



**UNIVERSIDADE DO ESTADO DO AMAZONAS**

**ESCOLA SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**GRADUAÇÃO EM ENFERMAGEM**



**Interações medicamentosas entre “kit covid” e medicamentos de uso crônico**

Manaus - Amazonas

2023

**DANDARA LUZIA LEAL FREITAS DA SILVA**

**Interações medicamentosas entre “kit covid” e medicamentos de uso crônico**

Trabalho apresentado à disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso da graduação de Enfermagem, da Universidade do Estado do Amazonas, como parte dos requisitos para obtenção do título de Bacharel em Enfermagem.

Prof. Dr. Márcio Luís Lombardi Martinez

**Orientador**

Manaus - Amazonas

2023



UNIVERSIDADE DO ESTADO DO AMAZONAS  
ESCOLA SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
CURSO DE GRADUAÇÃO EM ENFERMAGEM

**UEA**  
UNIVERSIDADE  
DO ESTADO DO  
AMAZONAS

**ATA DE DEFESA DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO**

A Banca Examinadora de Defesa de Trabalho de Conclusão de Curso (TCC II) da aluna:  
Dandara Luzia Leal Freitas da Silva, intitulado **Análise das interações medicamentosas dos componentes do "kit covid" com medicamentos de uso contínuo por pacientes crônicos**

constituída pelos professores:

(Orientador): Márcio Luís Lombardi Martinez

(Examinador): Jucimary Almeida do Nascimento

(Examinador): Maria do Livramento Coelho Prata

reunida na sala 3.4 da ESA/UEA, no dia 30/08/2023, às 16:00 horas, para avaliar a Defesa em pauta, de acordo com as normas estabelecidas pelo regulamento de TCC desta Universidade, considerou que o referido trabalho:

( ) Foi aprovado sem alterações<sup>1</sup>

() Foi aprovado com alterações<sup>2</sup>

( ) Deve ser reapresentado<sup>3</sup>

( ) Foi reprovado<sup>4</sup>

Manaus, 30 de Agosto de 2023.

1. Márcio Luís L. Martinez
2. Jucimary Almeida do Nascimento
3. Prata -

<sup>1</sup> **Aprovado sem alterações (Média da AP1 e AP2  $\geq$  8,0):** trabalho não precisa sofrer nenhuma alteração.

<sup>2</sup> **Aprovado com alterações (Média da AP1 e AP2  $\geq$  8,0):** trabalho precisa incluir as correções indicadas pela Banca Examinadora.

<sup>3</sup> **Reapresentado (Média da AP1 e AP2  $\geq$  4,0 e  $<$  8,0):** trabalho não alcançou nota suficiente para aprovação direta e deverá ser reformulado conforme sugestões da Banca Examinadora, sendo submetido a uma nova avaliação, conforme data marcada pelo coordenador da disciplina de TCC II acordada com a banca, e esta nova avaliação corresponderá à Prova Final (PF) da disciplina TCC II.

<sup>4</sup> **Reprovado (Média da AP1 e AP2  $<$  4,0):** trabalho não alcançou nota suficiente para aprovação.

## **Agradecimentos**

Ao professor Márcio Luís Lombardi, por ter sido meu orientador, por toda a sua colaboração, além de ter desempenhado tal função com dedicação e paciência.

A todos os professores que eu tive durante a graduação, pelos seus ensinamentos que me permitiram crescer como pessoa e como futura profissional de enfermagem. Em especial a banca avaliadora a qual colaborou com suas sugestões. Agradeço a todos os professores que foram meus mestres no ensino fundamental e médio, lembro de todos aqueles que contribuíram na minha caminhada para ingressar na graduação, os incentivos e conselhos que me guiaram até este momento e continuarão a me guiar por toda a vida.

Aos amigos que sempre me incentivaram nos momentos difíceis e compreenderam a minha ausência enquanto eu me dedicava à realização deste trabalho. Grata por todo o apoio e amizade incondicional demonstrados em todo o período de tempo da graduação, em especial ao meu grupo de amigos denominado “Notícias”. Aos meus colegas de curso, com quem convivi intensamente durante os últimos anos, pela troca de experiências e união durante os desafios da graduação.

A minha família, avós, tias, primos e primas; por seus elogios sempre que eu concluía um período ou quando falavam com orgulho sobre eu ser acadêmica da UEA. Por meio de vocês eu pude sentir o quão digno é ser uma graduanda em uma universidade pública.

A minha mãe, Janaina Michele Leal, sou grata por você sempre estar ao meu lado, por ter se abdicado de muitas coisas em sua vida para que eu pudesse ingressar e concluir meus estudos na graduação; pela sua compreensão, apoio, carinho e amor, por confiar e acreditar no meu potencial em todos os momentos. Sou grata por ser sua filha.

Por fim, agradeço a todas as pessoas que passaram na minha vida e que me desejaram sucesso e felicidade durante esta etapa.

## Resumo

**Introdução:** Desde o começo da pandemia, fármacos com atividades antivirais, como por exemplo, Cloroquina e Hidroxicloroquina, foram recomendados em alguns países como terapia medicamentosa contra o SARS-CoV-2, o que no Brasil foi denominado “kit covid”. **Objetivo:** Descrever as interações medicamentosas dos medicamentos que fazem parte do “Kit Covid”, priorizando aqueles contidos na nota informativa do manuseio medicamentoso precoce do Ministério da Saúde, com os principais fármacos utilizados no tratamento de doenças crônicas no Brasil. **Método:** Revisão integrativa da literatura afim de reunir evidências, a partir da análise empírica e atual, sobre os riscos associados a interações medicamentosas. **Resultados:** Entre os resultados, dos 23 artigos selecionados, lidos na íntegra e complementados com informações do Drugs.com, a Hidroxicloroquina apresentou 39 interações, seguida da Azitromicina com 22 interações, e Ivermectina, 8 interações. O risco de interação medicamentosa que envolve esses fármacos, na maioria das vezes, é de caráter farmacodinâmico, associado ao prolongamento do intervalo QT, cuja gravidade de causar arritmias cardíacas varia conforme o fármaco associado, sendo de grau moderado a grave. **Conclusão:** Os fármacos do “Kit Covid” interagem de forma substancial com os fármacos usados em doenças crônicas, sendo as interações mais presentes com a Hidroxicloroquina/Cloroquina, associadas a arritmias cardíacas devido o prolongamento do intervalo QT.

**Palavras-chaves:** Interações medicamentosas; Covid-19; Kit Covid; automedicação; doenças crônicas; gravidade.

## Abstract

**Introduction:** Since the beginning of the pandemic, drugs with antiviral activity, such as chloroquine and hydroxychloroquine, have been recommended in some countries as drug therapy against SARS-CoV-2, which in Brazil has been called the "covid kit". **Objective:** Describe the drug interactions of the drugs that are part of the "Covid Kit", prioritizing those contained in the Ministry of Health's early drug handling information note, with the main drugs used in the treatment of chronic diseases in Brazil. **Method:** An integrative literature review was carried out in order to gather evidence, based on empirical and current analysis, on the risks associated with drug interactions. **Results:** Of the 23 articles selected, read in full and supplemented with information from Drugs.com, Hydroxychloroquine had 39 interactions, followed by Azithromycin with 22 interactions and Ivermectin with 8 interactions. The risk of drug interaction involving these drugs is most often pharmacodynamic in nature, associated with prolongation of the QT interval, the severity of which can cause cardiac arrhythmias depending on the associated drug, ranging from moderate to severe. **Conclusion:** The drugs in the "Covid Kit" interact substantially with drugs used in chronic diseases, with the most frequent interactions being with Hydroxychloroquine/Chloroquine, associated with cardiac arrhythmias due to prolongation of the QT interval.

**Keywords:** Drug interactions; Covid-19; Covid Kit; self-medication; chronic diseases; severity.

## Resumen

**Introducción:** Desde el inicio de la pandemia, medicamentos con actividad antiviral, como la Cloroquina y la Hidroxicloroquina, han sido recomendados en algunos países como terapia farmacológica contra el SRAS-CoV-2, lo que en Brasil ha sido denominado "kit covid". **Objetivo:** Describir las interacciones medicamentosas de los medicamentos que forman parte del "Kit Covid", priorizando las contenidas en la nota informativa de manejo precoz de medicamentos del Ministerio de Salud, con los principales medicamentos utilizados en el tratamiento de enfermedades crónicas en Brasil. **Método:** Revisión bibliográfica integradora con el objetivo de reunir evidencias, basadas en análisis empíricos y actuales, sobre los riesgos asociados a las interacciones medicamentosas. **Resultados:** De los 23 artículos seleccionados, leídos en su totalidad y complementados con informaciones de Drugs.com, la Hidroxicloroquina presentó 39 interacciones, seguida de la Azitromicina con 22 interacciones y de la Ivermectina con 8 interacciones. El riesgo de interacción medicamentosa que implican estos fármacos es, en la mayoría de los casos, de naturaleza farmacodinámica, asociada a la prolongación del intervalo QT, cuya gravedad puede causar arritmias cardíacas en función del fármaco asociado, de moderadas a graves. **Conclusión:** Los fármacos del "Kit Covid" interactúan sustancialmente con fármacos utilizados en enfermedades crónicas, siendo las interacciones más frecuentes con Hidroxicloroquina/Cloroquina, asociadas a arritmias cardíacas por prolongación del intervalo QT.

**Palabras clave:** Interacciones medicamentosas; Covid-19; Covid Kit; automedicación; enfermedades crónicas; gravedad.

## Ficha Catalográfica

Ficha catalográfica elaborada automaticamente de acordo com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).  
**Sistema Integrado de Bibliotecas da Universidade do Estado do Amazonas.**

D111iii Silva, Dandara Luzia Leal da  
Interações medicamentosas entre “kit covid” e  
medicamentos de uso crônico / Dandara Luzia Leal da  
Silva. Manaus : [s.n], 2023.  
46 f.: color.; 30 cm.

TCC - Graduação em Enfermagem - Bacharelado -  
Universidade do Estado do Amazonas, Manaus, 2023.  
Inclui bibliografia  
Orientador: Martinez, Márcio Luís Lombardi

1. Interações medicamentosas. 2. Covid-19. 3. Kit  
Covid. 4. doenças crônicas. 5. gravidade. I. Martinez,  
Márcio Luís Lombardi (Orient.). II. Universidade do  
Estado do Amazonas. III. Interações medicamentosas entre  
“kit covid” e medicamentos de uso crônico

## **Sumário**

<b>Introdução</b> .....	8
<b>Metodologia</b> .....	11
<b>Resultados e discussão</b> .....	13
<b>Conclusão</b> .....	33
<b>Referências</b> .....	34
<b>Apêndices</b> .....	39



## **Introdução**

A Covid-19 é uma doença infecciosa provocada pelo vírus nomeado como o novo coronavírus (SARS-CoV-2), que surgiu no final de 2019, com o primeiro caso confirmado em Wuhan, China. Em março de 2020, a Organização Mundial de Saúde (OMS) designou a COVID-19 como uma pandemia. Devido o alarmante número crescente de casos confirmados e óbitos, diferentes nações iniciaram a busca por alternativas terapêuticas que minimizassem os danos causados pela doença<sup>1</sup>.

Através de dados preliminares de estudos *in vitro*, identificaram atividades antivirais dos fármacos Cloroquina e Hidroxicloroquina, associados a antibióticos macrolídeos como Azitromicina, e estes foram recomendados em alguns países como terapia medicamentosa contra o SARS-CoV-2, o que no Brasil foi denominado “kit covid”. O “Kit Covid” também incluiu fármacos como Ivermectina e corticosteroides sistêmicos, sendo amplamente utilizado no país, uma vez que, supostamente, poderia tratar a Covid-19 de forma precoce e, assim, evitar hospitalizações e mortes. Ressalta-se que o uso desses fármacos no quadro de Covid-19 foi considerado como *off label* e, por serem medicamentos indicados para outras doenças, o uso durante a pandemia foi totalmente experimental, e uso compassivo de fármacos pode representar riscos à saúde devido ao potencial de causar reações adversas e interações medicamentosas<sup>(2-3)</sup>.

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<sup>(4-6)</sup>. São consideradas um grande problema de saúde pública e podem contribuir para o aumento da morbimortalidade e de gastos para o paciente e sistemas de saúde, principalmente naqueles pacientes que possuem uma terapia farmacológica

ativa para controle de uma ou mais doenças pré-existentes, aumentando o risco de interações medicamentosas<sup>(7-9)</sup>.

Enfatiza-se que, embora a interação medicamentosa seja definida como a possibilidade de um medicamento alterar a amplitude do efeito farmacológico de outro, ainda é subestimada em todo o mundo, pois, assim como os pacientes e familiares, muitos profissionais pensam nestes eventos apenas como algo catastrófico que desencadeia alterações cardíacas, convulsões ou até a morte<sup>(4,10)</sup>. Todavia, as manifestações mais comuns, como confusão, sonolência, tontura, hipotensão postural e até as quedas, acabam não sendo relacionados às interações e sim a patologia da doença tratada<sup>(11-13)</sup>.

A Cloroquina (CQ) e seu derivado Hidroxicloroquina (HCQ) são fármacos reconhecidamente utilizados em tratamentos de malária e artrite reumatoide, todavia, apresentam um potencial a toxicidade o qual pode necessitar um acompanhamento clínico mais cuidadoso. São medicamentos que possuem um alto volume de distribuição e acúmulo tecidual extenso, além de ser metabolizados principalmente no fígado pela atividade de enzimas CYP2D6 e CYP3A4. O risco de interação medicamentosa, na grande maioria das vezes, é de caráter farmacodinâmico, associado principalmente ao efeito de prolongamento do intervalo QT, dentre outras reações<sup>(14-15)</sup>.

A Ivermectina é um medicamento antiparasitário, usado no tratamento de vários tipos de infestações por parasitas, como infestação por piolhos, sarna, oncocercose, estrogiloidíase, tricuriase, ascaridíase e filariase linfática. Apresenta metabolização semelhante ao da Hidroxicloroquina, ou seja, pela ação da enzima do citocromo CYP3A4, e desta maneira os fármacos que são indutores ou inibidores da CYP podem interagir com a Ivermectina e alterar a sua metabolização<sup>23</sup>.

A Azitromicina é um antibiótico macrolídeo usado no tratamento de amplas infecções bacterianas como, por exemplo, em infecções do trato respiratório inferior. Tem como mecanismo de ação a inibição da síntese proteica do microrganismo bacteriano, impedindo sua multiplicação, além de possuir atividade imunomoduladora por elevar a expressão de Interferon. Assim como a Hidroxicloroquina, também é amplamente distribuída no organismo devido sua alta afinidade tecidual e acúmulo nas células fagocitárias. Ainda possui meia-vida longa de 2 a 4 dias e expressa risco iminente de interação correspondente ao prolongamento do intervalo QT<sup>(14,33)</sup>.

Este trabalho científico demonstra sua relevância uma vez que pesquisa as interações medicamentosas dos componentes do kit covid com fármacos empregados nos tratamento de doenças crônicas comuns, sendo então um conhecimento essencial e indispensável para assegurar a vida do paciente e garantir intervenções adequadas por parte dos profissionais. Além de enriquecer as literaturas disponíveis acerca da condutas em saúde na região das américas devido ao surto de COVID-19, de acordo com a intervenção adotada no Brasil, o Kit Covid, durante a pandemia, explanando as interações sobre uso de uma terapia farmacológica sem eficácia comprovada cientificamente, reforçando seus risco aos pacientes por meio da análise de vários estudos que elucidam sobre interações medicamentosas e suas gravidades, possibilitando a reflexão e busca por melhores estratégias farmacológicas contra a infecção por SARS-CoV-2.

Portanto, este trabalho tem como objetivo descrever as interações medicamentosas dos medicamentos que fazem parte do “kit covid”, priorizando aqueles contidos na nota informativa do manuseio medicamentoso precoce do Ministério da Saúde, com os principais fármacos utilizados no tratamento de doenças crônicas no Brasil.

## **Metodologia**

Para alcançar o objetivo estabelecido, foi realizado uma revisão integrativa da literatura afim de reunir evidências, a partir da análise empírica e atual, sobre os riscos associados a interações medicamentosas dos medicamentos do “kit covid” com aqueles utilizados no tratamento de doenças crônicas. A pesquisa foi feita em bases de pesquisa relacionadas às áreas de saúde, sendo essas, a Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde – LILACS e Medical Literature Analysis and Retrieval System Online – MEDLINE/ Pubmed, com a inclusão de artigos experimentais, de caráter clínico, e revisões em língua portuguesa e outros idiomas, publicados entre os anos de 2020 e 2022.

Os descritores na busca dos trabalhos científicos foram empregados da seguinte maneira: o nome de um dos fármacos pertencentes ao “Kit covid” + a classe de fármacos de uso crônico + o termo “interação medicamentosa/interaction/interacción”, como, por exemplo, “Hidroxicloroquina, antidepressivos, interação medicamentosa”, ou ainda através da aplicação de outro descritor associado ao termo “Kit Covid”. Os fármacos escolhidos para avaliar as interações são aqueles empregados nos tratamentos de doenças crônicas como anti-hipertensivos, hipoglicemiantes, antidepressivos, antipsicóticos, anticonvulsivantes, antiarrítmicos, antivirais, imunomoduladores, corticoides e diuréticos. Para complementação dos resultados, foi utilizado como fonte bibliográfica a base de dados “Drug Interactions Tool” do Micromedex® na versão 2.0, uma enciclopédia farmacológica online alimentada por bases de dados e sistemas de informação como Center Multun e Health Care System, que também recebe a denominação de drugs.com, esta plataforma online permite encontrar e identificar combinações potencialmente perigosas entre medicamentos.

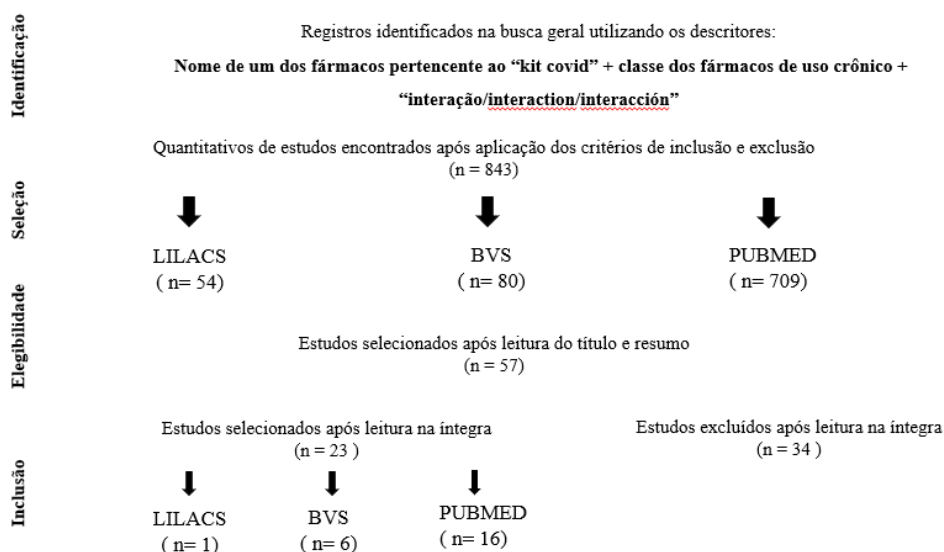
Os critérios de inclusão para a seleção desses materiais correspondem a artigos que abordassem o tema e o problema da pesquisa; artigos que pudessem ser acessados, lidos e baixados de maneira gratuita; artigos publicados no período de 2020 a 2022 nos idiomas português, espanhol

e inglês. Foram excluídos os artigos repetidos em uma mesma base de dados ou encontrados em mais de uma, e aqueles que se referiam a medicamentos do “Kit Covid” utilizados na fase 2a da doença para tratar complicações ou não utilizados em tratamento de doenças crônicas.

Para organização da busca das literaturas, foram distribuídas em 6 etapas adaptadas de Botelho, Cunha e Macedo, 2011; os quais seguiu a ordem de 6 etapas: etapa um correspondeu a identificação do tema e seleção da questão de pesquisa, a etapa dois foi o estabelecimento de critérios de inclusão e exclusão, etapa três a identificação dos estudo pré-selecionados e selecionados, etapa quatro foi a categorização dos estudos selecionados, etapa cinco a análise e apresentação dos resultados, e etapa seis com a apresentação da síntese do conhecimento na discussão.

As literaturas buscadas, quando selecionadas de acordo com os critérios anteriores, foram avaliadas em duas etapas, a primeira com a leitura do título e resumo disponível, e a segunda com a leitura do texto completo do artigo avaliando os dados apresentados pelos autores. Assim, o artigo que respondesse o objetivo geral deste estudo foi incluído para análise e construção dos resultados. A classificação das interações medicamentosas em leve, moderada e grave teve como base os dados oriundos dos artigos e que puderam ser complementados pelos dados do Drugs.com.

A revisão possibilitou um achado de 57 artigos de acordo com a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, lidos seus títulos e resumos, destes, 23 estudos foram selecionados após leitura na íntegra, sendo 01 da base de dados LILACS, 06 da BVS e 16 do MEDLINE/ Pubmed, artigos os quais foi possível analisar informações e responder os objetivos da pesquisa.



**Figura 1: fluxograma do processo de seleção dos artigos nas bases de dados**

### Resultados e discussão

Ao todo, 23 artigos foram incluídos nos resultados deste estudo, sendo detalhadas na Figura 1.

Posteriormente são discutidos os dados de acordo com cada fármaco que compõe o “Kit Covid”.

### Quadro 1- Quadro sinóptico dos artigos selecionados para os compor resultados

Ano de publicação	Base de dados	Título	Autores	Local de publicação	Objetivo	Resultado
2020	PUBMED	Potential Drug Interactions of Repurposed COVID-19 Drugs with Lung Cancer Pharmacotherapies	BABURA J, Gayathri et al	Índia	Avaliar interações medicamentosas potenciais entre as drogas COVID-19 e farmacoterapias do cancro do pulmão	O uso concomitante desses medicamentos de suporte poderia resultar em uma interação potencial e aumento da frequência de eventos adversos cardiovasculares.
2020	PUBMED	Psychopharmacology of	BILBUL, Melanie et al	EUA	Fornecer uma visão geral das principais	As alterações farmacocinéticas que afetam os medicamentos

		COVID-19.			considerações de segurança relevantes para os clínicos que prescrevem psicotrópicos para pacientes com COVID-19.	psicotrópicos aumentam a sensibilidade aos efeitos adversos. Além disso, vários tratamentos propostos para COVID-19 têm efeitos neuropsiquiátricos e interações potenciais com psicotrópicos comumente usados.
2020	PUBMED	Emerging and experimental treatments for COVID-19 and drug interactions with psychotropic agents	BISHARA, Delia; KALAFATIS, Chris; TAYLOR, David	Inglaterra	Identificar os principais medicamentos usados em pacientes com COVID-19, examinando os dados de desfecho, regimes de dosagem, efeitos adversos, potencial de interação medicamentosa.	As interações medicamentosas farmacodinâmicas graves existem quando coadministradas com agentes psicotrópicos. Uma vez que o prolongamento do intervalo QT pode ser um efeito da azitromicina, e de muitos antipsicóticos e alguns antidepressivos.
2021	BVS	Neurological Consequences of SARS-CoV-2 Infection and Concurrency of Treatment-Induced Neuropsychiatric Adverse Events in	BORAH, Pobitra et al.	Índia	Discutir as possíveis manifestações neurológicas e sequelas da infecção por SARS-CoV-2 com ênfase nos prováveis mecanismos neurotrópicos subjacentes.	Medicamentos COVID-19 potenciais também podem interagir com os medicamentos concomitantes prescritos para doenças neuropsiquiátricas pré-existentes ou simultâneas

		COVID-19 Patients: navigating the uncharted.				
2021	LILACS	Effects of Chloroquine and Hydroxychloroquine on the Cardiovascular System - Limitations for Use in the Treatment of COVID-19	BRAZÃO, Stephani Correia et al.	Brasil	Apresentar os principais efeitos exercidos por drogas sobre o sistema cardiovascular, a fim de contribuir para uma discussão científica sobre o reaproveitamento dessas drogas no contexto da COVID-19.	A cloroquina e a hidroxicloroquina representam drogas com potencial benefício no tratamento de diversas patologias. No entanto, seus efeitos colaterais não devem ser negligenciados, especialmente efeitos oftálmicos e cardiovasculares, que podem levar à perda da visão e cardiotoxicidade.
2021	PUBMED	Drug–drug interactions between treatment specific pharmacotherapy and concomitant medication in patients with COVID-19 in the first wave in Spain.	CANTUDO-CUENCA, M. D. et al.	Espanha	Avaliar a prevalência e a severidade das interações medicamentosas potenciais e reais (DDIs) entre terapias para COVID-19 e medicações concomitantes em pacientes hospitalizados	O principal mecanismo de interação observado foi o prolongamento do intervalo QT.



2021	PUBMED	Risk of QT prolongation through drug interactions between hydroxychloroquine and concomitant drugs prescribed in real world practice.	CHOI, Byung Jin et al.	Coreia	Avaliar o risco de prolongamento do intervalo QT causado por DDIs entre hidroxiclороquina e outros medicamentos frequentemente usados na prática do mundo real.	Encontramos DDI estatisticamente significativa em 12 drogas e a direção da DDI foi no sentido de aumentar o risco de prolongamento do intervalo QT.
2021	PUBMED	Psychiatric Adverse Drug Reactions and Potential Anti COVID-19 Drug Interactions with Psychotropic Medications.	GHASEM IYEH, Parisa et al.	Irã	Discutir os impactos psicológicos de COVID-19 e as principais reações adversas psiquiátricas a medicamentos (ADRs) das opções de tratamento de COVID-19.	O tipo mais comum de IDPDs principais é a farmacocinética. Hidroxiclороquina/clороquina e lopinavir/ritonavir foram os agentes anti-COVID-19 mais envolvidos nesses principais PDDIs.
2020	PUBMED	Psychiatric Aspects of Chloroquine and Hydroxychloroquine Treatment in the Wake of Coronavirus Disease-2019:	HAMM, Brandon S.; ROSENT HAL, Lisa J.	Inglaterra	Esclarecer base de evidências sobre os efeitos colaterais psiquiátricos e interações medicamentosas psiquiátricas da cloroquina e	Primeiro, a cloroquina e a hidroxiclороquina podem inibir levemente o metabolismo do CYP2D6 de medicamentos psiquiátricos, e medicamentos psiquiátricos que interferem com a atividade do CYP2D6 ou

		psychopharmacological interactions and neuropsychiatric sequelae.			hidroxicloroquina.	CYP3A4 podem alterar os níveis de cloroquina e hidroxicloroquina. Em segundo lugar, eles podem prolongar o intervalo QT.
2021	BVS	Management of COVID-19 in patients with seizures: mechanisms of action of potential covid-19 drug treatments and consideration for potential drug-drug interactions with anti-seizure medications.	JAIN, Shreshta et al.	Índia	Discutir os possíveis mecanismos de ação de drogas atualmente consideradas como opções terapêuticas potenciais para COVID-19 juntamente com potenciais interações droga-drogas com anticonvulsivantes.	Sugere-se que potenciais interações medicamentosas devem ser levadas em conta com medicamentos como cloroquina/hidroxicloroquina e lopinavir/ritonavir, enquanto remdesivir e tocilizumabe podem ser menos propensos a interações clinicamente relevantes com MSAs.
2022	PUBMED	Detecting drug-drug interactions between therapies for COVID-19 and concomitant medications through the FDA adverse event reporting system.	JEONG, Eugene et al.	Europa	Identificar DDIs potenciais e eventos adversos associados (AEs) em pacientes COVID-19 do Sistema de Notificação de Eventos Adversos da FDA (FAERS).	Detectou-se que a hidroxicloroquina estava associada à maioria dos EAs (39). Além disso, identificamos 323 sinais DDI específicos para gênero e 254 para idade.

2022	PUBMED	Drug interaction risk between cardioprotective drugs and drugs used in treatment of COVID-19: a evidence-based review from six databases.	K, Shini Rubina s et al.	Europa	Discutir o risco potencial de interações medicamentosas entre drogas usadas no tratamento da infecção por COVID-19 e drogas usadas no tratamento de comorbidades.	Drogas usadas para gerenciar condições comórbidas podem influenciar o tratamento COVID-19 com potenciais efeitos de interação. Esta evidência primária pode dizer respeito à prevenção de efeitos potenciais ou não intencionais resultantes da interação medicamentosa, melhorando a qualidade de vida do paciente.
2020	PUBMED	Chloroquine and hydroxychloroquine in coronavirus disease 2019 (COVID-19). Facts, fiction and the hype: a critical appraisal.	KHURROO, Mohammad Sultan.	Europa	Explorar a terapia medicamentosa para a profilaxia e o tratamento da infecção SARS-CoV-2 durante esta pandemia COVID-19.	As interações medicamentosas CQ/HCQ incluem vários medicamentos comumente prescritos. A azitromicina é um macrolídeo que se sabe causar prolongamento do intervalo QT/QTc e maior risco de morte cardíaca
2021	BVS	QT prolongation associated with hydroxychloroquine and protease inhibitors in COVID-19.	KOH, Hui Moon et al.	Europa	Investigar a incidência de eventos de prolongamento do intervalo QTc e os fatores potenciais associados à sua ocorrência na população COVID-19.	A análise multivariada mostrou que a terapia combinada de HCQ e IP teve cinco vezes mais chances de prolongamento do QTc em comparação com a terapia somente com HCQ.

2022	PUBMED	Evaluation of potential drug-drug interactions and polypharmacy in hospitalized COVID-19 patients.	KILIT, Türkan Paşalı et al.	África	Investigar as pDDIs e a carga da polifarmácia na COVID-19.	O medicamento que mais interagiu foi a hidroxicloroquina (n=171, 28,3%). A hidroxicloroquina também foi o medicamento que mais interagiu na categoria de risco C.
2020	BVS	Potential drug-drug interactions associated with drugs currently proposed for COVID-19 treatment in patients receiving other treatments.	LEMAITRE, Florian et al.	Frância	Analisar o risco potencial ou comprovado da coadministração de medicamentos usados para as doenças crônicas e aqueles oferecidos atualmente como tratamento ou em testes terapêuticos para COVID-19.	A Azitromicina possui risco de interação em caso de co-prescrição não é, portanto, farmacocinético, mas farmacodinâmico, em conexão com seu efeito no prolongamento do intervalo QT..
2021	PUBMED	Drug-Drug Interactions in Patients with COVID-19: A Retrospective Study at a Tertiary Care Hospital in Eastern India.	MANJHI, Pramod Kumar et al.	Índia	Estudar interações medicamentosas (DDIs) e seus fatores de risco em pacientes hospitalizados COVID-19	Mais da metade das interações foram associadas à hidroxicloroquina e azitromicina.

2020	PUBMED	Drug Interactions of Psychiatric and COVID-19 Medications.	MOHEBBI, Niayesh et al.	Irã	Discorrer sobre DDIs entre antirretrovirais e cloroquina/hidroxicloroquina e psicotrópicos, incluindo antidepressivos, antipsicóticos, estabilizadores de humor e ansiolíticos.	Há um grande potencial para DDIs entre medicamentos psiquiátricos e COVID-19 que variam de interações que não so clinicamente aparentes (menores) para aqueles que produzem reações adversas a drogas com risco de vida, ou perda de eficácia do tratamento.
2020	BVS	A New Drug–Drug Interaction Between Hydroxychloroquine and Metformin ? A Signal Detection Study.	MONTASTRUC, Jean-Louis; TOUTAIN, Pierre-Louis.	Europa	Investigar a realidade dessa possível interação fármaco-droga entre hidroxicloroquina e metformina, utilizando dados de farmacovigilância.	Dos 10.771 Relatórios de Segurança de Caso Individual (ICSR) envolvendo hidroxicloroquina, 52 foram registrados como "desfechos fatais". Em comparação com a hidroxicloroquina isoladamente, hidroxicloroquina + metformina foi associada a um valor de ROR de 57,7 (23,9–139,3).
2020	PUBMED	COVID-SAFER: deprescribing guidance for hydroxychloroquine drug interactions in older adults.	ROSS, Sydney B. et al.	EUA	Quantificar o grau de polifarmácia e a carga de medicamentos potencialmente inapropriados (MPIs) que interagiriam	Dos 1.001 pacientes, 590 (58,9%) estavam recebendo um ou mais medicamentos caseiros que poderiam potencialmente interagir com a hidroxicloroquina e, destes, 255 (43,2%) foram sinalizados como

					com a hidroxicloroquina.	potencialmente inadequados pela ferramenta MedSafer. As classes comuns de MPIs observadas foram antipsicóticos, medicamentos cardíacos e antidiabéticos.
2021	PUBMED	Common anti-COVID-19 drugs and their anticipated interaction with anesthetic agents.	SHAH, Shagunb; HARIHARAN, Uma; CHAWLA, Rajiv.	Índia	Analisar interações medicamentosas de medicações para Covid-19 com agentes anestésicos.	Os supostos medicamentos anti-COVID-19 têm várias interações medicamentosas com agentes anestésicos e medicamentos comumente usados para cuidados perioperatórios.
2021	PUBMED	Potential interactions between antineoplastic agents and medicines used to treat Covid-19.	SILVA, Mario Jorge Sobreirada et al.	Brazil	Identificar potenciais interações medicamentosas entre agentes antineoplásicos e medicamentos usados para tratar a Covid-19.	Foram detectadas 388 interações medicamentosas "maior" ou "contraindicadas". Oito medicamentos ou combinações foram responsáveis por 91,5% dessas interações.
2020	BVS	Oral antidiabetic drugs and their interaction with disease-modifying drugs.	ZUÑIGA, Andrés et al.	Equador	Divulgar quais interações existem entre ADOs e DMCDs, por meio da busca de artigos de revisão, diretrizes farmacológicas e estudos.	Em pacientes com doenças reumatológicas e portadores de diabetes mellitus 2, o uso de hidroxicloroquina comprovadamente reduz os níveis lipídicos, mas não especificamente como interação medicamentosa com algum ADO, é uma propriedade

						inata da hidroxicloroquina
--	--	--	--	--	--	-------------------------------

### **Hidroxicloroquina/Cloroquina**

Dentre os fármacos em que são descritas interações importantes com a Hidroxicloroquina/Cloroquina, e que geram impactos diretos na vida dos pacientes, tem-se os utilizados no tratamento de transtornos de ansiedade e/ou depressão, antipsicóticos, anticonvulsivantes, antiarrítmicos, antivirais e imunomoduladores. Das interações classificadas, 01 é considerada interação leve, 18 moderadas e 20 graves, o que justifica a necessidade do monitoramento adequado a fim de minimizar os possíveis efeitos cardiotoxícos inerentes à terapia combinada<sup>14</sup>.

Um estudo de Manoli et al., 2020, valida que agentes pró-arrítmicos, como a Hidroxicloroquina e Azitromicina, interagem com múltiplos canais iônicos cardíacos, o que de acordo com a dosagem, induz a um acentuado aumento da dispersão do potencial de ação resultando no desenvolvimento de repolarização alternante, indício de taquicardia ventricular polimórfica (torsades de pointes) com alteração no eletrocardiograma e representação de QT longo.

Khuroo, 2020, apontou uma série de interações clinicamente importantes associadas a HCQ/CQ envolvendo diversos mecanismos. Dos fármacos que causam prolongamento do intervalo QT e potencializam a cardiotoxicidade da HCQ/CQ, tem-se da classe dos macrolídeos a Eritromicina, Claritromicina e Azitromicina; das Quinolonas, o Ciprofloxacino e Levofloxacino; de antiarrítmicos, a Amiodarona e Sotalol; dos antifúngicos, o Cetoconazol e Fluconazol; dos antidepressivos, a Amitriptilina; de antieméticos, o Ondansetron, o Granisetron e o Dolasetron..

Detalha-se ainda que os macrolídeos têm efeitos aditivos/sinérgicos no prolongamento do intervalo QT, o que aumenta ainda mais as chances de arritmias tóxicas, fibrilação ventricular polimórfica e morte do paciente. No que tange ao mecanismo de inibição das enzimas do

citocromo P450 com o aumento dos níveis plasmáticos e toxicidade da CQ/ HCQ, estão relacionadas a interação com Cimetidina, Diltiazem, Verapamil, Fluoxetina, Paroxetina e Metronidazol. Ademais, a HCQ/CQ aumentam a biodisponibilidade do Metoprolol, Tamoxifeno e Metotrexato. Existem ainda fármacos eliminados pela via da glicoproteína P, como a Digoxina e Ciclosporina, com biodisponibilidade aumentada por interferência da HCQ/CQ durante seu processo de eliminação.

Já Lemaitre et al., 2020, em um estudo de revisão sobre a descrição de interações medicamentosas de fármacos usados na Covid-19, também apontaram várias interações entre a HCQ/CQ com outros fármacos. Os autores descrevem que, quando associadas a medicamentos usados no tratamento de Hepatite C, como Sofosbuvir e Glecaprevir, causam efeitos como a alteração do ritmo cardíaco pelo prolongamento do intervalo QT. No que corresponde a fármacos para o tratamento de pacientes que convivem com a síndrome da imunodeficiência adquirida (HIV), a Nevirapina, Efavirenz e Etravirina interagem de forma farmacodinâmica com os antimaláricos, podendo gerar distúrbio cardíaco e calemia. Da mesma forma, inibidores de calcineurina, como Tacrolimus e Ciclosporina, utilizados no tratamento de dermatoses alérgicas em crianças ou adultos, assim como os antidepressivos, Escitalopram e Citalopram, e o anti-histamínico, Hidroxizina, frequentemente usados no lugar dos benzodiazepínicos em psiquiatria e geriatria por suas propriedades sedativas, interagem com a HCQ/CQ, e estão também relacionados ao prolongamento do intervalo QT e aumento do risco de arritmias. No tangente aos antipsicóticos, os autores esclarecem que os neurolépticos convencionais Haloperidol, Ciamemazina e Pimozida possuem potencial torsadogênico, porém, ao contrário de alguns fármacos, a associação com a HCQ/CQ não é contraindicada desde que sejam tomados os cuidados necessários, como o controle das doses.

Montastruc et al., 2020, em estudo investigativo de notificações de desfechos fatais com medicamentos e Hidroxicloroquina, apontaram que dos 10.771 relatórios analisados do banco



de dados de farmacovigilância, 52 estão relacionados a resultados fatais que envolvem a hidroxicloroquina, e destes, 7 tiveram como desfecho o óbito do(a) paciente(a) pela associação de Hidroxicloroquina com Metformina, um hipoglicemiante usado no tratamento de pacientes diabéticos. Os autores ainda relatam que esse risco se eleva particularmente em casos de suicídio consumado e alertam sobre a automedicação e o uso *off label* da Hidroxicloroquina para COVID-19.

Manjhi et al., 2021, da mesma forma, descreveram a interação de Metformina e Hidroxicloroquina, e a classificam como interação moderada devido o aumento do risco de hipoglicemia. No entanto, na plataforma Drugs.com nenhuma interação foi encontrada entre esses medicamentos.

Outros dois estudos que também abordaram interações medicamentosas de antidepressivos com HCQ/CQ foram realizados por Ross et al., 2020 e Mohebbi et al., 2020, os quais descrevem igualmente que a interação entre HCQ/CQ com a Sertralina, está associada ao aumento do risco de hipoglicemia, ao passo que a interação com Trazodona e Quetiapina ao aumento do risco de arritmias pelo prolongamento QT. Mohebbi et al., 2020, ainda relatam que a interação com Olanzapina, Clozapina e Clorpromazina, importantes antipsicóticos atípicos, também está associada ao prolongamento do segmento QT.

Já Ross et al., 2020, indicaram a existência de interações entre HCQ/CQ com Amitriptilina, Desipramina, Imipramina, Doxepina, Prometazina, Donezepil, Ciclobenzaprina, Domperidona e Solifenacina, porém sem explicar sobre os detalhes dos mecanismos destas interações.

Cordova, 2022, em seu estudo também apontou a HCQ/CQ como um fármaco associado à maior número de interações medicamentosas com antidepressivos, como fluoxetina, sertralina, citalopram, escitalopram e Paroxetina. O autor ainda cita que a HCQ/CQ, assim como os antipsicóticos, apresentam risco de alterações cardíacas por meio de sinergismo, ou seja, ambos

possuem o efeito de alterar o ritmo cardíaco e que associados, elevam ainda mais o risco de arritmias<sup>22</sup>.

Outra classe farmacológica a qual também demonstra interagir com HCQ/CQ são os anticonvulsivantes, por isso, recomenda-se que HCQ/CQ não sejam administradas em pacientes com convulsões recorrentes. A interação medicamentosa envolve o mecanismo de metabolização desses fármacos, ambos metabolizados pela enzima do citocromo P450 (CYP 450). Fármacos como a Carbamazepina, Fenitoína, Primidona, Oxcarbazepina, Acetato de Eslicarbazepina, Felbamato e Rufinamida são indutores da CYP450, e quando coadministrados com a HCQ/CQ, aumentam o metabolismo destas diminuindo a sua eficácia, sendo então necessário aumentar a dose para produzirem seus efeitos farmacológicos desejados; no entanto, como já mencionado anteriormente sobre a HCQ/CQ serem fármacos com risco do prolongamento do intervalo QT, ao ajustar a dosagem, esse risco cardiotoxico se eleva concomitantemente<sup>23</sup>.

Além dos anticonvulsivantes clássicos, o Canabidiol (CBD) por sua vez, é um importante inibidor da enzima CYP3A4 do citocromo P450, e quando associado com a HCQ/CQ, pode induzir o aumento das suas concentrações plasmáticas, o que está associado ao aumento da possibilidade de causar arritmias, uma vez que possuem o risco do prolongamento do intervalo QT<sup>23</sup>. Ainda, com relação a interação com anticonvulsivantes, também tem sido apresentados indícios de que a associação entre HCQ/CQ e Lamotrigina ou com Lacosamida, produz uma indução de convulsões, que pode ser explicado por uma possível reação idiossincrática entre HCQ/CQ com esses importantes anticonvulsivantes<sup>24</sup>.

Os antidiabéticos orais, fármacos utilizados principalmente no tratamento de diabetes mellitus tipo 2, e da mesma forma são empregados nos casos de paciente que também possuem

comorbidades reumatológicas, visto que 50% das pessoas com artrite reumatoide apresentam diminuição da sensibilidade à insulina, também podem interagir com a HCQ/CQ<sup>25</sup>.

A associação da Hidroxicloroquina, componente do “Kit Covid” e que reconhecidamente também é utilizada nos casos de reumatismo, tem provado diminuir os níveis de lipídios e da hemoglobina glicada, o que contribui para melhores resultados na clínica nestes perfis de pacientes. Todavia, ingerir HCQ/CQ juntamente com os hipoglicemiantes orais, potencializa o efeito hipoglicemiante de ambas as classes, sobretudo em pacientes renais, sendo então uma interação medicamentosa considerável que pode expor o paciente a uma hipoglicemia de difícil controle, e, portanto, deve-se então estabelecer doses seguras de ambos os fármacos durante o tratamento<sup>25</sup>. A interação entre Hidroxicloroquina e Metformina condiz com o que os autores Montastruc et al., 2020, e Manjhi et al., 2021, já mencionados anteriormente, observaram em seus estudos com a interação entre esses fármacos.

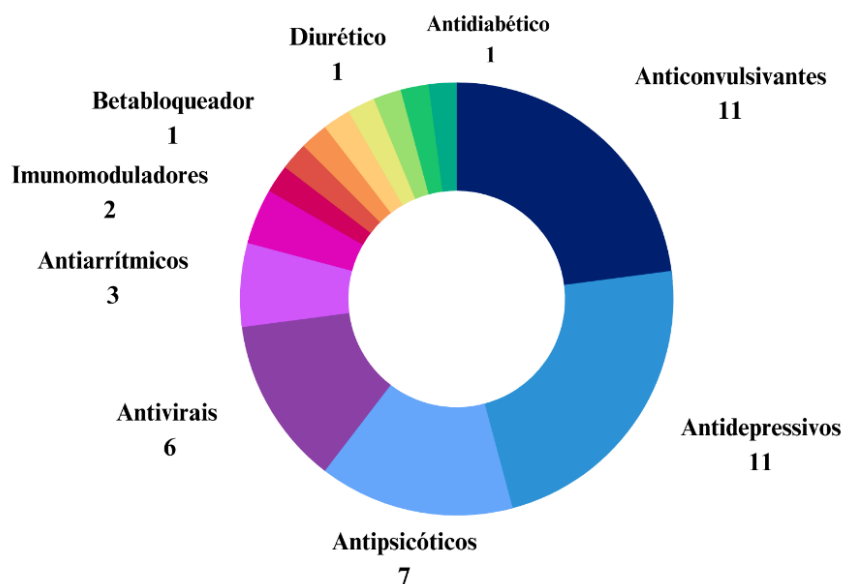
Quando se trata da interação com medicamentos usados para doenças cardiovasculares, como o Metoprolol, tem-se que a Hidroxicloroquina, por meio da competição pela enzima metabolizadora CYP2D6, gera como resultado da interação medicamentosa o aumento da concentração e biodisponibilidade do Metoprolol<sup>(25,19)</sup>. Choi et al., 2021, também descrevem interação entre a furosemida e a HCQ/CQ, com aumento do risco significativo de arritmias, porém sem abordar a fundo essa interação.

Cantuco-cuenca et al., 2021, ao avaliar as terapias farmacológicas de pacientes internados em uma Unidade de Terapia Intensiva (UTI) de um hospital na Espanha, identificaram que 52,9% das interações medicamentosas associadas a Hidroxicloroquina eram de moderadas a graves. Os autores descrevem dentre as interações, a contraindicação da associação de Metamizol, popularmente conhecido como Dipirona, um fármaco antitérmico e analgésico, que é um medicamento indutor moderado da CYP3A4, e se associado à Hidroxicloroquina, aumenta o

risco de toxicidade hematológica. Não foi encontrado porém, nenhum dado da interação de Hidroxicloroquina e Metamizol (Dipirona) pelo Drugs.com.

Em outro estudo, de Koh et al., 2021, com grupo de pacientes com COVID-19 internados em um hospital na Malásia, 6,3% desses apresentaram eventos de prolongamento do QT, com uma taxa de incidência de 1 caso por 100 pessoas-dia. Estes pacientes receberam pelo menos dois medicamentos pró-QT, bem como terapia combinada de Hidroxicloroquina e inibidores de protease, como Ritonavir e apresentaram cinco vezes mais chances de arritmias em comparação com a monoterapia com Hidroxicloroquina. Igualmente, no estudo de Kilit et al., 2022, de cento e vinte e seis pacientes hospitalizados com diagnóstico de COVID-19, em uma instituição de saúde na Turquia, a Hidroxicloroquina foi o medicamento com maior interação na categoria de riscos significativos (n=101, 29,8%), com 19 interações potenciais com Metformina, 16 com betabloqueadores, 13 com Ácido Acetilsalicílico, 10 com Insulina, 6 com Escitalopram, 4 com Clorpromazina, um com Haloperidol e um com Levofloxacin.

Contudo, vale ressaltar que a HCQ/CQ promove interação com número significativo de fármacos, sendo algumas passíveis de serem realizadas, enquanto outras são totalmente contraindicadas, e ainda há aquelas que, se prescritas, necessitam de um rigor no acompanhamento dos exames e clínica do paciente<sup>(17,26,31)</sup>. A figura 2 demonstra todas as interações medicamentosas com a Hidroxicloroquina/Cloroquina, de acordo com as classes farmacológicas dos fármacos, algumas interações não foram possíveis de serem visualizadas que condizem com as seguintes: 01 interação com um fármaco relaxante muscular, 01 interação com um fármaco inibidor de acetilcolinesterase e 01 interação com um anti-histamínico. As HCQ/CQ apresentaram 20 interações medicamentosas classificadas como graves, 18 interações como moderadas e 01 interação como leve, para mais detalhes, visualizar o anexo A.



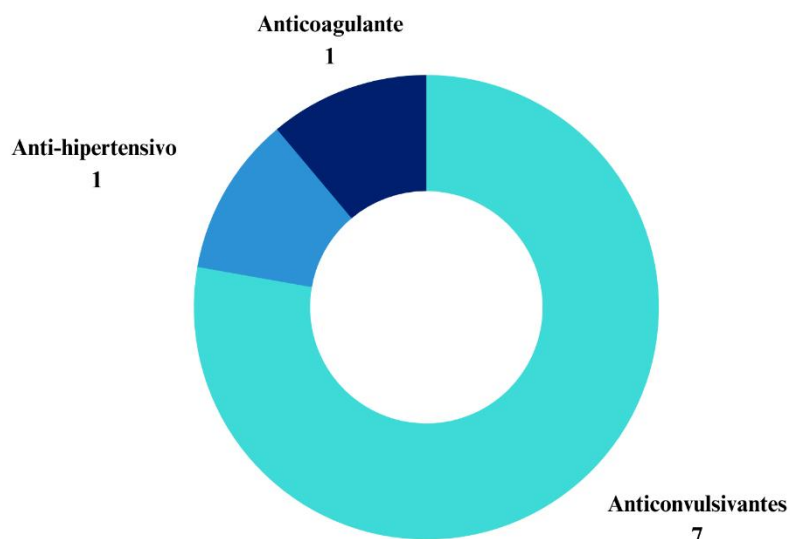
**Figura 2 – Interações com Hidroxicloroquina/Cloroquina**

### **Ivermectina**

Das interações com Ivermectina, 8 correspondem a interações moderadas, sendo 7 atreladas a redução da concentração da Ivermectina, e uma que se refere ao efeito da Ivermectina sobre o aumento do efeito da Varfarina, para detalhamento, analisar o anexo B.

Tal como ocorre com a HCQ/CQ, os anticonvulsivantes como Carbamazepina, Fenitoína, Fenobarbital, Primidona, Oxcarbazepina, Eslicarbazepina e Rufinamida também interagem com a Ivermectina, uma vez que são indutores da CYP<sup>21</sup>. Também é referida a presença de interação entre a Ivermectina com o anti-hipertensivo Diltiazem e com o anticoagulante oral, a Varfarina<sup>32</sup>.

Ainda que a ivermectina seja um importante fármaco na clínica, e devido suas ações antiparasitárias, incluído no “kit covid” poucos estudos abordam de forma mais detalhada a ivermectina e suas interações medicamentosas, o que torna insuficiente para um aprofundamento sobre os mecanismos de sua interação com outros fármacos, desta maneira, foram elencadas as interações medicamentosas juntamente com as classificações, na Figura 3.



**Figura 3 – Interações farmacológicas com Ivermectina**

### **Azitromicina**

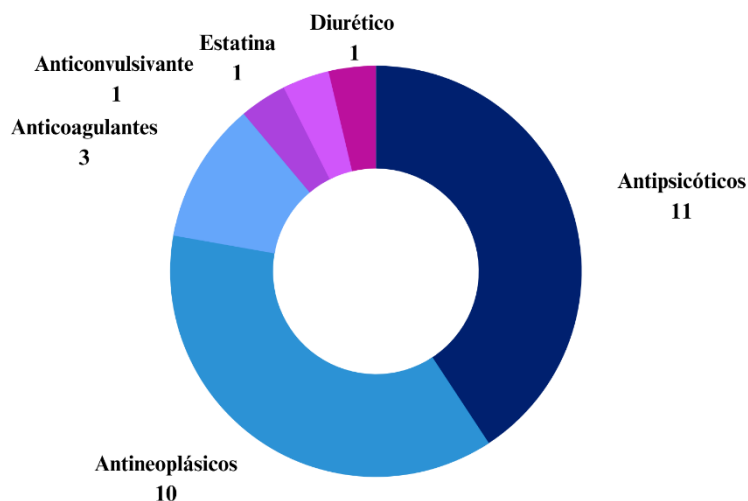
A Azitromicina, por sua vez, não interage significativamente no metabolismo de fármacos relacionados a ação do citocromo P450, sendo suas interações mais importantes, de caráter farmacodinâmico<sup>34</sup>.

As interações de maior relevância com a Azitromicina envolvem antipsicóticos e antidepressivos, incluindo inibidores seletivos da recaptação da serotonina e inibidores da recaptação da serotonina-norepinefrina<sup>35</sup>. Em vista disso, quando se trata das interações com a Azitromicina, a maioria possui seus efeitos de interação e classificação disponíveis, sendo possível classificar 10 interações em graves e 12 moderadas. Assim, quando administrada com alguns desses fármacos, deve-se ter cuidado, devido o risco conjunto de prolongamento do segmento QT.

Ademais, alguns psicotrópicos como Carbamazepina e Clozapina possuem como efeito adverso a agranulocitose que também é um potencial efeito adverso da Azitromicina. Portanto, das interações com os fármacos psicotrópicos classificadas como graves, citam-se àquelas que

envolvem Clorpromazina, Haloperidol, Quetiapina, Risperidona, Olanzapina, Amitriptilina, Citalopram e Escitalopram. Já as interações moderadas são descritas com a Fluoxetina e Sertralina<sup>34</sup>.

Além dessas, Da Silva et al., 2021, apresentaram 10 interações de Azitromicina com drogas antineoplásicas, sendo a maioria dessas interações relacionadas com medicamentos para tratar câncer de pulmão como Afatinibe, Osimertinibe, Crizotinibe, Dabrafenibe e Vemurafenibe; e para câncer de mama, Lapatinibe e Ribociclibe, o que aumenta o risco de prolongamento do intervalo QT. Um estudo semelhante realizado por Baburaj et al., 2021, indicou que a coadministração de medicamentos reaproveitados para COVID-19 com fármacos utilizados no tratamento para câncer de pulmão pode levar a efeitos aditivos no prolongamento do intervalo QT, e apontou identicamente interações com Osimertinibe, Crizotinibe, Dabrafenibe, Vemurafenibe, contudo não citaram interação entre Afatinibe com Azitromicina. Outros autores, ainda descrevem interação entre a Azitromicina com a Furosemida, Varfarina, Ticagrelor, Rivaroxabana e Atorvastatina<sup>(19,31,38)</sup>. A figura 4 corresponde as classes farmacológicas que possuem interação com a Azitromicina.



**Figura 4** – Interações farmacológicas com Azitromicina

**Prolongamento do intervalo QT**

Apesar que, durante a pandemia de COVID-19, houveram-se casos cardíacos em pacientes, decorrente da infecção viral, independentemente do esquema medicamentoso usado, as evidências corroboram ao achado sobre a Hidroxicloroquina/Cloroquina e seus efeitos adversos na função cardíaca, que quando associadas a outros fármacos com perfis semelhantes, podem causar em maior grau o prolongamento do intervalo QT decorrente da interação medicamentosa<sup>40</sup>.

Os danos cardíacos, como, por exemplo, cardiomiopatia e distúrbios do sistema de condução são prováveis consequências originadas da toxicidade do fármaco Cloroquina. Consequentemente ao uso prolongado de Cloroquina pode-se ter danos cardiovasculares significativos, e se associada a outros fármacos que também possuem este mesmo efeito adverso, pode levar a interações medicamentosas perigosas a vida do paciente.<sup>41</sup>

Nabeh et al., 2021, também cita em sua pesquisa sobre arritmias como complicações em pacientes com COVID-19; que medicamentos como Hidroxicloroquina possuem efeitos cardiovasculares procedentes do aumento da duração do comprimento da despolarização do miocárdio, assim como do período refratário da fibra de Purkinje. O período refratário corresponde ao tempo em que a célula ou está inviabilizada de sofrer nova despolarização, ou necessita de um estímulo mais intenso para que esta ocorra; ou seja, tanto a despolarização quanto o período refratário são duas atividades estritamente ligadas a contração e atividade cardíaca.

A Azitromicina também apresenta como efeito adverso alterações no intervalo QT, e assim, como nos casos da Hidroxicloroquina, o prolongamento do segmento QT é dependente da dose e de fatores intrínsecos ao paciente, sendo mais provável de ser manifestado se associada a outros fármacos cardiotóxicos<sup>42</sup>.

### **Interações com fármacos psicotrópicos e antidepressivos**



Dentre as classes farmacológicas mais descritas interagindo com algum fármaco do “Kit Covid”, os antidepressivos, os anticonvulsivantes e outros psicotrópicos se destacaram como grandes fármacos indutores ou inibidores na metabolização dos medicamentos para Covid-19.

Plasencia-García et al., 2021, esclarece identicamente que o uso concomitante de fármacos escolhidos para tratamento de Covid-19 juntamente com antipsicóticos, podem gerar eventuais interações medicamentosas. Entre as principais interações elucidadas consta o risco do prolongamento do intervalo QT e interações com citocromo P450, ou seja, com as enzimas CYP. Fármacos como Clorpromazina, Clozapina, Haloperidol, Olanzapina, Quetiapina e Risperidona podem interagir com Hidroxicloroquina/Cloroquina, e segundo, o próprio autor, podem ter como efeito da interação o prolongamento do segmento QT e indução de Torsade de Pointe. As interações com Clorpromazina, Haloperidol foram classificadas como interações graves, já no tangente as interações com Clozapina, Quetiapina e Risperidona como interações de grau moderado, já com Olanzapina se caracteriza como leve.

O estudo de Plasencia-García et al., 2021, demonstra dados semelhantes com a classificação das interações medicamentosas com a Clorpromazina e Haloperidol, porém, quando comparado os demais resultados, a Clozapina e Quetiapina foram identificadas como interações graves na Figura 2, ou seja, há uma dessemelhança na classificação das interações entre o estudo de García e esta pesquisa. Além disso, nesta revisão, não foram identificadas interações entre Hidroxicloroquina/Cloroquina com a Risperidona, fato que o autor possui em seus resultados.

Além das interações com HCQ/CQ, também foram relatadas interações medicamentosas com Azitromicina e as seguintes classificações: interação leve com Olanzapina; interações moderadas com Clozapina, Quetiapina, Paliperidona e Aripiprazol; e interações medicamentosas graves com Clorpromazina, Haloperidol, e Ziprasidona<sup>43</sup>. Na figura 4, verifica-se que existem diferenças entre a classificação das interações com Clorpromazina, que

foi identificada na figura como moderada; com a Clozapina que está como uma interação grave, e que não consta nos dados da revisão as interações com os fármacos Olanzapina, Paliperidona, Aripiprazol e Ziprasidona. Sendo assim, há diferenças nos resultados entre algumas classificações e ausência ou presença de certos fármacos<sup>43</sup>.

### **Conclusão**

Os fármacos que mais demonstraram interações em quantidade e diversidade de associações com classes farmacológicas foram a Hidroxicloroquina e Cloroquina, sendo essas em sua maioria associadas a arritmias cardíacas devido o prolongamento do intervalo QT. Assim, tem-se também a partir dos resultados obtidos, que o fármaco que menos possui estudos sobre interações medicamentosas nas literaturas é a Ivermectina, o que não significa que seu uso seja livre de risco. Suponha-se que, ou este fármaco tenha menores interações a nível farmacodinâmico, ou que o número de estudos com foco neste fármaco e suas interações ainda sejam insuficientes, sendo então necessárias mais pesquisas acerca deste fármaco. Há ainda lacunas quanto ao detalhamento de algumas interações medicamentosas entre os fármacos do “kit covid” e aqueles utilizados em doenças crônicas, sendo estas configuradas como limitações deste estudo, mas também como possíveis futuros objetos de pesquisa.

## Referências

1. Falavigna M, Colpani V, Stein C, Azevedo LCP, Bagattini A M, Brito G V, et al. Guidelines for the pharmacological treatment of COVID-19. The task force/consensus guideline of the Brazilian Association of Intensive Care Medicine, the Brazilian Society of Infectious Diseases and the Brazilian Society of Pulmonology and Tisiology. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, v. 32, n. 2, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.5935/0103-507x.20200039>. Acesso em: 11 jun. 2023.
2. Lima JVO, Cavalcante GL, Braga NSM, Silva AR, Silva TM, Gomes BP 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. Disponível em: <https://revistas.ufpi.br/index.php/nupcis/article/view/10829> . Acesso em: 11 jun. 2023.
3. Oliveira JVB, Silva GP, Siqueira LPP, Souza ACGS, Silva CDL, Pereira PMP. Evaluation of potential interactions of medicines investigated for the treatment of Covid-19 according to the early drug handling of the ministry of health. *Brazilian Journal of Development*, v. 7, n. 10, p. 97482-97494, 15 out. 2021. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BRJD/article/view/37832> Acesso em: 11 jun. 2023.
4. Nóbrega RC. Avaliação de interações medicamentosas potenciais envolvendo antimicrobianos em unidade de terapia intensiva de um hospital público de ensino de João Pessoa – PB [Trabalho de Conclusão de Curso on the Internet]. João Pessoa - PB:Universidade Federal da Paraíba; 2013 [cited 2023 Jun 1]. 42 p. Available from : [https://repositorio.ufpb.br/jspui/handle/123456789/543?mode=full&locale=pt\\_BR](https://repositorio.ufpb.br/jspui/handle/123456789/543?mode=full&locale=pt_BR)
5. Franco GCN, Cogo K, Montan MF, Bergamaschi CC, Groppo FC, Volpato C et al. Interações medicamentosas: fatores relacionados ao paciente (Parte I). *Rev. Cir. Traumatol. Buco-Maxilo-fac*, v. 7, n. 1, 28 jan. 2017. Disponível em: <https://www.revistacirurgiabmf.com/2007/v7n1/pdf/%20v7n1/art2v7n1.pdf>. Acesso em: 18 maio 2023.
6. Organização mundial da saúde (OMS). Departamento de Medicamentos Essenciais e Outros Medicamentos. A importância da Farmacovigilância / Organização Mundial da Saúde – Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde, 2005. (Monitorização da segurança dos medicamentos). 48p. Título original: The importance of phamacovigilance. ISBN 85-87943-34-0)
7. Iyer SV, Harpaz R, Lependu P, Bauer-Mehren A, Xá NH. Mining clinical text for signals of adverse drug-drug interactions. *J Am Med Inform Assoc* [Internet]. Mar 2014 [citado 3 jun 2023];21(2):353-62. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/amiajnl-2013-001612> .
8. Yunes LP, Coelho TD, De Almeida SM. Principais interações medicamentosas em pacientes da uti-adulto de um hospital privado de Minas Gerais. *R Bras Farm Hosp Serv* [Internet]. 2011 [citado 1 jun 2023];2(3):23-6. Disponível em: <https://www.rbfhss.org.br/sbrafh/article/download/73/73/37>
9. Alvim MM, Da Silva LA, Leite IC, Silvério MS. Eventos adversos por interações medicamentosas potenciais em unidade de terapia intensiva de um hospital de ensino. *Rev Bras Ter Intensiv* [Internet]. 2015 [citado 1 jun 2023];27(4):353-9. Disponível em: <https://doi.org/10.5935/0103-507X.20150060>
10. Carreira CFS, Barrêto VFT, Moura APG, Silva PRJ, Teixeira NAM, Canavieiras SA. Interações medicamentosas: um relato de caso sobre a avaliação e intervenção farmacêutica [Internet]. UFPB-PRG XI Encontro de Iniciação à Docência. UFPB-PRG XI Encontro de Iniciação à Docência; 2009 [cited 2023 Jun1]. Available from:

[http://www.prac.ufpb.br/anais/xenex\\_xienid/xi\\_enid/monitoriapet/ANAIS/Area6/6CCS DCFPET02.pdf](http://www.prac.ufpb.br/anais/xenex_xienid/xi_enid/monitoriapet/ANAIS/Area6/6CCS DCFPET02.pdf)

11. Katzung BG, Trevor AJ. Basic and Clinical Pharmacology 15e. [local desconhecido]: McGraw-Hill Education; 2020. 1328 p.
12. Marin MJS et al. Caracterização do uso de medicamentos entre idosos de uma unidade do Programa Saúde da Família. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 24, n. 7, p. 1545-1555, jul.2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/s0102-311x2008000700009> Acesso em: 11 jun. 2023.
13. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância à Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Diretrizes e recomendações para o cuidado integral de doenças crônicas não-transmissíveis: promoção da saúde, vigilância, prevenção e assistência / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância à Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde. – Brasília: Ministério da Saúde, 2008. 72 p. – (Série B. Textos Básicos de Atenção à Saúde) (Série Pactos pela Saúde 2006; v. 8)
14. Lemaitre F, Solas C, Grégoire M, Lagarce L, Elens L, Polard E et al. Potential drug-drug interactions associated with drugs currently proposed for COVID-19 treatment in patients receiving Other treatments. *Fundamental & Clinical Pharmacology*, [S.L.], v. 34, n. 5, p. 530-547, 24 jul. 2020. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/fcp.12586>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7361515/pdf/FCP-34-530> Acesso em: 16 jan. 2023
15. Hamm BS, Rosenthal LJ. Psychiatric Aspects of Chloroquine and Hydroxychloroquine Treatment in the Wake of Coronavirus Disease-2019: psychopharmacological interactions and neuropsychiatric sequelae. *Psychosomatics*, [S.L.], v. 61, n. 6, p. 597-606, nov. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.psych.2020.06.022>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32800347/>. Acesso em: 04 abr. 2023.
16. Manolis AS, Manolis AA, Manolis T, Apostolopoulos EJ, Papatheou D, Melita H. COVID-19 infection and cardiac arrhythmias. *Trends in Cardiovascular Medicine* [Internet]. 2020 Nov 1;30(8):451–60. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1050173820301079>. Acesso em: 04 de abril de 2023.
17. Khuroo MS. Chloroquine and hydroxychloroquine in coronavirus disease 2019 (COVID-19). Facts, fiction and the hype: a critical appraisal. *International Journal Of Antimicrobial Agents*, [S.L.], v. 56, n. 3, p. 1-12, set. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106101>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7366996/>. Acesso em: 04 abr. 2023.
18. Montastruc JL, Toutain PL. A New Drug–Drug Interaction Between Hydroxychloroquine and Metformin? A Signal Detection Study. *Drug Safety*, [S.L.], v. 43, n. 7, p. 657-660, 3 jun. 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s40264-020-00955-y>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7269161/>. Acesso em: 01 jul. 2023.
19. Manjhi PK, Kumar R, Priya A, Rab I. Drug-Drug Interactions in Patients with COVID 19: A Retrospective Study at a Tertiary Care Hospital in Eastern India. *Maedica (Bucur)*, [s. l], v. 16, n. 2, p. 163-169, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34621334/>. Acesso em: 04 abr. 2023.
20. Ross, SB, Wilson MG, Papillom-Ferland L, Elsayed S, Wu PE, Battu K et al. COVID SAFER: deprescribing guidance for hydroxychloroquine drug interactions in older adults. *Journal Of The American Geriatrics Society*, [S.L.], v. 68, n. 8, p. 1636-1646, 30 jun. 2020. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/jgs.16623>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7280600/>. Acesso em: 04 abr. 2023.

21. Mohebbi, N, Talebi A, Moghadamnia M, Taloki ZN, Shakiba A. Drug Interactions of Psychiatric and COVID-19 Medications. *Basic And Clinical Neuroscience Journal*, [S.L.], p. 185-200, 30 maio 2020. <http://dx.doi.org/10.32598/bcn.11.covid19.2500.1>. Negah Scientific Publisher. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32855778/>. Acesso em: 04 abr. 2023.
22. Cordova VHS. Medicamentos psicotrópicos e COVID-19 : aspectos no manejo terapêutico. *lumeufrgsbr* [Internet]. 2022 [cited 2023 Aug 7]; Available from: <http://hdl.handle.net/10183/253737>. Acesso em: 04 de abr. 2023
23. Jain S, Potschka H, Chandra PP, Manjari T, Vohora D. Management of COVID-19 in patients with seizures: mechanisms of action of potential covid-19 drug treatments and consideration for potential drug-drug interactions with anti-seizure medications. *Epilepsy Research*, [S.L.], v. 174, p. 106675-106690, ago. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2021.106675>. 2021. Elsevier Disponível BV. em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-34044300>. Acesso em: 04 abr. 2023.
24. Borah P, Deb PK, Chandrasekaran B, Goyal M, Bansal M, Hussain S et al. Neurological Consequences of SARS-CoV-2 Infection and Concurrence of Treatment-Induced Neuropsychiatric Adverse Events in COVID-19 Patients: navigating the uncharted. *Frontiers In Molecular Biosciences*, [S.L.], v. 8, p. 1-17, 18 fev. 2021. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fmolb.2021.627723>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33681293/>. Acesso em: 04 abr. 2023.
25. Zuñiga A, Franco VV, Bucaram J, González J, Cáceres L. Oral antidiabetic drugs and their interaction with disease modifying drugs. *Revista Virtual de La Sociedad Paraguaya de Medicina Interna*, [S.L.], v. 7, n. 1, p. 107-111, 30 mar. 2020. Instituto de Investigaciones en Ciencias de [http://scielo.iics.una.py/scielo.php?pid=S231238932020000100107&script=sci\\_abstract](http://scielo.iics.una.py/scielo.php?pid=S231238932020000100107&script=sci_abstract) Acesso em: 2 abr. 2023.
26. Brazão SC, Autran LJ, Lopes OR, Scaramello CBV, Brito FCF, Motta NAV. Effects of Chloroquine and Hydroxychloroquine on the Cardiovascular System - Limitations for Use in the Treatment of COVID 19. *International Journal Of Cardiovascular Sciences*, [S.L.], p. 41 211-222, 22 fev. 2021. Sociedade Brasileira de Cardiologia. <http://dx.doi.org/10.36660/ijcs.20200162>. Disponível em: <https://www.scielo.br/ijcs/a/h9bGrtxkS9JwqVVjh7nVmGv/?lang=en>. Acesso em: 04 abr. 2023.
27. Choi BJ, Koo Y, Kim TY, Chung WY, Jung YJ, Eun PJ et al. Risk of QT prolongation through drug interactions between hydroxychloroquine and concomitant drugs prescribed in real world practice. *Scientific Reports*, [S.L.], v. 11, n. 1, p. 1-10, 25 mar. 2021. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-021-86321-z>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7994840/>. Acesso em: 04 abr. 2023.
28. Cantudo-Cuenca MD, Gutiérrez-Pizarra A, Pinilla-Fernandez A, Contreras-Macías E, Fernandez-Fuertes M, Lao-Domínguez FA et al. Drug-drug interactions between treatment specific pharmacotherapy and concomitant medication in patients with COVID-19 in the first wave in Spain. *Scientific Reports*, [S.L.], v. 11, n. 1, p. 1-8, 14 jun. 2021. Springer and Business Media LLC. Science <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-021> Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34127740/>. Acesso em: 04 abr. 2023
29. Koh HM, Chong PF, Tan JN, Chidambaram SK, Chua HJ. QT prolongation associated with hydroxychloroquine and protease inhibitors in COVID-19. *Journal Of Clinical Pharmacy And Therapeutics*, [S.L.], v. 46, n. 3, p. 800-806, 25 mar. 2021. Hindawi

- Limited. <http://dx.doi.org/10.1111/jcpt.13356>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8250811/> Acesso em: 04 abr. 2023.
30. Kilit TP, Ozyigt F, Erarslan S, Onbasi K. Evaluation of potential drug-drug interactions and polypharmacy in hospitalized COVID-19 patients. *African Health Sciences*, [S.L.], v. 22, n. 4, p. 597-606, 25 dez. 2022. *African Journals Online (AJOL)*. <http://dx.doi.org/10.4314/ahs.v22i4.65>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10117511/> Acesso em: 04 abr. 2023
  31. Jeong E, Nelson SD, Malin B, Li L, Chen Y. Detecting drug-drug interactions between therapies for COVID-19 and concomitant medications through the FDA adverse event reporting system. *Frontiers In Pharmacology*, [S.L.], v. 13, p. 1-14, 22 jul. 2022. *Frontiers Media SA*. <http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2022.938552>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35935872/>. Acesso em: 04 abr. 2023.
  32. Shah SB, Hariharan U, Chawla R. Common anti-COVID 19 drugs and their anticipated interaction with anesthetic agents. *Journal Of Anaesthesiology Clinical Pharmacology*, [S.L.], v. 37, n. 2, p. [http://dx.doi.org/10.4103/joacp.joacp\\_461\\_20](http://dx.doi.org/10.4103/joacp.joacp_461_20). 160-170, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34349362/>. Acesso em: 04 abr. 2023.
  33. Bilbul M, Paparone P, Kim AM, Mutalik S, Ernst CL. Psychopharmacology of COVID-19. *Psychosomatics*, [S.L.], v. 61, n. 5, p. 411-427, set. 2020. *Elsevier BV*. <http://dx.doi.org/10.1016/j.psych.2020.05.006>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7232075/>. Acesso em: 04 abr. 2023.
  34. Bishara D, Kalafatis C, Taylor D. Emerging and experimental treatments for COVID 19 and drug interactions with psychotropic agents. *Therapeutic Advances In Psychopharmacology*, [S.L.], v. 10, p. 1-15, jan. 2020. *SAGE Publications*. <http://dx.doi.org/10.1177/2045125320935306>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32612804/>. Acesso em: 04 abr. 2023.
  35. Ghasemiyeh P, Mortazavi N, Karimzadeh I, Vazin A, Mahmoudi L, Moghimi-Sarani E et al. Psychiatric Adverse Drug Reactions and Potential Anti-COVID-19 Drug Interactions with Psychotropic Medications. *Iranian Journal Of Pharmaceutical Research*, [S.L.], v. 20, n. 3, p. 66-77, set. 2021. *School of Pharmacy, Shahid Beheshti University of Medical Sciences*. <http://dx.doi.org/10.22037/ijpr.2021.114717.15007>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34903970/>. Acesso em: 04 abr. 2023.
  36. Da Silva MJS, De Castro CGO, Paes RD, Negrete CL, Eugênio E, Moraes EL et al. Potential interactions between antineoplastic agents and medicines used to treat Covid 19. *Journal Of Oncology Pharmacy Practice*, [S.L.], v. 28, n. 8, p. 1737-1748, 12 out. 2021. *SAGE Publications*. <http://dx.doi.org/10.1177/10781552211040494>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34637360/>. Acesso em: 04 abr. 2023.
  37. Baburaj Gayathri, Levin T, Rao M. Potential Drug Interactions of Repurposed COVID 19 Drugs with Lung Cancer Pharmacotherapies. *Archives Of Medical Research*, [S.L.], v. 52, n. 3, p. 261-269, <http://dx.doi.org/10.1016/j.arcmed.2020.11.006>. abr. 2021. *Elsevier* Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33257051/>. Acesso em: 04 abr. 2023.
  38. Shini Rubina SK, Anuba PA, Swetha B, Kavya PK, Aishwarya PM, Sabarathinam S. Drug interaction risk between cardioprotective drugs and drugs used in treatment of COVID-19: a evidence-based review from six databases. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, [S.L.], v. 16, n. 3, p. 102451-102458, <http://dx.doi.org/10.1016/j.dsx.2022.102451>. mar. 2022. *Elsevier* Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35279008/>. Acesso em: 04 abr. 2023.
  39. Hodge D, Marra F, Marzolini C, Boyle A, Gibbons S, Siccardi M et al. Drug interactions: a review of the unseen danger of experimental covid-19 therapies. *Journal Of Antimicrobial Chemotherapy*, [S.L.], v. 75, n. 12, p. 3417-3424, 4 ago. 2020. *Oxford*

- University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkaa340>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32750131/>. Acesso em: 04 abr. 2023.
40. Marin S, Val AM, Peligero MB, Rodríguez-Bernuz C, Pérez-Ricart A, Jaques LV et al. PAREDES, Roger; ROCA, Josep; QUIÑONES, Carles. Safety of Short-Term Treatments with Oral Chloroquine and Hydroxychloroquine in Patients with and without COVID-19: a systematic review. *Pharmaceuticals*, [S.L.], v. 15, n. 5, p. 634, 21 maio 2022. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/ph15050634>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9144263/>. Acesso em: 09 ago. 2023.
41. Teixeira R, Martinelli Filho M; Benvenuti LA, Costa R, Pedrosa AA, Nishioka SAD. Cardiac Damage from Chronic Use of Chloroquine: a case report and review of the literature. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, [S.L.], v. 79, n. 1, p. 85-88, jul. 2002. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0066-782x2002001000009>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abc/a/vcHb4cGwd5yvvtTLLRn3c/#ModalTutors>. Acesso em: 09 ago. 2023.
42. Nabeh O A, Helaly MM, Menshawey R, Menshawey E; Nasser MMM, El-Deen AMD. Contemporary approach to understand and manage COVID-19-related arrhythmia. **The Egyptian Heart Journal**, [S.L.], v. 73, n. 1, p. 73-76, 30 ago. 2021. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s43044-021-00201-5>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8403826/>. Acesso em: 09 ago. 2023.
43. Plasencia-García BO, Rodríguez-Menéndez G, Rico-Rangel MI, RubiO-García A, Torelló-Iserte J, Crespo-Facorro B. Drug-drug interactions between COVID-19 treatments and antipsychotics drugs: integrated evidence from 4 databases and a systematic review. **Psychopharmacology**, [S.L.], v. 238, n. 2, p. 329-340, 7 jan. 2021. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00213-020-05716-4>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33410987/>. Acesso em: 09 ago. 2023.
44. Botelho, L. L. R.; Cunha, C. C. A.; macedo, M. O método da revisão integrativa nos estudos organizacionais. **Gestão e Sociedade**, v. 5, n. 11, p. 121-136, 2011.

## Apêndices

### Apêndice A – Tabela das interações entre os fármacos de uso crônico com a Hidroxicloroquina/Cloroquina

Medicamento	Classe farmacológica	Efeito da interação	Classificação de acordo com a Gravidade
Metformina	Hipoglicemiante	HQC/CQ* potencializa efeito hipoglicemiante	---
Citalopram	Antidepressivo	Prolongamento do intervalo QT	Grave
Escitalopram	Antidepressivo	Prolongamento do intervalo QT	Grave
Sertralina	Antidepressivo	Aumenta o risco de hipoglicemia e de arritmia	Grave
Trazodona	Antidepressivo	Aumenta o risco do prolongamento QT	Grave
Quetiapina	Antipsicótico	Risco de arritmia	Grave
Fluvoxamina	Antidepressivo	Eleva efeito hipoglicemiante	---
Desipramina	Antidepressivo	Prolongamento do intervalo QT	Grave
Imipramina	Antidepressivo	Prolongamento do intervalo QT	Grave
Fluoxetina	Antidepressivo	Alteração na metabolização da HCQ/CQ*, aumento do risco de arritmia	Grave
Doxepina	Antidepressivo	Prolongamento do intervalo QT	Grave
Paroxetina	Antidepressivo	Alteração na metabolização da HCQ/CQ*, aumento do risco de arritmia	---
Amitriptilina	Antidepressivo	Prolongamento do intervalo QT	Grave
Carbamazepina	Anticonvulsivante	Diminuição da concentração plasmática de HCQ/CQ*, risco de arritmia	Moderado
Fenitoína	Anticonvulsivante	Diminuição da concentração plasmática de HCQ/CQ*, risco de arritmia	Moderado



Fenobarbital	Anticonvulsivante	Diminuição da concentração plasmática de HCQ/CQ*, risco de arritmia	Grave
Primidona	Anticonvulsivante	Diminuição da concentração plasmática de HCQ/CQ*, risco de arritmia	Moderado
Oxcarbazepina	Anticonvulsivante	Diminuição da concentração plasmática de CLQ/HCLQ*, risco de arritmia	Moderado
Acetato de Eslicarbazepina	Anticonvulsivante	Diminuição da concentração plasmática de HCQ/CQ*, risco de arritmia	Moderado
Felbamato	Anticonvulsivante	Diminuição da concentração plasmática de HCQ/CQ*, risco de arritmia	Moderado
Rufinamida	Anticonvulsivante	Diminuição da concentração plasmática de HCQ/CQ*, risco de arritmia	Moderado
Canabidiol	Anticonvulsivante	Aumento da concentração plasmática de HCQ/CQ*, risco de arritmia	Moderado
Lamotrigina	Anticonvulsivante	Cloroquina exibiu a indução de convulsões em pacientes, além de diminuir a eficácia da lamotrigina	Moderado
Lacosamida	Anticonvulsivante	Cloroquina exibiu a indução de convulsões em pacientes, diminui a eficácia da lacosamida	Moderado
Olanzapina	Antipsicótico	Risco de prolongamento do segmento QT	Moderado
Clozapina	Antipsicótico	Risco de prolongamento do segmento QT e neutropenia ou agranulocitose	Grave
Clorpromazina	Antipsicótico	Risco de prolongamento do segmento QT	Grave
Metoprolol	Betabloqueador	Aumento da concentração e biodisponibilidade do Metoprolol	Leve

Diltiazem	Bloqueador dos canais de cálcio/ Anti-hipertensivo	Aumenta os níveis plasmáticos e toxicidade da HCQ/CQ*, risco de arritmia	Moderado
Verapamil	Antiarrítmico	Aumenta os níveis plasmáticos e toxicidade da HCQ/CQ*	Moderado
Amiodarona	Antiarrítmico	Prolongamento do intervalo QT	Grave
Sotalol	Antiarrítmico	Prolongamento do intervalo QT	Grave
Digoxina	Digitálico	Aumenta as concentrações séricas de digoxina	Moderado
Furosemida	Diurético	Risco significativo de arritmias	---
Sofosbuvir	Antiviral	Prolongamento do intervalo QT e calemia	---
Glecaprevir	Antiviral	Prolongamento do intervalo QT e calemia	---
Nevirapina	Antiviral	Prolongamento do intervalo QT e diminuição do efeito da hidroxicloroquina.	---
Efavirenz	Antiviral	Prolongamento do intervalo QT e diminuição do efeito da hidroxicloroquina.	Grave
Etravirina	Antiviral	Prolongamento do intervalo QT e diminuição do efeito da hidroxicloroquina.	Moderado
Ritonavir	Antiviral	Prolongamento do intervalo QT	Moderado
Haloperidol	Antipsicótico	Prolongamento do intervalo QT	Grave
Ciamemazina	Antipsicótico	Prolongamento do intervalo QT	---
Pimozida	Antipsicótico	Prolongamento do intervalo QT	Grave
Hidroxizina	Anti-histamínico	Uso com hidroxicloroquina está contraindicado	Grave
Tacrolimus	Imunomodulador	Prolongamento do intervalo QT	Grave
Ciclosporina	Imunomodulador	Prolongamento do intervalo QT/ Eficácia da ciclosporina diminuída	Moderado
Prometazina	Anti-histamínico	Prolongamento do intervalo QT, bradicardia	Grave

Donezepil	Inibidor de acetilcolinesterase	Prolongamento do intervalo QT	Moderado
Ciclobenzaprina	Relaxante muscular	Prolongamento do intervalo QT	---

**Apêndice B – Tabela das interações entre os fármacos de uso crônico com a Ivermectina**

<b>Medicamento</b>	<b>Classe farmacológica</b>	<b>Efeito da interação</b>	<b>Classificação de acordo com a Gravidade</b>
Varfarina	Anticoagulante	Ivermectina pode aumentar os efeitos da Varfarina	Moderado
Carbamazepina	Anticonvulsivante	Diminuição da concentração de IVM*	Moderado
Fenitoína	Anticonvulsivante	Diminuição da concentração de IVM*	Moderado
Fenobarbital	Anticonvulsivante	Diminuição da concentração de IVM*	Moderado
Primidona	Anticonvulsivante	Diminuição da concentração de IVM*	Moderado
Oxcarbazepina	Anticonvulsivante	Diminuição da concentração de IVM*/ A coadministração com Oxcarbazepina pode diminuir as concentrações plasmáticas da IVM*	Moderado
Eslicarbazepina	Anticonvulsivante	Diminuição da concentração de IVM*	Moderado
Rufinamida	Anticonvulsivante	Diminuição da concentração da IVM*/ A Rufinamida pode diminuir modesta ou moderadamente as concentrações plasmáticas e os efeitos terapêuticos da IVM*	Moderado

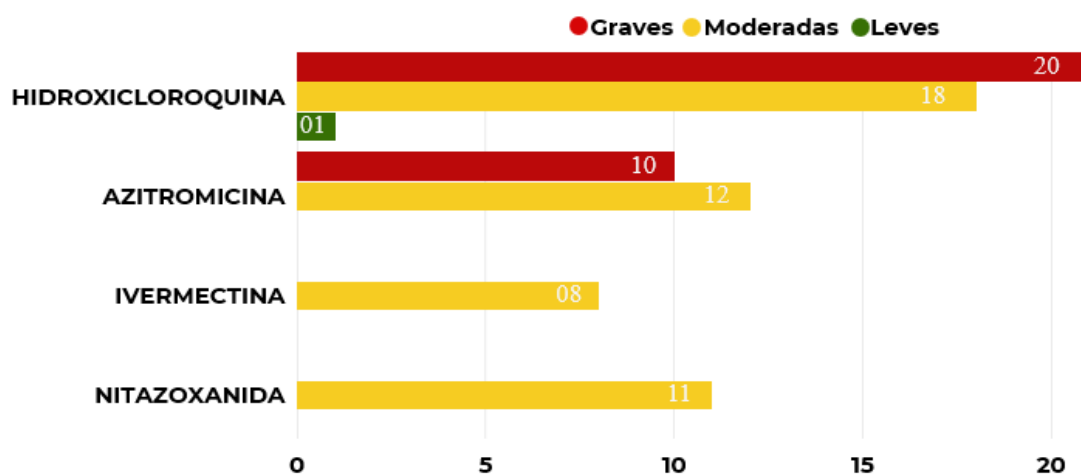
**Apêndice C – Tabela das interações entre os fármacos de uso crônico com a Azitromicina**

<b>Medicamento</b>	<b>Classe farmacológica</b>	<b>Efeito da interação</b>	<b>Classificação de acordo com a Gravidade</b>
Carbamazepina	Anticonvulsivante	Prolongamento do segmento QT e agranulocitose	–

Clozapina	Antipsicótico	Prolongamento do segmento QT e agranulocitose	Grave
Clorpromazina	Antipsicótico	Prolongamento do intervalo QT	Moderado
Haloperidol	Antipsicótico	Prolongamento do intervalo QT	Grave
Quetiapina	Antipsicótico	Prolongamento do intervalo QT	Moderado
Risperidona	Antipsicótico	Prolongamento do intervalo QT	Moderado
Olanzapina	Antipsicótico	Prolongamento clinicamente significativo do intervalo QT	Moderado
Amitriptilina	Antidepressivo	Prolongamento do intervalo QT	Moderado
Citalopram	Antidepressivo	Prolongamento do intervalo QT dependente da dose	Grave
Escitalopram	Antidepressivo	Prolongar o intervalo QT	Grave
Fluoxetina	Antidepressivo	Prolongamento do intervalo QT	Moderado
Sertralina	Antidepressivo	Prolongamento do intervalo QT	Moderado
Varfarina	Anticoagulante	Aumenta o efeito hipoprotrombinêmico da Varfarina	Moderado
Rivaroxabana	Anticoagulante	Aumenta as concentrações plasmáticas de Rivaroxabana	Moderado
Atorvastatina	Estatina	Risco de rabdomiólise	Moderado
Afatinibe	Antineoplásico	Pode aumentar as concentrações plasmáticas de Afatinibe e possui risco de arritmias	Moderado
Osimertinibe	Antineoplásico	Prolongamento do intervalo QT	Grave
Crizotinibe	Antineoplásico	Prolongamento do intervalo QT dependente da concentração	Grave

Dabrafenibe	Antineoplásico	Risco de alterações nos parâmetros cardíacos	–
Vemurafenibe	Antineoplásico	Prolongamento do intervalo QT	Grave
Lapatinibe	Antineoplásico	Prolongamento do intervalo QT	Moderado
Ribociclibe	Antineoplásico	Prolongamento do intervalo QT	Grave
Crizotinibe	Antineoplásico	Prolongar o intervalo QT	Grave
Dabrafenibe	Antineoplásico	Efeitos aditivos no prolongamento do intervalo QT	–
Vemurafenibe	Antineoplásico	Prolongar o intervalo QT	Grave

#### Apêndice D – Quadro geral das classificações das interações com os componentes do Kit Covid



#### Apêndice E – Quadro geral dos efeitos das interações entre os fármacos de uso crônico com os componentes do Kit Covid

