



# ciência plural

## ANÁLISE DAS PRESCRIÇÕES DE PACIENTES COM COVID-19 EM USO DE HIDROXICLOROQUINA EM UMA UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA

*Analysis of prescriptions of patients with COVID-19 using hydroxychloroquine in an Intensive Care Unit*

*Análisis de las prescripciones de pacientes con COVID-19 en uso hidroxiclороquina en una unidad de terapia intensiva*

**Geovanna Oliveira Carneiro** • Universidade Federal de Pernambuco-UFPE • Estudante de Farmácia • E-mail: [geovana.carneiro@ufpe.br](mailto:geovana.carneiro@ufpe.br)

**Jordan Carlos Silva de Medeiros** • Universidade Federal de Pernambuco • Mestrando em Ciências Farmacêuticas • E-mail: [jordan.medeiros@ufpe.br](mailto:jordan.medeiros@ufpe.br)

**Erika Michelle Facundes Barbosa do Nascimento** • Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco • Farmacêutica Clínica • E-mail: [erika.facundes@gmail.com](mailto:erika.facundes@gmail.com)

**Francisca Sueli Monte Moreira** • Universidade Federal de Pernambuco • Docente • E-mail: [francisca.sueli@ufpe.br](mailto:francisca.sueli@ufpe.br)

**Autora correspondente:**

**Francisca Sueli Monte Moreira** • E-mail: [francisca.sueli@ufpe.br](mailto:francisca.sueli@ufpe.br)

Submetido: 02/10/2022

Aprovado: 04/04/2023

## RESUMO

**Introdução:** Mesmo em emergências sanitárias, quando terapias experimentais são empregadas, é importante prezar pela segurança e eficácia no uso de medicamentos, e a análise de prescrições médicas é uma das maneiras de monitorar aspectos de segurança. **Objetivo:** Quantificar e classificar as interações medicamentosas potenciais com hidroxicloroquina de acordo com o risco em prescrições de pacientes com COVID-19 em pacientes com COVID-19 em uso de hidroxicloroquina admitidos em uma unidade de terapia intensiva de um Hospital de Ensino. **Metodologia:** Este estudo transversal baseou-se na análise de 162 prescrições de 38 pacientes admitidos em uma unidade de terapia intensiva de um Hospital de ensino entre abril e junho de 2020. O Micromedex® e o UpToDate® foram as bases de dados de apoio à conduta clínica utilizadas para estabelecer as interações medicamentosas potenciais. **Resultados:** A média de dias de internamento foi de  $16,1 \pm 14,0$  e a média de dias em uso de hidroxicloroquina foi de  $4,26 \pm 1,74$ . 87,14% das prescrições apresentaram interações medicamentosas potenciais e a mais comum foi entre hidroxicloroquina e azitromicina. 76,4% das prescrições analisadas apresentaram interações medicamentosas potenciais com hidroxicloroquina. 73,5% das prescrições tiveram pelo menos uma interação medicamentosa potencial entre medicamentos que prolongam o intervalo QT. **Conclusões:** Tendo em vista os riscos da exposição de pacientes críticos às interações medicamentosas, este estudo demonstra a necessidade de fortalecer nas instituições hospitalares a cultura de monitoramento de parâmetros de segurança e eficácia no uso de medicamentos, inclusive em terapias experimentais com a utilização de medicamentos *off-label* para minimizar riscos e ampliar possíveis benefícios

**Palavras-Chave:** COVID-19; Hidroxicloroquina; Unidade de Terapia Intensiva.

## ABSTRACT

**Introduction:** Even in health emergencies, when experimental therapies are employed, it is important to ensure the safety and efficacy of medicines, and the analysis of medical prescriptions is one of the ways to monitor safety aspects. **Objective:** Quantify and rank potential drug interactions with hydroxychloroquine according to risk in prescriptions of COVID-19 patients taking hydroxychloroquine admitted to an intensive care unit of a Teaching Hospital. **Methodology:** This cross-sectional study was based on the analysis of 162 prescriptions of 38 patients admitted to an intensive care unit of a teaching hospital between April and June 2020. Micromedex® and UpToDate® were the clinical practice support databases used to establish potential drug interactions. **Results:** The mean number of days of hospitalization was  $16.1 \pm 14.0$  and the mean number of days of days on hydroxychloroquine was  $4.26 \pm 1.74$ . 87.14% of the prescriptions presented potential drug interactions and the most common was between hydroxychloroquine and azithromycin. 76.4% of the analyzed prescriptions had potential drug interactions with hydroxychloroquine. 73.5% of prescriptions had at least one potential drug interaction between drugs that prolong the QT interval. **Conclusions:** In view of the risks of exposure of critically ill patients to drug interactions, this study interactions, this study demonstrates the need to strengthen in hospital institutions the culture of institutions

the culture of monitoring safety and efficacy parameters in the use of medicines, including experimental therapies with the use of off-label drugs to minimize risks and increase possible benefits.

**Keywords:** COVID-19; Hydroxychloroquine; Intensive Care Unit.

## RESUMEN

**Introducción:** Aunque en medio a emergencias sanitarias, cuando son empleadas terapias experimentales, es importante estimar la seguridad y eficacia en el uso de los medicamentos, y el análisis de prescripciones es una de las formas de acompañar los aspectos de seguridad. **Objetivo:** Cuantificar y clasificar las interacciones farmacológicas potenciales con hidroxiclороquina de acuerdo con el riesgo en prescripciones de pacientes con Covid-19 em uso de hidroxiclороquina andmitidos em unidade de terapia intensiva de um Hospital Docente. **Metodología:** Este estudio transversal se asienta en el análisis de 162 prescripciones de 38 pacientes admitidos em uma unidade de terapia intensiva de um Hospital Docente entre abril y junio de 2020. El Micromedex® y el UpToDate® fueron las bases de datos de apoyo a la actuación clínica utilizadas para establecer las interacciones farmacológicas potenciales. **Resultados:** El promedio de días de internamiento fue de  $16,1 \pm 14,0$  y el promedio de días en uso hidroxiclороquina fue de  $4,26 \pm 1,74$ . 87,14% de las prescripciones presentaron interacciones farmacológicas potenciales y la más común fue entre hidroxiclороquina y azitromicina. 76,4% de las prescripciones analizadas presentaron interacciones farmacológicas com hidroxiclороquina. 73,5% de las prescripciones tuvieron por lo menos una interacción farmacológica potencial entre medicamentos que prolongam el intervalo QT. **Conclusiones:** Tenendo a la vista los riesgos de la exposición de pacientes críticos a las interacciones farmacológicas, este estudio demuestra la necesidad de reforzar em las instituciones hospitalarias la cultura de monitoreo de parâmetros de seguridad y eficazio em el uso de medicamentos, incluso en terapias experimentales con utilización de medicamentos *off-label*, para minorar riesgos y ampliar los posibles beneficios.

**Palabras clave:** COVID-19; Hidroxiclороquina; Unidad de terapia intensiva.

## Introdução

Considerando a emergência de saúde global causada pela pandemia do *Severe acute respiratory síndrome – Coronavirus – 2 (SARS-CoV-2)*, havia a necessidade de identificar agentes antivirais ativos, sendo o reposicionamento de medicamentos uma alternativa para o tratamento de pacientes infectados. Por não se conhecer tratamento farmacológico específico e comprovadamente eficaz, estudos *in vitro* sugeriram que a hidroxiclороquina (HCQ), um imunomodulador tradicionalmente usado para o

tratamento de malária e doenças autoimunes, seria eficaz na redução da replicação viral do SARS-CoV-2<sup>1</sup>.

Tanto a cloroquina quanto a hidroxicloroquina podem inibir a SARS-CoV-2 *in vitro*<sup>2</sup>. Mas a dinâmica observada *in vitro* não se repetiu *in vivo* para ambos os medicamentos, não resultando em benefícios clínicos para pacientes com *Coronavirus disease – 2019* (COVID-19)<sup>3, 4, 5, 6</sup>. O uso de HCQ não modificou o curso natural da infecção por SARS-CoV-2 e não apresentou desfechos favoráveis na mortalidade, não diminuiu o tempo de internação hospitalar, não alterou a necessidade a utilização de suporte ventilatório e não melhorou o estado clínico dos pacientes em 15 dias de acompanhamento<sup>3, 4, 7, 8</sup>.

A hipótese era que a HCQ poderia prevenir a ligação viral por meio de um efeito direto nas moléculas da superfície da célula hospedeira, devido à perturbação causada pela neutralização do pH endossomal que interfere na glicosilação do receptor viral, a Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ECA-2)<sup>9, 10</sup>. Sugeriu-se também que atividade imunomoduladora da HCQ poderia interferir no intenso processo inflamatório desencadeado pelo SARS-Cov-2 durante a infecção, mas essas hipóteses não foram confirmadas em estudos pré-clínicos ou clínicos<sup>10, 11</sup>. Apesar da falta de eficácia demonstrada por diversos ensaios clínicos, a HCQ foi incorporada na prática clínica brasileira para o manejo da COVID-19<sup>12</sup>.

Dentre as principais preocupações acerca do uso da HCQ está o risco de indução de arritmias cardíacas pelo prolongamento do intervalo QT (iQT). Em pacientes com COVID-19 grave, com diversas complicações e que utilizam um alto número de medicamentos há um maior risco à ocorrência de Interações Medicamentosas (IM) clinicamente significativas, e a identificação de medicamentos que podem estar associados à IM que aumentem o risco de arritmias torna-se fundamental.

Se em um cenário convencional os estudos de utilização de medicamentos são extremamente necessários, em uma emergência sanitária essa análise torna-se imperativa. Mesmo quando terapias experimentais são empregadas é fundamental prezar pela sua segurança e, a análise de prescrições de medicamentos é uma das

maneiras de diminuir e/ou sinalizar possíveis riscos e ampliar benefícios. Para além da não-efetividade da HCQ no manejo da COVID-19, os riscos inerentes ao medicamento também devem ser considerados e avaliados. Nessa perspectiva, este trabalho buscou avaliar as Interações Medicamentosas Potenciais (IMP) com HCQ a partir da análise de prescrições de pacientes com COVID-19 admitidos em uma Unidade de Terapia Intensiva (UTI) de um hospital de ensino.

## Metodologia

Trata-se de um estudo transversal retrospectivo, realizado no Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco, cuja UTI foi classificada como de referência nível 3 pelo plano de contingência estadual no período de aceleração dos números de casos.

A coleta de dados teve início após a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Pernambuco (CAAE N° 30857020.7.0000.5208). Nos meses de abril a junho de 2020 foram coletados dados sociodemográficos (sexo, idade, estado civil, grau de escolaridade e etnia) e clínicos (número de dias de internamento em UTI, número de dias em uso de hidroxiquina, e prescrições médicas), e em seguida foi realizada a análise dos medicamentos prescritos. Apenas pacientes com mais de 18 anos, que permaneceram no mínimo 24 horas na UTI e que utilizaram HCQ foram incluídos neste trabalho.

Os medicamentos prescritos identificados foram classificados de acordo com a Classificação Anatômica Química-Terapêutica (*Anatomic Therapeutic Chemical Code - ATC*). A base oficial consultada para a classificação dos fármacos foi a WHOCC - ATC/DDD Index 2017, reconhecida pela OMS como padrão internacional para os estudos de utilização de medicamentos. As plataformas de informação baseadas em evidência UpToDate® Lexicomp Inc. e IBM Micromedex® foram utilizadas para análise técnica da prescrição médica com vistas à detecção de IMP.

No UpToDate®, cada monografia do sistema de análise de IMP recebe uma classificação de risco A, B, C, D ou X. A progressão de A para X é acompanhada por maior urgência para responder aos dados. Em geral, as monografias A e B são de

interesse acadêmico, mas não clínico. Monografias com classificação C, D ou X sempre requerem a atenção do usuário, conforme descrito no Quadro 1.

**Quadro 1:** Estratificação do risco de interações medicamentosas segundo o UpToDate®. Recife-PE, 2020.

RISCO	MANEJO	DESCRIÇÃO
A	Não há interação	Os dados não demonstraram interações farmacodinâmicas ou farmacocinéticas entre os agentes especificados
B	Não é necessário alterar a farmacoterapia	Os dados demonstram que os agentes especificados podem interagir uns com os outros, mas há pouca ou nenhuma evidência de preocupação clínica resultante de seu uso concomitante.
C	Monitorar farmacoterapia	Os dados demonstram que os agentes especificados podem interagir uns com os outros de uma maneira clinicamente significativa. Os benefícios do uso concomitante desses dois medicamentos geralmente superam os riscos. Um plano de monitoramento apropriado deve ser implementado para identificar potenciais efeitos negativos. Ajustes de dosagem de um ou ambos os agentes podem ser necessários em uma minoria de pacientes.
D	Modificar farmacoterapia	Os dados demonstram que os dois medicamentos podem interagir um com o outro de maneira clinicamente significativa. Uma avaliação específica do paciente deve ser conduzida para determinar se os benefícios da terapia concomitante superam os riscos. Ações específicas devem ser tomadas a fim de perceber os benefícios e / ou minimizar a toxicidade resultante do uso concomitante dos agentes. Essas ações podem incluir monitoramento agressivo, mudanças empíricas de dosagem, escolha de agentes alternativos.
X	Evitar combinação	Os dados demonstram que os agentes especificados podem interagir uns com os outros de uma maneira clinicamente significativa. Os riscos associados ao uso concomitante destes agentes geralmente superam os benefícios. Esses agentes são geralmente considerados contra indicados.

**Fonte:** Adaptado de *Lexi Interact Data Fields*, 2020.

A base de dados IBM Micromedex drug reax® classifica as interações quanto à gravidade em: “Contra Indicado”, quando os medicamentos são contra indicados para

uso concomitante; “Maior”, quando a interação pode representar perigo à vida ou requer intervenção médica para diminuir ou evitar efeitos adversos; “Moderada” quando a interação pode resultar em exacerbação do problema de saúde do paciente e/ou requer uma alteração no tratamento; e “Menor”, quando a interação resultaria em efeitos clínicos limitados podendo aumentar a frequência ou gravidade dos efeitos adversos, mas geralmente não requerem uma alteração importante no tratamento<sup>13</sup>.

Nos casos de discrepâncias entre a classificação das IMP entre as bases de dados, a robustez da evidência de estudos clínicos mais recentes foi considerada. As mesmas bases descritas também permitiram a análise dos medicamentos que têm necessidade de ajuste de dose para a função renal e de informações importantes como o prolongamento de iQT.

Para análise e identificação de Medicamentos Potencialmente Perigosos (MPP) foi utilizada a lista de medicamentos potencialmente perigosos de uso hospitalar elaborada pelo *Institute for Safer Medication Practices* (ISMP) EUA, traduzida e adaptada pelo ISMP Brasil <sup>14</sup> (ISMP BRASIL, 2019). Todos os dados obtidos foram tabulados no Microsoft Excel® (2016) e a estatística descritiva (média e desvio padrão) foi realizada através do Statistical Package for the Social Sciences versão 20 (IBM® SPSS® Statistics 20).

## Resultados

As prescrições de 38 pacientes internados em uma Unidade de Terapia Intensiva foram analisadas. A maioria dos pacientes eram do sexo masculino (55,2%), pardos (63,1%), casados (57,9%), com ensino médio completo (42,1%) e com idade média de 56,13 anos ( $\pm 12,98$ ) (Tabela 1). A média de dias de internamento foi de 16,1  $\pm 14,0$  dias (variação 2-61 dias) e a média de dias em uso de HCQ foi de 4,26  $\pm 1,74$  dias (variação 2-9 dias).

**Tabela 1:** Perfil sociodemográfico dos pacientes com COVID-19 internados em Unidade de Terapia Intensiva em uso de Hidroxicloroquina em um Hospital de Ensino em Recife/PE, 2020.

CARACTERÍSTICAS		n	%
Sexo	Masculino	21	55,2
	Feminino	17	44,8
Raça	Branco	09	23,7
	Pardo	24	63,1
	Preto	02	5,20
	Não informado	03	7,90
Estado civil	Solteiro	10	26,3
	Casado	22	57,9
	União estável	01	2,60
	Viúvo	01	2,60
	Separado/divorciado	02	5,20
	Outros	02	5,20
Escolaridade	Analfabeto	09	23,6
	1º grau incompleto	05	13,1
	1º grau completo	05	13,1
	2º grau incompleto	02	5,20
	2º grau completo	16	42,1
	Nível superior completo	01	2,60
	Idade	≤ 56 anos	18
> 56 anos		20	54,6

**Fonte:** Dados da pesquisa.

Foram analisadas 162 (100%) prescrições, somando 2.389 medicamentos, com 73 princípios ativos diferentes, pertencentes a 12 classes de grupos terapêuticos de acordo com a Classificação Anatômica Terapêutica Química (Tabela 2). A média de medicamentos por prescrição foi de  $15,68 \pm 3,95$ . As três classes terapêuticas mais prescritas foram Antiinfeciosos para Uso Sistêmico (20,9%), Sistema nervoso (20,2%) e Trato Alimentar e Metabolismo (14,2%).

**Tabela 2:** Classificação dos medicamentos utilizados pelos pacientes internados com COVID-19 internados em Unidade de Terapia Intensiva em uso de hidroxicloroquina em um Hospital de Ensino em, segundo o nível 1 ATC (n=2389). Recife/PE, 2020.

Classes de medicamentos de acordo com o nível 1 ATC	Código ATC	n	%
Anti-infecciosos para uso sistêmico	J	499	20,9
Sistema nervoso	N	484	20,2
Trato Alimentar e Metabolismo	A	341	14,2
Sangue e órgãos hematopoéticos	B	241	10,1
Produtos antiparasitários, inseticidas e repelentes	P	231	9,66
Sistema cardiovascular	C	209	8,74
Sistema músculo esquelético	M	174	7,28
Preparações hormonais sistêmicas, exceto hormônios sexuais e insulina	H	131	5,50
Sistema respiratório	R	64	2,70
Dermatológicos	D	09	0,37
Antineoplásicos e agentes imunomoduladores	L	05	0,20
Sistema genitourinário e hormônios sexuais	G	01	0,04

Fonte: Dados da pesquisa.

Das prescrições analisadas 76,4% apresentaram interações medicamentosas potenciais com HCQ. Sendo observada uma média de  $1,74 \pm 0,671$  IMP por prescrição. Destas, 36,2% apresentavam apenas 1 IMP, 53,6% 2 IMP e 10,1% 3 ou mais IMP. Houve uma média de  $6,15 \pm 2,50$  medicamentos potencialmente perigosos por prescrição (Tabela 3).

**Tabela 3:** Descrição dos principais medicamentos utilizados por pacientes internados com COVID-19 na UTI de um Hospital de Ensino em Recife/PE, 2020.

	Princípio Ativo	Código ATC	n	%
Medicamentos prescritos com maior frequência	Hidroxicloroquina	P01BA02	162	100
	Omeprazol	A02BC01	140	86,4
	Oseltamivir	J05AH02	126	77,8
	Midazolam	N05CD08	120	74,1
	Azitromicina	J01FA10	115	71,0
	Norepinefrina	C01C103	106	65,4
	Rocurônio	M03AC09	98	60,4
	Remifentanil	N01AH06	93	57,4
	Insulina (Regular ou NPH)	A10AB02/ A10AB01	92	56,8
	Enoxaparina	B01AB05	87	53,6
	Piperacilina+tazobactam	J01CR05	77	47,5
Metilprednisolona	H02AB04	77	47,5	

Medicamentos relacionados às IMP com hidroxicloroquina	Azitromicina	J01FA10	115	71,0
	Insulina (Regular ou NPH)	A10AB02/ A10AB01	94	58
	Ondansetrona	A10AC01	12	7,4
	Tramadol	N02AX02	09	5,5
	Formoterol	A04AA01	07	4,3
	Metotrexato	L01BA01	04	2,5
	Risperidona	N06AB06	04	2,5
	Sertralina	R03AC13	04	2,5
	Escitalopram	N06AA09	02	1,2
	Haloperidol	N05AD01	02	1,2
	Linezolida	J01XX08	02	1,2
	Metoprolol	C07AB02	01	0,6
	Prometazina	D04AA10	01	0,6
Medicamentos Potencialmente Perigosos	Midazolam	N05CD08	120	74,1
	Norepinefrina	C01CA03	106	65,4
	Rocurônio	M03AC09	98	60,5
	Insulina (Regular ou NPH)	A10AB02/ A10AB01	94	58,0
	Remifentanil	N01AH06	93	57,4
	Enoxaparina	A10AB01	86	53,1
	Heparina	B01AB01	72	44,4
	Glicose 50%	B05CX01	66	40,7
	Fentanila	N01AH01	56	36,6
	Cisatracúrio	M03AC11	52	32,1
Epinefrina	C01CA24	50	30,9	

Fonte: Dados da pesquisa.

Foram observadas 245 (100%) interações medicamentosas potenciais em 140 prescrições (82,41%), sendo as mais frequentes entre HCQ e Azitromicina e HCQ e Insulina Regular Humana. As IMP encontradas estão descritas no quadro 2.

**Quadro 2:** Descrição do risco das principais interações medicamentosas potenciais, segundo o Micromedex® e UpToDate®, identificadas em prescrições de pacientes internados em uma unidade de terapia intensiva em um Hospital de Ensino em Recife/PE, 2020.

RISCO MICROMEDEX®	RISCO UPTODATE®	EFEITO CLÍNICO/MANEJO INDICADO	
Azitromicina	Maior	B	Uso concomitante de HCQ e azitromicina podem provocar prolongamento do iQT. O UpToDate® Apesar de considerar que o uso concomitante de HCQ e azitromicina pode provocar prolongamento do iQT, não orientam outras medidas em pacientes nas circunstâncias clínicas comuns. Para pacientes de alto risco de prolongamento do iQT, como os pacientes com Covid-19, orientam monitoramento do ECG.

Insulina regular/ NPH	Maior	C	Uso concomitante de HCQ e agentes antidiabéticos podem resultar em hipoglicemia. Recomenda-se o monitoramento da glicemia.
Tramadol	Não considera IM.	C	Para o UpToDate®, a associação de dois agentes associados à hipoglicemia. Monitorar terapia.
Ondansetrona	Não considera IM	Risco Indeterminado - Evitar	Para o UpToDate®, o uso concomitante de HCQ e ondansetrona podem provocar prolongamento do iQT. O uso de ondansetrona IV parece, segundo o UpToDate®, aumentar o risco do prolongamento do iQT.
Sertralina/ Escitalopram	Maior	C	Os Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina podem potencializar o efeito hipoglicêmico de Agentes com Efeitos Redutores da Glicose Sanguínea. Monitorar terapia.
Risperidona	Maior	B	Apesar de considerar que o uso concomitante de HCQ e risperidona pode provocar prolongamento do iQT, não orientam outras medidas em pacientes nas circunstâncias clínicas comuns. Para pacientes de alto risco de prolongamento do iQT, como os pacientes com Covid-19, orientam monitoramento do ECG.
Haloperidol	Maior	Risco Indeterminado - Evitar	Uso concomitante de HCQ e haloperidol podem provocar prolongamento do iQT, esse risco é maior para apresentações IV de Haloperidol. Recomenda-se o monitoramento do ECG e de arritmias ventriculares em pacientes de alto risco.
Linezolida	Não considera IM.	C	Para o UpToDate®, o uso concomitante de HCQ e linezolida pode potencializar o efeito hipoglicêmico causado pela HCQ. Monitorar terapia.
Metoprolol	Não considera IM.	C	Para o UpToDate®, a HCQ pode aumentar a concentração sérica do metoprolol e assim acentuar o efeito hipotensor. Monitorar terapia.

Fonte: Dados da pesquisa. Classificação do risco de IMP de acordo com o Micromedex® e UpToDate®.

A partir de IMP, o risco cardiovascular do prolongamento de intervalo QT foi identificado em uma proporção significativa das prescrições analisadas. Em 61,7% destas, havia apenas uma interação entre HCQ e outro medicamento passível de

prolongar o iQT. Em 6,2% das prescrições havia duas interações entre HCQ e outros medicamentos passíveis de prolongar o iQT e em 5,6% das prescrições havia três ou mais.

É importante ressaltar a utilização da hidroxicloroquina com outros medicamentos que à época também eram considerados terapias experimentais e foram extensamente prescritos para os pacientes envolvidos neste trabalho. Em 70,9% das prescrições havia a associação de HCQ e azitromicina (AZI); em 77,7% havia a associação HCQ e oseltamivir (OSL); e em 66% havia a associação de HCQ e ivermectina (IVM). Em 22,8% das prescrições HCQ foi associada a oseltamivir, ivermectina e azitromicina (Tabela 4).

**Tabela 4.** Associações de terapias experimentais identificadas em prescrições de pacientes internados em uma unidade de terapia intensiva em um Hospital de Ensino em Recife/PE, 2020.

	Azitromicina		Oseltamivir		Ivermectina		AZI/OSL/IVM	
	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não
Hidroxicloroquina	115 (70,9%)	47 (29,1%)	126 (77,7%)	36 (22,3%)	109 (66,0%)	53 (34,0%)	37 (22,8%)	125 (77,2%)

**Fonte:** Dados da pesquisa. AZI: azitromicina; OSL: oseltamivir; IVM: ivermectina.

## Discussão

O manejo da infecção por SARS-Cov-2 é um imenso desafio, principalmente nos casos de maior gravidade, e além das manifestações clínicas as complicações da infecção também são preocupantes. Da análise do uso de hidroxicloroquina, o principal parâmetro deste trabalho, seguiram-se as demais avaliações. A HCQ esteve presente em todas as 162 prescrições analisadas. A partir disso, analisou-se a presença de interações medicamentosas potenciais da HCQ com outros medicamentos na mesma prescrição, o perfil de MPP prescritos, e o perfil de medicamentos com necessidade de ajuste de dose de acordo com a função renal.

Especialmente em terapia intensiva, as prescrições tendem a apresentar mais IM, em consequência do número elevado de medicamentos que o paciente crítico necessita<sup>15</sup>. Neste trabalho, foi observada uma alta incidência de IMP (86,4% das

prescrições continham pelo menos uma IMP), e todas foram classificadas como Maiores pelo Micromedex® e de risco variável pelo UpToDate®.

A IMP entre azitromicina e hidroxiclороquina é um sinal de alerta, uma vez que a COVID-19, por si só, é um agravante para pacientes com doença cardiovascular estabelecida, como hipertensão, arritmias, insuficiência cardíaca, e histórico de Infarto Agudo do Miocárdio (IAM)<sup>16</sup>. O prolongamento do iQT pela hidroxiclороquina foi um dos riscos ao qual os pacientes que receberam esse medicamento foram expostos, em 73,45% das prescrições houve pelo menos uma IMP entre medicamentos que prolongam o iQT.

Pacientes com COVID-19 que receberam HCQ sem associação à azitromicina, segundo Bessiere et al. (2020)<sup>17</sup>, tiveram um índice menor de prolongamento de iQT em 500 milisegundos (mseg) ou mais (5%) comparados aos que receberam a associação (33%). Chorin et al. (2020)<sup>18</sup>, também reportaram que 30% de pacientes graves com COVID-19 que receberam a combinação empírica de HCQ/ azitromicina tiveram um prolongamento de 40 ms no iQT, e em 11% dos pacientes esse intervalo foi superior a 500 mseg. Apesar desses dados, o UpToDate® não considera essa interação como risco D ou X enquanto o Micromedex® considera a IMP como Maior - neste trabalho optou-se por considerar as evidências recentes e relevantes apresentadas por este último.

A interação entre HCQ e insulina regular ou NPH é considerada risco C pelo UpToDate® e Maior pelo Micromedex®. As informações disponibilizadas por ambos os recursos são as fornecidas pela indústria na bula dos medicamentos. Insulina e glicose 50% são extensamente utilizadas em UTI para correção da glicemia. A hidroxiclороquina pode aumentar os efeitos hipoglicêmicos da insulina, e nesses casos é necessário, portanto, o ajuste de dose da insulina conforme o hemoglicoteste (HGT). Apesar do risco Maior, o manejo indicado pelas bases de dados parece ser suficiente para corrigir efeitos hipoglicêmicos que decorram do uso concomitante de HCQ e Insulina, uma vez que não há na literatura relatos de complicações mais graves por essa causa.

A IM entre HCQ e ondansetrона também pode potencialmente causar prolongamento de iQT. A ondansetrона pode bloquear, além dos canais de potássio

HERG (como à HCQ), bloquear canais de sódio hH1 e canais de potássio tipo lentos KvLQT1/minK prolongando a duração do potencial de ação cardíaco<sup>19</sup>. Na bula, o efeito da dose de 8 mg ondansetrona no iQT foi avaliado em um estudo duplo-cego, randomizado, controlado por placebo e controle positivo (moxifloxacino) e o prolongamento máximo em relação à média comparado ao placebo foi de 5,8 msec<sup>20</sup>.

O Micromedex® considera a interação entre HCQ e formoterol como risco Maior, o UpToDate® não considera como IMP. Além das referências já descritas a respeito da HCQ, não há outros estudos referentes ao formoterol no tópico de IM do Micromedex®. Todavia, em ambas as bases de dados nas informações gerais sobre os medicamentos, há no tópico de precauções o informativo sobre o uso com cautela em pacientes com doença cardiovascular estabelecida. Reportam também que beta-agonistas podem causar elevação da pressão arterial e da frequência cardíaca por estímulo autonômico, que podem produzir alterações no eletrocardiograma, como achatamento da onda T, prolongamento do intervalo QT e depressão do segmento ST<sup>14, 21</sup>.

Na IMP com a sertralina, a referência citada pelo Micromedex® é a bula do medicamento de referência Zoloft<sup>22</sup>. No tópico de informações gerais sobre a sertralina, o UpToDate® menciona relatos prolongamento QT e *torsades de pointes* em pacientes com outros fatores de risco, mas não cita a referência. Em relação ao escitalopram (que assim como a sertralina é inibidor seletivo da recaptação de serotonina), os riscos também são maiores e de risco C. Ambas reportam o prolongamento de iQT como causa do risco, e o UpToDate® pontua uma série de casos em que a IM foi estabelecida.

O antipsicótico haloperidol teve o risco da IM com HCQ indeterminado pelo UpToDate® com recomendação de evitar a associação, e o Micromedex® classifica como IM Maior. Em uma coorte retrospectiva, Blom et al., (2012)<sup>23</sup> reportaram um prolongamento de iQT de 23 msec durante o uso hospitalar de haloperidol. A IMP entre HCQ e o antipsicótico risperidona também teve a mesma classificação de risco.

Ferramentas de apoio à conduta e decisão clínicas são, atualmente, recursos fundamentais para tornar os processos assistenciais nas instituições de saúde mais

seguros e eficientes. As duas plataformas utilizadas têm um extenso conteúdo clínico que atende às diversas especialidades e interprofissionalidade. Dentre os inúmeros recursos disponíveis estão os bancos de dados de informações sobre medicamentos que se referem à indicação, ajuste de dose para funções hepática e renal, modo e via de administração, precauções, monitoramento e segurança, reações adversas, contraindicações, uso na gestação/ lactação, mecanismo de ação, farmacocinética e interações medicamentosas. O Micromedex® possui um sistema interativo para checar a ocorrência de interações medicamentosas em aproximadamente 8 mil medicamentos, a atualização das evidências é trimestral <sup>24</sup>. O UpToDate® também é uma fonte de informações em saúde baseada em evidências, revisada por pares e com mais de 25 especialidades médicas.

Os medicamentos mais prescritos foram anti-infecciosos para uso sistêmico classificados segundo o código ATC. Os antimicrobianos foram utilizados no manejo de co-infecções bacterianas, especialmente pulmonares, influenciadas por agravantes como a presença de doença pulmonar crônica subjacente, ventilação mecânica e internação hospitalar prolongada.

Quanto aos medicamentos potencialmente perigosos (MPP), os mais frequentemente prescritos foram midazolam, rocurônio, norepinefrina, glicose 50%, enoxaparina, insulina regular/ NPH, heparina, epinefrina e fentanila. É importante destacar a alta frequência do uso de medicamentos para sedo-analgesia, justificado pela necessidade de manter o conforto e adaptação dos pacientes em UTI durante o suporte ventilatório invasivo <sup>25</sup>.

## Conclusões

As terapias experimentais com a utilização de medicamentos *off-label* devem incluir o monitoramento de parâmetros de segurança e eficácia para minimizar riscos e ampliar possíveis benefícios. Neste trabalho, em mais de dois terços das prescrições observou-se pelo menos uma IM com HCQ que potencialmente causa o prolongamento do iQT e arritmias, por isso o monitoramento adequado dos pacientes diante da exposição a terapias experimentais é fundamental na prevenção da ocorrência de eventos adversos. Tendo em vista os riscos da exposição de pacientes

críticos às interações medicamentosas, este estudo demonstra a necessidade de fortalecer nas instituições hospitalares a cultura de segurança no uso de medicamentos.

## Limitações

A ausência de dados do prontuário clínico completo a exemplo de evolução, exames e resultados, não permitiram a análise e discussão sobre IM que efetivamente ocorreram. Apesar das limitações, esse trabalho permitiu sumarizar os principais riscos relacionados às IMP na terapia experimental com hidroxicloroquina.

## Referências

1. 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. *Journal of Critical Care*. 2020 Mar;57. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2020.03.005>
2. Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, et al. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America* [Internet]. 2020 Mar 9; DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa237>
3. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *The Lancet Respiratory Medicine* [Internet]. 2020 Feb 24;8(5):475–81. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5)
4. National Institutes of Health halts clinical trial of hydroxychloroquine [Internet]. National Institutes of Health (NIH). 2020. Available from: <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/nih-halts-clinical-trial-hydroxychloroquine>.
5. Tang W, Cao Z, Han M, Wang Z, Chen J, Sun W, et al. Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial. *BMJ*. 2020 May 14;m1849. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1849>

6. Cavalcanti AB, Zampieri FG, Azevedo LCP, Rosa R, Avezum Á, Veiga VC, Lopes RD. Hydroxychloroquine alone or in combination with azithromycin to prevent major clinical events in hospitalized patients with coronavirus infection (COVID-19): rationale and design of a randomised, controlled clinical trial. medRxiv. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.05.19.20106997>
7. World Health Organization. “Solidarity” clinical trial for COVID-19 treatments [Internet]. www.who.int. 2020. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments>
8. World Health Organization. Discontinues hydroxychloroquine and lopinavir/ritonavir treatment arms for COVID-19 [Internet]. www.who.int. 2020. Available from: <https://www.who.int/news/item/04-07-2020-who-discontinues-hydroxychloroquine-and-lopinavir-ritonavir-treatment-arms-for-covid-19>
9. Liu J, Cao R, Xu M, Wang X, Zhang H, Hu H, et al. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. Cell Discovery [Internet]. 2020;6:16. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41421-020-0156-0>
10. 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 Research. 2020 Feb 4;30(3):269–71. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0>
11. Bigueti C, Marrelli MT, Brotto M. Primum non nocere – Are chloroquine and hydroxychloroquine safe prophylactic/treatment options for SARS-CoV-2 (covid-19)? Revista de Saúde Pública. 2020 Jul 3;54:68. DOI: <https://doi.org/10.11606/s1518-8787.2020054002631>
12. Ministerio da Saúde. Diretrizes para diagnóstico e tratamento da COVID-19 [Internet]. 2020. Available from: <https://saude.rs.gov.br/upload/arquivos/202004/14140600-2-ms-diretrizes-covid-v2-9-4.pdf>
13. Hydroxichloroquine. Drug Interactions [IBM Micromedex Solutions]. Ann Arbor, MI. Truven Health Analytics, Inc; 2023 [cited 2023 Jul 24]. Available from [www.micromedexsolutions.com](http://www.micromedexsolutions.com). Subscription required to view.
14. Azevedo AT. Medicamentos potencialmente perigosos de uso hospitalar - lista atualizada 2019. Martins Gonzaga do Nascimento M, Borges Rosa M, Fonseca Cândido RC, editors. Instituto para Prática Seguras no Uso de Medicamentos;

2019 Feb. Available from: <https://www.ismp-brasil.org/site/wp-content/uploads/2019/02/615-boletim-ismp-fevereiro-2019.pdf>

15. Scignoli CP, Teixeira VCMC, Leal DCP. Interações medicamentosas entre drogas mais prescritas em unidade de terapia intensiva adulta. *Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde* [Internet]. 2016;7(2). Available from: <https://rbfhss.org.br/sbrafh/article/view/252>.
16. 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. *The Lancet*. 2020 Mar;395(10229):1054–62. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
17. Bessière F, Rocca H, Delinière A, Charrière R, Chevalier P, Argaud L, et al. Assessment of QT Intervals in a Case Series of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection Treated With Hydroxychloroquine Alone or in Combination With Azithromycin in an Intensive Care Unit. *JAMA Cardiology*. 2020 Sep 1;5(9):1067. DOI : <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1787>
18. Chorin E, Dai M, Shulman E, Wadhwani L, Bar-Cohen R, Barbhैया C, et al. The QT interval in patients with COVID-19 treated with hydroxychloroquine and azithromycin. *Nature Medicine*. 2020 Apr 24;. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0888-2>
19. Kuryshev YA, Brown AM, Wang L, Benedict CR, Rampe D. Interactions of the 5-hydroxytryptamine 3 antagonist class of antiemetic drugs with human cardiac ion channels. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* [Internet]. 2000 Nov 1 [cited 2023 Apr 30];295(2):614–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11046096/>
20. Nauseadron ® (cloridrato de ondansetrona). São Paulo - SP: Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda. Available from: [https://www.cristalia.com.br/arquivos\\_medicamentos/130/Bula\\_Nauseadron\\_Sol.Inj\\_PS\\_AR03102017.pdf](https://www.cristalia.com.br/arquivos_medicamentos/130/Bula_Nauseadron_Sol.Inj_PS_AR03102017.pdf)
21. Lexicomp® Drug Interactions Database in UpToDate® [database on the internet]. Waltham, MA: UpToDate, Inc.; July 30, 2021. Available from: [https://www.uptodate.com/drug-interactions/?source=responsive\\_home#di-druglist](https://www.uptodate.com/drug-interactions/?source=responsive_home#di-druglist). Subscription required to view.
22. Zoloft ® (cloridrato de sertralina). Itapevi, SP: Mylan Laboratórios Ltda. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=ZOLOFT>

23. Blom MT, Bardai A, van Munster BC, Nieuwland MI, de Jong H, van Hoeijen DA, et al. Differential Changes in QTc Duration during In-Hospital Haloperidol Use. Schulz C, editor. PLoS ONE. 2011 Sep 22;6(9):e23728. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0023728>
24. Afiune LA de F, David FL, Almeida CLDO, Afiune EJS, Alves AD. Potenciais interações medicamentosas em prescrições oriundas do Hospital Municipal e Pronto Socorro de Barra do Garças/MT. Revista Contexto & Saúde. 2016 Dec 22;16(31):128. DOI: <https://doi.org/10.21527/2176-7114.2016.31.128-138>
25. Marques Filho E, Maciel EP, Trindade RP de A, Badaró B de A, Cunha MP da, Pereira MF, et al. Manuseio do Paciente com COVID-19 em Unidade de Terapia Intensiva. Revista Científica Hospital Santa Izabel [Internet]. 2020 Aug 27 [cited 2023 Apr 30];4(2):105–23. Available from: [https://revistacientifica.hospitalsantaizabel.org.br/index.php/RCHSI/article/view/177.to do método](https://revistacientifica.hospitalsantaizabel.org.br/index.php/RCHSI/article/view/177.to%20do%20m%C3%A9todo)