

Segurança do uso de medicamentos para suporte ventilatório em pacientes com quadro grave de COVID-19: uma revisão sistemática

Safety of the use of medications for ventilatory support in patients with severe COVID-19: a systematic review

DOI:10.34119/bjhrv4n3-146

Recebimento dos originais: 05/04/2021

Aceitação para publicação: 03/05/2021

Adriana de Souza Olanda

Acadêmica de Farmácia do Centro Universitário FAMETRO

Instituição: Centro Universitário Fametro – CEUNI, Instituto Metropolitano de Ensino

Endereço: Av. Constantino Nery, 3204 – Chapada, Manaus – AM, 69050-000

E-mail: drika.olanda@hotmail.com

Antônia da Silva Caetano

Acadêmica de Farmácia do Centro Universitário FAMETRO

Instituição: Centro Universitário Fametro – CEUNI, Instituto Metropolitano de Ensino

Endereço: Av. Constantino Nery, 3204 – Chapada, Manaus – AM, 69050-000

E-mail: Antoniacetano093@gmail.com

Iane Levy Pinto Rocha

Acadêmica de Farmácia do Centro Universitário FAMETRO

Instituição: Centro Universitário Fametro – CEUNI, Instituto Metropolitano de Ensino

Endereço: Av. Constantino Nery, 3204 – Chapada, Manaus – AM, 69050-000

E-mail: iane.rocha2117@gmail.com

Marcelo Augusto Mota Brito

Professor doutor do centro Universitario FAMETRO

Instituição: Centro Universitário Fametro – CEUNI, Instituto Metropolitano de Ensino

Endereço: Av. Constantino Nery, 3204 – Chapada, Manaus – AM, 69050-000

E-mail: Marcelo.brito@fametro.edu.br

RESUMO

INTRODUÇÃO: O SARS-CoV-2 causa lesões em muitos órgãos como, por exemplo, músculo cardíaco, rins, fígado e entre outros órgãos, e esse dano pode ser potencializado com o uso de alguns agentes farmacológicos. Analisar os biomarcadores associados a dano tecidual é importante, pois possibilita a visualização de dano associado à farmacoterapia imediata ou auxilia na tomada de decisões de interrupção de tratamento, principalmente quando há risco ou evidência de interações medicamentosas graves ao tratamento. **OBJETIVO:** verificar interações medicamentosas entre sedativos, efeitos adversos e biomarcadores que indiquem melhoras ou agravamento do quadro clínico dos pacientes com COVID-19 sob suporte ventilatório. **MÉTODOS:** Utilizou-se Biblioteca Nacional de Medicina (PubMed), Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde (LILACS) e Scientific Electronic Library Online (SciELO). **RESULTADOS:** Avaliou-se que os medicamentos coadministrados aos pacientes da COVID-19, apresentaram DDI, manifestando reações adversas como problemas

cardiovasculares 42,32%, seguida de dispneia 21,74% e linfopenia 8,26% aos pacientes da COVID-19. **CONCLUSÕES:** Neste estudo, o uso de medicamentos coadministrados entre os pacientes da COVID-19, demonstrou um grande número de DDI, prejudicando o estado clínico desses pacientes. Além disso, as reações adversas cardiovasculares foram as principais causas de RAMs, evidenciando entre esses pacientes um maior monitoramento e ajuste de doses ao percurso do tratamento.

Palavras chaves: “Interações”, “Biomarcadores”, “Unidades de Terapia Intensiva”, “Reações adversas”, “Ventilação mecânica”, “COVID-19” e “Medicamentos” e SARS-COV-2”.

ABSTRACT

INTRODUCTION: SARS-CoV-2 causes damage to many organs, such as heart muscle, kidneys, liver and other organs, and this damage can be enhanced with the use of some pharmacological agents. Analysis of the biomarkers associated with tissue damage is important, as it allows the visualization of damage associated with immediate pharmacotherapy or assists in the decision to interrupt treatment, especially when there is a risk or evidence of serious drug interactions with the treatment. **OBJECTIVE:** to verify drug interactions between sedatives, adverse effects and biomarkers that indicate improvements or worsening of the clinical condition of patients with COVID-19 under ventilatory support. **METHODS:** The National Library of Medicine (PubMed), the Latin American and Caribbean Center on Health Sciences Information (LILACS) and the Scientific Electronic Library Online (SciELO) were used. **RESULTS:** It has been reported that the drugs co-administered to patients in COVID-19, DDI, manifesting adverse reactions such as cardiovascular problems 42.32%, followed by dyspnea 21.74% and lymphopenia 8.26% to patients in COVID-19. **CONCLUSIONS:** In this study, the use of coadministered drugs among COVID-19 patients, a large number of DDI, impairing the clinical status of these patients. In addition, cardiovascular adverse reactions are the main causes of ADRs, showing greater monitoring and adjustment of doses to the course of treatment among these patients.

Keywords: "Interactions", "Biomarkers", "Intensive Care Units", "Adverse reactions", "Mechanical ventilation", "COVID-19" and "Medicines" and SARS-COV-2".

1 INTRODUÇÃO

O coronavírus (SARS-CoV-2) causador da COVID -19, manifestou-se em dezembro de 2019 no país na China, na cidade Wuhan, capital da província de Hubei (MENG et al., 2020).

No Brasil o primeiro caso registrado foi confirmado no dia 26 de fevereiro de 2020 em São Paulo, por um homem idoso que retornou de viagem da Itália. Com o avanço da contaminação, o Ministério da Saúde do Brasil, no dia 20 de março de 2020, oficializou a transmissão comunitária na COVID-19 à população brasileira (OLIVEIRA et al., 2020).

Dados atuais epidemiológicos notificados a Organização Mundial da Saúde (OMS) da COVID-19 do dia 27 de abril de 2021, registra no mundo 147.539.302 casos

confirmados, incluindo 3.116.444 mortes, enquanto, no Brasil, 14.340.787 casos confirmados com 390.797 óbitos. (OMS, 2020).

O vírus (SARS-CoV-2) pertence à família *Coronaviridae* do gênero betacoronavírus, com genoma de RNA fita simples sentido positivo, por isso possuem uma maior velocidade de gerações de cópias em células infectadas, contém camada proteica chamada de envelopes, dentre ela está a Proteína Spike, ou Proteína (S), que une fortemente a enzima conversora da angiotensina 2, presente nas células humanas, tornando sua infecção mais fácil (ROECHE PAULO, 2020).

Conforme recomendações do Ministério da Saúde do Brasil, os pacientes internados na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) que apresentam complicações decorrentes da infecção por coronavírus devem se basear nas seguintes sugestões de manejo: estar acamado, (monitorado) quanto sinais vitais, receber tratamento de suporte, realizar exames de hemograma, PCR, procalcitonina, funções orgânicas, coagulação, imagem torácica e receber oxigenoterapia (MINISTERIO DA SAUDE, 2020).

A Associação de Medicina Intensiva Brasileira (AMIB) sugere as seguintes classes de fármacos para a sedação durante a oxigenoterapia: benzodiazepínicos, barbitúricos, propofol, opioides e alfa-2-agonistas, também o uso de neurolépticos como adjuvantes e bloqueadores neuromusculares. (VEIGA et al.,2020).

Cerca de 5% dos pacientes internados com COVID-19 necessitam de intubação e suporte ventilatório mecânico. Para controle e facilitação desse processo, um conjunto de medicamentos sedativos é utilizado para manutenção e facilitação da intubação. No entanto, dada a presença do quadro clínico agravado, da fisiopatologia do SARS-COV2 ainda não completamente conhecida e as interações medicamentosas que podem ocorrer no uso desses medicamentos em associação com outros utilizados no tratamento do COVID-19, justifica-se uma revisão de segurança de protocolos terapêutica.

O objetivo do estudo foi verificar interações medicamentosas entre sedativos, efeitos adversos e biomarcadores que indiquem melhoras ou agravo do quadro clínico dos pacientes com COVID-19 sob suporte ventilatório.

2 MÉTODOS

Realizou-se um estudo de revisão sistemática organizado nos critérios *preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses* (Prisma).

O estudo foi conduzindo no acrônimo de Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), a estratégia de busca foi atender os objetivos específicos, que foram descritos em planilha do Excel com as seguintes palavras chaves separadas pelo booleano “E” e “AND”.

Português: “Interações e SARS-COV-2”, “Biomarcadores e SARS-COV-2”, “Unidades de Terapia Intensiva e COVID-19”, “Reações adversas e COVID-19”, “Ventilação mecânica e COVID-19” e “Medicamentos e SARS-COV-2”.

Inglês: “Interactions and SARS-COV-2”, “Biomarkers and SARS-COV-2”, “Intensive Care Units and COVID-19”, “Adverse reactions and COVID-19”, “Mechanical ventilation and COVID-19” and “Medicines and SARS-COV-2”.

Utilizaram-se as bibliotecas de conhecimento online para efetuar a pesquisa. Esta ferramenta disponibilizou o acesso aos artigos de janeiro de 2020 a dezembro 2020, promovendo a pesquisa simultânea e em tempo real em várias fontes e bases bibliográficas, como: Biblioteca Nacional de Medicina (PubMed), Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde (LILACS) e Scientific Electronic Library Online (SciElo).

A pesquisa foi dividida em três etapas: leitura dos títulos dos estudos, leitura dos resumos e leitura na íntegra. A identificação de referências repetidas foi realizada por meio do programa de gerenciamento de referências bibliográficas Mendeley. Os principais aspectos de cada trabalho estão organizados em tabelas para a observação e o entendimento durante a apresentação dos resultados.

Foram incluídos: estudo transversal e multicêntrico, estudo observacional, estudo transversal, estudo de ensaios clínicos, estudo retrospectiva, estudo unicêntrico, retrospectivo e observacional, estudo retrospectivo e estudo prospectivo, nos idiomas inglês e português, temas que abordassem biomarcadores, interações medicamentosas, reações adversas.

Foram excluídos: estudos que não relacionavam a tratamento de UTI, idioma no espanhol e duplicidade.

3 RESULTADO E DISCUSSÃO

Foram identificados 165 estudos dos quais, 78 foram excluídos por não relacionar especificamente com o atendimento na UTI, ficando 87 estudo para análise, do qual foram excluídos 3 estudos com duplicidade e 4 artigos nos idiomas em espanhol, permanecendo 80 estudos para avaliação do título e resumo, sendo excluídos 38 artigos por não apresentarem biomarcadores. Ficando para revisão da leitura dos textos completos 42

artigos, do qual foram incluídos 12 artigos por atenderem o objetivo do estudo. Todas as exclusões foram realizadas por não apresentarem informações relevantes à pergunta de pesquisa, todas as seleções discordantes foram revisadas por três pesquisadoras. A figura 1 está organizada de acordo com os critérios Prisma, demonstrando as etapas de inclusão e exclusão da revisão sistemática. Os artigos analisados são de diferentes países: Espanha (n=3), Turquia (n= 1), Estados Unidos (n= 1), Itália (N= 2), Irã (n=2) Emirados Árabes (n=1), França (n=1) e Reino Unido (n=1) e escritos no idioma inglês. Foram incluídos: estudo transversal e multicêntrico (n=1), estudo observacional (n=3), estudo transversal (n=2), estudo de ensaios clínicos (n=1), estudo retrospectiva (n=1), estudo unicêntrico, retrospectivo e observacional (n=1), estudo retrospectivo (n=2) e estudo prospectivo (n=1), no quais os estudos incluídos são referente ao ano de 2020. Os estudos selecionados avaliaram um total de 1.910 pacientes, os resultados de cada estudo são demonstrados na (Tabela 1) e (tabela 2).

Figura 1: Fluxograma dos artigos de inclusão e excluídos, Brasil, Manaus, 2020

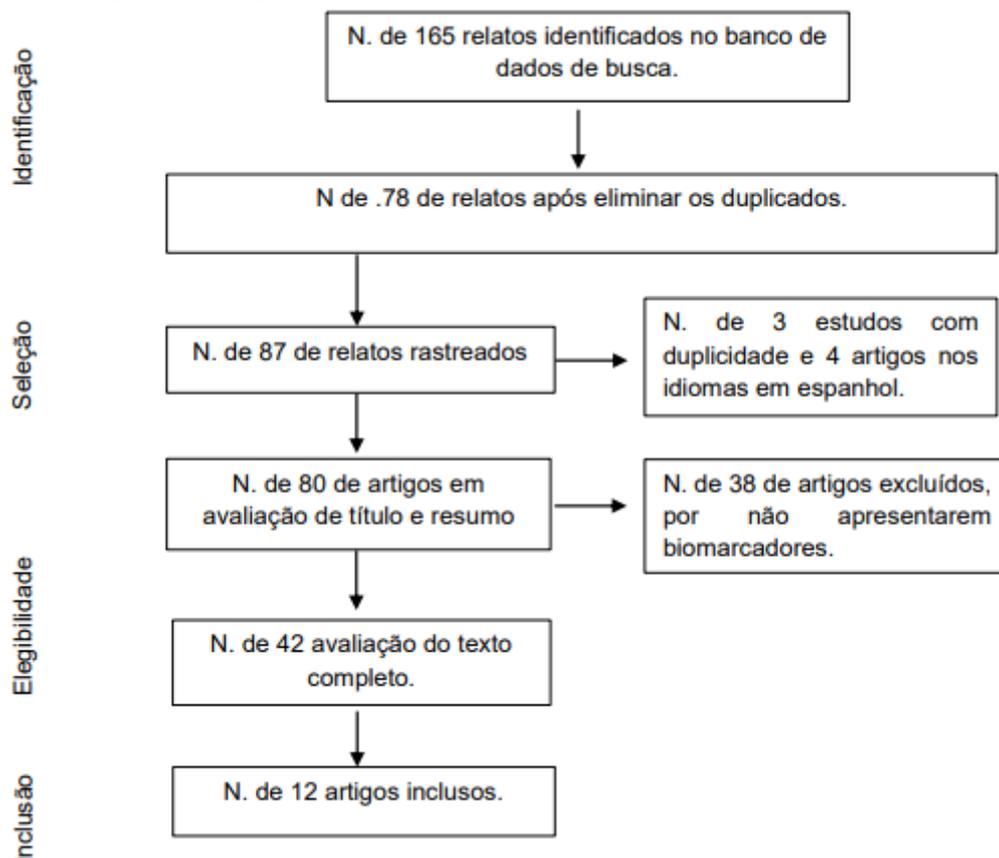


Tabela 1 - Alterações em parâmetros fisiológicos possivelmente associados ao uso de sedativos durante suporte de ventilação mecânica

Autor/ Ano/ Banco de dados	Pró-inflamatórios	Hepáticos	Coagulação	Hematológico	Bioquímicos	Outros
Gozalbo-Rovira, Roberto et al., 2020. PUBMED	↑ LDH	-	-	-	PCR	-
	↑ Dímero-D	-	↑ Dímero-D	-	-	-
	↑ Ferritina					
	↑ CRP					
Gholizadeh, Pourya et al., 2020.PUBMED	↑ IL-6	-	-	-	PCR	-
	-	↑ AST	-	↓ de linfócitos	↑ AST	-
	-	↑ ALT	-	↑ de neutrófilos	↑ ALT	-
	-	↑ LDH	-	-	↑ LDH	-
Huang et al., 2020.PUBMED	↑ IL-2			↑ de leucócitos	PCR	
	↑ IL-6		↑ Dímero-D			
	↑ IL-8					
	↑ IL-10					
		↑ AST				
Aladağ N, Atabey RD., 2020. PUBMED	↑ IL-6	-	-	-	PCR	-
	↑ IL-8	-	-	-	-	-
	↑ IL-10	-	-	↓ Linfócito	-	-
	-	-	-	-	↑Troponina	-
	-	-	-	-	↑CK-MB	-
	-	↑ ALT	-	-	↑CK	-
	-	↑ AST	-	-	-	-
			↑ Fibrinogênio			
Bader et al. 2020. PUBMED	-	-	-	-	-	↑ ACE2

A amostra de esfregaço da garganta por meio do swab o PCR (transcrição reversa de reação em cadeia da polimerase) foram os testes mais utilizados por todos os estudos. Aladağ: Atabey, 2020 relata que o teste de PCR é o mais seguro e rápido, possibilitando condutas clínicas imediatas aos pacientes da COVID-19 hospitalizados (ALADAG; ATABEY, 2020).

A COVID-19, em pacientes hospitalizados apresentam piores desfechos clínicos, pois, há uma grande resposta imune pró-inflamatórias que aumenta a liberação descontrolada de citocinas e quimiocinas, tendo o biomarcador interleucina (IL), como um sinal do desenvolvimento da síndrome respiratória aguda, parada de múltiplos órgãos e óbitos (CRESCIOLI et al., 2020).

E isso é consistente em dois estudos que relatam que as concentrações plasmáticas das interleucina IL2, IL7, IL10, são bem mais presentes em pacientes da unidade de terapia intensiva UTI do que em pacientes ambulatoriais (HUANG et al., 2020; ROVIRA et al., 2020).

O SARS-CoV-2 causa lesão em muitos órgãos como, por exemplo, músculo cardíaco, rins, fígado e entre outros órgãos, e esse dano pode ser potencializado com o uso de alguns agentes farmacológicos. Analisar os biomarcadores associados a dano tecidual (Tabela 1) é importante, pois, possibilita a visualização de dano associado à farmacoterapia imediata ou auxilia na tomada de decisões de interrupção de tratamento, principalmente quando há risco ou evidência de interações medicamentosas graves ao tratamento (Tabela 2).

Gholizadeh e colaboradores relatam em seu estudo que os danos hepáticos, significa uma exposição maior dos pacientes que estão internados, devido ao vírus e ao uso de medicamentos com potenciais lesões hepáticas (GHOLIZADEH et al., 2020).

Em um estudo transversal e multicêntrico utilizando lopinavir e ritonavir mostrou que a coadministração com outros fármacos apresentaram com mais frequências interações de inibição CYP3A4 (tabela 2), observando nessa terapia o aumento dos marcadores, alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST) que estavam associados a alterações críticas nos parâmetros da função renal dos pacientes da COVID-19 (tabela 1) (Nuñez, et al, 2020). Além disso, os autores relatam a necessidade de rever padrões aos tratamentos clínicos dos pacientes, para haver menos lesão hepática, visto que o vírus já colabora para a sobrecarga dessa função (GHOLIZADEH et al., 2020).

Outro fator importante vista neste estudo (tabela 1), foi a presença da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) em pacientes de comorbidades ocasionando fatores de risco ao paciente da COVID-19.

Bader e colaboradores relatam que as enzimas conversoras de angiotensina 2, são aumentadas em pacientes hipertensos, diabéticos ou doenças cardiovasculares. E a conjugação desse receptor com a célula do SARS-CoV-2, manifesta o aumento da ACE2 no sistema circulatório, coração, rim, pulmão e intestino delgado (BADER et al., 2020). Avalia-se que 67,8% dos pacientes de COVID-19 apresentam comorbidade, 17,8% dos tratamentos precisavam ser modificados ou trocados por outras terapias, cerca de 38% dos pacientes foram submetidos a interação medicamentosa (MAHBOOBIPOUR; BANIASADI, 2020). Esses pacientes de comorbidades apresentam mais mortalidade no aumento das enzimas conversoras de angiotensina 2, mecanismo de ação desconhecida pela ciência em pacientes da COVID-19, que precisa ser investigado por estudos clínicos para uma melhor terapia e ação ao combate da COVID-19 (NUÑEZ et al., 2021).

Tabela 2- Interações e reações adversas à terapia de suporte de ventilação mecânica

Autor/ Ano/ Banco de dados	Medicamentos	Classes Terapêutica	Medicamentos coadministrados	Interações	Efeitos Adversos
Brandariz-Núñez, David et al, 2020.	Lopinavir /Ritonavir/lopinavir/ Ritonavir (Antivirais)	<i>Relaxantes musculares</i>	Fentanil iv	Inibição de CYP3A4	↑ Cf. Risco de depressão respiratória.
		<i>Relaxantes musculares</i>	Midazolam iv	Inibição de CYP3A4	↑ Cf. Risco de depressão respiratória e sedação excessiva
		<i>Hipnótico / sedativos</i>	Alprazolam	Inibição de CYP3A4 e glicoproteína P	↑ Cf. Risco de sedação e depressão respiratória.
		<i>Hipnótico / sedativos</i>	Diazepam	Inibição de CYP3A4 e C219	Não informado
		<i>Analgésicos opióides</i>	Fentanil oral	Inibição de CYP3A4	↑ Cf. Risco de sedação e depressão respiratória.
		<i>Analgésicos opióides</i>	Oxicodona	Inibição de CYP3A4 e 2D6	↑ Cf. Risco de sedação e depressão respiratória
		<i>Anticonvulsivantes</i>	Carbamazepina	Inibição de CYP3A4 (LPV / r) e Indução de CYP3A4 da carbamazepina	↑ Cf. Risco de toxicidade do SNC. ↓ LPV / r. Efeito antiviral diminuído
		<i>Anticonvulsivantes</i>	Fenitoína	Indução de CYP2C9 e 2C19 (↑) e Indução de CYP3A (fenitoína)	↓ Cf. Efeito anticonvulsivante diminuído e ↓ LPV / r. Efeito antiviral diminuído
		<i>Anticonvulsivantes</i>	Clonazepam	Inibição de CYP3A4	↑ Cf. Risco de sedação e sonolência.
		<i>Corticosteróides</i>	Metilprednisolona	Inibição de CYP3A4	↑ Cf. Risco de síndrome de Cushing
		<i>Corticosteróides</i>	Dexametasona	Inibição de CYP3A4 (LPV / r) e Indução de CYP3A4 (dexametasona)	↓ LPV / r. Eficácia diminuída
		<i>Anticoagulantes</i>	Apixaban	Inibição de CYP3A4. Inibição da glicoproteína P	↑ Cf. Risco de sangramento
		<i>Anticoagulantes</i>	Acenocumarol	Indução CYP2C9	↓ Cf. Risco trombótico
		<i>Antiplaquetária</i>	Clopidogrel	Inibição de CYP3A4, (2B6, 2C9 e 1A2)	↓ Cf (metabólito ativo). Risco trombótico
		<i>Antiplaquetária</i>	Ticagrelor	Inibição de CYP3A4	Cf. Risco de sangramento
		<i>Antimicrobiano</i>	Claritromicina	Inibição de CYP3A4. Prolongamento QT	↑ Cf. Risco de arritmia ventricular (TdP)
<i>Antimicrobiano</i>	Metronidazol	Efeito antabuse com solução oral pela presença de álcool.	Risco de reação de dissulfiram		
Crescioli G, Brilli V, Lanzi C, et al., 2020.	Enoxaparina (Anticoagulante)	<i>Neurolépticos</i>	Haloperidol	Inibição de CYP3A4, 2D6, glucuronidação (UGT2B7> 1A4 e 1A9) e prolongamento do QT.	↑ Cf. Risco de toxicidade do SNC. Risco de arritmia ventricular.
		<i>Neurolépticos</i>	Quetiapina	Inibição de CYP3A4 e 2D6 e prolongamento QT	Não informado
		<i>Antiarrítmicos</i>	Amiodarona	↑ do risco de sangramento	↑ das enzimas hepáticas
		<i>Anticoagulantes</i>	Apixabana	↑ do risco de sangramento	↑ Fibrilação atrial
		<i>Antiplaquetária</i>	Clopidogrel	↑ do risco de sangramento	Não informado
Mahboobipour; Baniyasi. 2020.	Fentanil	<i>Anticoagulante</i>	Varfarina	↑ do risco de sangramento	↑ das enzimas hepáticas
		<i>Anestésico</i>	Propofol	↑ os efeitos depressores do SNC	Monitoramento rigoroso de efeitos adversos
		<i>Benzodiazepínicos</i>	Midazolam	↑ dos efeitos depressores do SNC	Monitoramento rigoroso de efeitos adversos
Saleh, Moussa et al. 2020	Clopidogrel Cloroquina Hidroxicloroquina	<i>Anticoagulantes</i>	Enoxaparina	↑ o efeito anticoagulante da enoxaparina	Monitore de perto os sinais e sintomas de sangramento
		<i>Antibiótico</i>	Azitromicina	↑ prolongamento do QTc	↑ Eventos arrítmicos e problemas cardíacos.

Neste estudo realizou-se um levantamento das principais interações medicamentosas, apresentadas na tabela 2. No qual encontramos uma alta frequência de interações medicamentosas (DDI) entre lopinavir e ritonavir (LPV-r) ao tratamento da COVID-19.

O LPV-r consegue modular enzima, em particular o CYP3A4 e a glicoproteína-P (gp-P). (NUÑEZ et al, 2020). Necessitando da enzima CYP3A para realizar a metabolização e essa associação com outros medicamentos aumentam a concentração plasmática destes fármacos ocasionando DDI e reações adversas aos pacientes tratados da COVID-19 (MACÍAS et al., 2020).

Braz e colaboradores, 2018 relata que a maioria dos fármacos utiliza as isoenzimas CYP3A4 e sua influência é responsável pela metabolização de 50% dos medicamentos no organismo humano e sua inibição implica em ocorrências de interações medicamentosas.

Em dois estudos, os piores DDI aconteceram com o uso do LPV-r, apresentando menor evolução clínica entre os pacientes internados da COVID-19 (MACÍAS et al.,2020). Isso é explicado por fatores da idade e comorbidades desses pacientes, que utilizavam várias polifarmácias acarretando 60% das interações medicamentosas (NUÑEZ et al., 2020).

Em um estudo com 199 pacientes com infecção por SARS-CoV-2, (48,4%) notificaram reações adversas utilizando os medicamentos lopinavir-ritonavir, apresentado efeito gastrointestinal, incluindo náuseas, vômitos e diarreia (CAO et al.,2020).

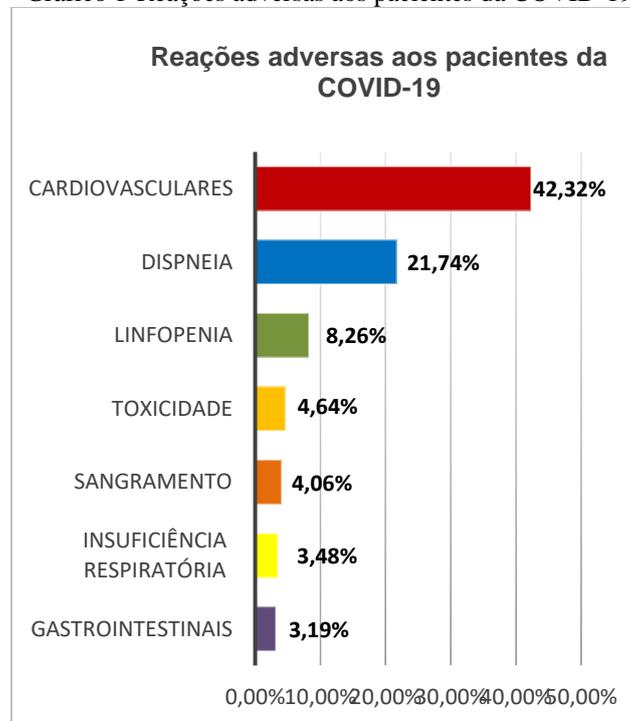
Outro medicamento que apresentou DDI foram a cloroquina, hidroxicloroquina e azitromicina, aumentando o prolongamento do QTc aos pacientes da COVID-19.

Isso aconteceu devidos os medicamentos ter uma eliminação mais lenta, prolongando a enzima do fármaco no organismo do paciente, ocasionado o bloqueio dos canais do fluxo de potássio, aumentando o acúmulo intracelular fazendo com que a repolarização ventricular resulte em prolongamento do QT e torsade de pointes (CRESCIOLI et al.,2020). A associação de azitromicina mais hidroxicloroquina aos pacientes de terapia de suporte, não foi eficaz para estabilizar a saúde dos pacientes, pois, 50% progrediram de 24hs as 48hs com lesões pulmonar e problemas cardíacos os exames clínicos mostraram que 14,70% tinham um valor aumentado de ALT, AST e LDH e neutrófilo (GHOLIZADEH et al 2020).

Em dois estudos a intervenção com cloroquina, hidroxicloroquina e azitromicina manifestaram interações tóxicas incluindo hipotensão, função miocárdica suprimida, arritmias e eventual parada cardíaca (CRESCIOLI et al.,2020). Ocasionalmente também reações adversas como fibrilação atrial (n=17), taquicardia ventricular monomórfica (n=7) e taquicardia ventricular monomórfica hemodinamicamente (n=1). (SALEH et al., 2020).

Este estudo avaliou que as reações adversas mais frequentes foram acometidas por problemas cardiovasculares 42,32%, seguida de dispneia 21,74% e linfopenia 8,26% aos pacientes da COVID-19.

Gráfico 1-Reações adversas aos pacientes da COVID-19



Dados semelhantes visto em um estudo incluído 120 casos de reações adversas cardiovasculares, sendo 86% associados a hidroxicloroquina e 60% azitromicina, seguida por 14% lopinavir-ritonavir e 2,5% de cloroquina, incluíram 8 mortes súbitas ventriculares, 8 arritmias ventriculares, 90 notificações de prolongado do QTc e 5 reações de causas cardíacas (GÉRARD et al., 2020).

Além disso, a co-administração de antiplaquetários com amiodarona, apixabana, clopidogrel e varfarina pode aumentar o risco de sangramento, ocasionando aumento das enzimas hepáticas (MAHBOOBIPOUR; BANIASADI, 2020). Os efeitos colaterais dos

anticoagulantes devem ser monitorados em pacientes com COVID-19 recebendo essas combinações (CRESCIOLI et al., 2020).

Nuñez e colaboradores relatam que o uso do LPV-r, inibe a enzima CYP3A4 e P-glicoproteína e quando associados a medicamentos hipnóticos e sedativos, aumenta a concentração do fármaco ocasionando risco de sedação e depressão respiratória a paciente da COVID-19 (NUÑEZ et al., 2020). Assim como, a coadministração LPV-r e relaxantes musculares como midazolam e fentanil afeta a inibição de protease aumentando a concentração sérica de midazolam e fentanil, ocasionando interação medicamento com toxicidade nos pacientes da COVID-19 (MAHBOOBIPOUR; BANIASADI, 2020).

Em um estudo, com 227 pacientes em um hospital respiratório terciário dedicado a pacientes com COVID-19, requereu o monitoramento rigoroso na administração propofol mais fentanil, para a verificação de possíveis aumentos dos efeitos depressores do sistema nervoso central dos pacientes da COVID-19 (MAHBOOBIPOUR; BANIASADI, 2020).

A prevalência de DDI e RAMs em pacientes da COVID-19 deve ser acompanhados com mais frequência, obtendo em sua equipe suporte de farmacovigilância, toxicologistas e farmacologistas clínicos, para haver um controle das terapias, que resulte em resultados positivos aos pacientes da COVID-19 (CRESCIOLI ET AL., 2020).

4 CONCLUSÃO

Neste estudo, o uso de medicamentos coadministrados entre os pacientes da COVID-19, demonstrou um grande número de DDI, prejudicando o estado clínico desses pacientes. Além disso, as reações adversas cardiovasculares foram as principais causas de RAMs, evidenciando entre esses pacientes mais monitoramento e ajuste de doses ao percurso do tratamento. Apesar de viver em um contexto emergencial, a terapia utilizada aos pacientes da COVID-19, necessita de atenção, pois, esses pacientes já estão em um estágio frágil, no qual, nunca se deve negligenciar a presença de DDIs e RAMs.

AGRADECIMENTOS

A Deus, que me fortalece para a vida todos os dias concedendo-me a graça de alcançar esse objetivo tão importante em minha vida. Aos meus pais, Valdenora Olanda e Manuel Olanda que com amor e doçura passaram-me valores éticos e morais sabendo entender

minha ausência nos momentos precisos, dando-me apoio e transmitindo confiança para o alcance desse sonho.

Ao meu querido irmão Marcos Olanda por ser meu maior incentivador nessa jornada. As minhas amigas Iane Rocha e Antônia Caetano pelos momentos que dividimos. Ao professor e orientador Marcelo Brito pela sabedoria e profissionalismo com que conduziu a orientação desse trabalho. A todos aqueles que direta ou indiretamente contribuíram para a realização deste.

Adriana de Souza Olanda

Em primeiro lugar Deus pela força que permitiu chegar até aqui, ultrapassando os obstáculos com muita fé e esperança até o final. Ao professor e orientador Marcelo Brito pela dedicação e incentivos durante todo o processo.

Agradeço aos meus pais, Francisca Silva e Apolinário Caetano pelo incentivo e apoio incondicional. Agradeço a família pelo apoio e incentivos em especial ao meu irmão, Antônio Caetano e meu esposo Jéferson Galvão pelo período que incentivaram financeiramente acreditando que chegaria até o final.

Agradeço minhas irmãs, Nazaré Caetano e Maria Caetano pelas orações que nos momentos mais difíceis da minha vida esteve presentes dando força e coragem. Agradeço minhas amigas, Adriana Olanda e Iane Rocha com quem convivi os últimos anos, por compartilhar tantos momentos de aprendizado e companheirismo ao longo do percurso.

Antônia da Silva Caetano

A Deus, em primeiro lugar, que me concedeu saúde, força de vontade e coragem para ultrapassar todos os obstáculos encontrados ao longo desse caminho.

A minha mãe, Edinete Pinto Rocha, que sempre foi um exemplo de força, garra e coragem. Em especial a memória do meu Pai, Ivan Ferreira Rocha, pelo qual tenho admiração, respeito, uma fonte inesgotável de amor e uma saudade sem fim.

Ao meu esposo Ender Amaral Correa, a quem dividi meus medos e vitórias. Aos meus irmãos Tiago dos Santos Pinto e Iara Levi Pinto Rocha, aos quais tenho carinho e muito amor. Ao meu Orientador e Professor Marcelo Brito, pelo apoio e incentivo.

As minhas amigas Adriana Olanda e Antônia Caetano, que conquistei ao longo desses 5 anos. Obrigada a todos que direta e indiretamente contribuíram para a realização deste sonho.

Iane Levy Pinto Rocha

REFERÊNCIAS

Meng, Xiangming et al. "COVID-19 e anosmia: uma revisão baseada em conhecimentos atualizados." *American Journal of Otolaryngology* vol. 41, 5 (2020): 102581. doi: 10.1016 / j.amjoto.2020.102581. Acesso em: 18 Out. 2020.

OLIVEIRA, Wanderson Kleber de et al . Como o Brasil pode deter a COVID-19. *Epidemiol. Serv. Saúde, Brasília*, v. 29, n. 2, e2020044, 2020. 27 Out. 2020.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. (2020). Transmissão de SARS-CoV-2: implicações para as precauções de prevenção de infecções: resumo científico, 09 de julho de 2020. Organização Mundial da Saúde. [https:// ap ps.who.int/iris/handle / 10665/333114](https://ap.ps.who.int/iris/handle/10665/333114). Licença: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Acesso em: 20 Out. 2020.

ROECHE PAULO. Artigo: Coronavírus, Covid-19, SARSCoV-2 e outros – um ponto de vista virológico. A Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) – 2020. Disponível em <https://www.ufrgs.br/coronavirus/base/artigo-coronavirus-covid-19-sars-cov-2-e-outros-um-ponto-de-vista-virolologico/>. Acesso em: 20 Out. 2020.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Diretrizes para diagnóstico e tratamento da COVID-19. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde - SCTIE Brasília – DF 17 d3 abril de 2020. Disponível em <https://saude.rs.gov.br/upload/arquivos/202004/14140600-2-ms-diretriz-es-covid-v2-9-4.pdf>. Acesso em: 20 Out. 2020.

VEIGA et al. Analgesia e sedação em COVID - 19. Associação de medicina intensiva brasileira (AMIB) - 2020. Disponível em https://www.amib.org.br/fileadmin/user_upload/amib/2020/julho/07/Analgesia_e_sedacao_AMIB_070720_VV_VJS.pdf. Acesso em: 20 Out. 2020.

NUÑEZ, David Brandariz *et al.* Interacciones medicamentosas potenciales en pacientes COVID 19 en tratamiento con lopinavir/ritonavir. *Med Clin (Barc)*, [s. l.], p. 1-1, 9 jul. 2020. Acesso em: 2 jan. 2021.

CRESCIOLI, Giada *et al.* Reações adversas a medicamentos em pacientes hospitalizados com SARS-CoV-2: uma série de casos com foco nas interações medicamentosas. *Intern Emerg Med.*, [s. l.], p. 1-1, 23 dez. 2020. Acesso em: 4 jan. 2021.

MAHBOOBIPOUR, Amir Ali; BANIASADI, Shadi. Interações medicamentosas clinicamente importantes em pacientes internados no hospital com COVID-19: pares de medicamentos, fatores de risco e manejo. *Drug Metab Pers Ther*, [s. l.], p. 1-1, 21 dez. 2020. Acesso em: 7 jan. 2021.

SALEH, Moussa *et al.* Efeito da cloroquina, hidroxicloroquina e azitromicina no intervalo QT corrigido em pacientes com infecção por SARS-CoV-2. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, [s. l.], p. 1-1, 29 abr. 2020. Acesso em: 11 jan. 2021.

MACÍAS, Juan *et al.* Alta taxa das principais interações medicamentosas de lopinavir-ritonavir para o tratamento com COVID-19. *Sci Rep*, [s. l.], p. 1-1, 1 dez. 2020. Acesso em: 15 jan. 2021.

ROVIRA, Roberto Gozalbo et al. Anticorpos SARS-CoV-2, biomarcadores inflamatórios séricos e gravidade clínica de pacientes COVID-19 hospitalizados. Coleção Elsevier para Emergências de Saúde Pública [S. l.], p. 1-1, 1 conjunto. 2020. Acesso em: 19 jan. 2021.

GHOLIZADEH, Pourya et al. Alteração de biomarcadores hepáticos em pacientes com SARS-CoV-2 (COVID-19). *J Inflamm Res.*, [s. l.], p. 1-1, 1 jun. 2020. Acesso em: 25 jan. 2021.

HUANG, Chaolin et al. Características clínicas de pacientes infectados com novo coronavírus de 2019 em Wuhan, China. Coleção Elsevier para Emergências de Saúde Pública, China, ano 2020, v. 395, ed. 311, p. 395-469, 28 abr. 2021. Acesso em: 10 nov. 2020.

ALADAĞ, Nesim; ATABEY, Rukiye Derin. O papel de doenças cardiovasculares concomitantes e biomarcadores cardíacos para prever mortalidade em pacientes críticos com COVID-19. *Acta Cardiologica*, [s. l.], p. 1-1, 4 set. 2020. Acesso em: 5 fev. 2021.

BADER, Feras et al. Insuficiência cardíaca e COVID-19. Coleção Nature Saúde Pública Emergência, EUA, ano 2020, p. 1-9, 27 jul. 2020. Acesso em: 10 set. 2020.

GÉRARD, Alexandre et al. Uso “off-label” de hidroxicloroquina, azitromicina, lopinavir-ritonavir e cloroquina em COVID-19: uma pesquisa de reações cardíacas adversas a medicamentos pela Rede Francesa de Centros de Farmacovigilância. Coleção Elsevier para Emergências de Saúde Pública, França, p. 1-9, 7 maio 2020. Acesso em: 12 nov. 2020.

CAO, Bin et al. Um ensaio de lopinavir-ritonavir em adultos hospitalizados com covid-19 grave. Coleção de Emergências de Saúde Pública do Grupo NEJM, [s. l.], p. 1-13, 18 mar. 2020. Acesso em: 14 abr. 2021.

BRAZ, Cyntia de Lima et al. Medicamentos com atividade sobre o citocromo P450 utilizados por idosos em domicílio. *Revista Médica de Minas Gerais*, [s. l.], p. 1-1, 12 mar. 2018. Acesso em: 16 fev. 2021.