,001$), com 17,3% manifestando hipercalemia, (Potássio sérico > 5,5 mEq/l). Em sua conclusão aconselham cautela com o uso de ARM para controle da PA em pessoas com diminuição da função renal avançada com potássio sérico > 4,5mEq/l por razões de segurança.²²⁴

Bianchi *et al.* (2005) expõem que a espironolactona não teve efeito sobre a PA em seu estudo, porem reduziu a proteinúria (de 2,09 para 1,32 g/24h) em todos os pacientes em apenas duas semanas de tratamento e que após quatro semanas da descontinuação a proteinúria voltou a aumentar. A eTFG diminuiu de $56,8 \pm 4,7$ mL/min/1,73m² para $53,3 \pm 4,5$ mL/min/1,73m² após 8 semanas de tratamento, mas voltou para perto dos níveis basais ($55,6 \pm 4,5$ mL/min) 4 semanas após a descontinuação do medicamento. As reduções na proteinúria e na TFG e o aumento no potássio sérico (> 5,5 mEq/L, mas < 6,0 mEq/L) foram mais pronunciadas entre os pacientes com uma eTFG < 60 mL/min/1,73m² do que entre aqueles com uma TFG > 60 mL/min/1,73m².²²⁵

Heshka *et al.* (2010) estudaram a segurança e eficácia da espironolactona para hipertensão de difícil controle e DRC expõem que a hipertensão é mais difícil de controlar em pacientes com DRC devido à expansão de volume, hiperatividade do eixo renina-angiotensina e do sistema nervoso simpático e disfunção endotelial vascular. Acompanharam 95 pacientes dentre os quais 38% dos pacientes tinham eTFG < 60 mL/min/1,73m². O uso da espironolactona foi eficaz reduzindo a PAS e a PAD. Foi observado um aumento do potássio sérico muito mais significativo naqueles com eTFG < 45 mL/min/1,73m². Em sua conclusão relatam que aqueles com eTFG < 45 mL/min/1,73m² estão em maior risco de aumento de potássio induzido pela espironolactona.²²⁶

Edwards *et al.* (2009) em um estudo comparativo entre espironolactona e placebo observaram uma redução significativa na PAS com a espironolactona em relação ao placebo, mas em relação a PAD não houve diferença entre os grupos. A

eTFG também não diminuiu significativamente naqueles com espironolactona (-3 ± 7 mL/min/ $1,73\text{m}^2$ vs. placebo -1 ± 5 mL/min/ $1,73\text{m}^2$). Na albuminúria houve uma redução significativamente maior com espironolactona em relação ao placebo. Não houve relatos de EA e na última semana o potássio sérico era ligeiramente maior no grupo espironolactona do que no grupo placebo ($4,6 \pm 0,6$ mmol/L vs. $4,4 \pm 0,4$ mmol/L, $p < 0,05$). Em conclusão destacam que o uso do ARM é restrito em pacientes com DRC, mas os estudos mais recentes têm demonstrado reduções na proteinúria e desaceleração da progressão para doença renal em estágio terminal. @227

Bomback *et al.* (2008) em uma revisão sistemática sobre a alteração na proteinúria após adição de bloqueadores de aldosterona a iECA ou BRA na DRC avaliaram oito estudos dentre os quais a redução na proteinúria relatadas da linha de base variaram de 15% a 54%, com a maioria das estimativas na faixa de 30% a 40%. Apenas um estudo relatou eventos de hipercalemia. Todos os estudos declararam diminuições estatisticamente significativas na pressão arterial e na TFG em aproximadamente 40% e 25%, respectivamente. Em conclusão destacam que o uso de ARM como terapia aditiva em pacientes com DRC ainda não pode ser recomendado. 228

Em uma coorte retrospectiva Blankenburg *et al.* (2019) conduzem um estudo em pacientes com DRC, mais comum em estágio 3, tratados com espironolactona de 25mg. A incidência de hipercalemia foi maior em usuários de ARM, especialmente em pacientes com uma curta duração do uso e mais pronunciada em pacientes com comorbidades como IC e DM tipo 2. Discutem que o uso de ARM esteroideal por menos de seis meses foi associado a uma maior prevalência de todos os EA clínicos, sugerindo que esses eventos se manifestam precocemente e podem contribuir para a decisão de descontinuar o tratamento. 229

Verdalles *et al.* (2020) realizaram um estudo onde o objetivo era avaliar a progressão da DRC em pacientes com DRC e hipertensão resistente tratados com espironolactona ou furosemida. Um total de trinta pacientes foram acompanhados por trinta e dois meses e apresentavam uma eTFG média de $55,8 \pm 16,5$ mL/min/ $1,73\text{m}^2$. A redução na eTFG média foi de $-2,1 \pm 4,8$ mL/min/ $1,73\text{m}^2$ no grupo espironolactona e de $-3,2 \pm 5,6$ mL/min/ $1,73\text{m}^2$ no grupo furosemida, no primeiro mês, observamos uma queda mais acentuada que foi parcialmente recuperada em 6 meses de acompanhamento. A espironolactona reduziu a albuminúria de 210 (121-385) mg / g para 65 (45-120) mg/g no final do acompanhamento ($p < 0,01$) mas nenhuma mudança

foi observada no grupo furosemida. A PA reduziu mais com espironolactona em relação a furosemida (PAS: 23 ± 9 mmHg vs. 16 ± 3 mmHg; PAD 10 ± 8 mmHg vs. 6 ± 2 mmHg, respectivamente). Dois pacientes apresentaram hipercalemia leve e a média de aumento do potássio sérico no grupo espironolactona foi de $0,6 \text{ mEq/L}$ enquanto no grupo furosemida houve uma redução não significativa nos valores médios. Em conclusão declaram que ambos os medicamentos foram seguros e bem tolerados. Pacientes com $\text{eTFG} < 30 \text{ mL/min/1,73m}^2$ foram excluídos do estudo.²³⁰

Abolghasmi e Taziki (2011) conduziram um estudo com quarenta e um pacientes com DRC moderadamente grave ($\text{eTFG} 25\text{-}50 \text{ mL/min/1,73m}^2$) e hipertensão resistente afim de avaliar os benefícios da espironolactona em dose baixas de 25 mg/dia . Seus achados demonstram redução média da PAS e PAD, após 6 semanas de espironolactona, de 33 ± 8 e 13 ± 2 mmHg, respectivamente, com manutenção após 12 semanas de tratamento, enquanto não houve alteração da PA no grupo controle. Hipercalemia (potássio sérico $> 5,5 \text{ mmol/L}$) ocorreu em um paciente no grupo da espironolactona.²³¹

Hase *et al.* (2013) conduziram um estudo para comparar a eficácia da espironolactona, versus um diurético tiazídico, a triclormetiazida, em pacientes com doença renal diabética. Trinta e três pacientes foram acompanhados por vinte e quatro semanas e os seguintes dados foram obtidos para os grupos espironolactona e triclormetiazida, respectivamente: eTFG inicial $61,6 \pm 23,9 \text{ mL/min/1,73m}^2$ e $63,4 \pm 17,0 \text{ mL/min/1,73m}^2$, redução da eTFG $-9,3 \pm 7,6$ e $-9,4 \pm 12,0 \text{ mL/min/1,73m}^2$; Potássio sérico inicial $4,3 \pm 0,3$ e $4,3 \pm 0,3$, redução ao final do estudo de $0,3 \pm 0,6$ e $0,0 \pm 0,3$; albumina urinária média inicial $605,6 \text{ g}$ e $582,6 \text{ g}$, redução da albumina em $-57,6 \pm 21,3 \text{ g}$ e $-48,4 \pm 27,1 \text{ g}$. Em ambos os grupos, a creatinina sérica aumentou, a eTFG e a pressão arterial sistólica diminuíram significativamente desde o início, sem diferença significativa entre os grupos e o potássio sérico aumentou modestamente porem mais significativamente em pacientes do grupo espironolactona.²³²

Em um estudo para examinar os efeitos de longo prazo e a tolerabilidade dos ARM adicionados aos regimes convencionais em pacientes com DRC (estágio 3, $\text{eTFG} 30\text{-}59 \text{ mL/min/1,73m}^2$) e hipertensão resistente Pisoni *et al.* (2011) acompanharam trinta e seis pacientes por trezentos e doze dias. Houve diminuição significativa na PAS e PAD, oito pacientes apresentaram hipercalemia (potássio sérico $> 5,0 \text{ mEq/l}$) e destes, três apresentaram um potássio sérico $> 5,5 \text{ mEq/l}$. A eTFG diminuiu de $48,6 \pm 8,7$ para $41,2 \pm 11,5 \text{ mL/min/1,73m}^2$ ($P = 0,0002$) e onze pacientes

tiveram um aumento da creatinina sérica de mais de 30%. Os autores sugerem que para reduzir risco de redução na eTFG a dose inicial dos ARM seja de 12,5mg/dia e que posteriormente seja aumentada conforme necessidade até uma dose máxima de 50mg/dia para a espironolactona.²³³

Biachi *et al.* (2006) em um estudo prospetivo randomizado avaliaram os efeitos da espironolactona na proteinúria e na eTFG, em uma coorte de 165 pacientes com DRC (eTFG 34 - 116 mL/min/1,73m²) pacientes com eTFG < 30 mL/min/1,73m² foram excluídos do estudo. Após 1 ano de acompanhamento, a proteinúria diminuiu de 2,1 ± 0,08 g / g de creatinina para 0,89 ± 0,06 g/g no grupo espironolactona e no grupo tratamento convencional (iECA/ARA/hidroclorotiazida/furosemida) não houve alteração na proteinúria de base (2,0 ± 0,07g/g). A redução da proteinúria foi mais significativa naqueles com eTFG > 60 mL/min/1,73m². Após 4 semanas de tratamento com espironolactona, a eTFG diminuiu de 62,4 ± 2,4 para 57,3 ± 2,7 mL/min/1,73m² (P <0,001). Posteriormente, a eTFG permaneceu estável e ao final de 12 meses do tratamento era de 58,6 ± 2,6 mL/min/1,73m². Em contraste, durante 1 ano de acompanhamento, a eTFG diminuiu lenta, mas progressivamente em indivíduos tratados com terapia convencional (de 62,2 ± 2,1 para 56,4 ± 2,3 mL/min/1,73m², P < 0,01). No final de 1 ano de tratamento, a eTFG não era estatisticamente diferente entre os dois grupos. Um aumento no potássio serio de 4,2 ± 0,04 para 5,0 ± 0,05 mEq/L (P < 0,001) foi observado e 4 pacientes descontinuaram o tratamento com espironolactona após 3 meses devido ao potássio sérico persistente > 5,5 mEq/L, os pacientes com hipercalemia apresentavam eTFG < 60 mL/min/1,73m². Em conclusão afirmam que embora 25mg de espironolactona pareça ser bem tolerado nesta população com risco aumentado de hipercalemia, devido ao estágio 3-4 da DRC e coadministração de iECA e ARB, deve-se ter cuidado ao usar este medicamento em pacientes com eTFG < 60 mL/min/1,73m².²³⁴

As diretrizes da Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC) e da Sociedade Europeia de Hipertensão (ESH) alertam para o risco de hipercalemia com espironolactona, especialmente quando a eTFG é < 45 mL/min/1,72m² ou potássio basal ≥ 4,5 mmol/L. Comentam que a eficácia e a segurança da espironolactona para o tratamento da hipertensão resistente ainda não foram estabelecidas em indivíduos com IR significativa e que, portanto, não deve ser utilizada nestes pacientes. Recomendam ainda o monitoramento rigoroso da eTFG e dos eletrólitos antes do início do tratamento e posteriormente uma vez ao ano.^{182, 183}

Schjoedt *et al.* (2006) encontraram uma tendência estatisticamente insignificante de declínio na TFG de $-3 \text{ mL/min/1,73m}^2$ e um aumento na creatinina plasmática de $8\mu \text{ mol/L}$ em seu estudo com pacientes com nefropatia diabética. A depuração fracionária de albumina foi reduzida em 31%. Houve uma tendência de aumento do potássio plasmático durante o tratamento com espironolactona. Declaram também uma grande variabilidade na resposta com o tratamento com espironolactona, o que exige extrema cautela com os pacientes em uso deste medicamento. Pacientes com $e\text{TFG} < 30 \text{ mL/min/1,73m}^2$ foram excluídos do estudo. ²³⁵

Em uma revisão, Bomback *et al.* (2008), analisam 15 estudos onde a maioria dos pacientes se encaixava nos estágios 1 ou 2 da DRC, e uma minoria em estágio 3 e pelo menos microalbuminúria. Os eventos hipercalêmicos não foram estatisticamente significativos em nenhum dos estudos de grupo paralelo e foram estatisticamente significativos em 1 estudo de grupo cruzado. A grande maioria relatou redução significativa na PA no grupo espironolactona em relação ao controle e os valores médios de $e\text{TFG}$ pré-tratamento relatados variaram de 57 a $87 \text{ mL/min/1,73m}^2$ e a faixa pós-tratamento variou de 53 a $82 \text{ mL/min/1,73m}^2$. Todos os estudos apresentaram grande variabilidade interindividual em todas as análises. Em conclusão afirmam que o risco de hipercalêmia associada a ARM pode ser minimizado se esta intervenção for reservada para pacientes com $e\text{TFG} > 60 \text{ mL/min/1,73m}^2$. ²³⁶

Como um resumo podemos definir que a variabilidade nos resultados dos estudos é grande e a população de estudo é pouca. Porém parece haver um consenso que em pacientes com $e\text{TFG} < 30 \text{ mL/min/1,73m}^2$ não devem ser indicados para uso com espironolactona e que pacientes com $e\text{TFG} > 30 \text{ mL/min/1,73m}^2$ devem ser acompanhados mais rigorosamente em relação ao potássio sérico e a redução da $e\text{TFG}$.

4.2.2.2 Agonistas alfa-2 adrenérgicos

Na 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão, capítulo 6, lemos que: os agonistas alfa-2 adrenérgicos “atuam estimulando os receptores alfa-2 adrenérgicos pré-sinápticos no sistema nervoso central, reduzindo o tônus simpático, como fazem a alfametildopa, a clonidina e o guanabenz e/ou os inibidores dos receptores imidazolidínicos, como a moxonidina e a rilmenidina. Seu efeito hipotensor como monoterapia é, em geral, discreto. Entretanto, podem ser úteis em associação com medicamentos de outros grupos, particularmente quando há evidência de hiperatividade simpática.” ²⁰²

Em relação a reações adversas temos em geral, aqueles decorrentes da ação central, como sonolência, sedação, boca seca, fadiga, hipotensão postural e disfunção sexual.²⁰²

4.2.2.2.1 Metildopa

O medicamento referência da metildopa é o Aldomet[®] de fabricação da Aspen Pharma Indústria Farmacêutica Ltda. Possui apresentação de Comprimidos revestidos de 250 e 500mg. É indicada para o tratamento de hipertensão (leve, moderada ou grave). A metildopa possui fabricação de genérico.

De acordo com a fabricante possui as seguintes informações referente a farmacologia, farmacodinâmica e uso na insuficiência renal.

Farmacologia: A metildopa é um inibidor da descarboxilase de aminoácidos aromáticos. O resultado hipotensor da metildopa ocorre possivelmente devido à sua transformação em alfametilnoradrenalina, que diminui a PA estimulando receptores inibitórios alfa-adrenérgicos centrais e/ou diminuição da ação da renina plasmática.²³⁷

Rang e Dale no livro de farmacologia explicam que a metildopa captada por neurônios noradrenérgicos, é então convertida no falso transmissor α -metilnorepinefrina. Essa substância não é desaminada dentro do neurônio pela MAO, de modo que ela se acumula e desloca a norepinefrina das vesículas sinápticas. A α -metilnorepinefrina é liberada do mesmo modo que a norepinefrina, mas é menos ativa que esta última nos receptores α_1 -adrenérgicos e, portanto, é menos eficaz na produção de vasoconstrição. Por outro lado, é mais ativa nos receptores pré-sinápticos (α_2), de tal modo que o mecanismo de retroalimentação autoinibitório passa a operar mais efetivamente que o normal, reduzindo assim a liberação do transmissor abaixo dos níveis normais. Ambos os efeitos contribuem para a ação hipotensora.²³⁸

A fabricante relata ainda que o fármaco diminuiu a concentração dos neurotransmissores: serotonina, dopamina, noradrenalina e adrenalina; que apenas o L-isômero da alfametildopa, possui ação inibitória sobre a dopadecarboxilase e de redução da noradrenalina e que o efeito no equilíbrio das aminas adrenérgicas é reversível.²³⁷

Farmacocinética: absorção amplamente variável entre os indivíduos; biodisponibilidade também altamente variável, é descrito que em 2 estudos a biodisponibilidade apresentou na faixa de 8% a 62%; é extensamente metabolizada em mono-Osulfato de alfametildopa; 3-O-metil-alfametildopa; 3,4-diidroxifenilacetona;

alfametildopamina; 3-O-metil-alfametildopamina e seus conjugados; a depuração renal é de cerca de 130 mL/min e a meia-vida plasmática da metildopa é de 105 minutos.²³⁷

Pacientes com insuficiência renal: a depuração é diminuída naqueles com IR e como é amplamente excretada pelos rins, estes podem necessitar de doses menores.²³⁷

Poucos foram os estudos encontrados sobre a farmacocinética da metildopa em pacientes com IR. Dez artigos encontrados são de anos anteriores a 1990 e o mais recente data de 2007. Porém os artigos encontrados serão apresentados a seguir. Um total de 12 artigos foram avaliados.

Bonnemaison (1963) descreve que após a descoberta da metildopa em 1953, foi em 1959 que foram descobertas suas propriedades hipotensoras e sedativas. Em seu artigo desta que dados disponíveis indicavam que o efeito anti-hipertensivo é devido a uma redução na resistência periférica total, porém que também foi observado diminuição no débito cardíaco em alguns casos e relata diminuição da resistência vascular renal, ao contrário da resposta que ocorre com a maioria dos agentes anti-hipertensivos. Escreve que pode ser administrado cuidadosamente à pacientes com IR grave e que estudos hemodinâmicos no homem não demonstraram alterações substanciais no fluxo sanguíneo renal ou na TFG.²³⁹

Luke e Kennedy (1964) estudaram os efeitos da metildopa no tratamento da hipertensão em pacientes com DRC. Descrevem que a maioria dos trabalhos publicados sugere que a função renal não se deteriora à medida que a pressão arterial é reduzida com metildopa e que foi relatado uma redução da resistência vascular renal após metildopa intravenosa. Em seu estudo acompanharam 21 pacientes, com pressão arterial sistólica antes do tratamento entre 150 a 250 mmHg; com depurações de creatinina de 85 a 8 mL/minuto sendo que em 17 dos 21 pacientes estudados, a depuração da creatinina foi de 60 mL/minuto ou menos. A metildopa foi administrada inicialmente na dose de 250 mg (uremia grave) e aumentou gradualmente até um total de 2g por dia. Na avaliação de curto prazo, 19 de 21 pacientes tiveram uma resposta adequada da pressão arterial; em 17 desses 19 pacientes a função renal foi mantida; em apenas um paciente os efeitos colaterais contribuíram para a retirada do medicamento. Em 14 dos 16 pacientes acompanhados por 2 a 12 meses, o controle da pressão arterial permaneceu adequado. Em 10 dos 16 pacientes, a função renal foi mantida, e é provável que a principal causa da deterioração da função renal nos

outros seis tenha sido a progressão da doença renal intrínseca. O aumento da dosagem era comumente necessário para manter um efeito hipotensor. Concluem que as indicações para terapia anti-hipertensiva na doença renal crônica são consideradas e sugere-se que a metildopa seria o fármaco de escolha para esse fim. ²⁴⁰

Woods e Blythe avaliaram em 20 pacientes com eTFG inicial pela depuração de inulina de 14 mL/min (variação de 2-52) em relação ao tratamento da hipertensão maligna complicada por IR. A metildopa foi inicialmente satisfatória, com vantagem de início de ação rápido e de ser administrada por via intravenosa, mas relata que um grande número de seus pacientes desenvolveu tolerância em questão de semanas ou meses e que isso também foi relatado recentemente por outros pesquisadores. ²⁴¹

Myhre *et al* (1972) realizaram um estudo com objetivo de avaliar o mecanismo envolvido na excreção renal da metildopa e de seu principal metabólito, o metildopa-O-sulfato, logo a taxa de depuração do fármaco foi comparada com a depuração da creatinina endógena em pacientes com função renal normal e insuficiência renal avançada. Quatro pacientes função renal normal eTFG >100 mL/min/1,72m² e três pacientes com IR eTFG médio 6,6 mL/min/1,73m² receberam 200 mg de metildopa. O fármaco recuperado na urina durante o mesmo período foi 46% da dose injetada em pacientes em IR e apenas 9% naquele com IR avançada. Explicam que a excreção renal da metildopa não conjugada pode ser explicada pela filtração glomerular sem envolvimento dos mecanismos de transporte tubular ativo. Que a metildopa não conjugada não se ligou a proteínas, um achado que está de acordo com outros estudos. A eliminação do fármaco por filtração glomerular também explica a eliminação prejudicada do fármaco em pacientes com insuficiência renal. Descobriam também uma eliminação reduzida do metabólito conjugado Metildopa-O-sulfato e explicam este fato dizendo que provavelmente é devido à ligação às proteínas plasmáticas. ²⁴²

Ainda em 1972, Myhre *et al.* relatam que existe um aumento da sensibilidade à metildopa em pacientes com IR e que o maior efeito hipotensor não é atribuído ao acúmulo de metildopa não conjugada logo realizaram um estudo com o objetivo de investigar a taxa de conjugação de fármacos e a eliminação da metildopa conjugada na IR. A concentração plasmática de metildopa total durante o tratamento de longo prazo foi significativamente maior na insuficiência renal. Em pacientes com IR, entretanto, cerca de 90% da metildopa no plasma foi conjugada durante o tratamento de longo prazo. Além disso, nosso estudo demonstrou que os altos níveis plasmáticos

de metildopa conjugada na IR não eram devidos ao aumento da conjugação do fármaco. Na verdade, a taxa de conjugação diminuiu na IR. Os elevados níveis plasmáticos de metildopa conjugada na insuficiência renal devem, portanto, ser devidos a eliminação deficiente. Em conclusão afirmam que o aumento da sensibilidade à ação hipotensora da metildopa na insuficiência renal se deve ao acúmulo de fármaco conjugado, principalmente metildopa-O-sulfato e sugerem fortemente que os conjugados de metildopa são biologicamente ativos.²⁴³

White (1977) escreve que na ausência de sobrecarga hídrica e quando o excesso de renina foi excluído por testes de inibição, outros agentes anti-hipertensivos de ação central ou no SNS podem ajudar. A metildopa é geralmente o primeiro agente se não houver evidência de doença hepática ativa e os metabólitos do fármaco também funcionam centralmente, estimulando os receptores alfa. Embora o $t_{1/2}$ da metildopa seja inversamente relacionado ao ClCr, as dosagens terapêuticas usuais são bem toleradas. Porém descrevem que duas precauções devem ser reconhecidas: A dose antes da diálise deve ser omitida para prevenir hipotensão intradialítica; e, uma vez que a metildopa é dialisável, a pressão arterial pode aumentar após a diálise devido à remoção do medicamento.²⁴⁴

Neil e Waters (1981) realizaram um estudo acerca de um efeito colateral da utilização da metildopa em paciente com IR: movimentos coreiformes (involuntários) generalizados. Relatam que o desenvolvimento dos movimentos anormais coincidiu com a deterioração da função renal. Como a metildopa é excretada essencialmente pelos rins, é esperado que a IR leve a uma elevação da quantidade de medicamento no plasma. Esse aumento pode ter sido suficiente bioquimicamente para desencadear um padrão de movimento anormal. Na ausência de uma explicação alternativa, o desaparecimento dos movimentos anormais dentro de 36 horas após a interrupção da metildopa apoia a implicação da metildopa na etiologia desses movimentos.²⁴⁵

Myhre *et al.* em 1982 realizou outro estudo sobre a farmacocinética clínica da metildopa e relata que adiminuição da PA, é muito pronunciada e prolongada na insuficiência renal. A depuração renal da metildopa, bem como a radioatividade urinária após a administração intravenosa do fármaco marcado com I4C, correlaciona-se bem com a depuração de creatinina endógena, e o acúmulo considerável de metildopa inalterada e metabólitos ocorrendo na insuficiência renal explica a maior sensibilidade destes pacientes. O efeito aumentado e prolongado da metildopa

observado na insuficiência renal é provavelmente devido a vários fatores, incluindo o acúmulo de metildopa e metabólitos farmacologicamente ativos.²⁴⁶

Myhre *et al.* em 1982 realizaram outro estudo com o objetivo de obter dados sobre o metabolismo e a excreção da alfa-metildopa em pacientes com IR avançada (ClCr 8-29 mL/min) e em três anéfricos. A alfa-metildopa, 100mg, foi administrada cerca de 18 horas após a última hemodiálise. Nos pacientes anéfricos e nos com IR, a radioatividade diminuiu para cerca de 50% do valor inicial durante a fase de distribuição, após o que a radioatividade permaneceu estável. Em normais, a radioatividade plasmática diminuiu para cerca de 10% do valor inicial durante a primeira fase. Mesmo após 48 horas, apenas entre 47 e 77, 9% da radioatividade foi excretada na urina naqueles com IR, em paralelo a 98% naqueles sem IR. As depurações renais calculadas de radioatividade e fármaco inalterado concordaram bem com as depurações de creatinina endógena.²⁴⁷

Klooker *et al.* (1985) em um artigo sobre o tratamento da hipertensão em pacientes em diálise escrevem que bloqueadores beta-adrenérgicos, agentes simpátolíticos de ação central (clonidina, alfa-metildopa) ou bloqueadores alfa-1-adrenérgicos (prazosina) são altamente eficazes e isso pode ser explicado pela presença de atividade simpática excessiva. Com uma eTFG < 10 mL/min/1,73m² deve-se prolongar tempo de administração para um intervalo de 12 ou 24 h.²⁴⁸

Tavares e Plavnik (1998) em um artigo sobre os inibidores do SNS apresenta que a metildopa possui um reduzido $t_{1/2}$, e como é eliminada essencialmente por via renal, a posologia deve ser ajustada naqueles com IR. Como possuem diversos EA, a utilização desses medicamentos tem sido cada vez menor. Relata que doses maiores do que as que são recomendadas nas bulas não demonstraram nenhum benefício em diminuir a PA, apenas intensificam os riscos de surgimento de um EA. Diz também que esta classe pode levar a uma redução na eliminação de água e eletrólitos, e o uso conjunto de diuréticos é altamente recomendável.²⁴⁹

Sica (2007) faz uma atualização dos agentes anti-hipertensivos de ação central e relata que o débito cardíaco e o fluxo sanguíneo renal normalmente não são afetado pelos medicamentos dessa classe. Faz um resumo geral de todos os medicamentos desta classe e diz que não é necessário ajustar a dose de guanabenz naqueles com IR. Em contraste com a clonidina, que sofre eliminação renal significativa e deve ser ajustada. Moxonidina e rilmenidina passam por extensa depuração renal, o que requer que sua dose seja cuidadosamente ajustada no paciente com insuficiência renal. Em

uma tabela dos medicamentos aparece que a metildopa também deve ser ajustada conforme ocorre diminuição da função renal. Conclui que pacientes que requerem terapia multi-medicamentosa com hipertensão resistente, diabéticos e/ou com insuficiência renal, são tipicamente responsivos a esses medicamentos.²⁵⁰

Grande parte dos estudos mais recentes com a metildopa estão direcionados para seu uso em gestantes e se tratam da segurança do medicamento para esta população específica. Os artigos encontrados são antigos, logo a uma necessidade de uma atualização sobre as informações para este fármaco. Porém com as informações disponíveis podemos chegar a uma conclusão de que um certo ajuste pode ser necessário para pacientes com IR, porém não sabemos ao certo a partir de que grau de redução da eTFG isso deve ser feito. Apesar do ajuste o medicamento parece seguro para estes pacientes, mas requer avaliação contínua e cuidadosa da pressão arterial e dos eventos adversos.

4.2.2.3 Beta-bloqueadores

Na 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial, capítulo 7, lemos que: os beta-bloqueadores “Promovem diminuição inicial do débito cardíaco e da secreção de renina, havendo readaptação dos barorreceptores e diminuição das catecolaminas nas sinapses nervosas. Os fármacos de terceira geração (carvedilol, nebivolol) além das ações anteriores, têm efeito vasodilatador por mecanismos diferentes: o carvedilol, pelo seu efeito de bloqueio concomitante do receptor alfa-1 adrenérgico; e o nebivolol, por aumentar a síntese e liberação de óxido nítrico no endotélio vascular. O propranolol mostra-se também útil em pacientes com tremor essencial, síndromes hipercinéticas, cefaleia de origem vascular e hipertensão portal.”²⁰² Naqueles com IR a diretriz diz que os beta-bloqueadores podem ser utilizados de acordo com o julgamento clínico.

4.2.2.3.1 Atenolol

O medicamento referência do Atenolol é o Atenol[®] da empresa AstraZeneca Do Brasil Ltda. Possui apresentação de comprimidos simples de 25, 50 e 100 mg além de solução injetável 0,5 mg/mL. O medicamento referência não possui a bula apresentada no site da ANVISA, então para esta revisão foi utilizada a bula profissional presente no registro da ANVISA do medicamento genérico de fabricação da Prati Donaduzzi & Cia Ltda.

A partir da bula profissional temos as seguintes informações sobre a farmacodinâmica, farmacocinética e uso na insuficiência renal.

Farmacodinâmica: O atenolol é um bloqueador beta-1 seletivo que possui ação simpatomimética intrínseca nem atividade estabilizadora de membrana. É capaz de diminuir a força de contração, diminuindo o débito cardíaco, portanto, é contraindicado na IC descontrolada. Seu mecanismo de ação para redução da PA não é totalmente conhecido. ²⁵¹

Farmacocinética: absorção consistente e incompleta (40-50% da dose) com pico de concentração de 2 a 4h após administração; não é metabolizado pelo fígado; o $t_{1/2}$ é de mais ou menos 6h; possui baixa ligação a proteínas plasmáticas e penetra pouco nos tecidos por ser hidrofílico; sua eliminação é principalmente renal na forma inalterada. ²⁵¹

Insuficiência renal: na IR a meia vida plasmática pode ser aumentada uma vez que sua excreção é urinária, logo sua posologia, naqueles com IR grave, deve ser ajustada. Comum $\text{ClCr} > 35 \text{ mL/min}$ o medicamento não se acumula. Já naqueles com ClCr menor a dose deve ser ajustada da seguinte forma: ClCr de 15-35 mL/min - 50 mg/dia; $\text{ClCr} < 15 \text{ mL/min}$ - 25 mg/dia ou 50 mg em dias alternados; na hemodiálise - 50 mg após a sessão e sob monitoramento hospitalar. ²⁵¹

Bakris *et al.* (2006) explicam que: “O Sistema Nervoso Simpático exerce importante controle sobre a função renal normal e desempenha um papel fundamental no desenvolvimento e progressão da DRC. A vasculatura renal é ricamente innervada com nervos simpáticos. Os receptores adrenérgicos localizados nas arteríolas pré e pós-glomerulares regulam o fluxo sanguíneo capilar e a pressão por meio do tônus vasomotor diferencial (autorregulação renovascular) para manter uma taxa constante de TFG. As arteríolas aferentes normalmente se contraem para proteger os capilares glomerulares de aumentos agudos da pressão arterial; na presença de DRC, as arteríolas eferentes se contraem mais do que as aferentes, o que aumenta a pressão intraglomerular para sustentar a ultrafiltração geral adequada às custas do RBF (fluxo sanguíneo renal), aumentando assim a fração de filtração. O aumento da atividade do SNS aumenta a liberação de NE dos neurônios simpáticos pré-sinápticos e de epinefrina da medula adrenal. Os receptores β_2 pré-sinápticos aumentam ainda mais a liberação de NE nas junções sinápticas. Neurônios simpáticos pós-sinápticos innervam a camada muscular dos vasos de resistência controlando as circulações sistêmica e local. A estimulação NE de receptores α_1 -adrenérgicos no músculo liso

vascular resulta em um aumento na resistência vascular renal e periférica. A ativação β 1 estimula o débito cardíaco por meio de seus efeitos na contratilidade miocárdica e as flutuações subsequentes da pressão arterial modulam o RBF em função do débito cardíaco. ”²⁵²

A pesquisa por artigos científicos que contemplassem a utilização do atenolol em pacientes com insuficiência renal ou doença renal crônica, apresentou que grande parte dos estudos assim como para o medicamento anterior são já de muitos anos atrás. Um total de 15 artigos foram encontrados sendo que o mais recente, data de 2007. A seguir todos serão apresentados.

Sassard *et al.* (1977) em um estudo sobre a farmacocinética do atenolol em pacientes com IR se propuseram a determinar quais modificações no regime de dosagem podem ser necessárias para estes pacientes. Foi realizado então um estudo em dose única de 100 mg e de múltiplas doses 100 mg/2xdia durante 8 semanas. Os pacientes foram distribuídos nos seguintes grupos: função renal normal (Grupo I), IR leve (Grupo II) e IR moderada a grave (Grupo III). À medida que o grau de IR, também aumentou a concentração de pico do atenolol inalterado. Pacientes do Grupo I têm meia-vida média de 6,0+0,7 h, já o Grupo II apresentou um aumento para 14,1+3,6 h e nos do Grupo III a meia-vida média aumentou para 22,0+4,5 h. O valor médio para a depuração de atenolol dos pacientes do Grupo I são significativamente maiores do que os valores do Grupo II ou do Grupo III. O estudo de múltiplas doses apresentou um grau de acumulação resultante desta terapia. Em conclusão relatam boa correção entre a depuração de inulina com a do atenolol e dizem que um ajuste de dose ajudaria a prevenir acúmulo do medicamento resultantes níveis sanguíneos excessivamente elevados. Que a dose poderia ser reduzida ou o tempo espaçado, porém que seria necessária a monitorização da PA para que não se reduza a eficácia do atenolol.²⁵³

Para estudar o comportamento farmacocinético do atenolol em indivíduos saudáveis e naqueles com doença renal, Wan *et al.* (1979) administraram 50mg de atenolol em 5 pacientes com CICr entre 13 e 45 mL/min. Relatam que como esperado, uma vez que a excreção renal é a principal via de eliminação, um prolongamento acentuado na meia-vida terminal foi observado neste grupo de pacientes, com uma faixa de meia-vida de 10,13-28,0 h, o que está de acordo com observações publicadas anteriormente. Ao mesmo tempo, a excreção urinária de atenolol em 24 horas foi em média de 28,9% da dose.²⁵⁴

McAinsh *et al.* (1980) avaliaram o comportamento cinético na IR após terapia com dose oral única (100mg) e dose repetida (100mg/dia por 21 dias). Em 12 pacientes com ClCr entre 0 – 122mL/min. Dose única: indivíduos com depuração de creatinina normal apresentaram $C_{\text{máx}}$ de 1,15-0,99 $\mu\text{g/mL}$ e após 24h os níveis estavam abaixo de 0,10 $\mu\text{g/mL}$. A meia vida aumentou à medida que o grau de IR aumentava (de 6 à mais de 100h). Pacientes sem IR excretaram 55 e 47 mg de atenolol na urina ao longo de 72 horas, sendo a maior parte do fármaco coletado nas primeiras 24 horas. A recuperação do atenolol diminuiu com o aumento da insuficiência renal, mas não significativamente até que a depuração da creatinina caísse abaixo de 15 mL/min/1,73m². Doses múltiplas: o grau de acúmulo de atenolol foi cerca de duas vezes em média, conforme a IR aumentou. Em conclusão dão a seguinte recomendação: dose diária normal de atenolol (100 mg) deve ser administrada para o intervalo de depuração da creatinina 125 a 35 mL/min/1,73m². Em indivíduos com uma depuração da creatinina entre 15 a 35 mL/min/1,73m², a dose diária deve ser reduzida para 50 mg ou o intervalo de dosagem aumentado para 2 dias. Para valores de depuração de creatinina abaixo de 15 mL/min/1,73m², a dose diária deve ser reduzida para 25 mg diários ou o intervalo de dosagem deve ser aumentado para 4 dias ou 50 mg a cada 2 dias. ²⁵⁵

Flouvat *et al.* (1980) estudaram a farmacocinética do atenolol em pacientes em diálise e os efeitos da diálise nesta farmacocinética. Com IR grave os níveis plasmáticos máximos são atingidos em cerca de 4,7 h atraso observado por alguns pesquisadores e não observado por outros. Não foi encontrado influência da IR na absorção do fármaco (200 mg). No entanto, a AUC calculada apresentou um valor de 129,2 + 54,6 mg/h, que é maior do que o relatado em indivíduos com função renal normal (16,02 - 13,45 mg/h). Os níveis plasmáticos médios 1,12 + 0,37 mg/L, observados 24 h após a administração da dose, são responsáveis pelo aumento da AUC, em indivíduos sem IR o valor é apenas cerca de 0,2 mg/L. A depuração renal do atenolol foi baixa (4,6 + 1,5 mL/min) e em boa concordância com a depuração da creatinina. Em conclusão sugerem ajustar a dose e a frequência quando o atenolol é prescrito para pacientes renais submetidos a hemodiálise de repetição. ²⁵⁶

Kirch *et al.* (1981) avaliaram a farmacocinética do atenolol em pacientes pré-urêmicos (eTFG < 10 mL/min/1,73m²) após uma única dose IV (5 mg) e após tratamento oral crônico. Dose IV: A meia-vida média de eliminação aumentou de 5,9 h em pacientes sem IR para 42,1 h em pacientes pré-urêmicos. A excreção renal

cumulativa até 24 horas em pacientes com função normal foi de 75% da dose administrada. Este valor foi significativamente reduzido naqueles com IR moderada e pré-urêmicos (48% e 20%, respectivamente). Dose oral: Os níveis plasmáticos máximos médios depois da última dose aumentaram de 540 ng/mL em pacientes sem IR para 1010 e 1292 ng/mL, respectivamente, em pacientes com IR leve e moderada. Em pacientes pré-urêmicos, o nível plasmático de pico médio foi de 1493 ng/mL. O $T_{1/2}$ aumentou de $9,2 \pm 1,4$ h naquele sem IR para $36,8 \pm 17,8$ h nos pacientes pré-urêmicos. Após 24h, apenas 12,2% da dose administrada foi recuperada da urina em pacientes pré-urêmicos, enquanto 44,4% foi encontrada na urina de pacientes com função renal normal. Em conclusão afirmam que o prolongamento da meia-vida e o acúmulo do fármaco em pacientes com IR são relevantes para um ajuste da dosagem. Em pacientes com TFG entre 10 e 30 mL/min/1,73m², a dose deve ser reduzida à metade e, em pacientes com TFG < 10 mL/min/1,73m², sugere-se a redução da dose normal em três quartos. Para pacientes em hemodiálise intermitente crônica, foi sugerido que a dose de atenolol seja alterada para 50 mg após cada tratamento de hemodiálise. ²⁵⁷

No ano seguinte (1982) Kirch *et al.* fazem uma revisão sobre a farmacocinética clínica do atenolol e escrevem que como o atenolol é excretado quase totalmente inalterado pelos rins, pode-se esperar que o acúmulo do fármaco possa ocorrer nos pacientes com IR. Após a revisão de estudos já apresentados aqui, declaram que os pacientes que acumulam o medicamento devido à função renal prejudicada devem receber uma dose reduzida ou a mesma dose com menos frequência. O atenolol geralmente é administrado uma vez ao dia, e recomendamos que a dose diária seja reduzida em pacientes com insuficiência renal, pois a aplicação diária parece produzir um paciente mais complacente do que intervalos maiores de dois, três ou quatro dias. Trazem também o mesmo esqueça de ajuste de dosagem apresentado por McAinsh *et al.* (1980). ²⁵⁸

Wilkinson (1982) em um artigo sobre os beta-bloqueadores e a função renal descrevem que a administração intravenosa de beta-bloqueadores resulta na redução do fluxo plasmático renal efetivo e da TFG. Sustentam seu argumento relatando outros estudos científicos anteriores e um próprio de 1980 em que encontram uma tendência de redução da depuração da creatinina durante o tratamento com o fármaco cardiosseletivo atenolol, mas foi menor do que a observada com o propranolol, e a redução não foi estatisticamente significativa e que outros não encontraram redução

no fluxo plasmático renal efetivo, TFG ou creatinina sérica durante o tratamento com atenolol, embora a uréia sérica tenha aumentado leve, mas significativamente. Relatam que como o medicamento é de eliminação renal sua dosagem é, portanto, reduzida em pacientes com doença renal em proporção à redução da TFG, da seguinte forma: $eTFG > 35 \text{ mL/min/1,73m}^2 = \text{dose normal}$; $eTFG \text{ entre } 35\text{-}15 \text{ mL/min/1,73m}^2 = 50\% \text{ da dose}$ e $eTFG < 15 \text{ mL/min/1,73m}^2 = 25\% \text{ da dose}$. Conclui que a mesma deve ser individualizada com cuidado e que ajustes de dosagem podem ser feitos conforme necessário. ²⁵⁹

Arrizabalaga *et al.* (1983) testaram a hipótese de que os beta-bloqueadores poderiam prejudicar a tolerância ao potássio na IR terminal. Conduziram um estudo com 12 pacientes em hemodiálise divididos em dois grupos um recebendo propranolol e outro atenolol. Relatam que tanto o propranolol quanto o atenolol diminuíram a frequência cardíaca, mas nenhum dos fármacos induziu alterações significativas na aldosterona plasmática, pH arterial, insulina sérica ou glicose no sangue. Sendo assim, o bloqueio adrenérgico beta-2 pelo propranolol está associado a um aumento significativo do K sérico não mediado por pH, aldosterona ou insulina e provavelmente devido à inibição da captação intracelular de K. O bloqueio adrenérgico beta-1 seletivo pelo atenolol em baixas doses não altera o K sérico. Concluem que se indicados, os beta-bloqueadores cardiosseletivos podem ser preferíveis aos medicamentos não seletivos em pacientes em hemodiálise. ²⁶⁰

Salahudeen *et al.* (1984) descrevem em seu artigo sobre a farmacocinética do atenolol em pacientes submetidos à Dialise Peritoneal Ambulatorial Contínua (CAPD), onde estudos anteriores demonstraram que os pacientes com $ClCr < 10 \text{ mL/min}$ deveriam ter meia-vida do atenolol entre 35-100h. Em contraste, em pacientes com IRC que se submetem à hemodiálise, a eliminação do atenolol durante o período de diálise é mais rápida e as meias-vidas medidas aproximadas às observadas em voluntários com função renal normal, sugerindo que o atenolol é eliminado através da membrana de diálise. Ela porem em seu estudo demonstram que o atenolol é eliminado pela via peritoneal, mas a quantidade de fármaco excretada dessa forma é consideravelmente menor do que aquela que seria eliminada pela hemodiálise. Em conclusão a dose de atenolol deve ser reduzida em pacientes em CAPD. ²⁶¹

Borchard em 1990 escreve um panorama geral dos beta-bloqueadores disponíveis e a relação clínica com a depuração renal e hepática. Relata que em geral, os beta-bloqueadores lipofílicos são metabolizados no fígado, enquanto os agentes

hidrofílicos são eliminados nos rins como fármacos inalterados. A dose deve ser ajustada de acordo com a função renal no caso de atenolol, carteolol, nadolol, sotalol e acebutolol, que é transformado no metabólito ativo diacetolol. Fármacos como bisoprolol, betaxolol e pindolol são eliminadas via fígado e rins. Ciente da observação de que alguns medicamentos apresentam meia-vida terminal longa, foi demonstrado que os níveis plasmáticos se correlacionam com a duração da ação.²⁶²

Agarwal (1999) e H Hörl e Hörl (2004) estudaram o uso do atenolol em pacientes em hemodiálise. Agarwal relata que o atenolol reduziu a pressão arterial interdialítica em 16,9 mmHg PAS e 11,6 mmHg na PAD e que a frequência de episódios hipotensivos sintomáticos ou assintomáticos não foi aumentada pelo atenolol. A meia-vida do atenolol durante a diálise é de $7,5 \pm 3,7$ horas. A redução da FC e da PA mesmo após uma dose de 25 mg de atenolol sugere boa biodisponibilidade nestes pacientes. Hörl e Hörl relatam uma redução da PA de $144 \pm 14/80 \pm 7$ mmHg para $127 \pm 13/69 \pm 10$ mmHg e que esta redução não foi acompanhada de aumentos nos episódios hipotensivos ou alteração no potássio sérico. Ambos concluem que uma dose de 50 mg de atenolol administrada após a diálise pode ser adequada para controlar a hipertensão.^{263, 264}

Bakris (2003) descreve o papel do beta-bloqueadores no tratamento da doença renal diabética: os beta-bloqueadores foram bem estabelecidos como componentes importantes dos regimes anti-hipertensivos e possuem grande importancia no tratamento de pacientes com diabetes mellitus por ajudar a atingir a meta de PA, preservar a função renal, retardar a progressão da nefropatia e reduzir a morbidade e mortalidade CV. Afirma que os beta-bloqueadores devem ser prescritos por seus benefícios CV estabelecidos e que eles claramente têm um papel na redução do risco CV no tratamento de pacientes com doença renal diabética ou não diabética.²⁶⁵

Em 2006, Bakris *et al.* declaram que os β -bloqueadores são recomendados como agentes anti-hipertensivos em pacientes com DRC e que uma série de pequenos estudos demonstraram consistentemente que nem o metoprolol nem o atenolol produzem redução significativa na TFG ou RBF, ao mesmo tempo que reduzem a pressão arterial em pacientes com hipertensão essencial, embora ambos possam aumentar a RVR (resistência vascular renal). Concluem também que atenolol deva ser reduzido de $\frac{1}{2}$ a $\frac{3}{4}$ de sua dose normal devido à depuração renal diminuída.²⁵²

Hart e Bakris (2007) expõem que estudos recentes confirmaram a ideia de que a hiperatividade simpática é comum em pacientes hipertensos com DRC e outros sugeriram que o uso de b-bloqueadores em pacientes com doença renal avançada se traduz em melhor sobrevida. Explicam que embora atenolol e metoprolol em pacientes com ESRD em diálise crônica ou após transplante renal não mostrem efeitos adversos na hemodinâmica renal o atenolol deve ser reduzido em cerca de 50% de sua dose normal devido ao clearance renal diminuído. ²⁵⁶

Após a apresentação desses estudos podemos avaliar que a recomendação feita pelos manuais dos hospitais e o recomendado no aplicativo estão de acordo com a literatura disponível e que a dose de atenolol deve ser reduzida em caso de redução da função renal já que o clearance do atenolol acompanha o clearance da creatinina.

4.2.2.4 Alfa-bloqueadores

Na Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial de 2020, capítulo 9, lemos que: “Os medicamentos dessa classe agem como antagonistas competitivos dos receptores alfa-1 pós-sinápticos, reduzindo a RVP sem mudanças no débito cardíaco. Promovem maior redução pressórica quando na posição ortostática e na taquicardia reflexa. Por isso, é comum a hipotensão postural, comumente descrita na primeira dose. O efeito hipotensor mostra-se discreto como monoterapia, sendo a preferência pelo uso associado. Apresentam contribuição favorável e discreta no metabolismo lipídico e glicídico. Os representantes dessa classe utilizados como medicamentos anti-hipertensivos são a doxazosina e a prazosina. Uma ação coadjuvante benéfica dos bloqueadores alfa-1 é o relaxamento da musculatura do assoalho prostático, a qual favorece o esvaziamento da bexiga nos pacientes com hiperplasia prostática benigna (HPB). Por isso, alguns alfa-bloqueadores são também utilizados em homens com HPB, em particular a doxazosina, a tansulosina, a alfuzosina e a silodosina. ” ¹⁸¹

4.2.2.4.1 Doxazosina

O medicamento referência da Doxazosina é o Carduran® XL dos Laboratórios Pfizer Ltda, com fabricação na forma farmacêutica de comprimidos de liberação controlada de 4 mg. Possui fabricação de genérico e similares em apresentação de comprimidos simples de 1,2 e 4 mg.

A partir da bula profissional da fabricante disponível no site da Anvisa temos as seguintes informações a respeito da farmacodinâmica, farmacocinética e sobre a utilização em pacientes com insuficiência renal.

Farmacodinâmica: A administração de doxazosina reduz essencialmente a PA como consequência da diminuição da resistência vascular sistêmica. Esta diminuição pode acontecer devido ao bloqueio seletivo dos receptores adrenérgicos do tipo alfa-1 localizados nos vasos sanguíneos.²⁵⁷

Farmacocinética: a doxazosina é bem absorvida com pico dos níveis plasmáticos em 8 – 9 h e biodisponibilidade dos comprimidos de liberação controlada de 54%; possui extensa ligação a proteínas plasmáticas (98%); é metabolizada pelo fígado pôr o-demetilação e hidroxilação principalmente pela via metabólica da CYP 3A4 e em menor extensão pela CYP 2D6 e CYP 2C9; menos de 5% é eliminada de forma inalterada; sua eliminação é bifásica com meia vida terminal de 22h.²⁵⁷

Insuficiência renal: a bula informa que estudos em indivíduos com IR mostram que a farmacocinética da doxazosina não se altera significativamente quando comparadas com aqueles sem diminuição na função renal. Por este motivo e por não haver comprovação de que o fármaco prejudique a função renal, seu ajuste não é necessário.²⁵⁷

A busca por estudos científicos que analisassem o uso da doxazosina em pacientes com insuficiência renal levou a um total de onze artigos que serão apresentados a seguir.

O primeiro artigo encontrado foi o de Bailey *et al.* em 1985 sobre os efeitos da doxazosina na pressão arterial e na hemodinâmica renal de pacientes hipertensos com insuficiência renal, porem o texto completo não estava disponível. O resumo diz que oito pacientes hipertensos com insuficiência renal foram estudados durante um período de período de tratamento aberto com doxazosina de oito semanas. A doxazosina foi iniciada em uma dose de 1 mg/dia e titulada se necessário, com a dose sendo dobrada a cada duas semanas. Em todos os pacientes, exceto em um, a doxazosina foi bem-sucedida no controle da pressão arterial. O tratamento com doxazosina por oito semanas não teve efeitos adversos no fluxo plasmático renal efetivo ou na taxa de filtração glomerular desses pacientes. Seis dos oito pacientes sofreram efeitos colaterais atribuíveis à doxazosina.²⁵⁸

Em 1986, Carlson *et al.* conduziram um estudo com 20 pacientes divididos em 4 grupos (grupo 1: voluntários saudáveis; grupo 2: pacientes com vários graus de

comprometimento da função renal sem hemodiálise; grupo 3 e 4: pacientes com insuficiência renal terminal em tratamento hemodialítico). Os autores não relatam diferenças estatisticamente significativas entre os grupos em nenhum dos parâmetros farmacocinéticos. Nenhum paciente no grupo 1 tinha concentrações mensuráveis de doxazosina em 72 horas. Que após a doxazosina oral a eliminação média foi de 12,6 horas em voluntários saudáveis e não foi significativamente diferente naqueles com IR. O estudo em pacientes do grupo 4 mostrou que a doxazosina não foi removida por hemodiálise. Os autores concluem também que o número de pacientes foi baixo e que, portanto, pequenas diferenças nos parâmetros farmacocinéticos não seriam estatisticamente discerníveis. ²⁵⁹

Bartels *et al.* (1988) conduziram um estudo com objetivo de avaliar a eficácia e segurança da doxazosina (dose média final de 9,5mg/dia) em indivíduos hipertensos com IR leve a moderada. As pressões sanguíneas iniciais foram 170/100 e 161/101 mm Hg, e os valores após 14 semanas foram 153/90 e 149/91 mm Hg, o que representa diminuições médias de 8,9 / 9,2 e 4,6 / 9,1 mm Hg nas posições supina e em pé, respectivamente. A maioria dos efeitos colaterais foram iguais para placebo e medicamento e foram leves ou moderados, desaparecendo com a continuação da terapia. Não houve diferenças significativas na creatinina sérica entre a linha de base (3.61 ± 0.19 mg/dL, 3.19 ± 1,7 pmol/L) e a final (3.77 ± 0.25 mg/dL, 3,33 ± 2,2 pmol/L). Em conclusão afirmam que os resultados mostram que a doxazosina administrada uma vez ao dia é eficaz na redução da pressão arterial em pacientes hipertensos com IR leve a moderada, mas que a maioria dos pacientes necessitou de uma dose mais elevada de doxazosina. Também relatam um ligeiro aumento da creatinina sérica não significativo, que explicam ser decorrente da progressão normal da IR. ²⁶⁰

Anderton e Notghi em 1990 avaliaram a eficácia e segurança da doxazosina (2 mg) em trinta pacientes adultos com hipertensão moderada (PAD entre 95-114 mmHg e PAS menor que 210 mmHg) e função renal moderadamente comprometida de patologia subjacente variada (creatinina sérica entre 220-640 mmol/L) como monoterapia ou parte de politerapia. Porém o estudo completo não estava disponível. No resumo os autores declaram que a duração média da terapia com doxazosina gerou uma PAS em posição supina e em pé foram reduzidas em 15 mmHg e 13 mmHg, respectivamente e PAD em decúbito dorsal e em pé também significativamente reduzida em 16 mmHg e 17 mmHg, respectivamente. A frequência cardíaca foi aumentada em 4 batimentos/min (variação máxima média); isso foi

estatisticamente, mas não clinicamente, significativo. Houve um pequeno, mas significativo aumento na creatinina sérica (valor médio, 35 mmol/L) no grupo como um todo. Concluem que no geral, os efeitos colaterais foram mínimos e não exigiram redução da dosagem ou interrupção da terapia ativa. ²⁶¹

Em outro artigo sem texto completo disponível Waller e Oliver (1990) escrevem sobre o uso da doxazosina em pacientes com IR. Apresentam no resumo que a farmacocinética da doxazosina administrada a cada 24h é semelhante em indivíduos com e sem IR e, conseqüentemente, a doxazosina pode ser usada com eficácia em ambos, em doses semelhantes. O fluxo sanguíneo renal é bem preservado durante o tratamento de longo prazo, mas os efeitos nas taxas de filtração glomerular são menos consistentes e podem ocorrer pequenas reduções. Escrevem também que pode ocorrer hipotensão postural em alguns pacientes após uma dose inicial de 1 mg. ²⁶²

Oliver *et al.* (1990) avaliaram a farmacocinética da doxazosina em pacientes com hipertensão leve a moderada e insuficiência renal. A dosagem final média foi de 8 mg. Após a administração inicial de 1 mg de doxazosina, seis pacientes apresentaram hipotensão postural sintomática. Vários dos relatos de tontura postural ocorreram nos dois grupos durante as 2 semanas iniciais de tratamento, mas isso foi geralmente transitório e resolvido durante o tratamento continuado. Não houve diferença na meia-vida de eliminação plasmática ($t_{1/2}$), no pico de concentração plasmática ($t_{m\acute{a}x}$) ou tempo médio de residência (MRT) entre a dosagem inicial e crônica. A AUC ajustada pela dose após a dose final foi 65% maior do que após a dose inicial, indicando um acúmulo significativo durante a administração crônica. A TFG média foi de $68,7 \pm 35,1$ mL/min/1,73m² no início do estudo e caiu para $60,1 \pm 30,9$ mL/min/1,73m². A queda na TFG foi um achado consistente em toda a gama da função renal. Também ocorreu aumento na Creatinina sérica. Em conclusão afirmam que a farmacocinética da doxazosina não é afetada pelo compromisso renal. ²⁶³

Taylor em 1992 avaliou a eficácia anti-hipertensiva da doxazosina (1-16 mg/dia) em 23 pacientes hipertensos com insuficiência renal tratados por 14 semanas. Relatam que durante este período não houve significância deterioração da função renal apesar da normalização da pressão arterial (pressão arterial supina final, 153/90 mmHg) e que a doxazosina induziu uma diminuição na concentração de colesterol sérico total com aumentos no colesterol HDL e que os valores de creatinina sérica não foram afetados pela doxazosina. ²⁶⁴

Mori *et al.* (2001) estudaram a segurança e a disponibilidade da doxazosina (dose final entre 4 e 8 mg/dia) em 15 pacientes com IR (ClCr 24+2 mL/min). Nenhum paciente apresentou hipotensão ortostática até o final do estudo. As diminuições médias induzidas pela doxazosina na pressão arterial sistólica e diastólica foram, respectivamente, 27 mmHg ($p < 0,0001$) e 18 mmHg ($p < 0,0001$). Os níveis de proteinúria foram significativamente mais baixos (1,3 g/dia; $P < 0,05$) do que os níveis iniciais (1,8 g/dia) após o tratamento com doxazosina. A TFG aumentou significativamente de 24,5 mL/min/1,73m² para 29,7 mL/min/1,73m² com o tratamento com doxazosina. Concluem que seu estudo estabelece pela primeira vez que a doxazosina em altas doses é uma terapia clinicamente segura e eficaz para tratar a hipertensão em pacientes com insuficiência renal crônica. ²⁶⁵

Robles *et al.* (2005) em um estudo sobre a segurança e eficácia da doxazosina (4mg/dia) associada bloqueadores do eixo renina-angiotensina e bloqueadores de canal de cálcio em pacientes com IR (ClCr < 80 mL/min) relatam que antagonistas alfa-1-adrenérgicos parecem causar retenção de hidrossalina. Descrevem que estudos anteriores demonstraram expansão de volume e um aumento muito significativo na incidência de insuficiência cardíaca, mas que seus dados não mostram nenhum aumento na incidência de edema ou retenção de líquidos em pacientes com doença renal e que também não foram detectados episódios de insuficiência cardíaca. Em conclusão afirmam que a doxazosina tem se mostrado boa eficácia como agente anti-hipertensivo em pacientes com insuficiência renal e que a incidência de efeitos colaterais é muito baixa. ²⁶⁶

Mais recente em 2014, Yasuda *et al.* escreveram que um estudo indicou uma maior incidência de eventos cardiovasculares da doxazosina em comparação com a clortalidona e por isso seu uso era menos popular. Recentemente, no entanto, alguns outros estudos relataram os efeitos benéficos da doxazosina como a terceira escolha na melhora do metabolismo glicêmico e lipídico e na redução da PA matinal elevada quando administrada à noite. Seu estudo em 77 pacientes diabéticos, divididos para doxazosina (dose final de 4,9 ± 1,6 mg/dia) e diuréticos com eTFG de 27.0 ± 17.0 mL/min/1,73m² e 26.4 ± 16.5 mL/min/1,73m², respectivamente, demonstrou que a doxazosina diminuiu a PA pré e pós-despertar no mesmo grau. E concluem que a doxazosina é eficaz para controlar a PA matinal sem induzir reação adversa definitiva devido à hipotensão ortostática quando administrada na hora de dormir como o terceiro agente anti-hipertensivo em pacientes hipertensos com DRC diabética. ²⁶⁷

Uma coorte retrospectiva de 2021 realizada por Hundemer *et al.* avaliou os resultados renais, cardíacos e de segurança associados a α -bloqueadores em pacientes com DRC divididos pela eTFG (≥ 90 , 60-89, 30-59 e < 30 mL/min/1,73m²). Um total de 16.088 pacientes receberam doxazosina, terazosina ou prazosina e pareados 1: 1 para não usuários α -bloqueadores. O uso de α -bloqueadores foi associado a um maior risco de declínio da eTFG $\geq 30\%$ e necessidade de terapia de substituição renal. Reduziu as chances de problemas cardíacos, o que também foi consistente em todas as categorias de eTFG. Em conclusão afirmam que os α -bloqueadores na DRC corresponde a uma elevação nas chances de progressão da doença renal, mas menor risco de eventos cardíacos e mortalidade em comparação com medicamentos alternativos para redução da pressão arterial. ²⁶⁸

Levando em consideração todos os estudos apresentados e as informações contidas na tabela dos anti-hipertensivos, podemos concluir que a doxazosina pode ser utilizada em pacientes com diminuição da função renal, sem prejuízo de sua eliminação e/ou aumento de eventos adversos.

4.2.2.5 Bloqueador beta não seletivo

A Diretriz Brasileira de Hipertensão (2020) não traz o carvedilol como um bloqueador não seletivo como a bula do medicamento faz, como veremos mais à frente. A diretriz classifica como beta-bloqueador do tipo 3) com ação vasodilatadora e diz que esta subclasse “manifesta-se por antagonismo ao receptor alfa-1 periférico (carvedilol) e por produção de óxido nítrico (nebivolol)”. ¹⁸¹

Lemos na diretriz que: “Os beta-bloqueadores de terceira geração (carvedilol e nebivolol) tem impacto neutro ou até podem melhorar o metabolismo da glicose e lipídico, possivelmente pelo efeito vasodilatador, com diminuição da resistência à insulina e melhora da captação de glicose pelos tecidos periféricos. ” ¹⁸¹

4.2.2.5.1 Carvedilol

O medicamento referência do carvedilol é o Coreg[®], produzido pela Roche Químicos e Farmacêuticos. Possui apresentação de comprimidos nas dosagens de 6,25mg; 12, mg e 25 mg. Carvedilol possui a fabricação de genérico. É indicado para hipertensão arterial, angina estável e IC aguda e crônica.

Na bula profissional disponível no site da Anvisa temos as seguintes informações sobre a farmacodinâmica, farmacocinética e uso na insuficiência renal.

Farmacodinâmica: antagonista neuro-hormonal de ação múltipla, possui características beta-bloqueadoras não seletivas, alfa bloqueadora e antioxidante. O fármaco induz dilatação dos vasos sanguíneos devido ao bloqueio alfa 1 e causa diminuição da ação do SRAA pelo bloqueio beta. Carvedilol não apresenta atividade simpatomimética intrínseca, mas apresenta propriedades estabilizadoras de membrana.²⁶⁹

Farmacocinética: é rapidamente absorvido com $C_{máx}$ atingido em aproximadamente uma hora; possui biodisponibilidade de aproximadamente 25% que não é alterada pela presença de alimentos; é extensivamente ligado a proteínas plasmáticas (98-99%) e é altamente lipofílico; seu metabolismo é hepático por oxidação e conjugação levando a metabolitos que são eliminados principalmente na bile. O metabolismo leva a três compostos com atividade beta-bloqueadora. O metabolito 4'-hidroxifenol é, aproximadamente, 13 vezes mais potente do que o carvedilol para bloqueio beta. O metabolismo oxidativo do carvedilol é estero-seletivo. O R-enantiômero é metabolizado predominantemente por CYP2D6 e CYP1A2, enquanto que o S-enantiômero é metabolizado principalmente pelo CYP2C9 e, em menor extensão, pelo CYP2D6. Em metabolizadores lentos de CYP2D6, pode ocorrer um aumento da concentração plasmática de carvedilol, principalmente o R-enantiômero, levando a um aumento da atividade alfa bloqueadora. O $t_{1/2}$ é de aproximadamente seis horas e a depuração plasmática é de 500 – 700 mL/min. E a principal via de excreção é as fezes.²⁶⁹

Pacientes com insuficiência renal: Nesta população específica os parâmetros farmacocinéticos como a ASC, o $t_{1/2}$ e a $C_{máx}$ não sofrem alteração significativa. Diversos estudos abertos mostraram que carvedilol é um agente efetivo em pacientes com hipertensão renal. O mesmo foi verificado em pacientes com IRC, naqueles sob hemodiálise ou após transplante renal. Não é eliminado durante a hemodiálise. Em pacientes com ICC e IR foi observada uma deterioração da função renal, logo esta deve ser monitorada nestes pacientes e a medicação deve ser descontinuada caso ocorra piora da função renal. Para pacientes com IR moderada a grave, não há necessidade de alterar a dose recomendada.²⁶⁹

A pesquisa por artigos e estudos do uso do carvedilol em pacientes com insuficiência renal que demonstrassem sua segurança e eficácia resultou em 21 artigos. Uma boa parte dos artigos disponíveis para este medicamento se concentrava

mais nos seus efeitos sobre a função e proteção cardíaca assim como sua proteção renal. Os resultados serão apresentados a seguir.

O primeiro estudo data de 1988. Hokusui e Fujimaki investigaram a farmacocinética do carvedilol em pacientes hipertensos com vários estágios de IR. Uma dose inicial de 5mg/dia foi administrada aos pacientes e se não fosse suficiente era acrescida até uma dosagem de 20mg/dia. As concentrações plasmáticas de carvedilol e desmetilcarvedilol (metabolito) não aumentaram, mesmo na presença de IR relativamente grave e mostraram um padrão semelhante ao de indivíduos saudáveis. Durante as 24 horas após a primeira dose, o carvedilol inalterado excretado na urina totalizou 0,08 a 0,27% da dose, que foi semelhante ao de voluntários saudáveis (0,10 a 0,36% da dose). Também foi confirmado neste ensaio que o carvedilol pode reduzir a PA em pacientes hipertensos com disfunção renal, sem agravar a função renal. Em conclusão afirmam que o perfil farmacocinético do carvedilol não foi significativamente alterado em pacientes com IR, e ajustes de dosagem não devem ser necessários em tais pacientes.²⁷⁰

Miki *et al.* (1991) em um artigo sem texto completo disponível, estudam a farmacocinética e eficácia do carvedilol (10 mg/dia) em seis pacientes com IR em hemodiálise. No resumo destacam que após uma dose única de 10 mg atingiu um pico 1-5 h após a administração em dias com e sem hemodiálise, tendo eliminação total após 24 h. A pressão arterial foi reduzida pelo carvedilol nos dias com e sem hemodiálise. Apesar de o medicamento não ser dialisável, não foi observado acúmulo do fármaco, nem tolerância ao efeito antihipertensivo. A frequência cardíaca não sofreu alterações e não houve efeitos colaterais. Destacam que seus resultados indicam que o carvedilol é um agente anti-hipertensivo seguro e eficaz para uso em pacientes em hemodiálise crônica.²⁷¹

Krämer *et al.* (1992) avaliaram a farmacocinética do carvedilol (50 mg) em pacientes com IR (ClCr: Grupo I 51-90 mL/min; Grupo II 26-50 mL/min; Grupo III 4-25 mL/min). Seus achados são que: AUC, C_{max}, t_{1/2}, T_{máx} não diferiram entre os grupos, enquanto o Ac (quantidade de fármaco inalterado ou metabólito excretado na urina) e CLR (clearance renal) do carvedilol e dos três metabólitos foram significativamente mais baixos no Grupo III do que no Grupo II. A pressão arterial e a frequência cardíaca diminuíram em todos os 3 grupos. Testes laboratoriais de segurança permaneceram inalterados antes e após 72h da administração. Efeitos adversos foram relatados em 6 pacientes nenhum foi classificado como grave. Levando em consideração os

resultados obtidos os autores concluem que uma redução na dose de carvedilol não é necessária em pacientes hipertensos com IR. ²⁷²

Em um artigo sem texto completo disponível, Tomita e Marumo (1992) descrevem no resumo os efeitos de longo prazo (média 17 semanas) do carvedilol (5mg/dia até 20mg/dia) na função renal em 10 pacientes com hipertensão essencial leve a moderada. Com o tratamento, as pressões sanguíneas sistólica e diastólica diminuíram significativamente de 159,7 +/- 1,3 a 140,5 +/- 3,2 mm Hg (p menor que 0,001) e de 98,3 +/- 1,0 a 88,2 +/- 2,7 mm Hg (p menor que 0,001), respectivamente. O carvedilol não causou alterações significativas na TFG, fluxo plasmático renal efetivo, nitrogênio ureico no sangue ou creatinina sérica. A resistência vascular renal diminuiu significativamente. Com esses resultados os autores concluem que a terapia de longo prazo com carvedilol foi eficaz na redução da pressão arterial na hipertensão essencial sem causar prejuízo da função renal. ²⁷³

McTavish *et al.* (1993) em uma revisão sobre as propriedades farmacodinâmicas e farmacocinéticas e eficácia terapêutica do carvedilol escrevem que como resultado dos múltiplos mecanismos de ação, o carvedilol é adequado para o tratamento de grupos específicos de pacientes hipertensos, como aqueles com insuficiência renal, sem que ajude na dosagem seja necessário e que em pequenos grupos de pacientes hipertensos com doenças concomitantes, o carvedilol é eficaz em reduzir a pressão arterial mesmo em pacientes com IR. ²⁷⁴

Frishman em 1998 em um artigo sobre o carvedilol, descreve que pacientes com doença renal apresentam concentrações plasmáticas de carvedilol ligeiramente aumentadas e que apesar de sua farmacocinética não apresentar alteração nestes pacientes, os mesmos devem ser monitorados e o medicamento descontinuado de houver piora da função renal. ²⁷⁵

Gehr *et al.* (1999) analisaram a farmacocinética do carvedilol (25mg/dia) em 25 pacientes (12 com insuficiência renal $\text{ClCr} < 30\text{mL/min}$). Não houve diferença significativa na AUC, C_{max} e $T_{1/2}$ médio (aproximadamente 6 ± 7 h) entre os dois grupos, controle e IR. Menos de 1% da dose foi excretada na urina como carvedilol inalterado em ambos os grupos. Concluem que o carvedilol foi bem tolerado em ambos os grupos e que nenhuma alteração nas recomendações de dosagem para carvedilol é necessária em pacientes com insuficiência renal moderada / grave. ²⁷⁶

Cice *et al.* (2003) avaliaram os efeitos do carvedilol (25mg) em 114 pacientes com cardiomiopatia em diálise. Houve significativamente menos mortes

cardiovasculares (29,3% vs. 67,9%, $p < 0,00001$) e menos hospitalizações entre os pacientes que receberam carvedilol do que entre aqueles que receberam placebo. Esse estudo é uma continuação de um estudo com os mesmos pacientes, onde os autores relatam manutenção dos benefícios estruturais e funcionais do ventrículo esquerdo e que a terapia com carvedilol reduziu significativamente a mortalidade em comparação com a terapia padrão. ²⁷⁷

Bakris *et al.* (2006) realizaram uma revisão sobre o uso dos beta-bloqueadores no tratamento de pacientes com DRC. Relatam cinco principais estudos já apresentados aqui que comprovam a segurança e a eficácia do carvedilol em pacientes com IR leve, moderada, grave a até mesmo naqueles em diálise. Após a revisão destaca que importante ressaltar que, em contraste com o propranolol e o labetalol, os níveis de potássio sérico durante o exercício não aumentaram em pacientes em hemodiálise em uso de carvedilol, sendo este mais uma vantagem para seu uso nesta população de pacientes. ²⁵²

Stafylas e Sarafidis (2008) destacam em seu artigo sobre o uso do carvedilol no tratamento da hipertensão que devido à falta de atividade agonista inversa (agente capaz de se ligar ao mesmo receptor que um agonista, mas induzindo uma resposta farmacológica oposta) e de atividade simpatomimética intrínseca há uma redução dos efeitos colaterais o que torna o medicamento melhor tolerado pela população e que sua farmacocinética não é alterada em pacientes com IR já que menos de 2% do fármaco é recuperado na urina. Além destas vantagens os autores relatam que vários estudos demonstraram um efeito benéfico do carvedilol na função renal, incluindo um aumento no fluxo sanguíneo renal e uma redução na microalbuminúria. ²⁷⁸

Matsuda (2010) realizou uma revisão acerca do uso dos β -bloqueadores para pacientes com IC e IC concomitante. O autor destaca que os β -bloqueadores certamente devem ser administrados mesmo em pacientes com IR moderada a grave. Que além do efeito nos receptores α_1 que reduzem a resistência renovascular e preservam o fluxo sanguíneo renal e a TFG, o carvedilol possui um efeito antioxidante que pode contribuir para a proteção contra danos glomerulares. Em conclusão afirma novamente que os β -bloqueadores podem ser administrados a pacientes com insuficiência cardíaca sistólica e disfunção renal leve a grave. ²⁷⁹

Também em 2010, Ito *et al.* compararam os efeitos do metoprolol e do carvedilol na função renal de pacientes com IC. Foram estudados 40 pacientes recebendo carvedilol ou tartarato de metoprolol de ação curta com eTFG $< 65,9$ mL/min/1,73m²

ou eTFG > 65,9 mL/min/1,73m². A eTFG não mudou no grupo de eTFG inferior após a introdução de β-bloqueadores da linha de base (de 49,0 ± 12,7 mL/min/1,73m² a 49,5 ± 12,2 mL/min/1,73m²), embora diminuiu significativamente no grupo de eTFG mais alto (de 92,5 ± 26,7 mL/min/1,73m² a 76,6 ± 21,1 mL/min/1,73m²). As alterações na eTFG da linha de base (ΔeTFG) foram significativamente maiores no grupo eTFG superior do que no grupo eTFG inferior (-16,0 ± 23,0 mL/min/1,73m² vs 0,5 ± 17,8 mL/min/1,73m², P = 0,02). Em conclusão afirmam que os β-bloqueadores preservaram a função renal em pacientes com IC com disfunção renal subjacente, mas não naqueles com função renal intacta e que o carvedilol pode ser preferível ao metoprolol para prevenir a DRC em pacientes com IC. ²⁸⁰

Wali *et al.* (2011) realizaram uma metanálise sobre a eficácia e segurança do carvedilol no tratamento da IC com DRC. A revisão de dois grandes estudos, um com 1959 pacientes e outro com 2289 pacientes, com eTFG < 60 mL/min/1,73m² recebendo 25 mg/dia de carvedilol resultou em graus semelhantes de redução nos riscos relativos para todas as causas, mortalidade cardiovascular e de IC em relação aos pacientes sem DRC. Também foram observadas alterações na função renal sem necessidade de terapia de diálise mais frequentes em pacientes com IC e DRC concomitante apesar de ajuste de dose cuidadoso. Apesar disso, relatam terem fornecido a evidência mais robusta até o momento para sugerir que a terapia com carvedilol tem efeitos benéficos em pacientes com DRC e IC leve a moderada. ²⁸¹

Inrig *et al.* (2012) em um estudo piloto identificaram que o carvedilol administrado na dose máxima tolerada (50 mg/2x dia) está associado a melhorias significativas in vivo na função das células endoteliais renais em pacientes em hemodiálise. Que o carvedilol foi eficaz na redução da PA intradialítica, na redução da PA interdialítica ambulatorial e na redução da frequência de hipertensão intradialítica. ²⁸²

Yasuda *et al.* (2012) estudaram a segurança e eficácia da adição de carvedilol no controle da PA em pacientes com nefropatia diabética avançada já tratados com BRA e CCB. Um total de 95 pacientes (30 no grupo carvedilol, 34 no grupo ARB e 31 no grupo CCB). A PA sistólica e diastólica dos pacientes dos três grupos diminuiu significativamente em 12 semanas. Onze pacientes (36,7%) do grupo carvedilol tinham PA controlada abaixo da meta terapêutica de PA sistólica de 130 mmHg e PA diastólica de 80 mmHg em 12 semanas. eTFG basal (carvedilol: 32,7 ± 16,5 mL/min/1,73m²; ARB: 35,2 ± 17,3 mL/min/1,73m²; CCB: 35,4 ± 18,5 mL/min/1,73m²): após 24 semanas os tres grupos mostraram diminuições significativas na eTFG e

níveis elevados de potássio sérico em 48 semanas. Nenhuma crise hipoglicêmica ocorreu nos grupos. Os autores concluem que o carvedilol deve ser outra opção para retardar a deterioração do dano orgânico causado pela hipertensão naqueles com IR avançada nos quais a terapia combinada de BRA e bloqueadores de canal de cálcio não é totalmente eficiente. ²⁸³

Fares *et al.* também em 2012 em um artigo sobre vasodilatadores versus β -bloqueadores de primeira geração para proteção cardiovascular destacam que o carvedilol com propriedades combinadas de bloqueadores α e β atenuam os efeitos prejudicial sobre os rins. Relatam que vários estudos destacam os benefícios do carvedilol no aumento do fluxo sanguíneo renal e na redução da albuminúria e citam dois principais estudos que comprovam esta afirmação. Concluem que esses achados suportam um possível benefício do carvedilol na função renal. ²⁸⁴

Agrawal *et al.* (2015) realizam uma revisão com o intuito de discutir a eficácia e segurança das terapias farmacológicas e não farmacológicas usadas para tratar a doença coronariana aguda e crônica em pacientes com DRC avançada e declaram que foi demonstrado em vários estudos que beta-bloqueadores seletivos e não seletivos reduzem os eventos de doença cardiovascular em pacientes com DRC e IC, e que o carvedilol é eliminado pelo fígado e não requer ajuste de dose na DRC. ²⁸⁵

Nagamoto *et al.* (2018) avaliaram o uso do carvedilol (2,5 mg, 5 mg ou 20 mg/dia) em 237 pacientes com IR (eTFG < 60 mL/min/1,73m²) e anemia. Relatam que a anemia, mas não a DRC, foi associada à resposta embotada à terapia com carvedilol. Destacam que seus resultados sugerem que o carvedilol é igualmente eficaz no alívio da disfunção sistólica do ventrículo esquerdo, independentemente da eTFG basal, uma possível explicação para isto é que a maioria dos pacientes no grupo com DRC (137/148 pacientes [93 %]) tinha doença relativamente leve ($30 \leq \text{eTFG} < 60$ mL/min/1,73m²). ²⁸⁶

Assimon *et al.* (2018) conduziram uma coorte com 27.064 pacientes em hemodiálise afim de investigar a associação entre carvedilol versus metoprolol na mortalidade em 1 ano de tratamento. Relatam uma taxa mais elevada de hipotensão intradialítica e uma maior mortalidade em um ano com o carvedilol. Relatam que a hipotensão pode ser explicada pelo fato de que o carvedilol não é dialisável, logo seus efeitos são mantidos durante a dialise. Explicam também que o alfa-bloqueio induzido por carvedilol possa embotar a vasoconstrição periférica compensatória mediada pelo sistema nervoso simpático durante a ultrafiltração, aumentando o risco de

instabilidade hemodinâmica intradialítica. Concluem que pode ser benéfico a escolha de outro medicamento para estes pacientes.²⁸⁷

Inampudi *et al.* (2018) realizaram uma revisão para identificar estudos relacionados com o uso de beta-bloqueadores em pacientes com ESRD em diálise uma vez que a iniciativa de Qualidade de Resultados de Doenças Renais da National Kidney Foundation recomenda terapia médica envolvendo o uso de beta-bloqueadores e as evidências disponíveis são fracas. Após as análises relatam que os beta-bloqueadores parecem seguros e eficazes nesses pacientes se iniciados em baixas doses e ajustados cuidadosamente para evitar episódios hipotensivos e que devem ser usados de preferência os beta-bloqueadores não dialisáveis, como o carvedilol ou o bisoprolol.²⁸⁸

O último artigo data de 2020 e compara os efeitos do metoprolol versus carvedilol em 1424 pacientes com IC, DPOC, DM e IR. Sessa *et al.* relatam que em pacientes com esta tríade de doenças, descobrimos que os usuários de carvedilol tiveram um risco aumentado de hospitalizações cardíacas (1 hospitalização a mais que os usuários de metoprolol). Em conclusão afirmam que seu estudo encontrou um risco aumentado de hospitalização por IC para usuários de carvedilol, mas sem diferenças significativas na sobrevivência ou risco de DPOC, DM, hipoglicemia e hospitalizações por IR.²⁸⁹

Após a apresentação destes estudos podemos concluir que as recomendações presentes nos manuais do farmacêutico dos hospitais e a recomendação do aplicativo Whitebook, de não necessidade de ajuste posológico para administração do carvedilol em pacientes com IR está de acordo com a literatura acadêmica disponível.

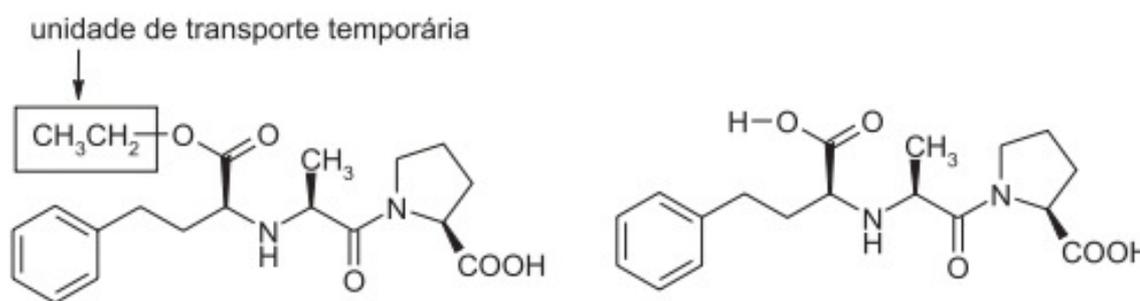
4.2.2.6 Inibidores da enzima conversora de angiotensina (iECA)

Na Diretriz Brasileira de Hipertensão (2020) lemos que: os iECA “são medicamentos anti-hipertensivos eficazes que têm como ação principal a inibição da enzima conversora de angiotensina I, responsável a um só tempo pela transformação de angiotensina I em angiotensina II (vasoconstritora) e pela redução da degradação da bradicinina (vasodilatadora). São eficazes no tratamento da HA, reduzindo a morbidade e mortalidade CV (...). Também retardam o declínio da função renal em pacientes com doença renal do diabetes mellitus ou de outras etiologias, especialmente na presença de albuminúria”¹⁸¹

4.2.2.6.1 Enalapril

O medicamento referência do enalapril é o Renitec[®], produzido pela Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda na apresentação de comprimidos de 5 mg, 10 mg e 20 mg. É um pró-fármaco derivado de dois aminoácidos (L-alanina e L-prolina) que após ser absorvido é hidrolisado a enalaprilato, a Figura 12 mostra as estruturas químicas do enalapril e do enalaprilato, respectivamente, que é altamente específico na inibição da Enzima Conversora de Angiotensina (ECA).²⁹⁰

Figura 12 - Estrutura química dos anti-hipertensivos inibidores da enzima conversora de angiotensina.



Fonte: Adaptado de PEREIRA, D. G. The importance of metabolism in drug design. 2007²⁹¹

De acordo com a farmacêutica temos as seguintes informações sobre a farmacodinâmica, farmacocinética e uso do medicamento para pessoas com insuficiência renal:

Farmacodinâmica: a ECA é uma peptidil-dipeptidase que catalisa a mudança da angiotensina I à substância pressora angiotensina II. A inibição desta enzima, pelo enalapril, culmina na redução plasmática da angiotensina II, levando a ampliação da ação da renina plasmática e redução da secreção de aldosterona. O fármaco pode também bloquear a degradação da bradicinina (vasopressor) uma vez que a ECA é idêntica à cininas II.²⁹⁰

Farmacocinética: é rapidamente absorvido com taxa de absorção em aproximadamente 60% e com C_{máx} acontecendo em uma hora; após absorção é extensamente hidrolisado em enalaprilato que apresenta C_{máx} em três a quatro horas; seu t_{1/2} é longo, provavelmente devido a sua ligação com a ECA; a eliminação é renal na forma de enalaprilato e do fármaco intacto; em indivíduos saudáveis o estado de equilíbrio é atingido após um período de aproximadamente quatro dias; sua absorção não é afetada pela presença de alimentos no trato gastrointestinal.²⁹⁰

Insuficiência renal: após administração do medicamento, o fluxo sanguíneo renal aumenta e apenas em pacientes com baixa TFG está também aumentado. A bula informa que estudos clínicos curtos que envolveram indivíduos com nefropatias, com e sem DM, uma diminuição na excreção de albumina, de anticorpos do tipo IgG e de proteínas totais foi observada após o uso do medicamento. Descreve também que o início da terapia em pacientes com comprometimento da função renal pode causar hipotensão, uma pequena redução na função dos rins, aumento sérico de ureia e creatina que em geral é reversível com a descontinuação da terapia. A IR também é relatada com um fator de risco para hipercalemia.²⁹⁰ Na sessão de posologia uma alteração na administração do medicamento é sugerida e é apresentada na Tabela 5:

Tabela 5: Ajuste posológico do enalapril, de acordo com o clearance de creatinina de pacientes com insuficiência renal.

Disfunção renal	Clearance de creatinina (mL/min)	Dose inicial (mg/dia)
Leve	Menor que 80 e maior que 30	5-10
Moderada	Menor que 30 e maior que 10	2,5-5
Grave (diálise)	Menor ou igual a 10	2,5 em dias de diálise

Fonte: Adaptado de Renitec® (maleato de enalapril) Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda²⁹⁰

A pesquisa por artigos científicos que embasem a tomada de decisão pela necessidade de um ajuste posológico na IR resultou em vinte e cinco artigos relacionados a alterações nos parâmetros farmacocinéticos da administração do medicamento e também artigos sobre a proteção renal que o medicamento pode ou não conferir aos pacientes com IR.

O primeiro artigo é de 1985, onde Lowenthal *et al.* escrevem que o comprometimento da função renal resulta em concentrações séricas elevadas de enalapril e redução nas taxas de recuperação urinária de enalapril e enalaprilato. Afirmam que os dados de seu estudo sugerem extenso metabolismo do enalapril em enalaprilato ou um aumento na excreção não renal do enalapril inalterado na doença renal e em vários estágios de TFG em comparação com indivíduos saudáveis.²⁹²

No ano seguinte Kelly *et al.* (1986) relataram os resultados de dois estudos sobre os efeitos da disfunção renal na formação e eliminação do enalaprilato. Um estudo de

dose única de enalapril (10 mg) e outro de doses múltiplas (7 dias) em pacientes com IR. O estudo de dose única avaliou quatro grupos de pacientes (Grupo 1: TFG > 100 mL/min/1,73m²; Grupo 2: GFR 31-80 mL/min/1,73m²; Grupo 3: GFR 10-30 mL/min/1,73m²; Grupo 4: TFG < 10 mL/min/1,73m²) que apresentaram os seguintes resultados: C_{máx} de enalaprilato aumento com redução da TFG, sendo que aqueles com TFG < 30 mL/min/1,73m² apresentaram as maiores concentrações; em 24 h o grupo 4 apresentava 55 ng/mL de concentração sérica de enalaprilato; o pico de concentração acontecer em 4-5 h naqueles com TFG > 40 mL/min/1,73m² e em 10 h naqueles com TFG < 10 mL/min/1,73m²; a eliminação em 48 h foi de 2.485 µg no grupo 1 e de 704 µg no grupo 4. O estudo de dose múltipla foi realizado em dois grupos (Grupo 1: eTFG >100 mL/min/1,73m² – dose 10 mg/dia; Grupo 2 : eTFG < 28 mL/min/1,73m² – 2,5 mg/dia) e apresentou os seguintes resultados: concentrações médias de pico de enalaprilato após dose final foram 50,5 ± 4,0 ng/mL no grupo 1 e 120,0 ± 26,3 ng/mL no grupo 2; nos indivíduos com função renal normal, a concentração sérica 24 h após a última dose estava abaixo de 10 ng/mL, enquanto nas pessoas com IR, uma concentração média de 10 ng/mL foi alcançada apenas em 168 h após a última dose. Os autores concluem que nenhum ajuste parecer ser necessário para aqueles com TFG > 30 mL/min/1,73m², já para aqueles com TFG menor e principalmente aqueles com TFG < 10 mL/min/1,73m² a redução da dosagem deve ser considerada para evitar a administração de quantidades de fármaco superiores às necessárias para os efeitos terapêuticos. ²⁹³

Em 1988, Kelly *et al.* estudaram a farmacocinética do lisinopril (2,5 mg), enalapril (2,5 mg) e enalaprilato na insuficiência renal em 12 pacientes em hemodiálise (ClCr < 6 mL/min). Observaram que após a primeira dose, as concentrações plasmáticas de enalaprilato aumentaram lentamente com uma concentração média máxima de 41,3 ± 8,6 ng/mL observada em 24 h. Após 1h de hemodiálise, a concentração média de enalaprilato caiu 39% com uma queda média de 38,0 ± 4,8%. Ao final da hemodiálise a redução média foi de 57,0 ± 7,2%. Os autores declaram que na ausência de hemodiálise a taxa de eliminação do lisinopril e do enalaprilato seria extremamente lenta (dias e não horas para decair pela metade). Em conclusão afirmam que a administração de 2,5 mg/dia de enalapril, produz altas concentrações de enalaprilato na IR que são marcadamente reduzidas pela hemodiálise, logo o regime posológico deve levar em consideração os efeitos da hemodiálise. ²⁹⁴

Speirs *et al.* (1988) em um estudo para investigar o potencial do enalapril em mortes por IR relatam que sua investigação não encontrou nenhum paciente com hipertensão, não complicada, leve ou moderada que morreu de insuficiência renal como resultado do tratamento com enalapril e que nenhum efeito inesperado do enalapril foi encontrado. ²⁹⁵

Schwartz *et al.* (1991) em um estudo sobre a toxicidade renal do enalapril em pacientes idosos relata que enalapril pode ser prescrito com segurança a indivíduos muito idosos com insuficiência cardíaca congestiva rapidamente progressiva, desde que o nível de creatinina sérica inicial seja inferior a 1,9 mg/dL, já que estes não apresentaram redução da função renal. Em pacientes com um nível de creatinina sérica mais alto, apresentou comprometimento adicional da função renal, logo o monitoramento cuidadoso e a interrupção imediata da administração de enalapril podem prevenir danos renais irreversíveis. ²⁹⁶

Em um estudo comparativo da farmacocinética de fosinopril (10 mg), lisinopril (5 mg) e enalapril (2,5 mg) uma vez ao dia por 10 dias em indivíduos com IRC (CICr < 30 mL/min), Sica *et al.* (1991) relatam aumento na porcentagem pós dose final na AUC de $76,6 \pm 16,6$ ($p < 0,001$) em relação ao demais medicamentos apenas fosinoprilato não apresentou acúmulo durante o estudo. Apesar do acúmulo de enalapril os autores declaram que não ocorreu alteração na função renal e que a PA mudou modestamente. ²⁹⁷

Kamper *et al.* (1992) estudaram por dois anos a influência dos iECA na progressão da nefropatia em 70 pacientes com média de eTFG de 15 (6 a 54) mL/min/1,73m². No grupo de enalapril, o declínio médio na TFG foi de -0,20 (+0,18 a -7,11) mL/min/1,73m²/mês e no grupo de controle (tratamento antihipertensivo convencional) foi de -0,31 (+0,01 a -1,97) mL/min/1,73m²/mês ($P < 0,05$). Não houve diferença significativa na pressão arterial ou nos níveis de lipídios plasmáticos entre os grupos. ²⁹⁸

Ljungman *et al.* (1992) avaliaram o efeito sobre a função renal do tratamento de longo prazo com enalapril (2,5-40mg/dia) ou placebo, além da terapia convencional, e encontraram que pacientes com redução acentuada da taxa de filtração glomerular basal tiveram um risco aumentado de desenvolver hipotensão. Portanto, doses iniciais baixas de enalapril e monitoramento da pressão arterial e creatinina sérica são recomendados, pelos autores, em pacientes com IC e especialmente naqueles com redução acentuada da TFG. ²⁹⁹

Hoyer *et al.* (1993) realizaram uma revisão sobre a farmacocinética clínica dos iECA na insuficiência renal já que são fármacos de eliminação renal e podem se acumular nestes pacientes. Relatam que os inibidores da ECA são eliminados com farmacocinética polifásica, com um rápido declínio inicial na concentração plasmática e uma fase de eliminação terminal lenta, características de eliminação de compostos livres e ligados a ECA. Após revisão declaram que: não há evidências de alteração na absorção do fármaco e nem de acúmulo do pró-fármaco (enalapril), ou seja, conversão do pró-fármacos em composto ativo não é afetada; a depuração por hemodiálise variou de cerca de 40 mL/min para o enalapril. Em conclusão afirmam que os vários pesquisadores concordam que enalapril deve ser iniciado em baixa dosagem nos pacientes com IR (25% na IR grave e 50% na moderada), já para aqueles em estágio leve a dose regular pode ser administrada. ³⁰⁰

Kamper *et al.* (1993) em um artigo, sem texto completo disponível, estudaram a influência da inibição da ECA na progressão da nefropatia crônica, 70 pacientes com TFG de 15 (variação de 6 a 54) mL/min/1,73m². O estudo teve duração de dois anos e os pacientes foram divididos para enalapril ou tratamento convencional. O declínio médio na TFG com enalapril foi de -0,20 (variação, +0,18 a -7,11) mL/min/1,73m²/mês e no grupo de controle, foi de -0,31 (+0,01 a -1,97) mL/min/1,73m²/mês. O controle da PA foi igual para ambos os medicamentos. Em conclusão afirmam que a progressão da nefropatia crônica moderada a grave foi mais lenta com o tratamento básico com enalapril em comparação com a terapia anti-hipertensiva convencional. ³⁰¹

Hannedouche *et al.* (1994) conduziram um estudo comparativo entre o enalapril (5-10mg/dia) e beta-bloqueadores (acebutolol 400 mg/dia ou atenolol 100 mg/dia) afim de avaliar alterações na função renal de cem pacientes com diferentes tipos de doenças renais. A IR foi definida por uma concentração de creatinina sérica de 200-400mmol/L e o tempo de estudo foi de três anos. Nenhum efeito claro do tratamento na depuração de inulina foi encontrado. As diferenças médias entre a depuração de inulina inicial e final por mês de acompanhamento (ou seja, a perda média da TFG/mês) foram -0,33 mL/min/mês no grupo de enalapril e -0 57 mL/min/mês no grupo convencional. Bom controle da PA foi atingido com ambos os medicamentos. Houve um aumento no potássio sérico dos pacientes tratados com enalapril no terceiro mês que permaneceu elevada. Um retardo na progressão para o estágio terminal da IR foi encontrado com enalapril este benefício foi atribuído a redução a longo prazo da hipertensão intraglomerular. O efeito antiproteinúrico do enalapril foi observado

apenas no primeiro ano. Concluem que os iECA exigem cuidados em seu uso naqueles com IRC moderada devido aos efeitos colaterais e a hipercalemia.³⁰²

Kamper *et al.* (1996) estudaram a influência da inibição da ECA na função tubular renal na nefropatia crônica progressiva em sessenta e nove pacientes por 2 anos sobre o efeito do enalapril na progressão da IR. No início do estudo, a TF era de 5-68 mL/min/1,73m². No grupo de pacientes randomizados para tratamento com enalapril (n = 34), a TFG em 1 mês foi de 83% (P <0,001) e a depuração de lítio foi de 88% (P <0,01) dos valores basais. Os autores afirmam que na nefropatia crônica progressiva, o tratamento com inibidor da ECA foi associado a diferentes mudanças tubulares adaptativas no manuseio de sódio, água e proteína em comparação com a terapia anti-hipertensiva convencional. Observaram que a inibição da ECA, a capacidade reabsortiva do túbulo proximal pareceu estar mais bem preservada, o que pode ser importante para o efeito benéfico desse tratamento na doença renal crônica.³⁰³

A hiperatividade simpática contribui para a hipertensão e para a hipertrofia cardíaca e está associada a mal prognóstico e risco aumentado de arritmias e morte súbita. Ligtenberg *et al.* (1999) estudaram uma possível redução da atividade simpática em pacientes hipertensos com IRC (ClCr 31 + 18 mL/min) com o uso de enalapril. A inibição da ECA a curto prazo com enalaprilato reduziu a pressão arterial e aumentou ligeiramente a atividade do nervo simpático muscular, atividade que normalizou durante o tratamento de longo prazo com enalapril e voltou aos valores pré-tratamento após sua suspensão. Concluem que a atividade simpática está aumentada em indivíduos com IRC e hipertensão dependente de renina e que a inibição da ECA controla a hipertensão e diminui a hiperatividade simpática, enquanto o bloqueio dos canais de cálcio aumenta ainda mais essa hiperatividade.³⁰⁴

Bakris e Weir (2000) trazem que o Sexto Relatório do Joint National Committee (JNCVI) afirma que há indicações específicas para o uso de iECA como parte do tratamento antihipertensivo mesmo em indivíduos com IR. Logo, conduziram uma revisão onde observaram que evidências clínicas disponíveis sugerem que o uso de medicamentos que bloqueiam o SRA é adequado para pacientes com IR e que também pode fornecer proteção renal inclusive em pacientes com doença renal mais avançada. Relatam também que é observado um aumento de até 30% acima da linha de base da TFG e da creatinina sérica que se estabiliza em 2 a 3 semanas. Se os níveis se mantiverem alterados por mais de 4 semanas então o paciente e a continuação do medicamento devem ser avaliados.³⁰⁵

Hannedouche *et al.* (2001) avaliaram a segurança e eficácia de telmisartana e enalapril (10 mg), com a potencial adição de furosemida, em 57 pacientes com insuficiência renal moderada com hipertensão leve a moderada. As alterações no ClCr, potássio sérico e em parâmetros cardíacos não foram consideradas clinicamente significativas. O número de eventos adversos considerados relacionados ao medicamento foi baixo em ambos os grupos de tratamento: um total de oito EA ocorreram em sete (26,9%) pacientes que receberam enalapril. As alterações médias na proteinúria de 24 horas foram de -182,5 mg para enalapril. Em pacientes com insuficiência renal, recomendam que o tempo de administração seja aumentado ou a dose reduzida, já que a duração da inibição plasmática da ECA é muito prolongada pela diminuição da função renal. ³⁰⁶

“Em pacientes com insuficiência renal, nenhum nível de creatinina é uma contraindicação absoluta à terapia com inibidores da ECA”, esta afirmação em de um artigo de Bicket (2002) onde também declara que os inibidores da ECA não são nefrotóxicos e geralmente são considerados seguros nestes pacientes. Relatam que um aumento de 20% no nível de creatinina sérica não é incomum e não é uma causa para descontinuação da medicação, mas recomendam que no início, o monitoramento da concentração plasmática de creatinina e potássio, já que com níveis de potássio sérico maiores que 5,7 mEq/L (5,7 mmol/L), a terapia com iECA deve ser descontinuada. ³⁰⁷

Uma comparação entre iECA versus BRA foi realizada por Klahr e Morrissey em 2002. Os autores relatam que alguns iECA como captopril, enalapril e lisinopril são dialisáveis enquanto os BRA não são dialisáveis o que pode levar a um ajuste na posologia do primeiro enquanto não é necessária no segundo naqueles com doença renal em estágio terminal. Os autores também relatam que naqueles com IR não dependentes de diálise a hipercalemia também é mais comum com os iECA em relação aos BRA. ³⁰⁸

Kaizu *et al.* (2002) compara os efeitos renais do enalapril (5,0 mg/dia; n=12 pacientes) com os de cinco outros iECA em 104 pacientes com DRC, por 4 meses. Não houve diferenças nas alterações absolutas ou percentuais na PA média, aldosterona plasmática (ALDO), excreção urinária de proteína (U - P) e albumina (U - ALB), depuração de creatinina 24 h (ClCr24h), atividade de renina plasmática (PRA) e potássio sérico (K) entre enalapril e os outros iECA, embora diminuições significativas dos valores basais em MAP, ALDO, U - P, U - ALB e ClCr24h, e

aumentos em PRA e K sérico a partir dos valores basais tenham sido observados após a administração de todos os medicamentos. Concluem que os efeitos renais do enalapril foram semelhantes aos dos outros iECA testados e sugeriram, portanto, que qualquer medicamento desta classe poderia ser escolhido para estes pacientes.³⁰⁹

Elung-Jensen *et al.* (2003) relatam em um estudo anterior concentrações mínimas elevadas de enalaprilato em 90% dos pacientes com insuficiência renal principalmente naqueles com eTFG < 30 mL/min/1,73m² que receberam a dose convencional de enalapril.³¹⁰ Em um novo estudo, os autores, avaliaram a PA em 35 pacientes com IR (TFG variando de 8-35 mL/min/1,73m²) por três meses com concentrações plasmáticas altas (>50 ng/mL) e baixas (<10 ng/mL) de enalaprilato, recebendo uma dose de enalapril de 2,5 até um limite de 40mg/dia. Os resultados na proteinúria e na PA não apresentaram diferença significativa entre os grupos. Após três meses a TFG caiu de 18 (8-35) mL/min/1,73m² para 13 (5-31) mL/min/1,73m² no grupo alta concentração e aumentou, no grupo baixa concentração, de 17 (8-34) para 18 (9-33) mL/min/1,73m², diferença estatisticamente significativa (P=0,003). O potássio plasmático aumento apenas no grupo de alta concentração plasmática. Em conclusão afirmam que os resultados enfatizam que em pacientes com IR podem responder com mais eficácia e segurança com dosagens menores de enalapril.³¹¹

Phakdeekitcharoen e Leelasa-nguan (2004) estudaram em 29 pacientes com ESRD em diálise, os efeitos do iECA, enalapril 10mg, ou BRA, candesartana 8mg, por um período de 4 semanas no potássio sérico e descobriram que não houve diferença entre as medicações na pressão arterial basal, no nível de potássio sérico, na aldosterona plasmática, na adequação da diálise e a função renal residual. Afirmam que ambos os medicamentos devem ser considerados em pacientes em diálise com hipertensão ou complicações cardiovasculares.³¹²

Dois anos depois, em 2005, Elung-Jensen conduziu outro estudo com as mesmas características para comparação direta do efeito de concentrações plasmáticas altas versus baixas de enalaprilato na progressão da insuficiência renal, porém neste em um tempo de estudo de 12 meses. Com quarenta pacientes com uma TFG média de 17 (6–35) mL/min/1,73m². Resultados: No grupo de alta concentração, o declínio médio função renal foi de $6,1 \pm 1,5$ mL/min/1,73m² por ano e no grupo de baixa concentração foi de $4,3 \pm 14,4$ mL/min/1,73m² por ano (P 0,48). Cinco pacientes no grupo de alta concentração atingiram ESRD, enquanto nenhum no grupo de baixa concentração atingiu (P 0,04). PA e potássio sérico apresentaram as mesmas

características que no estudo anterior. Concluem que pacientes com insuficiência renal moderada a grave, a baixa concentração de enalaprilato proporcionou o mesmo grau de renoproteção e controle da pressão arterial que uma alta concentração, durante 12 meses.³¹³

Khan *et al.* (2006) determinaram o efeito da inibição da enzima de conversão da angiotensina (ECA) na taxa de declínio da função renal e na mortalidade de acordo com a gravidade da função renal basal. Utilizando dados do estudo SOLVD (Estudos de Disfunção Ventricular Esquerda) com 6.640 participantes com categorias eTFG: ≥ 90 , 60 a 89, 30 a 59, 15 a 29 descobriram que enalapril foi independentemente associada à diminuição da mortalidade e ao declínio rápido da função renal, independentemente do nível basal de eTFG. Em conclusão afirmam que os pacientes com disfunção sistólica e eTFG < 60 mL/min/1,73m² são um grupo de risco particularmente alto, mas que a inibição da ECA está associada a uma redução significativa na mortalidade, mesmo naqueles com doença renal relativamente avançada.³¹⁴

Espinal *et al.* (2013) avaliaram as concentrações de potássio sérico em pacientes com DRC estágio 3, no tratamento com um iECA, enalapril 10-20 mg/dia a depender do potássio sérico inicial, ou um BRA, olmesartana. Enalapril e olmesartana aumentaram os níveis de potássio sérico de forma semelhante (0,3mmol/L e 0,24mmol/L, respectivamente). Pacientes com potássio sérico > 5 mmol/L não diferiu entre os tratamentos: 37% para olmesartana e 40% para enalapril. A eTFG média variou 46,3-48,59 mL/min/1,73m² naqueles tratados com olmesartana e 46,8-48,3 mL/min/1,73m² naqueles com enalapril e permaneceu inalterada no final do estudo. Em conclusão, os pacientes com DRC em estágio 3 são propensos a distúrbios no equilíbrio de potássio após o tratamento com olmesartana ou enalapril e os níveis de potássio devem ser acompanhados pelo menos durante os primeiros 2 meses de tratamento.³¹⁵

He *et al* (2013) em uma revisão relatam que a avaliação de dezessete estudos que compararam os tratamentos com enalapril e losartana em adultos com DRC revelaram que os dois medicamentos têm efeitos semelhantes na redução da PAS, PAD e PAM médias. Nenhuma diferença significativa entre os dois medicamentos foi observada na função renal e excreção de proteínas na urina: o UPE (excreção urinária de proteína), taxa de excreção de albumina, albuminúria e proteinúria. Concluem que o

efeito semelhante dos dois agentes na proteína urinária pode ser responsável pela diferença insignificante na função renal.³¹⁶

O último estudo, também de 2013 é de Bowling *et al.* que avaliaram os efeitos do enalapril (2,5-20 mg/dia) em 1285 pacientes com insuficiência cardíaca sistólica com e sem doença renal crônica. Do total de 2502 pacientes com dados basais de creatinina sérica, 1.036 tinham DRC (eTFG < 60 mL/min/1,73m²). A mortalidade por todas as causas ocorreu em 45% e 42% dos pacientes com DRC (HR, 0,88; IC 95%, 0,73-1,06; p = 0,164) e 36% e 31% dos pacientes sem DRC (HR, 0,82; 95 % CI, 0,69-0,98; p = 0,028) nos grupos de placebo e enalapril, respectivamente. Afirmam que o enalapril reduz a mortalidade e hospitalização em todos os pacientes.³¹⁷

Após análise de todos os artigos apresentados podemos observar que em todos os estudos a dose de enalapril utilizada sempre foi ajustada para cada paciente conforme a necessidade do mesmo, com as dosagens variando de 2,2 a 40 mg e quando preciso também era administrado em dias alternados. Logo o ajuste recomendado na bula profissional da Farmacêutica produtora do medicamento e da recomendação nos manuais do farmacêutico e do aplicativo médico, podemos concluir que é necessário um ajuste posológico do enalapril nas seguintes proporções descritas no Quadro 2.

4.2.2.7 Bloqueadores de canais de cálcio

A Diretriz Brasileira de Hipertensão (2020) relata que: “Esta classe de medicamentos bloqueia os canais de cálcio na membrana das células musculares lisas das arteríolas, reduz a disponibilidade de cálcio no interior das células dificultando a contração muscular e, conseqüentemente, diminui a RVP por vasodilatação. Os bloqueadores de canal de cálcio são classificados em dois tipos básicos: os di-hidropiridínicos e os não di-hidropiridínicos. Os dihidropiridínicos (anlodipino, nifedipino, felodipino, manidipino, levanlodipino, lercanidipino, lacidipino) exercem efeito vasodilatador predominante, com mínima interferência na FC e na função sistólica, sendo, por isso, mais frequentemente usados como medicamentos anti-hipertensivos. Os bloqueadores de canal de cálcio não di-hidropiridínicos, como as difenilalquilaminas (verapamila) e as benzotiazepinas (diltiazem), têm menor efeito vasodilatador e agem na musculatura e no sistema de condução cardíacos. Por isso, reduzem a FC, exercem efeitos antiarrítmicos e podem deprimir a função sistólica,

principalmente nos pacientes que já tenham disfunção miocárdica, devendo ser evitados nessa condição.”¹⁸¹

4.2.2.7.1 Verapamil

O medicamento referência do verapamil é o Dilacoron[®] produzido pela Abbott Laboratórios do Brasil Ltda nas apresentações de comprimido simples de 80mg e de comprimido revestido retard 120mg. O medicamento possui fabricação de genérico.

De acordo com a bula profissional disponível no site da Anvisa temos as seguintes informações sobre a farmacodinâmica, farmacocinética e utilização por pacientes com insuficiência renal.

Farmacodinâmica: O cloridrato de verapamil bloqueia o influxo de íons de cálcio através do canal lento no interior das células cardíacas de contração e condução e células musculares vasculares levando a uma ação anti-hipertensiva e antiarrítmica. O efeito antiarrítmico deve-se ao seu efeito no canal lento das células do sistema cardíaco de condução. O bloqueio dos canais de cálcio do músculo liso das artérias coronarianas aumenta a perfusão miocárdica e relaxa espasmos coronarianos. A ação anti-hipertensiva está baseada na redução da resistência periférica, sem efeito rebote na frequência cardíaca. Através de uma série de acontecimentos pelo bloqueio do influxo de cálcio, verapamil pode reestabelecer o ritmo sinusal normal em pacientes com taquicardia supraventricular paroxística, incluindo síndrome de Wolf-Parkinson-White.³¹⁸

Farmacocinética: absorção do medicamento é de 90%, apesar disso a disponibilidade sistêmica média do composto inalterado é de aproximadamente 23%, pois o verapamil sofre extenso metabolismo hepático de primeira passagem; a biodisponibilidade com doses múltiplas aumenta aproximadamente em duas vezes; C_{máx} é alcançado após uma hora da administração e a presença de alimento não interfere na absorção; a ligação a proteínas plasmáticas é de aproximadamente 90%; estudos indicam que verapamil é metabolizado pela CYP450 (CYP3A4, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C18) em 12 metabolitos N e O-dealquilados, sendo o norverapamil o único com atividade farmacológica (10-20% do verapamil); o t_{1/2} é de 3 a 7h sendo o verapamil e seus metabolitos eliminados por via renal com apenas 3 a 4% são eliminados sob a forma inalterada. Até 16% da dose é eliminada nas fezes.³¹⁸

Insuficiência renal: a bula relata que estudos robustos comparativos demonstraram que o comprometimento da função renal não tem efeito sobre a farmacocinética do cloridrato de verapamil em pacientes com IR em todos os estágios. Apesar destes estudos que não são apresentados na bula a fabricante recomenda administração cautelosa de verapamil em pacientes com insuficiência renal.³¹⁸

Os artigos encontrados sobre a farmacocinética do verapamil em pacientes com IR ou sobre a influência do verapamil sobre a função renal são poucos. Um total de 10 estudos foram encontrados, todos anteriores ao ano 2000.

Keefe *et al.* (1981) analisaram a ligação do verapamil às proteínas plasmáticas em indivíduos sem IR, pacientes com IR moderada e naqueles que necessitam de diálise. Em indivíduos normais, a ligação do verapamil às proteínas plasmáticas foi de $89,6 \pm 0,17\%$ e foi independente da concentração ao longo de um intervalo de 35 a 1.557ng/mL, que inclui o intervalo plasmático clínico usual. A ligação do verapamil às proteínas plasmáticas não foi alterada nos pacientes em diálise. Houve também um pequeno aumento na ligação em pacientes com insuficiência renal. Concluem em seu estudo que o verapamil se liga a proteínas plasmáticas a aproximadamente 90% no homem e não é alterado de forma marcante por nenhuma das condições estudadas.³¹⁹

Mooy *et al.* (1985) estudaram a farmacocinética do verapamil em 8 pacientes com IR crônica em estágio terminal ($ClCr < 5\text{mL/min}$) e em indivíduos normais após injeção i.v. de 3 mg e uma dose oral única de 80 mg. Injeção I.V.: $T_{1/2}$ e a depuração plasmática total do verapamil em ambos os grupos foram semelhantes. A hemodiálise não alterou o curso temporal dos níveis plasmáticos de verapamil após a administração. Após dose oral única e múltipla (5dias) os níveis plasmáticos de verapamil e norverapamil em ambos os grupos de indivíduos foram semelhantes. Os efeitos na PA, frequência cardíaca e o eletrocardiograma foram semelhantes em ambos os grupos. Em conclusão os autores afirmam que a disposição do verapamil é semelhante em pacientes com IR, inclusive naqueles em estágio termina, e sem IR. Uma vez que uma pequena quantidade do medicamento é excretada inalterado pela via renal, menos de 5% no estudo, um ajuste posológico não é necessário. Entre aqueles em hemodiálise a depuração de verapamil calculada pelo rim artificial foi de aproximadamente 5%, portanto, os autores presumem que pouco verapamil é eliminado por hemodiálise.³²⁰

A cinética do verapamil durante a terapia oral crônica em um paciente em hemodiálise de manutenção também foi avaliada por Shah e Winer em 1985. As semividas de eliminação do verapamil e do seu metabolito principal norverapamil foram de 3,8 e 15,2 horas. A primeira metade da meia vida é mais curta, enquanto a última metade é semelhante ao de pacientes com função renal normal. A hemodiálise não afetou a meia-vida do fármaco, e nenhum fármaco foi detectada no dialisato. Os autores concluem que seus estudos sugerem que a cinética do verapamil está alterada na doença renal em estágio terminal e que a hemodiálise não remove quantidades significativas do fármaco ou de seu metabolito.³²¹

Odar-Caderlöf (1986) em um artigo sem texto completo disponível relata que em animais os bloqueadores de canal de cálcio elevam o fluxo sanguíneo renal, a TFG, o fluxo urinário e a excreção eletrolítica. Em humanos os efeitos hemodinâmicos renais e diuréticos foram semelhantes, mas dizem que estudos de longo prazo ainda eram necessários, já que os efeitos na liberação de renina eram divergentes entre os estudos. Sobre a influência da IR, relatam que para o verapamil, o volume de distribuição é menor em pacientes urêmicos do que em normais e as depurações metabólicas e renais estão diminuídas.³²²

Em outro artigo sem texto completo disponível, Rahn *et al.* (1987) descrevem que os bloqueadores de canal de cálcio eram freqüentemente usados para o tratamento de hipertensão, angina de peito e arritmias cardíacas e que cada vez mais eram administrados a pacientes com insuficiência renal, já que outros estudos demonstravam sua eficaz nestes pacientes. Afirmam que os parâmetros farmacocinéticos do verapamil, nitrendipina e diltiazem não são alterados na IR, mas que o mesmo não é válido para nifedipina. No entanto, declaram que outros estudos com administração repetida demonstraram que verapamil, diltiazem, nifedipina e nitrendipina podem ser administrados nas mesmas doses que em pacientes com boa função renal.³²³

Hanyok *et al.* (1988) estudaram a farmacocinética e a farmacodinâmica do verapamil em seis pacientes com IR em hemodiálise. Uma dose oral única de 120 mg foi administrada em um dia sem hemodiálise e em um dia de hemodiálise separados por ≥ 7 dias. Os dados apresentados são: $C_{\text{máx}}$, $t_{\text{máx}}$, AUC e $t_{1/2}$ terminal foram 190 ± 108 ng/mL, $0,6 \pm 0,2$ horas, 676 ± 443 ng.hr/mL e $11,4 \pm 4,0$ horas, respectivamente, no dia sem hemodiálise. A depuração de diálise foi insignificante. O $t_{1/2}$ durante a hemodiálise foi de $3,6 \pm 1,1$ horas, em comparação com $3,4 \pm 0,7$ horas durante o

mesmo período de tempo pós-dose no dia sem hemodiálise. A PAS e PAD diminuíram por até 4 horas após a dose. Em conclusão afirmam que a farmacocinética de dose única oral e a farmacodinâmica do verapamil nestes pacientes são semelhantes aos indivíduos sem IR e o verapamil e o norverapamil não são significativamente removidos por hemodiálise, logo não é necessária suplementação de dose.³²⁴

Zachariah *et al.* (1991) em um artigo sobre a farmacocinética do verapamil em pacientes com IR relata que em pacientes em hemodiálise as concentrações do medicamento e do seu metabolito, norverapamil não se alteraram após administração oral ou I.V. e que todos os parâmetros farmacocinéticos ($t_{1/2}$, $C_{máx}$, AUC) foram semelhantes aos resultados apresentados por pessoas sem redução na função renal. Afirmam ainda que as observações não indicam que qualquer alteração na dosagem seja necessária quando doses únicas de verapamil são administradas a pacientes com insuficiência renal.³²⁵

Schohn *et al.* (1993) estudaram os parâmetros hemodinâmicos renais e sistêmicos e a função renal em 15 pacientes hipertensos com IR leve a grave após um período de 2 semanas com placebo e após 4 semanas de verapamil de liberação sustentada (SR) 240 mg/dia. Após 4 semanas de tratamento com verapamil SR, a pressão arterial foi normalizada em todos os pacientes, como resultado da diminuição da resistência vascular sistêmica, enquanto o débito cardíaco e a frequência cardíaca permaneceram inalterados. Não houve alterações na TFG; no entanto, a resistência vascular renal e os níveis plasmáticos de ácido úrico diminuíram significativamente, a fração de filtração permaneceu inalterada, o fluxo sanguíneo renal e a uricosúria aumentaram também significativamente. Os autores concluem que o verapamil SR é um tratamento eficaz e bem tolerado para hipertensão associada a IR.³²⁶

Wee *et al.* (1994) realizam uma revisão da literatura e afirmam que em pacientes com hipertensão essencial e em pacientes com IRC, os BCC reduzem efetivamente a pressão sanguínea sistêmica enquanto mantêm a TFG e o fluxo plasmático renal eficaz. Relatam que os resultados preliminares de alguns estudos de longo prazo sugerem que os BCC podem até mesmo atenuar o declínio da função renal de pacientes com IRC e que podem ser usados nestes sem exacerbar ainda mais a redução da função renal.³²⁷

Zanchi *et al.* (1995) relatam que os BCC vasodilatam preferencialmente as arteríolas aferentes, levando a um aumento do fluxo sanguíneo renal e da TFG. Esses efeitos são mais pronunciados em pacientes hipertensos do que em indivíduos

normotensos e persistem mesmo quando a função renal está comprometida. Completam ainda que em estudos clínicos preliminares verapamil ou diltiazem podem reduzir a proteinúria em pacientes diabéticos hipertensos.³²⁸

Após a leitura dos artigos citados, podemos observar grande parte dos autores acredita que verapamil pode ser utilizado sem problemas em pacientes com IR e não é necessário o ajuste na posologia, porém alguns autores relatam certo grau de alteração na farmacocinética do medicamento e na função renal. Poderíamos concluir que o medicamento parece seguro e a primeiro momento não é necessário ajuste apenas um monitoramento por segurança.

4.2.2.8 Antagonista do receptor de angiotensina

A Diretriz Brasileira de Hipertensão (2020) relata que: “Os antagonistas do receptor de angiotensina (ARA) antagonizam a ação da angiotensina II pelo bloqueio específico dos receptores AT1, responsáveis pelas ações próprias da angiotensina II (vasoconstrição, estímulo da proliferação celular e da liberação de aldosterona). No tratamento da HA, especialmente em populações de alto risco CV ou com comorbidades, proporcionam a redução da morbidade e da mortalidade CV e renal (doença renal decorrente do diabetes mellitus). De forma semelhante aos IECA, os BRA podem promover a redução inicial da filtração glomerular por vasodilatação das arteríolas eferentes, diminuindo a pressão de filtração glomerular, mas esse efeito é nefroprotetor a longo prazo. Pelas mesmas razões dos IECA, podem causar hipercalemia, especialmente na presença de insuficiência renal.”¹⁸¹

4.2.2.8.1 Losartana

O medicamento referência da losartana é o Cozaar[®] produzido pela Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda na apresentação de comprimidos revestidos de 50mg e 100mg. A losartana também possui fabricação genérica e a fabricação de similares possui a também a dosagem de 25 mg.

De acordo com a bula profissional do fabricante temos as seguintes informações sobre uma farmacodinâmica, farmacocinética e utilização por pessoas com insuficiência renal.

Farmacodinâmica e mecanismo de ação: A losartana, assim como seu metabólito E-3174, inibem a ação da Angiotensina II ao ligar-se seletivamente nos receptores AT1. A angiotensina II é um potente hormônio vasoconstritor, de extrema

importância na fisiopatologia da hipertensão. Ligada ao receptor AT1 em diferentes tecidos promove ações que levam a contração da musculatura lisa dos vasos, proliferação de suas células e liberação de aldosterona. Com a inibição da angiotensina II o mecanismo de feedback negativo sobre a secreção de renina leva a um aumento a atividade da renina plasmática (ARP), o que resulta em aumento (2-3 vezes) da liberação de angiotensina II no plasma. Após a descontinuação da losartana, os níveis de ARP e da angiotensina II declinaram aos níveis anteriores ao tratamento em 3 dias. Em indivíduos saudáveis a losartana não altera a TFG, o fluxo plasmático renal ou a fração de filtração. A losartana aumenta a excreção de ácido úrico e reduz a proteinúria. A ocorrência de hipotensão pode ser relacionada a dose.

329

Farmacocinética: a losartana é bem absorvida e sofre metabolismo de primeira passagem; a biodisponibilidade é de mais ou menos 33%; $C_{máx}$ da losartana ocorre em uma hora e do seu metabolito ativo de 3 a 4 h; A ligação a proteínas plasmáticas da losartana, como do seu metabolito ativo, é alta ($\geq 99\%$); além do metabolito ativo, outras substâncias inativas são formadas por hidroxilação e glucuronidação; a excreção é renal e biliar, com 35% da radioatividade recuperada na urina e 58%, nas fezes, após a administração oral de losartana marcada com C14; o *clearance* da losartana e do E-3174 é aproximadamente 74 mL/min e 26 mL/min, respectivamente, sendo apenas 4% da losartana inalterada e 6% do metabolito ativo excretados na urina; a meia vida final de losartana e do metabolito ativo são de aproximadamente 2h e 6-9h, respectivamente. ³²⁹

Insuficiência renal: a bula apresenta o estudo RENAAL, que será apresentado a seguir. É relatado também que em pacientes cuja função renal é dependente do SRAA como os pacientes com insuficiência cardíaca grave ou disfunção renal preexistente a inibição do SRA pode levar a alterações na função renal, que é reversível com a retirada do medicamento. Seu uso em indivíduos com diminuição do fluxo sanguíneo renal deve ser cauteloso. A bula também recomenda a não utilização de iECA e losartana concomitantemente, já que a combinação pode ocasionar comprometimento da função renal. Naqueles com diabetes mellitus tipo 2 e proteinúria a losartana ocasiona proteção renal com dosagens de 50mg/dia, podendo ser aumentada para 100mg/dia de acordo com a resposta da PA. ³²⁹

A pesquisa por artigos que estudaram a farmacocinética ou alterações de função renal do medicamento losartana em pacientes com IR resultou em vinte estudos que serão apresentados agora.

Sica *et al.* (1995) em um artigo sem texto completo descreve a farmacocinética da losartana (100 mg/dia), administrada por 7 dias consecutivos, e do seu metabólito E3174 em 18 pacientes com vários estágios de IR (grupo I, ClCr > 75 mL/min; grupo II, ClCr 30-74 mL/min; grupo III, ClCr 10-29 mL/min; 6 pacientes em cada grupo). Seus resultados foram uma AUC no estado estacionário sem alteração significativa e uma redução na depuração renal da losartana com a diminuição da função renal. Os autores afirmam que apesar da redução na depuração encontrada ser clinicamente relevante as alterações não justificam o ajuste da dose em casos de pacientes com IR. ³³⁰

Goa e Wagstaff (1996) em uma revisão declaram que a função renal é preservada durante a administração de losartana em pacientes com hipertensão com ou sem disfunção renal. Relatam que alguns estudos demonstraram um efeito uricosúrico do fármaco e uma redução da proteinúria [incluindo a associada com insuficiência renal ou com diabetes mellitus]; o $t_{1/2}$ do E3174 é maior do que a do losartana e as propriedades farmacocinéticas de ambos não são afetadas pela IR não sendo necessário ajuste posológico nestes pacientes. ³³¹

Em outro artigo, com pacientes em estágio terminal da IR, Sica *et al.* (2000) pretenderam estabelecer diretrizes de administração nesta população. Os pacientes receberam 100mg/dia de losartana por sete dias. A farmacocinética de losartana e E-3174 em pacientes em hemodiálise não se alterou para um nível clinicamente significativo. A administração de losartana foi acompanhada por um declínio nos níveis plasmáticos de aldosterona e de ácido úrico plasmático, bem como por um aumento na ARP. Em conclusão relatam não ser necessário ajuste posológico nesta população de pacientes, além de não ser necessário também suplementação de dose pós dialise, uma vez que a dialisabilidade da losartana e do metabólito ativo E-3174 é insignificante. ³³²

Pedro *et al.* (2000) em um estudo com oito pacientes, sobre a farmacocinética da losartana (100 mg/dia, por sete dias), em dialise peritoneal ambulatorial contínua (CAPD), declaram que para losartana e E-3174, a AUC_{0-24} foram $95 \pm 49,9$ $\mu\text{g}/\text{min}/\text{mL}$ e $176 \pm 82,1$ $\mu\text{g}/\text{min}/\text{mL}$ e os $t_{1/2}$ foram de $172,5 \pm 86,7$ min e 628 ± 575 min, respectivamente, resultados semelhantes aos apresentados por indivíduos sem IR e

naqueles em hemodiálise. Os indivíduos demonstraram uma redução substancial na pressão arterial com pelo menos uma queda de 10 mmHg na PA. Concluem que os valores da atividade da renina plasmática (PRA) aumentaram, mas os valores de aldosterona, endotelina, norepinefrina e epinefrina não mudaram após 7 dias de losartana, sendo o medicamento bem tolerado. ³³³

O estudo RENAAL conduzido por Brenner *et al.* em 2001 avaliou os efeitos da losartana nos desfechos renais e cardiovasculares em pacientes com DM2 e nefropatia. A pesquisa buscou entender se losartana (50-100 mg/dia) sozinha ou em combinação com terapia anti-hipertensiva convencional, aumentaria o tempo para uma duplicação da concentração de creatinina sérica, início de doença renal em estágio terminal ou morte. Com 1.513 pacientes o estudo estabeleceu que a losartana, em combinação com tratamento convencional, confere forte proteção renal em indivíduos com DM2 e nefropatia. O risco do desfecho primário de ESRD foi reduzido em 28% em um tempo médio de 3,4 anos e o risco de dobrar a concentração de creatinina sérica em 25%, além da vantagem de não aumentar a incidência de EA. Em conclusão, a losartana levou a uma melhora significativa nos resultados renais que estava além do atribuível ao controle da PA em pacientes com DM tipo 2 e nefropatia. ³³⁴

Em um estudo comparativo entre os iECA e os ARA II na prevenção de danos renais, Klahr e Morrissey (2002) descrevem que a losartana é o único ARA II capaz de reduzir as concentrações de ácido úrico já que possui capacidade de inibir diretamente a reabsorção tubular deste composto. Como os ARA II possui eliminação renal e biliar, não se acumulam quando administrados repetidamente em pacientes com IR. Como não são dialisáveis o ajuste de dosagem não é necessária para pacientes com ESRD. Outro ponto positivo descrito pelos autores a favor dos ARA II é a baixa ocorrência de hipercalemia quando comparados aos iECA. ³⁰⁸

Deferrari *et al.* (2002) em uma revisão descreve que os ARA II parecem ser eficazes na prevenção de danos renais e na redução da progressão para ESRD em pacientes diabéticos tipo 2. No diabetes mellitus tipo 1, os iECA são o fármaco de primeira escolha; no diabetes mellitus tipo 2, os ARA II são considerados medicamentos de primeira escolha na prevenção secundária, bem como iECA, e agora foram eleitos o único fármaco de primeira escolha na prevenção terciária de ESRD. Os autores declaram ainda que os ARA II devem ser considerados fármacos de primeira escolha também na prevenção cardiovascular, assim como os iECA. ³³⁵

Matsuda *et al.* (2003) avaliação a ação antiproteinúrica em 15 pacientes com hipertensão e DRC (proteinúria > 0,5 g/dia; creatinina sérica < 265 µmol/L ou ClCr > 30 mL/min) recebendo losartana (2 mg/dia) e outros anti-hipertensivos, por 96 semanas. Todos os agentes diminuíram a pressão arterial para o mesmo nível e nenhum deles teve qualquer efeito na depuração da creatinina. Candesartana, perindopril e trandolapril reduziram acentuadamente a proteinúria em 12 semanas, e o efeito benéfico persistiu ao longo do estudo, porém o efeito da losartana, diminuiu durante o período de estudo. ³³⁶

Em uma análise *post hoc* do estudo RENAAL, de Zeeuw *et al.* (2004) avaliaram a redução da albuminúria durante os primeiros 6 meses de tratamento com a losartana. E afirmam que a redução na albuminúria foi clara e o efeito antiproteinúrico do losartana parece explicar grande parte da renoproteção conferida por esse agente, além do que poderia ser atribuído ao efeito sobre a PA. Concluem que quanto maior a redução da albuminúria nos primeiros 6 meses e quanto menor a albuminúria após 6 meses de tratamento, menor a probabilidade de o paciente apresentar alterações na função renal. ³³⁷

Iino *et al.* (2004) em um ensaio clínico multicêntrico de 12 meses compararam a eficácia do ARA II, losartana e dos bloqueadores de canal de cálcio, amlodipina em 117 pacientes com DRC proteinúrica e hipertensão. Ambos os medicamentos exerceram a mesma eficácia no controle da PA, no entanto, a losartana reduziu significativamente a excreção de proteína urinária de 24h nos meses 3, 6 e 12, com a redução de 20,7%, 35,2%, 35,8%. Nenhum evento adverso fatal foi experimentado em qualquer grupo. Concluem que a losartana reduz a proteinúria em pacientes com DRC e hipertensão. ³³⁸

Sica *et al.* (2005) em outro artigo sobre a farmacocinética clínica da losartana relata que, aproximadamente 14% de uma dose de losartana é convertida no metabolito E 3174 farmacologicamente ativo (cerca de 10 - 40 vezes mais potente). A farmacocinética da losartana e do E3174 não se acumula com a administração repetitiva e nenhum ajuste de dosagem é necessário em pacientes com insuficiência hepática leve ou vários graus de insuficiência renal. ³³⁹

Woo *et al.* (2005) em um artigo relatam que além de seu uso tradicional na redução da proteinúria para retardar a progressão para IR, estudos sugerem que a losartana também é indicada para pacientes com IR na ausência de proteinúria; pacientes que não respondem a uma dosagem de 100mg/dia podem ter a dosagem

aumentada para 100 mg/2xdia. Concluem que com o aumento da dosagem de losartana começando com 100mg e aumentando para 200 mg/dia, se não houver resposta, possa-se evitar que mais pacientes desenvolvam insuficiência renal.³⁴⁰

Em 2006, Osaea *et al.* realizaram um estudo com objetivo de examinar o efeito da losartana (25-50 mg/dia), na progressão da IR avançada. Oito pacientes hipertensos com creatinina sérica > 2,0 mg/dL (2,2-5,5) foram acompanhadas por 24 semanas. PAM e os níveis séricos de Cr+, K+ e ácido úrico não foram alterados significativamente pelo tratamento. A melhoria na perda da função renal pós tratamento foi correlacionada ao grau de alterações na PAM. A proteinúria diminuiu em três pacientes. Os autores concluem que a losartana pode retardar a progressão da insuficiência renal avançada.³⁴¹

Eijkelkamp *et al.* (2007) argumentam que um ajuste exclusivamente controlado pela PA pode não ser a estratégia de tratamento mais eficaz porque o nível de albuminúria, como um fator de risco independente para doença renal, nem sempre é concordante com a mudança na PA, logo uma redução simultânea da PA, bem como ad albuminúria, poderia resultar em benefício clínico adicional. Em um post hoc do estudo RENAAL avaliaram se a redução da albuminúria deve ser uma meta de tratamento em pacientes hipertensos com nefropatia diabética. Declaram que uma redução na albuminúria ou na PAS é importante em termos de desfecho renal e que a combinação de uma redução na albuminúria e na PAS resulta no desfecho clínico mais favorável em pacientes hipertensos com nefropatia diabética.³⁴²

Hou *et al.* (2007) conduziu o estudo ROAD (Renoproteção de Doses Antiproteinúricas Ótimas) cujo objetivo principal foi avaliar se as dosagens antiproteinúricas ideais de benazepril (iECA) ou losartana (ABRAII), em comparação com suas dosagens convencionais, poderiam melhorar, com segurança, o resultado renal em pacientes com IR e proteinúria. As dosagens foram: convencional 50mg/dia e experimental (antiproteinúrica) doses crescentes de 50 a 100, 150 e 200mg/dia com cada período de titulação de 4 semanas. 13 dos 84 pacientes que receberam dosagens antiproteinúricas ideais alcançaram o desfecho primário, em comparação com 26 de 88 pacientes que receberam a dosagem convencional (15,5 versus 29,5%; P = 0,022). O uso da dosagem antiproteinúrica ideal reduziu o risco de ESRD em 47% com ambos os medicamentos. Não houve diferenças entre os grupos na incidência de EA cardiovasculares ou hipercalemia. Os autores concluem que o uso de dosagens antiproteinúricas ideais de benazepril e losartana foram associados uma melhora

significativa no resultado renal em comparação com suas dosagens convencionais na prática clínica atual. ³⁴³

Bakris *et al.* (2008) comparam os efeitos na proteinúria em 345 e 342 pacientes nos grupos telmisartana e losartana (100mg), respectivamente. A coorte foi em média de 324,25 dia e a TFG média no grupo losartana era de $49,6 \pm 22,4$ mL/min/1,73m². A redução na proteína urinária média ajustada para creatinina (UPC) foi significativa [29,8% telmisartana (P <0,0001) e 21,4% losartana (P < 0,0001)]. Ambos os grupos tiveram reduções significativas na PA no final do ensaio. Os eventos adversos foram experimentados por 84% dos pacientes do grupo telmisartana e 82,1% dos pacientes do grupo losartana. A hipercalemia foi rara no estudo, com 1,8% da coorte total tendo um nível de potássio sérico de > 5,5 mEq/L. ³⁴⁴

Em uma revisão Burnier e Wuerzner (2011) afirmam que a losartana, um antagonista eficaz dos receptores AT(1) da angiotensina II, demonstrou oferecer benefícios clínicos importantes em pacientes com hipertensão, insuficiência cardíaca congestiva e doenças renais e que deve ser prescrito na dose de 100 mg/dia, já que a dose de 50 mg parece ser pouco eficaz e o uso de doses mais elevadas deve ser reconsiderado em estudos futuros para melhorar sua eficácia clínica. ³⁴⁵

Em uma comparação entre ramipril e losartana (100 mg) realizada por Ulusoy *et al.* (2012) em dezoito pacientes com CíCr > 30 mL/min, os valores alvo de PA ($\leq 130/80$ mmHg) foram alcançados ao final de 1 ano, e mantidos ao final de 5 anos em ambos os grupos. A diminuição anual no CíCr no grupo losartana foi de 1,33 mL / min ao longo dos 5 anos, não houve diferença significativa entre os grupos. Em conclusão, afirmam que o bloqueio do SRA, seja por losartana ou ramipril, resulta no controle efetivo da PA e ambos os medicamentos podem retardar a progressão da IR. ³⁴⁶

Woo *et al.* (2013) também em um estudo comparativo, entre alisquireno e losartana em pacientes com DRC (TFG médio 48 mL/min/1,73m²) avaliou a combinação de ambos os medicamentos com alisquireno sozinho com losartana sozinha em alta dosagem (200 mg). Alta dose da losartana teve eTFG significativamente maior e menos proteinúria no final do ensaio em comparação com os outros grupos de tratamento. A diminuição na eTFG foi de 0,98 mL/min/1,73m² por ano no grupo de alta dose de ARA em comparação com 1,77 e 2,02 mL/min por ano no grupo de alisquireno e ARA combinados e o grupo de alisquireno sozinho, respectivamente. As proteínas urinárias totais (PUT) foram significativamente maiores para a combinação e para Alisquireno sozinho do que para losartana em alta

dosagem. A incidência de hipercalemia ($> 5,5$ mmol/L) foi de 14,2% no grupo combinado, de 8,7% no grupo de alisquireno sozinho e 6,3% no grupo alto dose do grupo ARB ($P < 0,001$).³⁴⁷

No ano seguinte, 2014, Woo *et al.* examinaram os mesmos medicamentos nas mesmas dosagens em 172 pacientes com DRC (TFG médio 47 mL/min/1,73m²). As mudanças na eTFG e PUT desde o início até cada ano (3 anos) não foram significativamente diferentes entre os três grupos terapêuticos. A diminuição na eTFG foi de 1,0 mL/min/1,73m²/ano no grupo combinado de alisquireno e ARA em comparação com 1,5 e 1,6 mL/min/ano no grupo de alisquireno e no grupo apenas com ARB, respectivamente ($p = 0,117$). A incidência de hipercalemia ($> 5,5$ mmol/L) foi de 37,2% (19/51) no grupo combinado, de 13,3% (8/52) no grupo de alisquireno sozinho e 19,2% (10/52) no ARA grupo sozinho ($p < 0,039$). A PA de todos os três grupos de fármacos não mostrou diferenças significativas.³⁴⁸

Após a análise dos artigos apresentados podemos inferir que a administração de losartana em pacientes com insuficiência renal pode ser eficaz e segura, já que os estudos demonstraram não haver alterações significativas na farmacocinética do medicamento, assim como de seu metabolito ativo. Os estudos de proteção renal também demonstram uma segurança em relação ao seu uso na redução da função renal, contribuindo positivamente para a redução de proteinúria nestes pacientes. Logo um ajuste posológico não é necessário para a losartana, um monitoramento da PA, proteinúria e potássio sério pode ser realizada por precaução.

4.2.2.9 Vasodilatadores

A Diretriz Brasileira de Hipertensão (2020) relata que: “Os medicamentos dessa classe, ativos por via oral, são a hidralazina e o minoxidil. Atuam diretamente, relaxando a musculatura lisa arterial, levando à redução da RVP. Os vasodilatadores podem provocar retenção de sódio e água, com o aumento do volume circulante e da taquicardia reflexa. ”

4.2.2.9.1 Hidralazina

O medicamento referência da hidralazina é o Apresolina[®] fabricado pela farmacêutica Novartis Biociências SA nas apresentações de drágeas de 25mg e 50mg. Hidralazina não possui formulação genérica, mas possui o similar Nepresol[®]

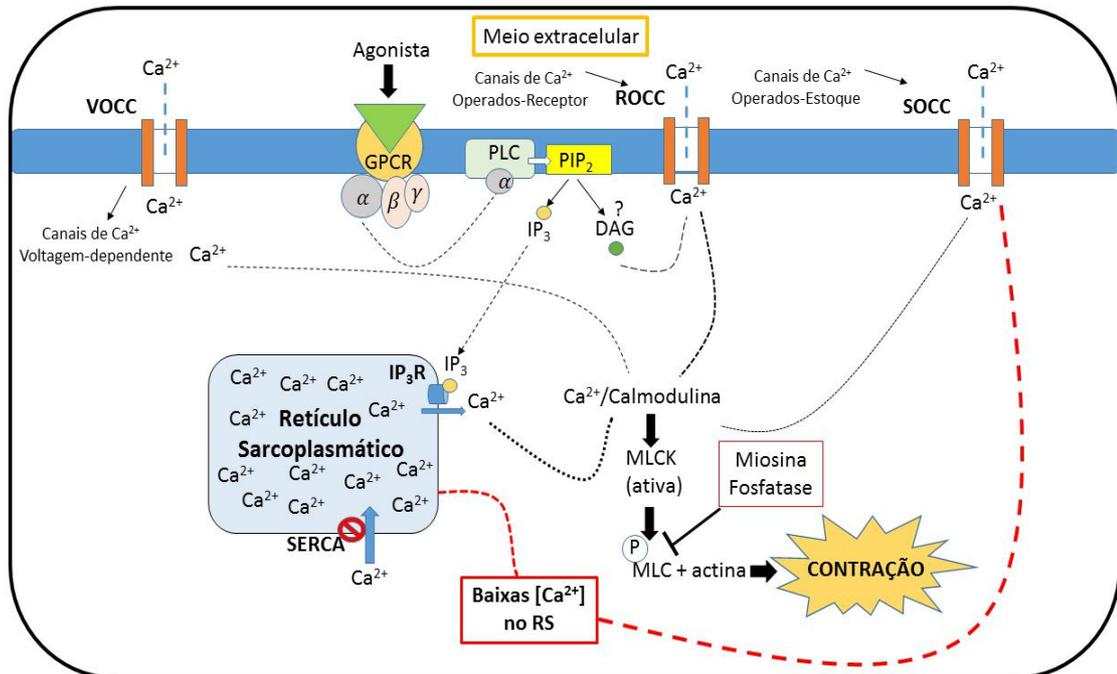
com apresentação de solução injetável a 20 mg/mL. Hidralazina é indicada para hipertensão e IC.

De acordo com a bula profissional do fabricante temos as seguintes informações sobre a, farmacodinâmica, farmacocinética e utilização por pessoas com insuficiência renal.

Farmacodinâmica: ação dilatadora vascular periférica através da atividade direta na musculatura lisa predominantemente nas arteríolas. Em indivíduos com PA elevada, leva a uma diminuição da PAD mais acentuada que da PAS, em elevação da FC, do volume de ejeção e do débito cardíaco. O fármaco não possui características depressoras do sistema cardíaco ou simpato-líticas. A taquicardia reflexa induzida, pode ser controlada pelo tratamento com beta-bloqueador ou inibidores da função simpática. Pode ocorrer retenção de água e eletrólitos, levando a edema e diminuindo o volume urinário, que pode ser prevenido com a administração de um diurético.³⁴⁹

Herman *et al.* (2021) explicam que o mecanismo de ação da hidralazina não é completamente compreendido, mas que “teoriza-se que esteja associado à homeostase do cálcio intracelular. Especificamente, atua inibindo a liberação de cálcio induzida por trifosfato de inositol (IP3) do retículo sarcoplasmático das células musculares lisas e inibe a fosforilação da miosina dentro do músculo liso arterial (Figura 13). Isso reduz a resistência vascular periférica e leva a uma liberação compensatória mediada por barorreceptores de epinefrina e norepinefrina, que, como resultado, aumenta o retorno venoso e o débito cardíaco. Dada a estimulação do sistema nervoso simpático pela hidralazina, ela conseqüentemente leva à taquifilaxia e taquicardia. Às vezes, é administrado com um bloqueador beta ou diurético para melhor tolerância do paciente.”³⁵⁰

Figura 13 – Influxo de cálcio na célula muscular lisa.



PLC – fosfolipase C; PIP₂ – fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato; DAG – diacilglicerol; IP₃ – inositol 1,4,5- trifosfato; IP₃R – receptor de IP₃; SERCA - Ca²⁺-ATPase; RS - retículo sarcoplasmático; MLCK - cinase de cadeia leve da miosina; MLC - cadeia leve de miosina; GPCR – receptor acoplado à proteína G.

Fonte: CARVALHO, 2019 ³⁵¹

Farmacocinética: rápida e completamente absorvida após administração oral; C_{máx} após dose de 50mg foi de 229 ± 20 ng/mL e 148 ± 15 ng/mL em acetiladores lentos e rápidos respectivamente; T_{máx} é alcançado em uma hora na maioria dos pacientes; presença de alimentos reduz sua absorção; sofre extenso metabolismo de primeira passagem dependente da capacidade acetiladora do indivíduo, com biodisponibilidade sistêmica de 26 a 55%; a ligação a proteínas plasmáticas é na ordem de 88 a 90%; Seus metabólitos são devidos a acetilação (3 metil-1, 2, 4-triazolo-(3,4) ftalazina), sendo o hidrazona do ácido pirúvico hidralazina o principal; e NAc-HPZ (4-(2-acetilhidrazona) ftalazina-1-one, NAc-HPZ (4-(2-aetilhidrazona); t_{1/2} é de aproximadamente 2 a 3 h em acetiladores lentos e em média de 45min em acetiladores rápidos; A eliminação do fármaco e seus metabólitos é rapidamente realizada pelos rins, onde cerca de 80% pode ser recuperada na urina. ³⁴⁹

Insuficiência renal: na IR moderada a grave (ClCr < 30 mL/min ou ClCr > 2,5 mg/100 mL) ou disfunção hepática, a recomendação é de que a posologia deva ser ajustada conforme resposta clínica afim de evitar acúmulo da hidralazina já que seu

$t_{1/2}$ é aumentado nestes indivíduos. Contudo, não é dado um valor de dosagem ou de intervalo de administração para estes pacientes.³⁴⁹

Na busca por artigos que pudessem sustentar a recomendação feita pelo fabricante ou as recomendações apresentadas no Quadro 2 foi observado um baixo número de estudo que de fato analisassem a farmacocinética da hidralazina nos pacientes com IR. Muitos artigos relatam a cinética em acetiladores rápidos (AR) e acetiladores lentos (AL) e outra parte estuda os efeitos adversos, principalmente aqueles que levam a exacerbação do sistema imunológico e glomerulonefrite. A seguir serão apresentados treze estudos que foram considerados relevantes.

Zacest e Koch-Weser (1972) em um estudo sobre a relação da concentração plasmática de hidralazina com a dosagem e ação hipotensiva e declaram que o fenótipo de acetilação é determinante para a concentração plasmática de hidralazina, que em média o C_p foi 1,7 vezes maior em acetiladores lentos em comparação aos acetiladores rápidos e estes então necessitariam de uma dosagem 58% maior em relação a dosagem para os acetiladores lentos. Afirmam também que a C_p é aumentada naqueles com IR, logo a determinação dos níveis plasmáticos é recomendada para uma dosagem eficaz e segura.³⁵²

Talseth (1976) estudou a farmacocinética e a função renal em 49 pacientes hipertensos após uma dose única de 50mg de hidralazina. Em 13 pacientes com função renal prejudicada, uma diminuição na TFG foi correlacionada com um aumento na meia-vida sérica do fármaco ($r = -0,69$; $p < 0,01$). O $t_{1/2}$ foi de 15,8 h em um paciente com $TFG = 16 \text{ mL/min/1,73m}^2$, em comparação com 1,7–3,0 h em voluntários saudáveis. A razão entre a concentração mínima do fármaco em estado estacionário e a dose diária de hidralazina aumentou à medida que a TFG diminuiu. Esse acúmulo do fármaco foi particularmente evidente em pacientes com $TFG < 30 \text{ mL/min/1,73m}^2$ ($r = -0,63$; $p < 0,01$; $n = 19$). A explicação dada é que a taxa de eliminação mais lenta na insuficiência renal crônica foi provavelmente causada por uma taxa mais lenta de conversão metabólica.³⁵³

No mesmo ano, Talseth (1976) também avaliou a cinética da hidralazina em AR e AL. Os resultados observados foram: $t_{1/2}$ de $2,57 \pm 0,14$ h em 10 acetiladores lentos e $2,18 \pm 0,15$ h em 6 acetiladores rápidos, sem significância estatística; a AUC foi significativamente maior nos acetiladores lentos, $1,04 \pm 0,10 \text{ } \mu\text{g/h/mL}$, em comparação com $0,66 \pm 0,12 \text{ } \mu\text{g/h/mL}$ nos acetiladores rápidos ($p < 0,025$). A conclusão foi que metabolismo de primeira passagem da hidralazina poderia explicar a diferença na

biodisponibilidade do fármaco entre os acetiladores rápidos e lentos, sem nenhuma diferença correspondente na taxa de eliminação.³⁵⁴

Talseth em 1977 em outro artigo sobre a farmacocinética da hidralazina descreve que apesar de maiores concentrações plasmáticas em estado estacionário e maior biodisponibilidade do fármaco em estudos de dose única, em acetiladores lentos, a meia-vida de eliminação terminal da hidralazina é apenas ligeiramente mais longa entre estes, portanto, não parece muito provável que a N-acetilação polimórfica possa representar a principal via de metabolização do fármaco no homem. Mas acrescenta que apesar da aparente independência da função renal para sua eliminação, já que apenas 10% da dose é encontrada na urina, a hidralazina é eliminada em uma taxa consideravelmente mais lenta em pacientes urêmicos e que apesar disso não foram relatados efeitos prejudiciais nos pacientes com IR.³⁵⁵

A farmacocinética da hidralazina e do seu metabólito hidrazona foram comparados em AR com AL por Shen *et al.* em 1980. Com administração IV de 20 mg de hidralazina, a meia-vida de eliminação ($t_{1/2}$) e o volume aparente de distribuição de não diferiu entre os dois grupos. Com uma única dose de 100 mg via oral, a AUC e a disponibilidade sistêmica em acetiladores lentos foram, em média, duas vezes mais alta do que nos acetiladores rápidos. Concluem que seus resultados demonstram uma saturação do metabolismo de primeira passagem da hidralazina naqueles que são acetiladores lentos.³⁵⁶

Exander *et al.* (1981) analisaram a atividade vasopressora doses orais únicas e múltiplas de hidralazina, 1 mg/kg, foi estudada em pacientes hipertensos de acordo com o fenótipo acetilador. Relatam que concentração plasmática de hidralazina após uma dose oral padrão variou em até 15 vezes entre os indivíduos e foi menor em pacientes com fenótipo acetilador rápido do que lento. Em conclusão os autores afirmam que baixas concentrações plasmáticas podem ser responsáveis por respostas fracas de alguns pacientes às doses orais convencionais de hidralazina.³⁵⁷

Ludden *et al.* (1982) em um artigo sobre a farmacocinética da hidralazina relatam que menos de 10% de uma dose está presente na urina como hidralazina ou conjugados ácido-lábeis de hidralazina. Os efeitos da IR na farmacocinética da hidralazina não são compreendidos e a determinação da capacidade de acetilação pode servir como um guia para individualização de regimes de dosagem de hidralazina oral, mas não IV já que o fenótipo do acetilador não é um dos principais determinantes da disposição neste tipo de administração, indicando que uma grande

fração da depuração sistêmica ocorre por meio de vias metabólicas independentes do fenótipo do acetilador.³⁵⁸

Ramsay *et al.* (1984) analisaram a resposta à hidralazina (200 mg/dia), em associação com beta-bloqueador e diurético, de acordo com o fenótipo acetilador em 57 pacientes. 81% dos acetiladores rápidos necessitaram de 200mg de hidralazina diariamente em comparação com 38% dos acetiladores lentos ($p < 0,01$), e apesar dessa dosagem mais alta, menos pacientes acetiladores rápido conseguiram alcançar o objetivo de redução da PA. A relação do fenótipo do acetilador com a resposta da pressão arterial foi estatisticamente independente da pressão arterial inicial, idade, sexo, peso corporal e creatinina sérica ($p < 0,005$). Os autores afirmam que a recomendação de dosagem de hidralazina é insatisfatória para 40% dos pacientes hipertensos que são acetiladores rápidos e que o fenótipo dos pacientes deveria ser avaliado para uma dosagem mais eficaz e segura.³⁵⁹

Em um artigo sem texto completo disponível, Björck *et al.* (1985) estudaram a associação entre hidralazina e glomerulonefrite em 9 pacientes durante a terapia com hidralazina. A interrupção precoce do medicamento levou a melhora em sete pacientes, enquanto a continuação resultou em IR permanente em dois. Nenhum paciente apresentou sintomas relacionados a síndrome da hidralazina, porém todos apresentavam anemia, VHS alto, hematuria microscópica e anticorpos antinucleares para histonas. Cinco dos nove pacientes eram acetiladores rápidos de fármacos. Os autores completam que esta doença renal pode apresentar uma manifestação tardia e monossintomática da síndrome da hidralazina.³⁶⁰

Short e Lockwood (1995) em um artigo sobre glomerulonefrite causado por hidralazina descrevem que o agente anti-hipertensivo pode causar uma síndrome semelhante ao lúpus, a condição é caracterizada por complexos imunes circulantes e anticorpos antinucleares. Pode causar vasculite sistêmica com glomerulonefrite da variante pauci-imune, rapidamente progressiva, que está associada a autoanticorpos direcionados contra componentes do citoplasma dos neutrófilos. Acompanharam dez pacientes com vasculite induzida por hidralazina e sugerem que o envolvimento renal parece ser mais comum em pacientes com vasculite do que naqueles com síndrome semelhante ao lúpus.³⁶¹

Wolf e Risler (2004) em um artigo sobre os medicamentos anti-hipertensivos serem ou não renoprotetores nos traz a informação que medicamentos, como diuréticos, beta-bloqueadores e hidralazina, não induzem dilatação eferente ou pós

glomérulo e, portanto, podem ter menor probabilidade de reverter a hipertensão intraglomerular. Mais especificamente sobre a hidralazina relatam que esta produz dilatação arteriolar aferente ou pré-glomerular proeminente e isso permite que mais pressão sistêmica seja transmitida ao glomérulo, pode ocasionar mais danos ao sistema renal.³⁶²

Os últimos dois estudos são mais recentes e datam de 2020 e 2021.

Collins *et al.* (2020) relata a necessidade crítica de usar hidralazina em alguns pacientes com hipertensão resistente. Após uma revisão descreve que a literatura apoia uma associação entre o status do acetilador e a concentração de hidralazina, já que quatorze dos quinze estudos identificados revelaram relações significativas com uma direção consistente do efeito. Também correlaciona o status do acetilador com a eficácia anti-hipertensiva da hidralazina e a associação do status do acetilador com lúpus induzido por hidralazina. Concluem que o status do acetilador lento prediz níveis aumentados de hidralazina, o que pode levar ao aumento da eficácia e efeitos adversos. Deve-se ter cautela com acetiladores lentos com doses diárias totais de hidralazina de 200mg ou mais, já os acetiladores rápidos apresentam risco de ineficácia em doses mais baixas de hidralazina.³⁶³

Por último, HERMAN *et al.* (2021) em um artigo sobre a hidralazina relata alguns EA com o uso da medicação, entre eles: fenômenos imunológicos, como lúpus eritematoso induzido por drogas (DILE), doença do soro, anemia hemolítica, vasculite e glomerulonefrite. Descreve que o DILE relacionado à hidralazina, geralmente ocorre com mais de 6 meses de exposição, em cerca de 5-8% dos usuários de hidralazina. Que é depende da dose e os fatores de risco para o desenvolvimento incluem fenótipo acetilador lento, história familiar de doença autoimune e função renal diminuída.³⁵⁰

Com os poucos estudos disponíveis sobre o uso da hidralazina em pacientes com IR é difícil apresentar com segurança uma recomendação de uso do medicamento nestes pacientes. A bula informa que a posologia deve ser ajustada para aqueles com eTFG < 30 mL/min/1,73m² e as informações do Quadro 2 que recomendam que com eTFG entre 10-50 mL/min/1,73m² a posologia seja de 25 mg/8h (75 mg/dia) e com eTFG < 10 mL/min/1,73m² seja de 25 mg/8-16h acetiladores rápidos e 12-24h acetiladores lentos. Como pudemos observar diversos estudos correlacionam o fenótipo acetilador com a concentração plasmática da hidralazina. Outro ponto são os eventos adversos que podem ocorrer com as concentrações plasmáticas altas do fármaco no paciente. Então podemos inferir que as

recomendações contidas nas tabelas podem ser consideradas na tomada de decisão de ajuste posológico e que o monitoramento constante do paciente pode ser importante uma vez que é difícil a realização do exame para diagnóstico do fenótipo acetilador dos pacientes.

4.2.2.10 Inibidores diretos da renina

Os primeiros inibidores de renina foram sintetizados já há mais de 30 anos. Na década de 1980, enalkiren, CGP38560A, remikiren e zankiren foram desenvolvidos, porém a má absorção no trato gastrointestinal (com biodisponibilidade de menos de 2%), meia-vida curta e baixa potência impediram a continuação de seus desenvolvimentos. O alisquireno foi aprovado em 2007 por órgãos reguladores na Europa e nos Estados Unidos, para uso sozinho ou com outros agentes no tratamento da hipertensão arterial.³⁶⁴

Na Diretriz Brasileira de Hipertensão (2020) lemos: “O alisquireno, único representante da classe disponível comercialmente, promove a inibição direta da ação da renina com a consequente diminuição da formação de angiotensina II. Outras ações podem contribuir para a redução da PA e a proteção tissular, como redução da atividade plasmática de renina, bloqueio de receptor celular próprio de renina/pró-renina e diminuição da síntese intracelular de angiotensina II. Estudos de eficácia anti-hipertensiva comprovam sua ação anti-hipertensiva, em monoterapia e em associação, de intensidade semelhante aos demais bloqueadores do SRAA e com aparente benefício adicional de redução da proteinúria em indivíduos com doença renal. Não existem, contudo, evidências de seus benefícios sobre a morbidade e a mortalidade CV em hipertensos e pré-hipertensos”¹⁸¹

4.2.2.10.1 Alisquireno

O medicamento de referência do alisquireno é o Rasilez[®] produzido pela Farmacêutica Novartis Biociências AS, na apresentação de comprimidos revestidos de 150 e 300 mg. Por se tratar de um medicamento novo o alisquireno não possui fabricação de genérico. De acordo com a bula profissional do fabricante temos as seguintes informações referentes a farmacodinâmica, farmacocinética e uso em pacientes com insuficiência renal:

Farmacodinâmica: A renina secretada pelo rim, em consequência da diminuição no volume e no bombeamento sanguíneo renal, quebra o angiotensinogênio formando

a angiotensina I (Ang I) que através da ECA é transformada em antiotensina II. A Ang II inibe a liberação de renina, fornecendo, assim, uma reação negativa ao sistema. Durante o tratamento com alisquireno, os efeitos do ciclo de realimentação são neutralizados. Logo, a renina plasmática, a Ang I, e Ang II tem sua concentração plasmática diminuída em torno de 50 a 80 por cento.³⁶⁵

Farmacocinética: após absorção oral $t_{máx}$ ocorre de 1 a 3 h; a biodisponibilidade é de 2,6%; a presença de alimento reduz a $C_{máx}$ e AUC, porém não altera a farmacodinâmica do fármaco; $C_{máx}$ no estado de equilíbrio é atingido em 5 a 7 dias; a interação às proteínas plasmáticas é moderada (47 a 51%); o $t_{1/2}$ é de aproximadamente 40h; é eliminado majoritariamente na forma inalterada nas fezes (78%); 1,4% da dose oral total é metabolizada pela CYP3A4; e perto de 0,6% da dose é recuperada na urina.³⁶⁵

Insuficiência renal: em comparação com pessoas sem IR, aqueles com diminuição da função renal podem apresentar uma elevação na ASC e na $C_{máx}$ de aproximadamente 0,8 a 2 vezes mais, dependendo do estágio da IR. Em pacientes em hemodiálise as alterações apresentadas na bula são semelhantes as descritas acima. Inicialmente não se faz preciso ajuste posológico para aqueles com IR leve a moderada. Devido à falta de estudos em indivíduos com IR grave ($TFG < 30$ mL/min/1,73m²) o uso de Rasilez[®] não é recomendado nestes. Risco para insuficiência renal/Alterações eletrolíticas séricas. Assim como outros agentes que atuam no SRAA, o alisquireno pode elevar a concentração plasmática de potássio, creatinina e de nitrogênio. Aumentos no potássio sérico e piora da função renal podem ser exacerbados pelo uso concomitante com outros agentes atuantes em SRAA. A fabricante indica monitoramento rigoroso dos eletrólitos séricos para detectar possíveis desequilíbrios eletrolíticos (potássio) no início do tratamento e monitoramento periódico também da função renal.³⁶⁵

As recomendações presentes na bula para o uso em pacientes com IR são apresentadas como advindas de estudo científicos, porém nenhuma referência é citada. Na busca por artigos e estudos nos bancos de dados poucos artigos apresentam a farmacocinética do fármaco em pacientes com IR, grande parte deles está direcionado a vertente de proteção renal. No entanto 20 artigos foram selecionado e serão apresentados.

Allikmets (2007) em uma revisão sobre a atividade inibitória do alisquireno menciona um estudo em animais onde a inibição da renina, com o bloqueio do

receptor AT1 foi favorável na reversão dos danos ao órgão-alvo. A autora declara que os riscos potenciais de uma inibição completa do SRAA com o tratamento combinado (alisquireno + iECA/ARB) requerem avaliação cuidadosa, especialmente em situações onde a PA e a função renal são dependentes de renina, em pacientes recebendo inibidores de COX, pacientes com estenose da artéria renal e pacientes colocados sob anestesia. Após revisão dos estudos, a autora relata que a exposição ao alisquireno é moderadamente maior em pacientes com ESRD e apenas uma pequena parte é removida por uma sessão típica de hemodiálise. Esses achados sugerem que nenhum ajuste de dose é necessário nesta população. Em conclusão o alisquireno é eficaz na diminuição da PA e é bem tolerado, com um perfil de EA semelhante ao placebo ou ARA. ³⁶⁴

Vaidyanathan *et al.* (2007) em um estudo avaliaram os efeitos da IR na farmacocinética e segurança do alisquireno isoladamente e em combinação com o irbesartana (ARA). Dezesete pacientes com IR (ClCr 50-80, 30-49 e < 30 mL/min) e dezessete saudáveis, receberam 300 mg/dia de alisquireno oral por 7 dias. A depuração renal de alisquireno foi em média de 1280 ± 500 mL/hora (média \pm DP) em indivíduos saudáveis e 559 ± 220 , 312 ± 75 e 243 ± 186 mL/hora em pacientes com insuficiência renal leve, moderada e grave, respectivamente. O acúmulo de alisquireno no estado estacionário foi semelhante em indivíduos saudáveis (1,79 [IC 95% 1,24, 2,60]) e aqueles com insuficiência renal (intervalo 1,39-1,99). Em conclusão afirmam que a exposição ao alisquireno é aumentada pelo comprometimento renal, mas não se correlaciona com a gravidade do comprometimento renal, sendo improvável que o ajuste inicial da dose de alisquireno seja necessário nestes pacientes. ³⁶⁶

Luft e Weinberger (2007) justificam que como alisquireno é excretado > 90% inalterada pela via fecal, nenhum ajuste é necessário para IR, insuficiência hepática, idade, etnia ou outros medicamentos prescritos, concomitantemente. Declara que a meia-vida não é influenciada pela função renal ou hepática, embora o trato biliar seja o principal modo de eliminação. No entanto, afirma que o alisquireno pode causar os mesmos problemas que qualquer estratégia de inibição do sistema renina-angiotensina, incluindo diminuições relevantes da função renal em pacientes com doença vascular e hipercalemia. ³⁶⁷

Sica (2008) em um artigo sobre a inibição direta da renina relata que fármacos que interferem na atividade SRA, como ARA e iECA, são comumente usadas no

contexto da doença renal crônica e que estas devem ser acompanhadas para verificação do impacto da IR na eliminação do medicamento. O trabalho traz as mesmas informações contidas na bula já citada, que os valores de AUC e Cmax do alisquireno foram 1,5 a 2,0 vezes maiores do que os valores em pacientes saudáveis pareados e não mostraram correlação com a gravidade da insuficiência renal. Descreve também que o acúmulo de alisquireno não foi diferente em cada categoria de insuficiência renal. Conclui que esses dados indicam que a IR não altera o perfil de acumulação do alisquireno, logo, não requer ajuste de dose.³⁶⁸

Bavry (2008) conduziu um estudo comparativo entre alisquireno e losartana. Pacientes com eTFG < 30 mL/min/1,73m² foram excluídos e a eTFG média no início do estudo foi de 68,5 mL/min/1,73m². A dosagem de alisquireno foi de 150 mg/dia por 3 meses, seguido de 300 mg/dia por mais 3 meses. Um total de 1.892 foram acompanhados por 6 meses onde o grupo losartana mais alisquireno apresentou uma redução da relação albumina/creatinina urinária de 20% em comparação com losartana e placebo ($p < 0,001$). Reduções na PA foram semelhantes em ambos os grupos, assim como não houve diferença na incidência de qualquer evento adverso (66,8% vs. 67,1%). Os autores concluem que o bloqueio duplo do SRAA com losartana e alisquireno é benéfico na redução da albuminúria entre os diabéticos tipo 2 com hipertensão e nefropatia.³⁶⁹

Persson *et al.* também em 2008 avaliaram o curso de tempo do efeito anti-hipertensivo e antiproteinúrico da inibição da renina em 15 pacientes para verificar se o alisquireno pode diminuir a proteinúria. Os pacientes receberam alisquireno (300 mg) e furosemida diariamente por 28 dias. O UACR foi significativamente reduzido após 2-4 dias de tratamento com outra redução significativa após 28 dias. A PAS foi significativamente menor após 7 dias, sem redução adicional após 28 dias. A PA retornou à linha de base 3 dias após a retirada, enquanto o UACR ainda estava ainda estava significativamente reduzido. A eTFG no início do estudo foi de 75,5 mL/min/1,73m², durante o tratamento a redução foi de -6 mL/min/1,73m² e devolvido para a linha de base pós-tratamento. Nenhuma dessas mudanças foi estatisticamente significativa. Concluem que o alisquireno reduziu a PAS em 24 horas, e isso foi associado a uma redução da albuminúria.³⁷⁰

A capacidade renoprotetora de alisquireno em pacientes com hipertensão foi avaliada por Parving *et al.* (2008) além da segurança do bloqueio duplo do sistema renina-angiotensina-aldosterona com a combinação com losartana. Foram incluídos

nefropatas (definida por uma relação albumina / creatinina urinária matinal de > 200 mg) e excluídos aqueles com eTFG < 30 mL/min/1,73m². O esquema posológico foi semelhante ao estudo apresentado anteriormente. Ao final do período de estudo (semana 24), a PAM no grupo alisquireno foi 2/1 mmHg menor do que no grupo placebo e uma redução de 50% ou mais na albuminúria foi observada em 24,7% dos pacientes que receberam alisquireno, em comparação com 12,5% dos pacientes que receberam placebo. A taxa média de declínio na eTFG foi de -2,4 mL/min/1,73m² (IC de 95%, 1,1 a 3,7) no grupo de alisquireno e 3,8 mL/min/1,73m² (IC de 95%, 2,5 a 5,1) no grupo placebo (P = 0,07). Não houve diferença na incidência geral de eventos adversos entre o grupo alisquireno e placebo (66,8% e 67,1%, respectivamente).³⁷¹

Ecder (2009) relata que resultado de estudos de proteção renal em humanos indicam que os inibidores diretos da renina suprimem o SRAA mais significativamente do que outros bloqueadores do SRAA e, portanto, têm um maior potencial de proteção ao órgão. Explica que estudos recentes sobre a molécula de renina e o receptor (pró) renina fornecem uma melhor compreensão dos mecanismos de progressão da IR na DRC e que os resultados desses estudos experimentais mostram os efeitos preventivos ou retardadores dos inibidores diretos da renina na insuficiência renal.³⁷²

Fisher e Meagher (2011) em um artigo sobre os inibidores da renina destaca que evidencias iniciais de que o alisquireno confere benefício protetor adicional ao tratamento padrão com ARA em pacientes com nefropatia diabética foram relatadas anteriormente, mas que existem dados limitados sobre o uso de alisquireno em situações especiais. Afirma não ser necessário ajuste de dose inicial em pacientes idosos ou com IR leve a grave, entretanto a experiência clínica ainda é limitada. Declara também que aumentos no potássio sérico > 5,5 meq / L. foram infrequentes em pacientes com hipertensão essencial tratados apenas com alisquireno, todavia a combinação com um iECA, esses aumentos ocorreram com mais frequência. Logo a monitoração de rotina de eletrólitos e da função renal é indicada nessa população.³⁷³

Lizakowski *et al.* (2012) compararam os efeitos de curto prazo do tratamento com alisquireno com aqueles do placebo e IECA (perindopril) na proteinúria, na tolerabilidade e na PA em pacientes com DRC. Pacientes com eTFG < 30 mL/min/1,73m² foram excluídos e todos os pacientes do estudo apresentaram ClCr > 85 mL/min, creatinina sérica <1,1 mg/dL e proteinúria: 1,77 g (1,36–2,66). Os resultados apresentados são: a proteinúria de 24 h diminuiu 23% após o tratamento com alisquireno (150 mg), em 36% (17-55) após o tratamento com alisquireno (300

mg); a função renal avaliada por meio da depuração da creatinina permaneceu estável durante o estudo. Em conclusão afirmam que o alisquireno, reduziu significativamente a proteinúria em pacientes com doenças renais crônicas não diabéticas. ³⁷⁴

Harel *et al.* (2012) destacam o perigo da inibição dupla do sistema renina-angiotensina, relatando um risco aumentado de diálise aguda e hipercalemia nestes pacientes com terapia combinada. Após uma revisão sistemática e metanálises da segurança do uso de alisquireno combinado com um inibidor da ECA ou ARA, os autores confirmam uma associação a um risco significativamente aumentado de hipercalemia em comparação com a monoterapia com iECA ou BRA. A média da eTFG dos estudos revisados foi de $> 65 \text{ mL/min/1,73m}^2$. ³⁷⁵

Lizakowski (2013) afirma que a farmacocinética do alisquireno em pacientes com insuficiência hepática, doença renal leve a grave ou diabetes mellitus tipo 2 não é diferente da de voluntários saudáveis. Portanto, os ajustes iniciais da dose não são necessários em pacientes com insuficiência renal ou hepática. Após uma revisão relata que a maioria dos estudos demonstrou que o alisquireno reduz a excreção de albumina / proteína em pacientes com nefropatia diabética e pode ser uma opção terapêutica adicional para renoproteção e o uso concomitante de alisquireno e outros agentes bloqueadores do SRAA em diabéticos não é indicado, mas se utilizado devem ser monitoradas cuidadosamente quanto a hipercalemia e piora da função renal, devendo ser evitadas em pacientes com diabetes mellitus ou insuficiência renal. ³⁷⁶

Wu *et al.* (2014) estudaram alisquireno como terapia complementar para pacientes com DRC afim de avaliar a redução na proteinúria. Alisquireno na dosagem de 150 mg /dia foi adicionado a terapia padrão por seis meses em 103 pacientes com DRC a eTFG média foi de $37,4 \pm 24,4 \text{ mL/min/1,73m}^2$ e a proporção de proteína / creatinina na urina (UACR) basal foi de 896 mg/g. Ao final de seis meses, a UACR foi reduzida para 689 mg/g (529-897 mg/g), uma redução de 23% da linha de base. A eTFG média em três e seis meses foi de $35,0 \pm 24,2$ e $32,8 \pm 19,9 \text{ mL/min/1,73m}^2$ e não houve alteração significativa em comparação com a linha de base. A PAM foi reduzida em $7,9 \pm 13,8 \text{ mmHg}$ em seis meses. Aos seis meses, hipercalemia foi observada em sete pacientes e três deles tinham potássio sérico de 6 a 6,5mmol/L. Em conclusão, afirmam que um efeito favorável da combinação de alisquireno e IECA ou ARB na proteinúria residual e redução da pressão arterial ocorre independentemente do estágio da DRC. ³⁷⁷

Woo *et al.* (2014) examinaram os efeitos do alisquireno (150 mg/dia) combinado com ARA (losartana 100 mg/dia), alisquireno (150 mg/dia) sozinho e ARA (losartana 100 mg/dia) sozinho em 155 pacientes com glomerulonefrite crônica. Observaram diminuição na eTFG de $-1,0 \text{ mL/min/1,73m}^2/\text{ano}$ no grupo combinado de alisquireno e ARA em comparação com $-1,5$ e $-1,6 \text{ mL/min/1,73m}^2/\text{ano}$ no grupo de alisquireno e no grupo apenas com ARA, respectivamente ($p = 0,117$). Também observaram aumento na eTFG em alguns pacientes em ambos os grupos. As mudanças na eTFG, na PUT e na PA desde o início até cada ano não foram significativamente diferentes entre os três grupos terapêuticos. Relatam também um grande problema em relação a hipercalemia no grupo combinado de alisquireno e ARA. ³⁷⁸

Em 2014, Kuriyama *et al.* compararam os efeitos do alisquireno (150 mg) ou amlodipina (5 mg) em 83 pacientes com DRC e hipertensão refratária em hemodiálise. Uma redução significativa na PA clínica pré-diálise e PA domiciliar foi observada apenas no grupo da amlodipina e não no grupo do alisquireno. Em contraste, houve uma diminuição significativa no peptídeo natriurético atrial (marcador de IC) no grupo alisquireno, mas não no grupo amlodipina. O alisquireno reduziu significativamente a angiotensina I e II, a atividade da renina plasmática e aumentou o conteúdo de renina plasmática, alterações não observadas no grupo da amlodipina. ³⁷⁹

Schroten *et al.* (2015) avaliaram o efeito da inibição aditiva da renina com alisquireno (300 mg) no fluxo sanguíneo renal em 41 pacientes com ICC e IR. A eTFG foi de $49 \pm 16 \text{ mL/min/1,73m}^2$, RBF = $294 \pm 77 \text{ mL/min/1,7 m}^2$. Houve uma mudança não significativa no RBF após 26 semanas no grupo alisquireno em comparação com o placebo ($-7,1 \pm 30$ vs $+14 \pm 54 \text{ mL/min/1,73m}^2$). No entanto, a TFG diminuiu significativamente no grupo alisquireno em comparação com o placebo ($-2,8 \pm 6,0$ vs $+4,4 \pm 9,6 \text{ mL/min/1,73m}^2$) assim como a fração de filtração ($-2,2 \pm 3,3$ vs $+1,1 \pm 3,1\%$). Não houve diferenças significativas na aldosterona plasmática, marcadores tubulares urinários ou eventos adversos. A atividade da renina plasmática foi significativamente reduzida no grupo alisquireno. Em conclusão os autores declaram que a adição de alisquireno a terapia médica não melhorou o RBF e foi associado a uma redução da TFG e da fração de filtração. ³⁸⁰

Silva *et al.* (2017) em uma revisão declaram que o uso do bloqueio duplo em pacientes com IC ainda é controverso, uma vez que efeitos adversos como o comprometimento renal são frequentes. Investigaram, então os efeitos do duplo bloqueio do SRA em pacientes com IC e IR. A metanálise mostrou uma redução

significativa da morte CV ou hospitalização por IC a favor do bloqueio duplo de SRA, sem diferença entre os grupos com e sem disfunção renal. Para eventos adversos, a terapia combinada exibiu um aumento de 29% no risco de IR, aumento de 35% para hipercalemia e aumento de 28% para hipotensão. Em conclusão os autores destacam que apesar dos EA o bloqueio duplo de SRA reduz o risco de morte e hospitalização por IC em 11, logo a recomendação de uso não deve ser contraindicada. ³⁸¹

Antlanger *et al.* (2017) estudaram os efeitos moleculares do alisquireno no SRA em 24 pacientes com DRC proteinúrica e compararam com o ARA, candesartana. A eTFG média foi de 29,1 (22,9-38,6) mL/min/1,73m². Os autores relatam que enquanto o efeito anti-hipertensivo e antiproteinúrico geral foi comparável, o tratamento com alisquireno resultou em uma supressão profunda de todos os metabólitos da angiotensina, já o tratamento com candesartana induziu um aumento distinto das angiotensinas clássicas e alternativas. ³⁸²

Tang *et al.* (2018) investigaram o potencial renoprotetor e a segurança do alisquireno adicionado a um bloqueador do receptor da angiotensina II em 76 pacientes (37 para alisquireno) nos estágios 3-4 da DRC (eTFG = 31,9 + 9,0 mL/min/1,73m²). Após um acompanhamento de 144 semanas, a mudança na eTFG foi de -4,06 mL/min/1,73m² no grupo de alisquireno e -4,91 mL/min/1,73m² por ano no grupo de controle; quatro pacientes no grupo de intervenção e sete pacientes no grupo controle atingiram o desfecho composto de duplicação de Cr sérica ou ESRD (10,8% vs. 18,0%, P = 0,377). O número de eventos cardiovasculares foi 4 (10,8%) vs. 1 (2,6%); hipercalemia foi encontrada em 7 (18,9%) vs. 2 (5,1%) pacientes. Não houve diferença na taxa de alteração da eTFG ou proteinúria entre os 2 grupos. Em conclusão os autores afirmam: Alisquireno não conferiu nenhum benefício renoprotetor adicional nem aumento de eventos adversos, exceto por um aumento nos casos de hipercalemia. ³⁸³

O último estudo é uma avaliação da adição de alisquireno a losartana realizada por Tang *et al.* em 2020 por um período de 3 anos (144 semanas). Todos os indivíduos elegíveis foram tratados com alisquireno em uma dose inicial de 150 mg/dia por 4 semanas, seguido de 300 mg/dia pelo período restante para manter uma pressão arterial alvo de < 130/80 mmHg. A mudança na eTFG foi de -4,06 mL/min/1,73m² no grupo de alisquireno e -4,91 mL/min/1,73m² por ano no grupo de controle ao fim do estudo. Sete (18,9%) pacientes tratados com alisquireno e dois (5,1%) controles desenvolveram hipercalemia com potássio sérico ≥ 5,5 mmol/L durante o

acompanhamento. Os autores declaram que sua análise mostrou que a adição de alisquireno a losartana em pacientes com DRC não diabética não fornece renoproteção adicional em um período de 144 semanas. Declaram ainda não apoiar o tratamento combinado com alisquireno entre pacientes com DRC.³⁸⁴

Por se tratar de um medicamento novo, os estudos ainda são poucos em relação ao seu uso em pacientes com IR e controversos em relação aos seus efeitos em relação a proteção renal. A utilização em associação com os iECA ou ARA também não é um consenso entre os pesquisadores. A bula da fabricante não recomenda sua utilização em pacientes com IR grave ($e\text{TFG} < 30 \text{ mL/min/1,73m}^2$) e como os artigos em relação a farmacocinética não demonstram alteração na eliminação do fármaco, podemos concluir de forma mais sensata que a utilização do alisquireno nesta população de pacientes deve ser realizada com cautela e o monitoramento de eletrólitos, da PA e da função renal deve ser realizada periodicamente.

5. CONCLUSÃO

A insuficiência renal, crônica ou aguda, e a Doença Renal Crônica (DRC), ao longo dos anos, vem se tornando um problema de saúde muito comum. Devido ao aumento no número de casos de hipertensão e de diabetes mellitus, os quais são causas, mas também, consequências da doença renal, o profissional farmacêutico, especialmente aquele que atua em uma equipe multiprofissional no ambiente hospitalar, deve cuidar para que o paciente não receba uma dose indevida de fármaco(s) que possa piorar sua condição clínica.

Parâmetros bioquímicos, mais especificamente o clearance da creatinina, é o principal e as vezes único parâmetro utilizado para o monitoramento da função renal, dentro dos hospitais. Aprender a interpretar esse resultado para a avaliação posológica dos medicamentos se torna fundamental para a atuação do farmacêutico clínico. É através deste parâmetro que o farmacêutico pode inferir sobre a eliminação de fármacos que são excretados principalmente pela via renal.

Os manuais do farmacêutico e mais recentemente com os meios tecnológicos, incluindo os aplicativos médicos, sem contar com todo o acesso à literatura científica que temos em nossas mãos, em conjunto são de grande ajuda para a tomada de decisão referente ao ajuste posológico após a análise de uma prescrição. A atualização constante desses materiais se faz necessária, uma vez que novos estudos são realizados e novos medicamentos são descobertos. Os medicamentos

disponíveis na RENAME são sempre aqueles mais seguros e consolidados na prática clínica; são aqueles também que se tem maior evidência de sua eficácia e segurança, em qualquer condição clínica. Associações medicamentosas são mais complicadas, e não são contempladas pela RENAME, e conseqüentemente pelo SUS.

Este trabalho de revisão de literatura demonstrou que, muitas vezes, os manuais do farmacêutico e os aplicativos são úteis em ajudar o farmacêutico, porém este não deve ser o único critério para a tomada de decisão no ajuste posológico. Também se torna importante o contexto global do paciente e suas necessidades. Deve-se então estar atento para os exames laboratoriais (creatinina, ureia, eletrólitos, hemograma, leucograma, plaquetas, entre outros), procedimentos cirúrgicos, utilização de sonda, medicamentos de uso diário, comorbidades, o motivo da internação, enfim, todo o histórico do paciente é importante para que a equipe multidisciplinar decida o que é melhor para o indivíduo.

O Uso Racional de Medicamentos (URM) sempre deve ser o guia para qualquer tomada de decisão frente a prescrição de um paciente, esteja ele com diminuição da função renal ou não. Porém aqueles com IR necessitam de cuidados mais atenciosos, já que um erro na medicação pode levar a um agravamento de sua condição. O Prof. Dr. Moacyr Aizensteins³⁸⁸ em seu livro Fundamentos para o Uso Racional de Medicamentos, no capítulo Uso racional de Medicamentos na Insuficiência Renal, nos lembra que nunca devemos esquecer os paradigmas do URM: “(a) usar o medicamento quando absolutamente necessário; (b) escolher um medicamento com nenhuma ou mínima nefrotoxicidade; (c) usar a posologia recomendada para pacientes com insuficiência renal; (d) monitorar regularmente as concentrações plasmáticas do fármaco, para ajustes, quando necessário.”³⁸⁸

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 – SANTOS, E. S.; MARINHO, C. M. S. Principais causas de insuficiência renal aguda em unidades de terapia intensiva: intervenção de enfermagem. **Rev. Enf. Ref.**, Coimbra, v. serIII, n. 9, p. 181-189, mar. 2013.
- 2 – LUFT, J. *et al.* Lesão Renal Aguda em unidade de tratamento intensivo: características clínicas e desfechos. Universidade Federal de Santa Catarina. **Cogitare Enferm**, v. 21, n. 2, p. 01-09, 2016.

- 3 - GUEDES, J. R. *et al.* Incidência e fatores predisponentes de insuficiência renal aguda em unidade de terapia intensiva. Universidade Federal do Piauí. **Cogitare Enferm.** (22)2: e49035, 2017.
- 4 – SILVA, C. M. S. *et al.* Insuficiência renal aguda: principais causas e a intervenção de enfermagem em UTI. Faculdade Estácio FNC. São Paulo: **Revista Recien.** 2016; 6(16):48-56
- 5 – PINTO, P. S. *et al.* Insuficiência renal aguda nefrotóxica: prevalência, evolução clínica e desfecho. **J. Bras. Nefrol.** São Paulo, v. 31, n. 3, p. 183-189, Sept. 2009.
- 6 – OLYAEI, A.J., BENNETT, W.M. Pharmacologic approach to renal insufficiency. **ACP Medicine.** Decker Intellectual Properties INC. Hamilton, Ontario, Canada 2007.
- 7 – TORTORA, G.J.; NIELSEN, M.T. **Princípios de anatomia humana** 12^oed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013.
- 8 – GOLAN, D.E. *et al.* (Eds.). **Princípios da farmacologia: a base fisiopatológica da farmacoterapia.** 3.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014.
- 9 – RANG, H. P.; DALE, M. M.; RITTER, J. M. (Eds). **Farmacologia.** 7.ed Rio de Janeiro: Elsevier, 2012
- 10 – DUSSE, L. M. S. *et al.* Biomarcadores da função renal: do que dispomos atualmente? Depto de Análises Clínicas e Toxicológicas – Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG – Belo Horizonte, MG, Brasil. **Revista Brasileira de Análises Clínicas.** 2015. DOI: 10.21877/2448-3877.201600427
- 11 – TRONCON, L. E. A. Gastroparesias: revisão de aspectos relacionados ao conceito, à etiopatogenia e ao manejo clínico. **Rev. Assoc. Med. Bras.** São Paulo , v. 43, n. 3, p. 228-236, Sept. 1997 .
- 12 – VIANA, S. S. C., ARANTES, T., RIBEIRO, S. C. C. Intervenções do farmacêutico clínico em uma Unidade de Cuidados Intermediários com foco no paciente idoso. **Einstein.** São Paulo, v. 15, n. 3, p. 283-288, Sept. 2017.
- 13 – OLYAEI, A. J., MATTOS, A. M., BENNETT, W. M. **Principles of Drug Usage in Dialysis Patients.** Dialysis Therapy, 3rd ed. Nissenson AR, Fine RN, Eds. Hanley & Belfus, Philadelphia, 2002, p 435
- 14 – OLYAEI, A. J., MATTOS, A. M., BENNETT, W. M. Drug dosing in dialysis and renal failure. **Comprehensive Clinical Nephrology,** Fehally J, Johnson RJ, Floege J, Eds. Mosby, London, 2007 (in press)
- 15 – OLYAEI, A. J., MATTOS, A. M., BENNETT, W. M. Drug-drug interactions and most commonly used drugs in renal transplant recipients. **Medical Management of Kidney Transplantation.** Weir MR, Ed. Lippincott, William & Wilkins, Philadelphia, 2004, p 512

- 16 – Calculadoras nefrológicas, **Sociedade Brasileira de Nefrologia – SBN**. Disponível em <https://www.sbn.org.br/profissional/utilidades/calculadoras-nefrologicas/> . Acesso em 14/10/2021
- 17 – KIRSZTAJN, G. M. Avaliação de Função Renal. **Braz. J. Nephrol.**, v. 31, n. 1 suppl. 1, p. 14-20, mar. 2009.
- 18 – Métodos diagnósticos em nefrologia, avaliação da função renal. **UNASUS**. Disponível em https://moodle.unasus.gov.br/vitrine29/pluginfile.php/6155/mod_resource/content/1/ebook/24.html .Acesso em 14/10/2021
- 19 – LEVEY, A. S. *et al.* A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. **Ann Intern Med.** 1999 Mar 16;130(6):461-70. doi: 10.7326/0003-4819-130-6-199903160-00002. PMID: 10075613.
- 20 – LEVEY, A. S. *et al.* Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. **Ann Intern Med.** 2006 Aug 15;145(4):247-54. doi: 10.7326/0003-4819-145-4-200608150-00004. Erratum in: Ann Intern Med. 2008 Oct 7;149(7):519. PMID: 16908915.
- 21 – OLYAEI, A. J., MATTOS, A. M., BENNETT, W. M. **Drug-induced renal dysfunction in diabetes patients.** Therapy for Diabetes Mellitus and Related Disorders. Harold Lebowitz, Ed. McGraw-Hill, New York, 2003, p 358
- 22 – SODRÉ, F. L., COSTA, J. C. B., LIMA, J. C. C. Avaliação da função e da lesão renal: um desafio laboratorial. **J. Bras. Patol. Med. Lab.** Laboratório de Patologia Clínica Instituto Córdio Pulmonar, Hospital de Beneficência Portuguesa. 2007
- 23 - DUSSE, L. M. S. *et al.* Biomarcadores da função renal: do que dispomos atualmente? **Revista RBAC.** Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas – Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG – Belo Horizonte, MG, Brasil. 2016
- 24 – MALTA, D. C. *et al.* Avaliação da função renal na população adulta brasileira, segundo critérios laboratoriais da Pesquisa Nacional de Saúde. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, 22(Suppl. 2), E190010.SUPL.2. Epub October 07, 2019.
- 25 – STEVENS, L.A., LEVEY, A.S. Measurement of kidney function. **Med Clin North Am.** 2005 May; 89(3):457-73.
- 26 – BASTOS, M. G., BASTOS, R. M. R., PAULA, R. B. Avaliação da função renal. *In:* Barros E, Gonçalves LF. **Revista RBAC.** Nefrologia no consultório. Artmed: Porto Alegre; 2007. p. 49-67.
- 27 – RULE, A. D. *et al.* Using serum creatinine to estimate lomerular filtration rate: accuracy in good health and in chronic kidney disease. **Ann Intern Med.** 2004 Dec 21; 141(12):929-37.

- 28 – JOHNSON, A. M. Aminoácidos e proteínas. *In*: Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE. Fundamentos de Química Clínica. Rio de Janeiro. **Elsevier**; 2008. p. 295-325.
- 29 – ZANELLA, M.T. Microalbuminúria: fator de risco cardiovascular e renal subestimado na prática clínica. **Arq Bras Endocrinol Metab**, São Paulo, v. 50, n. 2, pág. 313-321, abril de 2006.
- 30 – PINTO, P. S. *et al.* Inadequabilidade da creatinina sérica na identificação precoce da disfunção renal. **J Bras Nefrol.** 2004;26:196-201.
- 31 – JAFFE, M. Z. Methods determining creatinine. **Physiol Chem.** 1886; 10: 39-40.
- 32 – ROSS, J. W. *et al.* The accuracy of laboratory measurements in clinical chemistry: a study of 11 routine chemistry analytes in the College of American Pathologists Chemistry Survey with fresh frozen serum, definitive methods, and reference methods. **Arch Pathol Lab Med.** 1998 Jul; 122(7):587-608.
- 33 – BOWERS, L. D. Kinetic serum creatinine assays. The role of various factors in determining specificity. **Clin Chem.** 1980 Apr; 26(5): 551-4.
- 34 – DELANAYE, P. *et al.* Calibration and precision of serum creatinine and plasma cystatin C measurement: impact on the estimation of glomerular filtration rate. **J Nephrol.** 2014; 27(5):467-75.
- 35 – CIRILLO, M. Evaluation of glomerular filtration rate and of albuminuria/proteinuria. **J Nephrol.** 2010 Mar-Apr; 23(2):125-32.
- 36 - KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. **Official Journal of the International Society of Nephrology.** Kidney Int (Suppl). 2013; p. 1-150.
- 37 – COCKCROFT, D. W., GAULT, M. H. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. **Nephron.** 1976; 16(1):31-41.
- 38 - HERGET-ROSENTHAL, S. *et al.* Prognostic value of tubular proteinuria and enzymuria in nonoliguric acute tubular necrosis. **Clin Chem.** 2004 Mar;50(3):552-8. doi: 10.1373/clinchem.2003.027763. Epub 2004 Jan 6. PMID: 14709451.
- 39 - HISAMICHI, M. *et al.* Increase in urinary markers during the acute phase reflects the degree of chronic tubulointerstitial injury after ischemia reperfusion renal injury. **Biomarkers.** 2017 Feb;22(1):5-13.
- 40 – POGGIO, E. D. *et al.* Performance of the modification of diet in renal disease and Cockcroft-Gault equations in the estimation of GRF in health and in chronic kidney disease. **J Am Soc Nephrol.** 2005 Feb; 16(2):459-66.
- 41 – MACISAAC, R. J., PREMARATNE, E., JERUMS, G. Estimating glomerular filtration rate in diabetes using serum cystatin C. **Clin Biochem Rev.** 2011 May;32(2):61-7.

42 – PARRA, F. C. *et al.* Color and genomic ancestry in Brazilians. **Proc Natl Acad Sci U S A.** 2003 Jan 7; 100(1):177- 82.

43 - LEVEY, A. S. *et al.* CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. **Ann Intern Med.** 2009 May 5;150(9):604-12. doi: 10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006. Erratum in: *Ann Intern Med.* 2011 Sep 20;155(6):408. PMID: 19414839; PMCID: PMC2763564.

44 - INKER, L. A. *et al.* CKD-EPI Investigators. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. **N Engl J Med.** 2012 Jul 5;367(1):20-9. doi: 10.1056/NEJMoa1114248. Erratum in: *N Engl J Med.* 2012 Aug 16;367(7):681. Erratum in: *N Engl J Med.* 2012 Nov 22;367(21):2060. PMID: 22762315; PMCID: PMC4398023.

45 – KIRSZTAJN, G. M. Avaliação de Função Renal. **J Bras Nefrol.** 2009;31: 14-20.

46 – WOOLFSON, R. G., NEILD, G. H. The true clinical significance of renography in nephrourology. **Eur J Nucl Med.** 1997 May; 24(5):557-70.

47 – DHARNIDHARKA, V. R., KWON, C., STEVENS, G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. **Am J Kidney Dis.** 2002 Aug; 40(2):221-6.

48 – LETTGEN, B., WOHLMUTH, A. Validity of G1-cells in the differentiation between glomerular and nonglomerular haematuria in children. **Pediatr Nephrol.** 1995 Aug; 9(4):435-7.

49 – MISHRA, J. *et al.* Amelioration of ischemic acute renal injury by neutrophil gelatinase-associated lipocalin. **J Am Soc Nephrol.** 2004 Dec;15(12):3073-82. doi: 10.1097/01.ASN.0000145013.44578.45. PMID: 15579510.

50 – Monitorização Terapêutica de Medicamentos. Programa de Suporte ao Cuidado Farmacêutico na Atenção à Saúde. **Concelho Federal de Farmácia.** 2020. Disponível em <https://www.cff.org.br/userfiles/MONITORIZACAO%20-%20VERSAO%20PARA%20CONSULTA%20PUBLICA.pdf>. Acesso em 06/04/2021.

51 – WILLIAMS, M. E., GARG, R. Glycemic management in ESRD and earlier stages of CKD. **Am J Kidney Dis.** 2014 Feb;63(2 Suppl 2):S22-38. doi: 10.1053/j.ajkd.2013.10.049. PMID: 24461727.

52 – ZELNIKER, T. A., BRAUNWALD. E. Cardiac and Renal Effects of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors in Diabetes. **Journal of the American College of Cardiology** Jul 2018, 25111; DOI: 10.1016/j.jacc.2018.06.040

53 – NAUCK, M. A. Update on developments with SGLT2 inhibitors in the management of type 2 diabetes. **Drug Des Devel Ther.** 2014 Sep 11;8:1335-80. doi: 10.2147/DDDT.S50773. PMID: 25246775; PMCID: PMC4166348.

54 – SCHEEN, A. J. Pharmacodynamics, efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter type 2 (SGLT2) inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. **Drugs**. 2015 Jan;75(1):33-59. doi: 10.1007/s40265-014-0337-y. PMID: 25488697.

55 – INVOKANA® (canagliflozina). Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda. Comprimidos revestidos 100 mg e 300 mg. Bula Profissional. **ANVISA**. Disponível em <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351427576201280/>. Acesso em 06/01/2021

56 - SCHEEN, A. J. Canagliflozine (Invokana®): inhibiteur des cotransporteurs rénaux SGLT2 pour traiter le diabète de type 2 [Canagliflozin (Invokana®): kidney SGLT2 cotransporter inhibitor for treating type 2 diabetes]. **Rev Med Liege**. 2014 Dec;69(12):692-9. French. PMID: 25796788

57 - SCHEEN, A. J. Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Clinical Use of SGLT2 Inhibitors in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Kidney Disease. **Clin Pharmacokinet**. 2015 Jul;54(7):691-708. doi: 10.1007/s40262-015-0264-4. PMID: 25805666.

58 – YALE, J. F. *et al*. Eficácia e segurança da canagliflozina em indivíduos com diabetes tipo 2 e doença renal crônica. **Diabetes Obes Metab**. Maio de 2013; 15 (5): 463-73. doi: 10.1111 / dom.12090. Epub 2013, 28 de março. PMID: 23464594; PMCID: PMC3654568.

59 – PLOSKER, G. L. Canagliflozin: a review of its use in patients with type 2 diabetes mellitus. **Drugs**. 2014 May;74(7):807-24. doi: 10.1007/s40265-014-0225-5. PMID: 24831734.

60 – NEAL, B. *et al*. CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. **N Engl J Med**. 2017 Aug 17;377(7):644-657. doi: 10.1056/NEJMoa1611925. Epub 2017 Jun 12. PMID: 28605608.

61 – PERKOVIC, V. *et al*. CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. **N Engl J Med**. 2019 Jun 13;380(24):2295-2306. doi: 10.1056/NEJMoa1811744. Epub 2019 Apr 14. PMID: 30990260.

62 - GRILLO, M. L., **Estudo da ação estimulatória de andrógenos sobre o transportador de cálcio e a secreção de insulina em célula β de pâncreas de rato**. Departamento de fisiologia do instituto de Ciências Básicas da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2011.

63 - QUEIROZ, J. F., **Secreção e sensibilidade periférica à insulina e hormônios contra-regulatórios do morcego hematófago *Desmodus rotundus***. Universidade de Brasília, departamento de Ciências Médicas, 2008.

64 – ARAUJO, L. M. B., BRITTO, M. M. S., PORTO DA CRUZ, T. R. Tratamento do diabetes mellitus do tipo 2: novas opções. **Arq Bras Endocrinol Metab**, São Paulo. v. 44, n. 6, p. 509-518, 2000.

65 – LOPES, V.P. *et al.* Farmacologia do diabetes mellitus tipo 2: antidiabéticos orais, insulina e inovações terapêuticas. **Revista Eletrônica de farmácia**, REF – ISSN 1808-0804 Vol. IX (3), 69 - 90, 2012.

66 – HARROWER, A. D. Pharmacokinetics of oral antihyperglycaemic agents in patients with renal insufficiency. **Clin Pharmacokinet**. 1996 Aug;31(2):111-9. doi: 10.2165/00003088-199631020-00003. PMID: 8853933.

67 -DAONIL® (glibenclamida), Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda., comprimido 5 mg. Bula profissional. **ANVISA**. Disponível em <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/2599201189569>>. Acesso em 19/01/2021

68 – AKHTER, M. S., UPPAL, P. Toxicity of Metformin and Hypoglycemic Therapies. **Adv Chronic Kidney Dis**. Janeiro de 2020; 27 (1): 18-30.

69 - **National Kidney Foun**. Sobre Insuficiência Renal Crônica: Guia para Pacientes e Familiares, New York, NY. Disponível em https://www.kidney.org/sites/default/files/docs/11-50-1201_kai_patbro_aboutckd_pharmanet_portuguese_nov08.pdf. Acesso em 19/01/2021.

70 – TSCHIEDEL, B., **A História do Diabetes, Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia** – SBEM, Rio de Janeiro. Jul. de 2014. Disponível em <https://www.endocrino.org.br/historia-do-diabetes/>. Acesso em 20/01/2021.

71 - van DALEM, J. *et al.* Risk of hypoglycaemia in users of sulphonylureas compared with metformin in relation to renal function and sulphonylurea metabolite group: population based cohort study. **BMJ**. 2016 Jul 13;354:i3625.

72 – SCHLOOT, N. C., *et al.* Risk of severe hypoglycemia in sulfonylurea-treated patients from diabetes centers in Germany/Austria: How big is the problem? Which patients are at risk? **Diabetes Metab Res Rev**. 2016 Mar;32(3):316-24. doi: 10.1002/dmrr.2722. Epub 2015 Nov 20. PMID: 26409039.

73 – HOLSTEIN, A., PLASCHKE, A., HAMMER, C., EGBERTS, E. H. Characteristics and time course of severe glibenpiride- versus glibenclamide-induced hypoglycaemia. **Eur J Clin Pharmacol**. 2003 Jun;59(2):91-7. doi: 10.1007/s00228-003-0592-4. Epub 2003 Apr 16. PMID: 12698302.

74 – HUNG, A. M. *et al.* Risk of Hypoglycemia Following Hospital Discharge in Patients With Diabetes and Acute Kidney Injury. **Diabetes Care**. Março de 2018; 41 (3): 503-512.

75 – HARTMANN, B., CZOCK, D., KELLER, F. Drug therapy in patients with chronic renal failure. **Dtsch Arztebl Int**. 2010 Sep;107(37):647-55; quiz 655-6. doi: 10.3238/arztebl.2010.0647. Epub 2010 Sep 17. PMID: 20959896; PMCID: PMC2956196.

76 – Diamicon® MR, Comprimidos de liberação prolongada 30mg, Laboratórios Servier do Brasil LTDA. Bula Profissional. **ANVISA**. Disponível em <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/2599201174973>>. Acesso em 19/01/2021

77 – IGLESIAS, P., HERAS, M., DÍEZ, J. J. Diabetes mellitus and kidney disease in the elderly. **Nefrologia**. 2014 May 21;34(3):285-92. English, Spanish. doi: 10.3265/Nefrologia.pre2014.Feb.12319. Epub 2014 Apr 10. PMID: 24798557.

78 – LEE, Y. H. *et al.* Comparing kidney outcomes in type 2 diabetes treated with different sulphonylureas in real-life clinical practice. **Diabetes Metab**. 2015 Jun;41(3):208-15. doi: 10.1016/j.diabet.2015.01.004. Epub 2015 Feb 14. PMID: 25687901.

79 – SCHERNTHANER, G. *et al.* GUIDE study: double-blind comparison of once-daily gliclazide MR and glimepiride in type 2 diabetic patients. **Eur J Clin Invest**. 2004 Aug;34(8):535-42. doi: 10.1111/j.1365-2362.2004.01381.x. PMID: 15305887.

80 - Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO), KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease. **Am J Kidney Dis** 2007;49:S12–54.

81 – TOKARZ, V.L., MACDONALD, P. E., KLIP, A. The cell biology of systemic insulin function. **J Cell Biol**. 2018 Jul 2;217(7):2273-2289. doi: 10.1083/jcb.201802095. Epub 2018 Apr 5. PMID: 29622564; PMCID: PMC6028526.

82 – IGLESIAS, P., DÍEZ, J. J. Insulin therapy in renal disease. **Diabetes Obes Metab**. 2008 Sep;10(10):811-23. doi: 10.1111/j.1463-1326.2007.00802.x. Epub 2008 Feb 1. PMID: 18248491.

83 – GIANCHANDANI, R. Y. *et al.* Pathophysiology And Management Of Hypoglycemia in End-Stage Renal Disease Patients: A Review. **Endocr Pract**. 2017 Mar;23(3):353-362. doi: 10.4158/EP161471.RA. Epub 2016 Dec 14. PMID: 27967230.

84 – LUBOWSKY, N. D., SIEGEL, R., PITTAS, A. G. Management of glycemia in patients with diabetes mellitus and CKD. **Am J Kidney Dis**. 2007 Nov;50(5):865-79. doi: 10.1053/j.ajkd.2007.08.012. PMID: 17954300.

85 – RABKIN, R., RYAN, M. P., DUCKWORTH, W. C. The renal metabolism of insulin. **Diabetologia**. 1984 Sep;27(3):351-7. doi: 10.1007/BF00304849. PMID: 6389240.

86 – MAK, R. H. Impact of end-stage renal disease and dialysis on glycemic control. **Semin Dial**. 2000 Jan-Feb;13(1):4-8. doi: 10.1046/j.1525-139x.2000.00007.x. PMID: 10740665.

87 - AMICO, J. A., KLEIN, I. Diabetic Management in Patients with Renal Failure. **Diabetes Care** 1981 May; 4(3): 430-434.

88 – ROUSSEL, R. *et al.* Overview of Data Concerning the Safe Use of Antihyperglycemic Medications in Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Kidney

Disease. **Adv Ther.** 2015 Nov;32(11):1029-64. doi: 10.1007/s12325-015-0261-x. Epub 2015 Nov 18. PMID: 26581749.

89 – Insulina. **Sociedade Brasileira de Diabetes.** Disponível em <https://www.diabetes.org.br/publico/diabetes/insulina> . Acesso em 22/03/2021

90 – LALAU, J. D., ARNOUTS, P., SHARIF, A., DE BROE, M. E. Metformin and other antidiabetic agents in renal failure patients. **Kidney Int.** 2015 Feb;87(2):308-22. doi: 10.1038/ki.2014.19. Epub 2014 Mar 5. PMID: 24599253.

91 – NASRI, H., RAFIEIAN-KOPAEI, M. Diabetes mellitus e insuficiência renal: Prevenção e gestão. **J Res Med Sci.** Novembro de 2015; 20 (11): 1112-20. doi: 10.4103 / 1735-1995.172845. PMID: 26941817; PMCID: PMC4755100.

92 - CAVANAUGH, K. L, Diabetes Management Issues for Patients With Chronic Kidney Disease. **Clin Diabetes** 2007;25(3):90–97. doi.org/10.2337/diaclin.25.3.90

93 – KULOZIK, F., HASSLACHER, C. Insulin requirements in patients with diabetes and declining kidney function: differences between insulin analogues and human insulin? **Ther Adv Endocrinol Metab.** 2013 Aug;4(4):113-21. doi: 10.1177/2042018813501188. PMID: 23997930; PMCID: PMC3755527.

94 – HASSLACHER, C., VOGT, C., RAUPP, D., DREYHAUPT, J. Insulinbedarf bei Typ-1-Diabetikern mit nachlassender Nierenfunktion: Human-Insulin versus Analog-Insulin [Insulin requirement in patients with type 1 diabetes with reduced renal function: human insulin versus analogue insulin]. **Dtsch Med Wochenschr.** 2007 Nov;132(47):2500-4. German. doi: 10.1055/s-2007-993090. PMID: 18027324.

95 – BIESENBACH, G. *et al.* Decreased insulin requirement in relation to GFR in nephropathic Type 1 and insulin-treated Type 2 diabetic patients. **Diabet Med.** 2003 Aug;20(8):642-5. doi: 10.1046/j.1464-5491.2003.01025.x. PMID: 12873291.

96 – LITWAK, L. E. *et al.* Insulinoterapia en situaciones especiales [Insulin therapy in special conditions]. **Medicina (Buenos Aires).** 2017;77(5):410-421. Spanish. PMID: 29044018.

97 – MATHIOUDAKIS, N., EVERETT, E., GOLDEN, S. H. Prevention And Management Of Insulin-Associated Hypoglycemia In Hospitalized Patients. **Endocr Pract.** 2016 Aug;22(8):959-69. doi: 10.4158/EP151119.OR. Epub 2016 Apr 4. PMID: 27042740; PMCID: PMC5996396.

98 – RAJPUT, R. *et al.* Consensus statement on insulin therapy in chronic kidney disease. **Diabetes Res Clin Pract.** 2017 May;127:10-20. doi: 10.1016/j.diabres.2017.02.032. Epub 2017 Feb 27. PMID: 28315574.

99 –OULAHIANE, A. *et al.* Gestion du diabète en cas d'insuffisance rénale chronique [Diabetes management issues for patients with chronic kidney disease]. **Nephrol Ther.** 2012 Jun;8(3):135-40. French. doi: 10.1016/j.nephro.2011.07.410. Epub 2011 Oct 20. PMID: 22015216.

100 – BOJUNGA, J., MONDORF, A. Therapie des Diabetes mellitus bei chronischer Nierenerkrankung [Therapy of diabetes mellitus in patients with chronic kidney disease]. **Dtsch Med Wochenschr.** 2019 Aug;144(15):1044-1050. German. doi: 10.1055/a-0654-0783. Epub 2019 Jul 26. PMID: 31350746.

101 – REILLY, J. B., BERNS, J. S. Selection and dosing of medications for management of diabetes in patients with advanced kidney disease. **Semin Dial.** 2010 Mar-Apr;23(2):163-8. doi: 10.1111/j.1525-139X.2010.00703.x. Epub 2010 Feb 22. PMID: 20210915.

102 - Insulina. **Sociedade Brasileira de Diabetes.** Disponível em <https://www.diabetes.org.br/publico/diabetes/insulina> com acesso em 20/03/2021.

103 – Novolin® N, frasco-ampola 10 mL, suspensão injetável 100 UI/ML. **ANVISA.** Disponível em <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/2500100701789/> acesso em 20/03/2021.

104 - Humalog®, Eli Lilly do Brasil Ltda. Solução injetável, 100 UI/mL. **ANVISA.** Disponível em <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/250000195839535/> acesso em 20/03/2021

105 – LINNEBJERG, H. *et al.* Pharmacokinetics of the Long-Acting Basal Insulin LY2605541 in Subjects With Varying Degrees of Renal Function. **Clin Pharmacol Drug Dev.** 2016 May;5(3):216-24. doi: 10.1002/cpdd.252. Epub 2016 Apr 4. PMID: 27163501; PMCID: PMC5071690.

106 – AISENPREIS, U. *et al.* Pharmacokinetics and pharmacodynamics of insulin Lispro compared with regular insulin in haemodialysis patients with diabetes mellitus. **Nephrol Dial Transplant.** 1999;14 Suppl 4:5-6. doi: 10.1093/ndt/14.suppl_4.5. PMID: 10463187.

107 - LANTUS® (insulina glargina) Sanofi Medley Farmacêutica Ltda. Solução injetável 100 U/mL. **ANVISA.** Disponível em <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351190462201979/> acesso em 21/03/2021.

108 – LAKHANI, O. J. *et al.* Correlation between Basal Insulin Glargine Dose Required in Achieving Target Fasting Blood Glucose and Various Clinical and Laboratory Parameters in Hospitalized Noncritical Patients. **Indian J Endocrinol Metab.** 2018 Jul-Aug;22(4):469-472. doi: 10.4103/ijem.IJEM_297_17. PMID: 30148091; PMCID: PMC6085955

109- BETÔNICO, C. C. *et al.* Insulin Glargine U100 Improved Glycemic Control and Reduced Nocturnal Hypoglycemia in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Kidney Disease Stages 3 and 4. **Clin Ther.** 2019 Oct;41(10):2008-2020.e3. doi: 10.1016/j.clinthera.2019.07.011. Epub 2019 Aug 2. PMID: 31383366.

110 – AFSAR, B. The comparison of 24-hour urinary sodium, albumin, and protein excretion in chronic kidney disease patients with type 2 diabetes mellitus using insulin

detemir or insulin glargine. **Clin Drug Investig**. 2013 Oct;33(10):773-8. doi: 10.1007/s40261-013-0118-5. PMID: 23943142.

111 – CHANG, Y. H. *et al*. Renal function preservation with pioglitazone or with basal insulin as an add-on therapy for patients with type 2 diabetes mellitus. **Acta Diabetol**. 2017 Jun;54(6):561-568. doi: 10.1007/s00592-017-0983-0. Epub 2017 Mar 22. PMID: 28331986.

112 – SAVU, O. *et al*. The impact of basal insulin analogues on glucose variability in patients with type 2 diabetes undergoing renal replacement therapy for end-stage renal disease. **Int Urol Nephrol**. 2016 Feb;48(2):265-70. doi: 10.1007/s11255-015-1175-x. Epub 2016 Jan 2. PMID: 26725077.

113 – BALDWIN, D. *et al*. A randomized trial of two weight-based doses of insulin glargine and glulisine in hospitalized subjects with type 2 diabetes and renal insufficiency. **Diabetes Care**. 2012 Oct;35(10):1970-4. doi: 10.2337/dc12-0578. Epub 2012 Jun 14. PMID: 22699288; PMCID: PMC3447835

114 – TUTTLE, K. R. *et al*. Dulaglutide versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes and moderate-to-severe chronic kidney disease (AWARD-7): a multicentre, open-label, randomised trial. **Lancet Diabetes Endocrinol**. 2018 Aug;6(8):605-617. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30104-9. Epub 2018 Jun 14. PMID: 29910024.

115 – HE, Y. L. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of vildagliptin. **Clin Pharmacokinet**. 2012 Mar 1;51(3):147-62. doi: 10.2165/11598080-000000000-00000. PMID: 22339447.

116 – RUSSO, E., PENNO, G., DEL PRATO, S. Managing diabetic patients with moderate or severe renal impairment using DPP-4 inhibitors: focus on vildagliptin. **Diabetes Metab Syndr Obes**. 2013 Apr 24;6:161-70. doi: 10.2147/DMSO.S28951. PMID: 23650450; PMCID: PMC3639752.

117 – AHRÉN, B. *et al*. Mechanisms of action of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor vildagliptin in humans. **Diabetes Obes Metab**. 2011 Sep;13(9):775-83. doi: 10.1111/j.1463-1326.2011.01414.x. PMID: 21507182.

118 - Galvus® (vildagliptina), Novartis Biociências AS, comprimidos 50mg, bula profissional. **ANVISA**. Disponível em <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351140327200668/>> acesso em 17/02/2021

119 – KOTHNY, W. *et al*. Comparison of vildagliptin and sitagliptin in patients with type 2 diabetes and severe renal impairment: a randomised clinical trial. **Diabetologia**. 2015 Sep;58(9):2020-6. doi: 10.1007/s00125-015-3655-z. Epub 2015 Jun 12. PMID: 26067186; PMCID: PMC4526592.

120 – LUKASHEVICH, V. *et al*. Safety and efficacy of vildagliptin versus placebo in patients with type 2 diabetes and moderate or severe renal impairment: a prospective 24-week randomized placebo-controlled trial. **Diabetes Obes Metab**. 2011 Oct;13(10):947-54. doi: 10.1111/j.1463-1326.2011.01467.x. PMID: 21733061.

121 – KOTHNY, W. *et al.* One-year safety, tolerability and efficacy of vildagliptin in patients with type 2 diabetes and moderate or severe renal impairment. **Diabetes Obes Metab.** 2012 Nov;14(11):1032-9. doi: 10.1111/j.1463-1326.2012.01634.x. Epub 2012 Jul 8. PMID: 22690943.

122 – LUKASHEVICH, V. *et al.* Efficacy of vildagliptin in combination with insulin in patients with type 2 diabetes and severe renal impairment. **Vasc Health Risk Manag.** 2013;9:21-8. doi: 10.2147/VHRM.S39300. Epub 2013 Jan 23. PMID: 23378769; PMCID: PMC3559080.

123 – STRAIN, W. D. *et al.* Individualised treatment targets for elderly patients with type 2 diabetes using vildagliptin add-on or lone therapy (INTERVAL): a 24 week, randomised, double-blind, placebo-controlled study. **Lancet.** 2013 Aug 3;382(9890):409-416. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60995-2. Epub 2013 May 23. PMID: 23706759.

124 – TREVISAN, R. The Role of Vildagliptin in the Therapy of Type 2 Diabetic Patients with Renal Dysfunction. **Diabetes Ther.** 2017 Dec;8(6):1215-1226. doi: 10.1007/s13300-017-0302-3. Epub 2017 Oct 5. PMID: 28983844; PMCID: PMC5688978.

125 – PENNO, G., GAROFOLO, M., DEL PRATO, S. Dipeptidyl peptidase-4 inhibition in chronic kidney disease and potential for protection against diabetes-related renal injury. **Nutr Metab Cardiovasc Dis.** 2016 May;26(5):361-73. doi: 10.1016/j.numecd.2016.01.001. Epub 2016 Jan 13. PMID: 27105869.

126 – AVOGARO, A. *et al.* Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors can minimize the hypoglycaemic burden and enhance safety in elderly people with diabetes. **Diabetes Obes Metab.** 2015 Feb;17(2):107-15. doi: 10.1111/dom.12319. Epub 2014 Jun 25. PMID: 24867662.

127 - BRITO, C. *et al.* Mecanismo de ação das incretinas e o potencial terapêutico de moléculas relacionadas no tratamento do diabetes mellitus tipo 2. **NOVA: Revista Científica** 2014.

128 – SMITS, M. M. *et al.* Cardiovascular, renal and gastrointestinal effects of incretin-based therapies: an acute and 12-week randomised, double-blind, placebo-controlled, mechanistic intervention trial in type 2 diabetes. **BMJ Open.** 2015 Nov 19;5(11):e009579. doi: 10.1136/bmjopen-2015-009579. PMID: 26586327; PMCID: PMC4654309.

129 – IDORN, T. *et al.* Safety and Efficacy of Liraglutide in Patients With Type 2 Diabetes and End-Stage Renal Disease: An Investigator-Initiated, Placebo-Controlled, Double-Blind, Parallel-Group, Randomized Trial. **Diabetes Care.** 2016 Feb;39(2):206-13. doi: 10.2337/dc15-1025. Epub 2015 Aug 17. PMID: 26283739.

130 – Victoza®, NOVO NORDISK FARM. DO BRASIL LTDA., sistema de aplicação 3 ML. Solução injetável de liraglutida 6mg/mL. Bula profissional. **ANVISA.** Disponível

em <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351765063200844/> . Acesso em 11/02/2021.

131 – JACOBSEN, L. V. *et al.* Liraglutide in Type 2 Diabetes Mellitus: Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. **Clin Pharmacokinet.** 2016 Jun;55(6):657-72. doi: 10.1007/s40262-015-0343-6. PMID: 26597252; PMCID: PMC4875959

132 - MALM-ERJEFÄLT, M. *et al.* Metabolism and excretion of the once-daily human glucagon-like peptide-1 analog liraglutide in healthy male subjects and its in vitro degradation by dipeptidyl peptidase IV and neutral endopeptidase. **Drug Metab Dispos.** 2010 Nov;38(11):1944-53. doi: 10.1124/dmd.110.034066. Epub 2010 Aug 13. PMID: 20709939.

133 – ZOBEL, E. H. *et al.* Pleiotropic effects of liraglutide in patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment: Individual effects of treatment. **Diabetes Obes Metab.** 2019 May;21(5):1261-1265. doi: 10.1111/dom.13638. Epub 2019 Feb 22. PMID: 30663196; PMCID: PMC6593738

134 – DAVIES, M. J. *et al.* Efficacy and Safety of Liraglutide Versus Placebo as Add-on to Glucose-Lowering Therapy in Patients With Type 2 Diabetes and Moderate Renal Impairment (LIRA-RENAL): A Randomized Clinical Trial. **Diabetes Care.** 2016 Feb;39(2):222-30. doi: 10.2337/dc14-2883. Epub 2015 Dec 17. PMID: 26681713.

135 – FILIPPATOS, T. D., ELISAF, M. S. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on renal function. **World J Diabetes.** 2013 Oct 15;4(5):190-201. doi: 10.4239/wjd.v4.i5.190. PMID: 24147203; PMCID: PMC3797884.

136 – MANN, J. F. E. *et al.* LEADER Steering Committee and Investigators. Liraglutide and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes. **N Engl J Med.** 2017 Aug 31;377(9):839-848. doi: 10.1056/NEJMoa1616011. PMID: 28854085.

137 – MOSENZON, O. *et al.* LEADER Trial Investigators. Cardiovascular and renal outcomes by baseline albuminuria status and renal function: Results from the LEADER randomized trial. **Diabetes Obes Metab.** 2020 Nov;22(11):2077-2088. doi: 10.1111/dom.14126. Epub 2020 Aug 7. PMID: 32618386; PMCID: PMC7689857.

138 - BAILEY, C. J. Metformin: panorama histórico. **Diabetologia** 60, 1566–1576 (2017).

139 - SANCHEZ-RANGEL, E., INZUCCHI, S. E. Metformina: uso clínico em diabetes tipo 2. **Diabetologia** 60, 1586–1593 (2017).

140 – GLIFAGE®, cloridrato de metformina, comprimidos revestidos, 500mg/850mg/1g. Merck S/A. Bula para o profissional de saúde. **ANVISA.** Disponível em <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/250000121599352/>. Acesso em 12/01/2021.

141 - GLIFAGE® XR, cloridrato de metformina, comprimidos de liberação prolongada, 500mg/750mg/850mg/1g. Merck S/A. Bula para o profissional de saúde. **ANVISA.**

Disponível em <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351284809200629/>
Acesso em 12/01/2021

142 – MARCUM, Z. A. *et al.* Mortality Associated with Metformin Versus Sulfonylurea Initiation: A Cohort Study of Veterans with Diabetes and Chronic Kidney Disease. **J Gen Intern Med.** 2018 Feb;33(2):155-165. doi: 10.1007/s11606-017-4219-3. Epub 2017 Nov 27. PMID: 29181788; PMCID: PMC5789109.

143 – EKSTRÖM, N. *et al.* Effectiveness and safety of metformin in 51 675 patients with type 2 diabetes and different levels of renal function: a cohort study from the Swedish National Diabetes Register. **BMJ Open.** 2012 Jul 13;2(4):e001076. doi: 10.1136/bmjopen-2012-001076. PMID: 22798258; PMCID: PMC3400073.

144 – MAGALHÃES, A. R., FERREIRA, A. V., MENDES, J. D. Uso da metformina ajustada à função renal – Uma revisão baseada na evidência. **Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo.** 2015;10 (2): 182-185.

145 – RACHMANI, R. *et al.* Metformin in patients with type 2 diabetes mellitus: reconsideration of traditional contraindications. **Eur J Intern Med.** 2002 Oct;13(7):428. doi: 10.1016/s0953-6205(02)00131-0. PMID: 12384131.

146 – INZUCCHI, S. E. *et al.* Metformin in patients with type 2 diabetes and kidney disease: a systematic review. **JAMA.** 2014 Dec 24-31;312(24):2668-75. doi: 10.1001/jama.2014.15298. PMID: 25536258; PMCID: PMC4427053. 13/01/2021 10:40

147 – LAZARUS, B. *et al.* Association of Metformin Use With Risk of Lactic Acidosis Across the Range of Kidney Function: A Community-Based Cohort Study. **JAMA Intern Med.** 2018 Jul 1;178(7):903-910. doi: 10.1001/jamainternmed.2018.0292. PMID: 29868840; PMCID: PMC6145716.

148 – EPPENGA, W. L. *et al.* Risco de acidose láctica ou concentrações elevadas de lactato em usuários de metformina com insuficiência renal: um estudo de coorte de base populacional. **Diabetes Care.** Agosto de 2014; 37 (8): 2218-24. doi: 10.2337 / dc13-3023. Epub 2014, 19 de maio. PMID: 24842984. 13/01/2021 15:30

149 - Guideline development group. Clinical Practice Guideline on management of patients with diabetes and chronic kidney disease stage 3b or higher (eGFR <45 mL/min). **Nephrol Dial Transplant.** 2015 May;30 Suppl 2:ii1-142. doi: 10.1093/ndt/gfv100. PMID: 25940656.

150 - YKI-JÄRVINEN, H. Thiazolidinediones. **N Engl J Med.** 2004 Sep 9;351(11):1106-18. doi: 10.1056/NEJMra041001. PMID: 15356308.

151 - TAVARES, V., HIRATA, M. H., HIRATA, R. D. C. Receptor ativado por proliferadores de peroxissoma gama (Ppargama): estudo molecular na homeostase da glicose, metabolismo de lipídeos e abordagem terapêutica. **Arq Bras Endocrinol Metab,** São Paulo , v. 51, n. 4, p. 526-533, June 2007.

152 – IGLESIAS, P., DÍEZ, J. J. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonists in renal disease. **Eur J Endocrinol**. 2006 May;154(5):613-21. doi: 10.1530/eje.1.02134. PMID: 16645006.

153 – Avandia® (rosiglitazona): cancelamento do registro devido ao risco cardiovascular do medicamento 29/09/10. **ANVISA** – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Disponível em http://antigo.anvisa.gov.br/informacoes-tecnicas13?p_p_id=101_INSTANCE_WvKKx2fhdjM2&p_p_col_id=column-2&p_p_col_pos=1&p_p_col_count=2&_101_INSTANCE_WvKKx2fhdjM2_groupId=33868&_101_INSTANCE_WvKKx2fhdjM2_urlTitle=alerta-snvs-anvisa-nuvig-gfarm-n-04-de-29-de-setembro-de-2010&_101_INSTANCE_WvKKx2fhdjM2_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_INSTANCE_WvKKx2fhdjM2_assetEntryId=400778&_101_INSTANCE_WvKKx2fhdjM2_type=content. Acesso em 02/03/2021.

154 - Actos® (cloridrato de pioglitazona), Abbott Laboratórios do Brasil Ltda., comprimidos 15 mg, 30 mg e 45 mg. Bula do profissional. **ANVISA**. Disponível em <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/250000459389920/>. Acesso em 02/03/2021.

155 – BUDDE, K. *et al.* A farmacocinética da pioglitazona em pacientes com função renal prejudicada. **Br J Clin Pharmacol**. Abril de 2003; 55 (4): 368-74. doi: 10.1046 / j.1365-2125.2003.01785.x. PMID: 12680885; PMCID: PMC1884238.

156 – SCHNEIDER, C. A. *et al.* Effect of pioglitazone on cardiovascular outcome in diabetes and chronic kidney disease. **J Am Soc Nephrol**. 2008 Jan;19(1):182-7. doi: 10.1681/ASN.2007060678. Epub 2007 Dec 5. Erratum in: J Am Soc Nephrol. 2016 Sep;27(9):2918. PMID: 18057215; PMCID: PMC2391042.

157 – BOLIGNANO, D., ZOCCALI, C. Glitazones in chronic kidney disease: potential and concerns. **Nutr Metab Cardiovasc Dis**. 2012 Mar;22(3):167-75. doi: 10.1016/j.numecd.2011.11.005. Epub 2012 Feb 23. Erratum in: Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2013 Jan;23(1):75. PMID: 22364889.

158 – SATIRAPOJ, B., WATANAKIJTHAVONKUL, K., SUPASYNDH, O. Safety and efficacy of low dose pioglitazone compared with standard dose pioglitazone in type 2 diabetes with chronic kidney disease: A randomized controlled trial. **PLoS One**. 2018 Oct 31;13(10):e0206722. doi: 10.1371/journal.pone.0206722. PMID: 30379936; PMCID: PMC6209355.

159 – WANG, W. *et al.* Efficacy and safety of thiazolidinediones in diabetes patients with renal impairment: a systematic review and meta-analysis. **Sci Rep**. 2017 May 11;7(1):1717. doi: 10.1038/s41598-017-01965-0. PMID: 28496176; PMCID: PMC5431943.

160 – TAN, M. L. *et al.* Use of Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling to Evaluate the Effect of Chronic Kidney Disease on the Disposition of Hepatic CYP2C8 and OATP1B Drug Substrates. **Clin Pharmacol Ther**. 2019 Mar;105(3):719-729. doi: 10.1002/cpt.1205. Epub 2018 Oct 26. PMID: 30074626.

161 – GARG, R., WILLIAMS, M. E. Diabetes management in the kidney patient. **Med Clin North Am.** 2013 Jan;97(1):135-56. doi: 10.1016/j.mcna.2012.11.001. PMID: 23290735.

162 – STARLIX, nateglinida. Novartis, bula para o profissional da saúde. **ANVISA.** Disponível em <https://static-webv8.jet.com.br/drogaosuper/Bulas/7896261005129.pdf> Acesso em 12/02/202.

163 – Repaglinida, GERMED FARMACEUTICA LTDA, comprimido 2mg. **ANVISA.** Disponível em <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351390856200872/>. Acesso em 16/02/2021

164 – ZANCHI, A., LEHMANN, R., PHILIPPE, J. Antidiabetic drugs and kidney disease--recommendations of the Swiss Society for Endocrinology and Diabetology. **Swiss Med Wkly.** 2012 Sep 13;142:w13629. doi: 10.4414/smw.2012.13629. PMID: 22987488.

165 – SNYDER, R. W., BERNS, J. S. Use of insulin and oral hypoglycemic medications in patients with diabetes mellitus and advanced kidney disease. **Semin Dial.** 2004 Sep-Oct;17(5):365-70. doi: 10.1111/j.0894-0959.2004.17346.x. PMID: 15461745.

166 – HASSLACHER, C. Multinational Repaglinide Renal Study Group. Safety and efficacy of repaglinide in type 2 diabetic patients with and without impaired renal function. **Diabetes Care.** 2003 Mar;26(3):886-91. doi: 10.2337/diacare.26.3.886. PMID: 12610054.

167 – MARBURY, T. C. *et al.* Pharmacokinetics of repaglinide in subjects with renal impairment. **Clin Pharmacol Ther.** 2000 Jan;67(1):7-15. doi: 10.1067/mcp.2000.103973. PMID: 10668848.

168 – SCHUMACHER, S. *et al.* Single- and multiple-dose pharmacokinetics of repaglinide in patients with type 2 diabetes and renal impairment. **Eur J Clin Pharmacol.** 2001 May;57(2):147-52. doi: 10.1007/s002280100280. PMID: 11417447.

169 – **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes**, 2015-2016. Disponível em <https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/docs/DIRETRIZES-SBD-2015-2016.pdf> . Acesso em 17/02/2021.

170 – ROSAK, C., MERTES, G. Critical evaluation of the role of acarbose in the treatment of diabetes: patient considerations. **Diabetes Metab Syndr Obes.** 2012;5:357-67. doi: 10.2147/DMSO.S28340. Epub 2012 Oct 12. PMID: 23093911; PMCID: PMC3476372.

171 – DINICOLANTONIO, J. J., BHUTANI, J., O'KEEFE, J. H. Acarbose: safe and effective for lowering postprandial hyperglycaemia and improving cardiovascular outcomes. **Open Heart.** 2015 Oct 19;2(1):e000327. doi: 10.1136/openhrt-2015-000327. PMID: 26512331; PMCID: PMC4620230.

172 - Glucobay® (acarbose). Bayer S.A., comprimidos 50 mg e 100 mg. **ANVISA**. Disponível em <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351437059200785/> Acesso em 25/03/2021.

173 – CHAO, C. T. *et al.* Acarbose Use and Liver Injury in Diabetic Patients With Severe Renal Insufficiency and Hepatic Diseases: A Propensity Score-Matched Cohort Study. **Front Pharmacol**. 2018 Aug 7;9:860. doi: 10.3389/fphar.2018.00860. PMID: 30131698; PMCID: PMC6090209.

174 – KAO, C. C. *et al.* Risk of liver injury after α -glucosidase inhibitor therapy in advanced chronic kidney disease patients. **Sci Rep**. 2016 Jan 11;6:18996. doi: 10.1038/srep18996. PMID: 26751038; PMCID: PMC4707434.

175 – ZHANG, W. *et al.* Gluco VIP study. A multinational, observational study to investigate the efficacy, safety and tolerability of acarbose as add-on or monotherapy in a range of patients: the Gluco VIP study. **Clin Drug Investig**. 2013 Apr;33(4):263-74. doi: 10.1007/s40261-013-0063-3. PMID: 23435929.

176 – TSCHÖPE, D. *et al.* The role of co-morbidity in the selection of antidiabetic pharmacotherapy in type-2 diabetes. **Cardiovasc Diabetol**. 2013 Apr 10;12:62. doi: 10.1186/1475-2840-12-62. PMID: 23574917; PMCID: PMC3664601.

177 – YALE, J. F. Oral antihyperglycemic agents and renal disease: new agents, new concepts. **J Am Soc Nephrol**. 2005 Mar;16 Suppl 1:S7-10. doi: 10.1681/asn.2004110974. PMID: 15938025.

178 - LAUBE, H. Acarbose. **Clin. Drug Investig**. 22, 141–156 (2002).

179 – LIN, W. H. *et al.* Hepatic and cardiovascular safety of acarbose among type 2 diabetes patients with end-stage renal disease: A nationwide population-based longitudinal study. **Diabetes Res Clin Pract**. 2021 Feb;172:108489. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108489. Epub 2020 Oct 6. PMID: 33035600.

180 – KU, E., LEE, B. L., WEI, J., WEIR, M. R. Hypertension in CKD: Core Curriculum 2019. **Am J Kidney Dis**. 74(1): 120-131. March 19, 2019. doi: 10.1053/j.ajkd.2018.12.044

181 – Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial – 2020. **Arq Bras Cardiol**. 2021; 116(3):516-658. DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20201238>

182 – WHELTON, P. K. *et al.* Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. **J Am Coll Cardiol**. 2018 May 15;71(19):e127-e248. doi: 10.1016/j.jacc.2017.11.006. Epub 2017 Nov 13. Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. 2018 May 15;71(19):2275-2279. PMID: 29146535.

183 – WILLIAMS, B. *et al.* ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. **Eur Heart J**. 2018 Sep 1;39(33):3021-

3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339. Erratum in: Eur Heart J. 2019 Feb 1;40(5):475. PMID: 30165516.

184 – EJAZ, A. A., MOHANDAS, R. Are diuretics harmful in the management of acute kidney injury? **Curr Opin Nephrol Hypertens**. 2014 Mar;23(2):155-60. doi: 10.1097/01.mnh.0000441150.17202.be. PMID: 24389731.

185 – Nigro, D., Fortes, Z. B. Efeitos farmacológicos dos diuréticos e dos bloqueadores dos canais de cálcio. **Rev Bras Hipertens**. vol. 12(2): 103-107, 2005.

186 – CLORANA®, hidroclorotiazida, Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda. Comprimido 25 e 50 mg. Bula Profissional. **ANVISA**. Disponível em <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351440738200651/>. Acesso em 12/04/2021

187 – BENNETT, W. M. *et al*. Do diuretics have antihypertensive properties independent of natriuresis? **Clin Pharmacol Ther**. 1977 Nov;22(5 Pt 1):499-504. PMID: 334435.

188 – NIEMEYER, C. *et al*. Pharmacokinetics of hydrochlorothiazide in relation to renal function. **Eur J Clin Pharmacol**. 1983;24(5):661-5. doi: 10.1007/BF00542218. PMID: 6873147.

189 – RISLER, T., KRÄMER, B., MÜLLER, G. A. The efficacy of diuretics in acute and chronic renal failure. Focus on torasemide. **Drugs**. 1991;41 Suppl 3:69-79. doi: 10.2165/00003495-199100413-00008. PMID: 1712716.

190 – FLISER, D., SCHRÖTER, M., NEUBECK, M., RITZ, E. Coadministration of thiazides increases the efficacy of loop diuretics even in patients with advanced renal failure. **Kidney Int**. 1994 Aug;46(2):482-8. doi: 10.1038/ki.1994.298. PMID: 7967362.

191 – MADKOUR, H. *et al*. Comparison between the effects of indapamide and hydrochlorothiazide on creatinine clearance in patients with impaired renal function and hypertension. **Am J Nephrol**. 1995;15(3):251-5. doi: 10.1159/000168841. PMID: 7618651.

192 – KNAUF, H., MUTSCHLER, E. Diuretic effectiveness of hydrochlorothiazide and furosemide alone and in combination in chronic renal failure. **J Cardiovasc Pharmacol**. 1995 Sep;26(3):394-400. doi: 10.1097/00005344-199509000-00008. PMID: 8583780.

193 – BRATER, D. C. Diuretic therapy. **N Engl J Med**. 1998 Aug 6;339(6):387-95. doi: 10.1056/NEJM199808063390607. PMID: 9691107.

194 – DUSSOL, B. *et al*. A randomized trial of furosemide vs hydrochlorothiazide in patients with chronic renal failure and hypertension. **Nephrol Dial Transplant**. 2005 Feb;20(2):349-53. doi: 10.1093/ndt/gfh650. Epub 2004 Dec 22. PMID: 15615808

195 – ERNST, M. E., MOSER, M. Use of diuretics in patients with hypertension. **N Engl J Med**. 2009 Nov 26;361(22):2153-64. doi: 10.1056/NEJMra0907219. Erratum in: **N Engl J Med**. 2010 Nov 4;363(19):1877. PMID: 19940300.

196 – SICA, D. A., CARTER, B., CUSHMAN, W., HAMM, L. Thiazide and loop diuretics. **J Clin Hypertens (Greenwich)**. 2011 Sep;13(9):639-43. doi: 10.1111/j.1751-7176.2011.00512.x. Epub 2011 Jul 27. PMID: 21896142.

197 – CHAN, C. Y., PETERSON, E. J., NG, T. M. Thiazide diuretics as chronic antihypertensive therapy in patients with severe renal disease--is there a role in the absence of diuresis? **Ann Pharmacother**. 2012 Nov;46(11):1554-8. doi: 10.1345/aph.1R212. Epub 2012 Nov 7. PMID: 23136355.

198 – DUSSOL, B. *et al*. A pilot study comparing furosemide and hydrochlorothiazide in patients with hypertension and stage 4 or 5 chronic kidney disease. **J Clin Hypertens (Greenwich)**. 2012 Jan;14(1):32-7. doi: 10.1111/j.1751-7176.2011.00564.x. Epub 2011 Dec 9. PMID: 22235821.

199 – AGARWAL, R., SINHA, A. D. Thiazide diuretics in advanced chronic kidney disease. **J Am Soc Hypertens**. 2012 Sep-Oct;6(5):299-308. doi: 10.1016/j.jash.2012.07.004. Epub 2012 Aug 28. PMID: 22951101.

200 – VAN WART, S. A. *et al*. Population-based meta-analysis of hydrochlorothiazide pharmacokinetics. **Biopharm Drug Dispos**. 2013 Dec;34(9):527-39. doi: 10.1002/bdd.1863. Epub 2013 Oct 10. PMID: 24123104.

201 – VERBEKE, F. *et al*. European Renal Best Practice (ERBP) position statement on the Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) clinical practice guideline for the management of blood pressure in non-dialysis-dependent chronic kidney disease: an endorsement with some caveats for real-life application. **Nephrol Dial Transplant**. 2014 Mar;29(3):490-6. doi: 10.1093/ndt/gft321. Epub 2013 Sep 26. PMID: 24071661.

202 – 7º diretriz brasileira de hipertensão arterial. **Revista da Sociedade Brasileira de Cardiologia** • ISSN-0066-782X • Volume 107, Nº 3, Supl. 3, setembro 2016, pág. 44 e 67.

203 – HAMRAHIAN, S. M. Management of Hypertension in Patients with Chronic Kidney Disease. **Curr Hypertens Rep**. 2017 May;19(5):43. doi: 10.1007/s11906-017-0739-9. PMID: 28451853.

204 – KHAN, Y. H. *et al*. Outcomes of diuretic use in pre-dialysis CKD patients with moderate renal deterioration attending tertiary care referral center. **Clin Exp Nephrol**. 2017 Dec;21(6):1011-1023. doi: 10.1007/s10157-017-1397-6. Epub 2017 Mar 7. PMID: 28271257.

205 – BOVÉE, D. M. *et al*. A Randomized Trial of Distal Diuretics versus Dietary Sodium Restriction for Hypertension in Chronic Kidney Disease. **J Am Soc Nephrol**. 2020 Mar;31(3):650-662. doi: 10.1681/ASN.2019090905. Epub 2020 Jan 29. PMID: 31996411; PMCID: PMC7062227.

206 – LASIX®, (furosemida), Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda. Comprimido 40mg. Bula Profissional. **ANVISA.** Disponível em <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/2599200966564/>. Acesso em 12/04/2021

207 – MATTANA, J. *et al.* Furosemide-albumin complexes in refractory nephrotic syndrome and chronic renal failure. **Nephron**. 1996;73(1):122-3. doi: 10.1159/000189025. PMID: 8742982.

208 – SILBERT, B. I. *et al.* Determinants of Urinary Output Response to IV Furosemide in Acute Kidney Injury: A Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Study. **Crit Care Med**. 2016 Oct;44(10):e923-9. doi: 10.1097/CCM.0000000000001823. PMID: 27183025.

209 – VASAVADA, N., SAHA, C., AGARWAL, R. A double-blind randomized crossover trial of two loop diuretics in chronic kidney disease. **Kidney Int**. 2003 Aug;64(2):632-40. doi: 10.1046/j.1523-1755.2003.00124.x. PMID: 12846760.

210 – VASAVADA, N., AGARWAL, R. Role of excess volume in the pathophysiology of hypertension in chronic kidney disease. **Kidney Int**. 2003 Nov;64(5):1772-9. doi: 10.1046/j.1523-1755.2003.00273.x. PMID: 14531810.

211 – ZAMBOLI, P. *et al.* Effect of furosemide on left ventricular mass in non-dialysis chronic kidney disease patients: a randomized controlled trial. **Nephrol Dial Transplant**. 2011 May;26(5):1575-83. doi: 10.1093/ndt/gfq565. Epub 2010 Sep 27. PMID: 20876366.

212 – GLADZIWA, U. *et al.* Pharmacokinetics of Furosemide in Patients with Chronic Renal Failure. **Drug Invest**. 6, 137–143 (1993).

213 – MARTIN, U., WINNEY, R. J., PRESCOTT, L. F. Furosemide disposition in patients on CAPD. **Eur J Clin Pharmacol**. 1995;48(5):385-90. doi: 10.1007/BF00194955. PMID: 8641327.

214 – AHMED, S. *et al.* Efficacy of loop diuretics in the management of undocumented patients with end-stage renal disease. **Am J Emerg Med**. 2016 Aug;34(8):1552-5. doi: 10.1016/j.ajem.2016.05.042. Epub 2016 May 24. PMID: 27260551.

215 – PALAZZUOLI, A. *et al.* Different diuretic dose and response in acute decompensated heart failure: Clinical characteristics and prognostic significance. **Int J Cardiol**. 2016 Dec 1;224:213-219. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.09.005. Epub 2016 Sep 10. PMID: 27657476.

216 - VAN OLDEN, R. W., VAN MEYEL, J. J., GERLAG, P. G. Acute and long-term effects of therapy with high-dose furosemide in chronic hemodialysis patients. **Am J Nephrol**. 1992;12(5):351-6. doi: 10.1159/000168471. PMID: 1489005.

217 – DORMANS, T. P. *et al.* Diuretic efficacy of high dose furosemide in severe heart failure: bolus injection versus continuous infusion. **J Am Coll Cardiol**. 1996 Aug;28(2):376-82. doi: 10.1016/0735-1097(96)00161-1. PMID: 8800113.

218 – PHAKDEEKITCHAROEN, B., BOONYAWAT, K. The added-up albumin enhances the diuretic effect of furosemide in patients with hypoalbuminemic chronic kidney disease: a randomized controlled study. **BMC Nephrol.** 2012 Aug 29;13:92. doi: 10.1186/1471-2369-13-92. PMID: 22931630; PMCID: PMC3538583.

219 – Aldactone® (espironolactona). Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda. Comprimidos 25mg, 50,mg e 100mg. Bula profissional. **ANVISA.** Disponível em <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351097372201703/>. Acesso em 15/08/2021

220 – Aldactone®. Laboratórios Pfizer Ltda. Comprimidos 25 mg, 50 mg e 100 mg. Bula profissional. **ANVISA.** Disponível em <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351025995200402/>. Acesso em 15/08/2021

221 – KOLKHOF, P., BÄRFACKER, L. 30 Years Of The Mineralocorticoid Receptor: Mineralocorticoid receptor antagonists: 60 years of research and development. **J Endocrinol.** 2017 Jul;234(1):T125-T140. doi: 10.1530/JOE-16-0600. PMID: 28634268; PMCID: PMC5488394.

222 – CHUNG, E. Y. M. *et al.* **Aldosterone antagonists in addition to renin angiotensin system antagonists for preventing the progression of chronic kidney disease.** Cochrane Database of Systematic Reviews 2020, Issue 10. Art. No.: CD007004. DOI: 10.1002/14651858.CD007004.pub4. Accessed 19 April 2021.

223 – AGARWAL, R. *et al.* Patiromer to Enable Spironolactone Use in the Treatment of Patients with Resistant Hypertension and Chronic Kidney Disease: Rationale and Design of the AMBER Study. **Am J Nephrol.** 2018;48(3):172-180. doi: 10.1159/000492622. Epub 2018 Sep 3. PMID: 30176673; PMCID: PMC6214611.

224 – KHOSLA, N., KALAITZIDIS, R., BAKRIS, G. L. Predictors of hyperkalemia risk following hypertension control with aldosterone blockade. **Am J Nephrol.** 2009;30(5):418-24. doi: 10.1159/000237742. Epub 2009 Sep 9. PMID: 19738369.

225 – BIANCHI, S., BIGAZZI, R., CAMPESE, V. M. Antagonists of aldosterone and proteinuria in patients with CKD: an uncontrolled pilot study. **Am J Kidney Dis.** 2005 Jul;46(1):45-51. doi: 10.1053/j.ajkd.2005.03.007. PMID: 15983956.

226 – HESHKA, J. *et al.* Spironolactone for difficult to control hypertension in chronic kidney disease: an analysis of safety and efficacy. **J Am Soc Hypertens.** 2010 Nov-Dec;4(6):295-301. doi: 10.1016/j.jash.2010.09.006. PMID: 21130976.

227 – EDWARDS, N. C. *et al.* Effect of spironolactone on left ventricular mass and aortic stiffness in early-stage chronic kidney disease: a randomized controlled trial. **J Am Coll Cardiol.** 2009 Aug 4;54(6):505-12. doi: 10.1016/j.jacc.2009.03.066. PMID: 19643310.

228 - BOMBACK, A. S. *et al.* Change in Proteinuria After Adding Aldosterone Blockers to ACE Inhibitors or Angiotensin Receptor Blockers in CKD: A Systematic Review.

American Journal of Kidney Diseases, Volume 51, Issue 2, February 2008, Pages 199-211.

229 – BLANKENBURG, M. *et al.* Patient characteristics and initiation of mineralocorticoid receptor antagonists in patients with chronic kidney disease in routine clinical practice in the US: a retrospective cohort study. **BMC Nephrol.** 2019 May 16;20(1):171. doi: 10.1186/s12882-019-1348-4. PMID: 31096928; PMCID: PMC6524210.

230 – VERDALLES, U. *et al.* Chronic kidney disease progression in patients with resistant hypertension subject to 2 therapeutic strategies: Intensification with loop diuretics vs aldosterone antagonists. **Nefrologia.** 2020 Jan-Feb;40(1):65-73. English, Spanish. doi: 10.1016/j.nefro.2019.04.012. Epub 2019 Aug 23. PMID: 31451203.

231 – ABOLGHASMI, R., TAZIKI, O. Efficacy of low dose spironolactone in chronic kidney disease with resistant hypertension. **Saudi J Kidney Dis Transpl.** 2011 Jan;22(1):75-8. PMID: 21196617.

232 – HASE, M. *et al.* Comparison of spironolactone and trichlormethiazide as add-on therapy to renin-angiotensin blockade for reduction of albuminuria in diabetic patients. **J Diabetes Investig.** 2013 May 6;4(3):316-9. doi: 10.1111/jdi.12029. Epub 2013 Jan 24. PMID: 24843672; PMCID: PMC4015670.

233 – PISONI, R. *et al.* Long-term effects of aldosterone blockade in resistant hypertension associated with chronic kidney disease. **J Hum Hypertens.** 2012 Aug;26(8):502-6. doi: 10.1038/jhh.2011.60. Epub 2011 Jun 16. PMID: 21677673; PMCID: PMC5636621.

234 – BIANCHI, S., BIGAZZI, R., CAMPESE, V. M. Long-term effects of spironolactone on proteinuria and kidney function in patients with chronic kidney disease. **Kidney Int.** 2006 Dec;70(12):2116-23. doi: 10.1038/sj.ki.5001854. Epub 2006 Oct 11. PMID: 17035949.

235 – SCHJOEDT, K. J. *et al.* Beneficial impact of spironolactone on nephrotic range albuminuria in diabetic nephropathy. **Kidney Int.** 2006 Aug;70(3):536-42. doi: 10.1038/sj.ki.5001580. Epub 2006 Jun 14. PMID: 16775595.

236 – BOMBACK, A. S. *et al.* Change in proteinuria after adding aldosterone blockers to ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers in CKD: a systematic review. **Am J Kidney Dis.** 2008 Feb;51(2):199-211. doi: 10.1053/j.ajkd.2007.10.040. PMID: 18215698.

237 – ALDOMET® (metildopa), Aspen Pharma Indústria Farmacêutica Ltda. Comprimidos revestidos 250mg e 500mg. Bula Profissional. **ANVISA.** Disponível em <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351266375200925/> acesso em 25/06/2021.

238 – RANG, H.P., RITTER, J. M., FLOWER, R. J., HENDERSON, G. **Farmacologia** 8ª edição. Capítulo 14, pág. 471. Elsevier Editora Ltda. 2016

239 – BONNEMAISON, M. F. A new antihypertensive Methyldopa (ALDOMET®). **JAMA**. 1963 Nov 2;186:504-6. PMID: 14053354.

240 – LUKE, R. G., KENNEDY, A. C. Methyldopa in treatment of hypertension due to chronic renal disease. **Br Med J**. 1964 Jan 4;1(5374):27-30. PMID: 14071629; PMCID: PMC1813017.

241 – WOODS, J. W., BLYTHE, W. B. Management of malignant hypertension complicated by renal insufficiency: further experience. **Trans Am Clin Climatol Assoc**. 1968;79:108-14. PMID: 5667158; PMCID: PMC2441162.

242 – MYHRE, E. *et al*. The renal excretion of methyldopa. **Scand J Clin Lab Invest**. 1972 Apr;29(2):201-4. doi: 10.3109/00365517209081076. PMID: 5029324.

243 – MYHRE, E. *et al*. Conjugation of methyldopa in renal failure. **Scand J Clin Lab Invest**. 1972 Apr;29(2):195-9. doi: 10.3109/00365517209081075. PMID: 5029323.

244 – WHITE, R. P. Antihypertensive agents in renal disease. **Am J Med**. 1977 Apr;62(4):539-41. doi: 10.1016/0002-9343(77)90412-0. PMID: 851127.

245 – NEIL, E. M., WATERS, A. K. Generalized choreiform movements as a complication of methyldopa therapy in chronic renal failure. **Postgrad Med J**. 1981 Nov;57(673):732-3. doi: 10.1136/pgmj.57.673.732. PMID: 7339611; PMCID: PMC2426197.

246 – MYHRE, E., RUGSTAD, H. E., HANSEN, T. Clinical pharmacokinetics of methyldopa. **Clin Pharmacokinet**. 1982 May-Jun;7(3):221-33. doi: 10.2165/00003088-198207030-00003. PMID: 7047042.

247 – MYHRE, E. *et al*. Pharmacokinetics of methyldopa in renal failure and bilaterally nephrectomized patients. **Scand J Urol Nephrol**. 1982;16(3):257-63. doi: 10.3109/00365598209179763. PMID: 7163790.

248 – KLOOKER, P., BOMMER, J., RITZ, E. Treatment of hypertension in dialysis patients. **Blood Purif**. 1985;3(1-3):15-26. doi: 10.1159/000169395. PMID: 2869771.

249 – TAVARES, A., PLAVNIK, F. L. Inibidores do sistema simpático. Disciplina de Nefrologia, Escola Paulista de Medicina — UNIFESP e Hospital do Rim e Hipertensão — Fundação Oswaldo Ramos. **HiperAtivo**, Vol 5, Nº 2, Abril/Junho de 1998.

250 – SICA, D. A. Centrally acting antihypertensive agents: an update. **J Clin Hypertens (Greenwich)**. 2007 May;9(5):399-405. doi: 10.1111/j.1524-6175.2007.07161.x. PMID: 17485976.

251 - Atenolol, Prati-Donaduzzi. Comprimido 25 mg, 50 mg e 100 mg. Bula profissional. **ANVISA**. Disponível em <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351107626200691/>. Acesso em 02/07/2021

252 – BAKRIS, G. L, HART, P., RITZ, E. Beta blockers in the management of chronic kidney disease. **Kidney Int.** 2006 Dec;70(11):1905-13. doi: 10.1038/sj.ki.5001835. Epub 2006 Oct 4. PMID: 17021610.

253 – SASSARD, J. *et al.* Pharmacokinetics of atenolol in patients with renal impairment. **Eur J Clin Pharmacol.** 1977 Nov 14;12(3):175-80. doi: 10.1007/BF00609856. PMID: 590303.

354 – WAN, S. H., KODA, R. T., MARONDE, R. F. Pharmacokinetics, pharmacology of atenolol and effect of renal disease. **Br J Clin Pharmacol.** 1979 Jun;7(6):569-74. doi: 10.1111/j.1365-2125.1979.tb04644.x. PMID: 465278; PMCID: PMC1429677.

255 – MCAINSH, J. *et al.* Atenolol kinetics in renal failure. **Clin Pharmacol Ther.** 1980 Sep;28(3):302-9. doi: 10.1038/clpt.1980.166. PMID: 7408390.

256 – FLOUVAT, B. *et al.* Pharmacokinetics of atenolol in patients with terminal renal failure and influence of haemodialysis. **Br J Clin Pharmacol.** 1980 Apr;9(4):379-85. doi: 10.1111/j.1365-2125.1980.tb01065.x. PMID: 7378254; PMCID: PMC1429992.

257 – KIRCH, W. *et al.* Pharmacokinetics of atenolol in relation to renal function. **Eur J Clin Pharmacol.** 1981 Jan;19(1):65-71. doi: 10.1007/BF00558387. PMID: 7461026.

258 – KIRCH, W., GÖRG, K. G. Clinical pharmacokinetics of atenolol-a review. **Eur J Drug Metab Pharmacokinet.** 1982;7(2):81-91.

259 – WILKINSON, R. Beta-blockers and renal function. **Drugs.** 1982 Mar;23(3):195-206. doi: 10.2165/00003495-198223030-00002. PMID: 6122552.

260 – ARRIZABALAGA, P. *et al.* Increase in serum potassium caused by beta-2 adrenergic blockade in terminal renal failure: absence of mediation by insulin or aldosterone. **Proc Eur Dial Transplant Assoc.** 1983; 20:572-6. PMID: 6318223.

261 – SALAHUDEEN, A. K. *et al.* Atenolol pharmacokinetics in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. **Br J Clin Pharmacol.** 1984 Sep;18(3):457-60. doi: 10.1111/j.1365-2125.1984.tb02490.x. PMID: 6487486; PMCID: PMC1463650.

262 – BORCHARD, U. Pharmacokinetics of beta-adrenoceptor blocking agents: clinical significance of hepatic and/or renal clearance. **Clin Physiol Biochem.** 1990;8 Suppl 2:28-34. PMID: 1982759.

263 – AGARWAL, R. Supervised atenolol therapy in the management of hemodialysis hypertension. **Kidney Int.** 1999 Apr;55(4):1528-35. doi: 10.1046/j.1523-1755.1999.00359.x. PMID: 10201019.

264 – HÖRL, M. P., HÖRL, W.H. Drug therapy for hypertension in hemodialysis patients. **Semin Dial.** 2004 Jul-Aug;17(4):288-94. doi: 10.1111/j.0894-0959.2004.17329.x. PMID: 15250920.

265 – BAKRIS, G. L. Role for beta-blockers in the management of diabetic kidney disease. **Am J Hypertens**. 2003 Sep;16(9 Pt 2):7S-12S. doi: 10.1016/s0895-7061(03)00968-3. PMID: 14511896

256 – HART, P. D., BAKRIS, G. L. Should beta-blockers be used to control hypertension in people with chronic kidney disease? **Semin Nephrol**. 2007 Sep;27(5):555-64. doi: 10.1016/j.semnephrol.2007.07.003. PMID: 17868793.

257 – Carduran® XL. Laboratórios Pfizer Ltda. Comprimidos de liberação controlada 4mg. Bula profissional. **ANVISA**. Disponível em <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/2500001171588/>. Acesso em 12/07/2021.

258 – BAILEY, R. R., NAIRN, P. L., WALKER, R. J. Effect of doxazosin on blood pressure and renal haemodynamics of hypertensive patients with renal failure. **N Z Med J**. 1986 Dec 10;99(815):942-5. PMID: 2949169.

259 – CARLSON, R. V. *et al*. Pharmacokinetics and effect on blood pressure of doxazosin in normal subjects and patients with renal failure. **Clin Pharmacol Ther**. 1986 Nov;40(5):561-6. doi: 10.1038/clpt.1986.224. PMID: 2945688.

260 – BARTELS, A. C. *et al*. Doxazosin in the treatment of patients with mild or moderate hypertension and mild or moderate renal insufficiency. **Am Heart J**. 1988 Dec;116(6 Pt 2):1772-7. doi: 10.1016/0002-8703(88)90228-1. PMID: 2904749.

261 – ANDERTON, J. L., NOTGHI, A. An evaluation of the efficacy and safety of doxazosin in the treatment of hypertension associated with renal insufficiency. **J Hum Hypertens**. 1990 Oct;4 Suppl 3:52-7. PMID: 2148196.

262 – WALLER, D. G., OLIVER, R. M. Doxazosin in renal impairment. **J Hum Hypertens**. 1990 Oct;4 Suppl 3:47-9. PMID: 2148195.

263 – OLIVER, R. M. *et al*. The pharmacokinetics of doxazosin in patients with hypertension and renal impairment. **Br J Clin Pharmacol**. 1990 Apr;29(4):417-22. doi: 10.1111/j.1365-2125.1990.tb03659.x. PMID: 2139337; PMCID: PMC1380111.

264 – TAYLOR, S. H. Efficacy of doxazosin in specific hypertensive patient groups. **Am Heart J**. 1991 Jan;121(1 Pt 2):286-92. doi: 10.1016/0002-8703(91)90859-g. PMID: 1824652.

265 – MORI, Y. *et al*. Safety and availability of doxazosin in treating hypertensive patients with chronic renal failure. **Hypertens Res**. 2001 Jul;24(4):359-63. doi: 10.1291/hypres.24.359. PMID: 11510747

266 – ROBLES, N. R. *et al*. Doxazosine associated to renin-angiotensin blockers and calcioantagonists in chronic renal failure patients. **Nefrologia**. 2005;25(5):515-20. Spanish. PMID: 16392301.

267 – YASUDA, G. *et al*. Effects of doxazosin as the third agent on morning hypertension and position-related blood pressure changes in diabetic patients with

chronic kidney disease. **Clin Exp Hypertens.** 2015;37(1):75-81. doi: 10.3109/10641963.2014.913599. Epub 2014 May 27. PMID: 24866870.

268 – HUNDEMER, G. L. *et al.* Kidney, Cardiac, and Safety Outcomes Associated With α -Blockers in Patients With CKD: A Population-Based Cohort Study. **Am J Kidney Dis.** 2021 Feb;77(2):178-189.e1. doi: 10.1053/j.ajkd.2020.07.018. Epub 2020 Sep 11. PMID: 32920153.

269 – Coreg® (carvedilol). Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. Comprimidos 6,25 mg; 12,5 mg e 25 mg. Bula profissional. **ANVISA.** Disponível em <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351073640200411/>. Acesso em 14/07/2021.

270 – HAKUSUI, H., FUJIMAKI, M. Pharmacokinetics of Carvedilol em pacientes hipertensos com insuficiência renal. **Drugs** 36, 144-147 (1988).

271 – MIKI, S. *et al.* Pharmacokinetics and efficacy of carvedilol in chronic hemodialysis patients with hypertension. **J Cardiovasc Pharmacol.** 1991;18 Suppl 4:S62-8. PMID: 1721982.

272 – KRÄMER, B. K. *et al.* Pharmacokinetic and blood pressure effects of carvedilol in patients with chronic renal failure. **Eur J Clin Pharmacol.** 1992;43(1):85-8. doi: 10.1007/BF02280760. PMID: 1505616.

273 – TOMITA, K., MARUMO, F. Effect of long-term carvedilol therapy on renal function in essential hypertension. **J Cardiovasc Pharmacol.** 1992;19 Suppl 1:S97-101. doi: 10.1097/00005344-199219001-00019. PMID: 1378158.

274 – MCTAVISH, D., CAMPOLI-RICHARDS, D., SORKIN, E. M. Carvedilol. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy. **Drugs.** 1993 Feb;45(2):232-58. doi: 10.2165/00003495-199345020-00006. PMID: 7681374.

275 – FRISHMAN, W. H. Carvedilol. **N Engl J Med.** 1998 Dec 10;339(24):1759-65. doi: 10.1056/NEJM199812103392407. PMID: 9845712.

276 – GEHR, T. *et al.* A farmacocinética do carvedilol e seus metabólitos após administração oral de dose única e múltipla em pacientes com hipertensão e insuficiência renal. **EJ Clin Pharmacol** 55, 269-277 (1999).

277 – CICE, G. *et al.* Carvedilol increases two-year survival in dialysis patients with dilated cardiomyopathy: a prospective, placebo-controlled trial. **J Am Coll Cardiol.** 2003 May 7;41(9):1438-44. doi: 10.1016/s0735-1097(03)00241-9. PMID: 12742278.

278 – STAFYLAS, P. C., SARAFIDIS, P.A. Carvedilol in hypertension treatment. **Vasc Health Risk Manag.** 2008;4(1):23-30. doi: 10.2147/vhrm.2008.04.01.23. PMID: 18629377; PMCID: PMC2464772.

279 – MATSUDA, N. We should not hesitate to use beta-blockers for systolic heart failure with concomitant renal dysfunction. **Circ J**. 2010 Aug;74(8):1526-7. doi: 10.1253/circj.cj-10-0585. Epub 2010 Jul 14. PMID: 20647630.

280 – ITO, H. *et al*. Differential effects of carvedilol and metoprolol on renal function in patients with heart failure. **Circ J**. 2010 Aug;74(8):1578-83. doi: 10.1253/circj.cj-09-0865. Epub 2010 Jun 16. PMID: 20562496.

281 – WALLI, R. K. *et al*. Efficacy and safety of carvedilol in treatment of heart failure with chronic kidney disease: a meta-analysis of randomized trials. **Circ Heart Fail**. 2011 Jan;4(1):18-26. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.932558. Epub 2010 Oct 29. PMID: 21036889.

282 – INRIG, J. K. *et al*. Probing the mechanisms of intradialytic hypertension: a pilot study targeting endothelial cell dysfunction. **Clin J Am Soc Nephrol**. 2012 Aug;7(8):1300-9. doi: 10.2215/CJN.10010911. Epub 2012 Jun 14. PMID: 22700888; PMCID: PMC3408126.

283 – YASUDA, G. *et al*. Effects of carvedilol as third-line add-on therapy on blood pressure and glucose metabolism in type 2 diabetic patients with chronic renal disease stage 3 and above. **Kidney Blood Press Res**. 2012;36(1):131-8. doi: 10.1159/000341491. Epub 2012 Oct 23. PMID: 23095799.

284 – FARES, H., LAVIE, C. J., VENTURA, H.O. Vasodilating versus first-generation β -blockers for cardiovascular protection. **Postgrad Med**. 2012 Mar;124(2):7-15. doi: 10.3810/pgm.2012.03.2532. PMID: 22437211.

285 – AGRAWAL, H. *et al*. Pharmacological and non pharmacological strategies in the management of coronary artery disease and chronic kidney disease. **Curr Cardiol Rev**. 2015;11(3):261-9. doi: 10.2174/1573403x1103150514155757. PMID: 25981315; PMCID: PMC4558358.

286 – NAGATOMO, Y. *et al*. Anemia Is Associated With Blunted Response to β -Blocker Therapy Using Carvedilol - Insights From Japanese Chronic Heart Failure (J-CHF) Study. **Circ J**. 2018 Feb 23;82(3):691-698. doi: 10.1253/circj.CJ-17-0442. Epub 2017 Sep 7. PMID: 28883225.

287 – ASSIMON, M. M. *et al*. A Comparative Study of Carvedilol Versus Metoprolol Initiation and 1-Year Mortality Among Individuals Receiving Maintenance Hemodialysis. **Am J Kidney Dis**. 2018 Sep;72(3):337-348. doi: 10.1053/j.ajkd.2018.02.350. Epub 2018 Apr 10. PMID: 29653770; PMCID: PMC6477681.

288 – INAMPUDI, C. *et al*. Therapeutic Approach to Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction and End-stage Renal Disease. **Curr Cardiol Rev**. 2018 Mar 14;14(1):60-66. doi: 10.2174/1573403X14666180123164916. PMID: 29366423; PMCID: PMC5872264.

289 – SESSA, M. *et al*. Metoprolol Versus Carvedilol in Patients With Heart Failure, Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Diabetes Mellitus, and Renal Failure. **Am J**

Cardiol. 2020 Apr 1;125(7):1069-1076. doi: 10.1016/j.amjcard.2019.12.048. Epub 2020 Jan 9. PMID: 32000982.

290 – RENITEC® (maleato de enalapril) Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda. Comprimidos 5 mg 10 mg 20 mg. Bula profissional. **ANVISA**. Disponível em <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/2500001472983/>. Acesso em 26/07/2021.

291 – PEREIRA, D. G. The importance of metabolism in drug design. **Química Nova**, 2007. Disponível em <https://doi.org/10.1590/S0100-40422007000100029>. Acesso em 31/07/2021.

292 – LOWENTHAL, D. T. *et al.* The effect of renal function on enalapril kinetics. **Clin Pharmacol Ther.** 1985 Dec;38(6):661-6. doi: 10.1038/clpt.1985.242. PMID: 2998676.

293 – KELLY, J. G. *et al.* Pharmacokinetics of enalapril in normal subjects and patients with renal impairment. **Br J Clin Pharmacol.** 1986 Jan;21(1):63-9. doi: 10.1111/j.1365-2125.1986.tb02823.x. PMID: 3004546; PMCID: PMC1400811.

294 – KELLY, J. G. *et al.* Pharmacokinetics of lisinopril, enalapril and enalaprilat in renal failure: effects of haemodialysis. **Br J Clin Pharmacol.** 1988 Dec;26(6):781-6. doi: 10.1111/j.1365-2125.1988.tb05319.x. PMID: 2853960; PMCID: PMC1386595.

295 – SPEIRS, C. J. *et al.* Postmarketing surveillance of enalapril. II: Investigation of the potential role of enalapril in deaths with renal failure. **BMJ.** 1988 Oct 1;297(6652):830-2. doi: 10.1136/bmj.297.6652.830. PMID: 2846102; PMCID: PMC1834596.

296 – SCHWARTZ, D. *et al.* Renal toxicity of enalapril in very elderly patients with progressive, severe congestive heart failure. **Chest.** 1991 Dec;100(6):1558-61. doi: 10.1378/chest.100.6.1558. PMID: 1959395.

297 – SICA, D. A. *et al.* Comparison of the steady-state pharmacokinetics of fosinopril, lisinopril and enalapril in patients with chronic renal insufficiency. **Clin Pharmacokinet.** 1991 May;20(5):420-7. doi: 10.2165/00003088-199120050-00006. PMID: 1652404

298 – KAMPER, A. L., STRANDGAARD, S., LEYSSAC, P. P. Effect of Enalapril on the Progression of Chronic Renal Failure: A Randomized Controlled Trial, **American Journal of Hypertension** , Volume 5, Issue 7, July 1992, Pages 423-430

299 – HOYER, J., SCHULTE, K. L., LENZ, T. Clinical pharmacokinetics of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors in renal failure. **Clin Pharmacokinet.** 1993 Mar;24(3):230-54. doi: 10.2165/00003088-199324030-00005. PMID: 8462229.

300 – LJUNGMAN, S., KJEKSHUS, J., SWEDBERG, K. Renal function in severe congestive heart failure during treatment with enalapril (the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study [CONSENSUS] Trial). **Am J Cardiol.** 1992 Aug 15;70(4):479-87. doi: 10.1016/0002-9149(92)91194-9. PMID: 1642186.

- 301 – KAMPER, A. L., STRANDGAARD, S., LEYSSAC, P. P. **Angiotensin I converting enzyme inhibitor enalapril in treatment of progressive chronic nephropathy. An open randomized controlled trial.** *Ugeskr Laeger.* 1993 Aug 2;155(31):2406-9. Danish. PMID: 8346593.
- 302 – HANNEDOUCHE, T. *et al.* Randomised controlled trial of enalapril and beta blockers in non-diabetic chronic renal failure. **BMJ.** 1994 Oct 1;309(6958):833-7. doi: 10.1136/bmj.309.6958.833. PMID: 7950612; PMCID: PMC2541105.
- 303 – KAMPER, A. L. *et al.* The influence of angiotensin-converting enzyme inhibition on renal tubular function in progressive chronic nephropathy. **Am J Kidney Dis.** 1996 Dec;28(6):822-31. doi: 10.1016/s0272-6386(96)90381-9. PMID: 8957033.
- 304 – LIGTENBERG, G. *et al.* Reduction of sympathetic hyperactivity by enalapril in patients with chronic renal failure. **N Engl J Med.** 1999 Apr 29;340(17):1321-8. doi: 10.1056/NEJM199904293401704. PMID: 10219067.
- 305 – BAKRIS, G. L., WEIR, M. R. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated elevations in serum creatinine: is this a cause for concern? **Arch Intern Med.** 2000 Mar 13;160(5):685-93. doi: 10.1001/archinte.160.5.685. PMID: 10724055.
- 306 – HANNEDOUCHE, T. *et al.* Evaluation of the safety and efficacy of telmisartan and enalapril, with the potential addition of frusemide, in moderate-renal failure patients with mild-to-moderate hypertension. **J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.** 2001 Dec;2(4):246-54. doi: 10.3317/jraas.2001.039. PMID: 11881131.
- 307 – BICKET, D. P. Using ACE inhibitors appropriately. **Am Fam Physician.** 2002 Aug 1;66(3):461-8. PMID: 12182524.
- 308 – KLAHR, S., MORRISSEY, J. Comparative effects of ACE inhibition and angiotensin II receptor blockade in the prevention of renal damage. **Kidney Int Suppl.** 2002 Dec;(82):S23-6. doi: 10.1046/j.1523-1755.62.s82.5.x. PMID: 12410850.
- 309 – KAIZU, K. *et al.* Comparação dos efeitos renais de diferentes inibidores da enzima de conversão da angiotensina em pacientes com doenças renais crônicas. **Clin Exp Nephrol** 6, 30–37 (2002).
- 310 – ELUNG-JENSEN, T. *et al.* High serum enalaprilat in chronic renal failure. **J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.** 2001 Dec;2(4):240-5. doi: 10.3317/jraas.2001.038. PMID: 11881130.)
- 311 – ELUNG-JENSEN, T. *et al.* Blood pressure response to conventional and low-dose enalapril in chronic renal failure. **Br J Clin Pharmacol.** 2003 Feb;55(2):139-46. doi: 10.1046/j.1365-2125.2003.01764.x. PMID: 12580985; PMCID: PMC1894732.
- 312 – PHAKDEEKITCHAROEN, B., LEELASA-NGUAN, P. Effects of an ACE inhibitor or angiotensin receptor blocker on potassium in CAPD patients. **Am J Kidney Dis.** 2004 Oct;44(4):738-46. PMID: 15384026.

313 – ELUNG-JENSEN, T. *et al.* Enalapril dosage in progressive chronic nephropathy: a randomised, controlled trial. **Eur J Clin Pharmacol**. 2005 Apr;61(2):87-96. doi: 10.1007/s00228-005-0893-x. Epub 2005 Mar 11. PMID: 15761754.

314 – KHAN, N. A. *et al.* Kidney function and mortality among patients with left ventricular systolic dysfunction. **J Am Soc Nephrol**. 2006 Jan;17(1):244-53. doi: 10.1681/ASN.2005030270. Epub 2005 Nov 16. PMID: 16291840.

315 – ESPINEL, E. *et al.* Risk of hyperkalemia in patients with moderate chronic kidney disease initiating angiotensin converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers: a randomized study. **BMC Res Notes**. 2013 Aug 1;6:306. doi: 10.1186/1756-0500-6-306. PMID: 23915518; PMCID: PMC3750227.

316 – HE, Y. M. *et al.* Enalapril versus losartan for adults with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. **Nephrology (Carlton)**. 2013 Sep;18(9):605-14. doi: 10.1111/nep.12134. PMID: 23869492.

317 – BOWLING, C. B. *et al.* Effects of enalapril in systolic heart failure patients with and without chronic kidney disease: insights from the SOLVD Treatment trial. **Int J Cardiol**. 2013 Jul 15;167(1):151-6. doi: 10.1016/j.ijcard.2011.12.056. Epub 2012 Jan 17. PMID: 22257685; PMCID: PMC3395757.

318 – DILACORON® (cloridrato de verapamil). Abbott Laboratórios do Brasil Ltda. Bula Do Profissional De Saúde. **ANVISA**. Comprimidos revestidos 80 mg. Disponível em <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/2599200203264/>. Acesso em 02/08/2021

319 – KEEFE, D. L., YEE, Y. G., KATES, R. E. Verapamil protein binding in patients and in normal subjects. **Clinical Pharmacology and Therapeutics** (1981) 29, 21–26; doi:10.1038/clpt.1981.4

320 – MOOY, J. *et al.* Pharmacokinetics of verapamil in patients with renal failure. **Eur J Clin Pharmacol**. 1985;28(4):405-10. doi: 10.1007/BF00544358. PMID: 4029246.

321 – SHAH, G. M., WINER, R. L. Verapamil kinetics during maintenance hemodialysis. **Am J Nephrol**. 1985;5(5):338-41. doi: 10.1159/000166959. PMID: 4061502.

322 – ODAR-CEDERLÖF, I. Calcium channel blockade and renal function. **Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)**. 1986;58 Suppl 2:81-9. doi: 10.1111/j.1600-0773.1986.tb02524.x. PMID: 3521200.

323 – RAHN, K. H., VAN BORTEL, L. M., MOOY, J. M. The use of calcium antagonists in patients with renal failure. **J Hypertens Suppl**. 1987 Dec;5(4):S67-9. doi: 10.1097/00004872-198712004-00012. PMID: 3481636.

324 – HANYOK, J. J. *et al.* An evaluation of the pharmacokinetics, pharmacodynamics, and dialyzability of verapamil in chronic hemodialysis patients. **J Clin Pharmacol**. 1988 Sep;28(9):831-6. doi: 10.1002/j.1552-4604.1988.tb03224.x. PMID: 3230150.

325 – ZACHARIAH, P. K. *et al.* The pharmacokinetics of racemic verapamil in patients with impaired renal function. **J Clin Pharmacol.** 1991 Jan;31(1):45-53. doi: 10.1002/j.1552-4604.1991.tb01885.x. PMID: 2045528.

326 – SCHOHN, D. C., JAHN, H. A., MAARECK, M. Long term effects of sustained release verapamil on the renal and systemic haemodynamic parameters in hypertensive patients with mild to severe chronic renal failure. **Drugs.** 1993;46 Suppl 2:113-9; discussion 119-20. doi: 10.2165/00003495-199300462-00020. PMID: 7512464.

327 – TER WEE, P. M., DE MICHELI, A. G., EPSTEIN, M. Effects of calcium antagonists on renal hemodynamics and progression of nondiabetic chronic renal disease. **Arch Intern Med.** 1994 Jun 13;154(11):1185-202. doi: 10.1001/archinte.154.11.1185. PMID: 8203987.

328 – ZANCHI, A. *et al.* Renal haemodynamic and protective effects of calcium antagonists in hypertension. **J Hypertens.** 1995 Dec;13(12 Pt 1):1363-75. PMID: 8866898.

329 – Cozaar®, losartana potássica. Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda. Comprimidos revestidos 50mg e 100mg. Bula profissional. **ANVISA.** Disponível em <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/250000052239411/>. Acesso em 05/08/2021.

330 – SICA, D. A. *et al.* The pharmacokinetics of losartan in renal insufficiency. **J Hypertens Suppl.** 1995 Jul;13(1):S49-52. doi: 10.1097/00004872-199507001-00007. PMID: 18800456.

331 – GOA, K. L., WAGSTAFF, A. J. Losartan potassium: a review of its pharmacology, clinical efficacy and tolerability in the management of hypertension. **Drugs.** 1996 May;51(5):820-45. doi: 10.2165/00003495-199651050-00008. Erratum in: **Drugs** 1996 Oct;52(4):540. PMID: 8861549.

332 – SICA, D. A. *et al.* Pharmacokinetics and blood pressure response of losartan in end-stage renal disease. **Clin Pharmacokinet.** 2000 Jun;38(6):519-26. doi: 10.2165/00003088-200038060-00005. PMID: 10885588.

333 – PEDRO, A. A. *et al.* The pharmacokinetics and pharmacodynamics of losartan in continuous ambulatory peritoneal dialysis. **J Clin Pharmacol.** 2000 Apr;40(4):389-95. doi: 10.1177/00912700022009099. PMID: 10761166.

334 – BRENNER, B. M. *et al.* RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. **N Engl J Med.** 2001 Sep 20;345(12):861-9. doi: 10.1056/NEJMoa011161. PMID: 11565518.

335 – DEFERRARI, G. *et al.* Renal and cardiovascular protection in type 2 diabetes mellitus: angiotensin II receptor blockers. **J Am Soc Nephrol.** 2002 Nov;13 Suppl 3:S224-9. doi: 10.1097/01.asn.0000032544.37147.ae. PMID: 12466318.

336 – MATSUDA, H. *et al.* Differing anti-proteinuric action of candesartan and losartan in chronic renal disease. **Hypertens Res.** 2003 Nov;26(11):875-80. doi: 10.1291/hypres.26.875. PMID: 14714578.

337 – DE ZEEUW, D. *et al.* Proteinuria, a target for renoprotection in patients with type 2 diabetic nephropathy: lessons from RENAAL. **Kidney Int.** 2004 Jun;65(6):2309-20. doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.00653.x. PMID: 15149345.

338 – IINO, Y. *et al.* Japanese Losartan Therapy Intended for the Global Renal Protection in Hypertensive Patients (JLIGHT) Study Investigators. Renoprotective effect of losartan in comparison to amlodipine in patients with chronic kidney disease and hypertension--a report of the Japanese Losartan Therapy Intended for the Global Renal Protection in Hypertensive Patients (JLIGHT) study. **Hypertens Res.** 2004 Jan;27(1):21-30. doi: 10.1291/hypres.27.21. PMID: 15055252.

339 – SICA, D. A., GEHR, T. W., GHOSH, S. Clinical pharmacokinetics of losartan. **Clin Pharmacokinet.** 2005;44(8):797-814. doi: 10.2165/00003088-200544080-00003. PMID: 16029066.

340 – WOO, K. T. *et al.* ATRA therapy restores normal renal function and renal reserve and prevents renal failure. **Ann Acad Med Singap.** 2005 Jan;34(1):52-9. PMID: 15726220.

341 – OSAWA, H. *et al.* Losartan, an angiotensin-II receptor antagonist, retards the progression of advanced renal insufficiency. **Tohoku J Exp Med.** 2006 May;209(1):7-13. doi: 10.1620/tjem.209.7. PMID: 16636517.

342 – EIJKELKAMP, W. B. *et al.* Albuminuria is a target for renoprotective therapy independent from blood pressure in patients with type 2 diabetic nephropathy: post hoc analysis from the Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan (RENAAL) trial. **J Am Soc Nephrol.** 2007 May;18(5):1540-6. doi: 10.1681/ASN.2006050445. Epub 2007 Apr 4. PMID: 17409317.

343 – HOU, F. F. *et al.* Renoprotection of Optimal Antiproteinuric Doses (ROAD) Study: a randomized controlled study of benazepril and losartan in chronic renal insufficiency. **J Am Soc Nephrol.** 2007 Jun;18(6):1889-98. doi: 10.1681/ASN.2006121372. Epub 2007 May 9. PMID: 17494885.

344 – BAKRIS, G. *et al.* Telmisartan is more effective than losartan in reducing proteinuria in patients with diabetic nephropathy. **Kidney Int.** 2008 Aug;74(3):364-9. doi: 10.1038/ki.2008.204. Epub 2008 May 21. PMID: 18496508.

345 – BURNIER, M., WUERZNER, G. Pharmacokinetic evaluation of losartan. **Expert Opin Drug Metab Toxicol.** 2011 May;7(5):643-9. doi: 10.1517/17425255.2011.570333. Epub 2011 Mar 22. PMID: 21417956.

346 – ULUSOY, S. *et al.* A comparison of the effects of losartan and ramipril on blood pressure, renal volume and progression in polycystic kidney disease: A 5-Year follow-up. **Hippokratia.** 2012 Apr;16(2):143-8. PMID: 23935270; PMCID: PMC3738416.

347 – WOO, K. T. *et al.* A retrospective Aliskiren and Losartan study in non-diabetic chronic kidney disease. **World J Nephrol.** 2013 Nov 6;2(4):129-35. doi: 10.5527/wjn.v2.i4.129. PMID: 24255896; PMCID: PMC3832869.

348 – WOO, K. T. *et al.* Aliskiren and losartan trial in non-diabetic chronic kidney disease. **J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.** 2014 Dec;15(4):515-22. doi: 10.1177/1470320313510584. Epub 2014 Apr 17. PMID: 24742970.

349 – APRESOLINA® (cloridrato de hidralazina). Novartis Biociências AS. Drágeas 25mg e 50mg. Bula Profissional. **ANVISA.** Disponível em <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/2599201038153/>. Acesso em 11/08/2021

350 – HERMAN, L. L., BRUSS, Z. S., TIVAKARAN, V. S. **Hydralazine.** 2021 Jun 8. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan–. PMID: 29262006.

351 – CARVALHO, E. F. **Estudo comparativo dos efeitos cardiovasculares dos monoterpenos acetato, butirato e isobutirato de nerila em ratos.** Tese de pós-graduação da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará. 2009.

352 – ZACEST, R., KOCH-WESER, J. Relation of hydralazine plasma concentration to dosage and hypotensive action. 1972 **Clin Pharmacol Ther** 13 : 420-425

353 – TALSETH, T. Studies on hydralazine. II. Elimination rate and steady-state concentration in patients with impaired renal function. **Eur J Clin Pharmacol.** 1976 Sep 30;10(5):311-7. doi: 10.1007/BF00565619. PMID: 976304.

354 – TALSETH, T. Studies on hydralazine. **Eur J Clin Pharmacol** 10, 183-187 (1976).

355 – TALSETH, T. Clinical Pharmacokinetics of Hydralazine. **Clin Pharmacokinet** 2, 317-329 (1977).

356 – SHEN, D.D. *et al.* Pharmacokinetics of hydralazine and its acid-labile hydrazone metabolites in relation to acetylator phenotype. **Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics** 8, 53–68 (1980).

357 – EXANDER M. M. *et al.* Plasma Concentration and Acetylator Phenotype Determine Response to Oral Hydralazine. **Hypertension** 3: 580-585, 1981

358 – LUDDEN, T. M. *et al.* Clinical Pharmacokinetics of Hydralazine. **Clin Pharmacokinet** 7, 185-205 (1982).

359 – RAMSAY, L. E. *et al.* Should the acetylator phenotype be determined when prescribing hydralazine for hypertension? **Eur J Clin Pharmacol.** 1984;26(1):39-42. doi: 10.1007/BF00546706. PMID: 6714290.

360 – BJÖRCK, S., SVALANDER, C., WESTBERG, G. Hydralazine-associated glomerulonephritis. **Acta Med Scand**. 1985;218(3):261-9. doi: 10.1111/j.0954-6820.1985.tb06123.x. PMID: 3907285.

361 – SHORT, A. K., LOCKWOOD, C. M. Antigen specificity in hydralazine associated ANCA positivo vasculite sistêmica, QJM: **An International Journal of Medicine** , Volume 88, Issue 11, November 1995, Pages 775-783

362 – WOLF, S., RISLER, T. Are all antihypertensive drugs renoprotective?. **Herz**. 2004 May;29(3):248-54. German. doi: 10.1007/s00059-003-2508-6. PMID: 15167950.

363 – COLLINS, K. S. *et al*. Genotype-Guided Hydralazine Therapy. **Am J Nephrol** 2020;51:764–776

364 – ALLIKMETS, K. Aliskiren--an orally active renin inhibitor. Review of pharmacology, pharmacodynamics, kinetics, and clinical potential in the treatment of hypertension. **Vasc Health Risk Manag**. 2007;3(6):809-15. PMID: 18200801; PMCID: PMC2350136.

365 – Rasilez® (alisquireno). Novartis Biociências SA. Comprimidos revestidos 150mg e 300mg. Bula Profissional. **ANVISA**. Disponível em <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351402380200668/>. Acesso em 19/08/2021

366 – VAIDYANATHAN, S. *et al*. Pharmacokinetics of the oral direct renin inhibitor aliskiren alone and in combination with irbesartan in renal impairment. **Clin Pharmacokinet**. 2007;46(8):661-75. doi: 10.2165/00003088-200746080-00003. PMID: 17655373.

367 – LUFT, F. C., WEINBERGER, M. H. Antihypertensive therapy with aliskiren. **Kidney Int**. 2008 Mar;73(6):679-83. doi: 10.1038/sj.ki.5002732. Epub 2007 Dec 26. PMID: 18160962.

368 – SICA, D. A. Direct renin inhibition--commonly asked questions. **J Clin Hypertens (Greenwich)**. 2008 Nov;10(11):871-5. doi: 10.1111/j.1751-7176.2008.00039.x. PMID: 19128278.

369 – BAVRY, A. A. **Aliskiren in the Evaluation of Proteinuria in Diabetes – AVOID**. 2008. American College of Cardiology. Disponível em <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/clinical-trials/2013/04/07/21/16/avoid>. Acesso em 17/08/2021

370 – PERSSON, F. *et al*. Time course of the antiproteinuric and antihypertensive effects of direct renin inhibition in type 2 diabetes. **Kidney Int**. 2008 Jun;73(12):1419-25. doi: 10.1038/ki.2008.68. Epub 2008 Mar 12. PMID: 18337712.

371 – PARVING, H. H. *et al*. AVOID Study Investigators. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. **N Engl J Med**. 2008 Jun 5;358(23):2433-46. doi: 10.1056/NEJMoa0708379. PMID: 18525041.

372 – ECDER, T. Renin inhibisyonu ve böbrek [Renin inhibition and the kidney]. **Turk Kardiyol Dern Ars**. 2009 Oct;37 Suppl 7:28-31. Turkish. PMID: 20019474.

373 – FISHER, N. D., MEAGHER, E. A. Renin inhibitors. **J Clin Hypertens (Greenwich)**. 2011 Sep;13(9):662-6. doi: 10.1111/j.1751-7176.2011.00514.x. Epub 2011 Jul 27. PMID: 21896147.

374 – LIZAKOWSKI, S. *et al*. Effect of aliskiren on proteinuria in non-diabetic chronic kidney disease: a double-blind, crossover, randomised, controlled trial. **Int Urol Nephrol**. 2012 Dec;44(6):1763-70. doi: 10.1007/s11255-011-0110-z. PMID: 23326865; PMCID: PMC3510412.

375 – HAREL, Z. *et al*. The effect of combination treatment with aliskiren and blockers of the renin-angiotensin system on hyperkalaemia and acute kidney injury: systematic review and meta-analysis. **BMJ**. 2012 Jan 9;344:e42. doi: 10.1136/bmj.e42. PMID: 22232539; PMCID: PMC3253766.

376 – LIZAKOWSKI, S., TYLICKI, L., RUTKOWSKI, B. Direct renin inhibition a promising strategy for renal protection? **Med Sci Monit**. 2013 Jun 12;19:451-7. doi: 10.12659/MSM.883949. PMID: 23756824; PMCID: PMC3684114

377 – WU, M. T. *et al*. Aliskiren add-on therapy effectively reduces proteinuria in chronic kidney disease: an open-label prospective trial. **J Renin Angiotensin Aldosterone Syst**. 2014 Sep;15(3):271-7. doi: 10.1177/1470320312467560. Epub 2012 Dec 7. PMID: 23223162.

378 – WOO, K. T. *et al*. Aliskiren and losartan trial in non-diabetic chronic kidney disease. **J Renin Angiotensin Aldosterone Syst**. 2014 Dec;15(4):515-22. doi: 10.1177/1470320313510584. Epub 2014 Apr 17. PMID: 24742970.

379 – KURIYAMA, S. *et al*. Effect of aliskiren in chronic kidney disease patients with refractory hypertension undergoing hemodialysis: a randomized controlled multicenter study. **Clin Exp Nephrol**. 2014 Oct;18(5):821-30. doi: 10.1007/s10157-013-0914-5. Epub 2013 Nov 20. PMID: 24253615

380 – SCHROTEN, N. F. *et al*. Effect of additive renin inhibition with aliskiren on renal blood flow in patients with Chronic Heart Failure and Renal Dysfunction (Additive Renin Inhibition with Aliskiren on renal blood flow and Neurohormonal Activation in patients with Chronic Heart Failure and Renal Dysfunction). **Am Heart J**. 2015 May;169(5):693-701.e3. doi: 10.1016/j.ahj.2014.12.016. Epub 2015 Jan 7. PMID: 25965717.

381 – SILVA, A. R. *et al*. Efeitos dos duplos bloqueios do sistema renina angiotensina em pacientes com insuficiência cardíaca e disfunção renal. **Revista de Hipertensão**. Setembro de 2017 - Volume 35 - Edição - p e139-e140 doi: 10.97 / 01.hjh.0000523368.07917.52

382 – ANTLANGER, M. *et al*. Effects of direct renin inhibition versus angiotensin II receptor blockade on angiotensin profiles in non-diabetic chronic kidney disease. 2017 **Annals of Medicine**, 49:6, 525-533, DOI: 10.1080/07853890.2017.1313447

383 – TANG, S. *et al.* A randomized controlled trial of the direct renin inhibitor aliskiren in non-diabetic CKD. 2018. **Nephrology Dialysis Transplantation**, Volume 33, Issue suppl_1, May 2018, Page 21

384 – TANG, S. C. W. *et al.* Direct Renin Inhibition in Non-diabetic chronic Kidney disease (DRINK): a prospective randomized trial. **Nephrol Dial Transplant**. 2020 Jul 2:gfaa085. doi: 10.1093/ndt/gfaa085. Epub ahead of print. PMID: 32617578.

385 – **Whitebook**. Disponível em <https://whitebook.pebmed.com.br/planos>. Acesso em 19/10/2021

386 - **Guia Farmacêutico** 2017-2020, Hospital Sírio-Libanês. Disponível em <https://guiafarmacutico.hsl.org.br/apoio-a-prescricao/rela%C3%A7%C3%A3o-de-medicamentos-padronizados>. Acesso em 05/01/2022

387 – **Manual Farmaceutico** 2021-2022, Hospital Alemão Oswaldo Cruz. Disponível em <https://www.hospitaloswaldocruz.org.br/wp-content/uploads/2021/01/MANUAL-FARMACEUTICO-2021-22.pdf>. Acesso em 05/01/2022

388 – Aizensteins, M. L. **Fundamentos para o Uso Racional de Medicamentos**. Artes Médicas LTDA, 2012. São Paulo.