

**Avaliação das potenciais interações dos medicamentos investigados para tratamento da Covid-19 segundo o manuseio medicamentoso precoce do ministério da saúde**

**Evaluation of potential interactions of medicines investigated for the treatment of Covid-19 according to the early drug handling of the ministry of health**

DOI:10.34117/bjdv7n10-184

Recebimento dos originais: 15/09/2021

Aceitação para publicação: 15/10/2021

**Júlia Victória Batista Oliveira**

Graduanda em Farmácia

Instituição: Instituto Esperança de Ensino Superior – IESPES

Endereço: Rua Deputado Coaracy Nunes, 3315 - Caranazal, Santarém - PA CEP: 68040-100

E-mail: juliavboliveria98@gmail.com

**Graziella Picanço Silva**

Graduanda em Farmácia

Instituição: Instituto Esperança de Ensino Superior – IESPES

Endereço: Rua Deputado Coaracy Nunes, 3315 - Caranazal, Santarém - PA CEP: 68040-100

E-mail: graziellapsilva16@gmail.com

**Lucas Pereira Paz Siqueira**

Graduanda em Farmácia

Instituição: Instituto Esperança de Ensino Superior – IESPES

Endereço: Rua Deputado Coaracy Nunes, 3315 - Caranazal, Santarém - PA CEP: 68040-100

E-mail: lucas.paz.srlp8@gmail.com

**Ana Camila Garcia Sena Souza**

Mestre em Educação

Instituição: Instituto Esperança de Ensino Superior – IESPES

Endereço: Rua Deputado Coaracy Nunes, 3315 - Caranazal, Santarém - PA CEP: 68040-100

E-mail: anacamilag@gmail.com

**Christian Diniz Lima e Silva**

Mestre em Biociências

Instituição: Instituto Esperança de Ensino Superior – IESPES

Endereço: Rua Deputado Coaracy Nunes, 3315 - Caranazal, Santarém - PA CEP: 68040-100

E-mail: christian.dls@hotmail.com

**Paulo Marcelo Pedroso Pereira**

Mestre em Educação

Instituição: Instituto Esperança de Ensino Superior – IESPES  
Endereço: Rua Deputado Coaracy Nunes, 3315 - Caranazal, Santarém - PA CEP:  
68040-100  
E-mail: pmpp2004@hotmail.com

## RESUMO

Em decorrência do súbito surgimento da pandemia decorrente da doença causada pelo novo coronavírus, iniciou-se uma incessante busca por uma alternativa terapêutica que minimizasse os danos causados pelo vírus. Estudos acerca de medicamentos já existentes foram redirecionados para a COVID-19. Entretanto, o emprego destes tratamentos empíricos propiciou uma nova problemática: o aumento do risco de interações medicamentosas, principalmente no que tange o grupo de risco com comorbidades pré-existentes, devido possuírem uma terapia farmacológica ativa para controle da doença pregressa. Diante disso, foi realizado um estudo avaliativo através de revisão de literatura com abordagem qualitativa, retrospectiva e analítico-discursiva das potenciais interações dos medicamentos empregados para tratamento da COVID-19, segundo o manuseio medicamentoso precoce do Ministério da Saúde do Brasil, com o objetivo de elencar os principais fármacos descritos na nota informativa e classificar as interações medicamentosas em graves ou moderadas, de acordo com o grau de severidade. Dessa forma, verificou-se que os principais medicamentos referidos para esse tratamento precoce foram a hidroxicloroquina, lopinavir/ritonavir, azitromicina, heparina, metilprednisolona tanto como alternativa para neutralização viral quanto para controle de sintomática. A ivermectina e a nitazoxanida foram empregados devido aos estudos acerca dos seus possíveis potenciais antivirais. Quanto ao perfil de interação medicamentosa, avaliou-se que a hidroxicloroquina é o medicamento que mais possui interações de graus grave e moderada, destacando as de classe medicamentosa com os outros fármacos presentes no “kit COVID-19” e as interações com as principais comorbidades, tais como doenças cardiovasculares, doenças hepáticas, diabetes mellitus e distúrbios renais crônicos. A combinação de antivirais lopinavir/ritonavir e o antimicrobiano azitromicina também apresentaram interações e reações adversas relevantes, bem como o corticosteroide metilprednisolona. Destaca-se que o uso destes medicamentos fora da sua terapêutica habitual não garante um tratamento medicamentoso eficaz contra a COVID-19 e pode prejudicar o quadro clínico do paciente. Portanto, deve-se monitorar a farmacoterapia e conscientizar o paciente quanto à importância do uso racional de medicamentos, mesmo em um cenário pandêmico.

**Palavras-chave:** Interações Medicamentosas; COVID-19; Tratamento Precoce.

## ABSTRAT

Due to the sudden onset of the pandemic caused by coronavirus disease, an incessant search for a therapeutic alternative that minimizes the damage caused by the virus was initiated. Studies on existing drugs were redirected to COVID-19. However, the use of these empirical treatments provided a new problem, the increased risk of drug interactions, especially with regard to the risk group with pre-existing comorbidities due to having an active pharmacological therapy to control the previous disease. Therefore, an evaluative study was carried out through a literature review with a qualitative, retrospective and analytical-discursive approach of the potential interactions of the drugs used for the treatment of COVID-19 according to the early drug handling of the Ministry of Health of Brazil, with the aim of list the main drugs described in the information note and classify drug interactions as severe or moderate according to the degree of severity.

Thus, it was found that the main drugs referred for this early treatment were hydroxychloroquine, lopinavir/ritonavir, azithromycin, heparin, methylprednisolone both as an alternative for viral neutralization and for symptom control. Ivermectin and nitazoxanide were used because of those studied about their possible antiviral potentials. As for the drug interaction profile, it was evaluated that hydroxychloroquine is the drug that has more severe and moderate interactions, highlighting the drug class with the other drugs present in the "COVID-19 kit" and interactions with the main comorbidities, such as cardiovascular disease, liver disease, diabetes mellitus and chronic kidney disorders. The combination of antivirals lopinavir/ritonavir and the antimicrobial azithromycin also had relevant interactions and adverse reactions as well as the corticosteroid methylprednisolone. It is noteworthy that the use of these drugs outside their usual therapy does not guarantee an effective drug treatment against coronavirus disease and may harm the patient's clinical condition, therefore, the pharmacotherapy must be monitored and made aware of the importance of the rational use of medicines even in a pandemic setting.

**Keywords:** Drug Interactions; COVID-19; Early Treatment.

## 1 INTRODUÇÃO

A COVID-19, causada pelo vírus *SARS-CoV-2*, alastrou-se pelo mundo, a partir do final do ano de 2019, após seus primeiros casos na província de Wuhan, na China. Com os números ainda crescentes de casos confirmados e óbitos, a busca por uma alternativa terapêutica que minimizasse os danos causados pela doença se deu de forma incessante, fazendo com que muitos medicamentos já existentes para uso em outras patologias fossem redirecionados através de ensaios empíricos para o tratamento da COVID-19 (HERRERA-LASSO REGÁS; DORDAL CULLA; LLEONART BELLFILL, 2020).

Os principais medicamentos reposicionados para terapia da COVID-19 são a hidroxicloroquina ou cloroquina em associação com azitromicina, lopinavir, ritonavir, glicocorticosteroides, destacando-se a metilprednisolona, heparinas e antibacterianos profiláticos (FALAVIGNA et al., 2020). Outras alternativas foram testadas e empregadas no tratamento da COVID-19, são exemplos os antiparasitários ivermectina e nitazoxanida (DE OLIVEIRA LIMA et al., 2020).

Contudo, o uso indiscriminado desses fármacos ainda em estudo, seja de forma individualizada ou em associações, pode propiciar a ocorrência de reações adversas e possíveis interações farmacológicas prejudiciais aos pacientes. As interações medicamentosas consistem em alterações nos efeitos farmacológicos esperados, devido a modificações em sua farmacocinética e/ou farmacodinâmica provocadas pela

administração concomitante destes fármacos com outros medicamentos, alimentos e/ou drogas como álcool, cigarro e drogas ilícitas (FRANCO et al., 2007).

Fatores intrínsecos ao paciente como patologias pregressas podem alterar a efetividade dos fármacos. Isso se dá devido a estes pacientes geralmente possuírem uma terapia farmacológica ativa para controle de uma ou mais doenças pré-existentes, caracterizando a polifarmácia e, conseqüentemente, aumentando o risco de interações medicamentosas, especialmente as farmacocinéticas (DA SILVA et al., 2018). Aproximadamente de 20% a 51% dos pacientes com COVID-19 foram detectados com uma doença crônica já instalada, pelo menos (FEITOZA et al., 2020).

Por conseguinte, potencializa-se a ocorrência de intoxicações, anulação do efeito terapêutico, não tratamento da doença ou de seus sintomas, uso irracional de medicamentos e agravamento de reações adversas ao medicamento, o que se torna ainda mais exacerbado no cenário da COVID-19 (SECOLI, 2010; ZHENG et al., 2020). Logo, a presença de comorbidades como diabetes mellitus, hipertensão arterial, doenças cardiovasculares, doenças hepáticas e doença renal crônica que acompanham os principais grupos de risco, além de contribuírem para as taxas de mortalidade da COVID-19, são um fator propulsor para aumento de interações medicamentosas (BADAWI; RYOO, 2016; FERREIRA; MEIRELES; FERREIRA, 2018; ZHENG et al., 2020).

Com base no contexto apresentado, o presente trabalho avaliou as potenciais interações dos medicamentos investigados para tratamento da COVID-19, priorizando aqueles contidos na nota informativa do manuseio medicamentoso precoce do Ministério da Saúde. A partir da análise, elencaram-se os principais fármacos reposicionados para o tratamento da COVID-19, classificando as interações medicamentosas em graves ou moderadas, de acordo com o grau de severidade. Além disso, buscou-se identificar as possíveis interações medicamento-medimento que incidem em fármacos que compõem o combo utilizado para tratamento da COVID-19, e avaliar as relações dos medicamentos investigados com medicamentos mais utilizados pelos grupos de risco, bem como com as principais comorbidades.

## 2 MATERIAL E MÉTODOS

O presente trabalho trata-se de uma revisão de literatura com abordagem qualitativa, retrospectiva e analítico-discursiva.

Os fármacos utilizados neste estudo são medicamentos já existentes no mercado para tratamento de outras patologias e que passaram a ser investigados para o tratamento

da COVID-19. Além disso, condizem com o critério de seleção de estarem inclusos na nota informativa denominada “Orientação para manuseio medicamentoso precoce de pacientes com diagnóstico da COVID-19”, divulgada pelo Ministério da Saúde do Brasil, pelo site do governo, e encontrados em estudos que evidenciam o uso como possíveis agentes contra este vírus que foram bastante divulgados (BRASIL, 2020).

Para isso, foram empregados nas ferramentas de busca utilizadas os descritores interações medicamentosas COVID-19, tratamento farmacológico COVID-19 e medicamentos redirecionados para COVID-19, considerando todos os tipos de artigos, experimentais, de caráter clínico, revisões, tanto em língua portuguesa quanto em outros idiomas, publicados de janeiro de 2020 até março de 2021.

A classificação das interações medicamentosas destes fármacos baseou-se nos dados oriundos da plataforma Drugs® que consiste em uma base de dados online que fornece informações farmacológicas sobre medicamentos. Para uma melhor fundamentação deste estudo, utilizou-se também artigos presentes nos buscadores PubMed, Scielo e Google Acadêmico relacionados ao tratamento medicamentoso investigado para COVID-19 como embasamento para a discussão acerca dos riscos e do conhecimento dessas coadministrações e interatividades medicamentosas potencialmente prejudiciais.

As interações medicamentosas foram classificadas em graves ou moderadas, a partir da categorização contida na plataforma Drugs® e tabeladas de acordo com o tipo de interação: medicamento-medicamento, subdividida em “interações entre os próprios medicamentos contidos no combo”, hidroxicloroquina/cloroquina, lopinavir/ritonavir, azitromicina, heparina, metilprednisolona, e em “interações entre os medicamentos do combo e os potenciais medicamentos utilizados pelos grupos de risco”; medicamento-alimento; medicamentos-drogas, destacando-se o álcool.

### **3 RESULTADOS E DISCUSSÃO**

Em razão do crescente número de vítimas acometidas pela COVID-19, inúmeros medicamentos de diversas classes terapêuticas foram investigados e testados, a fim de identificar possíveis formas de combater a doença. O quadro 1 ilustra os fármacos selecionados para este estudo assim como os mais encontrados durante a pesquisa.

Quadro 1 - Fármacos investigados para tratamento medicamentoso da COVID-19.

| FARMÁCOS INVESTIGADOS PARA COVID-19 |   |  |
|-------------------------------------|---|--|
| MEDICAMENTO                         | CLASSE TERAPÊUTICA                              | INDICAÇÃO USUAL  |
| Hidroxicloroquina *                 | Antirreumático/Antimalárico                     | Malária, Lúpus Eritematoso Sistêmico, Artrite Reumatoide.  |
| Lopinavir/Ritonavir *               | Antirretrovirais                                | HIV  |
| Redemsevir **                       | Antiviral análogo da adenosina                  | Infecções por Ebola  |
| Azitromicina *                      | Antibacteriano                                  | Chlamydia trachomatis e Neisseria gonorrhoeae              |
| Levofloxacino **                    | Antibiótico fluorquinolona de 3ª geração        | Infecções do trato respiratório superior e inferior.       |
| Dexametasona **                     | Corticosteroide                                 | Imunossupressão  |
| Metilprednisolona*                  | Corticoesteroide                                | Insuficiência Suprarrenal, Neoplasias, Doenças Autoimunes. |
| Ivermectina*                        | Antiparasitário/Antifúngico                     | Doenças Parasitárias                                       |
| Nitazoxanida *                      | Antihelmínticos/Antifúngico                     | Doenças Parasitárias                                       |
| Tocilizumabe **                     | Imunoglobulina G1 humanizada recombinante (IG1) | Doenças inflamatórias, osteoporose e neoplasia.            |
| Heparina *                          | Anticoagulante, Antitrombótico                  | Tromboses, Prevenção de coagulação.                        |

Legenda: (\*) Fármacos discutidos no estudo, (\*\*) Fármacos bastante citados, mas fora do nosso critério de seleção. Fonte: Autores, adaptado da plataforma Drugs®

O quadro 2 dispõe das potenciais interações medicamentosas encontradas referentes à hidroxicloroquina, classificadas em graus de severidade moderada e grave, de acordo com o tipo de interação, nos quais estão inclusos a coadministração com os outros medicamentos contidos no kit COVID-19, orientado pelo Ministério da Saúde, com fármacos de tratamento de sintomática e das principais comorbidades, bem como as possíveis alterações com alimentos e álcool.

Quadro 2 - Principais interações medicamentosas encontradas entre a Hidroxicloroquina e os medicamentos selecionados do manejo precoce de tratamento para COVID-19, comorbidades pré-existent selecionadas e seus principais medicamentos de controle, alimento e álcool.

| HIDROXICLOROQUINA                  |                          |                        |                              |
|------------------------------------|--------------------------|------------------------|------------------------------|
| INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA            |                          |                        |                              |
| Medicamento - Medicamento          | Medicamento - Doença     | Medicamento - Alimento | Medicamento - Droga (álcool) |
| Azitromicina (+++)                 | Arritmias (++)           | Alimento (++)          | -                            |
| Lopinavir/Ritonavir (+++)          | Hepatotoxicidade (++)    | -                      | -                            |
| Cloroquina (+++)                   | Diabetes (++)            | -                      | -                            |
| Digoxina (++)                      | Doença cardíaca (++)     | -                      | -                            |
| Amiodarona (++)                    | Insuficiência renal (++) | -                      | -                            |
| Cloridrato de hidralazina (++)     | -                        | -                      | -                            |
| Estatinas, ex.: atorvastatina (++) | -                        | -                      | -                            |
| Insulina Humana NPH (++)           | -                        | -                      | -                            |

Legenda: (+++) interação grave; (++) interação moderada; (-) não existe interação/interação desconhecida. Fonte: autores, adaptado da plataforma Drugs®

Observou-se que a hidroxicloroquina quando combinada aos principais fármacos reposicionados para o tratamento da COVID-19 (azitromicina, lopinavir/ritonavir e

cloroquina) bem como com a digoxina, promove o prolongamento do intervalo QT, aumentando risco de ocorrência de arritmias ventriculares, incluindo torsades de pointes induzido por drogas e morte cardíaca súbita induzida por drogas (BIANCO et al., 2020). Além disso, um estudo que analisou o uso de cloroquina e hidroxicloroquina, com ou sem a associação com azitromicina, constatou que o risco de arritmias ventriculares foi maior nos pacientes que receberam este medicamento (DE OLIVEIRA LIMA et al., 2020).

Segundo um estudo clínico randomizado de 81 pacientes com covid19, a utilização de uma alta dosagem de cloroquina por 10 dias provocou a alteração do intervalo QTc (BORBA et al., 2020). Grande parte dos estudos não sugere benefício clínico significativo do tratamento com hidroxicloroquina em associação com azitromicina. Além disso, o risco de eventos adversos cardiovasculares é moderado, em especial de arritmias, sendo potencializado com a associação da hidroxicloroquina ou cloroquina com azitromicina, necessitando maior monitoramento (FALAVIGNA et al., 2020).

Ao relacionar o uso de hidroxicloroquina com as principais comorbidades, ela pode provocar a hepatotoxicidade devido a sua via de metabolização, o que pode causar uma alta concentração do fármaco no fígado (LIU et al., 2020). A associação do uso de hidrocloroquina com arritmias é conhecida. Estudo observacional mostrou que 19% pacientes que receberam as aminoquinolinas hidroxicloroquina e cloroquina em monoterapia desenvolveram intervalo QT  $\geq$  500 ms, o que também pode ser observado em pacientes com doenças cardíacas (FALAVIGNA et al., 2020).

Quanto à interação medicamentosa do tipo medicamento-alimento, a hidroxicloroquina pode ter sua concentração plasmática aumentada bem como aos seus efeitos colaterais e o risco de prolongamento da QT se houver ingestão conjunta com a fruta ou suco de toranja, *Citrus aurantium*.

O quadro 3 dispõe das potenciais interações medicamentosas encontradas entre o Lopinavir/Ritonavir com os medicamentos do tratamento precoce da COVID-19.

Quadro 3 - Principais interações medicamentosas encontradas entre o Lopinavir/Ritonavir e os medicamentos selecionados do manejo precoce de tratamento para COVID-19, comorbidades pré-existent selecionadas e seus principais medicamentos de controle, alimento e álcool.

| LOPINAVIR/RITONAVIR          |                         |                           |                                 |
|------------------------------|-------------------------|---------------------------|---------------------------------|
| INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA      |                         |                           |                                 |
| Medicamento -<br>Medicamento | Medicamento – Doença    | Medicamento -<br>Alimento | Medicamento -<br>Droga (Álcool) |
| Cloroquina (+++)             | Doenças hepáticas (+++) | Alimento (++)             | -                               |
| Hidroxicloroquina (+++)      | Doença Cardíaca (++)    | -                         | -                               |
| Atenolol (++)                | -                       | -                         | -                               |



|                   |   |   |   |
|-------------------|---|---|---|
| Azitromicina (++) | - | - | - |
| Dexametasona (++) | - | - | - |
| Ivermectina (++)  | - | - | - |
| Prednisolona (++) | - | - | - |

Legenda: (+++) interação grave; (++) interação moderada; (-) não existe interação/interação desconhecida.  
Fonte: autores, adaptado da plataforma Drugs®

Como citado anteriormente, os antivirais lopinavir/ritonavir interagem com os principais fármacos do combo COVID-19, causando o prolongamento da QT, exceto a ivermectina, cuja coadministração com inibidores do CYP4503A4 pode aumentar as concentrações plasmáticas da ivermectina e os riscos de efeitos adversos. O uso comumente com atenolol pode aumentar o ritmo cardíaco irregular e pode prolongar o intervalo de PR no eletrocardiograma. Quando se trata dos glicocorticoides, a coadministração com ivermectina e glicocorticoides como dexametasona e prednisolona podem aumentar a concentração plasmática desses fármacos e aumentar o risco de efeitos adversos.

Para pacientes com doença hepática, a administração de lopinavir/ritonavir pode ser prejudicial devido estes fármacos serem principalmente metabolizados pelo fígado. Quanto às doenças cardíacas, o ritonavir pode prolongar o intervalo PR de alguns pacientes e causar um bloqueio cardíaco. Quanto à administração desses fármacos com alimento, a biodisponibilidade pode ser afetada, portanto, recomenda-se que sejam administrados em jejum.

Conforme o quadro 4, é destacado as principais interações da azitromicina com os medicamentos selecionado do manejo precoce de tratamento da COVID-19.

Quadro 4 - Principais interações medicamentosas encontradas entre a Azitromicina e os medicamentos selecionados do manejo precoce de tratamento para COVID-19, comorbidades pré-existent selecionadas e seus principais medicamentos de controle, alimento e álcool.

| AZITROMICINA                 |                         |                           |                                 |
|------------------------------|-------------------------|---------------------------|---------------------------------|
| INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA      |                         |                           |                                 |
| Medicamento -<br>Medicamento | Medicamento -<br>Doença | Medicamento -<br>Alimento | Medicamento -<br>Droga (Álcool) |
| Hidroxicloroquina (+++)      | Doença Cardíaca (+++)   | -                         | -                               |
| Cloroquina (+++)             | Doença Hepática (++)    | -                         | -                               |
| Digoxina (++)                | -                       | -                         | -                               |

Legenda: (+++) interação grave; (++) interação moderada; (-) não existe interação/interação desconhecida.  
Fonte: autores, adaptado da plataforma Drugs®

A Azitromicina, fármaco representante do grupo dos macrolídeos, age como um inibidor da glicoproteína P. A glicoproteína P funciona como uma bomba de efluxo transmembrana, bombeando seus substratos de dentro para fora da célula, atuando como um importante mediador das interações medicamentosas. A farmacocinética de um



fármaco pode ser alterada quando coadministrada com compostos que inibem ou induzem a glicoproteína-P, no caso, a azitromicina atuando como um inibidor da glicoproteína P, pode aumentar a concentração plasmática da digoxina, potencializando o risco de intoxicação digitalica (FINCH; PILLANS, 2014).

O quadro 5 dispõe das principais interações da Heparina e os medicamentos selecionados do manejo precoce de tratamento para COVID-19.

Quadro 5 – Principais interações medicamentosas encontradas entre a Heparina e os medicamentos selecionados do manejo precoce de tratamento para COVID-19, comorbidades pré-existent selecionadas e seus principais medicamentos de controle, alimento e álcool.

| HEPARINA                     |                         |                           |                                 |
|------------------------------|-------------------------|---------------------------|---------------------------------|
| INTERAÇÃO MEDICAMENTOS       |                         |                           |                                 |
| Medicamento -<br>Medicamento | Medicamento -<br>Doença | Medicamento -<br>Alimento | Medicamento -<br>Droga (Álcool) |
| Rivaroxabana (+++)           | Disfunção Renal (+++)   | -                         | -                               |
| AINES (++)                   | Hipertensão (+++)       | -                         | -                               |

(+++) interação grave; (++) interação moderada; (-) não existe interação/interação desconhecida.  
Fonte: autores, adaptado da plataforma Drugs®

O uso concomitante com rivaroxabana pode aumentar o risco de sangramento devido ao sinergismo farmacológico. Quanto à coadministração com os AINES (Anti-inflamatórios Não Esteroidais), pode provocar o prolongamento do tempo de sangramento devido a sua atividade antiplaquetária. O uso com fármacos inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) com heparina pode causar hipercalemia. A heparina pode predispor a ocorrência de hemorragias em pacientes hipertensivos, por isso, deve ser administrado com cautela, o que pode ocorrer também com pacientes com distúrbios renais.

O quadro 6 dispõe das principais interações da Nitazoxanida e os medicamentos selecionados do manejo precoce de tratamento para COVID-19.

Quadro 6 - Principais interações medicamentosas encontradas entre a Nitazoxanida e os medicamentos selecionados do manejo precoce de tratamento para COVID-19, comorbidades pré-existent selecionadas e seus principais medicamentos de controle, alimento e álcool.

| NITAZOXANIDA                 |                         |                           |                                 |
|------------------------------|-------------------------|---------------------------|---------------------------------|
| INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS    |                         |                           |                                 |
| Medicamento -<br>Medicamento | Medicamento -<br>Doença | Medicamento -<br>Alimento | Medicamento -<br>Droga (Álcool) |
| -                            | -                       | -                         | -                               |

Legenda: (+++) interação grave; (++) interação moderada; (-) não existe interação/interação desconhecida.  
Fonte: Adaptado da plataforma Drugs®

Dentre os sete medicamentos escolhidos para o desenvolvimento do estudo, a nitazoxanida foi o único que não apresentou interações medicamentosas significativas

tanto entre os fármacos redirecionados à COVID-19 quanto aos principais fármacos utilizados para no tratamento ou controle das comorbidades, e os estudos que testaram o aumento na frequência da dosagem de nitazoxanida não demonstraram nenhuma alteração significativa na taxa de eventos adversos (ROCCO et al., 2021).

Até o momento, a nitazoxanida é considerada segura, diminuindo a carga viral e aumentou a proporção de pacientes com teste negativo para SARS-CoV-2 após o término da terapia de cinco dias. Entretanto, a maioria dos estudos foram realizados com pacientes com COVID-19 leve e na faixa etária de 18 a 39 anos. Além disso, poucos tinham comorbidades (12 a 18%) e raramente havia o uso de medicamentos comumente (ROCCO et al., 2021).

O quadro 7 dispõe das principais interações da Metilprednisolona e os medicamentos selecionados do manejo precoce de tratamento para COVID-19.

Quadro 7 - Principais interações medicamentosas encontradas entre a Metilprednisolona e os medicamentos selecionados do manejo precoce de tratamento para COVID-19, comorbidades pré-existentes selecionadas e seus principais medicamentos de controle, alimento e álcool.

| METILPREDNISOLONA            |                         |                           |                                 |
|------------------------------|-------------------------|---------------------------|---------------------------------|
| INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS    |                         |                           |                                 |
| Medicamento -<br>Medicamento | Medicamento -<br>Doença | Medicamento -<br>Alimento | Medicamento -<br>Droga (Álcool) |
| Ritonavir (+++)              | -                       | -                         | -                               |
| Aspirina (++)                | Diabetes (++)           | -                         | -                               |
| Digoxina (++)                | Doença Hepática (++)    | -                         | -                               |
| Furosemida (++)              | Cirrose (++)            | -                         | -                               |

Legenda: (+++) interação grave; (++) interação moderada; (-) não existe interação/interação desconhecida. Fonte: autores, adaptado da plataforma Drugs®.

Diminuir a concentração plasmática e os efeitos terapêuticos da aspirina. Induzir hipocalemia (digoxina e furosemida) e possivelmente aumentar a toxicidade por digoxina. Em pacientes diabéticos, pode haver quadros de hiperglicemia, supressão da secreção de insulina, inibindo a captação periférica de glicose e aumento da gliconeogênese. Devido a sua metabolização ocorrer principalmente no fígado, há a possibilidade de acúmulo plasmático de glicocorticoides.

O quadro 8 dispõe das principais interações da Ivermectina e os medicamentos selecionados do manejo precoce de tratamento para COVID-19.

Quadro 8 - Principais interações medicamentosas encontradas entre a Ivermectina e os medicamentos selecionados do manejo precoce de tratamento para COVID-19, comorbidades pré-existentes selecionadas e seus principais medicamentos de controle, alimento e álcool.

| IVERMECTINA               |               |               |               |
|---------------------------|---------------|---------------|---------------|
| INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS |               |               |               |
| Medicamento -             | Medicamento - | Medicamento - | Medicamento - |

| Medicamento       | Doença | Alimento | Droga (Álcool) |
|-------------------|--------|----------|----------------|
| Varfarina (++)    | -      | -        | -              |
| Dexametasona (++) | -      | -        | -              |
| Ritonavir (++)    | -      | -        | -              |

Legenda: (+++) interação grave; (++) interação moderada; (-) não existe interação/interação desconhecida.  
Fonte: Adaptado da plataforma Drugs®

O uso concomitante da ivermectina com a varfarina pode resultar em valores elevados de INR que consiste na relação entre o tempo de protrombina do doente e um valor padrão do tempo de protrombina. Este antiparasitário pode também interagir com medicamentos que são substratos das enzimas do complexo CYP3A4 como a dexametasona e o ritonavir, que também são substratos da glicoproteína-P, pois a competição entre eles pode comprometer a eliminação da ivermectina e aumentar a biodisponibilidade das substâncias aumentando-se o risco de ultrapassar a barreira hematoencefálica, com risco de neurotoxicidade (PEDROSO et al., 2020).

Apesar de não apresentar interações medicamentosas significativas junto aos outros fármacos investigados, a segurança do uso da ivermectina para o tratamento da COVID-19 ainda não pode ser garantida, visto que, os efeitos adversos do uso do fármaco podem ser potencializados em função dos ajustes posológicos que, certamente, se farão necessários (PEDROSO et al., 2020).

#### 4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Perante os resultados obtidos, pode-se constatar que os medicamentos investigados para o tratamento da COVID-19 presentes no protocolo de manuseio precoce orientado pelo Ministério da Saúde possuem relevantes interações medicamentosas tanto com grau de severidade grave quanto moderado. Isso se aplica no seu uso individual por pacientes com as principais patologias e na coadministração deles entre si, bem como com os medicamentos mais utilizados pelos grupos de risco. Com exceção da interação do tipo medicamento – droga.

Dessa forma, é importante destacar que o uso destes medicamentos fora da sua terapêutica habitual não garante um tratamento medicamentoso eficaz, embora haja estudos em progresso. Além disso, pacientes que apresentam comorbidades ficam sujeitos ao risco de piora clínica e comprometimento da farmacoterapia usual.

## REFERÊNCIAS

BADAWI, A.; RYOO, S. G. Prevalence of comorbidities in the Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): a systematic review and meta-analysis. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 49, n. January, p. 129–133, 2016.

BIANCO, M. et al. COVID-19 therapies and their impact on QT interval prolongation: A multicentre retrospective study on 196 patients. **IJC Heart and Vasculature**, v. 30, p. 100637, 2020.

BORBA, M. G. S. et al. Effect of High vs Low Doses of Chloroquine Diphosphate as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection: A Randomized Clinical Trial. **JAMA network open**, v. 3, n. 4, p. e208857, 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Orientações Do Ministério Da Saúde Para Manuseio Medicamentoso Precoce De Pacientes Com Diagnóstico Da Covid-19. **NOTA INFORMATIVA Nº 17/2020- SE/GAB/SE/MS, versão 7**, p. 1–40, 2020.

DA SILVA, D. T. et al. POSSÍVEIS INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS EM PACIENTES POLIMEDICADOS DE NOVO HAMBURGO, RS, BRASIL. **Infarma - Ciências Farmacêuticas**, v. 30, n. 1, p. 21–29, 9 abr. 2018.

DE OLIVEIRA LIMA, J. V. et al. POTENTIAL RISK OF INVESTIGATED DRUGS FOR THE TREATMENT OF COVID-19: DRUGS INTERACTIONS. **Revista Prevenção de Infecção e Saúde**, v. 6, 16 jul. 2020.

FALAVIGNA, M. et al. Diretrizes para o Tratamento Farmacológico da COVID-19 . Consenso da Associação de Medicina Intensiva Brasileira , da Sociedade Brasileira de Infectologia e da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia Brazilian for the pharmacological treatment of. **Associação de medicina intensiva Brasileira (AMIB)**, v. 1, n. 1, p. 74, 2020.

FEITOZA, T. M. O. et al. COMORBIDADES E COVID-19. **Revista Interfaces: Saúde, Humanas e Tecnologia**, v. 8, n. 3, p. 711–723, 5 nov. 2020.

FERREIRA, L. K.; MEIRELES, J. F. F.; FERREIRA, M. E. C. Evaluation of lifestyle and quality of life in the elderly: a literature review. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, v. 21, n. 5, p. 616–627, 2018.

FINCH, A.; PILLANS, P. P-glycoprotein and its role in drug-drug interactions. **Australian Prescriber**, v. 37, n. 4, p. 137–139, 1 ago. 2014.

FRANCO, G. C. N. et al. Interações medicamentosas: fatores relacionados ao paciente (Parte I). **Rev. Cir. Traumatol**, v. 7, n. 1, p. 17–28, 2007.

HERRERA-LASSO REGÁS, V.; DORDAL CULLA, M. T.; LLEONART BELLFILL, R. Reacciones adversas a fármacos utilizados en el tratamiento específico de la infección por SARS-CoV-2. **Medicina Clínica**, v. 155, n. 10, p. 448–453, nov. 2020.

LIU, J. et al. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. **Cell Discovery**, v. 6, n. 1, p. 16, 18 dez. 2020.

PEDROSO, L. A. et al. Aspectos farmacológicos da ivermectina e seu potencial uso no tratamento da COVID-19. **Brazilian Journal of Health and Pharmacy**, v. 2, n. 3, p. 11–20, 2020.

ROCCO, P. R. M. et al. Early use of nitazoxanide in mild COVID-19 disease: Randomised, placebo-controlled trial. **European Respiratory Journal**, v. 58, n. 1, 2021.  
SECOLI, S. R. Polifarmácia: interações e reações adversas no uso de medicamentos por idosos. **Revista brasileira de enfermagem**, v. 63, n. 1, p. 136–140, 2010.

ZHENG, Y.-Y. et al. COVID-19 and the cardiovascular system. **Nature Reviews Cardiology**, v. 17, n. 5, p. 259–260, 5 maio 2020.