

Fármacos com potencial terapêutico para tratamento da COVID-19

Drugs with therapeutic potential for COVID-19 treatment

DOI:10.34119/bjhrv3n6-153

Recebimento dos originais: 19/10/2020

Aceitação para publicação: 30/11/2020

Luciano de Oliveira Siqueira

Doutor em Ciências Biológicas - Bioquímica

Instituição: Universidade de Passo Fundo

Endereço: Br 285 Km 171 – CEP: 99052-900 Passo Fundo – RS

E-mail: luciano@upf.br

Augusto Poloniato Gelain

Graduando em medicina

Instituição: Universidade de Passo Fundo

Endereço: Br 285 Km 171 – CEP: 99052-900 Passo Fundo – RS

E-mail: augustopgelain@gmail.com

Luiz Casemiro Krzyzaniak Grandó

Graduando em medicina

Instituição: Universidade de Passo Fundo

Endereço: Br 285 Km 171 – CEP: 99052-900 Passo Fundo – RS

E-mail: 148079@upf.br

Luiz Carlos Kreutz

Pós-doutor em imunologia

Instituição: Universidade de Passo Fundo

Endereço: Br 285 Km 171 – CEP: 99052-900 Passo Fundo – RS

E-mail: lckreutz@upf.br

RESUMO

Objetivos: analisar o potencial terapêutico de fármacos para o manejo da infecção por SARS-CoV-2. Métodos: trata-se de uma revisão bibliográfica realizada em base de dados a respeito dos fármacos utilizados para o manejo do SARS-CoV-2. Resultados: os anti-inflamatórios não-esteroidais (AINES) não mostraram evidências positivas ou negativas, no entanto a administração de corticosteroides mostrou potencial terapêutico promissor quando no estágio avançado da infecção e em déficit respiratório. A transfusão de plasma convalescente e o histórico de imunização com BCG apresentaram-se promissores. Os anticoagulantes podem ser utilizados na tentativa de amenizar a coagulopatia induzida quando em caso de sepse e atividade inflamatória exacerbada. Alguns antiparasitários com efeito antiviral já estabelecido mostraram-se sinérgicos a outras classes farmacológicas. Até o momento os dados científicos mostram a tendência de que os antivirais são mais promissores para o tratamento da COVID-19 que as aminoquinolinas. Conclusão: não há evidências científicas definitivas para o uso de fármacos no tratamento da infecção por SARS-CoV-2. Por outro lado, classes farmacológicas como corticoides, anticoagulantes, antiparasitários e antivirais, demonstraram possíveis benefícios no tratamento da

COVID-19. Tais resultados precisam ser melhores compreendidos a partir de novos estudos para entender sua real utilidade nos pacientes com SARS-CoV-2.

Palavras-chave: Infecções por Coronavírus, Hidroxicloroquina, Cloroquina, Antivirais, Antiparasitários, Vacina BCG, Anticoagulantes, Corticosteroides.

ABSTRACT

Objectives: analyze the therapeutic potential of drugs for the management of SARS-CoV-2. **Methods:** A review carried out on a database regarding the drugs used for the management of SARS-CoV-2. **Results:** Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) did not show positive neither negative evidence, however the administration of corticosteroids showed promising therapeutic potential when in the advanced stage of infection and in respiratory deficit. The transfusion of convalescent plasma and a history of immunization with BCG showed optimistic observations. The anticoagulants can be used in an attempt to relieve induced coagulopathy when in case of sepsis. Some antiparasites with antiviral effect already established have shown to be synergistic to other pharmacological classes. So far, scientific data show the trend that antivirals are more promising for the treatment of COVID-19 than aminoquinolines. **Conclusion:** there is no definitive scientific evidence for the use of drugs in the treatment of SARS-CoV-2 infection. On the other hand, pharmacological classes such as corticosteroids, anticoagulants, antiparasitic and antiviral agents, have demonstrated possible benefits in the treatment of COVID-19. Such results need to be better understood from new studies to understand its real utility in patients with SARS-CoV-2.

Keywords: Coronavirus Infections, Drug Therapy, Pandemics.

1 INTRODUÇÃO

A pandemia da síndrome aguda respiratória severa (SARS – *severe acute respiratory syndrome*) causada pelo novo coronavírus, desafia os sistemas de saúde públicos e privados mundiais. Os profissionais da saúde são responsáveis por inúmeros procedimentos e condutas diárias e, conseqüentemente, podem contribuir com o prognóstico dos seus pacientes.

Devido ao rápido surgimento de novos casos e mortes em todo o mundo, diversas opções de tratamento, pesquisas clínicas e profilaxia são sugeridas com potencial terapêutico. Por conseguinte, é crucial que o profissional de saúde tenha cautela na hora de interpretar as notícias e saiba discernir o que é sugestivo de ser eficaz, decorrente de estudos *in vitro*, daquilo que apresenta relevância e evidências científicas e que resultam de ensaios clínicos randomizados.

Diante dessa nova doença infectocontagiosa, denominada de COVID-19 (*coronavirus disease19*), algumas drogas estão sendo usadas e avaliadas constantemente no tratamento da pandemia. Tanto os anti-inflamatórios esteroidais e não esteroidais são avaliados para tratamento com a finalidade de reduzir os sintomas relacionados a inflamação causada pela infecção e, por consequência, melhorar o quadro respiratório e sistêmico. O plasma coletado de pacientes que se recuperam da infecção pelo SARS-CoV-2 (plasma convalescente), rico em anticorpos contra o

vírus, ao ser transfundido pode ajudar a combater a infecção. A partir do intenso processo inflamatório que o SARS-CoV-2 gera, eventos pró-trombóticos tendem a acontecer com mais facilidade, e os anticoagulantes podem ter um papel importante para o tratamento desses pacientes. Em relação a vacina da BCG, a síntese de citocinas pela estimulação linfocitária pode fornecer proteção contra diferentes antígenos. Tanto os antiparasitários (nitazoxanida, ivermectina) quanto os antivirais (remdesevir, lopitavir-ritonavir) atuam na inibição de proteínas essenciais para a fisiopatologia do vírus no organismo humano, enquanto as aminoquinolinas agem inibindo a acidificação do pH celular, interferindo na bioquímica da célula. A partir disso, os medicamentos descritos até aqui serão melhor detalhados com análise crítica e científica sobre os trabalhos publicados.¹

Partindo destes princípios, evidenciaremos os principais aspectos farmacológicos terapêuticos e profiláticos da COVID-19 disponíveis até o momento. Levando em consideração a situação emergencial e a complexidade para desenvolver ensaios clínicos, é importante ressaltar que o momento atual é de exceção e, mediante necessidade, novos protocolos terapêuticos podem ser utilizados na ausência de evidências científicas, similarmente a liberação do Oseltamivir no manejo do surto de influenza H1N1 em 2009.

2 ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDES (AINES) E CORTICOSTEROIDES

A inflamação é uma resposta fisiológica ao dano tecidual, podendo este ser gerado por infecções virais como o coronavírus. Com o avanço do processo patológico, tipos distintos de células imunológicas são ativados e atraídos ao tecido acometido através de sinalizadores como fatores de crescimento, citocinas e quimiocinas. Se essa resposta fisiológica for excessiva e/ou prolongada, os efeitos da inflamação geram danos teciduais e contribuem para o agravamento do quadro clínico independentemente da causa.² Os corticosteroides são fármacos que inibem um amplo número de agentes pró-inflamatórios como citocinas, quimiocinas, moléculas de adesão celular, enzimas inflamatórias e receptores.³ Assim, supõe-se que os corticosteroides possam aliviar os sintomas e restaurar a homeostasia tecidual nos pacientes com pneumonia por COVID-19 em que a resposta inflamatória for excessiva e/ou prolongada.

Os efeitos da terapia com corticosteroides em pacientes com infecções por coronavírus foram analisados a partir de uma revisão sistemática de quinze estudos, resultando em dados de 5270 pacientes. Dois desses trabalhos incluíram pacientes infectados por SARS-CoV-2. Os resultados demonstraram que os pacientes críticos estavam mais propensos a necessitar corticoterapia (*risk ratio* [RR] = 1.56, intervalo de confiança de 95% [IC] = 1.28-1.90, $p < 0.001$).

Além disso, o uso de corticosteroides foi associado a maior mortalidade (RR = 2.11, IC 95% = 1.13-3.94, $p = 0.019$), maior tempo de internação hospitalar (diferença média = 6.31, IC 95% = 5.26-7.37, $p < 0.001$), maior taxa de infecção bacteriana (RR = 2.08, IC 95% = 1.54-2.81, $p < 0.001$), e hipocalcemia (RR = 2.21, IC 95% = 1.07-4.55, $p = 0.032$). Não houve relação entre o uso de corticoides e taxas de hiperglicemia (RR = 1.37, IC 95% = 0.68-2.76, $p = 0.376$) e hipocalcemia (RR = 1.35, IC 95% = 0.77-2.37, $p = 0.302$). Há limitações no trabalho, como a ausência de ensaios clínicos randomizados, possível influência de outras terapias nos efeitos dos corticosteroides e falta de homogeneidade do momento de início e dosagem da corticoterapia utilizada entre os estudos. Apesar da baixa qualidade das evidências encontradas, os autores concluem que os corticoides no tratamento da COVID-19 não são indicados para paciente com sintomas leves, e doses moderadas podem ser utilizadas em paciente com condições severas para suprimir a resposta imune e reduzir os sintomas.⁴ Corroborando com os achados, outra revisão sistemática afirma que não há evidência de benefício derivado dos corticosteroides no tratamento de infecções respiratórias por vírus sincicial respiratório, influenza, SARS-CoV ou MERS-CoV e, portanto corticoterapia não deve ser recomendada no contexto de síndrome do desconforto respiratório agudo por COVID-19.⁵

Um estudo de coorte foi realizado com 46 pacientes diagnosticados com pneumonia severa por COVID-19 e internados no *Union Hospital of Huazhong University of Science and Technology*, Wuhan, China, entre os dias 20 de janeiro e 25 de fevereiro de 2020. Três pacientes morreram no período e outros 43 receberam alta hospitalar. Todos os paciente utilizaram oxigênio suplementar, terapia antiviral (interferon alfa, lopinavir e ritonavir), terapia imunomoduladora (timosina), profilaxia de infecção bacteriana (não especificada), atenuador de tosse e escarro (não especificado) e suporte nutricional; entre os 46 pacientes, 26 receberam terapia adicional com metilprednisolona intravenosa 1-2 mg/kg/dia por 5-7 dias. Os resultados demonstram que pacientes tratados com metilprednisolona utilizaram oxigenioterapia por menos tempo (8 dias vs. 14 dias; $p < 0.001$), tiveram menor necessidade de receber ventilação mecânica (11.5% [3/26] vs. 35% [7/20]; $p = 0.05$), apresentaram decréscimo mais rápido dos níveis de proteína C reativa e interleucina-6, permaneceram menos tempo na unidade de terapia intensiva (8 dias vs. 15 dias; $p < 0.001$) e menor tempo de hospitalização (14 dias vs. 22 dias; $p < 0.001$). Não houve diferença significativa na taxa de mortalidade ($p = 0.714$), nem complicações graves relacionadas a corticoterapia. O estudo conclui que metilprednisolona em baixas doses e por curto tempo foi associada a melhores desfechos clínicos em pacientes com pneumonia severa por COVID-19, e deve ser considerada antes da ocorrência de síndrome do desconforto respiratório agudo.⁶

As revisões sistemáticas disponíveis até momento carecem de ensaios clínicos randomizados e padrão no uso da corticoterapia entre os estudos incluídos e, portanto, não permitem conclusões definitivas acerca do papel auxiliar dos corticosteroides no tratamento da infecção por SARS-CoV-2. Nota-se que Yang et al (2020). não realizou estratificação da gravidade dos pacientes analisados e relata que a exclusão de um estudo é capaz de alterar a significância da mortalidade no seu trabalho, o que indica instabilidade nos resultados encontrados. Já Wang et al. (2020) incluiu apenas casos considerados severos no seu estudo e encontrou resultados favoráveis a corticoterapia. E, dados ainda não publicados de estudo conduzido por pesquisadores da *Universidade de Oxford* (RECOVERY) demonstraram que o uso de 6 mg IV ou VO de dexametasona por 10 dias reduziu em 33% a mortalidade de pacientes em uso de ventilação mecânica (RR = 0.65, IC 95% = 0.48 - 0.88, p = 0.0003),⁷ o que corrobora a tese de benefício dos corticosteroides nos pacientes em que a resposta inflamatória já excedeu o seu limiar fisiológico.

Não há evidências científicas definitivas sobre o uso de corticosteroides no tratamento de pneumonias virais. No momento, alguns estudos demonstram benefício no uso dessa classe farmacológica em casos graves de insuficiência respiratória e em uso de ventilação mecânica (em especial a dexametasona), melhorando os desfechos clínicos e reduzindo mortalidade. Todavia, esses resultados precisam ser reafirmados por novos ensaios clínicos randomizados para que a corticoterapia tenha robustez de evidências científicas.

Os anti-inflamatórios não esteroides (AINES) agem inibindo a síntese de ciclooxigenase (COX), enzima que catalisa a conversão do ácido araquidônico em tromboxanos, prostaglandinas e prostaciclina e conseqüentemente, reduzem a vasodilatação, a permeabilidade vascular e a quimiotaxia de leucócitos decorrentes do processo inflamatório.⁸ O vírus SARS-CoV-2 tem um envelope viral repleto de espículas - glicoproteínas compostas por duas subunidades. A subunidade S1 se liga ao receptor ACE-2 (enzima convertora de angiotensina II) na superfície da célula; a subunidade S2 se funde com a membrana celular. Outra enzima do hospedeiro, a protease serina TMPRSS2, também auxilia na entrada do SARS-CoV-2 na célula.⁹ A expressão dos ACE-2 pode estar aumentada pelo uso de ibuprofeno, em pacientes diabéticos e naqueles tratados com bloqueadores dos receptores de angiotensina II.¹⁰ Ainda, estudos *in vitro* indicam correlação entre os níveis de expressão do ACE-2 e o risco para infecção por coronavírus.⁹ Assim, é suposto que o ibuprofeno e outros AINES possam estar associados a maior risco/gravidade de infecção pelo SARS-CoV-2, o que possui grande relevância uma vez que são fármacos amplamente utilizados no tratamento de sintomas gripais. Em revisão sistemática foram

examinadas as evidências de estudos pré-clínicos e clínicos disponíveis acerca do papel da COX no processo inflamatório e dos efeitos dos AINES em pacientes infectados, e concluiu-se que não há evidência sugerindo correlação entre AINES e agravamento das infecções virais.¹¹ A Agência Europeia de Medicamentos afirma que nenhuma evidência científica estabeleceu ligação entre ibuprofeno e agravamento da COVID-19, portanto até o momento não há razões para cessar o uso de AINES no tratamento de doenças crônicas.¹²

Resultados preliminares de ensaio clínico randomizado com 120 pacientes diagnosticados com influenza A (H3N2) mostrou maior redução da mortalidade e dos níveis de citocinas combinando celecoxibe e oseltamivir, quando comparado ao oseltamivir isolado, sem aumento de efeitos adversos.¹³ Esse estudo demonstra possível ação semelhante dos AINES aos corticosteroides no tratamento auxiliar de infecções virais, supressão do processo inflamatório exacerbado e/ou prolongado e consequente restauração da homeostasia tecidual.

As evidências disponíveis até o momento são limitadas em indicar ou contraindicar o uso adjuvante de AINES no tratamento da COVID-19. Portanto, cada caso deve ser analisado individualmente comparando os benefícios com os malefícios e levando em consideração as comorbidades e especificidades de cada paciente. Ressalta-se que em casos de uso contínuo, até segunda ordem, esses fármacos não devem ser interrompidos e que na presença de sintomas gripais e inflamatórios deve-se priorizar o uso de paracetamol ou dipirona.¹²

3 TERAPIAS ASSOCIADAS AO PLASMA SANGUÍNEO

A transfusão de plasma convalescente de indivíduos curados da COVID-19 pode ajudar a remover tanto o vírus livre quanto as células imunes infectadas do atual hospedeiro. Teoricamente os benefícios dessa terapia podem ocorrer dentro dos primeiros 7 a 10 dias de infecção, quando ocorre o pico da viremia e a resposta imune primária ainda é incipiente.¹ Os riscos associados à terapia com plasma convalescentes são os mesmos associados à transferência de substâncias sanguíneas, que incluem infecção por outro agente infeccioso e reações a constituintes séricos, incluindo reações de hipersensibilidade. Esse risco é minimizado pelas técnicas atualmente utilizadas em bancos de sangue que permitem a identificação prévia de agentes infecciosos conhecidos ou do risco de desencadear reações transfusionais.¹⁴

Zhang et al. (2020) relataram o uso de plasmaférese - substituição do plasma com citocinas inflamatórias por plasma em condições fisiológicas - em três pacientes (masculinos, idades de 44, 55 e 64 anos) diagnosticados com síndrome do desconforto respiratório agudo por COVID-19 e tratados previamente com antivirais, como umifenovir e interferon alfa. Cada paciente recebeu

cerca de 3000 ml de plasma fresco congelado cerca de dois dias após o diagnóstico de síndrome do desconforto respiratório agudo. Dentro de 24 horas após a terapia, todos apresentaram melhora significativa da razão PaO₂/FiO₂, decréscimo maior de 70% dos valores de PCR, normalização dos níveis de IL-6 e após 5-6 dias todos estavam respirando ar ambiente sem oxigênio suplementar. Os resultados sugerem a plasmaférese como opção terapêutica para atenuar a circulação de citocinas e mediadores inflamatórios, sendo útil no tratamento de paciente com COVID-19 severa e resposta inflamatória exacerbada.

Shen et al. (2020) relatou os desfechos clínicos da terapia com transfusão de plasma convalescente em 5 pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo por COVID-19 acompanhados por 65 dias. Todos os pacientes tinham pneumonia severa progressiva e alta carga viral, e foram manejados com ventilação mecânica, terapia antiviral (não especificada) e metilprednisolona antes da transfusão. Os pacientes receberam transfusão de plasma obtidos de doadores curados, 10-22 dias após admissão hospitalar, com titulação de anticorpos IgG específicos para SARS-CoV-2 maior que 1:1000 e título de neutralização maior que 40. Doze dias após as transfusões de plasma a média do escore *Sequential Organ Failure Assessement (SOFA)* diminuiu e a média da PAO₂/FiO₂ aumentou, o título dos anticorpos contra SARS-CoV-2 aumentou, a carga viral tornou-se negativa, e a síndrome do desconforto respiratório foi resolvida em quatro dos cinco pacientes. Os autores concluem que a terapia relatada proporcionou melhora no status clínico dos casos descritos.¹⁶

Em relação à transfusão de plasma convalescente em pacientes acometidos pelo SARS-CoV-2, dados publicados até momento consistem em séries de casos que carecem de rigor científico. Nesses estudos não há grupo controle, ou uso simultâneo de outras terapias e heterogeneidade no estágio da COVID-19 em que a terapia foi instituída; portanto, não se pode atribuir a evolução dos pacientes relatados exclusivamente à transfusão de plasma. Dessa forma, mesmo que os resultados até o momento demonstram melhora clínica dos pacientes, a transfusão de plasma convalescente só poderá ser uma conduta clínica estabelecida na medida em que estudos de maiores impacto científico demonstrando o seu benefício forem publicados.

4 VACINA BCG

As mudanças a longo-prazo encontradas nos fenótipos das células da imunidade inata após vacinação com bacilo Calmette-Guérin (BCG) representam indução de memória da resposta imune inata, a qual tem sido designada de imunidade treinada. A ideia é de que o BCG resulta em monócitos e/ou células *natural killers* treinadas epigeneticamente, as quais provavelmente

permanecem na medula óssea. Quando expostas aos antígenos, essas células do sistema imune inato apresentam resposta aumentada, promovendo a defesa do hospedeiro. Isso pode explicar o motivo da vacina para tuberculose promover proteção contra múltiplos patógenos.¹⁷

As diferentes morbimortalidades decorrentes do COVID-19 observada entre diferentes países podem ser parcialmente explicadas pelas políticas públicas da aplicação da vacina BCG. Ao comparar países de média e alta renda *per capita* que realizam a vacinação com àqueles de renda semelhante que não a realizam, observa-se menores taxas de casos/milhão (59.54 ± 23.29 vs 264.90 ± 134.88) e mortes/milhão (0.78 ± 0.40 vs 16.39 ± 7.33) decorrentes da COVID-19 nas populações vacinadas com BCG. Além disso, também houve relação estatística significativa entre o tempo de início da vacinação e a taxa de mortalidade, ou seja, quanto maior a porção da população idosa de um país vacinada com BCG menor a mortalidade por COVID-19.¹⁸

Green et al. (2020) demonstraram menor taxa de óbitos/milhão de habitantes decorrentes do SARS-CoV-2 em países que aplicam a BCG comparados aos que não a realizam. Na Itália (não vacinados), por exemplo, observou-se 41,4 óbitos/ milhão de habitantes enquanto que na China e Coreia do Sul (vacinados) observou-se 1,5 óbitos/ milhão de habitantes.¹⁹ Shet et al. (2020) avaliaram a mortalidade/milhão de habitantes decorrente do COVID-19 através por meio de regressão linear em modelo logarítmico e igualando fatores (renda, quantidade da população acima dos 65 anos e tempo de exposição ao vírus) entre o países analisados. Nesse estudo, a mortalidade para COVID-19 em países que não aplicam vacina BCG foi 5,8 vezes maior em relação àqueles que a aplicam.²⁰

Os dados disponíveis sugerem que a vacina BCG pode influenciar positivamente as taxas de disseminação e mortalidade da COVI-19. Porém, uma vez que estão sujeitos a diferentes erros sistemáticos, estudos epidemiológicos e observacionais não são suficientes para estabelecer relação de causalidade. Logo, para tornar a BCG uma conduta clínica no combate à COVID-19 é necessário aguardar o resultado de estudos de maior impacto, como ensaios clínicos randomizados.

5 ANTIPARASITÁRIOS

A ivermectina é um fármaco antiparasitário que parece inibir as importinas alfa e beta, proteínas essenciais para o transporte de componentes virais entre o citoplasma e o núcleo da célula infectada, e conseqüentemente diminui o aporte de proteínas virais no núcleo das células do hospedeiro e a replicação viral; tal efeito já foi identificado em diferentes vírus RNA, como dengue e influenza.²¹ Caly et al. (2020) testaram a atividade inibitória *in vitro* do transporte

nuclear da ivermectina em células infectadas por SARS-CoV-2, e demonstraram que células infectadas pelo vírus e tratadas com ivermectina tiveram redução de 93% no RNA viral presente no sobrenadante após 24h,²² justificando os resultados encontrados a partir da inibição da importina alfa e beta.

A nitazoxanida é um fármaco aprovado para o tratamento de infecções por protozoários, principalmente giardíase e criptosporidíase. Secundariamente, promove alterações que potencializam o sistema imune inato no combate à infecções virais, como SARS, MERS e influenza. Dentre essas alterações, está o maior aporte de interferon tipo I, via de defesa inibida pelo SARS-Cov-2.²³ Considerando-se o exposto acima, estudo testou e determinou efeito *in vitro* da nitazoxanida contra SARS- CoV-2. ²⁴ No entanto, não foram encontrados estudos *in vivo* relacionando a nitazoxanida e pacientes infectados por COVID-19.

Os antiparasitários ivermectina e nitazoxanida possuem atividade anti SARS-CoV-2 distintos entre si e em relação à outros fármacos, podendo apresentar efeito sinérgico se associados à drogas de diferentes mecanismos de ação. Novos estudos *in vitro* e *in vivo* são necessários para comprovar a eficácia e segurança desses fármacos no combate à COVID-19.

6 ANTICOAGULANTES

Os casos mais graves da COVID-19 estão associados a dano inflamatório, hipóxia e lesão endotelial, os quais estimulam o sistema de coagulação e culminam em coagulação intravascular disseminada se houver progressão para quadro séptico. Os anticoagulantes, dessa maneira, podem ser valiosos no manejo da COVID-19.²⁵ A coagulopatia da COVID-19 se manifesta inicialmente com elevação proeminente do D-dímero e dos produtos da degradação da fibrina, ao passo que anormalidades no tempo de protrombina (TP), tempo de tromboplastina parcialmente ativada (TTPA) e quantidade de plaquetas são incomuns nas apresentações iniciais.²⁶

Tang et al. (2019) analisaram retrospectivamente o prontuário de 449 pacientes maiores de 18 anos internados com COVID-19 severa com média de idade de 65 anos; 60,6 % apresentavam comorbidades. 99 participantes receberam anticoagulantes em dose profilática (94 enoxaparina 40-60 mg/dia e 5 heparina não fracionada 1000-1500 U/dia). Ao final do estudo, a mortalidade foi semelhante entre o grupo que recebeu e o grupo que não recebeu anticoagulantes. No entanto, quando analisados somente os pacientes de maior gravidade (SIC [*sepsis-induced coagulopathy*] score maior ou igual a 4), aqueles que receberam anticoagulação tiveram taxa de mortalidade 60% menor quando comparado com o grupo não tratado (taxa de mortalidade de 40% vs 64,2%, com $p = 0,029$).²⁷

Russo et al. (2020) , a partir da análise de dados de 192 pacientes que deram entrada na emergência de 5 hospitais italianos distintos e tiveram COVID-19 confirmada, estabeleceram que a terapia com antiagregantes plaquetários ou anticoagulantes pré-admissão não alteram o desenvolvimento de síndrome do desconforto respiratório agudo, nem as chances de morte durante a internação hospitalar.²⁸ Outro estudo, analisando 2075 pacientes de 17 hospitais espanhóis distintos, determinou que aqueles tratados com heparina (1734) apresentaram menor mortalidade quando o modelo de estudo foi ajustado para sexo e idade (OR = 0.55, IC 95% = 0.37-0.82, p = 0.003).²⁹

A análise dos dados disponíveis até o momento sugere que a coagulopatia associada ao COVID-19 é consequência da resposta inflamatória decorrente da infecção, sendo mais evidente naqueles pacientes com sintomas severos. Esse distúrbio deve ser manejado como seria para qualquer outro paciente hospitalizado, seguindo as práticas estabelecidas para profilaxia de tromboembolismo venoso em pacientes graves e estabelecimento das medidas de suporte padrão para aquele com coagulopatia induzido pela sepse/ coagulação vascular disseminada.²⁶

7 AMINOQUINOLINAS

A hidroxicloroquina, um derivado da cloroquina, provou ser 40% menos tóxica que a cloroquina quando usada por períodos maiores que 3 dias, tempo comumente utilizado para o tratamento da malária.³⁰ Além da malária, a hidroxicloroquina é recomendada para o tratamento de Lúpus Eritematoso Sistêmico e artrite reumatoide.

A cloroquina e a hidroxicloroquina foram descritas como fármacos inibidores do SARS-CoV-2 em estudos *in vitro*, embora ao que parece a hidroxicloroquina tem maior potencial de atividade antiviral.³¹ A cloroquina e hidroxicloroquina penetram nas células e se acumulam nas organelas com baixo pH, como endossomos, lisossomos e complexo de Golgi, onde adquirem um próton H⁺ e, conseqüentemente, interferem com a acidificação das vesículas. O SARS-CoV-2 e vários outros vírus penetram nas células pela via endocítica e necessitam de um ambiente com baixo pH para fusão do envelope viral com a organela intracelular. O potencial antiviral da cloroquina e hidroxicloroquina deve-se ao aumento do pH endossomal e conseqüente interferência na fusão do envelope viral. Além disso, essas drogas intererem na glicolização de proteínas, inclusive da glicoproteína S viral tornando o vírion menos capaz de se ligar ao ACE-3 da célula alvo. Além disso, a cloroquina e a hidroxicloroquina tem efeitos anti-inflamatórios e imunomoduladores, os quais tendem a auxiliar no tratamento.³²⁻³³⁻³⁴

Tanto a cloroquina, quanto a hidroxicloroquina, apresentam importantes efeitos adversos que devem ser cuidadosamente acompanhados uma vez administrado o fármaco. Os medicamentos podem alterar a condução elétrica cardíaca, como o aumento do intervalo QT, também pode ser causa de cardiomiopatia e ocasionar retinopatia.

Com o uso prolongado (por meses ou anos), o que não é o cenário para o tratamento da COVID-19, a Cloroquina pode causar retinopatia e miopatia.³⁵ No entanto, a maior complicação a curto prazo é o prolongamento do segmento QT, uma alteração na condução elétrica do coração que favorece arritmias fatais como a taquicardia ventricular e “*torsades de pointes*”, embora tal condição seja relativamente infrequente.³⁶

Um ensaio clínico randomizado com 62 pacientes hospitalizados por COVID-19 leve com pneumonia, relação SaO₂ / SPO₂ > 93% ou relação PaO₂ / FIO₂ > 300 mmHg dividiu em dois grupos os paciente e propôs a um deles adição de hidroxicloroquina (400 mg, duas vezes ao dia por 5 dias) ao tratamento de suporte padrão do hospital (oxigênio terapia, agentes antivirais, antibióticos e imunoglobulinas ou corticosteróides), enquanto o grupo padrão apenas recebeu o tratamento de suporte. Os resultados mostraram uma pequena melhora clínica nos pacientes que receberam hidroxicloroquina em relação ao tempo de duração da febre e tosse. A melhora ao exame imagético do tórax aconteceu em ambos os grupos - 42 exames com resultados positivos, sendo 17 do grupo controle e 25 dos que receberam tratamento específico.³⁷ No entanto 9 (14% da amostra) pacientes foram retirados do estudo, além disso, deve-se levar em consideração os tratamentos que foram usados concomitantes ao fármaco em questão, visto que esses tratamentos podem ter um importante viés nos resultados.

Em um estudo randomizado realizado por Tang et. al (2019), multicêntrico, paralelo, aberto com hidroxicloroquina, 150 pacientes hospitalizados com COVID-19 leve, moderada ou severa (1% tinha doença grave) foram estratificados a partir da gravidade da doença e pareados (1:1) divididos em dois grupos: um apenas com o tratamento de suporte padrão e ou com o mesmo tratamento de suporte e adição de hidroxicloroquina por via oral. O tratamento com Hidroxicloroquina foi iniciado dentro de 24 horas após a randomização administrada com uma dose inicial de 1, 200 mg por dia, durante três dias, seguida de uma dose mantida de 800 mg por dia nos dias restantes (duração total do tratamento: 2 semanas para pacientes com doença leve/moderada ou 3 semanas para pacientes graves, respectivamente. As doses do medicamento específico foram ajustadas de acordo com os efeitos adversos a partir o julgamento do médico assistente. A análise dos resultados mostra que a taxa de soroconversão negativa para SARS-CoV-2 em 28 dias não diferiu entre os dois grupos, sendo de 85,4% para aqueles que receberam

hidroxicloroquina e 81,3% para o que tiveram apenas tratamento de suporte, bem como a taxa geral de alívio dos sintomas não foi significativamente diferente entre os dois grupos.³⁸

Em um estudo duplo-cego, paralelo, randomizado, fase IIb, ainda não publicado, foi testado duas doses de cloroquina para avaliação de eficácia e segurança do fármaco. A dose alta correspondeu a 600 mg de cloroquina (quatro comprimidos de 150 mg, duas vezes ao dia, por 10 dias, com um total da dose de 12 g); e a baixa dose correspondeu a 450 mg (três comprimidos de 150 mg e um comprimido de placebo) duas vezes por dia no dia zero, 3 comprimidos de 150mg de cloroquina e um placebo seguido de 4 comprimidos de placebo do D1 ao D4, e por fim, quatro comprimidos de placebo duas vezes ao dia do D5 e D9, totalizando uma dose de 2,7g. Todos os pacientes estavam sob regime hospitalar prescritos com Azitromicina e ceftriaxona, além de Oseltamivir em caso de suspeita de Influenza. No entanto, o *trial* foi interrompido precocemente devido à alta mortalidade (27%) na dose que estava recebendo a maior dose de cloroquina, atentando para a potencial toxicidade, mas também para o possível viés do estudo que os pacientes com idade acima de 75 anos foram arrolados no grupo que recebeu maior dose.³⁰

Um trabalho científico conduzido por Gauter et. al (2020) com 36 pacientes adultos com COVID-19, o uso de hidroxicloroquina (200mg TID por 10 dias) foi associado uma menor taxa de detecção de RNA de SARS-CoV-2 em coleta de material da nasofaringe ao 6º dia do tratamento quando comparada ao grupo que não recebeu tratamento específico.³⁹ No entanto, o estudo apresenta problemas metodológicos o que causa uma dubiedade das conclusões.

Chen et.al (2020) conduziram um estudo clínico randomizado com 30 pacientes adultos com COVID-19 na China, demonstrando que não houve diferença no *clearance* viral das amostras de nasofaringe ao 7º dia entre os pacientes que estavam recebendo hidroxicloroquina (400mg diárias por 5 dias) quando comparado aos que estavam em tratamento de suporte, além de que um dos pacientes do grupo da hidroxicloroquina progrediu para doença severa. No entanto, em ambos grupos do estudo receberam interferon e outros antivirais, podendo caracterizar um importante viés de confusão.⁴⁰

Até o presente momento os dados científicos são insuficientes para comprovar que a hidroxicloroquina e a cloroquina possuem um papel determinante no tratamento do COVID-19. A análise das pesquisas realizadas indicam que o uso destes fármacos demonstram que os possíveis benefícios clínicos no tratamento das pessoas contaminadas não se justifica quando ponderado o potenciais efeitos colaterais do fármaco e risco cardiovascular, principalmente em pacientes com idade avançada e presença de comorbidades.³⁸

Boulware et.al (2020) conduziram um estudo clínico randomizado, duplo cego, controlado com placebo em pacientes com exposição recente ao coronavírus a fim de obter dados sobre a profilaxia com hidroxicloroquina após exposição viral. Foi selecionado pessoas que tiveram contato desprotegido, seja domiciliar, seja ocupacional com indivíduos infectados pelo novo coronavírus - a interação entre elas deveria ser de menos de 1,82 metros de distância por pelo menos 10 minutos. O contato foi classificado em risco alto para aqueles que não estivesse usando máscara facial nem protetor ocular (exposição de alto risco) e risco moderado quando estivessem usando uma máscara facial, mas sem proteção ocular. Dentre todos os participantes, 87,6% deles tiveram exposição de alto risco.⁴¹ Os participantes foram randomizados em 2 grupos (placebo - composto por 407 pessoas e o medicamentoso por 414). Sulfato de hidroxicloroquina (800 mg como dose inicial, uma vez, seguido de 600mg de 6/6 horas e após 600mg em dose única por mais 4 dias) e placebo foram administrados nos pacientes que compuseram o estudo. Dos pacientes que tiveram alta exposição 365 pacientes receberam hidroxicloroquina e 354 tomaram placebo. Em relação aos resultados, 107 pacientes desenvolveram COVID-19 (com confirmação sorológica por RT-PCR ou por compatibilidade de sintomatologia clínica baseada na *U.S. Council for State And Territorial Epidemiologists*) durante os 14 dias de seguimento. Não houve diferença estatisticamente significativa na incidência de novos casos entre os grupos ($p=0,35$), sendo esta, 11,8% para o grupo que recebeu hidroxicloroquina e 14,3% para o controle⁴¹.

Nenhuma arritmia e morte foi observada durante o estudo. Algumas limitações no estudo foram observadas em relação a testagem dos pacientes. Embora o teste de PCR ou sorologia para infecção assintomática teria adicionado força científica ao estudo, os autores relataram que não foi possível e, sendo assim não puderam avaliar o efeito em infecções leves ou assintomáticas. A falta de testes foi justificada pelos autores devido à dificuldade e até mesmo indisponibilidade das ferramentas diagnósticas, assim sendo foram utilizados, em muitos casos, critérios clínicos embasados em protocolos validados por órgão de saúde americano.⁴¹

8 ANTIVIRAIS

O remdesivir é considerada uma pró-droga de um análogo do nucleotídeo que inibe a RNA polimerase viral. É considerado um fármaco com atividade de amplo espectro contra diversos vírus que causam doenças graves como por exemplo os filovírus (responsável pela Ebola) e coronavírus (SARS-CoV and MERS-CoV).

Em um estudo multicêntrico, com 53 pacientes com COVID-19 severa e hipóxia, foi administrado remdesivir por até 10 dias, com uma mediana de acompanhamento de 18 dias, sendo

que 68% apresentaram melhora clínica - menor necessidade de suporte de oxigênio ou alta hospitalar - e 13% morreram. Dos 30 pacientes que estavam sob ventilação mecânica no início do estudo 57% foram extubados e $\frac{3}{4}$ dos pacientes que estavam descontinuaram a ECMO (*Extracorporeal Membrane Oxygenation*). Em quatro pacientes o uso foi descontinuado devidos a efeitos adversos (dano renal, falência múltipla de órgãos e elevação das enzimas hepáticas). O principal efeito adverso do fármaco mostrado no estudo é a elevação das enzimas hepáticas, reportada em 23% dos pacientes. No entanto, dados de estudos clínicos randomizados comparativos precisam realizados para definir o efeito do remdesivir no COVID-19.⁴²

Wang et. al (2020) desenharam um estudo duplo-cego, randomizado, controlado por placebo, avaliando a efetividade e segurança de Remdesivir intravenoso em adultos maiores de 18 anos diagnosticados com COVID-19 severa. Foram 237 pacientes incluídos no estudo, com critérios de inclusão baseado em pneumonia confirmada por exame de imagem, saturação de oxigênio de 94% ou menos ao ar ambiente e sintomas há 12 dias. Sendo assim, 158 pacientes receberam Remdesivir intravenoso (200mg no primeiro dia, seguido de 100mg nos próximos dias, até o décimo dia de tratamento, sempre com uma infusão intravenosa diariamente), enquanto 79 pacientes receberam placebo.⁴³

A segurança foi avaliada a partir do monitoramento diário dos efeitos adversos; teste clínico-laboratorial nos dias 1, 3, 7 e 10; eletrocardiograma de 12 derivações nos dias 1 e 14; e avaliação diária dos sinais vitais. Coletas de material da naso e orofaringe, bem como swab anal e fecal foram coletados nos dias 1, 3, 5, 7, 10, 14, 21 e 28 a partir do dia da detecção do RNA viral e processados para avaliação de carga viral mensurada por RT-PCR quantitativa. Lopinavir-Ritonavir foi co-administrado em 42 pacientes, o que pode ser considerado um viés ao analisar os resultados do estudo. A mortalidade entre os grupos foi semelhante, bem como a duração da permanência em ventilação mecânica e a carga viral coletada entre os analisados. Portanto, embora a dose preconizada no estudo tenha sido bem tolerada, não houve alterações clínicas e na carga viral.⁴³

Em um estudo fase 3, 397 pacientes foram divididos em 2 grupos, randomizados 1:1, onde 200 pacientes receberam tratamento com remdesivir por 5 dias e 197 receberam por 10 dias. O mesmo esquema de tratamento foi proposto para ambos os grupos, 200 mg no primeiro dia e 100mg nos dias subsequentes. Nos pacientes com COVID-19 severa que não necessitam de ventilação mecânica, o estudo clínico não mostrou diferença significativa entre cursos medicamentosos de 5 dias ou de 10 dias.⁴⁴

Por fim, em um estudo duplo-cego, randomizado e controlado por placebo, concluiu, a partir de 1063 pacientes, que o uso de Remdesivir foi superior ao placebo em pacientes com COVID-19 e evidência de infecção do trato respiratório inferior. Os pacientes foram divididos em dois grupos (1:1), sendo que um receber Remdesivir intravenoso 200 mg no primeiro dia e 100 mg nos dias subsequentes por 10 dias, enquanto os outros pacientes receberam placebo. Além disso, os grupos foram subdivididos de acordo com a condição clínica dos pacientes, para uma melhor análise clínica dos resultados. Os benefícios do uso medicamentoso se deram pelo número de dias de recuperação (11 dias nos pacientes que usaram Remdesivir e 15 dias naqueles do placebo). A melhora clínica foi mais aparente nos pacientes que necessitavam de uso de oxigênio suplementar. No entanto, embora a mortalidade tenha sido numericamente menor no grupo remdesivir, ela não foi estatisticamente significativa. Com isso, é evidente que o tratamento apenas um medicamento antiviral provavelmente não será suficiente. Sendo assim, mais estudos devem ser propostos para avaliação associada de fármacos.⁴⁵

O Lopinavir-Ritonavir é uma combinação de inibidores de protease, que primeiramente fora usado para o tratamento da infecção por HIV, mas apresenta atividade contra SARS-CoV em estudos *in vitro* e aparentemente ação contra MERS-CoV em estudos com animais. No entanto, Lopinavir-Ritonavir parece ter um efeito mínimo, ou até mesmo nulo contra infecções por SARS-CoV fora dos ensaios clínicos.

Os resultados de um estudo clínico randomizado com 199 pacientes com COVID-19 severa, foram submetidos a regime de Lopinavir-Ritonavir (400/100 mg), duas vezes ao dia, por 14 dias somados a terapia padrão (conforme necessário, oxigênio suplementar, ventilação não invasiva e invasiva, agentes antibióticos, suporte vasopressor, terapia de substituição renal e oxigenação extracorpórea por membrana) não melhorou o tempo de duração dos sintomas quando comparado apenas a terapia padrão. Houve uma tendência a redução da mortalidade no grupo que usou os antivirais quando comparado aos que não usaram (19% vs. 25%), sendo que a diferença numérica na mortalidade foi maior naqueles pacientes que foram randomizados no estudo com 12 dias após o início dos sintomas, no entanto, nenhuma diferença foi estatisticamente significativa, logo, não foi demonstrado um claro benefício com Lopinavir-Ritonavir.⁴⁶

9 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O ibuprofeno foi teoricamente associado ao agravamento da infecção por SARS-CoV-2, mas até o momento não há evidências concretas de risco ou benefícios no uso de AINES no manejo da infecção. Corticosteróides mostram um potencial terapêutico promissor, sendo o único fármaco

que alterou a mortalidade da COVID-19 até o momento. Porém, esses benefícios estão restritos aos pacientes críticos em ventilação mecânica.

Os anti parasitários ivermectina e Nitazoxanida acumulam bons resultados *in vitro*, mas ensaios clínicos são necessários para maiores conclusões.

A BCG “antiga” parece diminuir 10 vezes a morbimortalidade, mas seu uso agudo para prevenir possui resultados limitados e o efeito protetivo provavelmente se deve a algum mecanismo imunomodulatório que ocorre a longo prazo e não de forma aguda.

Transfusão de plasma convalescente apresenta resultados muito promissores para casos muito graves, mas pode ser de difícil aplicação e risco de contaminação cruzada em pacientes já debilitados. Sendo assim, sua prescrição necessita de critérios clínicos claros.

Anticoagulantes são fundamentais para o manejo da coagulação intravascular disseminada (CIVD) oriunda da infecção séptica do COVID-19, mas não parece ter potencial terapêutico para o manejo da infecção com SARS-CoV-2 sem CIVD. Apesar da expectativa em torno das aminoquinolinas, os resultados encontrados até o momento mostram que os efeitos benéficos apresentados não se justificam quando feito o contraponto com o risco de complicações cardiovasculares, principalmente em idosos com comorbidades.

Enquanto não se produzir uma vacina que promova a imunização adequada, o manejo clínico aponta que um único protocolo terapêutico não é o suficiente para um desfecho positivo. Assim sendo, tudo indica que similarmente ao manejo do HIV faça-se necessária a combinação de fármacos que de forma sinérgica possam controlar a evolução clínica desfavorável da infecção.

REFERÊNCIAS

1. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*. Published online April 13, 2020. doi:10.1001/jama.2020.6019
2. Mocarski ES Jr. Virus self-improvement through inflammation: no pain, no gain. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99(6):3362-3364. doi:10.1073/pnas.072075899
3. Cruz-Topete D, Cidlowski JA. One hormone, two actions: anti- and pro-inflammatory effects of glucocorticoids. *Neuroimmunomodulation*. 2015;22(1-2):20-32. doi:10.1159/000362724
4. Yang Z, Liu J, Zhou Y, Zhao X, Zhao Q, Liu J. The effect of corticosteroid treatment on patients with coronavirus infection: a systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2020;81(1):e13-e20. doi:10.1016/j.jinf.2020.03.062
5. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet*. 2020;395(10223):473-475. doi:10.1016/S0140-6736(20)30317-2
6. Wang Y, Jiang W, He Q, et al. A retrospective cohort study of methylprednisolone therapy in severe patients with COVID-19 pneumonia. *Signal Transduct Target Ther*. 2020;5(1):57. Published 2020 Apr 28. doi:10.1038/s41392-020-0158-2
7. Mahase Elisabeth. Covid-19: Low dose steroid cuts death in ventilated patients by one third, trial finds *BMJ* 2020; 369 :m2422. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.m2422>
8. Chaiamnuay S, Allison JJ, Curtis JR. Risks versus benefits of cyclooxygenase-2-selective nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Am J Health Syst Pharm*. 2006;63(19):1837-1851. doi:10.2146/ajhp050519
9. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271-280.e8. doi:10.1016/j.cell.2020.02.052
10. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? [published correction appears in *Lancet Respir Med*. 2020 Jun;8(6):e54]. *Lancet Respir Med*. 2020;8(4):e21. doi:10.1016/S2213-2600(20)30116-8.
11. Capuano A, Scavone C, Racagni G, Scaglione F; Italian Society of Pharmacology. NSAIDs in patients with viral infections, including Covid-19: Victims or perpetrators?. *Pharmacol Res*. 2020; 157:104849. doi:10.1016/j.phrs.2020.104849
12. EMA advice on the use of NSAIDs for Covid-19. *Drug Ther Bull*. 2020;58(5):69. doi:10.1136/dtb.2020.000021
13. I.F. Hung, K.K. Wang To, J. Chan, K.H. Chan, K.Y. Yuen, ECCMID, O0815 Treatment of Severe Influenza a Infection with Celecoxib, (2019) www.escmid.org.

14. Gajic O, Rana R, Winters JL, et al. Transfusion-related acute lung injury in the critically ill: prospective nested case-control study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176(9):886-891. doi:10.1164/rccm.200702-271OC
15. Zhang L, Zhai H, Ma S, Chen J, Gao Y. Efficacy of therapeutic plasma exchange in severe COVID-19 patients [published online ahead of print, 2020 May 26]. *Br J Haematol.* 2020;10.1111/bjh.16890. doi:10.1111/bjh.16890
16. Shen C, Wang Z, Zhao F, et al. Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma. *JAMA.* 2020;323(16):1582–1589. doi:10.1001/jama.2020.4783
17. O'Neill LAJ, Netea MG. BCG-induced trained immunity: can it offer protection against COVID-19? *Nat Rev Immunol.* 2020;20(6):335-337. doi:10.1038/s41577-020-0337-y
18. Miller A, Reandelar MJ, et al. Correlation between universal BCG vaccination policy and reduced morbidity and mortality for COVID-19: an epidemiological study. *medRxiv* 2020.03.24.20042937; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.24.20042937>
19. Green, Cameron & Fanucchi, Stephanie & Fok, Ezio & Moorlag, Simone & Domínguez-Andrés, Jorge & Negishi, Yutaka & Joosten, Leo & Netea, Mihai & Mhlanga, Musa. (2020). COVID-19: A model correlating BCG vaccination to protection from mortality implicates trained immunity. 10.1101/2020.04.10.20060905.
20. Shet A, Ray D, et al. Differential COVID-19-attributable mortality and BCG vaccine use in countries. *medRxiv* 2020.04.01.20049478; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.01.20049478>
21. Wagstaff KM, Sivakumaran H, Heaton SM, Harrich D, Jans DA. Ivermectin is a specific inhibitor of importin α/β -mediated nuclear import able to inhibit replication of HIV-1 and dengue virus. *Biochem J.* 2012;443(3):851–856. doi:10.1042/BJ20120150
22. Caly, L., Druce, J.D., Catton, M.G., Jans, D.A., Wagstaff, K.M., The FDA approved Drug Ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro, *Antiviral Research*, <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104787>
23. Rossignol JF. Nitazoxanide: a first-in-class broad-spectrum antiviral agent. *Antiviral Res.* 2014; 110:94-103. doi:10.1016/j.antiviral.2014.07.014
24. Wang M, Cao R, Zhang L, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res.* 2020;30(3):269–271. doi:10.1038/s41422-020-0282-0
25. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020;395(10223):507–513. doi:10.1016/S0140-6736(20)30211-7
26. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood.* 2020;135(23):2033-2040. doi:10.1182/blood.2020006000

27. Tang, N., Bai, H., Chen, X., Gong, J., Li, D. and Sun, Z. (2020), Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost.* Accepted Author Manuscript. doi:10.1111/jth.14817
28. Russo V, Di Maio M, Attena E, et al. Clinical impact of pre-admission antithrombotic therapy in hospitalized patients with COVID-19: A multicenter observational study [published online ahead of print, 2020 May 29]. *Pharmacol Res.* 2020;159:104965. doi:10.1016/j.phrs.2020.104965)
29. Ayerbe L, Risco C, Ayis S. The association between treatment with heparin and survival in patients with Covid-19 [published online ahead of print, 2020 May 31]. *J Thromb Thrombolysis.* 2020;1-4. doi:10.1007/s11239-020-02162-z
30. Borba MGS, Val F de A, Sampaio VS, Alexandre MAA, Melo GC, Brito M, et al. Chloroquine diphosphate in two different dosages as adjunctive therapy of hospitalized patients with severe respiratory syndrome in the context of coronavirus (SARS-CoV-2) infection: Preliminary safety results of a randomized, double-blinded, phase IIb clinical trial (CloroCovid-19 Study). *medRxiv.* 1o de janeiro de 2020;2020.04.07.20056424.
31. Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, Liu X, Zhao L, Dong E, Song C, Zhan S, Lu R, Li H, Tan W, Liu D; 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).; *Clin Infect Dis.* 2020
32. Wang M, Cao R, Zhang L, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res.* 2020;30(3):269–271. doi:10.1038/s41422-020-0282-0
33. Savarino A, Boelaert JR, Cassone A, Majori G, Cauda R. Effects of chloroquine on viral infections: An old drug against today's diseases? *Lancet Infect. Dis.* 2003; 3:722–7.
34. Yan Y, Zou Z, Sun Y, et al. Anti-malaria drug chloroquine is highly effective in treating avian influenza A H5N1 virus infection in an animal model. *Cell Res.* 2013; 23: 300–2.
35. Kazi MS, Saurabh K, Rishi P, Rishi E. Delayed onset chloroquine retinopathy presenting 10 years after long-term usage of chloroquine. *Middle East Afr J Ophthalmol* 2013; 20: 89–91
36. Silva JA, Silva MB, Skare TL. Chloroquine and QTc interval. *Clin Exp Rheumatol*; 25: 795.
37. Chen Z, Hu J, Zhang Z, Jiang S, Han S, Yan D, et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. *medRxiv.* 1o de janeiro de 2020;2020.03.22.20040758.
38. Tang w, Cao Z, Han M, et al. Hydroxychloroquine in patients with COVID-19: an open-label, randomized, controlled trial. Unpublished. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.10.20060558v1.full.pdf>

39. Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial [published online ahead of print, 2020 Mar 20]. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;105949. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105949
40. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial Zhaowei Chen, Jijia Hu, Zongwei Zhang, Shan Jiang, Shoumeng Han, Dandan Yan, Ruhong Zhuang, Ben Hu, Zhan Zhang medRxiv 2020.03.22.20040758; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.22.20040758>
41. Boulware DR, Pullen MF, Bangdiwala AS, et al. A Randomized Trial of Hydroxychloroquine as Postexposure Prophylaxis for Covid-19 [published online ahead of print, 2020 Jun 3]. *N Engl J Med.* 2020;10.1056/NEJMoa2016638. doi:10.1056/NEJMoa2016638.
42. Grein J, Ohmagari N, Shin D, et al. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19 [published online ahead of print, 2020 Apr 10]. *N Engl J Med.* 2020; NEJMoa2007016. doi:10.1056/NEJMoa2007016
43. Wang Y, Zhang D, Du G, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2020; published online April 29. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31022-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31022-9)
44. Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, et al. Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19 [published online ahead of print, 2020 May 27]. *N Engl J Med.* 2020;10.1056/NEJMoa2015301. doi:10.1056/NEJMoa2015301.
45. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Preliminary Report [published online ahead of print, 2020 May 22]. *N Engl J Med.* 2020; NEJMoa2007764. doi:10.1056/NEJMoa2007764
46. Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19 [published online ahead of print, 2020 Mar 18]. *N Engl J Med.* 2020; NEJMoa2001282. doi:10.1056/NEJMoa2001282