

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO**

ANA CAROLINA CONCHON COSTA

Disposição cinética e excreção renal da gabapentina: o papel dos transportadores para cátions orgânicos e o efeito do controle glicêmico em pacientes com dor neuropática

Ribeirão Preto
2019

ANA CAROLINA CONCHON COSTA

Disposição cinética e excreção renal da gabapentina: o papel dos transportadores para cátions orgânicos e o efeito do controle glicêmico em pacientes com dor neuropática

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Toxicologia da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto/USP para obtenção do Título de Doutor em Ciências

Área de Concentração: Toxicologia.

Orientador(a): Profa. Dra. Natália Valadares de Moraes

Versão corrigida da Tese de Doutorado Direto apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Toxicologia no dia 18/09/2019. A versão original encontra-se disponível na Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto/USP

Ribeirão Preto
2019

RESUMO

COSTA, A. C. C. **Disposição cinética e excreção renal da gabapentina: o papel dos transportadores para cátions orgânicos e o efeito do controle glicêmico em pacientes com dor neuropática.** 2019. 109f. Tese (Doutorado). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2019.

A gabapentina (GBP), anticonvulsivante utilizado para tratamento de dor neuropática, é eliminada principalmente inalterada na urina. Estudos sugerem que a secreção tubular ativa nos rins contribui para a excreção de GBP. Estudos em ratos com diabetes experimental sugerem que a hiperglicemia reduz a atividade de transportadores de cátions orgânicos (Octs). Assim, o objetivo deste estudo foi investigar o papel dos OCTs na disposição cinética e na farmacodinâmica da GBP em pacientes com dor neuropática e verificar a regulação da atividade desses transportadores pelo controle glicêmico no diabetes. Foi realizado estudo in vitro para avaliar a interação de GBP e do provável inibidor de OCTs cetirizina (CTZ) com transportadores OCT1, OCT2, OCT3, OCTN1, MATE1 e MATE2-K expressos em células HEK. O estudo clínico cruzado foi realizado em pacientes com dor neuropática (n=10, Controle) para avaliar a influência da CTZ na disposição cinética da GBP. Para avaliar o efeito do controle glicêmico, foram investigados pacientes com DM2 controlado (DC, n=9) e DM2 não controlado (DNC, n=10). Todos os participantes investigados apresentavam dor neuropática de intensidade ≥ 4 na escala visual analógica de dor (EVA) e foram tratados com dose única oral de 300 mg de GBP (Fase 1) ou CTZ (20 mg/dia) durante 5 dias e dose única de GBP no último dia (Fase 2). Apenas os pacientes do grupo Controle participaram da Fase 2. Amostras seriadas de sangue e urina foram coletadas até 36 horas após a administração de GBP. A intensidade de dor foi avaliada nos mesmos tempos de coleta de sangue. Todos os participantes foram genotipados para os polimorfismos *SLC22A2* 808G>T e *SLC22A4* 1507C>T. Os parâmetros farmacocinéticos foram estimados por análise não-compartimental. Os experimentos in vitro mostraram que a GBP é substrato para hMATE1 e hOCTN1, e que sua interação com hOCT2 não é clinicamente relevante. A CTZ inibiu os transportadores hOCTs e hMATEs. No estudo clínico, a coadministração de CTZ resultou em aumento de CL/F (14,6 L/h) e Vd/F (151,9 L) e redução de $AUC^{0-\infty}$ (20,6 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$), quando comparados com a administração da GBP apenas (CL/F: 10,6 L/h; Vd/F 106,2 L; $AUC^{0-\infty}$ 28,2 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$). As menores concentrações plasmáticas de GBP quando coadministrada com CTZ resultaram em redução na atenuação de dor. O grupo DNC apresentou diferenças marginais nos parâmetros C_{max} (1,86 $\mu\text{g}/\text{mL}$, $p=0,08780$) e Vd/F (178,8 L, $p=0,0506$), em relação ao grupo Controle (C_{max} : 2,48 $\mu\text{g}/\text{mL}$; Vd/F: 106,2 L). Não foi encontrada diferença na disposição cinética da GBP entre os genótipos para os polimorfismos investigados. Conclusão: a GBP é substrato dos transportadores renais hMATE1, hOCTN1 e hOCT2. O tratamento com CTZ e a hiperglicemia reduziram a exposição sistêmica da GBP, contudo essas alterações não podem ser explicadas por interação com os transportadores renais. Estes dados sugerem que a CTZ e a hiperglicemia reduzem a biodisponibilidade oral da GBP por saturação dos processos de absorção intestinal.

Palavras-chave: OCT2, GBP, CTZ, farmacocinética, diabetes tipo 2, dor neuropática

1. INTRODUÇÃO

1.1 Transportadores renais para cátions orgânicos

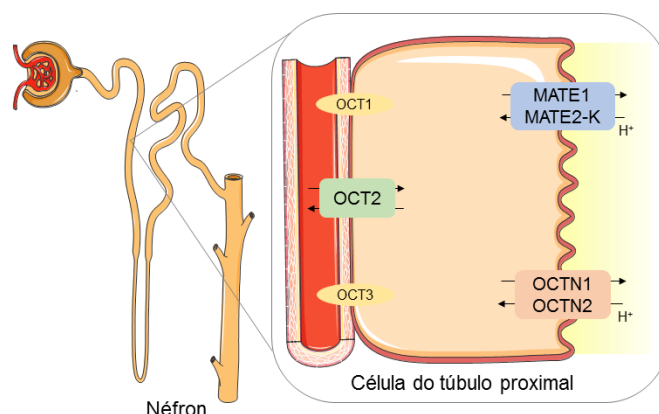
Estudos em Farmacometria mostram que os transportadores regulam a disposição de fármacos (farmacocinética) e a resposta (farmacodinâmica) (GIACOMINI *et al.*, 2010; POWELL, GOBBURU, 2007). Os transportadores de fármacos têm sido objeto de estudos clínicos que buscam identificar interações entre fármacos, interações fármaco-doenças, o papel da farmacogenômica, ou outras covariáveis que podem ter implicações na medicina de precisão (CIARIMBOLI, 2008; GIACOMINI *et al.*, 2010). A compreensão dos mecanismos de transporte de fármacos integrada aos estudos de absorção, metabolismo, distribuição e excreção são a base da abordagem mecanística da Farmacologia dos Sistemas. A caracterização de mecanismos complexos de interação envolvendo a disposição de fármacos dependente de transportadores poderão ser usados para o doseamento ou desenvolvimento de novas formulações que minimizem as interações entre fármacos ou interações fármaco-doença. Nesse contexto, podem ser elaboradas estratégias racionais de individualização da terapia para aumentar a efetividade e segurança na terapia farmacológica.

Uma vez que papel dos transportadores de fármacos na compreensão da terapia farmacológica tornou-se evidente, recomendações regulatórias de caracterização de interações fármaco-transportador passaram a fazer parte do desenvolvimento de fármacos e medicamentos. Organogramas para tomadas de decisão na elaboração de estudos em Farmacologia Clínica foram desenvolvidos pelo *International Transporter Consortium* (GIACOMINI *et al.*, 2010; GIACOMINI; HUANG, 2013). Novos desafios e novas metodologias na compreensão do papel de transportadores foram extensivamente explorados na última década (CHU *et al.*, 2018; GIACOMINI *et al.*, 2010; GIACOMINI; HUANG, 2013).

Aproximadamente 40% dos fármacos prescritos na prática clínica são cátions orgânicos (OC), substâncias que possuem carga positiva em pH fisiológico (KOESELL, 2013). Devido à carga positiva, o movimento dos OC através das membranas plasmáticas é mediado pelos transportadores de fármacos. A maioria dos transportadores para cátions orgânicos pertence à família de carreadores de soluto 22A (SLC22A) (transportador de cátions orgânicos (OCT) 1-3 e transportador de cátions orgânicos novo (OCTN) 1 e 2) ou à família de SLC47 (proteína de extrusão de múltiplos fármacos e toxinas (MATE) 1 e 2K) (NIES *et al.*, 2011; XU *et al.*, 2013). O

transportador de cátions orgânicos 2 humano (hOCT2) é expresso predominantemente na membrana basolateral do túbulo proximal dos rins, e promove transporte de cátions do sangue, para dentro das células do túbulo proximal, que representa o primeiro estágio no processo de secreção renal (XU *et al.*, 2013; ZAIR *et al.*, 2008). O processo é completado pelo transporte dos cátions orgânicos das células renais para a urina, promovido por hMATEs e hOCTNs, expressos na membrana plasmática luminal dos rins (Figura 1) (HARRACH; CIARIMBOLI, 2015). O hOCT1 é altamente expresso na membrana basolateral dos hepatócitos no fígado, e uma baixa expressão é encontrada nos rins e intestino, enquanto o hOCT3 é amplamente distribuído nos órgãos, com uma baixa expressão (NIES *et al.*, 2011; XU *et al.*, 2013;). As forças dirigentes do transporte mediado por essas proteínas são, além do gradiente químico dos substratos, o potencial de membrana no caso dos transportadores eletrogênicos de cátions orgânicos (OCTs) e o gradiente de pH oposto para antiportadores de cátions orgânicos (OCTNs e MATEs) (BUSCH *et al.*, 1996; DANGPRAPAI; WRIGHT, 2011; GRÜNDEMANN *et al.*, 1994; KEKUDA *et al.*, 1998; MEHRENS *et al.*, 2000; NIES *et al.*, 2011; OTSUKA *et al.*, 2005; TAMAI *et al.*, 1997; WU *et al.*, 1998). No caso de OCTN1, o gradiente de sódio iônico (Na^+) pode ser considerado uma força dirigente, visto que esse transportador também pode operar em uma maneira dependente de Na^+ (OHASHI *et al.*, 2001).

Figura 1. Localização dos transportadores para cátions orgânicos no túbulo proximal dos rins.



Fonte: próprio autor. OCT1: transportador de cátions orgânicos 1, baixa expressão nos rins; OCT2: transportador de cátions orgânicos 2, predominantemente expresso na membrana basolateral no túbulo proximal dos rins; OCT3: transportador de cátions orgânicos 3, baixa expressão nos rins; MATE1: proteína de extrusão de múltiplos fármacos e toxinas 1, altamente expresso na membrana apical do túbulo proximal dos rins; MATE2-K: proteína de extrusão de múltiplos fármacos e toxinas 2-K, predominantemente expresso nos rins; OCTN1: transportador de cátions orgânicos novo 1, altamente expresso nos rins; OCTN2: transportador de cátions orgânicos novo 2, altamente expresso nos rins.

Os substratos dos transportadores para cátions orgânicos podem ser de origem endógena, como acetilcolina, dopamina, epinefrina, norepinefrina, serotonina, histamina e colina, ou exógena, como os fármacos amantadina, cisplatina, cimetidina, ranitidina, metformina, GBP e CTZ (CIARIMBOLI, 2008; KOEPESELL, 2013; LAL *et al.*, 2010).

Aproximadamente 30% dos 200 medicamentos mais vendidos nos Estados Unidos tem eliminação principalmente renal (MORRISSEY *et al.*, 2013). Para os fármacos de excreção renal, os transportadores expressos nos rins podem explicar a variabilidade na disposição cinética, na efetividade e na segurança. A inibição da atividade desses transportadores leva a aumento na concentração plasmática de seus substratos, resultando em maior incidência de efeitos adversos e até mesmo casos de intoxicação (TSURUOKA *et al.*, 2006; XU *et al.*, 2013).

Estudo realizado *in vitro* sugere que CTZ e pilsicainida sejam inibidores de OCT2, visto que os mesmos reduzem a captação do substrato tetraetilamônio (TEA) pelo transportador (TSURUOKA *et al.*, 2006). Além da CTZ e da pilsicainida, a cimetidina e a quinidina também são inibidores seletivos de OCT2 (GIACOMINI *et al.*, 2010). A CTZ também inibe a captação de TEA mediado pelos transportadores MATE1 e MATE2-K, o que também sugere que CTZ seja inibidor desses transportadores (TSUDA *et al.*, 2009). Não há dados sobre a influência da CTZ no OCTN1.

A atividade de transportadores pode ser regulada aguda ou cronicamente e situações patológicas alteraram a função de transportadores (CIARIMBOLI; SCHLATTER, 2005; SCHMIDT-LAUBER *et al.*, 2012). Ratos com DM2 induzido por dieta hipercalórica seguida de injeção de estreptozotocina (QIAN *et al.*, 2015; REED *et al.*, 2000) têm redução de 50% nos níveis renais do transportador Oct2, e de 4% nos níveis hepáticos da proteína de resistência à múltiplos fármacos 4 (Mrp4), o que sugere redução na atividade de ambos transportadores (NOWICKI *et al.*, 2008). Por outro lado, os níveis renais dos transportadores Mrp2, Mrp4, transportador de ânions orgânicos 2 (Oat2), e proteína de resistência ao câncer de mama (Bcrp) encontram-se aumentados em ratos com diabetes induzido por estreptozotocina (NOWICKI *et al.*, 2008). Até o momento, não há na literatura informações sobre o efeito do diabetes na expressão de MATEs e OCTNs.

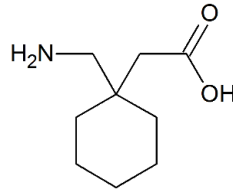
Além de situações patológicas, alterações genéticas podem regular a expressão e/ou função de transportadores. Foram identificados vários polimorfismos

de base única (SNPs), não sinônimos na região codificante do gene *SLC22A2*, responsável pela expressão de OCT2 (CIARIMBOLI, 2008; ZAIR *et al.*, 2008). A variante 808G>T (rs316019), localizada no éxon 4, é encontrada em europeus, americanos, africanos, leste e sul-asiáticos com frequência alélica de 11; 9,2, 18,5; 13,6 e 13,4%, respectivamente (*1000 Genomes*; CIARIMBOLI, 2008). No Brasil, a frequência alélica do alelo raro para essa variante é de 14,6% em pretos, 13,3% em pardos e 10,7% em brancos da região Sudeste do país (*REFARGEN*). Este SNP está associado à redução do transporte de metformina, o que sugere redução na atividade do transportador (CHOI; SONG, 2008; LEABMAN *et al.*, 2002; SONG *et al.*, 2008). Vários polimorfismos também foram encontrados em regiões codificantes do gene *SLC22A4*, responsável pela expressão de OCTN1 (URBAN *et al.*, 2007). A variante 1507C>T (rs1050152), localizada no éxon 9, é encontrada em europeus, americanos, africanos e sul-asiáticos com frequência alélica de 38,7; 24,4; 2,1 e 88%, respectivamente (*1000 Genomes*; TAHARA *et al.*, 2009). No Brasil, a frequência é de 21,4% em pretos, 27,2% em pardos e 38,2% em brancos, na região sudeste do país (*REFARGEN*). Estudos mostram que este SNP está associado à redução no transporte de carnitina e GBP (PELTEKOVA *et al.*, 2004).

1.2 Gabapentina (GBP)

A GBP é um anticonvulsivante com estrutura análoga ao neurotransmissor GABA (CLIVATTI; SAKATA; ISSY, 2009) (Figura 2) frequentemente indicado para tratamento de dor neuropática, sobretudo em casos de neuropatia diabética, e está dentre os fármacos de primeira linha para tratamento da dor neuropática, junto com antidepressivos tricíclicos e inibidores seletivos da recaptação de serotonina e noradrenalina (FINNERUP *et al.*, 2015; KAMERMAN *et al.*, 2016; MARCOLIN; TATSCH, 2000). A dor neuropática é definida como dor causada por uma lesão do sistema somatossensorial, devido à alteração da fisiologia do sistema nervoso (TREEDE *et al.*, 2008). Os sintomas são dor em agulhadas ou queimação e choque. Um dos mecanismos que levam ao desenvolvimento da dor neuropática é a ativação das fibras de pequeno calibre do tipo C e A δ . Com a lesão das fibras, a atividade dos canais iônicos de sódio e cálcio é alterada, levando a um aumento na excitabilidade de fibras nociceptivas (BARON; BINDER; WASNER, 2010).

Figura 2. Fórmula estrutural da GBP



Fonte: próprio autor (ACD/ChemSketch, versão 14.01, Toronto, Ontário, Canadá)

Apesar de sua estrutura parecida com GABA, o fármaco não interage de modo significativo com esse neurotransmissor (CLIVATTI; SAKATA; ISSY, 2009). Sua ação anti-hiperálgica parece ocorrer por ligação na subunidade α -2-delta tipo 1 de canais de cálcio voltagem-dependentes nos neurônios do corno dorsal da medula espinhal, o que leva a diminuição de entrada de cálcio nas terminações nervosas, reduzindo assim a excitabilidade pós-sináptica e diminuindo a liberação de neurotransmissores (CLIVATTI; SAKATA; ISSY, 2009; MASON; QUELLO; SHADAN, 2018).

Estudos clínicos mostram que a administração de GBP, quando comparada com placebo, diminui significativamente a intensidade da dor neuropática. Backonja *et al.* (1998) trataram 70 pacientes com GBP de 900 a 3600 mg/dia e 65 pacientes com placebo. A média na pontuação de dor neuropática diabética foi significativamente menor ($p < 0,001$) ao final do estudo, com administração de GBP (basal: 6,4; final, 3,9; $n = 82$), em relação ao placebo (basal: 6,5; final, 5,1; $n = 80$). Serpell *et al.* (2002) avaliaram 122 pacientes com administração de até 2400 mg/dia de GBP e 112 pacientes com administração de placebo. Os autores observaram que a média na pontuação da dor diária diminuiu 21% nos pacientes tratados com GBP (7,1 para 5,6) e 14% nos pacientes tratados com placebo (7,3 para 6,3). Casos clínicos comprovam a eficácia da GBP na dor neuropática de pacientes com idade avançada que não conseguiram alívio da dor em tratamentos com antidepressivos ou opióides (SÁNCHEZ-VALIENTE, 1998).

A GBP apresenta biodisponibilidade variável em função de absorção saturável no trato gastrointestinal, de forma que quanto maior a dose, menor a biodisponibilidade, variando de uma biodisponibilidade absoluta de 60% a 27% com aumento da dose de 900 mg a 4800 mg por dia (BOCKBRADER *et al.*, 2010; CHEN; COWLES; SWEENEY, 2013; MAK *et al.*, 2016; STEWART *et al.*, 1993). Suas constantes de dissociação ácida e básica (pK_a e pK_b) são 3,7 e 10,7, respectivamente (BOCKBRADER *et al.*, 2010). Após dose única de 400 mg de GBP, a concentração

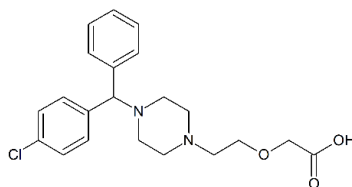
plasmática máxima de $3,7 \pm 1,0 \mu\text{g/mL}$ é atingida após $3,6 \pm 1,1$ horas. Após dose única de 300 mg de GBP, o pico da concentração plasmática é de $2,7 \mu\text{g/mL}$, alcançado entre 2 e 3 horas (BOYD *et al.*, 1999; MARCOLIN; TATSCH, 2000; MCLEAN, 1994). Sua ligação às proteínas plasmáticas é mínima (aproximadamente 3%) e é amplamente distribuída a quase todos os órgãos. A GBP não é metabolizada em humanos; sua eliminação sob forma inalterada é predominantemente renal e a meia-vida é de aproximadamente 5 a 9 horas (BOYD *et al.*, 1999; CLIVATTI; SAKATA; ISSY, 2009).

O clearance renal da GBP é dependente da taxa de filtração glomerular avaliada pelo clearance de creatinina (BOYD *et al.*, 1999). A diminuição da função renal resulta em redução do clearance total aparente e no clearance renal da GBP, sugerindo que não há reabsorção tubular da GBP (RAOUF *et al.*, 2017). Tais observações sugerem que o regime de dosagem em indivíduos com função renal reduzida deve ser ajustado de acordo com o clearance de creatinina (BLUM *et al.*, 1994). A excreção renal da GBP parece ser também dependente da secreção ativa via hOCT2 e hOCTN1, expressos nos rins. A cimetidina, substrato de OCT2, reduz o clearance renal da GBP sugerindo a participação do transportador OCT2 na excreção renal da GBP (LAL *et al.*, 2010). O transporte de GBP é facilitado pelo transportador OCTN1 e o polimorfismo 1507C>T reduz o transporte do fármaco em estudo *in vitro*, o que sugere a participação do transportador na eliminação renal do fármaco (URBAN *et al.*, 2008).

1.3 Cetirizina (CTZ)

A CTZ é um anti-histamínico de segunda geração, utilizada para tratar os sintomas de rinite alérgica, tanto sazonal quanto perene (Figura 3). Trata-se de um medicamento seguro, com poucos relatos de sinais clínicos graves após ingestão de altas doses. Os efeitos adversos da CTZ são raros, e estudos clínicos mostram que os mais frequentes são dor de cabeça leve (10,8% de 93 pacientes) e sonolência (12,9% de 93 pacientes) após o tratamento com 10 mg de CTZ (MELTZER; WEILER; WIDLITZ, 1996). De 146 pacientes com overdose de CTZ, 9 apresentaram sonolência, 7 apresentaram inquietude, houve 5 pacientes com taquicardia, 2 com pressão alta e apenas 1 paciente apresentou midríase. Cento e vinte e quatro (124) pacientes não relataram efeitos adversos, mesmo com overdose de CTZ (SPILLER *et al.*, 2001).

Figura 3. Fórmula estrutural da CTZ



Fonte: próprio autor (ACD/ChemSketch, versão 14.01, Toronto, Ontário, Canadá)

A concentração máxima no plasma ocorre em 1-2 horas, e aproximadamente 90% da CTZ no plasma encontra-se ligada às proteínas plasmáticas. Sua excreção ocorre pela urina, na maior parte, de forma inalterada (CURRAN; SCOTT; PERRY, 2004). Estudo feito em voluntários sadios, após administração de 5 mg de CTZ, mostrou concentração plasmática máxima média de $0,27 \mu\text{g/mL} \pm 0,04$, observada $0,75 \pm 0,50$ h após a administração, o que mostra a absorção rápida do fármaco. Esse mesmo estudo também mostrou que a CTZ se encontra altamente ligada às proteínas plasmáticas, com média de 96,1% de ligação após uma hora da administração de CTZ, 91,9% após 6 horas e 87,3% após 24 horas (BENEDETTI *et al.*, 2001).

A CTZ é eliminada, principalmente inalterada, na urina através de filtração glomerular e secreção tubular, sendo que a secreção tubular do enantiômero dextrocetirizina (44,5 mL/min) é 2 vezes maior que a da levocetirizina (23,1 mL/min) (STROLIN BENEDETTI *et al.*, 2008). Em um estudo *in vitro*, com oócitos de *Xenopus laevis* transfectados com hOCT2, a adição de 100 ng/mL de CTZ reduziu a captação do substrato de OCT2 ^{14}C -TEA de $3,1 \pm 0,1$ pmol/h/mg proteína para $2,3 \pm 0,1$ pmol/h/oócito, o que sugere a ação da CTZ como inibidor de OCT2 (TSURUOKA *et al.*, 2006). Em um estudo *in vitro* com células embrionárias de rim humano (HEK), transfectados com hMATE1 e hMATE2-K, a concentração de CTZ necessária para inibir em 50% a captação de ^{14}C -TEA (IC_{50}) foi de 317 e 817 μM , respectivamente, o que sugere interação de CTZ com ambos transportadores (TSUDA *et al.*, 2009). Em um estudo clínico com 6 voluntários sadios homens, houve diminuição no clearance renal de pilsicainida (50 mg) após a coadministração de CTZ (20 mg) (475 ± 101 mL/min para 270 ± 117 mL/min) (TSURUOKA *et al.*, 2006). Até o momento, não há dados na literatura relacionando o efeito da CTZ na atividade de OCTN1.

Além disso, a CTZ é um dos fármacos de primeira escolha (anti-histamínicos em geral) para o tratamento de alergia à insulina em pacientes diabéticos (AIRAGHI;

LORINI; TEDESCHI, 2001; GHAZAVI; JOHNSTON, 2011; HEINZERLING *et al.*, 2008; SOLA-GAZAGNES *et al.*, 2003).

1.4 Diabetes mellitus tipo 2

O diabetes mellitus tipo 2 (DM2) é uma síndrome heterogênea, resultado de deficiência na secreção ou ação da insulina (CHAVES; ROMALDINI, 2002). A hiperglicemia resultante da deficiência de secreção ou ação de insulina é a principal característica dessa doença metabólica (*American Diabetes Association*, 2019a). O diabetes tipo 2 é a forma mais comum de diabetes (90-95% de pacientes com *diabetes* possuem DM2) e apesar de haver várias causas para o surgimento da doença, sua etiologia ainda não está totalmente esclarecida (ALBERTI; ZIMMET, 1998; *American Diabetes Association*, 2019a). Alguns pacientes são hiperglicêmicos, mesmo com aumento na concentração plasmática de insulina, o que evidencia a resistência à ação da insulina (DEFRONZO, 1999). Outros pacientes têm ação normal de insulina, mas sua secreção é prejudicada (ALBERTI; ZIMMET, 1998).

Estudos epidemiológicos mostram incidência de 9,4% nos Estados Unidos (30,3 milhões de pessoas) de diabetes diagnosticada em 2015, sendo que 23,8% (7,2 milhões de pessoas) não eram cientes ou não havia sido relatado que tinham a doença (CDC, 2017). A Organização Mundial da Saúde (WHO) reuniu alguns estudos que mostram a prevalência de DM2 diagnosticada e não diagnosticada, e a relação geralmente é grande, o que mostra a importância do diagnóstico e a severidade da doença (WHO, 2016). Além disso, de 1980 a 2014 houve um aumento de 4,7% a 8,5% na prevalência de diabetes. Em uma estimativa global, 108 milhões de pessoas tinham a doença em 1980, e 422 milhões de adultos conviviam com a doença em 2014 (WHO, 2016). Segundo a Pesquisa Nacional de Saúde (PNS), no ano 2013 o Brasil possuía 6,2% de brasileiros (9,1 milhões de pessoas) com diabetes (PNS, 2014). A estimativa de brasileiros com diabetes em 2017 era de aproximadamente 13 milhões, com uma estimativa de 20,3 milhões de brasileiros com a doença em 2045 (IDF, 2017). Estudo realizado em 2018 pelo Conselho Federal de Farmácia (CFF) em parceria com a Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) relata uma prevalência de glicemia elevada em 18,4% da população brasileira, sendo o centro-oeste a região com maior prevalência e a região sudeste com a menor prevalência, 24,6% e 15,6%, respectivamente (CFF, 2018).

Um dos efeitos em longo prazo do diabetes é a neuropatia diabética, causada por lesão ou doença do sistema nervoso somatossensorial (COLLOCA *et al.*, 2017). Vários mecanismos relacionados a patogênese da neuropatia diabética foram propostos. A hiperglicemia ativa várias vias bioquímicas bem caracterizadas, como a via do poliol, aumento dos produtos finais de glicação avançada (AGEs), ativação de proteína quinase C, entre outras (SINGH; KISHORE; KAUR, 2014). As principais fibras periféricas afetadas são as fibras de fino calibre A δ e C, e as fibras de grosso calibre A α e A β (VINIK *et al.*, 2013), responsáveis pelos sintomas da neuropatia diabética, que são entorpecimento, formigamento, dor em queimação ou agulhadas e fraqueza. Os sintomas começam nas extremidades inferiores e se espalham em direção aos membros superiores, movimento conhecido como botas e luvas (CALLAGHAN *et al.*, 2012).

Estudo realizado em 118 hospitais do Reino Unido, com um total de 6487 pacientes diabéticos, mostrou prevalência de 32,1% de neuropatia diabética no diabetes tipo 2. A incidência de neuropatia diabética tende a aumentar com a idade, haja vista que a prevalência foi de 5% no grupo até 29 e aumentou para 44,2% no grupo até 79 anos. A duração do diabetes também influenciou a incidência da dor neuropática, que estava presente em 20,8% nos pacientes com a doença há menos de 5 anos e 36,8% em pacientes com a doença há mais de 10 anos (YOUNG, 1993).

Atualmente, os casos de alergia à insulina são raros, atingindo aproximadamente 1% dos pacientes diabéticos (DURAND-GONZALEZ *et al.*, 2003; FERNÁNDEZ *et al.*, 2003; NÄF *et al.*, 2002; RADERMECKER; SCHEEN, 2007). A primeira linha de tratamento, quando esses casos ocorrem, são os anti-histamínicos para alívio sintomático (entre eles a CTZ) e a mudança da insulina do paciente para uma insulina que não contenha o agente específico que causou a reação alérgica (HEINZERLING *et al.*, 2008). Geralmente, as insulinas humanas recombinantes são as que apresentam menos risco de alergia e são as mais utilizadas na mudança de tratamento com insulina (AIRAGHI; LORINI; TEDESCHI, 2001; GHAZAVI; JOHNSTON, 2011; HEINZERLING *et al.*, 2008; JIXIONG *et al.*, 2004; NÄF *et al.*, 2002; RADERMECKER; SCHEEN, 2007).

O DM2 pode alterar absorção gastrointestinal, a distribuição, o metabolismo e a excreção renal dos fármacos em uso na clínica dependendo do tempo de diagnóstico da doença, da presença de complicações do diabetes e do substrato investigado (DOSTALEK; AKHLAGHI; PUZANOVOVA, 2012). O tempo de trânsito intestinal pode

estar diminuído e retardado em 20-30% dos pacientes diabéticos (IIDA *et al.*, 2000). Tal efeito é resultante da hiperglicemia crônica que causa um prejuízo simpático e parassimpático dos nervos responsáveis pela motilidade intestinal. O diabetes também pode alterar a ligação dos fármacos às proteínas plasmáticas alterando as fases de distribuição e eliminação, em função das altas concentrações de ácidos graxos livres e elevados níveis glicêmicos (LIPP *et al.*, 1997; PRESTON *et al.*, 2001). Um aumento na expressão de Mrp2 na barreira hematoencefálica é observado no diabetes experimental induzido por estreptozotocina, e a distribuição de fármacos substratos desse transportador no sistema nervoso central pode ser alterada em pacientes diabéticos (HAWKINS *et al.*, 2007). Dependendo da duração do DM2 ou do estágio da nefropatia diabética, a velocidade de filtração glomerular pode estar aumentada, normal ou diminuída. Além disso, anormalidades na secreção tubular renal em pacientes com DM2, podem influenciar o *clearance* renal de uma variedade de fármacos (DOSTALEK; AKHLAGHI; PUZANOVOVA, 2012).

Estudos clínicos e experimentais têm demonstrado que o diabetes pode alterar o metabolismo de fármacos através de alterações em diversas enzimas, dentre as quais do sistema citocromo P450 (CYP) provocando modificações individualizadas na atividade de suas isoformas (CHENG; MORGAN, 2001; PRESTON; EPSTEIN, 1999; PRESTON *et al.*, 2001). O diabetes experimental induzido em ratos tende a suprimir a expressão do CYP1A2, CYP2C11, CYP2C13 e CYP3A2 e a induzir a expressão do CYP2A1, CYP2B1, CYP2C12, CYP4A1 e CYP2E1 (IBER *et al.*, 2001; SCHENKMAN, 1991). O tratamento com insulina mostrou ser efetivo na normalização das alterações do CYP tanto em relação ao conteúdo proteico quanto ao RNAm (DONG *et al.*, 1988; YAMAZOE *et al.*, 1989). Utilizando ratos espontaneamente diabéticos, Favreau e Schenkman (1988) observaram que o metabolismo da anilina, que se encontrava aumentado, foi normalizado nos animais que receberam insulina.

De acordo com as recomendações do *International Transporter Consortium* (GIACOMINI *et al.*, 2010), os dados da literatura referentes à disposição cinética da GBP justificam a necessidade de investigação da captação *in vitro* da GBP em células que expressam transportadores renais. Dessa forma, a interação e o transporte de GBP e CTZ foram avaliados em células que expressam transportadores renais. Foi realizado um estudo clínico cruzado e aleatório em pacientes com dor neuropática para avaliação de interação CTZ x GBP. A CTZ é considerada inibidor da atividade de OCT2, e possivelmente de MATE1 e MATE2-K (GIACOMINI *et al.*, 2010; TSUDA

et al., 2009; TSURUOKA *et al.*, 2006). A partir dos parâmetros farmacocinéticos, buscamos caracterizar a relevância da atividade dos transportadores renais na eliminação da GBP. Considerando que modelos experimentais sugerem que o diabetes reduz a atividade do OCT2 em aproximadamente 50%, foi realizado estudo clínico para investigação da influência do controle glicêmico do diabetes tipo 2 na farmacocinética e na farmacodinâmica da GBP em pacientes com dor neuropática. Buscamos dessa forma, caracterizar o papel dos transportadores renais na farmacocinética e farmacodinâmica da GBP e avaliar a regulação da atividade desses transportadores por interações fármaco-fármaco e pelo controle glicêmico.

6. CONCLUSÕES

- A GBP é um substrato para hOCT2, predominantemente na configuração de efluxo, para hMATE1 e para hOCTN1; entretanto a interação com hOCT2 não é relevante para a farmacologia clínica. A afinidade aparente da GBP é baixa para hOCT2 e as concentrações plasmáticas máximas foram aproximadamente 80 vezes menores que os IC₅₀. A CTZ é um inibidor dos transportadores hOCT1, hOCT2, hOCT3, hMATE1 e hMATE2-K, e substrato para hOCT2, hOCT3 e hOCTN1. GBP e CTZ mostraram afinidade aparente alta para hOCTN1 em concentrações terapêuticas.

- Após 5 dias de tratamento com CTZ, os participantes mostraram redução em AUC, C_{max} e F_{el}, e aumento de CL/F e Vd/F quando comparados com participantes tratados apenas com GBP. Não foram observadas diferenças em termos de T_{max}, T_{1/2} e CL_R. A atenuação de dor nos participantes também se encontra reduzida, principalmente na fase da absorção do fármaco. A interação CTZ x GBP em pacientes com dor neuropática não pode ser explicada por mecanismos de excreção renal mediado por transportadores. As alterações sugerem que a CTZ reduz a biodisponibilidade da GBP via interação com transportadores associados com o processo de absorção intestinal.

- O diabetes tipo 2 resultou em redução de C_{max} e F_{el} da GBP e aumento do Vd/F em participantes com dor neuropática. Não foram observadas diferenças significativas nos parâmetros farmacocinéticos AUC, CL/F, CL_R e também não houve alteração significativa na atenuação de dor. Os resultados sugerem que a hiperglicemia reduz biodisponibilidade do fármaco por alterar a atividade de transportadores ativos relacionados ao processo de absorção intestinal da GBP. O

controle dos níveis glicêmicos no diabetes mantém a variabilidade cinética da GBP ao ser comparada a indivíduos não diabéticos, de modo que os parâmetros farmacocinéticos da GBP nos pacientes com diabetes e níveis glicêmicos controlados são similares aos parâmetros farmacocinéticos observados para os pacientes sem diabetes.

7. REFERÊNCIAS

1000 Genomes Project Phase 3. Variants: rs316019; rs1050152. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/variation/tools/1000genomes/>>. Acesso em: 10 mai. 2018.

ABBASI, M. M. *et al.* The Effects of Cetirizine on P-glycoprotein Expression and Function In Vitro and In situ. **Advanced Pharmaceutical Bulletin**, v. 6, n. 1, p. 111-118, 2016.

ALBERTI, K. G. M. M.; ZIMMET, P.Z. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO consultation. **Diabetic Medicine**, v. 15, n. 7, p. 539-553, 1998.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Ministério da Saúde: Resolução RDC n° 27 de 17 de maio de 2012.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Ministério da Saúde: Resolução RDC n° 6, de 18 de fevereiro de 2014. Dispõe sobre a atualização do Anexo I, Listas de Substâncias Entorpecentes, Psicotrópicas, Precursoras e Outras sob Controle Especial, da Portaria SVS/MS n° 344, de 12 de maio de 1998 e dá outras providências. Diário Oficial da União, seção 1, p.68-73, fev 2014.

AIRAGHI, L.; LORINI, M.; TEDESCHI, A. The insulin analogue aspart: a safe alternative in insulin allergy. **Diabetes Care**, v. 24, n. 11, p. 2000, 2001.

ALFARISI, O. *et al.* Effect of Diabetes Mellitus on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Tuberculosis Treatment. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 62, n. 11, p. e01383-18, 2018.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes – 2019. **Diabetes Care**, v. 42, p. S13-28, 2019a.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes – 2019. **Diabetes Care**, v. 42, p. S61-70, 2019b.

BACH, M. *et al.* Fast set-up of doxycycline-inducible protein expression in human cell lines with a single plasmid based on Epstein–Barr virus replication and the simple tetracycline repressor. **The FEBS Journal**, v. 274, p. 783-790, 2007.

BACKONJA, M. *et al.* Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus: a randomized controlled trial. **Jama**, v. 280, n. 21, p. 1831-1836, 1998.

BACKONJA, M. M.; CANAFAX, D. M.; CUNDY, K. C. Efficacy of Gabapentin Enacarbil vs Placebo in Patients with Postherpetic Neuralgia and a Pharmacokinetic Comparison with Oral Gabapentin. **Pain Medicine**, v. 12, p. 1098-1108, 2011.

BARON, R.; BINDER, A.; WASNER, G. Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. **The Lancet Neurology**, v. 9, n. 8, p. 807-819, 2010.

BENEDETTI, M. S. *et al.* Absorption, distribution, metabolism and excretion of [14C] levocetirizine, the R enantiomer of cetirizine, in healthy volunteers. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 57, n. 8, p. 571-582, 2001.

BENZI, J. R. L. *et al.* The role of organic cation transporter 2 inhibitor cimetidine, experimental diabetes mellitus and metformin on gabapentin pharmacokinetics in rats. **Life Sciences**, v. 200, p. 63-68, 2018.

BIKHAZI, A. B. *et al.*, Effect of Diabetes Mellitus and Insulin on the Regulation of the PepT 1 Symporter in Rat Jejunum. **Molecular Pharmaceutics**, v. 1, n. 4, p. 300-308, 2004.

BLUM, R. A. *et al.* Pharmacokinetics of gabapentin in subjects with various degrees of renal function. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 56, n. 2, p. 154-159, 1994.

BOCKBRADER, H. N. *et al.* A Comparison of the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Pregabalin and Gabapentin. **Clinical Pharmacokinetics**, v. 49, n. 10, p. 661-669, 2010.

BOLGER, M.; LUKACOVA, V.; WOLTOSZ, W. S. Simulations of the Nonlinear Dose Dependence for Substrate of Influx and Efflux Transporters in the Human Intestine. **The AAPS Journal**, v. 11, n. 2, p. 353-353, 2009.

BOYD, R. A. *et al.* Effects of age and gender on single-dose pharmacokinetics of gabapentin. **Epilepsia**, v. 40, n. 4, p. 474-479, 1999.

BUSCH, A. E. *et al.* Electrogenic properties and substrate specificity of the polyspecific rat cation transporter rOCT1. **Journal of Biological Chemistry**, v. 271, n. 51, p. 32599-32604, 1996.

BUSCH, A. E. *et al.* Human neurons express the polyspecific cation transporter hOCT2, which translocates monoamine neurotransmitters, amantadine and memantine. **Molecular Pharmacology**, v. 54, n. 2, p. 342-352, 1998.

CALLAGHAN, B. C. *et al.* Diabetic neuropathy: clinical manifestations and current treatments. **The Lancet Neurology**, v. 11, n. 6, p. 521-534, 2012.

CASCORBI, I. P-glycoprotein: Tissue Distribution, Substrates and Functional Consequences of Genetic Variations. *In*: FROOM, M. F.; KIM, R. B. (eds). Drug Transporters, Handbook of Experimental Pharmacology. **Springer Verlag Heidelberg**; 2011. p. 261-83.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). National Diabetes Statistics Report, 2017. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention, US Department of Health and Human Services; 2017.

CHAVES, F.R.; ROMALDINI, J.H. Diabetes mellitus tipo 2. **Revista Brasileira de Medicina**, v. 59, n. 12, p. 83-90, 2002.

CHEN, Y., *et al.* Genetic variants in multidrug and toxin compound extrusion-1, hMATE1, alter transport function. **Pharmacogenomics Journal**, v. 9, n. 2, p. 127-136, 2009.

CHEN, C.; COWLES, V. E.; SWEENEY, M. The intestinal absorption mechanism of gabapentin makes it appropriate for gastroretentive delivery. **Current Clinical Pharmacology**, v. 8, n. 1, p. 67-72, 2013.

CHENG, P.Y.; MORGAN, E.T. Hepatic cytochrome P450 regulation in disease states. **Current Drug Metabolism**, v.2, p.165-183, 2001.

CHOI, M-K.; SONG, I-S. Organic cation transporters and their pharmacokinetic and pharmacodynamic consequences. **Drug Metabolism and Pharmacokinetics**, v. 23, n. 4, p. 243-253, 2008.

CHOI, J. H., *et al.* A common 5'-UTR variant in MATE2-K is associated with poor response to metformin. **Clinical Pharmacology and Therapeutics**, v. 90, n. 5, p. 674-684, 2011.

CHU, X., *et al.* Clinical Probes and Endogenous Biomarkers as Substrates for Transporter Drug-Drug Interaction Evaluation: Perspectives from the International Transporter Consortium. **Clinical Pharmacology and Therapeutics**, v. 104, n. 5, p. 836-864, 2018.

CIARIMBOLI, G. Organic cation transporters. **Xenobiotica**, v. 38, n. 7-8, p. 936-971, 2008.

CIARIMBOLI, G. Introduction to the cellular transport of organic cations. *In*: CIARIMBOLI, G.; GAUTRON, S.; SCHLATTER, E. (eds). Organic Cation Transporters: Integration of Physiology, Pathology and Pharmacology. **Springer Cham**; 2016. p. 1-47.

CIARIMBOLI, G.; SCHLATTER, E. Regulation of organic cation transport. **Pflügers Archive**, v. 449, n. 5, p. 423-441, 2005.

CIARIMBOLI, G.; SCHLATTER, E. Organic cation transport measurements using fluorescence techniques. *In*: BÖNISCH, H.; SITTE, H. H. (eds). Neurotransmitter Transporters: Investigative Methods. **Humana Press**; 2016. p.173-188.

CLIVATTI, J.; SAKATA, R.K.; ISSY, A.M. Revisão sobre o Uso de Gabapentina para Controle da Dor Pós-Operatória. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 59, n. 1, p. 87-98, 2009.

COLLOCA, L. *et al.* Neuropathic pain. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 3, p. 17002, 2017. doi: 10.1038/nrdp.2017.2.

CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA (CFF). Diabetes não tem cara. Faça o teste. Disponível em: <<http://www.cff.org.br/userfiles/Apresentacao%20Campanha%20DM%20FINAL.pdf>>. Acesso em: 12 de jun. 2019.

CROWE, A.; TEOH, Y-K. Limited P-glycoprotein mediated efflux for anti-epileptic drugs. **Journal of Drug Targeting**, v. 14, p. 291-300, 2006.

CURRAN, M.P.; SCOTT, L.J.; PERRY, C.M. Cetirizine. **Drugs**, v. 64, n. 5, p. 523-561, 2004.

DANGPRAPAI, Y.; WRIGHT, S. H. Interaction of H⁺ with the extracellular and intracellular aspects of hMATE1. **American Journal of Physiology Renal Physiology**, v. 301, n. 3, p. F5208, 2011.

DEFRONZO, R.A. Pharmacologic therapy for type 2 diabetes mellitus. **Annals of Internal Medicine**, v. 131, n. 4, p. 281-303, 1999.

DE MORAES, N. V.; LAURETTI, G. R.; LANCHOTE, V. L. Effects of type 1 and type 2 diabetes on the pharmacokinetics of tramadol enantiomers in patients with neuropathic pain phenotyped as cytochrome P450 2D6 extensive metabolizers. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 66, p. 1222-1230, 2014.

DEL AMO, E. M.; URTTI, A.; YLIPERTTULA, M. Pharmacokinetic role of L-type amino acid transporters LAT1 and LAT2. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 35, p. 161-174, 2008.

DICKENS, D. *et al.* Transport of gabapentin by LAT1 (SLC7A5). **Biochemical Pharmacology**, v. 85, p. 1672-1683, 2013.

DONG, Z.G. *et al.* Mechanism of induction of cytochrome P-450ac (P-450j) in chemically induced and spontaneously diabetic rats. **Archives of Biochemistry and Biophysics**, v. 263, p. 29-35, 1988.

DOSTALEK, M.; AKHLAGHI, F.; PUZANOVOVA, M. Effect of diabetes mellitus on pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of drugs. **Clinical Pharmacokinetics**, v. 51, p. 481-499, 2012.

DUPONT, W. D.; PLUMMER, W. D. PS power and sample size program available for free on the Internet. **Controlled Clinical Trials**, v. 18, n. 3, p. 274, 1997.

DURAND-GONZALEZ, K-N. *et al.* Glargine insulin is not an alternative in insulin allergy. **Diabetes Care**, v. 26, n. 7, p. 2216, 2003.

ELWES, R. D. C; BINNIE, C. Clinical pharmacokinetics of newer antiepileptics drugs: lamotrigine, vigabatrin, gabapentin and oxcarbamazepine. **Clinical Pharmacokinetics**, v. 30, p. 403-415, 1996.

FAVREAU, L.V.; SCHENKMAN, J.B. Cytochrome P-450 alterations in the BB/Wor spontaneously diabetic rat. **Biochemical Pharmacology**, v. 37, p. 3505-3509, 1988.

FENG, B. *et al.* Quantitative prediction of renal transporter-mediated clinical drug interaction. **Molecular Pharmaceutics**, v. 10, n. 11, p. 4207-4215, 2013.

FERNÁNDEZ, L. *et al.* Allergy to human insulin. **Allergy**, v. 58, p. 1317, 2003.

FINNERUP, N. B. *et al.* Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. **The Lancet Neurology**, v. 14, n. 2, p. 162-173, 2015.

FRAGA, S.; PINHO, M. J.; SOARES-DA-SILVA, P. Expression of LAT1 and LAT2 amino acid transporters in human and rat intestinal epithelial cells. **Amino Acids**, v. 29, p. 229-233, 2005.

FUTATSUGI, A. *et al.* L503F variant of carnitine/organic cation transporter 1 efficiently transports metformin and other biguanides. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 68, p. 1160-1169, 2016.

GEBER, C. *et al.* Revised definition of neuropathic pain and its grading system: an open case series illustrating its use in clinical practice. **The American Journal of Medicine**, v. 122, n. 10, p. S3-12, 2009.

GHAZAVI, M. K.; JOHNSTON, G. A. Insulin allergy. **Clinics in Dermatology**, v. 29, p. 300-305, 2011.

GIACOMINI, K. M. *et al.* Membrane transporters in drug development. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 9, n. 3, p. 215-236, 2010.

GIACOMINI, K. M.; HUANG, S-M. Transporters in Drug Development and Clinical Pharmacology. **Clinical Pharmacology and Therapeutics**, v. 94, n. 1, p. 3-9, 2013.

GOA, K. L.; SORKIN, E. M. Gabapentin: A review of its pharmacological properties and clinical potential in epilepsy. **Drugs**, v. 46, p. 409-427, 1993.

GOLDBERG, D. M.; MARTIN, J. V. Role of gamma-glutamyl transpeptidase activity in diagnosis of hepatobiliary disease. **Digestion**, v. 12, n. 4-6, p. 232-246, 1975.

GORDI, T. *et al.* Pharmacokinetics of Gabapentin After a Single Day and at Steady State Following the Administration of Gastric-Retentive–Extended-Release and Immediate-Release Tablets: A Randomized, Open-Label, Multiple-Dose, Three-Way Crossover, Exploratory Study in Healthy Subjects. **Clinical Therapeutics**, v. 30, n. 5, p. 910-916, 2008.

GRIGAT, S. *et al.* The carnitine transporter SLC22A5 is not a general drug transporter, but it efficiently translocates mildronate. **Drug Metabolism and Disposition**, v. 37, p. 330-337, 2009.

GRÜNDEMANN, D. *et al.* Drug excretion mediated by a new prototype os polyspecific transporter. **Nature**, v. 372, n. 6505, p. 549-552, 1994.

HARRACH, S.; CIARIMBOLI, G. Role of transporters in the distribution of platinum-based drugs. **Frontiers in Pharmacology**, v. 6, p. 85, 2015.

HAWKINS, B. T. *et al.* Decreased blood-brain barrier permeability to fluorescein in streptozotocin-treated rats. **Neuroscience Letters**, v. 411, n. 1, p. 1-5, 2007.

HE, Y.; LIU, Y.; ZENG, S. Stereoselective and Multiple Carrier-Mediated Transport of Cetirizine Across Caco-2 Cell Monolayers with Potential Drug Interaction. **Chirality**, v. 22, p. 684-692, 2010.

HEINZERLING, L. *et al.* Insulin allergy: clinical manifestations and management strategies. **Allergy**, v. 63, p. 148-155, 2008.

HUCKE, A. *et al.* Interaction of the new monofunctional anticancer agent Phenanthriplatin with transporters for organic cations. **Frontiers in Chemistry**, v. 6, p. 180, 2018. doi: 10.3389/fchem.2018.00180.

IBER, R. *et al.* Regulation of hepatic cytochrome P450 2C11 via cAMP: implications for down-regulation in diabetes, fasting and inflammation. **Journal of Pharmacology & Experimental Therapeutics**, v. 297, p. 174-180, 2001.

IIDA, M. *et al.* Evaluation of gut motility in type II diabetes by the radiopaque marker method. **Journal of Gastroenterology and Hepatology**, v. 15, n. 4, p. 381-385, 2000.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. IDF Diabetes Atlas, 8th Edition. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2017.

JIXIONG, X. *et al.* The human insulin analogue aspart can induce insulin allergy. **Diabetes Care**, v. 27, n. 8, p. 2084-2085, 2004.

KAJIWARA, M., *et al.* Identification of multidrug and toxin extrusion (MATE1 and MATE2-K) variants with complete loss of transport activity. **Journal of Human Genetics**, v. 54, n. 1, p. 40-46, 2009.

KAMERMAN, P. R. *et al.* Gabapentin for neuropathic pain: An application to the 21st meeting of the WHO Expert Committee on Selection and Use of Essential Medicines for the inclusion of gabapentin on the WHO Model List of Essential Medicines. DOI 10.6084/m9.figshare.3814206.v2, 2016.

KANG, H-A.; CHO, H-Y.; LEE, Y-B. The Effect of MDR1 G2677T/A Polymorphism on Pharmacokinetics of Gabapentin in Healthy Korean Subjects. **Archives of Pharmaceutical Research**, v. 30, p. 96-101, 2007.

KEKUDA, R. *et al.* Cloning and functional characterization of a potential-sensitive, polyspecific organic cation transporter (OCT3) most abundantly expressed in placenta. **Journal of Biological Chemistry**, v. 273, n. 23, p. 15971-15979, 1998.

KOEPSSELL H. Polyspecific organic cation transporters: their functions and interactions with drugs. **Trends in Pharmacological Sciences**, v. 25, p. 375-381, 2004.

KOEPSSELL, H. The SLC22 family with transporters of organic cations, anions and zwitterions. **Molecular aspects of medicine**, v. 34, n. 2, p. 413-435, 2013.

LAHIRI, D. K; NURNBERGER, J. I. Jr. A rapid non-enzymatic method for the preparation of HMW DNA from blood for RFLP studies. **Nucleic Acids Research**, v. 19, n. 9, p. 5444, 1991.

LAL, R. *et al.* Clinical pharmacokinetic drug interaction studies of gabapentin enacarbil, a novel transported prodrug of gabapentin, with naproxen and cimetidine. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 69, n. 5, p. 498-507, 2010.

LEABMAN, M. K. *et al.* Polymorphisms in a human kidney xenobiotic transporter, OCT2, exhibit altered function. **Pharmacogenetics and Genomics**, v. 12, n. 5, p. 395-405, 2002.

LEE, W. K. *et al.* Organic cation transporters OCT1, 2 and 3 mediate high-affinity transport of the mutagenic vital dye ethidium in the kidney proximal tubule. **American Journal of Physiology-Renal Physiology**, v. 296, p. F1504-1513, 2009.

LEVEY, A. S. *et al.* A new equation to estimate glomerular filtration rate. **Annals of Internal Medicine**, v. 150, p. 604-612, 2009.

LIPP, R. W. *et al.* Evidence of accelerated gastric emptying in longstanding diabetic patients after ingestion of a semisolid meal. **The Journal of Nuclear Medicine**, v. 38, p. 814-818, 1997.

LÖSCHER W. Drug Transporters in the Epileptic Brain. **Epilepsia**, v. 48, p. 8-13, 2007.

MAK, W. Y. *et al.* Pharmacokinetic Comparison of Two Gabapentin Formulations in Healthy Volunteers. **Journal of Bioequivalence and Bioavailability**, v. 8, n. 2, p. 55-58, 2016.

MARCOLIN, M. A.; TATSCH, M. F. Gabapentina: farmacologia, uso clínico e interações farmacológicas. **Revista de Psiquiatria Clínica**, v. 27, n. 4, p. 237-43, 2000.

MASON, B. J.; QUELLO, S.; SHADAN, F. Gabapentin for the treatment of alcohol use disorder. **Expert Opinion on Investigational Drugs**, v. 27, n. 1, p. 113-24, 2018.

MATLOCK, B. Assessment of nucleic acid purity. Nota técnica 52646. Wilmington, EUA: Thermo Fisher Scientific, 2015.

MCLEAN, M. J. Clinical pharmacokinetics of gabapentin. **Neurology**, v. 44, n. 6, p. S17-22; discussion S31-2, 1994.

MCLEAN, M. J. Gabapentin in the management of convulsive disorders. **Epilepsia**, v. 40, p. S39-S50, 1999.

MEHRENS, T. *et al.* The affinity of the organic cation transporter rOCT1 is increased by protein kinase C-dependent phosphorylation. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 11, n. 7, p. 1216-1224, 2000.

MEHTA, A. R. Why does the plasma urea concentration increase in acute dehydration? **Advances in Physiology Education**, v. 32, n. 4, p. 336, 2008.

MEIER, Y. *et al.* Regional Distribution of Solute Carrier mRNA Expressing Along the Human Intestinal Tract. **Drug Metabolism and Disposition**, v. 35, p. 590-594, 2007.

MELTZER, E. O.; WEILER, J. M.; WIDLITZ, M. D. Comparative outdoor study of the efficacy, onset and duration of action, and safety of cetirizine, loratadine, and placebo for seasonal allergic rhinitis. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 97, n. 2, p. 617-626, 1996.

MORRISSEY, K. M. *et al.* Renal transporters in drug development. **Annual Review of Pharmacology and Toxicology**, v. 53, p. 503-529, 2013.

MUSCAS, G. C. *et al.* Conversions from thrice daily to twice daily administration of gabapentin (GBP) in partial epilepsy: analysis of clinical efficacy and plasma levels. **Seizure**, v. 9, p. 47-50, 2000.

NÄF, S. *et al.* Continuous subcutaneous insulin infusion to resolve an allergy to human insulin. **Diabetes Care**, v. 25, n. 3, p. 634-635, 2002.

NAWA, A. *et al.* Altered intestinal P-glycoprotein expression levels affect pharmacodynamics under diabetic condition. **Yakugaku Zasshi**, v. 132, n. 2, p. 161-166, 2012.

NIES, A. T. *et al.* Organic cation transporters (OCTs, MATEs), in vitro and in vivo evidence for the importance in drug therapy. *In*: FROMM, M. F.; KIM, R. B. (eds). **Drug Transporters**. Springer Berlin Heidelberg; 2011. p. 105-67.

NOWICKI, M. T. *et al.* Renal and hepatic transporter expression in type 2 diabetic rats. **Drug Metabolism Letters**, v. 2, n. 1, p. 11-17, 2008.

NGUYEN, T. V.; SMITH, D. E.; FLEISHER, D. PEPT1 Enhances the Uptake of Gabapentin via Trans-Stimulation of b₀,+ Exchange. **Pharmaceutical Research**, v. 24, p. 353-360, 2006.

OHASHI, R. *et al.* Molecular and physiological evidence for multifunctionality of carnitine/organic cation transporter OCTN2. **Molecular Pharmacology**, v. 59, n. 2, p. 358-366, 2001.

OTSUKA, M. *et al.* A human transporter protein that mediates the final excretion step for toxic organic cations. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 102, n. 50, p. 17923-17928, 2005.

PANDLEY, V.; CHAUBE, B.; BHAT, M. J. Hyperglycemia Regulates MDR-1, Drug Accumulation and ROS Levels Causing Increased Toxicity of Carboplatin and 5-Fluorouracil in MCF-7 cells. **Journal of Cellular Biochemistry**, v. 112, p. 2942-2952, 2011.

PANDYA, N. J.; MULLAPUDI, S. Geometric statistics in PK-analysis – Programmer's perspective. NESUG 2011, Pharma & Healthcare. Disponível em: <<https://www.lexjansen.com/nesug/nesug11/ph/ph10.pdf>>. Acesso em: 22 jun. 2019.

PARK, J. *et al.* Validated LC-MS/MS method for quantification of gabapentin in human plasma: application to pharmacokinetic and bioequivalence studies in Korean volunteers. **Biomedical Chromatography**, v. 21, n. 8, p. 829-835, 2007.

PELTEKOVA, V. D. *et al.* Functional variants of OCTN cation transporter genes are associated with Crohn disease. **Nature Genetics**, v. 36, n. 5, p. 471-475, 2004.

PESQUISA NACIONAL DE SAÚDE (PNS). Percepção do Estado de Saúde, Estilos de Vida e Doenças Crônicas. Brasil, Grandes Regiões e Unidades da Federação, 2014. Rio de Janeiro, RJ: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), 2014.

PIHL, L. *et al.* Insulin induces the correlation between renal blood flow and glomerular filtration rate in diabetes: implications for mechanisms causing hyperfiltration. **American Journal of Physiology Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, v. 303, n. 1, p. R39-47, 2012.

PINEDA, M. *et al.* Identification of a membrane protein, LAT-2, that co-express with 4F2 heavy chain, an L-type amino acid transporter activity with broad specificity for small and large zwitterionic amino acids. **Journal of Biological Chemistry**, v. 274, p. 19738-19744, 1999.

POWELL, J. R.; GOBBURU, J. V. Pharmacometrics at FDA: evolution and impact on decisions. **Clinical Pharmacology and Therapeutics**, v. 82, n.1, p. 97-102, 2007.

PRASAD, P. D. *et al.* Human LAT1, a subunit of system L amino acid transporter: molecular cloning and transport function. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 255, p. 283-288, 1999.

PRATT, D. D.; KAPLAN, M. M. Evaluation of abnormal liver-enzyme results in asymptomatic patients. **The New England Journal of Medicine**, v. 342, n. 17, p. 1266-1271, 2000.

PRESTON, R.A.; EPSTEIN, M. Effects of diabetes on cardiovascular drug metabolism. **Diabetes Care**, v. 22, p. 982-988, 1999.

PRESTON, R.A. *et al.* Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of amlodipine in hypertensive patients with and without type II diabetes mellitus. **Journal of Clinical Pharmacology**, v. 41, p. 1215-1224, 2001.

QIAN, C. *et al.* High-Fat Diet/Low-Dose Streptozotocin-Induced Type 2 Diabetes in Rats Impacts Osteogenesis and Wnt Signaling in Bone Marrow Stromal Cells. **PLoS One**, v. 10, n. 8, p. e0136390, 2015. doi: 10.1371/journal.pone.0136390.

RADERMECKER, R.P.; SCHEEN, A.J. Allergy reactions to insulin: effects of continuous subcutaneous insulin infusion and insulin analogues. **Diabetes/metabolism research and review**, v. 23, n. 5, p. 348-355, 2007.

RAOUF, M. *et al.* Rational dosing of gabapentin and pregabalin in chronic kidney disease. **Journal of Pain Research**, v. 10, p. 275-278, 2017.

REED, M. J. *et al.* A new rat model of type 2 diabetes: The fat-fed, streptozotocin-treated rat. **Metabolism Clinical and Experimental**, v. 49, n. 11, p. 1390-1394, 2000.

REFARGEN – Rede Nacional de Farmacogenética: Projeto REFARGEN-PGENI. Disponível em: <www.refargen.org.br/IMG/pdf/doc-3.pdf>. Acesso em: 5 dez. 2016 e 10 mai. 2018.

SAABY, L.; BRODIN, B. A Critical View on In Vitro Analysis of P-glycoprotein (P-gp) Transport Kinetics. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 106, p. 2257-2264, 2017.

SÁNCHEZ-VALIENTE, S. Tratamiento del dolor neuropático con gabapentina. **Revista de Neurología**, v. 26, p. 618-620, 1998.

SCHENKMAN, J.B. Induction of diabetes and evolution of diabetic state on P450 expression. **Methods in Enzymology**, v. 206, p. 325-333, 1991.

SCHMIDT-LAUBER, C. *et al.* Transport mechanisms and their pathology-induced regulation govern tyrosine kinase inhibitor delivery in rheumatoid arthritis. **PLoS ONE**, v. 7, n. 12, p. e52247, 2012.

SERPELL, M. G. Gabapentin in neuropathic pain syndromes: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. **Pain**, v. 99, n. 3, p. 557-566, 2002.

SHEN, S.; HE, Y.; ZENG, S. Stereoselective Regulation of MDR1 Expression in Caco-2 Cells by Cetirizine Enantiomers. **Chirality**, v. 19, p. 485-490, 2007.

SINGH, R.; KISHORE, L.; KAUR, N. Diabetic peripheral neuropathy: Current perspective and future directions. **Pharmacological Research**, v. 80, p. 21-35, 2014.

SOLA-GAZAGNES, A. *et al.* Successful treatment of insulin allergy in a type 1 diabetic patient by means of constant subcutaneous pump infusion of insulin. **Diabetes Care**, v. 26, n. 10, 2003.

SONG, I. S. *et al.* Genetic variants of the organic cation transporter 2 influence the disposition of metformin. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 84, n. 5, p. 559-562, 2008.

SPILLER, H. A. *et al.* Retrospective evaluation of cetirizine (zyrtec) ingestion. Journal of toxicology. **Clinical Toxicology**, v. 40, n. 4, p. 525-526, 2001.

STEWART, B. H. *et al.* A saturable transport mechanism in the intestinal absorption of gabapentin is the underlying cause of the lack of proportionality between increasing dose and drug levels in plasma. **Pharmaceutical Research**, v. 10, p. 276-281, 1993.

STROLIN BENEDETTI, M. *et al.* Stereoselective renal tubular secretion of levocetirizine and dextrocetirizine, the two enantiomers of the H1-antihistamine cetirizine. **Fundamental & Clinical Pharmacology**, v. 22, n. 1, p. 19-23, 2008.

SWEARINGEN, D. *et al.* Pharmacokinetics of immediate release, extended release, and gastric retentive gabapentin formulations in healthy adults. **International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics**, v. 56, n. 5, p. 231-238, 2018.

TAHARA, H. *et al.* Functional genetic variation in the basal promoter of the organic cation/carnitine transporters OCTN1 (*SLC22A4*) and OCTN2 (*SLC22A5*). **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 329, n. 1, p. 262-271, 2009.

TAMAI, I. *et al.* Cloning and characterization of a novel human pH-dependent organic cation transporter, OCTN1. **FEBS Letters**, v. 419, n. 1, p. 107-111, 1997.

TJANDRAWINATA, R. R. *et al.* Single dose pharmacokinetic equivalent study of two gabapentin preparation in healthy subjects. **Drug Design, Development and Therapy**, v. 8, p. 1249-1255, 2014.

TOH, D. S. L. *et al.* Effect of mushroom diet on pharmacokinetics of gabapentin in healthy Chinese subjects. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 78, p. 129-134, 2013.

TRAYNOR, J. *et al.* How to measure renal function in clinical practice. **The BMJ**, v. 333, p. 733-737, 2006.

TREEDE, R. D. *et al.* Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. **Neurology**, v. 70, n. 18, p. 1630-1635, 2008.

TSUDA, M. *et al.* Involvement of Human Multidrug and Toxin Extrusion 1 in the Drug Interaction between Cimetidine and Metformin in Renal Epithelial Cells. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 329, n. 1, p. 185-191, 2009.

TSURUOKA, S. *et al.* Severe arrhythmia as a result of the interaction of cetirizine and pilsicainide in a patient with renal insufficiency: first case presentation showing competition for excretion via renal multidrug resistance protein 1 and organic cation transporter 2. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 79, n. 4, p. 389-396, 2006.

TZVETKOV, M. A.; DALILA, N.; FALTRACO, F. Genetic variability in organic cation transporters: pathophysiological manifestations and consequences for drug pharmacokinetics and efficacy. *In*: CIARIMBOLI, G.; GAUTRON, S.; SCHLATTER, E. (eds). Organic Cation Transporters: Integration of Physiology, Pathology and Pharmacology. **Springer Cham**; 2016. p. 93-137.

URBAN, T. J. *et al.* Functional effects of protein sequence polymorphisms in the organic cation/ergothioneine transporter OCTN1 (*SLC22A4*). **Pharmacogenetics and Genomics**, v. 17, n. 9, p. 773-782, 2007.

URBAN, T. J. *et al.* Effects of Genetic Variation in the Novel Organic Cation Transporter, OCTN1, on the Renal Clearance of Gabapentin. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 83, p. 416-421, 2008.

VINIK, A. I. *et al.* Diabetic neuropathy. **Endocrinology & Metabolism Clinics of North America**, v. 43, p. 747-787, 2013.

WANG, Z-J. *et al.* OCT2 polymorphisms and in vivo renal functional consequence: studies with metformin and cimetidine. **Pharmacogenetics and Genomics**, v. 18, n. 7, p. 637-645, 2008.

WILDE, S. *et al.* Calmodulin-associated post-translational regulation of rat organic cation transporter 2 in the kidney is gender dependent. **Cellular and Molecular Life Sciences**, v. 66, n. 10, p. 1729-40, 2009.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Global Report on Diabetes, 2016. Geneva: World Health Organization, 2016.

WU, X. *et al.* cDNA sequence, Transport Function, and Genomic Organization of Human OCTN2, a New Member of the Organic Cation Transporter Family. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 246, n. 3, p. 589-595, 1998.

XU, Y. *et al.* Combinatorial Pharmacophore Modeling of Organic Cation Transporter 2 (OCT2) Inhibitors: Insights into Multiple Inhibitory Mechanisms. **Molecular Pharmaceutics**, v. 10, n. 12, p. 4611-4619, 2013.

YAGI, T. *et al.* Impact of concomitant antacid administration on gabapentin plasma exposure and oral bioavailability in healthy adult subjects. **Drug Metabolism and Pharmacokinetics**, v. 27, p. 248-254, 2012.

YAMAMOTO, Y. *et al.* Glucose-mediated inactivation of AMP-activated protein kinase reduces the levels of L-type amino acid transporter 1 mRNA in C2C12 cells. **Nutrition Research**, v. 47, p. 13-40, 2017.

YAMAMOTO, P. A. Impacto dos polimorfismos genéticos de OCT2 e OCTN1 na disposição cinética da gabapentina em pacientes com dor crônica. 2018, 134 f., Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual Paulista “Júlio e Mesquita Filho”, 2018.

YAMAMOTO, P. A. *et al.* Pharmacogenetics-based population pharmacokinetic analysis of gabapentin in patients with chronic pain: Effect of OCT2 and OCTN1 gene polymorphisms. **Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology**, v. 124, p. 266-272, 2019.

YANAGIDA, O. *et al.* Human L-type amino acid transporter 1 (LAT1): characterization of function and expression in tumor cell lines. **Biochimica et Biophysica Acta – Biomembranes**, v. 1514, p. 291-302, 2001.

YAMAZOE, Y. *et al.* Cytochrome P450 in livers of diabetic rats: regulation by growth hormone and insulin. **Archives of Biochemistry and Biophysics**, v. 268, p. 567-575, 1989.

YOON, H. *et al.* Influences of organic cation transporter polymorphisms on the population pharmacokinetics of metformin in healthy subjects. **The AAPS Journal**, v. 15, n. 2, p.571-580, 2013.

YOUNG, M. J. *et al.* A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population. **Diabetologia**, v. 36, n. 2, p. 150-154, 1993.

ZAÏR, Z. M. *et al.* Pharmacogenetics of OATP (SLC21/SLCO), OAT and OCT (SLC22) and PEPT (SLC15) transporters in the intestine, liver and kidney. **Pharmacogenomics**, v. 9, n. 5, p. 597-624, 2008.

ZHANG, Y. *et al.* PKSolver: An add-in program for pharmacokinetic and pharmacodynamic data analysis in Microsoft Excel. **Computer Methods and Programs in Biomedicine**, v. 99, p. 306-314, 2010.