

Scientific Electronic Archives

Issue ID: Sci. Elec. Arch. Vol. 14 (11)

November 2021

DOI: <http://dx.doi.org/10.36560/141120211450>

Article link: <https://sea.ufr.edu.br/SEA/article/view/1450>



Potenciais interações medicamentosas envolvendo fármacos reposicionados para COVID-19.

Potential drug-drug interactions related with repurposed drugs for COVID-19.

Joseane Barbosa da Silva

Universidade Federal de Mato Grosso, Campus Sinop

Marfranea Souza Rego

Universidade Federal de Mato Grosso, Campus Sinop

Larissa Rico Bertolino dos Santos

Universidade Federal de Mato Grosso, Campus Sinop

Corresponding author

Andre Mueller

Universidade Federal de Mato Grosso, Campus Sinop

mueller.andre@gmail.com

Resumo: Desde o início do surto do coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2), pesquisadores vêm estudando moléculas que pudessem ter algum papel na redução da propagação ou no combate a sintomas dessa doença viral. Mesmo com o advento das vacinas, fármacos têm sido propostos para reduzir a carga viral, diminuir a entrada do vírus na célula hospedeira, reduzir eventos inflamatórios no organismo, combater edema pulmonar ou outros sintomas e eventos manifestados no paciente com Covid-19. Levando em conta que frequentemente pacientes usam dois ou mais medicamentos, este artigo objetivou fazer uma revisão bibliográfica e consulta a sites especializados sobre interações farmacológicas com os principais medicamentos reposicionados para tratamento da Covid-19 no Brasil. Descrevemos as interações com grau de risco moderado ou grave envolvendo anti-inflamatórios não-esteroides, azitromicina, dexametasona, dexclorfeniramina, hidroxicloroquina, ivermectina e nitazoxanida. Esperamos que este estudo auxilie os profissionais da saúde na tomada de decisões sobre as estratégias farmacoterapêuticas empregadas em cada paciente com Covid-19.

Palavras-chave: Interações medicamentosas. Covid-19. SARS-Cov-2. Coronavírus.

Abstract: Since the outbreak of the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) outbreak, existing molecules with some evidence in reducing the spread of the virus or to combat symptoms of this worldwide viral disease have been investigated. Drugs have been proposed to reduce viral load, virus entry into the host cell, inflammatory events, pulmonary edema or other signals and symptoms in patients with Covid-19. Two or more drugs are usually employed in therapies and a new circumstance, as Covid-19, increases the risk of more drugs to be prescribed for the patient. Thus, this work aimed to review the main drug interactions involving some repositioned drugs in Brazil for the treatment of Covid-19. We described moderate or severe risk interactions involving non-steroidal anti-inflammatory drugs, azithromycin, dexamethasone, dexchlorpheniramine, hydroxychloroquine, ivermectin and nitazoxanide. This review can support healthcare professionals at decisions about the pharmacotherapeutic strategies used in each patient with Covid-19.

Keywords: drug interactions. Covid-19. SARS-CoV-2. Coronavirus.

Contextualização e análise

O novo coronavírus, denominado SARS-CoV-2, identificado pela primeira vez em dezembro de 2019 em Wuhan, na China, é um RNA vírus envelopado

e envolvido por proteínas e lipídios, e a doença causada pelo coronavírus de 2019, a Covid-19, pode ser assintomática ou atingir níveis graves podendo levar à morte^[0].

Apesar da recente aprovação emergencial de vacinas, estratégias farmacoterapêuticas ainda têm sido eventualmente empregadas em pacientes (vacinados ou não) que contraíram Covid-19, com o objetivo de atenuar os sintomas ou evitar a progressão da doença. São moléculas frequentemente indicadas para condições ou doenças já bem descritas ou para prevenir agentes infecciosos, mas que exibiram alguma atividade clínica ou laboratorial em desacelerar a replicação do SARS-CoV-2 ou diminuir sintomas da Covid-19^{[0],[0]}. Na busca de fármacos candidatos para tratamento da Covid-19, uma ou mais dessas moléculas foram “reposicionadas”, e protocolos para tratamento da Covid-19 foram sugeridos em alguns países.

Até onde se sabe, pacientes com Covid-19 e comorbidades, como por exemplo hipertensão e diabetes, têm maior probabilidade de evoluir para níveis severos da doença^{[0],[0]}. O tratamento para esses pacientes, por consultarem diferentes diretrizes clínicas, usualmente resulta em polifarmácia, um regime complexo com combinações de vários medicamentos e potencial risco de interações farmacológicas. É importante, então, considerar que: (1) a farmacoterapia eventualmente empregada para Covid-19 não é uniforme; (2) dois ou mais fármacos podem ser associados; (3) antes da introdução de algum fármaco “reposicionado” para a Covid-19, o paciente pode já usar algum medicamento (inclusive, isso é presumível em pacientes pertencentes a grupos de risco da Covid-19) ou praticar automedicação e (4) as condições e circunstâncias são diferentes para cada paciente.

Profissionais de saúde envolvidos em uma farmacoterapia devem estar observantes, não somente aos eventos adversos de cada medicamento, mas também à probabilidade de interações entre dois ou mais fármacos usados pelo paciente. Considerar essa possibilidade é crucial para prever riscos, bem como dar suporte ao médico em decisões como o ajuste de dose ou a substituição de algum fármaco da terapia. Neste artigo, objetivamos resumir algumas interações farmacológicas envolvendo os medicamentos comumente utilizados contra Covid-19 no Brasil e, assim, auxiliar os profissionais de saúde a analisarem as potenciais interações farmacológicas nos pacientes e equacionarem os benefícios e riscos dos tratamentos.

1. Anti-inflamatórios não-esteroides (AINEs)

Protocolos ao redor do mundo têm sugerido algum AINE (ibuprofeno, dipirona, paracetamol ou AAS) no tratamento da Covid-19, em razão de suas propriedades analgésicas e antipiréticas. Como os AINEs são também uma classe entre as mais dispensadas e utilizadas no Brasil, elaboramos a Tabela 1 que resume as potenciais interações farmacológicas com relatos de riscos ‘moderado’ e ‘grave’ envolvendo esses anti-inflamatórios. Abaixo,

estão alguns dos principais usos, contraindicações e efeitos adversos dos AINEs.

Classificação: Anti-inflamatórios não-esteroides (AINEs)

Indicações: principalmente para alívio de inflamações, de dores de intensidade leve a moderada e/ou de febres causadas por infecções, gripes e resfriados.

Contraindicações: hipersensibilidade a qualquer componente da fórmula e pacientes com gastrite, úlcera, insuficiência renal, cardíaca ou hepática.

Efeitos adversos: gastrite, úlcera, sangramentos gastrintestinais (GI), anemia hemolítica, alergia, prurido, úlcera gastrintestinal, erupção cutânea.

2. Azitromicina

A azitromicina é um antibiótico macrolídeo que foi incluído em alguns protocolos para tratamento da Covid-19. Abaixo, estão alguns de seus principais usos, contraindicações e efeitos adversos são descritos, e, na 2, resumimos algumas interações farmacológicas com relatos de riscos ‘moderado’ e ‘grave’ envolvendo esse antibiótico.

Classificação: Antibiótico macrolídeo

Indicações: infecções causadas por organismos suscetíveis, em infecções do trato respiratório inferior incluindo bronquite e pneumonia, em infecções da pele, em otite média aguda e infecções do trato respiratório superior incluindo sinusite e faringite/tonsilite. É indicado no tratamento de infecções genitais não complicadas devido à *Chlamydia trachomatis*, no tratamento de cancro devido à *Haemophilus ducreyi*, e em infecções genitais não complicadas devido à *Neisseria gonorrhoeae* sem resistência múltipla.

Contraindicações: a indivíduos com hipersensibilidade à azitromicina, eritromicina, a qualquer antibiótico macrolídeo, cetolídeo ou a qualquer componente da fórmula.

Efeitos adversos: Disfunções auditivas, náuseas, disfunção hepática, reações alérgicas, tontura, convulsões, palpitações e arritmias incluindo taquicardia ventricular.

3. Dexametasona

O efeito anti-inflamatório parece ser resultado da inibição da síntese de prostaglandinas pró-inflamatórias como prostaglandina E2, prostaciclina e leucotrienos (ex: LTB4), e em junho de 2020, foi relatado que baixas doses de dexametasona reduzia o risco de morte em um terço dos pacientes com Covid-19 que estavam em ventiladores mecânicos, e em 20% daqueles com oxigênio. Como alguns protocolos incluíram a dexametasona para tratamento da Covid-19^[0], elaboramos a Tabela 3 que resume as potenciais interações farmacológicas com relatos de riscos ‘moderado’ e ‘grave’ envolvendo esse glicocorticoide e, abaixo, relacionamos alguns de seus principais usos, contraindicações e efeitos adversos.

Classificação: Glicocorticoides

Indicações: a dexametasona pode ser indicada para uma miríade de doenças inflamatórias como asma, doenças, alergopatias, doenças reumáticas, dermatopatias, oftalmopatias, endocrinopatias, hemopatias, doenças neoplásicas, estados edematosos, edemas cerebrais, e várias outras patologias.

Contraindicações: Infecções fúngicas sistêmicas, hipersensibilidade a sulfitos ou a qualquer outro componente do medicamento e administração de vacinas de vírus vivo.

Efeitos adversos: Úlceras gastrointestinais, sangramento gastrointestinal, desconforto estomacal, agitação, distúrbios de visão, bradicardia, aumento da excreção de potássio (risco de arritmias), mialgia, alucinações, hipoglicemia e fadiga.

4. Dexclorfeniramina

A dexclorfeniramina é um conhecido anti-histamínico de primeira geração e que foi incluída em alguns poucos protocolos para tratamento da Covid-19. Como esse fármaco é bem dispensado no Brasil, elaboramos a Tabela 4 que resume as potenciais interações farmacológicas com relatos de riscos 'moderado' e 'grave' envolvendo esse anti-histamínico. Abaixo, também relacionamos alguns dos principais usos, contraindicações e efeitos adversos da dexclorfeniramina.

Classificação: Anti-histamínico de primeira geração.

Indicações: por antagonizar as ações da histamina no receptor H₁, a dexclorfeniramina é indicada para várias condições alérgicas como prurido, rinite alérgica, urticária, picada de inseto, conjuntivite alérgica, dermatite atópica, eczemas alérgicos, alergia a medicamentos e alimentos, entre outras.

Contraindicações: pacientes com hipersensibilidade aos componentes da fórmula ou a outros anti-histamínicos de estrutura química similar. Não deve ser usada em recém-nascidos, ou prematuros, e em pacientes que estão fazendo uso de inibidores da monoaminoxidase (IMAOs). Evitar associação com álcool.

Efeitos adversos: sedação, sonolência leve ou moderada, confusão, hipotensão arterial, boca seca, erupções na pele, náuseas, visão turva, dificuldade respiratória. Em razão das propriedades anticolinérgicas, a dexclorfeniramina pode prejudicar a capacidade do paciente em conduzir e utilizar máquinas.

5. Hidroxicloroquina

A atividade da hidroxicloroquina em inibir a replicação do SARS-CoV *in vitro*^{[0],[0]} e a evidência preliminar de que sua precoce administração associada à azitromicina reduzia a mortalidade em

pacientes com Covid-19^[0] foram publicações alvissareiras e que geraram certo entusiasmo em torno de sua indicação contra a Covid-19. Em maio de 2020, um estudo com registros hospitalares que relacionou a hidroxicloroquina com menor sobrevivência e maior frequência de arritmias em pacientes com Covid-19 provocou grande discussão e, após uma tentativa de reanálise dos resultados, autores dessa publicação se retrataram por não garantirem a veracidade dos dados primordiais^[0]. Apesar das controvérsias, estudos subsequentes indicam que a hidroxicloroquina não tem benefício clínico para pacientes com Covid-19.

Além disso, em razão da estreita margem de segurança da hidroxicloroquina, é fortemente recomendado uma leitura atenta dos aspectos farmacocinéticos do fármaco, bem como das Notas^{[0],[0]} emitidas pela Sociedade Brasileira de Farmacologia e Terapêutica Experimental (SBFTE) e da Carta^[0] do Prof. François Noël à SBFTE sobre as imprecisões na posologia de cloroquina para o tratamento da Covid-19. Apesar disso, como há certa especulação sobre a prescrição da hidroxicloroquina para tratamento da Covid-19, elaboramos a Tabela 5 que resume as potenciais interações farmacológicas com relatos de riscos 'moderado' e 'grave' envolvendo esse antimalárico, e logo abaixo relacionamos alguns de seus principais usos, contraindicações e efeitos adversos.

Classificação: Antimalárico

Indicações: malária, afecções reumáticas e dermatológicas, artrite reumatoide, lúpus eritematoso e condições dermatológicas provocadas ou agravadas pela luz solar.

Contraindicações: epilepsia, miastenia gravis. Cautela ao administrar em pacientes com insuficiência hepática ou com distúrbios neurológicos, GI ou sanguíneos graves. Diminuir a dose na presença de: histórico de arritmias, insuficiência renal, alergia aos componentes da fórmula e pacientes que apresentem maculopatias pré-existentes (distúrbios visuais), psoríase (e outras condições esfoliantes da pele). Considerar eventual associação com outros medicamentos listados na Tabela 5 e que sejam substratos da CYP2D6, uma vez que a cloroquina inibe essa isoenzima. Em casos de intoxicação, o manejo com ventilação mecânica, epinefrina e diazepam podem auxiliar na recuperação do paciente.

Efeitos adversos: prolongamento do intervalo QT, arritmias, hipotensão, perda de apetite, labilidade emocional, cefaleia, visão turva, dor abdominal, náuseas, erupção cutânea e prurido.

6. Ivermectina

A ivermectina é um antiparasitário de amplo espectro que foi sugerido exibir um efeito antiviral contra influenza, raiva, dengue e HIV. Possivelmente guiado por essas tentativas prévias, a ivermectina também foi investigada contra a SARS-CoV-2. Em um modelo de cultura de células

Vero-hSLAM, uma única dose de ivermectina reduziu em aproximadamente 5000 vezes o RNA viral de SARS-CoV-2 em 48 h. É importante destacar que uma proposição laboratorial não necessariamente se traduz clinicamente com o mesmo êxito, e que, apesar desse resultado favorável, ainda são necessários ensaios clínicos controlados para avaliar a dose e a eficácia da ivermectina contra a Covid-19 [10]. Considerando que a ivermectina está relacionada entre os fármacos reposicionados no combate à Covid-19, elaboramos a Tabela 6 que resume as potenciais principais interações farmacológicas envolvendo esse antiparasitário e, abaixo, relacionamos alguns dos seus principais usos, contraindicações e efeitos adversos.

Classificação: Antiparasitário

Indicações: é destinado ao tratamento de Estrongiloidíase intestinal (infecção causada por parasita nematoide *Strongyloides stercoralis*); Oncocercose (infecção causada por parasita nematoide *Onchocerca volvulus*); Filariose (infecção causada por parasita *Wuchereria bancrofti*); Ascariíase (infecção causada por parasita *Ascaris lumbricoides*); Escabiose (infestação da pele causada pelo ácaro *Sarcoptes scabiei*); Pediculose (dermatose causada pelo *Pediculus humanus capitis*).

Contraindicações: Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com hipersensibilidade à ivermectina ou aos demais componentes deste medicamento. É contraindicado para uso por pacientes com meningite ou outras afecções do SNC que possam afetar a barreira hematoencefálica, devido aos seus efeitos nos receptores GABAérgicos do cérebro.

Efeitos adversos: hipotensão, anemia, diarreia, náuseas, depressão, confusão, insônia, astenia, dor abdominal, constipação e vômitos.

7. Nitazoxanida

A nitazoxanida é um antiparasitário que também está aprovado para gastroenterites virais causadas por rotavírus e norovírus. Em dezembro de 2020, um artigo publicado na revista científica *European Respiratory Journal* mostrou que a nitazoxanida foi capaz de reduzir a carga viral de pacientes com Covid-19, após 3 dias de confirmação. A carga viral de 194 pacientes usando nitazoxanida caiu para

55% em 5 dias e 198 pacientes usando placebo caiu para 45% no mesmo período. O medicamento não teve nenhuma influência na diminuição de sintomas, não evitou a hospitalização e não houve alteração no hemograma, nos níveis de PCR ou nos biomarcadores séricos da inflamação. No grupo da nitazoxanida, 3% dos pacientes interromperam a terapia devido à distúrbios gastrointestinais após os sintomas do Covid-19 já terem melhorado. Sendo assim, elaboramos a Tabela 7 - que resume as potenciais interações farmacológicas com relatos de riscos 'moderado' e 'grave' envolvendo a nitazoxanida, e abaixo, relacionamos alguns de seus principais usos, contraindicações e efeitos adversos.

Classificação: Antiparasitário

Indicações: é indicado no tratamento de Gastroenterites virais provocadas por rotavírus e norovírus; Helmintíases (infecção provocada por nematódeos, cestódeos e trematódeos, como: *Enterobius vermicularis*, *Ascaris lumbricoides*, *Strongyloides stercoralis*, *Ancylostoma duodenale*, *Necator americanus*, *Trichuris trichiura*, *Taenia spp.* e *Hymenolepis nana*); Amebíase, para tratamento da diarreia por amebíase intestinal aguda ou disenteria amebiana causada pelo complexo *Entamoeba histolytica/díspar*; Giardíase, para tratamento da diarreia causada por *Giardia lamblia* ou *Giardia intestinalis*; Criptosporidíase, para tratamento da diarreia (infecção causada por *Cryptosporidium parvum*; Blastocistose, balantidíase e isosporíase, causadas, respectivamente, por *Blastocistis hominis*, *Balantidium coli* e *Isospora belli*).

Contraindicações: Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes que possui doenças hepática ou renal e hipersensibilidade a qualquer um dos componentes da fórmula. É contraindicado para menores de 1 ano.

Efeitos adversos: cólica, diarreia, náusea, vômito, dor de cabeça e pode produzir alteração da cor dos fluidos fisiológicos (por ex., urina e esperma) para amarelo esverdeado, sem qualquer significado clínico (correspondendo à coloração de alguns dos componentes da fórmula).

Tabela 1 – Principais interações medicamentosas entre AINEs e outros fármacos

| Fármacos | Efeitos colaterais e toxicidade | Nível de risco | Resumo | Ref. |
|---|--|----------------|---|------|
| Antidepressivos x AINEs | | | | |
| Citalopram (ex: <i>Cittá</i> [®] , <i>Cipramil</i> [®]) Clomipramina (ex: <i>Anafranil</i> [®] , <i>Clomipran</i> [®]) Escitalopram (ex: <i>Cipralex</i> [®] , <i>Lexapro</i> [®]) Fluoxetina (ex: <i>Daforin</i> [®] , <i>Prozac</i> [®]) Paroxetina (ex: <i>Pondera</i> [®] , <i>Aropax</i> [®]) Sertralina (ex: <i>Sertralin</i> [®] , <i>Cefelic</i> [®]) Venlafaxina (ex: <i>venlafaxin</i> [®]) | ↑ Risco de equimoses, hematomas, epistaxe e petéquias a hemorragias com risco de vida ↑ Risco de sangramento intracraniano, nasal e/ou gengival | Moderado | Inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina (SNRI) e da recaptação de serotonina (SSRI) aumentam o risco de sangramento com o uso concomitante a anti-inflamatórios não esteroides (AINEs). Quando AINEs forem administrados com SSRI ou SNRI, monitore o paciente quanto a sinais de sangramento. | 0,0 |
| Antibióticos x AINEs | | | | |
| Levofloxacino (ex: <i>Tamiram</i> [®] , <i>Tavanic</i> [®] , <i>Livepax</i> [®]) Ciprofloxacino (ex: <i>Cipro</i> [®] , <i>Ciflox</i> [®]) | ↑ Risco de convulsões | Moderado | A coadministração de fluoroquinolonas com algum AINE, principalmente com o AAS pode potencializar o risco de efeitos no SNC como tremores, confusão e convulsão. Terapia alternativa deve ser considerada, especialmente em pacientes predispostos à atividade convulsiva. | 0,0 |
| Glicosídeos x AINEs | | | | |
| Digoxina (ex: <i>Digoxina</i> [®] , <i>Digobal</i> [®]) | ↑ Concentrações plasmáticas da digoxina | Moderado | Os AINEs podem aumentar as concentrações plasmáticas e a meia vida de digoxina. Devem ser monitorados eventuais alterações nos efeitos farmacológicos da digoxina e nos níveis plasmáticos do glicosídeo. A dosagem de digoxina pode exigir ajustes. | 0,0 |

Tabela 1 – Principais interações medicamentosas entre AINEs e outros fármacos (continuação)

| Fármacos | Efeitos colaterais e toxicidade | Nível de risco | Resumo | Ref. |
|--|---|----------------|---|------|
| AINEs x AINEs | | | | |
| Ácido Acetilsalicílico ou AAS (ex: <i>Aspirina</i> [®] , <i>Melhoral</i> [®] , <i>Doril</i> [®] , <i>Engov</i> [®]) | <p>↓ Efeito antiplaquetário do AAS</p> <p>↑ Risco de sangramentos GI</p> <p>↑ Risco de formação ou recorrência de úlceras GI</p> <p>↑ Risco de eventos cardiovasculares</p> | Grave | O uso simultâneo de AAS com outro AINE pode resultar em diminuição do efeito antiplaquetário do AAS. Presumivelmente por sua ação irreversível na COX, o AAS aumenta o risco de sangramento eventos cardiovasculares e ulceração quando associado a outro AINE. Os pacientes que recebem AAS em baixa dose para cardioproteção devem evitar o uso regular + outros AINEs. | 0,0 |
| <p>Nimesulida (ex: <i>Nisulid</i>[®], <i>Scaflam</i>[®])</p> <p>Cetoprofeno (ex: <i>Profenid</i>[®], <i>Artrosil</i>[®])</p> <p>Ibuprofeno (ex: <i>Advil</i>[®], <i>Buscofem</i>[®], <i>Alivium</i>[®])</p> <p>Celecoxibe (ex: <i>Celebra</i>[®])</p> <p>Diclofenaco (ex: <i>Cataflan</i>[®], <i>Tandrilax</i>[®], <i>Voltaren</i>[®])</p> <p>Ácido mefenâmico (ex: <i>Ponstan</i>[®])</p> <p>Dipirona (ex: <i>Novalgina</i>[®], <i>Dorflex</i>[®], <i>Anador</i>[®], <i>Buscopan composto</i>[®])</p> <p>Paracetamol (<i>Tylenol</i>[®], <i>Resfenol</i>[®], <i>Naldecon</i>[®])</p> | <p>↑ Risco de sangramentos GI</p> <p>↑ Risco de formação ou recorrência de úlceras GI</p> <p>↑ Toxicidade</p> | Moderado | O uso concomitante de mais de um AINE diminui a gastroproteção, aumentando o potencial de toxicidade GI grave, incluindo inflamação, sangramento, ulceração e perfuração do esôfago, estômago ou intestino. A associação deve ser evitada e uma gastroproteção (ex: omeprazol) deve ser considerada. | 0,0 |
| Anticoagulantes x AINEs | | | | |
| Varfarina (ex: <i>Marevan</i> [®] , <i>Marfarin</i> [®]) | <p>↑ Risco de hipoprotrombinemia (diminuição de protrombina na corrente sanguínea)</p> <p>↑ Risco de sangramentos</p> <p>↑ Risco de úlcera péptica hemorrágica</p> | Grave | Os AINEs podem potencializar o efeito hipoprotrombinêmico e aumentar o risco de sangramento associado aos anticoagulantes orais. Os AINEs devem ser administrados com anticoagulantes orais apenas se o benefício exceder o risco. Recomenda-se cautela e um monitoramento rigoroso do sangramento gastrointestinal, principalmente em pacientes idosos ou debilitados. | 0,0 |

Tabela 1 – Principais interações medicamentosas entre AINEs e outros fármacos (continuação)

| Fármacos | Efeitos colaterais e toxicidade | Nível de risco | Resumo | Ref. |
|---|---|----------------|--|------|
| Diuréticos x AINEs | | | | |
| Furosemida (ex: <i>Lasix</i> [®] , <i>Diflumid</i> [®] , <i>Diuremida</i> [®]) Hidroclorotiazida (ex: <i>Clorana</i> [®] , <i>Diurix</i> [®]) | ↓ Efeitos hipotensivos dos diuréticos ↑ Risco de insuficiência cardíaca congestiva Insuficiência renal Hipercalcemia | Moderado | AINEs e diuréticos podem atuar adversamente na função renal, uma vez que os AINEs diminuem a síntese renal de prostaglandinas que ajudam a manter a perfusão renal em estados desidratados. Deve-se monitorar cuidadosamente a função renal e a pressão arterial do paciente. Se houver insuficiência renal ou hipercalcemia, os dois medicamentos devem ser descontinuados até que a condição seja corrigida. | 0,0 |
| Hipoglicemiantes x AINEs | | | | |
| Glimepirida (<i>Amaryl</i> [®] , <i>Amaglyn</i> [®] , <i>Azulix</i> [®]) Metformina (ex: <i>Glifage</i> [®] , <i>Dimefor</i> [®]) | ↑ Risco de hipoglicemia ↑ Risco de sensibilidade à insulina Resistência à insulina ↑ Risco de acidose láctica | Moderado | O efeito do hipoglicemiante pode ser potencializado por AINEs. A dose do medicamento oral pode exigir ajustes se houver suspeita de interação. Além disso, essa coadministração pode potencializar o risco de acidose láctica associada ao uso de metformina. Ajustes de dose podem ser necessários, principalmente em pacientes com insuficiência renal. | 0,0 |
| Anti-inflamatórios esteroides x AINEs | | | | |
| Dexametasona (ex: <i>Decadron</i> [®] , <i>Maxidex</i> [®]) Prednisona (ex: <i>Meticorten</i> [®] , <i>Predcorten</i> [®]) | ↑ Risco de sangramentos GI ↑ Risco de formação ou recorrência de úlceras GI ↑ Toxicidade | Moderado | O uso combinado de AIEs e AINEs pode aumentar o potencial de toxicidade GI grave, incluindo inflamação, sangramento, ulceração e perfuração. Recomenda-se cautela, especialmente em pacientes com histórico anterior de úlcera péptica ou sangramento gastrointestinal e em pacientes idosos e debilitados. | 0,0 |

Tabela 1 – Principais interações medicamentosas entre AINEs e outros fármacos (continuação)

| Fármacos | Efeitos colaterais e toxicidade | Nível de risco | Resumo | Ref. |
|---|--|----------------|--|------|
| Anti-hipertensivos x AINEs | | | | |
| Propranolol (ex: <i>Inderal</i> [®] , <i>Propatec</i> [®]) Atenolol (ex: <i>Atenol</i> [®] , <i>Agiless</i> [®]) | ↓ Eficácia anti-hipertensiva ↑ Pressão arterial | Moderado | O uso simultâneo de bloqueadores beta-adrenérgicos e AINEs (ex: celecoxibe, ibuprofeno e AAS) pode atenuar o efeito anti-hipertensivo dos betabloqueadores. O mecanismo proposto é a inibição induzida por AINE da síntese de prostaglandinas renais, que resulta em atividade pressora sem oposição produzindo hipertensão. | 0,0 |
| Captopril (ex: <i>Capoten</i> [®] , <i>Captosen</i> [®]) Losartana (ex: <i>Cozaar</i> [®] , <i>Losartec</i> [®]) | Disfunção renal ↑ Pressão arterial | Moderado | Os AINEs (ex: celecoxibe, ibuprofeno e AAS) podem atenuar os efeitos anti-hipertensivos dos inibidores da ECA e dos antagonistas de receptores de angiotensina II. O uso concomitante pode causar danos na função renal, particularmente em pacientes idosos ou com função renal comprometida. | 0,0 |
| Compostos orgânicos x AINEs | | | | |
| Álcool | ↑ Risco de sangramentos GI | Moderado | O mecanismo pode ser devido a um efeito local combinado, ou à interação farmacodinâmica entre o etanol com a inibição de prostaglandinas, que leva à diminuição da integridade do revestimento gastrointestinal. | 0 |

Tabela 2 – Principais interações medicamentosas entre azitromicina e outros fármacos

| Fármacos | Efeitos colaterais e toxicidade | Nível de risco | Resumo | Ref. |
|--|--|----------------|---|---------|
| Antidepressivos x azitromicina | | | | |
| Citalopram (ex: <i>Cittá</i> [®] , <i>Cipramil</i> [®]) Escitalopram (ex: <i>Cipralex</i> [®] , <i>Lexapro</i> [®]) Clomipramina (ex: <i>Anafranil</i> [®] , <i>Clomipran</i> [®]) Venlafaxina (ex: <i>venlafaxin</i> [®]) | ↑ Arritmias ventriculares ↑ Risco de TdP (arritmia ventricular polimórfica rara) | Grave | Teoricamente, a coadministração com outros agentes que podem prolongar o intervalo QT pode resultar em efeitos aditivos. Recomenda-se cautela e, se a administração for mesmo necessária, considere um ECG de linha de base e um monitoramento durante o tratamento. | 0,0,0,0 |
| Antibióticos x azitromicina | | | | |
| Levofloxacino (ex: <i>Tamiram</i> [®] , <i>Tavanic</i> [®] , <i>Livepax</i> [®]) Ciprofloxacino (ex: <i>Cipro</i> [®] , <i>Ciflox</i> [®]) Clarithromicina (ex: <i>Klaricid</i> [®] , <i>Clamicin</i> [®]) | ↑ Arritmias ventriculares ↑ Risco de TdP (taquiarritmia ventricular polimórfica rara) | Moderado | Teoricamente, o uso simultâneo de dois ou mais medicamentos que podem causar prolongamento do intervalo QT pode resultar em efeitos aditivos. Apesar do risco de uma interação séria seja provavelmente baixo, recomenda-se cautela. | 0,0,0 |
| Anticoagulantes x azitromicina | | | | |
| Varfarina (ex: <i>Marevan</i> [®] , <i>Marfarin</i> [®]) | ↑ Risco de sangramentos ↑ Risco de hipoprotrombinemia (diminuição de protrombina na corrente sanguínea) | Moderado | O uso simultâneo de Azitromicina e varfarina pode resultar em um risco aumentado de sangramento. Se for necessário o uso concomitante de azitromicina e varfarina, recomenda-se o monitoramento precoce e mais frequente do INR do paciente. Quando possível, substitua a azitromicina por um antibiótico com um perfil de interação de baixo risco para sangramento. | 0,0,0 |

Tabela 2 – Principais interações medicamentosas entre azitromicina e outros fármacos (continuação)

| Fármacos | Efeitos colaterais e toxicidade | Nível de risco | Resumo | Ref. |
|---|--|----------------|--|-------|
| Glicosídeos x azitromicina | | | | |
| Digoxina (ex: <i>Digoxina</i> [®] , <i>Digobal</i> [®]) | ↑ Concentrações plasmáticas da digoxina ↑ Toxicidade | Moderado | A digoxina é eliminada de maneira inalterada pelos rins, e o processo depende dos transportadores renais OATP4C1 e da P-gp. Como a azitromicina inibe da P-gp e, como resultado, pode aumentar as concentrações de digoxina, recomenda-se cautela na combinação de digoxina e antibióticos macrolídeos. É importante considerar, também, que a digoxina pode prolongar o intervalo PR e a azitromicina o QT. | 0,0,0 |
| Antiarrítmicos x azitromicina | | | | |
| Amiodarona (ex: <i>Amiobal</i> [®] , <i>Ancoron</i> [®]) | ↑ Arritmias ventriculares ↑ Risco de TdP (arritmia ventricular polimórfica rara) | Grave | O uso concomitante de azitromicina e agentes antiarrítmicos de classe III pode elevar o risco de cardiotoxicidade e de efeitos aditivos no intervalo QT. Se a coadministração for clinicamente justificada, avalie cuidadosamente os benefícios potenciais riscos. | 0,0,0 |
| Antipsicóticos x azitromicina | | | | |
| Haloperidol (ex: <i>Haldol</i> [®] , <i>Loperidol</i> [®]) Clorpromazina (ex: <i>Amplictil</i> [®]) | ↑ Arritmias ventriculares ↑ Risco de TdP (taquiarritmia ventricular polimórfica rara) | Grave | O haloperidol tem um metabolismo complexo, pois sofre glicuronidação, redução de carbonil, bem como metabolismo oxidativo (CYP3A4, CYP2D6). Não se espera que a azitromicina tenha um efeito clinicamente relevante nos medicamentos metabolizados pelas enzimas CYP ou UGT. Apesar disso, a coadministração não é recomendada, uma vez que os dois medicamentos apresentam riscos conhecidos de prolongamento do intervalo QT e/ou TdP. O metabolismo da clorpromazina envolve principalmente as isoenzimas CYP2D6 e CYP1A2. Não se espera que a azitromicina tenha um efeito clinicamente relevante nos medicamentos metabolizados pelas enzimas CYP. No entanto, como ambos os medicamentos têm riscos conhecidos de prolongamento do intervalo QT, recomenda-se cautela. | 0,0,0 |
| | | Moderado | | |

Tabela 2 – Principais interações medicamentosas entre azitromicina e outros fármacos (continuação)

| Fármacos | Efeitos colaterais e toxicidade | Nível de risco | Resumo | Ref. |
|---|--|----------------|---|---------|
| Antifúngicos x azitromicina | | | | |
| Fluconazol (ex: <i>Zoltec</i> [®] , <i>Flucovil</i> [®]) | ↑ Arritmias ventriculares ↑ Risco de TdP (taquiarritmia ventricular polimórfica rara) | Moderado | Apesar de, em um pequeno grupo amostral, o fluconazol não ter diminuído significativamente a meia-vida ou o C _{max} (~18%) da azitromicina, é digno de nota que, teoricamente, a coadministração de agentes que podem prolongar o intervalo QT (azitromicina + fluconazol) pode resultar em efeitos somatórios. Recomenda-se cautela e acompanhamento clínico. | 0,0,0 |
| Antiácidos x azitromicina | | | | |
| Hidróxido de alumínio (ex: <i>pepsamar</i> [®] , <i>Gastrol</i> [®] , <i>Estomazil</i> [®]) Hidróxido de magnésio (ex: <i>Gastrol</i> [®] , <i>Estomazil</i> [®]) | ↓ Concentrações plasmáticas da azitromicina | Moderado | O uso simultâneo de azitromicina e produtos com alumínio ou magnésio pode resultar em diminuição da concentração plasmática de azitromicina. A azitromicina deve ser administrada pelo menos 1 hora antes ou 2 horas após os antiácidos. | 0,0 |
| Anti-histamínicos x azitromicina | | | | |
| Prometazina (ex: <i>Fenergan</i> [®] , <i>Profergan</i> [®]) | ↑ Arritmias ventriculares ↑ Risco de TdP (arritmia ventricular polimórfica rara) | Moderado | Teoricamente, a coadministração com outros agentes que podem prolongar o intervalo QT pode resultar em efeitos somatórios. Recomenda-se cautela e acompanhamento clínico. | 0 |
| Antimaláricos x azitromicina | | | | |
| Hidroxicloroquina (ex: <i>Plaquinol</i> [®] , <i>Reuquino</i> [®]) | ↑ Arritmias ventriculares ↑ Risco de TdP (arritmia ventricular polimórfica rara) | Grave | Pode ocorrer efeito aditivo com a coadministração de medicamentos que podem causar arritmias cardíacas. Se o uso concomitante for necessário, considere um monitoramento avalie o ECG na linha de base e durante a terapia. | 0,0,0,0 |

Tabela 3 – Principais interações medicamentosas entre dexametasona e outros fármacos

| Fármacos | Efeitos colaterais e toxicidade | Nível de risco | Resumo | Ref. |
|---|--|----------------|--|------|
| Anti-inflamatórios não-esteroides (AINEs) x dexametasona | | | | |
| <p>Ácido Acetilsalicílico ou AAS (ex: <i>Melhoral</i>[®], <i>Doril</i>[®], <i>Aspirina</i>[®], <i>Engov</i>[®]) Nimesulida (ex: <i>Nisulid</i>[®], <i>Scaflam</i>[®], <i>Cimelid</i>[®]) Cetoprofeno (ex: <i>Profenid</i>[®], <i>Artrosil</i>[®]) Ibuprofeno (ex: <i>Advil</i>[®], <i>Buscofem</i>[®], <i>Alivium</i>[®]) Celecoxibe (ex: <i>Celebra</i>[®]) Diclofenaco (ex: <i>Cataflan</i>[®], <i>Tandrilax</i>[®], <i>Voltaren</i>[®]) Ácido mefenâmico (ex: <i>Ponstan</i>[®], <i>Ponsdril</i>[®]) Dipirona (ex: <i>Novalgina</i>[®], <i>Dorflex</i>[®], <i>Anador</i>[®], <i>Buscopan composto</i>[®]) Paracetamol (<i>Tylenol</i>[®], <i>Resfenol</i>[®], <i>Naldecon</i>[®])</p> | <p>↑ Toxicidade ↑ Sangramentos gastrintestinais (GI) ↑ Ulceração GI ↓ Eficácia do AAS</p> | Moderado | <p>O uso combinado de corticosteroides e AINEs pode aumentar o potencial de toxicidade GI, incluindo sangramento, ulceração e perfuração. A administração concomitante de corticosteroides pode diminuir as concentrações séricas e os efeitos terapêuticos dos salicilatos (AAS).</p> | 0,0 |
| Diuréticos x dexametasona | | | | |
| <p>Furosemida (ex: <i>Lasix</i>[®], <i>Diflumid</i>[®], <i>Diuremida</i>[®]) Hidroclorotiazida (ex: <i>Clorana</i>[®], <i>Diurix</i>[®])</p> | <p>Hipocalemia Distúrbios eletrolíticos</p> | Moderado | <p>O uso concomitante de corticosteroides e agentes que empobrecem o potássio (como alguns diuréticos e anfotericina B) pode resultar em risco aumentado de hipocalemia.</p> | 0 |
| Inibidores de fosfodiesterase V (PDE5) x dexametasona | | | | |
| <p>Sildenafil (ex: <i>Viagra</i>[®]) Tadalafil (ex: <i>Cialis</i>[®])</p> | <p>↓ Eficácia dos inibidores de PDE5</p> | Moderado | <p>O sildenafil é metabolizado pelo CYP3A4. A dexametasona é um indutor moderado do CYP3A4 e pode diminuir as concentrações de sildenafil devido à indução do CYP3A4, mas é pouco provável que seja clinicamente relevante.</p> | 0 |

Tabela 3 – Principais interações medicamentosas entre dexametasona e outros fármacos (continuação)

| Fármacos | Efeitos colaterais e toxicidade | Nível de risco | Resumo | Ref. |
|---|--|----------------|--|-------|
| Anticoagulantes x dexametasona | | | | |
| Varfarina (ex: <i>Marevan</i> [®] , <i>Marfarin</i> [®]) | ↓ Eficácia do anticoagulante ↑ Risco de sangramentos gastrintestinais | Moderado | Corticosteroides podem alterar os efeitos farmacológicos dos anticoagulantes orais. O risco de sangramento GI e o efeito ulcerogênico dos corticosteroides podem ser potencializados pelo uso de anticoagulantes orais. | 0,0 |
| Antifúngicos x dexametasona | | | | |
| Fluconazol (ex: <i>Zoltec</i> [®] , <i>Flucovil</i> [®]) Anfotericina B (ex: <i>Anforicin B</i> [®] , <i>Fungizon</i> [®]) | Hipocalcemia Distúrbios eletrolíticos ↑ Risco de toxicidade | Moderado | O uso concomitante de fluconazol (um inibidor enzimático moderado do CYP3A4) e glicocorticoide (substrato da CYP3A4, pode elevar a exposição ao glicocorticoide. O uso concomitante de corticosteroides e agentes que empobrecem potássio (ex: anfotericina e alguns diuréticos) pode elevar o risco de hipocalcemia. | 0,0 |
| Antibióticos x dexametasona | | | | |
| Levofloxacino (ex: <i>Tamiram</i> [®] , <i>Tavanic</i> [®] , <i>Livepax</i> [®]) | ↑ Risco de tendinite ↑ Risco de ruptura de tendão | Grave | A associação fluoroquinolonas e corticosteroides pode potencializar o risco de tendinite e ruptura de tendões. Recomenda-se cautela, particularmente em pacientes com outros fatores de risco (ex.: idosos, transplantados). Pacientes devem relatar a associação ao médico e ser aconselhados a cessar essa associação. | 0 |
| Eritromicina (ex: <i>Eritrex</i> [®] , <i>Rubromicin</i> [®]) Claritromicina (ex: <i>Klaricid</i> [®] , <i>Clamicin</i> [®]) | ↑ Concentrações plasmáticas dos corticosteroides ↑ Efeitos dos corticosteroides | Moderado | A coadministração de inibidores do CYP3A4 com glicocorticoides pode aumentar as concentrações plasmáticas e os efeitos farmacológicos dos corticosteroides. | |
| Rifampicina (ex: <i>Rifaldin</i> [®]) | ↓ Eficácia da dexametasona | Moderado | O uso simultâneo de dexametasona e indutores de CYP3A pode resultar em diminuição da concentração de dexametasona. | 0,0,0 |

Tabela 3 – Principais interações medicamentosas entre dexametasona e outros fármacos (continuação)

| Fármacos | Efeitos colaterais e toxicidade | Nível de risco | Resumo | Ref. |
|--|--|----------------|--|------|
| Antiarrítmicos x dexametasona | | | | |
| Amiodarona (ex: <i>Amiobal</i> [®] , <i>Ancoron</i> [®]) | ↓ Níveis séricos de amiodarona ↓ Eficácia da amiodarona | Grave | O uso concomitante de amiodarona com um indutor do CYP3A pode levar a níveis séricos reduzidos de amiodarona e de seu metabolito DEA e resultar em falha terapêutica. Recomenda-se monitorar os níveis séricos de amiodarona e DEA, bem como o estado clínico do paciente se algum indutor do CYP3A4 for adicionado ou excluído de um regime estável de drogas que inclua amiodarona. Os pacientes devem ser aconselhados a notificar seu médico se sentirem piora dos sintomas (por exemplo, palpitações ou batimentos cardíacos irregulares). | 0,0 |
| Verapamil (ex: <i>Dilacoron</i> [®]) | ↑ Retenção de sódio e líquido | Moderado | Por reter sódio e líquidos, os corticosteroides podem reduzir os efeitos do verapamil. | |
| Hipoglicemiantes x dexametasona | | | | |
| Metformina (ex: <i>Glifage</i> [®] , <i>Dimefor</i> [®]) Glibenclamida (<i>Daonil</i> [®] , <i>Glibeneck</i> [®]) Glimepirida (<i>Amaryl</i> [®] , <i>Amaglyn</i> [®] , <i>Azulix</i> [®]) | Alteração da glicemia Intolerância à glicose | Moderado | A eficácia da insulina e de outros agentes hipoglicemiantes pode ser diminuída por certos medicamentos, incluindo os corticosteroides. Alteração no controle da glicemia pode ocorrer, uma vez que glicocorticoides podem causar hiperglicemia, intolerância à glicose, diabetes mellitus de início recente e/ou exacerbação do diabetes preexistente. | 0,0 |
| Glicosídeos x dexametasona | | | | |
| Digoxina (ex: <i>Digoxina</i> [®] , <i>Digobal</i> [®]) | Hipocalemia ↑ Retenção de sódio e líquido ↑ Toxicidade | Moderado | Os corticosteroides administrados sistemicamente podem induzir hipocalemia e a essa deficiência de potássio pode aumentar o risco de toxicidade da digoxina. Além disso, a retenção de sódio e água induzida por corticosteroides pode resultar em edema, levando à insuficiência cardíaca. | 0,0 |

Tabela 3 – Principais interações medicamentosas entre dexametasona e outros fármacos (continuação)

| Fármacos | Efeitos colaterais e toxicidade | Nível de risco | Resumo | Ref. |
|---|---------------------------------|----------------|--|-------|
| Anticonvulsivantes x dexametasona | | | | |
| Carbamazepina (ex: Tegretol®) Fenobarbital (ex: Gardenal®) Fenitoína (ex: Epelin®, Hidantal®) | ↓ Eficácia da dexametasona | Moderado | O uso simultâneo de fortes indutores de CYP3A pode resultar em diminuição da concentração de dexametasona. | 0,0,0 |
| Antimalárico x dexametasona | | | | |
| Hidroxicloroquina (ex: Plaquinol®, Reuquino®) | ↑ Risco de miopatias | Moderado | A hidroxicloroquina sofre metabolismo mediado pelos CYPs (2C8, 3A4 e 2D6). A eliminação ocorre principalmente pela urina, com 3% da dose administrada recuperada por 24 horas. A dexametasona é um indutor moderado do CYP3A4, mas é improvável que seja clinicamente relevante devido às múltiplas vias envolvidas no metabolismo da hidroxicloroquina. No entanto, recomenda-se cautela. | 0 |

Tabela 4 – Principais interações medicamentosas entre dexclorfeniramina e outros fármacos

| Fármacos | Efeitos colaterais e toxicidade | Nível de risco | Resumo | Ref. |
|---|---|----------------|---|------|
| Antipsicóticos x dexclorfeniramina | | | | |
| Clorpromazina (ex: <i>Amplicti</i> [®] , <i>Clopsina</i> [®]) Haloperidol (ex: <i>Haldol</i> [®] , <i>Loperidol</i> [®]) | Íleo paralítico Hipertermia ↑ risco de insolação Síndrome da intoxicação anticolinérgica | Moderado | Agentes com propriedades anticolinérgicas podem ter efeitos adicionais quando usados em combinação. | 0 |
| Antidepressivos x dexclorfeniramina | | | | |
| Citalopram (ex: <i>Cittá</i> [®] , <i>Cipramil</i> [®]) | ↑ Sedação Comprometimento da atenção, pensamentos e habilidades psicomotoras. | Moderado | Os efeitos depressores do sistema nervoso central e/ou respiratórios podem ser aumentados de forma adicional ou sinérgica em pacientes que tomam vários medicamentos que causam esses efeitos, especialmente em pacientes idosos ou debilitados | 0 |
| Clomipramina (ex: <i>Anafranil</i> [®] , <i>Clomipran</i> [®]) Duloxetina (ex: <i>Cymbalta</i> [®] , <i>Dual</i> [®]) | Íleo paralítico Hipertermia ↑ Risco de insolação Síndrome da intoxicação anticolinérgica | | | |
| Compostos orgânicos x dexclorfeniramina | | | | |
| Álcool | ↑ Sedação Comprometimento da atenção, pensamentos e habilidades psicomotoras. | Moderado | O álcool pode potencializar o efeito sedativo de anti-histamínicos de primeira geração, assim como o de outros agentes psicoativos; por isso aconselha-se evitar a associação. | 0 |

Tabela 4 – Principais interações medicamentosas entre dexclorfeniramina e outros fármacos (continuação)

| Fármacos | Efeitos colaterais e toxicidade | Nível de risco | Resumo | Ref. |
|---|---|----------------|---|------|
| Anticonvulsivantes x dexclorfeniramina | | | | |
| Carbamazepina (ex: Tegretol [®]) Fenobarbital (ex: Gardenal [®]) | ↑ Sedação Comprometimento da atenção, pensamentos e habilidades psicomotoras | Moderado | Os efeitos depressores do sistema nervoso central e/ou respiratórios podem ser aumentados de forma adicional ou sinérgica em pacientes que tomam vários medicamentos que causam esses efeitos, especialmente em pacientes idosos ou debilitados. | |
| Topimarato (ex: topamax [®] , Amato [®]) | ↑ Risco de oligoidrose (transpiração reduzida) Hipertermia | Grave | Recomenda-se cautela quando o topiramato é prescrito com outros medicamentos que predisõem os pacientes a distúrbios relacionados ao calor, incluindo inibidores da anidrase carbônica e medicamentos com atividade anticolinérgica. Os pacientes devem se hidratar de forma adequada e comunicar o médico se não suarem normalmente, com ou sem febre. | 0 |
| Anti-histamínicos x dexclorfeniramina | | | | |
| Prometazina (ex: Fenegan [®] , Profergan [®]) | Íleo paralítico Hipertermia ↑ risco de insolação Síndrome da intoxicação anticolinérgica ↑ efeito de sedação | Moderado | Agentes com propriedades anticolinérgicas podem ter efeitos adicionais quando usados em combinação. O uso de dois anti-histamínicos de primeira geração pode acarretar na potencialização dos efeitos. | 0 |
| Benzodiazepínicos x dexclorfeniramina | | | | |
| Lorazepam (ex: Lorax [®]) Clonazepam (ex: Rivotril [®]) | ↑ Sedação Depressão respiratória | Moderado | Depressores do SNC como sedativos, hipnóticos e tranquilizantes (calmantes), podem potencializar os efeitos sedativos dos anti-histamínicos (primeira geração). | 0,0 |

Tabela 5 – Principais interações medicamentosas entre hidroxiclороquina e outros fármacos

| Fármacos | Efeitos colaterais e toxicidade | Nível de risco | Resumo | Ref. |
|---|---|----------------|--|-------|
| Hipoglicemiantes x hidroxiclороquina | | | | |
| Insulina Glimepirida (Amaryl [®] , Amaglyn [®] , Azulix [®]). | ↑ Risco de hipoglicemia ↑ Risco de sensibilidade a insulina | Moderado | A hidroxiclороquina pode aumentar os efeitos de um hipoglicemiante, por isso pode ser necessária uma diminuição nas doses de medicamentos hipoglicemiantes. | 0,0,0 |
| Antiarrítmicos, antidepressivos, antibióticos, antipsicóticos x hidroxiclороquina | | | | |
| Amiodarona (ex: Ancoron [®]) Citalopram (ex: Cittá [®] , Cipramil [®]), Escitalopram (ex: Ciprexal [®]), Fluoxetina (ex: Daforin [®] , Prozac [®]), Sertralina (ex: Sertralin [®] , Cefelic [®]), Venlafaxina (ex: Venlafaxin [®]), Clomipramina (ex: Anafranil [®]) Levofloxacino (ex: Tamiram [®]), Eritromicina (ex: Eritrex [®]), Claritromicina (ex: Klaricid [®]), Azitromicina (ex: Astro [®] , Azitrolab [®]) Clorpromazina (ex: Amplictil [®]) Haloperidol (ex: Haldol [®] , Loperidol [®]) | ↑ Arritmias ventriculares ↑ Risco de TdP (taquiarritmia ventricular polimórfica rara) ↑ Risco de morte súbita | Grave | Teoricamente, a coadministração com outros agentes que podem prolongar o intervalo QT pode resultar em efeito somatório. A administração concomitante de agentes antiarrítmicos classe Ia (ex: procainamida) ou classe III (ex: amiodarona) com medicamentos que podem prolongar o intervalo QT deve ser evitada, a menos que sejam previstos benefícios que superem os riscos. | 0,0,0 |
| Antifúngicos x hidroxiclороquina | | | | |
| Fluconazol (ex: Zoltec [®] , Flucovil [®]) | ↑ Arritmias ventriculares ↑ Risco de TdP (taquiarritmia ventricular polimórfica rara) ↑ Risco de morte súbita | Grave | O fluconazol é um inibidor moderado do CYP3A4 e pode aumentar as concentrações de hidroxiclороquina, uma vez que ela também, é substrato dessa enzima. Deve-se tomar cuidado, pois os dois medicamentos têm riscos conhecidos de prolongamento do intervalo qt. Devido à meia-vida muito longa da hidroxiclороquina, o risco de prolongamento do intervalo QT pode persistir mesmo após sua interrupção. | 0,0,0 |

Tabela 5 – Principais interações medicamentosas entre hidroxiclороquina e outros fármacos (continuação)

| Fármacos | Efeitos colaterais e toxicidade | Nível de risco | Resumo | Ref. |
|---|---|----------------|--|-------|
| Anti-histamínicos x hidroxiclороquina | | | | |
| Prometazina (ex: <i>Fenergan</i> [®] , <i>Profergan</i> [®]) | ↑ Arritmias ventriculares ↑ Risco de TdP (taquiarritmia ventricular polimórfica rara) ↑ Risco de morte súbita | Grave | A coadministração de hidroxiclороquina com medicamentos que podem prolongar o intervalo QT deve ser evitada, particularmente em pacientes com prolongamento inicial do intervalo QT ou síndrome do QT longo congênito. É recomendada um monitoramento do intervalo QT e correção de anormalidades eletrolíticas antes do início do tratamento. | 0,0,0 |
| Antiácidos x hidroxiclороquina | | | | |
| Hidróxido de alumínio (ex: <i>Pepsamar</i> [®] , <i>Gastrol</i> [®] , <i>Estomazil</i> [®]) Hidróxido de magnésio (ex: <i>Gastrol</i> [®] , <i>Estomazil</i> [®]) | ↓ Biodisponibilidade da hidroxiclороquina | Moderado | A administração com antiácidos pode diminuir a exposição à hidroxiclороquina. Os antiácidos devem ser tomados, pelo menos, 4 horas antes ou 4 horas depois da hidroxiclороquina | 0,0,0 |
| Glicosídeos x hidroxiclороquina | | | | |
| Digoxina (ex: <i>Digoxina</i> [®] , <i>Digobal</i> [®]) | ↑ Toxicidade da digoxina ↑ Risco de batimentos cardíacos irregulares ↑ Risco de alterações visuais Náuseas | Moderado | A coadministração com hidroxiclороquina pode aumentar as concentrações séricas de digoxina. A digoxina pode prolongar o intervalo PR e a hidroxiclороquina demonstrou prolongar o intervalo QT. A resposta farmacológica e os níveis séricos de digoxina devem ser monitorados sempre que a hidroxiclороquina for adicionada ou retirada da terapia; o ajuste de dose da digoxina deve ser avaliado conforme necessário. | 0,0,0 |

Tabela 5 – Principais interações medicamentosas entre hidroxiclороquina e outros fármacos (continuação)

| Fármacos | Efeitos colaterais e toxicidade | Nível de risco | Resumo | Ref. |
|---|--|----------------|---|------|
| Diuréticos x hidroxiclороquina | | | | |
| Hidroclorotiazida (ex: <i>Clorana</i> [®] , <i>Diurix</i> [®]) | Distúrbios eletrolíticos ↑ Risco de prolongamento do intervalo QT | Moderado | A hidroclorotiazida pode causar hipopotassemia e, assim, reduzir a reserva de repolarização cardíaca, configurando um risco para arritmias ventriculares. Quando associada a fármacos que prolongam o intervalo QT, o risco de arritmias se eleva. Portanto, cuidado e monitoramento eletrolítico é necessário se administrada com hidroxiclороquina, uma vez que a hidroclorotiazida é amplamente utilizada no Brasil em esquemas terapêuticos na hipertensão. | 0 |
| Anti-hipertensivos x hidroxiclороquina | | | | |
| Propranolol (ex: <i>Inderal</i> [®] , <i>Propatec</i> [®]) | ↑ risco de prolongamento do intervalo PR | Moderado | O propranolol é metabolizado por 3 vias, sendo uma delas por dependente de CYP2D6. Apesar da hidroxiclороquina inibir o CYP2D6, não é esperado um aumento significativo nos efeitos induzidos pelo propranolol. No entanto, recomenda-se cautela e monitoramento, pois o propranolol pode prolongar o intervalo PR e a hidroxiclороquina demonstrou prolongar o intervalo QT. | 0 |

Tabela 6 – Principais interações medicamentosas entre ivermectina e outros fármacos

| Fármacos | Efeitos colaterais e toxicidade | Nível de risco | Resumo | Ref. |
|--|--|----------------|--|------|
| Antiarrítmicos x ivermectina | | | | |
| Amiodarona (ex: <i>Amioba</i> [®] , <i>Ancoron</i> [®]) Verapamil (ex: <i>Dilacoron</i> [®]) | ↑ Concentrações plasmáticas de ivermectina ↑ Risco de neurotoxicidade | Moderado | A amiodarona e o verapamil inibem a P-gp. Como a ivermectina é substrato da P-gp, sua farmacocinética fica susceptível a alterações com a coadministração de um inibidor da P-gp como a amiodarona ou verapamil. A interação pode resultar em um aumento da taxa de transferência da ivermectina através da barreira hematoencefálica, elevando sua concentração no cérebro e, conseqüentemente, o risco de neurotoxicidade. A associação requer cuidado e monitoramento dos sinais e sintomas de neurotoxicidade. | 0 |
| Anticoagulantes x ivermectina | | | | |
| Varfarina (ex: <i>Marevan</i> [®] , <i>Marfarin</i> [®]) | ↑ INR Anticoagulação excessiva | Moderado | O uso simultâneo de ivermectina e varfarina pode resultar em valores elevados de INR. Sendo assim, recomenda-se que o INR seja monitorado de perto. | 0,0 |
| Anticonvulsivantes x ivermectina | | | | |
| Carbamazepina (ex: <i>Tegreto</i> [®]) Fenobarbital (ex: <i>Gardenal</i> [®]) | ↓ Concentrações de ivermectina | Moderado | A carbamazepina e o fenobarbital são conhecidos indutores do CYP3A4. A associação da ivermectina com algum desses anticonvulsivantes pode levar à diminuição da exposição à ivermectina, reduzindo a probabilidade deste fármaco atingir concentrações eficientes. | 0 |

Tabela 6 – Principais interações medicamentosas entre ivermectina e outros fármacos (continuação)

| Fármacos | Efeitos colaterais e toxicidade | Nível de risco | Resumo | Ref. |
|---|--|----------------|--|------|
| Antibióticos x ivermectina | | | | |
| Eritromicina (ex: <i>Eritrex</i> [®] , <i>Rubromicin</i> [®]) Claritromicina (ex: <i>Klaricid</i> [®] , <i>Clamicin</i> [®]) | ↑ Concentrações plasmáticas dos antibióticos | Moderado | A coadministração com inibidores do CYP3A4 pode aumentar as concentrações plasmáticas de ivermectina e o risco de efeitos adversos. Ajuste da dose e monitoramento clínico-laboratorial, podem ser apropriados sempre que um inibidor potente do CYP3A4 for adicionado ou retirado da terapia. | 0,0 |
| Rifampicina (ex: <i>Rifaldin</i> [®]) | ↓ Concentrações de ivermectina | Moderado | Como a ivermectina é um substrato do CYP3A4 e da P-gp, a coadministração com indutores do CYP3A4, como a rifampicina, pode levar à diminuição da exposição à ivermectina, reduzindo a probabilidade da ivermectina atingir concentrações eficientes. | |
| Antiparasitários x ivermectina | | | | |
| Levamisol (ex: <i>Ascaridil</i> [®]) | ↑ Biodisponibilidade da ivermectina | N.d.* | O levamisol pode acentuar a biodisponibilidade da ivermectina. Pacientes que tomaram os dois medicamentos apresentaram maior incidência de prurido e artralgia quando comparado àqueles que tomaram ivermectina isoladamente. O uso simultâneo não precisa ser evitado, mas parece ser prudente estar alerta para um aumento nos efeitos adversos. | 0 |
| Hidroxicloroquina (ex: <i>Plaquinol</i> [®] , <i>Reuquino</i> [®]) | ↑ Concentrações plasmáticas de ivermectina ↑ Risco de neurotoxicidade | Moderado | A hidroxicloroquina é um inibidor moderado do CYP3A4 e da P-gp. A ivermectina é um substrato do CYP3A4 e da P-gp. É improvável que os inibidores moderados do CYP3A4, como a hidroxicloroquina, causem uma interação clinicamente significativa. No entanto, se associadas, a transferência da ivermectina através da barreira hematoencefálica pode aumentar, elevando sua concentração no cérebro e, conseqüentemente, o risco de neurotoxicidade. A associação requer cuidado e monitoramento dos sinais e sintomas de neurotoxicidade. | 0 |
| Compostos orgânicos x ivermectina | | | | |
| Álcool | ↑ Concentrações plasmáticas dos antibióticos | Moderado | O álcool pode aumentar as concentrações plasmáticas de ivermectina. Os pacientes que recebem terapia com ivermectina devem, de preferência, evitar o consumo de álcool para evitar efeitos adversos. | 0 |

Legenda:

* Não determinada.

Tabela 7 - Principais interações medicamentosas entre nitazoxanida e outros fármacos

| Fármacos | Efeitos colaterais e toxicidade | Nível de risco | Resumo | Ref. |
|---|---|----------------|---|-------|
| Anticoagulantes x nitazoxanida | | | | |
| Varfarina (ex: <i>Marevan</i> [®] , <i>Marfarin</i> [®]) | ↑ Aumenta os efeitos e os níveis sanguíneos da varfarina. | Moderado | A nitazoxanida (o metabólito ativo da nitazoxanida) é altamente ligada às proteínas plasmáticas e, quando administrada com outras drogas com alta ligação às proteínas plasmáticas com índices terapêuticos estreitos (como a varfarina), pode ocorrer competição pelos locais de ligação. Pode ser necessário um ajuste de dose ou monitoramento mais frequente pelo seu médico para o uso seguro dos dois medicamentos. | 0,0,0 |
| Anticonvulsivantes x nitazoxanida | | | | |
| Fenitoína (ex: <i>Epelin</i> [®] , <i>Hidantal</i> [®]) | ↑ Aumenta os níveis sanguíneos e os efeitos da fenitoína. | Moderado | A nitazoxanida pode aumentar o efeito da fenitoína devido ao deslocamento da ligação às proteínas. Pode ser necessário um ajuste de dose ou monitoramento mais frequente pelo seu médico para o uso seguro dos dois medicamentos. | 0,0,0 |

Considerações finais

Diante da precocidade histórica do Covid-19, algumas terapias farmacoterapêuticas ainda estão em estudo, apesar de alguns resultados “*in vitro*” promissores. Nesta revisão, objetivamos relacionar o efeito de diferentes medicamentos sobre as ações farmacológicas e reações adversas de fármacos reposicionados para Covid-19 que, conseqüentemente, podem exigir monitoramento ou indicar a substituição de uma terapia pelo médico.

Referências

HOSSEN, M.S. *et al.* A review on current repurposing drugs for the treatment of covid-19: reality and challenges [published online ahead of print, 2020 aug 31]. *Sn compr clin med.* 2020;1-13. Doi:10.1007/s42399-020-00485-9

FACCENDA E, ARMSTRONG JF, DAVENPORT AP, HARDING SD, PAWSON AJ, SOUTHAN C & DAVIES JA. ([date retrieved]). Coronavirus information. luphar/bps guide to pharmacology. Retrieved from <https://www.guidetopharmacology.org/coronavirus.jsp>.

ZHENG YY, Ma YT, ZHANG JY, XIE X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17(5):259-260. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41569-020-0360-5?fbclid=IwAR3w4wcTno9A798v1fuYbALPLUHU5dNsVNFVKDc6GW-6yED2mXcyxRJY7dc>.

Hill M.A.; Mantzoros C, SOWERS, JR. Commentary: COVID-19 in patients with diabetes. *Metabolism.* 2020; 107:154217. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7102643>

RECOVERY COLLABORATIVE GROUP, HORBY P, LIM WS, *et al.* Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report [published online ahead of print, 2020 Jul 17]. *N Engl J Med.* 2020; NEJMoa2021436. doi:10.1056/NEJMoa2021436.

BIOT C, DAHER W, CHAVAIN N, ET AL. Design and synthesis of hydroxyferroquine derivatives with antimalarial and antiviral activities. *J med chem.* 2006;49(9):2845-2849. Doi:10.1021/jm0601856.

LIU J, CAO R, XU M, ET AL. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting sars-cov-2 infection in vitro. *Cell discov.* 2020; 6:16. Published 2020 mar 18. Doi:10.1038/s41421-020-0156-0.

MILLION M, LAGIER JC, GAUTRET P, *et al.* Early treatment of COVID-19 patients with hydroxychloroquine and azithromycin: A retrospective analysis of 1061 cases in Marseille, France. *Travel Med Infect Dis.* 2020; 35:101738. doi:10.1016/j.tmaid.2020.101738.

MEHRA MR, DESAI SS, RUSCHITZKA F, PATEL AN. RETRACTED: hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of covid19: a multinational registry analysis [published online ahead of print, 2020 may 22] [retracted in: *lancet.* 2020 jun 5:null]. *Lancet.* 2020; s0140-6736(20)31180-6. doi:10.1016/S0140-6736(20)31180-6.

SBFTE Sociedade Brasileira de Farmacologia e Terapêutica Experimental. Nota da SBFTE sobre a Covid-19. Disponível em: <https://www.sbfte.org.br/nota-sbfte-sobre-covid-19/>.

SBFTE Sociedade Brasileira de Farmacologia e Terapêutica Experimental. Nota SBFTE sobre as orientações do Ministério da Saúde para manuseio medicamentoso de pacientes com diagnóstico da COVID-19. Disponível em: https://www.sbfte.org.br/wp-content/uploads/2020/05/NOTA3_SBFTE_COVID.pdf.

NOËL, F. Imprecisões na posologia de cloroquina adotada e/ou reportada para o tratamento da covid-19: um alerta e uma lição. Disponível em: https://www.sbfte.org.br/wp-content/uploads/2020/05/ASP_posologia_formas.pdf.

DRUGS.COM. KNOW MORE. BE SURE. Drugs interactions checker. Disponível em: https://www.drugs.com/drug_interactions.html.

IBM MIICROMEDEX®. Drug interaction. Disponível em: <https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/pfdefaultactionid/evidenceexpert.showdruginteractionresults>.

SIMPSON, T.F.; KOVACSE, R.J.; STECKER, E.C. Arritmias com as drogas usadas para pacientes com COVID-19. (2020). Disponível em: <https://www.cardiosite.com.br/arritmias-com-drogas-covid-19/>.

UNIVERSITY OF LIVERPOOL. Covid-19 drugs interactions. Disponível em: <https://www.covid19-druginteractions.org/checker>.

ANVISA. Agência nacional de vigilância sanitária. Bulário eletrônico. 2007. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmvisualizar_bula.asp.

CANGA, A.G. ET AL. The pharmacokinetics and interactions of ivermectin in humans—a mini-review. *Aaps j.* v. 10, n. 1, p. 42-46. 2008. Doi: 10.1208/s12248-007-9000-9.

ROCCO, P.R.M. *et al.* Early use of nitazoxanide in mild Covid-19 disease: randomised, placebo-controlled trial. *Eur Respir J,* 2020; Disponível em: <https://doi.org/10.1183/13993003.03725-2020>.