



## Risco potencial dos medicamentos investigados para o tratamento da COVID-19: interações medicamentosas

Potential risk of investigated drugs for the treatment of COVID-19: drugs interactions

Riesgo potencial de los medicamentos investigados para el tratamiento de COVID-19: interacciones medicamentosas

José Virgulino de Oliveira Lima<sup>1</sup>, Gisele Lopes Cavalcante<sup>1</sup>, Nayara Soares de Mendonça Braga<sup>2</sup>, Alan Rodrigues da Silva<sup>3</sup>, Tiago Medeiros da Silva<sup>4</sup>, Bárbara Pereira Gomes<sup>5</sup>, Felipe da Silva Carvalho<sup>6</sup>, Salomão Mendes Amaral<sup>7</sup>, Demetrius Lucena Sampaio<sup>8</sup>

### Como citar este artigo:

Lima JVO, Cavalcante GL, Braga NSM, da Silva AR, da Silva TM, Gomes BP, et. al. Potential risk of investigated drugs for the treatment of COVID-19: drugs interactions. Rev Pre Infec e Saúde [Internet]. 2020;6:10829. Available from: <https://revistas.ufpi.br/index.php/nupcis/article/view/10829> DOI: <https://doi.org/10.26694/repis.v6i0.10829>

<sup>1</sup> Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-USP, Departamento de Farmacologia, Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil.

<sup>2</sup> Centro Universitário CESMAC, Departamento de Medicina, Maceió, Alagoas, Brasil.

<sup>3</sup> Universidade Estadual do Ceará, Departamento de Transplantes de Órgãos, Fortaleza, Ceará, Brasil.

<sup>4</sup> Universidade Federal do Piauí, Departamento de Biologia, Teresina, Piauí, Brasil.

<sup>5</sup> Centro Universitário Unifacid/Wyden, Departamento de enfermagem, Teresina, Piauí, Brasil.

<sup>6</sup> Instituto Brasil de Pós-Graduação/IBRAS, Departamento de Farmácia Clínica, Teresina, Piauí, Brasil.

<sup>7</sup> Centro Universitário do Maranhão, Departamento de Medicina, São Luís, Maranhão, Brasil.

<sup>8</sup> Centro Universitário Tiradentes, Departamento de Medicina, Maceió, Alagoas, Brasil.

### ABSTRACT

**Introduction:** The coronavirus causes infections in lower respiratory tract and with preceding cases by the Coronavirus of the Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS-CoV) and by the virus of the Middle East Respiratory Syndrome (MERS-CoV). It was aimed to investigate the potential interactions, of severe and moderate degrees, of the drugs tested in the treatment of COVID-19 with other drugs and with diseases. **Outline:** Characterizes itself as a documentary research that use the data base Drugs<sup>®</sup> for obtaining the cross information of the data banks with another drugs, according to articles of periodicals indexed in the great searchers PubMed, Science Direct and BVS. For the determination of the drug interaction, there were used only the data which had at least “good documentation” and only the interactions “expressly contraindicated”, “major” and “moderate”, the mild interactions were omitted. **Results:** The hydroxychloroquine and the chloroquine are associated with many drug interactions and with drugs, along to the azithromycin, which also has a high degree of risks. However, the nitazoxanide, the ivermectin and the oseltamivir are in the opposite direction, with small drug interactions and low risks to the treatment's security. The monoclonal antibodies and the antiretrovirals have balanced risk-benefit relation. **Implications:** Most of the currently investigated drugs in the treatment of COVID-19 show several drug interactions and interactions with pre-existing diseases.

### DESCRIPTORS

Coronavirus; Virus Replication; Drug Interactions.

### Autor correspondente:

José Virgulino de Oliveira Lima  
Endereço: Av. Bandeirantes, 3900, Vila Monte Alegre  
CEP: 14049-900 – Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil  
Telefone: +55 (16) 3315-3221  
E-mail: [jvirgu@usp.br](mailto:jvirgu@usp.br)

Submetido: 2020-07-13  
Aceito: 2020-07-15

## INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019 em Wuhan, China, iniciou-se os primeiros relatos de uma pneumonia severa idiopática.<sup>1</sup> Em seguida, pesquisas laboratoriais detectaram o vírus denominado coronavírus.<sup>2</sup> O coronavírus provoca infecções nas vias aéreas inferiores e com casos de infecções precedentes pelo coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda (SARS-CoV) e pelo vírus causador da Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV).<sup>3</sup> Os casos em Wuhan aumentaram de forma exponencial e o vírus se disseminou em diversos países. No dia 30 de janeiro a Organização Mundial da Saúde (OMS)<sup>4</sup> declarou este cenário como emergência de saúde pública. O vírus foi detectado como um novo beta coronavírus de RNA envelopado, denominado de SARS-CoV-2 (COVID-19).<sup>5</sup>

A gênese desse vírus é desconhecida, porém existem relatos que correlacionam os casos iniciais com um mercado de frutos do mar em Wuhan, onde são comercializados animais selvagens.<sup>6</sup> Devido ao progresso da doença em diversos países em todo o mundo, em 11 de março de 2020 a OMS<sup>4</sup> declarou o novo coronavírus como uma pandemia, uma vez que os casos confirmados subiram abruptamente em diversos países com casos graves levando a óbito.<sup>7</sup> A fisiopatogênese da infecção é similar ao SARS-CoV, onde acontece uma série de respostas inflamatórias com agravo em pessoas no grupo de risco, tais como, cardiopatas, diabéticos, idosos.<sup>8</sup> Os principais sintomas são: febre, tosse seca e dispneia. Geralmente, o período de incubação vai de 2 a 14 dias após a infecção.<sup>9</sup>

Com relação à terapêutica, surgiram estudos apontando uma possível efetividade da cloroquina e/ou hidroxicloroquina e sua associação com a azitromicina no tratamento da COVID-19. Entretanto, com o desenvolvimento de estudos em massa sobre terapias profiláticas e curativas para a COVID-19, exibiram uma possível ausência de segurança e eficácia desta terapia, acompanhada de eventual

risco de mortalidade em pacientes no grupo de risco, casos graves e leves. Outras alternativas com potencial mais seguro foram testadas e empregadas no tratamento da COVID-19, são exemplos dos antifúngicos ivermectina e nitaxozamida, anticorpos tolicizumab e sarilumab, antivirais oseltamivir, ritonavir/lopinavir e azitromicina, além de aspirina para eventos tromboembólicos e prednisolona para complicações respiratórias, ambos da fase A2 de tratamento.

A fim de elucidar os questionamentos sobre os riscos e benefícios destes fármacos, objetivou-se investigar as interações potenciais, de graus grave e moderado, dos fármacos testados no tratamento da COVID-19 com outros fármacos e doenças.

## MÉTODO

Caracteriza-se como uma pesquisa documental, de abordagem quantitativa, retrospectiva e analítico-discursiva. A pesquisa foi fundamentada na utilização de dados oriundos da plataforma Drugs<sup>®</sup> ([https://www.drugs.com/drug\\_interactions.html](https://www.drugs.com/drug_interactions.html)), que é uma base de dados que fornece informações sobre medicamentos, sobretudo, a respeito de interações medicamentosas, a fim de obter informações cruzadas sobre o uso dos medicamentos frente a outros medicamentos e diversas doenças, isto é, interações fármaco-fármaco e fármaco-doença.

Para uma melhor fundamentação deste estudo, artigos de periódicos indexados nos grandes buscadores PubMed, Science Direct e BVS foram utilizados, a fim de confrontar os dados para um correto embasamento e ter conhecimento dos riscos existentes no uso de cada medicamento investigado na COVID-19 concomitante a outros medicamentos em uso e doenças existentes nesse paciente em questão. Após a obtenção das respostas resultantes das interações fármaco-fármaco e fármaco-doença, torna-se possível a validação dos resultados obtidos neste estudo, pois o Drugs<sup>®</sup> é uma plataforma

científica de cunho internacional utilizada por profissionais da saúde na clínica para o manejo seguro da terapia dos pacientes.

Para a determinação de interação medicamentosa, foram utilizados apenas os dados que dispunham no Drugs® de no mínimo “boa documentação” e apenas as interações “expressamente contraindicadas”, “maiores” e “moderadas”, as interações leves foram omitidas. Os “fármacos” utilizados neste estudo são todos os medicamentos existentes no mercado. Foram utilizados como critério de inclusão os medicamentos investigados de modo in vitro, in vivo ou clinicamente para a COVID-19, seja para profilaxia ou tratamento. Foram utilizados como critérios de exclusão os medicamentos utilizados na fase A2 da doença para tratar complicações.

## RESULTADOS

**Tabela 1** – Interações potenciais da hidroxiclороquina com medicamentos e doenças.

HIDROXICLOROQUINA	
Medicamentos	Respostas
Amitriptilina ++; Albuterol ++; Azitromicina +++; Tramadol ++	Prolongamento do Intervalo QT
Cálcio 600 D ++	Reduz a BD da cloroquina
Duloxetina ++	Aumenta a BD da duloxetina
Leflunomida +++	Pode potencializar o risco de infecções
Doenças	Respostas
Oculotoxicidade +++	Oculotoxicidade à retina
Porfiria +++	Exacerbação da porfiria
Arritmias ++	Prolongamento do Intervalo QT
Supressão da medula óssea ++	Depressão de células sanguíneas
Ototoxicidade ++	Podem levar a problemas auditivos
Convulsões ++	Possíveis convulsões em pacientes
Hepatotoxicidade ++	Pode levar a insuficiência hepática
Psoríase ++	Pode levar à uma crise
Diabetes ++	Hipoglicemia grave
Doença cardíaca ++	Cardiomiopatia em doses altas
Insuficiência renal ++	Pode causar disfunção renal

**Legenda:** +++: grave; ++: moderada; BD: biodisponibilidade.

A Tabela 2 demonstra as principais interações medicamentosas da cloroquina, de graus moderado e grave, com outros medicamentos e doenças, demonstrando 10 (dez) interações medicamento/medicamento moderadas com a

A Tabela 1 exibe as principais interações em potencial da hidroxiclороquina, de graus moderado e grave, com outros medicamentos e doenças, mostrando 1 (uma) interação medicamentosa grave com a leflunomida, podendo levar ao aumento de risco de infecções; e 5 (cinco) interações medicamentosas moderadas com a duloxetina, cálcio 600 D, além do risco de prolongamento de intervalo QT no uso de amitriptilina, albuterol e tramadol. Em relação às interações da hidroxiclороquina com doenças, destaca-se o risco grave em casos de oculotoxicidade e porfiria, bem como riscos moderados em casos de arritmias, supressão da medula óssea, ototoxicidade, convulsões, hepatotoxicidade, psoríase, diabetes, doenças cardíacas e insuficiência renal, totalizando 2 (duas) restrições de risco grave e 8 (oito) de risco moderado.

mefloquina, pregabalina, duloxetina, albuterol, primaquina, budesonida/formoterol, hidroxizina, ciprofloxacino e, em especial, a azitromicina e a hidroxiclороquina, pois são comuns em uso concomitante na COVID-19 e exibem riscos potenciais

de prolongamento do intervalo QT. Em relação às interações da cloroquina com doenças, foram evidenciadas 8 (oito) interações em risco potencial com o uso, oculotoxicidade e a porfiria de grau grave; e arritmias, supressão da medula óssea,

ototoxicidade, convulsões, hepatotoxicidade e psoríase de grau moderado, com destaque para arritmias que pode levar ao prolongamento do intervalo QT, totalizando 17 interações graves e moderadas resultantes do uso da hidroxicloroquina.

**Tabela 2** – Interações potenciais da cloroquina com medicamentos e doenças.

CLOROQUINA	
Medicamentos	Respostas
Hidroxizina ++; Azitromicina ++; Ciprofloxacino ++; Hidroxicloroquina ++; Primaquina ++; Albuterol ++; Budesonida/formoterol ++	Prolongamento do Intervalo QT
Duloxetina ++	Inibição enzimática da duloxetina
Pregabalina ++	Diminui a efetividade antiepilética
Mefloquina ++	Pode causar convulsões e arritmias
Doenças	Respostas
Oculotoxicidade +++	Oculotoxicidade à retina
Porfiria +++	Podem exacerbar a porfiria
Arritmias ++	Prolongamento do Intervalo QT
Supressão da medula óssea ++	Depressão de eritrócitos e leucócitos
Ototoxicidade ++	Podem levar a problemas auditivos
Convulsões ++	Possíveis convulsões
Hepatotoxicidade ++	Pode levar a insuficiência hepática
Psoríase ++	Pode levar à uma crise

**Legenda:** +++: grave; ++: moderada.

A Tabela 3 exibe o risco potencial do uso da azitromicina em interações medicamento/medicamento e medicamento/doença, em graus grave e moderado, mostrando 4 (quatro) interações com outros medicamentos de grau moderado com a varfarina e a fluticasona/salmeterol, albuterol e budesonida/formoterol, que podem levar a prolongamento do intervalo QT. Em relação às

interações medicamento/doença, a azitromicina mostra 2 (dois) riscos potenciais graves em casos de colite e prolongamento do intervalo QT e 2 (dois) risco potencial moderado em casos de doença hepática e miastenia grave, totalizando 8 (oito) interações graves e moderadas provenientes da utilização da azitromicina.

**Tabela 3** – Interações potenciais da azitromicina com medicamentos e doenças.

AZITROMICINA	
Medicamentos	Respostas
Fluticasona/salmeterol; Albuterol ++; Budesonida/formoterol ++; Hidroxicloroquina +++; Cloroquina ++	Prolongamento do Intervalo QT
Varfarina ++	Aumento dos efeitos (HPTB)
Doenças	Respostas
Colite +++	Pode alterar a flora normal do cólon
Prolongamento do intervalo QT +++	Eventos cardíacos
Doença hepática ++	Agravamento de problemas hepáticos
Miastenia grave ++	Exacerbação dos sintomas miastênicos.

**Legenda:** +++: grave; ++: moderada; HPTB: hipoprotrombinêmicos.

A Tabela 4 exibe os riscos potenciais do uso da nitazoxanida, em graus grave e moderado, de interação com medicamentos e doenças, mostrando 1 (uma) interação moderada

medicamento/medicamento com o ácido valpróico e 3 (três) interações moderadas medicamento/doença com a diabetes, doença renal e hepática, totalizando risco potencial de 4 (quatro) interações moderadas e nenhuma grave.

**Tabela 4** – Interações potenciais da nitazoxanida com medicamentos e doenças.

NITAZOXANIDA	
Medicamentos	Respostas
Ácido valpróico ++	A nitazoxanida pode aumentar a biodisponibilidade do ácido valpróico
Doenças	Respostas
Diabetes ++	Hiperglicemia
Doença renal/hepática ++	Pode causar disfunção renal e/ou hepática e obstrução biliar

**Legenda:** ++: moderada.

A Tabela 5 mostra os riscos potenciais do uso do lopinavir/ritonavir em relação às interações de graus grave e moderada deste medicamento a outros medicamentos e doenças, mostrando 1 (uma) possível interação grave com a fenitoína e 6 (seis) possíveis interações grau moderado com atazanavir, ácido valpróico, emtricitabina/tenofovir, dexametasona e, em especial, ciprofloxacino e a azitromicina, pois

possuem potencial de prolongamento do intervalo QT. Em relação às interações potenciais do lopinavir/ritonavir com doenças, a hemofilia e a hepatotoxicidade apresentam potencial grave de resposta ao uso, enquanto a hiperglicemia, hiperlipidemia e o bloqueio cardíaco representam risco potencial moderado ao uso.

**Tabela 5** – Interações potenciais de antivirais com medicamentos e doenças.

LOPINAVIR / RITONAVIR	
Medicamentos	Respostas
Atazanavir ++	Inibição enzimática do atazanavir
Azitromicina ++; Ciprofloxacino ++	Prolongamento do intervalo QT
Dexametasona ++	Inibição enzimática da dexametasona
Fenitoína +++	Atenua o efeito do lopinavir/ritonavir
Emtricitabina/tenofovir ++	Nefrotoxicidade
Ácido valpróico ++	Indução enzimática do valproato
Doenças	Respostas
Hemofilia +++	Potencial risco de sangramento
Hepatotoxicidade +++	Problemas hepáticos (icterícia, AST, ALT)
Hiperglicemia ++	Resistência à insulina, IG
Hiperlipidemia ++	Aumento de CT, TG, DAC e aterosclerose
Bloqueio cardíaco ++	Prolongamento do intervalo PR e bloqueio atrioventricular

**Legenda:** AST: aspartato aminotransferase; ALT: alanina aminotransferase; CT: colesterol total; TG: triglicerídeos; DAC: doença arterial coronariana; +++: grave; ++: moderada; IG: intolerância a glicose.

A Tabela 6 demonstra as interações potenciais de graus grave e moderado exercidas pelo uso de anticorpos monoclonais frente a outros medicamentos e doenças, mostrando a leflunomida com potencial grave de gerar efeitos ao uso e a atorvastatina,

metotrexato, anlodipino, probióticos e a hidroxicloroquina apresentam potencial moderado de efeitos ao uso dos anticorpos monoclonais. Em relação às interações potenciais com as doenças, as imunizações e as infecções apresentam um grau grave

em resposta ao uso e a tuberculose, distúrbios desmielinizantes, perfuração gastrointestinal, disfunção hepática e insuficiência renal com risco potencial moderado em resposta ao uso.

**Tabela 6** – Interações potenciais de anticorpos monoclonais com medicamentos e doenças.

TOCILIZUMAB	
Medicamentos	Respostas
Leflunomida +++	Potencializa o risco de infecções graves
Atorvastatina ++	Indução enzimática da atorvastatina
Metotrexato ++	Potencial risco de hepatotoxicidade
Anlodipino ++	Indução enzimática do anlodipino
Hidroxicloroquina +++	Neuropatia periférica
Probióticos ++	Aumento do risco de infecções
Doenças	Respostas
Imunizações +++	Inefetividade da vacina
Infecções ++	Potencialização de infecções graves
Tuberculose ++	Agravamento da tuberculose
Distúrbios desmielinizantes ++	Agravamento dos distúrbios
Perfuração gastrointestinal ++	Risco de perfuração gastrointestinal
Disfunção hepática ++	Segurança e eficácia desconhecida
Insuficiência renal ++	Segurança e eficácia desconhecida

**Legenda:** +++: grave; ++: moderada.

A Tabela 7 aponta as interações potenciais de grau grave e moderado exercido pelo uso concomitante dos medicamentos investigados no tratamento da COVID-19, mostrando interações potenciais graves entre o uso concomitante da hidroxicloroquina vs azitromicina vs tolicizumab vs lopinavir/ritonavir, a hidroxicloroquina também exerce o risco potencial de interação com a

cloroquina, mas de forma moderada. Além disso, a cloroquina ainda apresenta risco moderado no uso concomitante com lopinavir/ritonavir, tolicizumab e azitromicina, assim como lopinavir/ritonavir vs ivermectina vs azitromicina. A nitazoxanida e o oseltamivir não possuem risco potencial de interação considerável entre os medicamentos investigados no tratamento da COVID-19.

**Tabela 7** – Interações potenciais entre os medicamentos investigados no tratamento da COVID-19.

DROGAS USADAS NA COVID-19	HZQ	CQ	NTZ	L/R	OTM	IVC	TCZ	AZT
Hidroxicloroquina	=	++	-	+++	-	-	+++	+++
Cloroquina	++	=	-	++	-	-	++	++
Nitazoxanida	-	-	=	-	-	-	-	-
Lopinavir / ritonavir	+++	++	-	=	-	++	-	++
Oseltamivir	-	-	-	-	=	-	-	-
Ivermectina	-	-	-	++	-	=	-	-
Tocilizumab	+++	++	-	-	-	-	=	-
Azitromicina	+++	++	-	++	-	-	-	=

**Legenda:** HZQ: hidroxicloroquina; CQ: cloroquina; NZX: nitazoxanida; L/R: lopinavir/ritonavir; OTM: oseltamivir; IVC: ivermectina; T/S: tolicizumab/sarilumab; AZT: azitromicina; +++: grave; ++: moderada; -: sem interação; =: o mesmo medicamento.

## DISCUSSÃO

A Hidroxicloroquina (HZQ) vem sendo largamente estudada no tratamento da COVID-19, desde o tratamento precoce<sup>10</sup> como tardio,<sup>11</sup> com a melhora pelo uso dela, porém, a dúvida define o cenário atual, uma vez que muitos estudam refutam a eficácia desses estudos,<sup>12</sup> bem como mostram a ausência de segurança da HZQ<sup>8</sup> através do aumento do risco de morte por meio, especialmente, de complicações cardiovasculares<sup>2</sup> como arritmias e prolongamento de intervalo QT.<sup>13</sup>

Uma revisão sistemática mostrou o aumento do risco dos eventos cardiovasculares quando usada a HZQ<sup>12</sup> em relação ao controle, assim como é mostrado acima que em casos de uso concomitante a amitriptilina,<sup>14</sup> albuterol e tramadol<sup>15</sup> aumentam o risco existente do uso da HZQ. Além disso, é importante ressaltar o risco de surgimento de infecções,<sup>16</sup> uma vez que o vírus, por si só, o deixa imunossuprimido. Este estudo ainda mostra que a melhora espontânea de pacientes acometidos pela COVID-19 se resolve naturalmente em 80% dos casos.<sup>17</sup>

Em um estudo,<sup>18</sup> observou-se a necessidade de manejo cuidadoso frente ao risco moderado em uma possível utilização da HZQ, como em pacientes com problemas hepáticos, diabéticos, problemas renais e, sobretudo, em problemas cardíacos que são bem evidenciados em estudos clínicos.

Além disso, muitos fármacos potencializam os efeitos cardíacos da cloroquina, em especial, a HZQ, por sinergismo, e a Azitromicina (AZT),<sup>13</sup> ambos comumente tidos como primeira linha de tratamento da COVID-19, contudo, com risco potencial de prolongamento do intervalo QT e arritmias ventriculares,<sup>19</sup> eventos preocupantes, onde pacientes com problemas cardíacos incorporam o grupo de risco da COVID-19, como mostram os estudos.<sup>20-21</sup>

Estudos *in vitro*<sup>22</sup> e *in vivo*<sup>2</sup> mostram a diminuição da mortalidade de pacientes acometidos com a COVID-19 por meio do uso da cloroquina,

exibindo uma recuperação em pacientes tratados com o medicamento, mostrando ter potencial terapêutico através da diminuição da replicação viral. O vírus se liga a uma isoforma da enzima conversora de angiotensina,<sup>23</sup> localizada nos alvéolos pulmonares e responsáveis por desempenhar eventos cardíacos, o que explica os problemas respiratórios e cardíacos do COVID-19 nestes pacientes.<sup>24</sup>

Muitos estudos apontam a AZT como um dos fármacos com maior potencial terapêutico no tratamento da COVID-19, por esse motivo é empregada na primeira linha de tratamento na clínica médica.<sup>25-26,13</sup> No entanto, seu elevado potencial cardiotoxico preocupa, uma vez que ela possui risco de prolongamento de intervalo QT e arritmias ventriculares, assim como mostra na Tabela 3 e corroborado pelos estudos.<sup>27-28</sup>

A interação da AZT com a HZQ e a cloroquina eleva o sinal de alerta nesta terapia,<sup>29</sup> uma vez que a COVID-19, por si só, é problema para os pacientes acometidos com doenças cardiovasculares, como hipertensos, pacientes com batimentos cardíacos arrítmicos, pacientes com insuficiência cardíaca, pacientes com histórico de Infarto Agudo do Miocárdio (IAM).<sup>30</sup> No entanto, a AZT com os derivados do 4-aminoquinolinas potencializa esse risco em iminência, como também mostra no estudo.<sup>31</sup>

A sua utilização também deve ser cautelosa em pacientes com eventos trombóticos, uma vez que AZT potencializa os efeitos hipoprotrombinêmicos,<sup>32</sup> além de se tornar necessário acompanhar os marcadores hepáticos para garantir que pacientes com deficiência hepática não tenham seu estado funcional agravado pelo uso do macrolídeo, assim como é mostrado.<sup>33</sup>

Estudos da Nitazoxanida (NZX) no tratamento da COVID-19 são mais incipientes em relação à HZQ, cloroquina e à AZT, todavia, também há evidências sobre seu potencial terapêutico antiviral,<sup>34</sup> além de ser também bastante empregado na clínica médica. Embora os medicamentos supracitados terem mais

estudos no tratamento da COVID-19, a NZX se destaca pelo seu baixo potencial de promover efeitos adversos relevantes na terapêutica.<sup>35</sup>

A Tabela 4 apresenta o risco potencial moderado da NZX em promover inibição enzimática no metabolismo hepático do ácido valpróico em uso concomitante.<sup>36</sup> Além disso, pode promover hiperglicemia em pacientes diabéticos, pelo fato dela possuir sacarose na composição, segundo a Farmacopéia Brasileira,<sup>37</sup> bem como disfunção renal e hepática em pacientes com estas funções comprometidas.<sup>38-39</sup> A Ivermectina (IVC), outro antiparasitário, citado na Tabela 7, que foi investigado nesta pesquisa, não demonstrou interações com nenhum risco potencial significativo,<sup>40</sup> mostrando-se seguro, mas ainda com estudos incipientes no tratamento viral.

Os antirretrovirais Lopinavir/Ritonavir (LPV/RTN) é uma associação amplamente utilizada no tratamento e prevenção do HIV por meio da inibição da multiplicação viral através da inibição da protease.<sup>41</sup> Esta associação em questão tem seu maior risco potencial em associação com a fenitoína, uma vez que ela sofre indução enzimática e, por isso, pode ter seus efeitos antirretrovirais atenuados.<sup>42</sup> Além disso, o LPN/RTN desempenha risco potencial moderado contra outros quatro medicamentos importantes no tratamento da COVID-19, dentre eles, a AZT, mostrando risco de prolongamento do intervalo QT e arritmias ventriculares, bastante evidenciados em pacientes acometidos com a doença.<sup>19</sup>

Os pacientes acometidos com problemas cardíacos e diabéticos, por si só, são dois grupos de risco na COVID-19. Contudo, o uso do LPN/RTN ainda pode levar à resistência à insulina e tolerância à glicose em pacientes hiperglicêmicos<sup>43</sup> e, também, bloqueio das funções cardíacas essenciais e prolongamento do intervalo QT,<sup>18</sup> dessa forma, presumivelmente potencializando os efeitos hiperglicêmicos e cardíacos em pacientes com essas condições.

O Tocilizumab (TCZ) é um anticorpo monoclonal testado no tratamento da COVID-19.<sup>44-45</sup> O TCZ possui risco potencial de infecções graves quando usado com a leflunomida, pelo seu efeito imunossupressor.<sup>46</sup> Além disso, o uso concomitante do TCZ com a HZQ possui o risco alto de gerar neuropatia diabética.<sup>47</sup> O uso do TCZ em pacientes utilizando anlodipino, probióticos e atorvastatina deve ser monitorado para os possíveis efeitos adversos em risco desses medicamentos.

É possível perceber que o uso da HZQ em associação com outros medicamentos, para a COVID-19, tem um risco potencial elevado com a AZT, TCZ, LPV/RTN, risco moderado com a cloroquina e uso razoavelmente seguro com a NTZ, Oseltamivir (OTM) e IVC, demonstrando que as terapias mais preconizadas em tratamento antiCOVID-19 possuem um risco alto, em especial, os cardiovasculares,<sup>19,31,48-50</sup> como mostrado na Tabela 1. A AZT em uso associado a outros medicamentos no tratamento da COVID-19, possui risco elevado quando utilizada com os derivados da 4-aminoquinolinas, além dos antirretrovirais.<sup>19</sup> O seu uso se torna mais seguro quando utilizado com a NTZ, OTM, IVC, TCL,<sup>49</sup> contudo o seu uso é comumente empregado com a HZQ ou CQ,<sup>25</sup> terapia não recomendada<sup>51</sup> e insegura.<sup>13</sup>

Embora a HZQ, CQ e AZT sejam os medicamentos mais investigados para o tratamento da COVID-19, a NZX, a IVC e o OTM são os medicamentos que possuem os menores riscos potenciais de interações com medicamentos e doenças, mostrando possuírem a maior segurança no uso da COVID-19.<sup>52-53</sup> Uma vez que existem muitos estudos hipotetizando efeitos terapêuticos e inefetividades terapêuticas de todos os candidatos à “cura” da COVID-19, não há comprovação científica definida sobre nenhum, por este motivo, tendo como base os riscos que cada um apresenta, acrescidos aos riscos gerados pelo próprio vírus, pressupõe-se como melhor escolha as terapias que forneçam menores riscos aos pacientes infectados.



Portanto, é necessária a realização incessante de mais estudos robustos e sólidos para, enfim, elucidar estas questões em aberto e preencher todas as lacunas e vieses ainda existentes sobre todos os medicamentos aqui investigados. Uma vez que todos os estudos enfrentam limitações, este, por sua vez, teve como principal limitação tratar apenas de casos potenciais, sem analisar toda a prática necessária para evitar que as interações aconteçam.

## CONCLUSÃO

Ao fim deste estudo, foi possível perceber que a maioria dos medicamentos atualmente investigados no tratamento da COVID-19 apresentam diversas interações medicamentosas e interações com doenças preexistentes, revelando riscos altos e moderados no seu uso, mesmo de forma isolada e, em grande parte, potencializado quando associado a determinados medicamentos e doenças.

Vale salientar que algumas interações em potencial devem relativizadas, pois é necessário a

avaliação da relevância de cada interação frente ao estado clínico do paciente, por isso, deve ser realizado o monitoramento terapêutico do paciente pela equipe multidisciplinar envolvida e observar se essa interação altera o estado do paciente ou se os efeitos gerados a partir dessa interação estão prejudicando a terapia em questão, neste caso, a continuidade terapêutica é ditada pela análise do risco-benefício da terapia.

Ademais, pode-se inferir que os medicamentos com maior utilidade mundial são os medicamentos que possuem mais interações e riscos terapêuticos no seu uso, uma vez que a complicação mais relatada na COVID-19, os problemas cardiovasculares, também são causados pelo uso da hidroxicloroquina ou cloroquina e potencializados pela azitromicina, mesmo sem comprovação científica clara dos seus benefícios.

## RESUMO

**Introdução:** O coronavírus provoca infecções nas vias aéreas inferiores e com casos de infecções precedentes pelo coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda e da Síndrome Respiratória do Oriente Médio. Objetivou-se investigar as interações potenciais, de graus grave e moderado, dos fármacos testados no tratamento da COVID-19 com outros fármacos e doenças. **Delineamento:** Caracteriza-se como uma pesquisa documental que utiliza a base de dados Drugs® para a obtenção das informações cruzadas dos bancos de dados com outros fármacos, conforme artigos de periódicos indexados nos grandes buscadores PubMed, Science Direct e BVS. Para a determinação de Interação medicamentosa, foram utilizados apenas os dados que dispunham de no mínimo “boa documentação” e apenas as interações “expressamente contraindicadas”, “maiores” e “moderadas”, as interações leves foram omitidas. **Resultados:** A hidroxicloroquina e a cloroquina estão associadas a muitas interações medicamentosas e com doenças, juntamente à azitromicina, que também possui um grau alto de riscos. Contudo, a nitazoxanida, ivermectina, oseltamivir estão do outro lado da margem, com pequenas interações e riscos à segurança do tratamento. Os anticorpos monoclonais e os antirretrovirais possuem risco benefício equilibrado. **Implicações:** A maioria dos medicamentos atualmente investigados no tratamento da COVID-19 apresentam diversas interações medicamentosas e interações com doenças preexistentes.

## DESCRITORES

Coronavirus; Replicação Viral; Interações Medicamentosas.

## RESUMEN

**Introducción:** El coronavirus provoca infecciones en las vías respiratorias inferiores y con casos de infecciones previas por el coronavirus del Síndrome Respiratorio Agudo y Síndrome Respiratorio de Oriente Medio. El objetivo fue investigar las posibles interacciones, de grados severos y moderados, de los fármacos probados en el tratamiento del COVID-19 con otros fármacos y enfermedades. **Delineación:** Se caracteriza por ser una investigación documental que utiliza la base de datos Drugs® para obtener información cruzada de las bases de datos con otros fármacos, según artículos de revistas indexadas en los principales buscadores PubMed, Science Direct y BVS. Para la determinación de interacción farmacológica, solo se utilizaron datos que tuvieran al menos “buena documentación” y solo las interacciones “expresamente contraindicadas”, “mayor” y “moderada”, se omitieron las interacciones leves. **Resultados:** La hidroxicloroquina y la cloroquina se asocian con muchas interacciones entre medicamentos y enfermedades, junto con la azitromicina, que también tiene un alto grado de riesgo. Sin embargo, la nitazoxanida, la ivermectina y el oseltamivir están del otro lado del margen, con interacciones menores y riesgos para la seguridad del tratamiento. Los anticuerpos monoclonales y antirretrovirales tienen un beneficio-riesgo equilibrado. **Implicaciones:** La mayoría de los fármacos que se investigan actualmente en el tratamiento de COVID-19 tienen varias interacciones farmacológicas e interacciones con enfermedades preexistentes.

## DESCRIPTORES

## REFERÊNCIAS

1. Sun D, Li H, Lu XX, Xiao H, Ren J, Zhang FR, et al. Clinical features of severe pediatric patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan: a single center's observational study. *World J Pediatr* [Internet]. 2020 Jun [cited 12 Mar 2020]; 16(3):251–259. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s12519-020-00354-4>
2. Duan YJ, Liu Q, Zhao SQ, Huang F, Ren L, Liu L, et al. The Trial of Chloroquine in the Treatment of Corona Virus Disease 2019 (COVID-19) and Its Research Progress in Forensic Toxicology. *Fa yi xue za zhi* [Internet]. 2020; Apr [cited 11 Mar 2020]; 36(2):157–163. Available from: <http://dx.doi.org/10.12116/j.issn.1004-5619.2020.02.001>
3. Lythgoe MP, Middleton P. Ongoing Clinical Trials for the Management of the COVID-19 Pandemic. *Trends Pharmacol Sci* [Internet]. 2020 Jun [cited 11 Mar 2020]; 41(6):363–382. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tips.2020.03.006>
4. Organização Mundial da Saúde. Vigilância mundial da COVID-19 causada por infecção humana pelo vírus COVID-19. Brasília: OMS; 2020. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331231/WHO-2019-nCoV-SurveillanceGuidance-2020.4-por.pdf?sequence=33&isAllo wed=y>
5. Ar Gouilh M, Puechmaille SJ, Diancourt L, Vandenberghe M, Serra-Cobo J, Lopez Roig M, et al. SARS-CoV related Betacoronavirus and diverse Alphacoronavirus members found in western old-world. *Virology* [Internet]. 2018 Apr [cited 11 Mar 2020]; 517:88–97. Available from: [doi:10.1016/j.virol.2018.04.001](https://doi.org/10.1016/j.virol.2018.04.001)
6. Ran L, Chen X, Wang Y, Wu W, Zhang L, Tan X. Risk Factors of Healthcare Workers With Corona Virus Disease 2019: A Retrospective Cohort Study in a Designated Hospital of Wuhan in China. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2020. Mar [cited 2020 Jun 8]. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa287>. [Ahead of print].
7. Li Y, Zhao R, Zheng S, Chen X, Wang J, Sheng X, et al. Lack of Vertical Transmission of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2, China. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2020 Jun [cited 11 Mar 2020]; 26(6):1335–1336. Available from: <http://dx.doi.org/10.3201/eid2606.200287>
8. Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends* [Internet]. 2020 Mar [cited 11 Mar 2020]; 14(1):72–73. Available from: <http://dx.doi.org/10.5582/BST.2020.01047>
9. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. Vol. 20, *Nature Reviews Immunology*. *Nat Rev Immunol* [Internet]. 2020 Jun [cited 11 Mar 2020]; 20(6):363–374. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41577-020-0311-8>
10. Million M, Lagier JC, Gautret P, Colson P, Fournier PE, 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* [Internet]. 2020 May–Jun [cited 11 Mar 2020]; 35:101738. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101738>
11. Molina JM, Delaugerre C, Le Goff J, Mela-Lima B, Ponscarne D, Goldwirt L, et al. No evidence of rapid antiviral clearance or clinical benefit with the combination of hydroxychloroquine and azithromycin in patients with severe COVID-19 infection. *Med Mal Infect* [Internet]. 2020 Jun [cited 11 Mar 2020]; 50(4):384–398. Available from: <http://dx.doi.org/10.7792/BST.2020.03947>
12. Cortegiani A, Ingoglia G, Ippolito M, Giarratano A, Einav S. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. *J Crit Care* [Internet]. 2020 Jun [cited 11 Mar 2020]; 57:279–283. Available from: <http://dx.doi.org/10.8392/BST.2020.08637>
13. Saleh M, Gabriels J, Chang D, Kim BS, Mansoor A, Mahmood E, et al. The Effect of Chloroquine, Hydroxychloroquine and Azithromycin on the Corrected QT Interval in Patients with SARS-CoV-2 Infection. *Circ Arrhythm Electrophysiol* [Internet]. 2020 Apr [cited 11 Mar 2020]; 13(6):1–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.8762/BST.2020.07397>
14. Euwema MS, Swanson TJ. Deadly Single Dose Agents. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28722879>
15. Radner H, Ramiro S, Buchbinder R, Landewé RB, van der Heijde D, Aletaha D. Pain management for inflammatory arthritis (rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis and other spondyloarthritis) and gastrointestinal or liver comorbidity. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2012 Jan [cited 11 Mar 2020]; 1:1–15. Available from: <http://dx.doi.org/10.4402/BST.2020.07539>
16. Van der Heijden EHM, Hartgring SAY, Kruize AA, Radstake TRDJ, van Roon JAG. Additive immunosuppressive effect of leflunomide and hydroxychloroquine supports rationale for combination therapy for Sjögren's syndrome. *Expert Rev Clin Immunol* [Internet]. 2019 Jul [cited 11 Mar 2020]; 15(7):801–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.8754/BST.2020.09894>
17. Liu D, Li L, Wu X, Zheng D, Wang J, Yang L, et al. Pregnancy and Perinatal Outcomes of Women With Coronavirus Disease (COVID-19) Pneumonia: A Preliminary Analysis. *AJR Am J Roentgenol* [Internet]. 2020 Mar [cited 11 Mar 2020]; 1–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.7872/BST.2020.08867>

18. Naksuk N, Lazar S, Peeraphatdit TB. Cardiac safety of off-label COVID-19 drug therapy: a review and proposed monitoring protocol. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* [Internet]. 2020 May [cited 11 Mar 2020]; 9(3):215–221. Available from: <http://dx.doi.org/10.6633/BST.2020.08673>
19. Gérard A, Romani S, Fresse A, Viard D, Parassol N, Granvullemin A, et al. “Off-label” use of hydroxychloroquine, azithromycin, lopinavir-ritonavir and chloroquine in COVID-19: A survey of cardiac adverse drug reactions by the French Network of Pharmacovigilance Centers. *Therapies* [Internet]. 2020 May [cited 11 Mar 2020]; 75(4):371–379. Available from: <http://dx.doi.org/10.9233/BST.2020.00923>
20. Akhmerov A, Marbán E. COVID-19 and the Heart. *Circ Res* [Internet]. 2020 May [cited 11 Mar 2020]; 126(10):1443–1455. Available from: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.317055>
21. Kochi AN, Tagliari AP, Forleo GB, Fassini GM, Tondo C. Cardiac and arrhythmic complications in patients with COVID-19. Vol. 31, *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. Blackwell Publishing Inc [Internet]. Jan [cited 11 Mar 2020]; 31(5):1003–1008. Available from: <http://dx.doi.org/10.7832/BST.2020.30982>
22. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res* [Internet]. 2020 Mar [cited 11 Mar 2020]; 30(3):269–271. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0>
23. Cheng H, Wang Y, Wang GQ. Organ-protective effect of angiotensin-converting enzyme 2 and its effect on the prognosis of COVID-19. *J Med Virol* [Internet]. 2020 Jul [cited 11 Mar 2020]; 92(7):726–730. Available from: <http://dx.doi.org/10.8734/eid7834.097483>
24. Patel AB, Verma A. COVID-19 and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers: What Is the Evidence? *JAMA* [Internet]. 2020 May [cited 11 Mar 2020]; 323(18):1769–1770. Available from: <http://dx.doi.org/10.7734/eid9843.098474>
25. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Sevestre J, et al. Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: A pilot observational study. *Travel Med Infect Dis* [Internet]. 2020 Mar [cited 11 Mar 2020]; 34:1–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.8744/eid9833.200453>
26. Juurlink DN. Safety considerations with chloroquine, hydroxychloroquine and azithromycin in the management of SARS-CoV-2 infection. *CMAJ* [Internet]. 2020 Apr [cited 11 Mar 2020]; 192(17):450–453. Available from: <http://dx.doi.org/10.8643/eid7774.293748>
27. Ray WA, Murray KT, Hall K, Arbogast PG, Stein CM. Azithromycin and the risk of cardiovascular death. *N Engl J Med* [Internet]. 2012 May [cited 11 Mar 2020]; 366(20):1881–90. Available from: <http://dx.doi.org/10.8934/eid2694.984287>
28. Lu ZK, Yuan J, Li M, Sutton SS, Rao GA, Jacob S, et al. Cardiac risks associated with antibiotics: Azithromycin and levofloxacin. *Expert Opin Drug Saf* [Internet]. 2015 Feb [cited 11 Mar 2020]; 14(2):295–303. Available from: <http://dx.doi.org/10.5647/eid9847.783944>
29. Javelot H, El-Hage W, Meyer G, Becker G, Michel B, Hingray C. COVID-19 and (hydroxy)chloroquine-Azithromycin combination: Should we take the risk for our patients? *Br J Clin Pharmacol* [Internet]. 2020 Jun [cited 11 Mar 2020]; 86(6):1176–1177. Available from: <http://dx.doi.org/10.8743/eid8747.208337>
30. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* [Internet]. 2020 Mar [cited 11 Mar 2020]; 395(10229):1054–62. Available from: <http://dx.doi.org/10.6374/err3324.082637>
31. Funck-Brentano C, Salem JE, Nguyen LS, Drici MD, Roden DM. Response to the editorial “COVID-19 in patients with cardiovascular diseases”: COVID-19 treatment with hydroxychloroquine or chloroquine and azithromycin: A potential risk of Torsades de Pointes. *Arch Cardiovasc Dis* [Internet]. 2020 May [cited 11 Mar 2020]; 113(5):367–368. Available from: <http://dx.doi.org/10.3290/eh923.674934>
32. A Beccara L, Pacioni C, Ponton S, Francavilla S, Cuzzoli A. Arterial Mesenteric Thrombosis as a Complication of SARS-CoV-2 Infection. *Eur J case reports Intern Med* [Internet]. 2020 [cited 2020 Jun 8]; 7(5):001690. Available from: [http://dx.doi.org/10.12890/2020\\_001690](http://dx.doi.org/10.12890/2020_001690)
33. Das BK. Azithromycin induced hepatocellular toxicity and hepatic encephalopathy in asymptomatic dilated cardiomyopathy. *Indian J Pharmacol* [Internet]. 2011 Nov [cited 2020 Jun 8]; 43(6):736–737. Available from: <http://dx.doi.org/10.3784/erd8923.200478>
34. Dang W, Xu L, Ma B, Chen S, Yin Y, Chang KO, et al. Nitazoxanide inhibits human norovirus replication and synergizes with ribavirin by activation of cellular antiviral response. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2018 Nov [cited 2020 Jun 8]; 62(11):1–18. Available from: <http://dx.doi.org/10.8943/jur5647.357922>
35. Rossignol JF. Nitazoxanide: A first-in-class broad-spectrum antiviral agent. *Antiviral Res* [Internet]. 2014 Oct [cited 2020 Jun 8]; 110:94–103. Available from: <http://dx.doi.org/10.0981/hjj4563.543674>
36. Sede M, Laufer N, Ojeda D, Gun A, Cahn P, Quarleri J. Analysis of sequences of hepatitis C virus NS5A genotype 1 in HIV-coinfected patients with a null response to nitazoxanide or peg-interferon plus ribavirin. *Arch Virol* [Internet]. 2013 Sep [cited 2020 Jun 8]; 158(9):1907–1915. Available from: <http://dx.doi.org/10.9844/eig4563.201033>
37. Brasileira F. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Available from: <http://portal.anvisa.gov.br/>

38. Haubrich K, Gantt S, Blydt-Hansen T. Successful treatment of chronic norovirus gastroenteritis with nitazoxanide in a pediatric kidney transplant recipient. *Pediatr Transplant* [Internet]. 2018 Jun [cited 2020 Jun 8]; 22(4):1–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.8833/eud4528.962834>
39. Elaidy SM, Hussain MA, El-Kherbetawy MK. Time-dependent therapeutic roles of nitazoxanide on high-fat diet/streptozotocin-induced diabetes in rats: Effects on hepatic peroxisome proliferator-activated receptor-gamma receptors. *Can J Physiol Pharmacol* [Internet]. 2018 Aug [cited 2020 Jun 8]; 96(5):485–497. Available from: <http://dx.doi.org/10.6733/eui7833.904954>
40. Chaccour C, Hammann F, Rabinovich NR. Ivermectin to reduce malaria transmission I. Pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations regarding efficacy and safety. *Malar J* [Internet]. 2017 Apr [cited 2020 Jun 8]; 16(1):161. Available from: <http://dx.doi.org/10.8844/ehg9830.689224>
41. Van Der Laan LE, Garcia-Prats AJ, Simon Schaaf H, Tikiso T, Wiesner L, De Kock M, et al. Pharmacokinetics and drug-drug interactions of lopinavir-ritonavir administered with first- and second-line antituberculosis drugs in HIV-infected children treated for multidrug-resistant tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2018 Feb [cited 2020 Jun 8]; 62(2):1–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.8932/ehr9982.893440>
42. Birbeck GL, French JA, Perucca E, Simpson DM, Fraimow H, George JM, et al. Antiepileptic drug selection for people with HIV/AIDS: Evidence-based guidelines from the ILAE and AAN. *Epilepsia* [Internet]. 2012 Jan [cited 2020 Jun 8]; 53(1):207–214. Available from: <http://dx.doi.org/10.8743/ehr6337.455533>
43. Pal R, Bhadada SK. COVID-19 and diabetes mellitus: An unholy interaction of two pandemics. *Diabetes Metab Syndr* [Internet]. 2020 Jul [cited 2020 Jun 8]; 14(4):513–517. Available from: <http://dx.doi.org/10.6783/eig8833.811233>
44. Wan Y, Shang J, Sun S, Tai W, Chen J, Geng Q, et al. Molecular Mechanism for Antibody-Dependent Enhancement of Coronavirus Entry. *J Virol* [Internet]. 2019 Dec [cited 2020 Jun 8]; 94(5):1–19. Available from: <http://dx.doi.org/10.1128/JVI.02015-19>
45. Li Z, Yi Y, Luo X, Xiong N, Liu Y, Li S, et al. Development and clinical application of a rapid IgM-IgG combined antibody test for SARS-CoV-2 infection diagnosis. *J Med Virol* [Internet]. 2020 Feb [cited 2020 Jun 8]. Available from: <http://dx.doi.org/10.3280/ehr0933.664930> [Ahead of print].
46. Saghazadeh A, Rezaei N. Towards treatment planning of COVID-19: Rationale and hypothesis for the use of multiple immunosuppressive agents: Anti-antibodies, immunoglobulins, and corticosteroids. *Int Immunopharmacol* [Internet]. 2020 Jul [cited 2020 Jun 8]; 84:115. Available from: <http://dx.doi.org/10.3250/ehr0103.670933>
47. Fontana F, Alfano G, Mori G, Amurri A, Lorenzo T, Ballestri M, et al. COVID-19 pneumonia in a kidney transplant recipient successfully treated with Tocilizumab and Hydroxychloroquine. *Am J Transplant* [Internet]. 2020 Apr [cited 2020 Jun 8]; 20(7):1902–1906. Available from: <http://dx.doi.org/10.8930/ehr0103.600754>
48. Xu C-Y, Lu S-D, Ye X, Cao M-Y, Xu G-D, Yu Q, et al. Combined Treatment of Tocilizumab and Chloroquine on Severe COVID-19: A Case Report. *QJM* [Internet]. 2020 May [cited 2020 Jun 8]; 1:15. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/qjmed/hcaa153>
49. Şimşek Yavuz S, Ünal S. Antiviral treatment of COVID-19. *Turk J Med Sci* [Internet]. 2020 Apr [cited 2020 Jun 8]; 50(SI-1):611–619. Available from: <http://dx.doi.org/10.7433/ehr8843.44478>
50. Patri A, Fabbrocini G. Hydroxychloroquine and ivermectin: A synergistic combination for COVID-19 chemoprophylaxis and treatment? *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2020 Jun [cited 2020 Jun 8]; 82(6): e221. Available from: <http://dx.doi.org/10.4657/eir1352.468086>
51. Falavigna M, Colpani V, Stein C, Cesar Pontes Azevedo L, Maria Bagattini A, Vilela de Brito G, et al. Diretrizes para o Tratamento Farmacológico da COVID-19. Consenso da Associação de Medicina Intensiva Brasileira, da Sociedade Brasileira de Infectologia e da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. *Rev Bras Ter Intensiva* [Internet]. 2020 Sep [cited 2020 Jun 8]; 32(2):1–74. Available from: <http://dx.doi.org/10.8073/ehr8649.102938>
52. Pepperrell T, Pilkington V, Owen A, Wang J, Hill AM. Review of safety and minimum pricing of nitazoxanide for potential treatment of COVID-19. *J Virus Erad* [Internet]. 2020 Apr [cited 2020 Jun 8]; 6(2): 52–60. Available from: <http://dx.doi.org/10.9457/ejr9846.600103>
53. Malosh RE, Martin ET, Heikkinen T, Brooks WA, Whitley RJ, Monto AS. Efficacy and Safety of Oseltamivir in Children: Systematic Review and Individual Patient Data Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2018 May [cited 2020 Jun 8]; 66(10):1492–1500. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/cid/cix1040>

## COLABORAÇÕES

JVOL e GLC: Contribuições substanciais na concepção do trabalho; na coleta, análise e interpretação dos dados; na redação do artigo e na sua revisão crítica; e na versão final a ser publicada. NSMB, ARS, TMS, BPG: Contribuições substanciais na coleta, análise e interpretação dos dados. FSC: Contribuições substanciais na redação do artigo e na sua revisão crítica. SMA, DLS: Contribuições substanciais na redação do artigo e na sua revisão crítica; e na versão final a ser publicada. Todos os autores concordam e se responsabilizam pelo conteúdo dessa versão do manuscrito a ser publicada.

## AGRADECIMENTOS

Não se aplica.

## DISPONIBILIDADE DOS DADOS

Não se aplica.

**FONTE DE FINANCIAMENTO**

Não se aplica.

**CONFLITOS DE INTERESSE**

Não há conflitos de interesses a declarar.