****

**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS**

**ESCOLA DE CIÊNCIAS MÉDICAS, FARMACÊUTICAS E BIOMÉDICAS**

**CURSO DE FARMÁCIA**

**MARIANA COUTO DE AZEVEDO**

**YNGRID CEZARIA DA SILVA**

**A COVID-19 EM PACIENTES COM DIABETES E HIPERTENSÃO: INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

GOIÂNIA – GO

2021



PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS

ESCOLA DE CIÊNCIAS MÉDICAS, FARMACÊUTICAS E BIOMÉDICAS

CURSO DE FARMÁCIA

MARIANA COUTO DE AZEVEDO

YNGRID CEZARIA DA SILVA

Trabalho de Conclusão de Curso II, realizado como requisito para formação da graduação em Farmácia da Pontifícia Universidade Católica de Goiás.

Trabalho formatado nas normas da Revista Brasileira Militar de Ciências (RBMC).

Orientador: Prof. Dr.: Vinícius Barreto da Silva

Goiânia – GO

2021

**A COVID-19 EM PACIENTES COM DIABETES E HIPERTENSÃO: INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

***COVID-19 IN PATIENTS WITH DIABETES AND HYPERTENSION: DRUG INTERACTIONS***

**Mariana Couto de Azevedo[[1]](#footnote-1)**

**Yngrid Cezaria da Silva[[2]](#footnote-2)**

**Vinícius Barreto da Silva[[3]](#footnote-3)**

**Resumo**

O SARS-CoV-2, vírus causador da COVID-19, foi identificado pela primeira vez em dezembro de 2019 na cidade de Wuhan, na China, e em março de 2020 a doença foi declarada pela OMS (Organização Mundial da Saúde) como pandemia, se tornando um problema mundial. A partir deste momento, esforços foram lançados para permitir o emprego de fármacos, como antibióticos, antimaláricos, antivirais, glicorticóides e anticoagulantes, uma vez que não existia qualquer tipo de terapia medicamentosa descrita. O uso de vários medicamentos nas estratégias terapêuticas da hipertensão e da diabetes contribuem para os efeitos benéficos do tratamento, mas quando associados com fármacos utilizados no tratamento da COVID-19, podem induzir efeitos maléficos e permanentes aos pacientes portadores de tais comorbidades. Dessa forma, este trabalho tem como objetivo realizar o levantamento de informações referentes às interações medicamentosas de anti-hipertensivos e hipoglicemiantes utilizados no Brasil e determinados nas diretrizes de saúde do SUS com fármacos empregados experimentalmente contra a COVID-19. A partir disto, foi realizado o levantamento das eventuais repercussões clínicas das interações medicamentosas entre esses fármacos na plataforma Drugs.com. E a partir do conhecimento das interações descritas, é possível minimizar ou evitar efeitos potencialmente nocivos, como hipercalemia, hipocalemia, hepatoxicidade, neuropatia periférica, retenção de sódio e líquidos e alterações da glicemia.

**Palavras-chave:** anti-hipertensivos, farmacoterapia, farmácia clínica, hipoglicemiantes, SARS-CoV-2.

**Abstract**

SARS-CoV-2, the virus that causes COVID-19, was first identified in December 2019 in the city of Wuhan, China, and in March 2020 the disease was declared by the WHO (World Health Organization) as a pandemic, becoming a worldwide problem. From this moment on, efforts were launched to allow the use of drugs, such as antibiotics, antimalarials, antivirals, glucocorticoids, and anticoagulants, since there is no prepared drug therapy. Drug interactions provide quite common in the reality in which we find ourselves and one of the major production issues in pharmacology, being of paramount importance for the clinical practice of health professionals. The use of drugs in therapeutic therapies for hypertension and diabetes contributes to the beneficial effects of the treatment, but when associated with drugs used in the treatment of COVID-19, they can induce harmful and permanent effects to patients with such comorbidities. Thus, this study aims to survey information on drug interactions of antihypertensive and hypoglycemic agents used in Brazil and determined in SUS health guidelines with drugs used experimentally against a COVID-19. Based on this, a survey of the clinical repercussions of drug interactions between these drugs was carried out on the Drugs.com platform, since diabetic and hypertensive patients are one of the groups at greatest risk for morbidity and mortality caused by the virus, making it possible to alert health professionals about the possible risks if these drugs are used for this group of patients. Thus, from the knowledge of the interactions, it is possible to minimize or avoid potentially harmful effects, such as hyperkalemia, hypokalemia, hepatoxicity, peripheral neuropathy, sodium and liquid retention, and changes in blood glucose.

**Keywords:** SARS-CoV-2, antihypertensives, hypoglycemic agents.

**Introdução**

O agente causador da pandemia de Covid-19 é o Sars-CoV-2, um vírus da família *Coronaviridae*, que causam várias doenças nos animais e no homem, principalmente no trato respiratório, apresenta um espectro clínico variando de infecções assintomáticas a quadros graves (1). Evidências excluem a hipótese de que o Sars-CoV-2 tenha sido de origem laboratorial, pois sabe-se que o vírus foi transmitido de morcegos para civertas e destes para o homem, mas trata-se de uma hipótese ainda não confirmada. Em dezembro de 2019, iniciou se o grande surto na cidade de Wuhan, na China com cerda de 50 pessoas na cidade infectadas. Grande maioria desses pacientes tinham sido expostos no mercado de Huanan, no qual comercializam frutos do mar e animais silvestres, mas alguns pacientes não tiveram relação epidemiológica com o mercado, surgindo possibilidades de outras fontes de infecção envolvidas (2). Hoje todos os países contêm casos de infeção pelo vírus Sars-CoV-2, tanto nas regiões africanas, europeias, americanas, asiáticas, mediterrâneo e pacífico ocidental (3).

Estudo recente realizado na China e publicado no *European Heart Journal* relacionam a alta mortalidade de pacientes hipertensos crônicos infectados pelo COVID-19. Neste estudo observacional, foi verificado que a relação entre a hipertensão e a infecção viral pode estar concomitantemente relacionada sobre o mecanismo fisiopatológico de incorporação celular do vírus no hospedeiro pela enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2). Estudos *in vitro* feitos em animais verificaram que a utilização de fármacos anti-hipertensivos como inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e bloqueadores de receptores de angiotensina (BRA) sugerem que estes poderiam aumentar a susceptibilidade de contágio e propagação viral. Sendo assim, concluiu-se que estes poderiam aumentar a mortalidade de pacientes hipertensos infectados (4).

Assim como a hipertensão, pacientes diabéticos crônicos infectados também estão no grupo de risco o que pode aumentar a mortalidade dos infectados, uma vez que pode haver uma relação bidirecional entre diabetes e covid-19, pois o Sars-CoV-2 se liga a receptores da ECA-2, que são expressos em vários órgãos e tecidos metabólicos incluindo as células B-pancreáticas, tecido adiposo, intestino delgado, fígado e rins. Dessa forma, e possível relacionar as múltiplas alterações do metabolismo da glicose que podem afetar diretamente a fisiopatologia do diabetes preexistentes e/ou levar novos mecanismos da doença. Em estudos feitos, verificou que pacientes diabéticos infectados pelo vírus, apresentou cetoacidose diabética (CAD) e síndrome hiperosmolar (5).

Atualmente há vacinas que foram adotadas pelo SUS, na qual todas passaram por etapas necessárias a criação de um novo imunizante, cumprindo critérios científicos rigorosos adotados pela Vigilância Sanitária (ANVISA). As vacinas que estão disponíveis no Programa Nacional de Imunizações (PNI), são: Astrazeneca-Oxford – Fiocruz, contando com duas doses com intervalo de 12 semanas entre as aplicações; Coronavac – Butantan, com intervalo de 2 a 4 semanas entre as duas doses; Pfizer – BioNTech, com intervalo de 12 semanas entre as duas aplicações. (1)

A maioria das pessoas infectadas passam por atendimentos e recebem cuidados de saúde para aliviar os sintomas. Pessoas em situações mais graves são hospitalizadas e se recuperam com os cuidados de suporte médico. Diante a isso, um dos meios mais eficazes de se prevenir é limpar com frequências as mãos, manter uma distância de no mínimo um metro e meio de uma pessoa para outra, quando tossir ou espirrar utilizar um lenço ou um papel descartável cobrindo nariz e boca, caso não tenha utilizar a parte interna do cotovelo para cobrir o rosto, flexionando o braço (3).

Diabetes e Hipertensão tem sido algumas das doenças que mais acometem a população Brasileira. Diabetes é uma doença crônica não transmissível, hereditária, causada pela má absorção ou pela insuficiência de insulina, no qual é o hormônio que quebra as moléculas de glicose no sangue transformando a em energia para manutenção das células do nosso organismo. Cerca de 90% dos pacientes diabéticos no Brasil têm Diabetes Mellitus tipo 2 (não produz insulina) e o restante Diabetes Mellitus tipo 1 (resistência à insulina). Os pacientes que apresentam diabetes do Tipo 1 precisam de injeções diárias de insulina para manterem a glicose no sangue em valores considerados normais, alguns médicos solicitam que o paciente inclua, também, hipoglicemiantes orais em seu tratamento, de acordo com a necessidade de cada caso. Já para os pacientes que apresentam diabetes Tipo 2, o tratamento consiste em identificar o grau de necessidade de cada pessoa e indicar o medicamento mais adequado, como: Inibidores da alfa-glicosidase (impedem a digestão e absorção de carboidratos no intestino); Sulfonilureias (estimulam a produção pancreática de insulina pelas células); Glinidas (agem também estimulando a produção de insulina pelo pâncreas).(6)

Hipertensão arterial ou pressão alta, é uma doença crônica caracterizada pelos níveis elevados da pressão sanguínea nas artérias. Acontece quando os valores de pressões máximas e mínimas são iguais ou superiores aos 140/90 mmHg. A pressão alta é um dos principais fatores de risco para a ocorrência de acidente vascular cerebral, enfarte, aneurisma arterial e insuficiência renal e cardíaca. A hipertensão, também definida como pressão alta não tem cura, mas tem tratamento podendo ser assim controlada, através de medicamentos que são ofertados gratuitamente nas Unidades Básicas de Saúde ou pela Farmácia popular. Sendo medicamentos que atual sobre o sistema cardiovascular e renal (anti-hipertensivos), dentre os diuréticos (hidroclorotiazida), bloqueadores adrenérgicos (atenolol), bloqueadores dos canais de cálcio (anlodipino), vasodilatadores diretos (cloridrato de hidralazina) e inibidores da enzima conversora da angiotensina (captopril), entre outros medicamentos destas mesmas classes. (7)

Ainda não foram encontrados medicamentos e vacina eficazes para o tratamento do vírus, o mundo ainda passa por uma corrida para encontrar a cura e tratamento, mas enquanto ainda não se chega a um fármaco cientificamente testado e eficaz, estão sendo usados medicamentos já conhecidos no mercado farmacêutico, como antibióticos, antiparasitários, antimaláricos, anticoagulantes, vitamínicos, antiviral e glicocorticóides (azitromicina, invermectina, hidroxidocloroquina, heparina, vitamina C, remdesivir e dextametasona, na mesma ordem). E devido à alta veiculação de notícias falsas (*fake news*) na internet corroborando para disseminação da automedicação e o uso incorreto destes medicamentos, tendo em vista também a alta morbidade e mortalidade em pacientes hipertensos e diabéticos crônicos, este trabalho visa realizar um levantamento sobre as interações medicamentosas dos fármacos utilizados, bem como orientar e salientar o risco que estes podem causar com o uso indiscriminado.

**Métodos**

Foi realizado um estudo transversal a partir da coleta de informações utilizando o módulo *Interctions Checker* da plataforma Drugs.com para pesquisar as interações medicamentosas associadas à combinação de fármacos empregadas no tratamento da COVID-19 com os anti-hipertensivos e hipoglicemiantes. Inicialmente, foi feito um levantamento do dos medicamentos, disponibilizados pelo SUS, utilizados no Brasil para tratamento da hipertensão e diabetes. Em seguida, foi levantado os fármacos utilizados no tratamento de suporte da COVID-19 e que fizeram parte da amostra da pesquisa. Do ponto de vista qualitativo, as interações potenciais foram agrupadas por classes farmacológicas, sendo providenciadas descrições em três níveis a respeito dos prováveis mecanismos (1), efeitos esperados (2) e condutas clínicas que devem ser adotadas caso a combinação seja utilizada (3).

**Resultados e discussão**

Na tabela 1 estão listadas as interações medicamentosas entre os fármacos utilizados para o tratamento da covid-19 e os anti-hipertensivos e hipoglicemiantes. As interações foram baseadas entre a farmacoterapia utilizada no Brasil para tratamento da COVID-19 e os medicamentos listados nas diretrizes brasileiras para uso em pacientes com hipertensão e diabetes.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Hipoglicemiantes****e Anti-Hipertensivos** | **Fármacos Contra COVID-19** | **Efeito Da Interação** | **Mecanismo Da Interação** | **Conduta Clínica** |
| Diuréticos poupadores de potássioInibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA)Bloqueadores de receptores de angiotensina II (BRA) | Heparina | Hipercalemia | Heparina, inibidores da ECA e BRA e poupadores de potássio aumentam os níveis séricos de potássio | Monitoramento regular dos níveis de potássio da função renal. |
| Metoprolol | Hidroxidocloroquina e cloroquina | Aumento dos níveis séricos de metoprolol | Inibição do metabolismo hepático do CP450 2D6 pela cloroquina/hidroxicloroquina | Intensificação dos efeitos adversos do metoprolol |
| Alfametildopa | Remdesivir | Hepatotoxicidade | Elevações transitórias nos níveis de transaminases hepáticas | Testes devem ser realizados para monitorar a função hepática |
| Nadolol | Azitromicina | As implicações clínicas desta interação não são conhecidas. | Os macrolídeos podem alterar a microbiota intestinal e aumentar a eliiminação biliar do nadolol. | Nenhuma precaução especial é necessária. |
| Hidralazina | CloroquinaHidroxidocloroquina | Neuropatia periférica | O uso concomitante pode gerar neurotoxicidade | Os pacientes devem ser monitorados quanto a sintomas de neuropatia, como queimação, formigamento, dor ou dormência. |
| Mibefradil | Invermectina | Elevação das concentrações plasmáticas da ivermectina.de medicamentos que são substratos do CYP450 2D6 e / ou 3A4 | O mecanismo é a diminuição da depuração devido à inibição CYP450 2D6 e / ou 3A4 pelo mibefradil. | Ajustes posológicos, bem como monitoramento clínico e laboratorial |
| FurosemidaButenamidaHidroclorotiazida | Dexametasona | Hipocalemia | Os corticosteroides podem produzir hipocalemia e outros distúrbios eletrolíticos por meio de efeitos mineralocorticoides | Monitoramento dos níveis plasmáticos de potássio e atenção aos sinais de hipocalemia. |
| Anti-hipertensivos | Dexametasona | retenção de sódio e líquidos induzidas pelo corticosteroide. | Retenção de líquidos e sódio | observar o desenvolvimento de edema e insuficiência cardíaca congestiva |
| Hipoglicemiantes | Dexametasona | Hiperglicemia. | A Dexametasona pode causar hiperglicemia, intolerância a glicose.  | Monitoramento da glicemia e ajuste das doses dos hipoglicemiante, caso necessário. |
| Pioglitazona | Dexametasona | A segurança e a eficácia dos hipoglicemiantes e da dexametasona podem sofrer alteração. | Pioglitazona é um substrato da CYP450 3A4, ocorrendo possibilidade de interação com agentes que ao mesmo tempo induzem e são metabolizados pela mesma isoenzima, como a dexametasona. | Monitoração glicêmico e dos efeitos adversos da dexametasona e dos hipoglicemiantes. |
| GlipizidaGlimepiridaRepaglinidaNateglinida | HidroxicloroquinaCloroquina | Hipoglicemia | Cloroquina e hidroxicloroquina estimulam a secreção da insulina. | Monitoramento glicêmico e ajuste a dose do hipoglicemiante, caso necessário. |

**Tabela 1 – Interações medicamentosas entre os fármacos utilizados no tratamento da COVID-19 no Brasil e fármacos disponíveis para o tratamento da diabetes e hipertensão**

**INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

**Interação medicamentosa entre Anti-hipertensivos e Heparina**

Os IECAs, os BRAs e os diuréticos poupadores de potássio são fármacos anti-hipertensivos e o uso concomitante com a Heparina pode aumentar os níveis séricos de potássio, predispondo o paciente a hipercalemia (Tabela 1).

A hipercalemia ocorre quando a taxa de filtração glomerular, o fluxo tubular renal, a distribuição distal de sódio ou a expressão do transportador de íons sensível à aldosterona nos néfrons distais são reduzidos e a excreção renal de potássio é restrita. Portanto, os principais fatores de risco para hipercalemia são insuficiência renal, diabetes, doença adrenal e o uso de inibidores da enzima de conversão da angiotensina, bloqueadores do receptor da angiotensina ou diuréticos poupadores de potássio. A hipercalemia está associada a um risco aumentado de morte e de indução de arritmias cardíacas. (8-9-10)

O potássio é o cátion mais abundante no corpo humano e sua concentração sérica é regulada entre 3,5 a 5,0 mEq/L, sendo que 98% encontra-se no meio intracelular e 2% no meio extracelular. A hipercalemia é é um distúrbio hidroeletrolítico que ocorre quando o nível de potássio no sangue está acima de 5,5 mEq/L, de acordo com *European Resuscitation Council,* sendo que o intervalo normal é entre 3,5 e 5,5 mEq/L (11-12) A ocorrência de hipercalemia possui uma relação importante com a função renal e há uma interligação proporcional entre o declínio da função renal e ocorrência de hipercalemia. (12)

 Em relação aos fármacos hipercalemiantes que podem interagir com a heparina, o principal mecanismo de ação dos IECAs está relacionado ao controle da pressão arterial é a redução dos níveis séricos de angiotensina II, assim atuam removendo a vasoconstrição direta que este vasoconstritor ocasiona. Os BRAs antagonizam a ação da angiotensina II por meio do bloqueio específico dos receptores AT1, responsáveis pelas ações vasoconstritoras, proliferativas e estimuladoras da liberação de aldosterona, próprias da angiotensina II. Os Poupadores de Potássio atuam na inibição do potencial transepitelial ao nível da porção cortical do tubo coletor. O triantereno e a amilorida inibem a secreção de potássio, enquanto a espironolactona antagoniza a aldosterona. (13-14-15)

A heparina pertence ao grupo dos antigoagulantes e é classificada em Heparina não fracionada (HNF), que possui como principal mecanismo de ação a ligação com a anti-trombina III, modificando sua estrutura e aumentando a afinidade pela trombina (IIa), e a Heparina de baixo peso molecular (HBPM) que possui ação definida pela inativação do fator Xa. A principal diferença entre HNF e HBPM é a inibição seletiva que as HBPM realizam sobre o fator-Xa e sua afinidade menor pela trombina, devido principalmente ao tamanho reduzido de sua molécula, que não permite a ligação isocronicamente da AT e da trombina. (16)

Os efeitos adversos mais conhecidos da heparina constituem em sangramento e trombocitopenia. Entretanto, mesmo que menos conhecidos, a heparina pode ainda causar interferência na aldosterona e no metabolismo de eletrólitos, uma vez que pode atuar suprimindo a secreção de aldosterona, contribuindo para a elevação dos níveis séricos de potássio. (17) Nesse sentido, a associação entre anti-hipertensivos capazes de aumentar os níveis séricos de potássio e a heparina pode ser fundamental na indução de hipercalemia em alguns pacientes por sinergia de atuação. Dessa forma, quando tal associação for inevitável, os níveis de potássio devem ser cuidadosamente monitorados.

**Interação medicamentosa do Metoprolol com Hidroxidocloroquina/Cloroquina**

Uma das interações possíveis envolvendo o emprego concomitante de anti-hipertensivos com a cloroquina ou hidroxicloroquina acontece com o metoprolol. Neste caso, devido a inibição do metabolismo do metoprolol causada por cloroquina/hidroxicloroquina, é esperado que os níveis séricos do anti-hipertensivo aumentem, predispondo o paciente às manifestações de efeitos adversos típicos do metoprolol (Tabela 1).

O Metoprolol é um medicamento anti-hipertensivo da classe dos bloqueadores β-adrenérgicos seletivos. Seu mecanismo de ação está relacionado com a diminuição inicial do débito cardíaco, pois é um fármaco cardiosseletivo, com função antiarrítmica, ou seja, atua na conclusão do impulso elétrico no coração. (18-19)

A hidroxicloroquina é utilizada como agente antimalárico e pertence à família dos compostos 4-aminoquinolina com ação esquizonticida e gametocida, sendo também utilizada como antirreumático de ação lenta. Possui diversas ações farmacológicas, como interação com grupos sulfidrila, interferência com a atividade enzimática (incluindo fosfolipase, NADH-citocromo C redutase, colinesterase, proteases e hidrolases), ligação ao DNA, estabilização das membranas lisossômicas, inibição da formação de prostaglandinas, quimiotaxia das células polimorfonucleares e fagocitose, possível interferência com a produção de interleucina 1 dos monócitos, e inibição da liberação de superoxidase dos neutrófilos. Sua capacidade de concentração nas vesículas ácidas intracelulares e o consequente aumento do pH dessas vesículas poderiam explicar tanto o efeito antimalárico como a ação antirreumática. (20)

Além de possuir efeito antiparasitário, a cloroquina possui ação antipirética e anti-inflamatória. Se liga moderadamente (60%) às proteínas plasmáticas e sofre biotransformação considerável através do sistema hepático do citocromo P450 em metabólitos ativos, a desetilcloroquina e a bidesetilcloroquina e possui mecanismo de ação semelhante à Hidroxidocloroquina. (21)

Ambos os fármacos (hidroxidocloroquina e cloroquina) estão sendo usados no tratamento da COVID-19. Estudos *in vitro* mostraram que a Cloroquina bloqueia a infecção pelo vírus aumentando o pH endossômico necessário para a fusão vírus/célula e interrompe a atividade do SARS-CoV2. Entretanto, estudos clínicos não revelaram benefícios contra a COVID-19. (35) Estes fármacos costumam ser tóxicos para os miócitos cardíacos. (22)

Devido aos efeitos da cloroquina e da hidroxidocloroquina na inibição do CYP2D6, os beta-bloqueadores como o metoprolol, que é metabolizado via CYP2D6, podem sofrer aumento da concentração plasmática, o que requer monitoramento cuidadoso das alterações da frequência cardíaca e da pressão arterial. (22)

Bewabi e colaboradores (2019) relatam a ocorrência de uma interação medicamentosa entre Metoprolol e Terbinafina, a qual também mostra capacidade inibitória sobre o citocromo P450 2D6, assim como já observado para cloroquina e a hidroxicloroquina, em que um homem caucasiano de 63 anos apresentou bradicardia sinusal após receber a administração de metoprolol (200mg/dia) para tratamento de doença arterial coronariana e terbinafina oral de (250mg/dia) para onicomicose. Consequentemente, a terbinafina diminuiu a depuração do metoprolol, causando acúmulo do beta-bloqueador, o que explica a instalação da bradicardia sinusal. (23)

**Interação medicamentosa entre Alfa Metildopa e Remdesivir**

O uso concomitante do Remdesivir com a alfa-metildopa deve ser evitado, uma vez que há risco de desenvolvimento de hepatoxidade. Caso seja fundamental o emprego da associação, testes de função hepática devem ser realizados e monitorados frequentemente (Tabela 1).

Alfa-metildopa é um pró-fármaco anti-hipertensivo muito utilizado para o tratamento de hipertensão na gestação, sendo um agonista alfa-adrenérgico seletivo para o receptor alfa-2. (24) A metildopa é um inibidor da descarboxilase de aminoácidos aromáticos em animais e seres humanos. O efeito anti-hipertensivo da metildopa deve-se provavelmente à sua transformação em alfametilnoradrenalina, que reduz a pressão arterial por estimulação dos receptores inibitórios alfa-adrenérgicos centrais, falsa neurotransmissão e/ou redução da atividade da renina plasmática. (55)

O Remdesivir é um pró-fármaco de ação antiviral de amplo espectro com atividade potente *in vitro* contra diversos vírus de RNA, como SARS-CoV, ebola e MERS-CoV. Sendo metabolizado em nucleosídeo trifosfato ativo (NTP) pelo hospedeiro. Como um análogo de nucleosídeo, o mesmo atua inibindo o RNA polimerase dependente de RNA (RdRp), interromependo a replicação do genoma viral. (26)

O Remdesiver vem sendo estudado e apresentado como um dos principais fármacos para o tratamento da infecção causada pelo Coronavírus SARS-CoV-2, agente etiológico do COVID-19. A atividade *in vitro* do fármaco é potente contra vários tipos de Coronavírus, incluindo o SARS-CoV-2. Em casos de infecção pulmonar, preveniu a hemorragia pulmonar e reduziu os agentes virais do pulmão mais do que outros fármacos com os quais foi comparado. Sendo um composto altamente promissor para o tratamento do Covid-19. (26)

**Interação medicamentosa entre Nadolol e Azitromicina**

A relevância clínica da interação medicamentosa entre a Azitromicina e o Nadolol não é totalmente conhecida, apesar de que alguns antibióticos macrolídeos podem alterar a microbiota gastrointestinal e, consequentemente, a eliminação biliar do nadolol pode ser aumentada (Tabela 1).

A azitromicina é um antibiótico macrolídeo de amplo espectro com propriedades anti-inflamatórias. Os macrolídeos podem ter efeitos bactericidas ou bacteriostáticos, que podem depender de alguns fatores, como de concentrações plasmáticas e teciduais, tamanho do inóculo e micro-organismos infectantes. Estudos *in vitro* demonstraram que esse antibiótico é eficaz contra alguns vírus, incluindo zika, rinovírus e SARS-CoV-2. Também possui efeito imunomodulador e pode reduzir exacerbações em doenças crônicas das vias aéreas. (27-28)

Furtado e colaboradores (2020) divulgaram os primeiros resultados do estudo COALITION II, um ensaio clínico randomizado, aberto, que comparava o uso de azitromicina, com o atendimento padrão em pacientes graves com Covid-19. Os investigadores não encontraram nenhum benefício no uso da azitromicina em resultados clínicos, nem na diminuição da taxa de mortalidade quando comparado aos cuidados padrão. Além disso, não houve evidência de um aumento nas reações adversas com a adição de azitromicina. Vale ressaltar que a intervenção com azitromicina no COALITION II foi administrada junto com hidroxicloroquina, que era o padrão de atendimento no Brasil na época do estudo. Dados os resultados dos ensaios de avaliação da hidroxicloroquina na Covid-19, é improvável que a hidroxicloroquina tenha qualquer efeito na progressão da doença, mas seu uso pode enviesar as estimativas em direção ao valor nulo em comparação com o tratamento com azitromicina isolada. (28-29)

O Nadolol é um anti-hipertensivo do grupo dos betabloqueadores adrenérgicos, pois realiza o bloqueio dos receptores beta-adrenérgicos. É classificado como não seletivo, pois bloqueia tanto os receptores adrenérgicos β1, encontrados principalmente no miocárdio, quanto os β2, encontrados no músculo liso, nos pulmões, nos vasos sanguíneos e em outros órgãos. nadolol é eliminado pela urina e requer ajuste da dose em pacientes com insuficiência renal. (30)

Apesar da relevância clínica da interação medicamentosa entre nadolol e azitromicina não ser totalmente esclarecida, visto que a eliminação do nadolol não ocorre majoritariamente pelas fezes, é de suma importância o acompanhamento medicamentoso de pacientes hipertensos, pois o objetivo primordial do tratamento da hipertensão arterial é a redução da morbidade e da mortalidade cardiovasculares, sendo assim, é importante que a pressão arterial de usuários de nadolol deve ser monitorada de perto após a introdução da azitromicina. Dessa forma, a continuidade da eficácia do tratamento anti-hipertensivo pode ser avaliada com maior rigor caso o paciente faça uso contínuo de Nadolol e estiver em tratamento com a azitromicina. (30)

**Interação medicamentosa da hidralazina com cloroquina/hidroxicloroquina**

A interação medicamentosa do uso conjunto de Hidralazina com Cloroquina ou hidroxidocloroquina pode culminar em neuropatia periférica (Tabela 1).

A Hidralazina é um vasodilatador de ação direta e é utilizado como anti-hipertensivo. Possui ação direta sobre a musculatura lisa dos vasos de resistência, produzindo vasodilatação, queda da resistência periférica e redução da pressão arterial. Como consequência da vasodilatação direta ocorre liberação de catecolaminas, de renina e taquicardia reflexa. É geralmente utilizada como fármaco de segunda ou terceira escolha associada a diurético ou β-bloqueador no tratamento da hipertensão. (47)

Como mencionado anteriormente, cloroquina e hidroxicloroquina são agentes antimaláricos também empregados no tratamento de doenças reumáticas e estes estão sendo utilizados para o tratamento do COVID-19. (20-21)

Segundo a Associação de Enfermagem Oncológica Portuguesa, neuropatia periférica está relacionada a perturbações que acometem as células do sistema nervoso periférico. (48) A neuropatia periférica induzida por Hidralizina acontece pela deficiência de piridoxina (vitamina B6), isso ocorre devido o anti-hipertensivo ser capaz de reduzir os níveis de piridoxina. Vale ressaltar que a vitamina B6 desempenha papel essencial na síntese de neurotransmissores como a noradrenalina, dopamina, serotonina e histamina e participa também de reações de degradação de aminoácidos, no qual obtém em seu produto final a acetil-coenzima A. (51-52)

Wasay e colaboradores (1998) cita os efeitos adversos do uso da cloroquina e agentes antimaláricos, que podem acarretar neuropatia e miopatia. Becerra e colaboradores (2003) também publicaram relatos de caso de dois pacientes que foram acometidos por neuropatia associada ao uso da cloroquina. Segundo os autores, a cloroquina, do ponto de vista neurotóxico, pode afetar o nervo periférico, o músculo, a junção neuromuscular e o SNC (Sistema Nervoso Central). (53-54)

Os fármacos por si só já são indutores da neuropatia periférica e seu uso concomitante só aumenta a risco de interação medicamentosa e as chances desta patologia acometer o paciente que possa fazer o uso conjunto de hidralazina com cloroquina ou hidroxicloroquina.

**Interação medicamentosa entre Midefradil e Ivermectina**

O uso concomitante do midefradil com a ivermectina pode gerar um aumento nas concentrações plasmáticas da ivermectina (Tabela 1). O Midefradil é um fármaco da classe dos bloqueadores dos canais de cálcio, que inibem o influxo de íons de cálcio nos canais de cálcio T (baixa voltagem) e L (alta voltagem) do músculo liso vascular e cardíaco, com seletividade para os canais de cálcio T. No músculo liso vascular ocorre a vasodilatação, a qual causa redução na resistência periférica e, consequentemente, da pressão arterial. Observa-se também um ligeiro aumento no débito cardíaco durante o uso contínuo. Além disso, retarda a condução do nódulo sinusal e atrioventricular (AV), reduzindo a frequência cardíaca e um ligeiro aumento no intervalo PR. (31)

As duas vias metabólicas do mibefradil envolvem a hidrólise catalisada por esterase da cadeia lateral do éster (produzindo um metabólito do álcool) e a oxidação catalisada pelo citocromo P450 3A4 (que se torna menos importante durante a dosagem crônica). (31)

A ivermectina apresenta depuração lenta no organismo, amplo volume de distribuição, principalmente através de proteínas plasmáticas, com porcentagem de ligação de 93%, e metabolização majoritariamente hepática, por meio do CYP3A4. (32)

Rendic (2021) descreve que a Ivermectina pode ser considerada um inibidor fraco de algumas isoformas de CPY450, incluindo 2C9, 2C19, 2D6 e 3A4, além de ser majoritariamente metabolizada por CYP3A4. Dessa forma, o emprego concomitante de ivermectina com outros fármacos que são substratos das enzimas hepáticas do sistema CYP450, como o midefradil, pode predispor o paciente a interações medicamentosas e, consequentemente, a efeitos adversos. (33)

Medicamentos com atividade sobre a mesma família de enzimas do citocromo P450 (CYP450), quando administrados concomitantemente, podem interagir entre si e afetar o clearance sistêmico de um dos fármacos, resultando em redução da efetividade ou aumento da toxicidade do medicamento afetado. (34)

Desta forma, é necessário cuidado quando o mibefradil é usado concomitantemente com medicamentos que sofrem metabolismo pelo CYP450 2D6 e / ou 3A4, particularmente aqueles com uma faixa terapêutica estreita. Deve ser realizado monitoramento clínico e laboratorial.

**Interação medicamentosa de hidroclorotiazida, bumetanida e furosemida com dexametasona**

A hidrocloritizadia, a bumetanida e a furosemida são fármacos utilizados no tratamento da hipertensão e seu uso concomitante com a dexametasona, pode resultar em risco aumentado de hipocalemia. A dexametasona é um corticosteroide e seu uso simultâneo com espoliadores de potássio pode acarretar hipocalemia e outros distúrbios eletrolíticos por meio da sua ação mineralocorticoides (Tabela 1).

A hipocalemia está presente quando a concentração sérica de potássio é inferior a 3,5 mEq/L. É um distúrbio eletrolítico comum, causado ​​por alterações na ingestão de potássio, excreção alterada ou alterações transcelulares. O uso de diuréticos espoliadores de potássio e perdas gastrointestinais também são causas comuns de hipocalemia. (36)

Os diuréticos, especialmente os tiazídicos e os diuréticos de alça, são fármacos muito utilizados em pacientes com DRC (doença renal crônica) para controle da pressão arterial e estado edemático, agindo em diferentes porções dos túbulos renais para aumento do volume urinário. Os diuréticos de alça, como a furosemida, agem na porção espessa da alça de Henle, inibindo o contrasportador sódio-potássio-cloro (NKCC) localizado na membrana apical, reduzindo a reabsorção tubular de Na (sódio) e Cl (cloro). (37)

Os diuréticos tiazídicos, como a hidroclorotiazida, agem no túbulo contorcido distal, e se liga ao cotransportador sódio-cloro (NCC), inibindo também a reabsorção de sódio e cloro. Ao inibir o transporte de sódio, aumentando a excreção, os diuréticos aumentam consequentemente a eliminação de água e o volume urinário. (37)

A dexametasona pertence ao grupo dos glicocorticóides, que são hormônios esteróides, sintetizados no córtex da glândula adrenal, que afetam o metabolismo dos carboidratos e reduzem a resposta inflamatória.(49) O mecanismo fundamental dos GC (glicocorticóides) que promove a transativação ou a transrepressão gênica inicia-se com a molécula cruzando a membrana citoplasmática da célula-alvo por difusão passiva. Uma vez no citoplasma, os GC ligam-se a receptores protéicos específicos – os receptores de GC (RGC) e são transportados em conjunto para o núcleo celular. (38)

Em estudo realizado pelo grupo RECOVERY (THE RECOVERY COLABORATIVE GROUP, 2021) em pacientes com COVID-19, que comparou os efeitos da farmacoterapia com doses baixas de dexametasona em 2.104 pacientes com 4.321 que na ocasião receberam os cuidados habituais. Baseado nesses resultados, observou-se com a o emprego da dexametasona que uma morte seria prevenida a cada oito doentes com COVID-19 grave sob ventilação mecânica ou a cada 25 pacientes com necessidade de oxigenioterapia. Assim, a dexametasona consiste no primeiro fármaco que apresentou efeito benéfico à sobrevida de pacientes com COVID-19 que necessitam de suporte complementar de oxigênio. (39)

Apesar dos benefícios da dexametasona na COVID-19, o uso conjunto do GC com fármacos diuréticos espoliadores de potássio, rotineiramente empregados no tratamento de comorbidades associadas com o agravamento da COVID-19, como a hipertensão arterial, aumenta o risco de desenvolvimento de hipocalemia. Dessa forma, é importante o acompanhamento clínico e a revisão da terapia medicamentosa quando necessário.

**Interação medicamentosa entre Anti-Hipertensivos e Dexametasona**

A dexametasona pode ser capaz de antagonizar os efeitos hipotensores de agentes anti-hipertensivos (Tabela 1), induzindo a retenção de sódio e líquidos. O sistema renina-angiotensina (SRA) é um importante regulador da pressão arterial (PA) e sua maior atividade pode ser um dos possíveis mecanismos responsáveis pelo aumento da pressão arterial induzida pela dexametasona.(40)

O sistema SRA é responsável por regular a volemia e a osmolaridade plasmática sendo um dos sistemas mais importantes no controle hidroeletrolítico e da PA.A utilização da dexametasona causa retenção de líquidos corporais pela atividade mineralocorticoide, gerando, consecutivamente, o aumento da pressão arterial. (50)

Os efeitos adversos de uma mesma dose de corticosteróide são diferentes entre os indivíduos de uma população; os motivos para essa heterogeneidade são, provavelmente, decorrentes de diferenças em sua ligação específica com receptores celulares e/ou em sua farmacocinética, a qual pode ser influenciada por fatores como genética, idade, sexo e doenças. Além disso, o uso concomitante de outras drogas pode interferir nos níveis séricos de corticosteroides. (41)

Desta forma, ao ser utilizado anti-hipertensivos em conjunto com a dexametasona, é de suma importância acompanhar os níveis de eletrólitos e o peso corporal, estes devem ser monitorados regularmente e ser observados para o evitar desenvolvimento de edema e insuficiência cardíaca congestiva.

**Interação medicamentosa entre Hipoglicemiantes e Dexametasona**

O uso concomitante de alguns hipoglicemiantes com a dexametasona pode reduzir a eficácia dos hipoglicemiantes, uma vez que a dexametasona está associada ao desenvolvimento de hiperglicemia, intolerância a glicose, diabetes mellitus recente e/ou exacerbação de diabetes preexistente (Tabela 1).

Almeida (2017) relatou que em estudos realizados com pacientes diabéticos com emprego da dexametasona em perioperatórias, permitiu verificar que os pacientes com diabetes sofreram alterações glicêmicas, apresentando um aumento glicêmico com o tempo de sua administração, em relação àqueles que não utilizaram esse glicocorticoide. (42)

A dexametasona é um glicocorticoide sintético muito utilizado na clínica, porém o uso crônico desse fármaco traz alguns efeitos adversos, incluindo hiperglicemia, resistência à insulina e hiperinsulinemia. Tais respostas são dadas normalmente por um reajuste metabólico que aumenta a oferta de glicose na corrente sanguínea, reduzindo assim a captação de glicose nos músculos, fígado e adipócitos e aumentando a glicogenólise e a gliconeogênese. (43)

Vinodraj K. e colaboradores (2015), em um estudo feito com ratos saudáveis com ênfase na comparação da eficácia de liraglutida com pioglitazona na esteatose hepática induzida por dexametasona, concluiram que a pioglitazona foi eficaz na redução da dislipidemia, esteatose hepática e hiperglicemia em jejum e que a dexametasona quando usada em altas doses pode levar ao desenvolvimento da resistência à insulina, surgindo várias complicações.(44)

Apesar da dexametasona apresentar efeitos positivos em vários tratamentos, existe o risco reduzir a eficácia dos medicamentos hipoglicemiantes, o que justifica o monitoramento clínico do controle glicêmico após o início ou interrupção do uso dos medicamentos e o possível ajuste de dose dos hipoglicemiantes para evitar riscos à saúde do paciente.

**Interação medicamentosa entre hipoglicemiantes e Hidrocloroquina/Cloroquina**

O uso conjunto de alguns hipoglicemiantes com a cloroquina e/ou hidroxicloroquina pode resultar em hipoglicemia (tabela 1).

Os agentes antidiabéticos orais são fármacos que têm a finalidade de baixar a glicemia e mantê-la normal (jejum < 100 mg/dl e pós-prandial < 140 mg/ dl).10,11 De acordo com o mecanismo de ação principal, os antidiabéticos orais podem ser separados em: aqueles que incrementam a secreção pancreática de insulina (sulfonilureias e glinidas); os que reduzem a velocidade de absorção de glicídios (inibidores das alfaglicosidases); os que diminuem a produção hepática de glicose (biguanidas); os incretinomiméticos; e/ou os que aumentam a utilização periférica de glicose (glitazonas). (45)

A hidroxicloroquina é um fármaco utilizado para tratamento de malária, bem como de doenças reumáticas, como a artrite reumatoide e lúpus eritematoso sistêmico, por sua atividade imunomoduladora. Este fármaco é facilmente absorvido no trato gastrointestinal e se distribui amplamente nos tecidos, como no fígado, tecido adiposo e músculo.

Sheikhbahaie e colaboradores (2014), publicaram um estudo randomizado, duplo-cego e controlado, com 39 pacientes com intolerância à glicose. Estes pacientes, em janeiro de 2013, foram designados aleatoriamente para receber hidroxicloroquina ou placebo por 12 semanas. Ambos os grupos experimentaram aumento da insulinemia, mas esta mudança foi consideravelmente maior nos grupos que receberam hidroxicloroquina. O grupo que recebeu hidroxicloroquina apresentou redução da glicemia em 60 minutos após a intervenção, enquanto o grupo de placebo experimentou aumento da glicemia. No fim do estudo, concluíram que o uso de hidroxicloroquina pode aumentar o nível sérico de insulina em pacientes intolerantes à glicose. (46)

Assim, é de suma importância o monitoramento cuidadoso da glicemia em pacientes que fazerm a co-administração de cloroquina ou hidroxicloroquina com secretagogos de insulina, especialmente pacientes com idade avançada e/ou com insuficiência renal. Dessa forma, o emprego abusivo da de tais fármacos nas fases iniciais da COVID-19, tese empregada pelos defensores do kit COVID, pode gerar riscos para indivíduos usuários de hipogliceiantes, predispondo os pacientes a episódios de hipoglicemia.

**Conclusão**

Este estudo identificou que as interações medicamentosas são de grande importância clínica para identificar pacientes hipertensos ou diabéticos que podem apresentar risco aumentado para a ocorrência de efeitos adversos quando submetidos ao emprego de fármacos utilizados no tratamento de suporte e/ou experimental contra a COVID-19, incluindo sintomas de hipercalemia, hepatoxicidade, neuropatia periférica, hipocalemia, retenção de sódio e líquido e hipoglicemia. Assim, o risco potencial de efeitos adversos decorrentes de interações medicamentosas deve ser avaliado pela equipe clínica antes, durante e após o emprego de fármacos contra a COVID-19.

**Agradecimentos**

 É com muita satisfação que concluímos com sucesso este trabalho. Somos imensamente gratas a cada professor que nos acompanhou durante o percurso da graduação, em especial ao nosso orientador, que nos deu suporte, nos ajudou, além de acalentar nossos corações ansiosos. Corações estes gratos a Deus que em meio à pandemia, nos trouxe saúde, paz e conforto em todas as tribulações. Agradecemos também a cada familiar, amigos e pessoas queridas que nos apoiaram, nos incentivaram e foram essenciais para que conseguíssemos alcançar nossos objetivos. Nossos corações são gratos a cada um que caminhou, incentivou, foi ombro amigo, alicerce e âncora em todos esses momentos.

**Referências:**

1. Ministério da Saúde. Folha Informativa - Coronavírus (Covid-19). Acesso em 03 de agosto de 2020. Disponível em: <https://coronavirus.saude.gov.br/> Acessado em:
2. GRUBER. A. Covid-19: o que se sabe sobre a origem da doença. 14/04/2020. Jornal das USP. [acesso em 03 de agosto de 2020]. Disponível em: <https://jornal.usp.br/artigos/covid2-o-que-se-sabe-sobre-a-origem-da-doenca/>
3. Folha informativa da covid-19 – Escritório da OPAS e OMS no Brasil. [acesso em 03 de agosto de 2020]. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/covid19>
4. GAO. C et al., Association of hypertension and antihypertensive treatment with Covid-19 mortality: a retrospective observational study. European Heart Journal. 2020 June 7;41(22):2058-2066. acesso em 03 de agosto de 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7314067/>
5. RUBINO F. ET AL., The New England Journal of Medicine. New-Onset Diabetes in Covid-19. DOI: 10.1056/NEJMc2018688. acesso em 03 de agosto de 2020. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2018688>
6. Ministério da Saúde. Diabetes (diabetes mellitus): Sintomas, Causas e Tratamentos. acesso em 03 de agosto de 2020. Disponível em: <http://www.saude.gov.br/saude-de-a-z/diabetes#:~:text=A%20insulina%20%C3%A9%20um%20horm%C3%B4nio,nos%20rins%20e%20nos%20nervos>.
7. Ministério da Saúde. Hipertensão (pressão alta): o que é, causas, sintomas, diagnósticos, tratamento e prevenção. [acesso em 03 de agosto de 2020]. Disponível em: <https://saude.gov.br/saude-de-a-z/hipertensao#:~:text=A%20hipertens%C3%A3o%20arterial%20ou%20press%C3%A3o,(ou%2014%20por%209)>
8. Kuijvenhoven.A.M. Avaliação do uso concomitante de drogas que influenciam o potássio como fatores de risco para o desenvolvimento de hipercalemia.<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23974985/>
9. Hunter. W.R.; Bailey.A.M. Hipercalemia: fisiopatologia, fatores de risco e consequências. Disponível em:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31800080/>
10. Indermitte.J. Fatores de risco associados a uma alta velocidade de desenvolvimento de hipercalemia em pacientes hospitalizados. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17194172/>
11. DUTRA, V. F et al.. Desequilíbrios hidroeletrolíticos na sala de emergência. Revista Brasileira Clínica Médica; v. 10; p.410; São Paulo, 2012. Acesso em 01 de outubro de 2020.
12. LISBÔA, R. H. Hipercalemia: revendo conceitos e terapêutica. Portal Pebmed. acesso em outubro de 2020. Disponível em: <https://pebmed.com.br/hipercalemia-revendo-conceitos-e-terapeutica/>
13. MORAES A et al., Qual o melhor bloqueio do sistema renina angiotensina aldosterona na hipertensão? Revista Brasileira de Hipertensão vol. 20(2):63-72, 2013. Acessado em 01 de outubro de 2020. Disponível em: <http://docs.bvsalud.org/biblioref/2018/03/881678/rbh_v20n2_63-72.pdf>
14. Sociedade Brasileira de Cardiologia - ISSN-0066-782X - Volume 107, Nº 3, Supl. 3, Setembro 2016. acesso em 01 de outubro de 2020. Disponível em: <http://publicacoes.cardiol.br/2014/diretrizes/2016/05_HIPERTENSAO_ARTERIAL.pdf>
15. Revisão das II Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia para Diagnóstico e Tratamento da Insuficiência Cardíaca. Arquivo Brasileiro de Cardiologia. vol.79  suppl.4 São Paulo  2002. acesso em 01 de outubro de 2020. Disponível em:

 <https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2002001800001>

1. GARCES. O. E. E., Heparina de baixo peso molecular versus heparina não fracionada como anticoagulação de hemodiálise venovenosa contínua em pacientes com insuficiência renal aguda. 2007. Acesso em 01 de outubro de 2020. Disponível em: <https://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/8806/000589347.pdf>
2. BHASKAR. B. et al., Lest We Forget: Heparin-Induced Hyperkalemia. J Cardiothorac Vasc Anesth. Fevereiro de 2012; 26 (1): 106-9. Acesso em 01 de outubro de 2020.
3. KOHLMANN. J.O. et al., Tratamento Medicamentoso. Diretriz Brasileira de Hipertensão IV|capítulo 6. J Bras Nefrol 32; Supl1 (2010) S29-S43. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/jbn/v32s1/v32s1a08.pdf>
4. Nota Técnica – Metoprolol. Revista do Conselho Regional de Farmácia de Minas Gerais. Ed 40. março e abril de 2014. acesso em outubro de 2020. Disponível em: <https://www.crfmg.org.br/farmaciarevista/40/CFF-divulga-nota-tecnica-sobre-o-metoprolol>
5. Hidroxicloroquina sulfato – Antimalárico e antirreumático. Ibero Magistral. Atualização 25/07/2020. acesso em 20 de outubro de 2020. Disponível em: https://www.iberomagistral.com.br/Arquivos/Insumo/arquivo-173340.pdf
6. Farmanguinhos cloroquina: difosfato de cloroquina [bula do medicamento]. Farmacêutico Responsável: Carlos Araújo da Costa - CRF-RJ 2809. Rio de Janeiro/RJ: Fundação Fiocruz – 2017. https://www.far.fiocruz.br/wp-content/uploads/2017/02/Cloroquina-ProfSaude.pdf
7. ASKIN L. et al., O efeito da Doença de Coronavírus 2019 nas Doenças Cardiovasculares. Arq. Bras. Cardiol. Vol.114 no5 São Paulo May 2020 Epub June 01, 2020. acesso em novembro de 2020. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\_arttext&pid=S0066-782X2020000600817
8. BEBAWI E. et al., Uma combinação de metoprolol-terbinafina induzida por bradicardia. Acesso em outubro de 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24894748/>
9. Alfa Metildopa Sesquishidratada <https://br.fagron.com/sites/default/files/metildopa_mt_ago_18.pdf>
10. FURP-Metildopa: metildopa [bula de medicamento]. Farmacêutico responsável Dr. Gidel Soares. Guarulhos/SP: Fundação para o Remédio Popular - FURP; 2019.
11. CARESTIATO.T., WEID.V.I. REMDESIVIR: Mecanismo de ação, ensaios clínicos e pedidos de patentes depositados no INPI. Ministério da Economia Instituto da Propriedade Industrial – Observatório de Tecnologias Associadas à COVID-19. <https://www.gov.br/inpi/pt-br/central-de-conteudo/noticias/observatorio-inicia-serie-de-estudos-sobre-medicamentos-para-tratamento-da-covid-19/Estudo3_Remdesivir.pdf>
12. Boletim Informativo do CIM - RS. Versatilidade da azitromicina: indicações de uso e posologias, 2012.
13. Novas evidências sobre azitromicina na Covid-19. Publicado em 28 de setembro de 2020. Acesso em março de 2020. Disponível em: <https://pebmed.com.br/novas-evidencias-sobre-a-azitromicina-na-covid-19/>
14. Furtado RHM, Berwanger O, Fonseca HA, et al. Azithromycin in addition to standard of care versus standard of care alone in the treatment of patients admitted to the hospital with severe COVID-19 in Brazil (COALITION II): a randomised clinical trial. Lancet 2020; published online Sept 4. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31862-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736%2820%2931862-6)
15. BORTOLOTTO, Luiz Aparecido; CONSOLIM-COLOMBO, Fernanda M. Betabloqueadores adrenérgicos. **Rev Bras Hipertens**, SP, v. 16, n. 4, p. 215-220, 13 set. 2009.
16. Portal Drugbank - Midefradil. Acesso em março de 2021. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB01388>
17. MCCARTHY, J.; LOUKAS, A.; HOTEZ, P. Quimioterapia das infecções por helmintos. *In*: BRUNTON, L.L.; CHABNER, B.A.; KNOLLMANN, B.C. **As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman**. 12. ed. Porto Alegre: AMGH, 2012. cap. 51, p. 1443-61.
18. RENDIC P.S., Metabolismo e interações da ivermectina com enzimas do citocromo P450 humano e transportadores de drogas, possíveis efeitos adversos e tóxicos. Epub 2021, 15 de março. Acesso em março de 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33719007/>
19. BRAZ L.C. et al., Medicamentos com atividade sobre o citocromo P450 utilizados por idosos em domicílio. Acesso em março de 2021. Disponível em: <http://rmmg.org/artigo/detalhes/2353>
20. Hydroxychloroquine Is Ineffective for Patients with Mild COVID-19. [Daniel D. Dressler, MD, MSc, MHM, FACP](https://www.jwatch.org/editors/AU1502?editor=Daniel%2520D.%2520Dressler,%2520MD,%2520MSc,%2520MHM,%2520FACP), reviewing Skipper CP et al. Ann Intern Med 2020 Jul 16 Schluger NW. Ann Intern Med 2020 Jul 16. Acesso em abril de 2021. Disponível em:<https://www.jwatch.org/na52078/2020/07/30/hydroxychloroquine-ineffective-patients-with-mild-covid-19>
21. Viera A.J. Wouk N., Potassium disorders: hypokalemia and hyperkalemia. Am Fam Physician2015;92:487–95. acesso em março de 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26371733/>
22. VASCO V.F.R., Efeitos dos diuréticos furosemida e hidroclorotiazida sobre o distúrbio mineral e ósseo da doença renal crônica. São Paulo/SP-2019. acesso em março de 2021. Disponível em: <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5148/tde-29102019-093422/publico/RaquelFernandesVanderleiVasco.pdf>
23. ANTI A.M.S. et al., Antiinflamatórios hormonais: Glicocorticóides - Steroidal antiinfl ammatory drugs: glucocorticoids. Acesso em abril de 2021. Disponível em: <https://apps.einstein.br/revista/arquivos/PDF/923-Einstein%20Suplemento%20v6n1%20pS159-165.pdf>
24. Dexametasona em pacientes hospitalizados com Covid-19. O Grupo Colaborativ RECOVERY. Publicado em [25 de fevereiro de 2021](https://www.nejm.org/toc/nejm/384/8?query=article_issue_link). N Engl J Med 2021; 384: 693-704. DOI: 10.1056 / NEJMoa2021436. acesso em abril de 2021. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2021436>
25. PRAZERES, Paula Bessi Constantino. Hipertensão induzida pela dexametasona é atenuada pelo pré-condicionamento físico sem a participação do sistema renina angiotensina. 2017. 1 CD-ROM. Trabalho de conclusão de curso (bacharelado - Educação Física) - Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Faculdade de Ciências, 2017. Disponível em: <<http://hdl.handle.net/11449/155508>>.
26. FREITAS P.H.T. SOUZA. F.A.D., Corticosteróides sistêmicos na prática dermatológica. Parte I – Principais efeitos adversos. Na. Bras. Dermatol. Vol.82. no.1 Rio de Janeiro Jan./Feb.2007. acesso em abril de 2021. Disponível em: <https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-05962007000100009>
27. ALMEIDA G.E., Estudo comparativo do efeito da dexametasona na glicemia de diabéticos e não-diabéticos em procedimentos sob raquianestesia. Belo Horizonte/MG – 2017. acesso em abril de 2021. Disponível em: <https://repositorio.ufmg.br/bitstream/1843/BUBD-AMNPVZ/1/disserta__o_de_mestrado_eduardo_giarola.pdf>
28. CONSTANTINO. B.P.,Hipertensão induzida pela dexametasona é atenuada pelo pré-condicionamento físico sem a participação do sistema renina angiotensina. Bauru/SP – 2017. acesso em abril de 2021. Disponível em: C:/Users/maria/Downloads/000885226.pdf
29. VINODRAJ K. et al., Comparação da eficácia de liraglutida com piglitazona na esteatose hepática induzida por dexametasona, dislipidemia e hiperglicemia em ratos albinos. [Indian J Pharmacol.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4386127/)2015 março-abril; 47 (2): 181 -184. Acesso em abril de 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4386127/>
30. Medicamentos orais no tratamento do diabetes *mellitus*: como selecioná-los de acordo com as características clínicas dos pacientes. Diretriz SBD | 2014-2015. acesso em abril de 2021. Disponível em: <https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/pdf/diabetes-tipo-2/006-Diretrizes-SBD-Medicamentos-Orais-pg48.pdf>
31. Sheikhbahaie F, Amini M, Gharipour M, Aminoroaya A, Taheri N. The effect of hydroxychloroquine on glucose control and insulin resistance in the prediabetes condition. Adv Biomed Res. 2016;5:145. Published 2016 Aug 30. doi:10.4103/2277-9175.187401. Acesso em abril de 2021.
32. LAURENCE L. BRUNTON, PHD.As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman.12. ed. Porto Alegre : AMGH, 2012.
33. Associação de Enfermagem Oncológica Portuguesa. Neuropatia Periférica – Causas e Tratamento. Informações para os doentes e seus familiares. Myeloma EURONET. Maio 2015. acesso em outubro de 2020. Disponível em: <https://www.aeop.pt/ficheiros/669ec42e0cadcd259adae094aab871b0.pdf>
34. GOODMAN & GILMAN. As Bases Farmacológicas da Terapêutica. 10. ed. Rio de Janeiro: Mc Graw Hill, p. 422- 424, 2003.
35. VICENTE A. et al., Uso de corticosteroide no pré-operatório em cirurgia de terceiros molares. Rev. Bras. Odontol. Vol 70 no 1, Rio de Janeiro Jan./Jun. 2013. acesso em novembro de 2020. Disponível em: <http://revodonto.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-72722013000100006>
36. NEIL H. R. et al., Neuropatia por deficiência de piridoxina devido à hidralazina. The New England Journal of Medicine. acesso em novembro de 2020. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejm196511252732203>
37. ANICETO C. FATIBELO F.O., Determinação espectrofotométrica por injeção em fluxo de vitamina B6 (Piridoxina) em formulações farmacêuticas. Departamento de Química - Centro de Exatas e de Tecnologia - Universidade Federal de São Carlos - SP. Publicado 09 de março de 1999. acesso em novembro de 2020. Disponível em: https://www.scielo.br/pdf/qn/v22n6/2583.pdf
38. BECERRA J.L. et al., Miopatia e neuropatia induzidas por cloroquina: tetraparesia progressiva com arreflexia simulando polirradiculoneuropatia. Cerca de dois casos. acesso em outubro de 2021. Disponível em: <https://www.neurologia.com/articulo/2002407>
39. WASAY M. et al., Miopatia e neuropatia por cloroquina com proteína LCR elevada. Notas Clínicas / Científicas - Publicado 1 de outubro de 1998, DOI: https://doi.org/10.1212/WNL.51.4.1226 Disponível em.https://n.neurology.org/content/51/4/1226.short
40. FURP-Metildopa: metildopa [bula de medicamento]. Farmacêutico responsável Dr. Gidel Soares. Guarulhos/SP: Fundação para o Remédio Popular - FURP; 2019.
1. Graduanda em Farmácia Pela Pontifícia Universidade Católica de Goiás – PUC-GO. E-mail: marianacouto1997@hotmail.com [↑](#footnote-ref-1)
2. Graduanda em Farmácia Pela Pontifícia Universidade Católica de Goiás – PUC-GO. E-mail: cezariayngrid@gmail.com

3 Doutor e professor da Escola de Ciências Médicas, Farmacêuticas e Biomédicas – PUC-GO. E-mail: viniciusbarreto.farmacia@gmail.com [↑](#footnote-ref-2)
3. [↑](#footnote-ref-3)