

MEDICAMENTOS UTILIZADOS NO TRATAMENTO DA COVID-19 EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA RENAL: UMA ATUALIZAÇÃO

PHARMACOTHERAPY FOR COVID-19 TREATMENT IN PATIENTS WITH RENAL IMPAIRMENT: AN UPDATED REVIEW

Lucas Lobato Acatauassu Nunes, PhD^{1,2} (<https://orcid.org/0000-0002-4846-6999>)

Tácio de Mendonça Lima, PhD³ (<https://orcid.org/0000-0003-4395-2098>)

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

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

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

RESUMO

O COVID-19 foi identificado como a causa de vários casos de pneumonia na China. O agente causador da doença (SARS-CoV-2) possui uma estrutura de ligação ao receptor da enzima de conversão da angiotensina 2 (ACE2), permitindo a entrada em células que expressam ACE2, como as células epiteliais alveolares pulmonares. Porém, estudos também indicam a possibilidade de lesão das células renais uma vez que estas células expressam altos níveis de ACE2. Atualmente, não existem evidências para a indicação de um tratamento específico para a COVID-19. Vários medicamentos vêm sendo utilizados e alguns destes podem ter o processo de eliminação alterados em pacientes com comprometimento renal. Até o momento, não há estudos que auxiliem os profissionais de saúde no ajuste de dose destes medicamentos. Assim, este estudo tem como objetivo revisar e discutir o tema, levando em consideração os fatores relacionados à lesão renal na COVID-19, bem como aspectos farmacocinéticos e recomendações de doses dos principais medicamentos utilizados para COVID-19.

Palavras-chave: COVID-19; insuficiência renal; tratamento farmacológico; ajuste de dose

ABSTRACT

COVID-19 has been identified the cause of several cases of pneumonia in China. The etiologic agent of the disease (SARS-CoV-2 virus) has a binding structure to the angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) receptor, allowing entry into cells that express ACE2, such as pulmonary alveolar epithelial cells. However, studies also show the possibility of damage of renal cells since these cells express high levels of ACE2. Currently, there is no evidence to indicate a specific treatment for COVID-19. Several drugs have been used and some of them may altered the elimination process in patients with renal impairment. To date, there are no studies that assist health professionals in dosing adjustment of these drugs. Thus, this study aimed to review and discuss the issue, considering the factors related to kidney injury in COVID-19, as well as pharmacokinetic aspects and dose recommendations of majority of drugs used for COVID-19.

Keywords: COVID-19; renal insufficiency; drug therapy; dosing adjustments

INTRODUÇÃO

Os coronavírus são importantes patógenos humanos e animais. No final de 2019, um novo coronavírus denominado COVID-19 foi identificado como a causa de um conjunto de casos de pneumonia em Wuhan, uma cidade na província de Hubei, na China. Ele se espalhou rapidamente, resultando em uma epidemia em toda a China, seguida por um número crescente de casos em outros países do mundo, levando a uma pandemia¹.

A transmissão ocorre pessoa a pessoa principalmente por gotículas respiratórias. O vírus é liberado nas secreções respiratórias quando uma pessoa com infecção tosse, espirra ou fala e pode infectar outra pessoa se entrar em contato direto com as membranas mucosas; a infecção também pode ocorrer se uma pessoa entrar em contato uma superfície infectada e depois tocar nos olhos, nariz ou boca².

O agente causador da COVID-19 (SARS-CoV-2) é do mesmo subgênero que o vírus da SARS, com uma estrutura de ligação ao receptor da enzima de conversão da angiotensina 2 (ACE2) que permite a entrada nas células³. O parênquima pulmonar possui abundância os receptores da ACE2 nas células epiteliais alveolares pulmonares, manifestando-se principalmente como uma doença respiratória aguda com pneumonia intersticial e alveolar, mas pode afetar vários órgãos como rim, coração, sangue, sistema nervoso e trato digestivo^{4,5}.

Um estudo *in vitro* estabeleceram que o SARS-CoV com células epiteliais tubulares proximais apresentava infecção persistente e produtiva, que estava parcialmente correlacionada com a expressão da ECA2⁶. Usando técnicas de célula única de última geração, Zou e colaboradores mostraram órgãos estratificados em alto e baixo risco, de acordo com o nível de expressão da ECA2, indicando o rim como de alto risco⁷. Esses achados indicam a possibilidade de infecção da SARS-CoV-2 em células renais.

Por outro lado, medicamentos com potencial eficácia contra o COVID-19 tem sido cada vez mais estudados e utilizados em pacientes diagnosticados, principalmente no ambiente hospitalar⁸. Sabe-se que o metabolismo e a eliminação de muitos medicamentos dependem da função renal normal. Estes medicamentos podem ser alterados por diversos processos farmacocinéticos em situações de déficit das funções renais, resultando subsequentemente em efeitos adversos e quadros clínicos de intoxicação medicamentosa nestes pacientes^{9,10}.

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

LESÃO RENAL AGUDA NA COVID-19

Até o momento, não se sabe ainda o mecanismo exato da lesão renal causado pela COVID-19, porém algumas hipóteses foram levantadas:

a) Lesão por citocinas inflamatórias secundárias a sepse levando a necrose tubular aguda:

Em casos críticos, o papel da resposta inflamatória sistêmica induzida pela tempestade de citocinas provenientes da infecção pelo COVID-19 leva a apoptose e estresse mitocondrial e consequentemente lesões orgânicas^{11,12}.

b) Lesão renal direta pelo vírus:

O COVID-19, semelhante ao vírus da SARS, pode-se ligar aos receptores ACE2, que são expressos nos rins; expressão particularmente alta em podócitos e células epiteliais tubulares proximais avaliadas pelo sequenciamento de RNA destas células^{3,13}. Diao e colaboradores examinaram 85 pacientes com parâmetros renais disponíveis e realizou as autópsias de 6 pacientes com diagnóstico de COVID-19. A microscopia óptica do tecido

renal mostrou principalmente necrose tubular aguda grave com infiltração de macrófagos CD68+ no túbulo-interstício. A deposição de C5b-9 nos túbulos foi observada em todos os seis casos, embora muito pouca deposição tenha sido observada nos glomérulos e capilares. Além disso, a imuno-histoquímica demonstrou a presença da proteína nucleocapsulada (PN) SARS-CoV-2 nos rins, com os autores levantando a hipótese de possível lesão tubular direta potencial do vírus¹⁴. A descoberta de COVID-19 na amostra de urina de paciente corrobora com esta teoria¹⁵. No entanto, pacientes com SRAG e choque não precisam de lesão viral direta para desenvolver necrose tubular aguda.

c) Lesão imunomediada:

Um estudo relatou que os níveis de fatores pró-inflamatórios plasmáticos (IL2, IL-7, IL-6, IL-10), fator estimulador de colônias de granulócitos (GCSF), proteína induzível por interferon 10 (IP-10), número de monócitos, as concentrações de proteína quimiocina 1 (MCP1), proteína inflamatória macrofágica 1a (MIP1A) e fator de necrose tumoral α (TNF- α) foram significativamente maiores nos casos graves que nos pacientes leves de COVID-19¹⁶. Resultados de biópsia guiada por ultrassonografia combinadas com casos de pacientes com alterações pulmonares e COVID-19 observaram a presença no sangue periférico de um número reduzido de células CD4+ e de CD8+ , indicando que a ativação excessiva de células T pode levar a danos imunológicos patológicos mediados por tempestades de citocinas envolvidos na ocorrência e desenvolvimento de LRA e disfunção de múltiplos órgãos¹⁷.

A LRA tem sido relatada como uma das complicações que ocorrem durante a progressão do COVID 19 tanto em pacientes com doença renal prévia quanto naqueles que não possuem^{18,19}. A avaliação da taxa de filtração glomerular deve ser de acordo com as orientações vigentes para LRA²⁰. Assim, deve-se monitorizar a função renal dia a dia, pois até o momento não se observou um padrão na alteração da função renal destes pacientes. Zhou e colaboradores²¹ observaram que a LRA parece se desenvolver em média de 15 dias após a admissão hospitalar, enquanto que outros trabalhos mencionam a LRA em média de 5-7 dias da admissão^{22,23}.

A incidência de LRA nos pacientes com COVID 19 não é consistente e tem variado em média de 0,5 % até 23%, ocorrendo principalmente nos pacientes que já possuíam alteração na função renal na admissão hospitalar e nos pacientes graves que precisam de cuidados intensivos^{5,14,21,24}

A partir da epidemia atual, os dados de LRA e início de TRS se relacionam com o aumento da mortalidade, semelhante a estudo de infecção pelo SARS-CoV, onde a LRA

se desenvolveu em 6,7%, com uma taxa de mortalidade bem mais elevada nestes pacientes (91,7%) versus 8% naqueles que não desenvolveram LRA²⁵. Porém ainda não é possível descrever se apenas a LRA é um fator de risco independente para a mortalidade, ou se o grupo com LRA identifica os pacientes mais doentes com maior chance de óbito pelo quadro clínico grave^{21,22,24,26}.

ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS NA INSUFICIÊNCIA RENAL

Processos farmacocinéticos são alterados em pacientes com a função renal comprometida, como a biodisponibilidade, volume de distribuição, biotransformação e excreção¹⁰.

Biodisponibilidade

A biodisponibilidade de um fármaco representa a porcentagem de uma dada dose administrada de um medicamento disponível na circulação sistêmica^{9,27}. É determinada, basicamente, pela velocidade e via de administração, mas também depende da intensidade da absorção e da metabolização pré-sistêmica, hepática ou pulmonar, dos medicamentos (efeito de primeira passagem). Considera-se biodisponibilidade de 100% quando o medicamento é administrado por via endovenosa^{9,10}.

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

Alterações da motilidade e da absorção gastrintestinal também são causas significativas na redução da biodisponibilidade dos medicamentos. Náuseas, vômitos, diarreia e gastroparesia, comuns em pacientes urêmicos, podem alterar a motilidade e diminuir a absorção. Além disso, estes pacientes comumente apresentam um edema de parede intestinal e aumento do pH gástrico por maior produção de amônia pela ação da uréase, comprometendo a absorção dos medicamentos^{9,10}.

Volume de distribuição

O volume de distribuição (Vd) de um fármaco reflete a extensão em que ele está presente nos tecidos extravasculares, exceto no plasma²⁷. Depende do grau de ligação dos fármacos aos tecidos e proteínas e da sua lipossolubilidade; fármacos lipossolúveis ou

que se ligam amplamente aos tecidos corporais geralmente possuem maiores Vd, diferentemente dos fármacos que se ligam mais às proteínas plasmáticas⁹.

Existe uma correlação inversa entre a concentração sérica e o Vd. Desta forma, as alterações ocorridas no volume de líquido extracelular podem afetar o Vd¹⁰. Nos pacientes com insuficiência renal, o Vd do medicamento poderá aumentar em decorrência de edema e ascite, principalmente em fármacos hidrossolúveis, resultando em uma menor concentração sérica do mesmo. Por outro lado, pacientes urêmicos poderão apresentar hipoproteinemia, especialmente hipoalbuminemia, e resíduos orgânicos circulantes que se ligam às proteínas transportadoras e deslocam os fármacos das suas ligações as proteínas plasmáticas, resultando em frações livres e ativas elevadas destes fármacos com doses usuais e, conseqüente, uma possível toxicidade^{9,10}.

Biotransformação e Excreção

A biotransformação ou metabolismo consiste na conversão bioquímica de um fármaco que apresenta uma dada característica química em outro composto (metabólito) com característica química distinta. A maior parte da biotransformação ocorre no fígado, por meio das vias de metabolização hepática, incluindo a oxidação, redução, acetilação e hidrólise. O resultado é um metabólito mais polar e hidrofílico, sendo mais facilmente excretado¹⁰. Em pacientes urêmicos, a metabolização hepática de fármacos pode reduzir, especialmente a redução, a acetilação e a hidrólise⁹. Este fato se deve a presença de toxinas urêmicas que podem inativar as enzimas do citocromo P450¹⁰.

Em relação a excreção dos fármacos inalterados ou na forma de metabólito (ativos ou não), pacientes com comprometimento renal podem levar ao acúmulo corporal destes compostos e prolongamento das suas ações no organismo, resultando em uma possível toxicidade¹⁰.

POTENCIAIS MEDICAMENTOS UTILIZADOS NO TRATAMENTO DA COVID-19

Até o momento, não existem evidências de alta qualidade que possibilitem a indicação de uma terapia medicamentosa específica para a COVID-19²⁸. Várias alternativas terapêuticas têm sido utilizadas, incluindo Cloroquina, Hidroxicloroquina, Azitromicina, Antiparasitários, Corticóides, Heparinas, Tocilizumab e Antivirais. É importante frisar que estes medicamentos vêm sendo usados de forma *off-label* no Brasil ou ainda não possuem registro para comercialização na Agência Nacional de Vigilância Sanitária

(ANVISA), caso do Favipiravir e Remdesivir. Por outro lado, estudos clínicos estão sendo conduzidos no Brasil e no mundo a fim de avaliar a eficácia e segurança destes medicamentos para o tratamento da COVID-19.

Neste contexto, sabe-se que alguns destes medicamentos são excretados por via renal, de forma inalterada ou seus metabólitos, podendo aumentar o risco de reações adversas e toxicidade em pacientes com comprometimento renal²⁹. Por outro lado, para muitos medicamentos, alguns ou mesmo todos os parâmetros farmacocinéticos alterados são desconhecidos. Em tais circunstâncias, o julgamento profissional deve ser utilizado para prever a disposição destes fármacos no organismo, com base no conhecimento da estrutura química do fármaco, sua classe e farmacocinética em pacientes com função renal normal³¹. Além disso, a função renal geralmente diminui com a idade (população mais acometida com a COVID-19), e muitos idosos têm uma taxa de filtração glomerular (TGF) menor que 50 mL/min que, devido à redução da massa muscular, pode não ser refletida por uma creatinina elevada³⁰.

A seguir, são apresentados os principais medicamentos utilizados no tratamento da COVID-19, as suas principais características farmacocinéticas (tabela 1), bem como recomendações de dose e possíveis ajustes para estes medicamentos (tabela 2).

Cloroquina e Hidroxicloroquina

Cerca de 50% de cloroquina é excretada de forma inalterada e 10% como metabólito por via renal, podendo levar ao acúmulo no organismo, além de prolongar ainda mais a meia-vida do fármaco, que já é alta (10 – 60 dias)³⁰. Assim, recomenda-se a redução de 50% da dose em pacientes com TFG < 10 mL/min. Em relação a pacientes que recebem diálise, não há uma recomendação para suplementação da dose para maioria das diálises existentes^{8,30}. Já a hidroxicloroquina é apenas 3% excretada na forma inalterada, porém é metabolizada em cloroquina e metabólitos ativos que também podem se acumular em pacientes com lesão renal. Desta forma, recomenda-se redução em 50% em pacientes com TFG < 30 mL/min. Não há necessidade de suplementação da dose de ambas nas principais diálises existentes³⁰.

Azitromicina

Não há recomendação para ajuste da dose de azitromicina em pacientes com comprometimento renal. Porém, é importante o uso com cautela em pacientes com insuficiência renal grave (TFG <10 mL/min) pois podem aumentar os efeitos adversos gastrointestinais, como diarreia, náusea e vômitos devido ao aumento (em torno de 33%)

na exposição sistêmica de azitromicina^{30,31}. Ademais, como a azitromicina é associada a hidroxicloroquina no tratamento do COVID-19 e ambas podem estar sendo acumuladas no organismo nestes pacientes, o monitoramento efetivo do eletrocardiograma deve ser realizado devido maior risco de prolongamento no intervalo QT^{31,32,33}. Recomenda-se a azitromicina seja administrada em um intervalo de 4 horas da hidroxicloroquina. Não há necessidade de suplementação da dose nas principais diálises existentes³⁰.

Antiparasitários

Não há ajustes de dose fornecidos pelo fabricante para a Nitazoxanida. Porém, é importante frisar que este fármaco é excretado na forma inalterada por via renal em até 33%, podendo ser acumulado no organismo em pacientes com comprometimento renal, bem como o seu metabólito ativo (tizoxanida) que é altamente ligado as proteínas plasmáticas (> 99%), podendo ser deslocado, elevando as frações livres nestes pacientes³¹. Além disso, um estudo realizado em ratos evidenciou um aumento significativo no nível sérico de creatinina e uréia após um dia após o tratamento com nitazoxanida, quando comparado com o grupo controle³⁴. Assim, recomenda-se cautela no uso deste medicamento em pacientes com comprometimento renal³³. Não há estudos que suportem a necessidade de suplementação da dose nas principais diálises existentes^{30,33}.

Também não há ajustes de dose fornecidos pelo fabricante para a Ivermectina. Entretanto, vale ressaltar que este fármaco é altamente ligado as proteínas plasmáticas (93%), principalmente a albumina, podendo ser deslocado, elevando as frações livres nos pacientes com insuficiência renal^{31,32}. Ademais, um estudo realizado em ratos mostrou que o uso de ivermectina pode comprometer a integridade do rim e do fígado³⁵. Não há estudos que suportem a necessidade de suplementação da dose nas principais diálises existentes^{30,33}.

Corticóides

Não há recomendação para ajuste da dose em pacientes com comprometimento renal, apesar de 65 % de Dexametasona ser excretada de forma inalterada em 24 horas. Porém, é importante o uso de corticoides com cautela em pacientes com insuficiência renal pois pode ocorrer uma maior retenção de líquidos. Também importante utilizar a dexametasona com cautela em idosos, sempre com a menor dose possível^{31,32}. Não há necessidade de suplementação da dose de dexametasona nas principais diálises existentes.

Por outro lado, recomenda-se administrar doses usuais após a diálise em pacientes que utilizam Metilprednisolona³⁰.

Tocilizumab

Não há recomendação para ajuste da dose em pacientes com comprometimento renal. Porém, é importante frisar que este fármaco possui um alto peso molecular (148 kDa), sendo improvável que seja significativamente eliminado por via renal em pacientes com TFG < 30 mL/min. Desta forma, recomenda-se cautela do seu uso e monitoramento da função renal nestes pacientes^{31,32}. Não há estudos que suportem a necessidade de suplementação da dose nas principais diálises existentes³⁰.

Anticoagulantes

Não há recomendação para ajuste da dose de Heparina não fracionada em pacientes com comprometimento renal. Porém, é importante frisar que pode haver uma maior eliminação por via renal (em torno de 50%) em altas doses, além do aumento da meia-vida do fármaco^{30,31,32}. Desta forma, recomenda-se cautela do seu uso quando utilizado em altas doses. Não há necessidade de suplementação da dose nas principais diálises existentes³⁰.

Em contrapartida, a Enoxaparina necessita de ajuste de dose nestes pacientes, uma vez que há o risco de sangramento devido a diminuição da depuração renal (cerca de 30%) e aumento da sua biodisponibilidade. Ademais, apesar de 10% do fármaco ser excretado inalterado por via renal, grande parte dos metabólitos ativos e inativos (em torno de 40%) são excretados por esta via, podendo se acumular nestes pacientes. Por fim, 80% do fármaco é ligado as proteínas plasmáticas, podendo ser deslocado e elevando as frações livres nos pacientes com insuficiência renal^{31,32}. Assim, recomenda-se redução da dose para 20 a 30 mg/dia (profilática) ou 0,5 – 1 mg/kg/dia (tratamento) em pacientes com TFG < 30 mL/min^{31,36}. Em relação as diálises existentes, não há necessidade de suplementação de doses, exceto para hemodiafiltração intermitente, em que se recomenda administrar dose adicional semelhante a dose utilizada em pacientes com TFG < 30 mL/min³⁰.

Antivirais

Não há ajustes de dose de Lopinavir/Ritonavir fornecidos pelo fabricante, sendo improvável uma redução na depuração destes fármacos em pacientes com lesão renal. Porém, é importante salientar que estes fármacos se ligam altamente as proteínas plasmáticas (> 98%), podendo ser deslocados, elevando as frações livres nestes

pacientes^{31,32}. Também é importante utilizar com cautela em pacientes idosos, uma vez que os dados nestes pacientes são insuficientes para determinar se eles respondem diferentemente dos adultos³⁷. Não há necessidade de suplementação da dose nas principais diálises existentes³⁰.

O oseltamivir é um pró-fármaco, sendo extensivamente metabolizado por esterases no fígado para o metabólito carboxilato ativo. Este metabólito é totalmente eliminado por excreção renal (99%). Ademais, a depuração renal excede a taxa de filtração glomerular, indicando que secreção tubular ocorre além da filtração glomerular^{30,31}. Desta forma, este metabólito pode acumular no organismo em pacientes com comprometimento renal. Assim, recomenda-se uma dose 30 mg duas vezes ao dia em pacientes com TFG 31 – 60 mL/min, 30 mg ao dia em pacientes com TFG 10 – 30 mL/min e 30 mg dose única em pacientes com TFG < 10 mL/min^{30,33}. Em pacientes submetidos à hemodiálise e diálise peritoneal, uma dose inicial de 30 mg pode ser administrada antes do início da diálise e suplementada com 30 mg a cada sessão ou 5 dias, respectivamente³⁰. A hemofiltração arteriovenosa contínua ou venovenosa é semelhante a hemodiálise. Para a hemodiafiltração intermitente, as doses indicadas irão depender da taxa de fluxo, que está detalhada no rodapé da tabela 2³⁰.

Para o Favipiravir não há ajustes de dose fornecidos pelo fabricante pois os dados disponíveis são limitados³³. Porém, este fármaco sofre metabolização hepática, gerando metabólitos que são excretados sob formas hidroxiladas por via renal. A fração de metabólitos excretados na urina aumenta ao longo do tempo, atingindo 80-100% após 7 dias³⁸. Assim, é importante o monitoramento de pacientes com insuficiência renal bem como idosos. Não há estudos que suportem a necessidade de suplementação da dose nas principais diálises existentes³³.

Por fim, não há estudos que recomendam ajuste de dose de Remdesivir em pacientes com insuficiência renal pois não existem dados de segurança ou farmacocinéticos disponíveis para esta população. Entretanto, estudos em animais evidenciaram aumento na ureia e creatinina média, bem como atrofia tubular renal nos achados histopatológicos, indicando função renal alterada³⁹. Assim, não é recomendado o uso em pacientes com TFG < 30 mL/min⁸. Vale ressaltar ainda que os pacientes que recebem terapias de substituição renal foram excluídos dos ensaios clínicos em vigência³¹.

CONCLUSÃO

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

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

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

Tabela 1. Principais características farmacocinéticas^{30,31,32} dos medicamentos utilizados no tratamento da COVID-19.

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

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

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

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

Tabela 2. Recomendações de dose e possíveis ajustes de medicamentos utilizados para o tratamento da COVID-19.

Medicamento	Doses recomendadas ^{28,31,32,33,36}	Ajuste de dose (TFG mL/min) ^{30,31,32}			Diálise ^{30,31,32}			
		50 - 31	30 - 10	< 10	APD/ CAPD	HD	HDF/AF	CAV/ VVHD
Cloroquina	Dia 1: 450 mg de 12/12h VO Dias 2 a 5: 450 mg/dia VO	Dose usual	Dose usual	50% da dose	ND	ND	NR	ND
Hidroxicloroquina	Dia 1: 400 mg de 12/12h VO Dias 2 a 5: 400 mg/dia VO	Dose usual	50% da dose	50% da dose	ND	ND	NR	NR
Azitromicina	500 mg/dia VO por 5 dias		Sem ajuste		ND	NR	NR	NR
Nitazoxanida	600 mg de 12/12h VO por 7 dias		Sem ajuste		NR	NR	NR	NR
Ivermectina	12 mg VO dose única ou por 2 dias		Sem ajuste		NR	NR	NR	NR
Dexametasona	Dias 1 a 5: 20 mg/dia IV Dias 6 a 10: 10 mg/dia IV		Sem ajuste		ND	ND	NR	I
Metilprednisolona	1 – 2 mg/kg/dia IV por 5 – 7 dias		Sem ajuste		D (dose usual)	D (dose usual)	D (dose usual)	D (dose usual)
Tocilizumab	8 mg/kg (máximo de 800 mg) IV dose única, podendo ser repetido 1-2 vezes se não houver melhora clínica em 24 horas		Sem ajuste		NR	NR	NR	NR

Medicamento	Doses recomendadas ^{28,31,32,33,36}	Ajuste de dose (TFG mL/min) ^{30,31,32}			Diálise ^{30,31,32}			
		50 - 31	30 - 10	< 10	APD/ CAPD	HD	HDF/AF	CAV/ VVHD
Heparina não fracionada	10.000 – 15.000 U/dia		Sem ajuste		ND	ND	ND	ND
Enoxaparina	P: 40 mg/dia** T: 0,5 – 1 mg/kg de 12/12h	Dose usual	P: 20 – 30 mg/dia T: 0,5 – 1mg/kg/dia	P: 20 – 30 mg/dia T: 0,5 – 1mg/kg/dia	ND	ND	D (dose TFG < 30)	ND
Lopinavir/ Ritonavir	400 mg/100 mg por dia VO por 10 – 14 dias		Sem ajuste		L: I R: ND	L: I R: ND	L: I R: ND	L: NR R: I
Oseltamivir	75 mg 12/12h VO por 5 dias	30 mg de 12/12h	30 mg/dia	30 mg dose única	D (30 mg)	D (30 mg)	D*	D (30 mg)
Favipiravir	Dia 1: 1600 mg de 12/12h VO Dia 2 a 7 a 14: 600 mg de 12/12h VO		Sem ajuste		NR	NR	NR	NR
Remdesivir	Dia 1: 200 mg IV Dias 2 a 5 ou 10: 100 mg IV	Dose usual	Não recomendado	Não recomendado	NR	NR	NR	NR

Abreviações: APD/CAPD (diálise peritoneal automatizada/diálise peritoneal ambulatorial contínua); CAV/VVHD (hemofiltração arteriovenosa contínua/hemofiltração venovenosa); D (dialisado); HD (hemodiálise intermitente); HDF/AF (hemodiafiltração intermitente/alto fluxo); I (improvável); L (lopinavir); ND (não dialisado); NR (não reportado); P (profilaxia); R (ritonavir); T (tratamento); TFG (taxa de filtração glomerular).

*Taxa de fluxo 1 – 1,8 L/hr: 30 mg/dia, taxa de fluxo 1,9 – 3,6 L/hr: 30 mg de 12/12h, taxa de fluxo > 3,6 L/hr: 75 mg de 12/12h.

**Índice de Massa Corporal (IMC) ≥ 40 kg/m²: aumentar a dose cerca de 30%; ou 0,5 mg/kg/dia utilizando o peso atual para o cálculo.

Referências Bibliográficas

1. World Health Organization. Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020. <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020> (Accessed on February 12, 2020).
2. Van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med*, 2020; 382:1564-1567
3. Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*, 2020;579:270-273
4. Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, Lely AT, Navis G, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol*, 2004;203:631–637
5. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*, 2020. Publicado online em 7 de fevereiro.
6. Pacciarini F, Ghezzi S, Canducci F, Sims A, Sampaolo M, Ferioli E, Clementi M, Poli G, Conaldi PG, Baric R, Vicenzi E. Persistent replication of severe acute respiratory syndrome coronavirus in human tubular kidney cells selects for adaptive mutations in the membrane protein. *J Virol*, 2008;82:5137–5144.
7. Zou X, Chen K, Zou J, Han P, Hao J, Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med*, 2020. Publicado online em 12 de março.
8. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski T, Cutrell JB. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*, 2020. Publicado online em 13 de abril.
9. Pereira EB. Uso de Medicamentos na Insuficiência Renal. In: Riella MC. Princípios de nefrologia e distúrbios eletrolíticos. 4 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2003. p. 799 – 842.
10. Olyaei AJ, Foster TA, Lerma EV. Drug dosing in chronic kidney disease. In: Turner N, Lameire N, Goldsmith DJ, Winearls CG, Himmelfarb J, Remuzzi G. Oxford textbook of clinical nephrology. 4 ed. Oxford: Oxford University Press; 2016. p. 2911 – 2918.
11. Huang KJ, Su IJ, Theron M, Wu YC, Lai SK, Liu CC, et al. An interferon-gamma-related cytokine storm in SARS patients. *J Med Virol*, 2005;75:185-94.

12. Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*, 2020;395:1033–1034.
13. Xu D, Zhang H, Gong H, Chen J, Ye J, Meng T, et al. Identification of a Potential Mechanism of Acute Kidney Injury During the Covid-19 Outbreak: A Study Based on Single-Cell Transcriptome Analysis. *Intensive Care Med*, 2020. Publicado online em 31 de março.
14. Diaobo B, Wang C, Wang R, Feng Z, Tan Y, Wang H, et al. Human Kidney is a Target for Novel Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection. *medRxiv*, 2020. Publicado online em 10 de abril.
15. The team of Zhong Nanshan responded that the isolation of SARS-CoV-2 from urine remind us to pay more attention to the cleaning of individuals and families. *Guangzhou Daily*. Publicado em 22 de fevereiro de 2020.
16. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, 2020;395:497-506.
17. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*, 2020;8:420-422.
18. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, 2020;395:497–506.
19. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) Pandemic. Coronavirus Disease (COVID-19) Outbreak Situation [Online]. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019> [28 March 2020]
20. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO clinical practice guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl*. 2012;2:1–138.
21. Zhen L, Ming W, Yao J, Guo J, Liao X, Song S, et al. Caution on kidney dysfunctions of 2019-nCoV patients. *medRxiv*, 2020. Publicado online em 27 de março.
22. Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19 *Kidney International*, 2020;5:829-838.
23. Cao M, Zhang D, Wang Y, Lu Y, Zhu X, Li Y, et al, Clinical Features of Patients Infected with the 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) in Shanghai, China. *medRxiv*, 2020. Publicado online em 6 de março.

24. Jensen H, Henriksen K. Proteinuria in non-renal infectious diseases. *Acta Medica Scandinavica*, 1974, 196:75-82.
25. Mocroft A, Kirk O, Reiss P, De Wit S, Sedlacek D, Beniowski M, et al. Estimated glomerular filtration rate, chronic kidney disease and antiretroviral drug use in HIV-positive patients. *AIDS*, 2010; 24:1667–1678
26. Ryom L, Mocroft A, Kirk O, Worm SW, Kamara DA, Reiss P, et al. Association between antiretroviral exposure and renal impairment among HIV-positive persons with normal baseline renal function: the D:A:D study. *J Infect Dis*, 2013; 207:1359–1369
27. Thummel KE, Shen DD, Isoherranen N. Planejamento e otimização de esquemas posológicos: dados farmacocinéticos. In: Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC. *As bases farmacológicas e terapêuticas de Goodman & Gilman*. São Paulo: Artmed; 2012. p. 1891 – 1898.
28. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes para diagnóstico e tratamento da COVID-19 versão 3. Brasília: Ministério da Saúde; 2020.
29. Rismanbaf A, Zarei S. Liver and Kidney Injuries in COVID-19 and Their Effects on Drug Therapy; a Letter to Editor. *Arch Acad Emerg Med*. 2020;8(1):e17.
30. Ashley C, Dunleavy A. *The renal drug handbook: The ultimate prescribing guide for renal practitioners*, 5 ed. New York: CRC Press; 2019.
31. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate Inc. Disponível em: <https://www.uptodate.com>
32. Micromedex 2.0 [Internet]. Ann Arbor (MI): Truven Health Analytics Inc. 2020. Disponível em: www.micromedexsolutions.com
33. Gilbert DN, Chambers HF, Eliopoulos GM. *The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy* 2020. 50th. Sperryville: Antimicrobial Therapy, Inc; 2020.
34. Shams GED, Fouad AEA, Naiem N. Nitazoxanide Adverse Effects on Biochemical Markers of Liver & Kidney Injury and Antioxidant Enzymes on Rats. *International Journal of Pharmaceutical Research & Allied Sciences*, 2018, 7(4):1-6.
35. Arise RO, Malomo SO. Effects of ivermectin and albendazole on some liver and kidney function indices in rats. *Afr. J. Biochem. Res*. 2009, 3(5): 190-197.
36. Vivas D, Roldán V, Esteve-Pastor MA, Roldán I, Tello-Montoliu A, Ruiz-Nodar JM, et al. Recomendaciones sobre el tratamiento antitrombótico durante la pandemia COVID-19. Posicionamiento del Grupo de Trabajo de Trombosis Cardiovascular de la Sociedad Española de Cardiología, *Rev Esp Cardiol*, 2020. Publicado online em 22 de abril de 2020.

37. AHFS Drug Information Essentials [Internet]. Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists, 2020. Disponível em: www.ahfsdruginformation.com
38. Madelain V, Nguyen THT, Olivo A, Lamballerie X, Guedj J, Taburet AM, Mentré F. Ebola Virus Infection: Review of the Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of Drugs Considered for Testing in Human Efficacy Trials. *Clin Pharmacokinet*. 2016, 55(8):907-23.
39. European Medicines Agency. Human Medicines Division. Summary on compassionate use of Remdesivir. Amsterdam: European Medicines Agency; 2020.