

Drogas off label na COVID-19: Mecanismo de ação e atualizações

The use of off label drugs for COVID-19: Mechanisms of action and updates

DOI:10.34119/bjhrv4n3-053

Recebimento dos originais: 05/04/2021

Aceitação para publicação: 11/05/2021

Barbara Passos Paes Barreto

Graduanda em Medicina pela Universidade do Estado do Pará (UEPA)
Instituição: Universidade do Estado do Pará (UEPA)
Endereço: Tv. Perebebuí, 2623 - Marco, Belém - PA, 66087-662
E-mail: barbarapassospaes@gmail.com

Gabriela Gursen de Miranda Arraes

Graduanda em Medicina pela Universidade do Estado do Pará (UEPA)
Instituição: Universidade do Estado do Pará (UEPA)
Endereço: Tv. Perebebuí, 2623 - Marco, Belém - PA, 66087-662
E-mail: gabigursen@hotmail.com

Larissa da Silva Cambraia

Graduanda em Medicina pela Universidade do Estado do Pará (UEPA)
Instituição: Universidade do Estado do Pará (UEPA)
Endereço: Tv. Perebebuí, 2623 - Marco, Belém - PA, 66087-662
E-mail: larissascambraia@gmail.com

Letícia Fonseca Macedo

Graduanda em Medicina pela Universidade do Estado do Pará (UEPA)
Instituição: Universidade do Estado do Pará (UEPA)
Endereço: Tv. Perebebuí, 2623 - Marco, Belém - PA, 66087-662
E-mail: leticiafonmac@gmail.com

Maria Eduarda Silveira Bührnheim

Graduanda em Medicina pela Universidade do Estado do Pará (UEPA)
Instituição: Universidade do Estado do Pará (UEPA)
Endereço: Tv. Perebebuí, 2623 - Marco, Belém - PA, 66087-662
E-mail: dudasilveirab26@gmail.com

Rita de Cássia Silva de Oliveira

Doutora em Ciências Farmacêuticas pela Universidade de São Paulo (USP)
Instituição: Universidade do Estado do Pará (UEPA)
Endereço: Tv. Perebebuí, 2623 - Marco, Belém - PA, 66087-662
E-mail: rita.oliveira@uepa.br

Thaisy Luane Gomes Pereira Braga

Graduanda em Medicina pela Universidade do Estado do Pará (UEPA)
Instituição: Universidade do Estado do Pará (UEPA)
Endereço: Tv. Perebebuí, 2623 - Marco, Belém - PA, 66087-662
E-mail: thaisy.luane@gmail.com

Thalita da Rocha Bastos

Graduanda em Medicina pela Universidade do Estado do Pará (UEPA)
Instituição: Universidade do Estado do Pará (UEPA)
Endereço: Tv. Perebebuí, 2623 - Marco, Belém - PA, 66087-662
E-mail: thalitarocha08@hotmail.com

RESUMO

Introdução: Com o surgimento de demandas urgentes da pandemia da COVID-19 e a ausência de terapias comprovadamente eficazes, a busca por medicamentos que possuam efeitos positivos no tratamento para a doença se tornou um grande desafio para médicos e pesquisadores. Nesse sentido, dados sobre o mecanismo de ação das medicações mais estudadas ainda são escassos. **Metodologia:** Com o objetivo de compilar os possíveis mecanismos de ação de medicações off label na COVID-19, foi realizada uma revisão nas bases de dados: *Periódicos CAPES, Scielo, MEDLINE/PubMed, LILACS e enciclopédias validadas*, sendo considerados artigos de dezembro de 2019 a abril de 2021. **Resultados/Discussão:** Foram revisados 77 artigos, os quais apresentaram como uso off label na COVID-19. Alguns antiparasitários, como a ivermectina e a nitazoxanida, têm demonstrado eficácia contra a atividade viral em pesquisas *in vitro* nas últimas décadas, entretanto, estudos também apontam a necessidade de doses acima das permitidas para ação eficaz *in vivo*. Em relação aos anti-inflamatórios não esteroidais, o seu uso está relacionado aos efeitos analgésicos e antipiréticos, uma vez que a inflamação local envolve a produção de prostaglandinas pela COX-2 inflamatória e o recrutamento e a ativação de células efectoras. O uso de corticoides foi associado à redução dos níveis de citocinas pró-inflamatórias e, devido a sua capacidade de diminuir a proliferação celular, estão sendo utilizados como adjuvantes no tratamento de formas graves da COVID-19. Já no que diz respeito aos anticoagulantes, a heparina foi a mais amplamente utilizada, sendo o seu mecanismo de ação sugerido o aumento dos níveis de antitrombina III com consequente redução de efeitos trombóticos, relatados na COVID-19. Diversas classes de antibióticos têm sido empregadas no manejo da COVID-19 por apresentarem afinidade por tecidos pulmonares, propriedades antivirais e imunomodulatórias, bem como eficácia contra infecções bacterianas associadas à doença. Quanto aos antivirais, alguns foram testados para o manejo da COVID-19. Dentre eles, o Remdesivir obteve mais sucesso, devido ao seu mecanismo de ação como terminador de cadeia, que coíbe a replicação viral. Esse fármaco já recebeu autorização da Food and Drug Administration para uso em pacientes internados com o quadro confirmado da doença ou com suspeita. No entanto, mais estudos ainda precisam ser feitos para confirmar a eficácia dessa droga. **Conclusão:** Diversos fármacos foram empregados de maneira *off label* no manejo de pacientes com suspeita ou comprovação de infecção pelo SARS-CoV-2 a partir de experiências prévias em pandemias ou epidemias de vírus semelhantes ao da COVID-19, alguns já foram descartados, pela relação desproporcional risco *versus* benefício e outros têm se mostrado potenciais agentes terapêuticos. Apesar disso, poucos mecanismos de ação e efetividade absoluta foram estabelecidos na literatura. Assim, mais estudos são necessários para

elucidar tais questionamentos, a fim de apontar uma droga segura e eficaz de fato na COVID-19.

Palavras-chave: Infecções por Coronavirus, Farmacologia, Preparações farmacológicas.

ABSTRACT

Background: Due to the emergence of urgent demands in the COVID-19 pandemic and the absence of effective scientifically proven therapies, the search for drugs that might have positive effects on the treatment for COVID-19 has become a major challenge for doctors and researchers. In this sense, there still is a lack of data regarding the mechanism of action of the most widely studied medications. **Methods:** To compile the possible action mechanisms of off-label medications in COVID-19, a review was performed in the databases: CAPES journals, Scielo, MEDLINE/PubMed, LILACS and validated encyclopedias, being considered articles from December 2019 to April 2021. **Results:** 77 articles were reviewed, in which off-label medication use in COVID-19 was presented. Some antiparasitic drugs, such as ivermectin and nitazoxanide, have shown some effectiveness against viral activity in *in vitro* studies in recent decades, however, research also points to the need for doses above the allowed for effective action in vivo. Regarding non-steroidal anti-inflammatory drugs, their use is related to analgesic and antipyretic effects, since local inflammation involves the synthesis of inflammatory COX-2 prostaglandins and the recruitment and activation of effector cells. The use of corticosteroids has been associated with reduced levels of pro-inflammatory cytokines and, due to their ability to decrease cellular proliferation, are being used as adjuvants in the treatment of severe COVID-19 cases. As for anticoagulants, heparin was the most widely used, the suggested mechanism of action points to the increase of antithrombin III levels, triggering a reduction in thrombotic effects, reported in COVID-19. Several classes of antibiotics have been used in the management of COVID-19 due to their affinity for lung tissues, antiviral and immunomodulatory properties, as well as efficacy against bacterial infections associated with the disease. As for antivirals, some have been tested for the management of COVID-19. Among them, Remdesivir was more successful, due to its action as a chain terminator, which prevents viral replication. This drug has already received authorization from the Food and Drug Administration for use in hospitalized patients with confirmed or suspected disease. However, more studies still need to be done to confirm the effectiveness of this drug. **Conclusion:** Several drugs have been used off-label in the management of patients with suspected or proven infection with SARS-CoV-2 from previous experiences in pandemics or virus epidemics similar to that of COVID-19, some have already been discarded, by disproportionate risk/benefit ratio and others may be potential therapeutic agents. Despite this, few mechanisms of action and absolute effectiveness have been established in the literature. Thus, more studies are needed to elucidate such questions, to point out safe and effective drugs in COVID-19.

Keywords: Coronavirus infections, Pharmacology, Pharmaceutical Preparations

1 INTRODUÇÃO

Em 31 de Dezembro de 2019, 27 casos de pneumonia de etiologia desconhecida foram identificados em Wuhan na China. Os principais sintomas clínicos manifestados

por esses pacientes foram tosse seca, dispneia, febre e filtração bilateral nos pulmões quando realizados exames de imagens (SOHRABI et al, 2020). Sendo nomeado, pelo Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus, de SARS-CoV-2 e a doença denominada como COVID-19 (do inglês, coronavirus disease 2019) pela OMS (MACKENZIE; SMITH, 2020).

Para atender às demandas urgentes da pandemia do SARS-CoV-2, para a qual ainda não existem terapias específicas de tratamento comprovadas, os cientistas se mobilizaram na busca por novos medicamentos e o uso de tratamentos com fármacos de forma compassiva acabaram sendo uma alternativa para muitos pacientes (KUPFERSCHMIDT; COHEN, 2020). Dessa forma, drogas que vêm sendo utilizadas classicamente em doenças já bem definidas, agora estão sendo deslocadas de suas ações biológicas conhecidas para agirem de forma ainda não clara na COVID-19, ou seja, estão sendo utilizadas de forma *off label*, uma vez que a pressa em se encontrar uma medicação suporte para atenuar os impactos da doença na população mundial é primordial e vai além da busca pragmática que é realizada naturalmente diante de uma patologia conhecida.

Atualmente, não há um tratamento antiviral específico para pacientes gravemente afetados pela COVID-19, o que leva ao uso de várias drogas para tentar conter o avanço e gravidade da doença. Além disso, pesquisas têm apontado o uso de mais de 30 agentes farmacológicos com possível potencial de eficácia contra o SARS-CoV-2, incluindo medicamentos ocidentais, produtos naturais e Medicina Tradicional Chinesa. Muitos já foram incluídos nas Diretrizes para Prevenção, Diagnóstico e Tratamento Provisório da COVID-19, da Comissão Nacional de Saúde (NHC) da República Popular da China, bem como outros países também têm realizado (DONG et al, 2020).

Cerca de 2.000 estudos clínicos foram registrados, até o final de setembro de 2020, para investigação de medicamentos para a Covid-19, considerando-se somente moléculas pequenas e medicamentos biológicos, sem contar as vacinas. Dentre as principais classes terapêuticas pesquisadas, estão: antivirais, anticâncer, anti-hipertensivos, imunossupressores, antiparasitários e anti-inflamatórios, entre outras (FERREIRA; ANDRICOPULO, 2020).

Em acréscimo a isto, após a intensa divulgação midiática acerca da possível eficácia de determinados fármacos contra a COVID-19, a exemplo da hidroxicloroquina e azitromicina, houve uso desenfreado e intensa prática da automedicação por parte da população, desencadeando um aumento nas mortes pelo consumo indevido desses medicamentos. Com isso, pacientes que recebem formalmente prescrições para a

aquisição desses fármacos, como os portadores de lúpus eritematoso e artrite reumatoide, sofrem com a falta destes no mercado (MENEZES et al, 2020).

A partir disso, esse trabalho se dispôs a realização de um levantamento da literatura sobre essas substâncias farmacológicas que foram e vêm sendo usadas em caráter off label a fim de atualizar a comunidade acadêmica sobre o uso dessas substâncias, os possíveis mecanismos de ação, avaliar os impactos farmacológicos desse uso e, ainda, potencializar a farmacovigilância e as ações futuras dos serviços em saúde quanto ao custo/benefício na escolha das medicações contra SARS-CoV-2.

2 MATERIAL E MÉTODO

Desenho, local do estudo e período

Este estudo constitui-se de uma abordagem farmacoepidemiológica descritiva e observacional baseada na revisão da literatura especializada, desenvolvida a partir de uma busca de informações obtidas nas principais bases de dados: *Periódicos CAPES*, *Scielo*, *MEDLINE/PubMed*, *LILACS e enciclopédias validadas*. Sendo realizado com base em publicações a partir de dezembro de 2019. No entanto, as buscas foram atualizadas até 05 de abril de 2021. Dessa forma, algumas drogas foram retiradas dessa abordagem, por conta de terem sido comprovadas como ineficazes na COVID-19.

População ou amostra e critérios de inclusão e exclusão

Para atingir o objetivo proposto, foi utilizado a questão norteadora: “O que as atuais evidências mundiais mostram sobre os fármacos empregados na doença da COVID-19?”

Os descritores utilizados como estratégias de busca para o Medline, sendo adaptados para os outros bancos de dados:

TABELA I – Descritores utilizados na pesquisa.

((“new coronavirus”[MeSH Terms] OR “COVID-19”[All Fields] OR “SARS-CoV-2”[All Fields] OR “Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2”[All Fields] OR “NCOV”[All Fields] OR “2019 NCOV”[All Fields]) AND (“COVID-19 drug treatment”[All Fields]) AND (“farmacology COVID-19”[All Fields])) AND “treatment outcome”[mesh terms] ((“anti-bacterial agents”[All Fields] OR “anti-bacterial agents”[MeSH Terms] OR “antibiotics”[Text Word]) AND (“remdesivir”[All Fields]) AND (“oseltamivir”[MeSH Terms]) AND (“glucocorticoids”[MeSH Terms] OR “corticosteroids”[Text Word]) AND (“anticoagulants”[All Fields]) AND (“heparin”[MeSH Terms]) AND (“anti-inflammatory agents, non-steroidal”[All Fields] OR “anti-inflammatory agents, non-steroidal”[MeSH Terms] OR “nsaids”[Text Word]) AND (“ivermectin”[MeSH Terms]) AND (“nitazoxanide”[All Fields]))

Fonte: Protocolo de pesquisa.

Como critério de inclusão, selecionaram-se os artigos que detalharam o provável mecanismo de ação dos fármacos em questão, independentemente do idioma ou da origem do artigo. Como critério de exclusão usou-se o tempo de publicação do estudo, priorizando os artigos mais atualizados sobre o assunto, bem como os que não abordassem o mecanismo de ação das classes farmacológicas pesquisadas.

Processo de coleta dos dados e avaliação dos estudos

Os artigos foram selecionados a partir da leitura primária do título e resumo, pré-selecionando aqueles que se enquadraram nos critérios de inclusão. Os artigos selecionados pelos pesquisadores foram lidos na íntegra, separando-se os artigos que abordavam exclusivamente uma única classe farmacológica ou um medicamento específico.

3 RESULTADOS/DISCUSSÃO

ANTIPARASITÁRIOS

A ivermectina é uma droga usada mundialmente como agente antiparasitário de amplo espectro, que nas últimas décadas tem se mostrado eficaz contra a atividade viral em pesquisas *in vitro* (CHACCOUR et al., 2020; KUMAR et al., 2020) e ultimamente, sido testada na infecção por SARS-CoV-2, sendo a mais segura e mais eficaz das drogas pertencentes a classe das avermectinas (RIZZO, 2020).

Um dos possíveis mecanismos de ação antiviral, pode ocorrer por meio da inibição da interação entre a proteína integrase (IN) do vírus e o heterodímero da importina (IMP) $\alpha/\beta 1$, impossibilitando o transporte nuclear mediado pela (IMP) $\alpha/\beta 1$ das proteínas e a replicação viral (CHOUDHARY; SHARMA, 2020). Sua atuação por meio do bloqueio do transporte nuclear de proteínas é observada em vários vírus de RNA, como o do HIV e os da dengue (WAGSTAFF et al., 2012), o que poderia também ser factível contra o SARS-CoV-2.

Um outro sugestivo mecanismo de ação da ivermectina contra o SARS-CoV-2 está relacionado à sua atuação como agente ionóforo, podendo tanto se ligar a íons como atravessar as membranas celulares. Dessa forma, a droga poderia atuar como carreadora de íons, atravessando a membrana viral e determinando um desbalanço iônico capaz de resultar em lise osmótica e consequente neutralização do vírus (RIZZO, 2020).

Ainda, outro estudo propõe que a ivermectina pode também atuar no metabolismo e replicação viral ao se ligar aos canais de cloro controlados por glutamato (PERISCIC,

2020). Além disso, por meio do processo de ancoragem molecular, a ivermectina se mostrou como um dos inibidores mais efetivos da RNA polimerase dependente de RNA (RdRP), uma enzima essencial envolvida na replicação do SARS-CoV-2, dentre outros vírus de RNA (PARVEZ et al., 2020). Em concordância, um estudo *in vitro* realizado para testar a atuação da droga contra o SARS-CoV-2, constatou uma redução de 93% do RNA viral nas primeiras 24 horas e uma diminuição de 99,98% do RNA viral ao completar 48 horas de uso de 5 μ M de ivermectina. Não foi constatado nenhum efeito adicional na redução do RNA viral após 72 horas de tratamento, e nenhum efeito tóxico foi relatado (CALY et al.; 2020).

Também foi sugerida a atuação da droga além do período inicial da doença em que predomina a replicação viral. De acordo com a literatura, pode haver a possibilidade da ivermectina atuar também na fase tardia da doença, controlando a tempestade de citocinas e o processo inflamatório, além de aumentar a imunidade do hospedeiro por meio do aumento da produção de IL-1 e da resposta das células de defesa (DINICOLANTONIO et al., 2020). Pode ocorrer também uma modulação alostérica positiva do receptor purinérgico P2X4 pela ivermectina, resultando no aumento da secreção de CXCL5, uma quimiocina pró-inflamatória que atua na modulação da quimiotaxia de neutrófilos em processos inflamatórios (KAUR et al., 2021).

Por último, foi constatado que o uso de ivermectina em pacientes com a forma não grave da doença está associado à menor incidência de anosmia/hiposmia, redução na tosse e tendência a menores cargas virais. Dessa forma, propôs-se a atuação da ivermectina no receptor nicotínico de acetilcolina e no receptor ACE₂, impedindo a entrada viral nas células do epitélio respiratório e no bulbo olfatório. (CHACCOUR et al., 2021).

Entretanto, também foi relatada na literatura a chance de que a dosagem máxima aprovada pela Food and Drug Administration (FDA) ou até mesmo uma dosagem 10 vezes maior que essa não seja suficiente para atingir a concentração necessária para a atuação da droga. Isso demonstraria uma baixa probabilidade da eficácia da ivermectina em monoterapia e a necessidade de mais estudos para comprovação do seu sucesso contra a COVID-19 (SANTOS, 2020; SCHMITH et al., 2020).

Outro fármaco antiparasitário que tem sido discutido sobre sua atividade *in vitro* e possível atuação *in vivo* contra o SARS-CoV-2 é a nitazoxanida. Acredita-se que o seu mecanismo de ação se dê devido a interferência no metabolismo anaeróbico do

invertebrado por meio da sua atuação na reação de transferência de elétrons dependente da enzima piruvato-ferredoxina oxidoreductase (PFOR) (BRAGA et al., 2017).

Acredita-se que sua atividade antiviral seja graças a interferência da droga nas vias que envolvem a replicação viral, regulando os mecanismos de defesa do organismo (SERAP; SERHAT, 2020). Além disso, foi proposto que a Nitazoxanida pode atuar por meio da supressão de citocinas pró-inflamatórias, como a interleucina 6, além da inibição de proteínas, como a proteína N viral, sendo útil contra vários tipos de coronavírus (RAKEDZON et al., 2021; PONTE et., 2020)

ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDAIIS

Os Anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) são os medicamentos mais amplamente prescritos no mundo e são comumente usados para tratar febre, dor e inflamação em doenças como a artrite reumatoide e osteoartrites (BACCHI et al, 2012). Tais medicamentos trabalham a partir de sua ligação, reversível ou não, ao canal hidrofóbico estreito das prostaglandinas H_2 sintases, conhecidas como cicloxigenases (COX) promovendo assim sua supressão (FITZGERALD, 2020). Esses mediadores lipídicos estão envolvidos em processos que levam à vasodilatação, aumento da permeabilidade vascular e quimiotaxia de leucócitos. Com base em sua seletividade na inibição da COX, os AINEs são definidos como seletivos e não seletivos para a COX-1 constitutiva e COX-2 inflamatória (CAPUANO et al, 2020).

O processo inflamatório local na COVID-19 grave pode induzir lesões parenquimatosas, como danos à unidade alvéolo-capilar. A inflamação local envolve a produção de prostaglandinas pela COX-2 inflamatória e o recrutamento e a ativação de células efetoras, como os neutrófilos polimorfonucleares. Isso contribui para o desenvolvimento de dor e febre que ocorrem durante a infecção, que é a principal razão pela qual os AINEs sejam frequentemente usados por seus efeitos antipiréticos e anti-inflamatórios no cenário da infecção (ZOLK et al, 2020). Ainda, o efeito imunológico dos AINEs, que pode alterar a função intrínseca dos neutrófilos e, dessa forma, alterar a depuração bacteriana e atrasar o processo inflamatório (PERGOLIZZI et al., 2020).

Em relação ao efeito dos AINEs no processo viral em si, Chen et al (2021), em um estudo com camundongos, demonstraram que a inibição da COX-2 pelos AINES não afeta a replicação viral *in vitro* e *in vivo*, sendo eficaz apenas nos efeitos inflamatórios que o vírus causa. Os riscos decorrentes do uso de AINEs e a infecção pela COVID-19 devem ser analisados sob duas perspectivas diferentes: (I) riscos relacionados ao uso de

um medicamento durante a infecção por COVID-19 e (II) riscos relacionados à exposição a AINEs antes que o paciente tenha sido infectado. Esses dois cenários são diferentes e colocam questões científicas diferentes (GIROLAMO et al, 2020).

Alguns autores, como Girolamo et al (2020), argumentaram que juntamente com outros medicamentos antipiréticos e analgésicos, os AINEs podem ser responsáveis pela apresentação posterior dos sintomas ou subestimação da gravidade da doença, levando ao diagnóstico tardio e possível pior prognóstico. No entanto, levando em consideração a perspectiva de pacientes que usam AINEs sem estarem infectados, alguns autores alertaram contra a “superinterpretação” dessas hipóteses que, em alguns casos, levaram a mudanças bruscas nos regimes de drogas; eles afirmam que os inibidores da ECA e os AINEs são importantes drogas terapêuticas e não devem ser descontinuados sem julgamento clínico cuidadoso (GIROLAMO et al, 2020; PERGOLIZZI et al, 2020).

A OMS declarou que não há evidências de um risco aumentado de morte com o uso de AINEs na COVID-19 ou evidências concretas sobre o agravamento da infecção. Além disso, as evidências disponíveis até o momento são limitadas em indicar ou contraindicar o uso adjuvante desses fármacos no tratamento da doença (SIQUEIRA, et al 2020), sendo recomendado a pacientes que tomam AINEs por motivos crônicos continuem o tratamento como parte da rotina e não parem de tomar por medo de aumentar o risco para a doença (FITZGERALD, 2020; WONG, et al 2021). É importante ressaltar que a inflamação descontrolada devido a artrite ativa está associada a um risco aumentado de infecção (GIOLLO et al, 2020).

A falta de estudos clínicos de qualidade abordando os riscos e benefícios desses medicamentos em infecções agudas no trato respiratório inferior foi inesperada, considerando a frequência de uso dos AINEs e os conhecidos efeitos colaterais. (VAJA et al, 2020). Os AINEs devem ser usados na menor dose efetiva pelo menor período possível. A escolha do medicamento para tratar febre ou dor na COVID-19 deve ser baseada em uma avaliação risco-benefício para efeitos colaterais conhecidos e nas respectivas diretrizes de tratamento que, na maioria dos casos, recomendam o paracetamol como a primeira opção para febre ou dor associada a infecções (ZOLK et al, 2020).

CORTICOIDES

São esteróides anti-inflamatórios e imunossupressores que se difundem para o citoplasma celular, ligando-se ao seu receptor específico, deslocando assim as proteínas

de choque térmico e outras chaperonas, o que permite a dimerização dos receptores e sua translocação para o núcleo da célula, interação com o DNA e modificação do processo de transcrição de genes específicos, modulando a expressão dos genes-alvo (GURGEL, 2017; QUATRINI; UGOLINI, 2021).

O novo coronavírus replica-se em grande quantidade, ativando rapidamente dentro do corpo as células T CD4⁺, essas se diferenciam em células Th₁ e secretam citocinas pró-inflamatórias como IL-6, interferon gama e fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos (GM-CSF), os quais são os responsáveis pela formação da tempestade de citocinas induzida pela COVID-19 (PASCOAL et al., 2020). Nesse contexto, o uso de corticoides tem sido essencial para reduzir os níveis de citocinas pró-inflamatórias, por meio da inibição da expressão gênica de IL-6 (interleucina 6), IL-8 (interleucina 8), MCP-1 (proteína quimioatraente de monócitos), IFN- γ (resposta Th₁) e IL-4 (resposta Th₂), 5 a 8 dias após o início do tratamento (MATTOS-SILVA et al., 2020). Nesse sentido, a eficácia anti-inflamatória dos fármacos corticoides relaciona-se à inibição dessas citocinas pró-inflamatórias, e à indução de moléculas anti-inflamatórias como a lipocortina que inibe a liberação de substâncias vasoativas e fatores quimiotáticos (ZHANG et al., 2020). A capacidade dos corticoides em reprimir diretamente fatores de transcrição pró-inflamatórios e modular genes anti-inflamatórios, diminui a proliferação celular, induz a morte celular por apoptose, desfavorece a tempestade de citocinas e modula a resposta inflamatória (GURGEL, 2017).

Devido às altas taxas de mortalidade induzidas pelo vírus SARS-CoV-2, bem como o MERS-CoV e SARS-CoV, muitos estudos corroboram a hipótese de que a resposta pró-inflamatória possa estar envolvida na patogênese da doença. Dessa forma, os corticosteróides imunossupressores são postos como adjuvantes no tratamento de formas graves da moléstia (MARTINEZ, 2020). Apesar dos corticoides terem sido comumente utilizados durante o surto de síndrome respiratória aguda grave, de 2002-2004, por coronavírus 1 (SARS-CoV-1), a Organização Mundial da Saúde (OMS) recomendou inicialmente o não uso da droga, excetuando-se em ensaios clínicos ou condições estritamente específicas. Dessa forma, à medida que a pandemia progride, mais evidências sobre o potencial uso dos corticosteroides no tratamento da COVID-19 estão surgindo (MATTOS-SILVA et al., 2020).

Em muitos estudos, o uso de corticosteroides na Síndrome Respiratória Aguda Grave ainda é questionável, uma vez que seu uso está relacionado com maior taxa de mortalidade entre os pacientes infectados com o novo coronavírus (GOURSAUD et al.,

2020). Apesar disso, a utilização da metilprednisolona pode ser realizada em pacientes com progressão rápida da doença, ou mesmo doença grave (SILVA; FERRAZ, 2020). Ainda, outra preocupação com esses medicamentos é o possível retardo na eliminação do vírus e as chances de ele estar relacionado com o aumento do risco de infecções secundárias, principalmente naqueles com comprometimento do sistema imunológico (ZHANG et al., 2020). O efeito imunossupressor dos esteróides, levando à viremia prolongada, bem como ao risco de superinfecção bacteriana, pode estar relacionado com a administração de altas doses do fármaco, principalmente no período inicial da doença (STOCKMAN et al., 2006).

Estudos de meta-análise concluem que os corticoides não deveriam ser usados ou devem ser usados com cautela na infecção por SARS, pela associação desses com o aumento da mortalidade (STOCKMAN et al., 2006). Ademais, essa classe farmacológica também pode aumentar o risco de desenvolver outras complicações sistêmicas, como eventos autoimunes e cardiovasculares, além de contribuir com a resistência a agentes bloqueadores neuromusculares, que são amplamente utilizados durante a intubação orotraqueal para ventilação mecânica em pacientes com Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS) (MATTOS-SILVA et al., 2020). Ainda, corticosteróide como a Dexametasona além de inibirem citocinas inflamatórias pode limitar a função protetora das células T e impedir a produção de anticorpos de células B, o que eventualmente resultará em maior carga viral plasmática e o aumento dos riscos de desenvolver infecções secundárias (LIM; PRANATA, 2020).

Todavia, estudos afirmam que o uso correto de corticóides como a dexametasona é eficaz na recuperação de pacientes em estado grave que receberam ventilação mecânica invasiva ou apenas oxigênio suplementar (TOMAZINI et al., 2020). Porém, é importante ressaltar que não foram encontrados benefícios sobre o uso do fármaco em pacientes que não necessitaram de suporte ventilatório ou oxigênio (Recovery Collaborative Group et al., 2020). A OMS e vários institutos nacionais de saúde estão atualizando suas diretrizes em vista a recomendar a administração da dexametasona a pacientes com COVID-19 em estado de insuficiência respiratória hipoxêmica, recomendando o tratamento após 7 dias do início dos sintomas, correspondendo ao período em que os danos inflamatórios nos pulmões são mais comuns (MATTOS-SILVA et al., 2020; Recovery Collaborative Group, 2020).

A eficácia dos corticosteróides em pacientes com sintomas leves da doença permanece ainda controversa (VILLAR et al., 2020). Os estudos apontam que o uso

adequado de corticosteroides nos casos graves, pode colaborar para redução da mortalidade e diminuição do tempo de permanência no hospital para pacientes críticos com SARS (SHANG et al., 2020). Porém, a administração do fármaco deve ser baseada na gravidade da resposta inflamatória sistêmica e na sintomatologia do paciente (FALAVIGNA et al., 2020; SHEN et al., 2020).

ANTICOAGULANTES

A resposta inflamatória e eventos de trombose são potencializadores um do outro, dessa forma, o estado de inflamação generalizada pode influenciar a ocorrência de Trombose Venosa Profunda (TVP) (LODIGIANI et al, 2020; MARIETTA et al, 2020). Assim, Coagulopatias Associadas à COVID-19 (CACs) é uma complicação da doença causada pelo novo coronavírus (CONNORS, LEVY, 2020). São apontados na literatura sintomas como isquemia periférica em extremidades, hipóxia, imobilização e coagulação intravascular difusa (DIC) (KOLLIAS et al, 2020).

Hipóteses da fisiopatologia específica apontam para uma proliferação de células T, que por sua vez gera uma ativação excessiva de macrófagos (SONG et al, 2020). Isso leva à uma ativação patológica da trombina, desencadeando, conseqüentemente, distúrbios de coagulação (GAUNA e BERNAVA, 2020). Além disso, estudos sugerem que a patogenia pode estar associada a disfunções na ECA₂, a superfície molecular primária para entrada do SARS-CoV-2 em células endoteliais humanas. Isso causa um aumento nos níveis de Angiotensina II, associada ao aumento da pressão e mais recentemente associada à trombogênese. Dessa forma, os fatores supracitados formam a Tríade de Virchow (Estado de hipercoagulabilidade, lesão endotelial e estase sanguínea), que propicia a ocorrência de trombose (MONTAZERIN et al, 2021).

Nesse âmbito, intervenções com fármacos anticoagulantes são buscadas para tentar amenizar tais eventos. Um dos principais utilizados é a heparina, que por suas ações não apenas anticoagulantes como também anti-inflamatórias, imunomoduladoras e protetoras do glicocálix, tem sido considerada uma alternativa para manejo de pacientes com COVID-19 (GAUNA e BERNAVA, 2020; POTJE et al, 2021). Apesar de poucas evidências, estudos indicam que essa ação se dê por meio do aumento dos níveis de antitrombina III (AT-III), uma molécula responsável pela neutralização da trombina pela inibição dos fatores de coagulação IIa e Xa, que seria capaz de reduzir eventos hipercoagulantes (GAUNA e BERNAVA, 2020).

A heparina foi o anticoagulante de preferência no contexto da COVID-19, entretanto, houve variações na forma de heparina aplicada, assim como no período de aplicação e dosagem, não havendo um consenso absoluto na conduta a ser realizada. As formas de heparina citadas na literatura foram a Heparina de baixo peso molecular (HBPM) e a Heparina não fracionada (HNF). A primeira é composta por fragmentos da HNF obtidos a partir do processo de despolimerização química ou enzimática, e possuem peso molecular variando de 1.000 a 10.000 dáltons, já a segunda é uma mistura heterogênea de moléculas com peso molecular variante de e 3.000 a 30.000 dáltons (MACIEL, 2002; PERNA et al, 2020). A HBPM foi a mais amplamente citada, sendo a preferida em considerável parte dos estudos, por ter maior previsibilidade da resposta anticoagulante, maior meia vida plasmática e biodisponibilidade. Apesar disso, em casos graves, foi recomendado o uso de HNF, por alegado processo de monitoração mais simples, enquanto a HBPM foi recomendada para casos moderados e leves (SONG et al, 2020).

Atualmente, a Associação Americana de Hematologia recomenda o uso de anticoagulantes em intensidade profilática para pacientes graves de COVID-19, mesmo sem presença iminente de tromboembolismo. Contudo, a recomendação é condicional devido ao nível baixo de evidência (CUCKER et al, 2021) e mais estudos de caráter intervencionista, como ensaios clínicos randomizados, para determinar condutas efetivas no uso de anticoagulantes no contexto da COVID-19 devem ser realizados.

ANTIBIÓTICOS

O fármaco macrolídeo Eritromicina e seus dois derivados semissintéticos, Azitromicina e Claritromicina, têm apresentado um uso crescente, devido à maior tolerância e maior amplitude de espectro (GOLAN et al., 2014). São antibióticos bacteriostáticos amplamente utilizados na prática clínica contra bactérias Gram-positivas ou de espécies atípicas, comumente associadas a infecções do trato respiratório. Estes fármacos têm demonstrado efeitos imunomoduladores e anti-inflamatórios que, diante de infecções virais respiratórias severas promovem regulação da resposta inflamatória a partir da redução da liberação de citocinas e, ainda, do aumento da produção de imunoglobulinas (PANI et al., 2020).

Muitos estudos destacam a eficácia da Azitromicina quanto à penetração em tecidos infectados, especialmente nos pulmões, fator que permite grandes benefícios no tratamento de infecções do trato respiratório. Uma vez nos pulmões, a concentração de

Azitromicina permanece constante, mesmo que passe a ser indetectável no plasma sanguíneo (DAMLE et al., 2020). De acordo com Pani e colaboradores (2020), a atividade imunomodulatória da Azitromicina é verificada em dois diferentes estágios da COVID-19: durante as fases aguda e de resolução da inflamação crônica. Sendo assim, no estágio agudo, a Azitromicina demonstra a capacidade de reduzir a produção de citocinas pró-inflamatórias - como IL-8, IL-6, TNF alfa e metaloproteinases (MMPs) - e, no estágio de resolução, esse Macrolídeo induz neutrófilos à apoptose e aumenta o estresse oxidativo relacionado à inflamação (PANI et al., 2020). Ademais, verificou-se que, *in vitro*, a Azitromicina diminuiu os níveis de liberação do mediador pró-fibrótico TGF- β , associado ao aumento da severidade do SARS-CoV-2, e mostrou eficácia no controle da atividade da enzima Furina, responsável pela produção aumentada de TGF- β nas células epiteliais respiratórias fibróticas (POSCHET et al., 2020).

Tetraciclina e seus derivados, como a Doxiciclina, também se tornaram úteis na terapia da COVID-19 após análise de estudos recentes, pois podem oferecer, de certa forma, um tratamento racional e seguro aos pacientes por apresentarem tanto propriedades antivirais como anti-inflamatórias (YATES et al., 2020). A Doxiciclina interagiu tanto nos estágios de entrada quanto de pós-entrada do vírus da COVID-19 *in vitro* (GENDROT et al., 2020). Dessa forma, a Doxiciclina apresenta inúmeros potenciais mecanismos de ação que podem prevenir ou, ainda, amenizar os efeitos da infecção pelo SARS-CoV-2. Este derivado da Tetraciclina é conhecido por sua capacidade de inibição de metaloproteinases (MMPs), em especial a MMP-9, essencial à entrada do vírus nas células do hospedeiro, e de interleucina (IL)-6, garantindo a regulação da “tempestade de citocinas”, comumente associada à pneumonia viral severa. Verificou-se que, em baixas doses, sendo estas não antimicrobianas, a Doxiciclina *in vivo* foi capaz de inibir a expressão de CD147/EEMMPRIN, cuja existência acredita-se ser necessária à entrada do SARS-Cov-2 em Linfócitos T (YATES et al., 2020).

Segundo o *guideline* rápido para COVID-19 do Instituto Nacional de Excelência em Saúde e Cuidados do Reino Unido (2020), a pneumonia da COVID-19 é causada por um vírus e, portanto, antibióticos são ineficazes caso não haja uma infecção bacteriana associada. Para isso, é importante considerar amostras biológicas para cultura de rotina, reação em cadeia de polimerase para SARS-CoV-2, exames de imagem do tórax, hemograma completo e, ainda, testes para antígenos *pneumococos* e *legionella* para a decisão de uso de antibioticoterapia (NICE, 2020)

Em infecções bacterianas leves, a primeira linha de tratamento é Amoxicilina, sendo Doxiciclina ou Claritromicina uma alternativa a baixo ou alto riscos de alergia a Penicilinas. Já em infecções bacterianas moderadas, Amoxicilina e Claritromicina são a escolha, com Cefuroxima e Claritromicina ou Teicoplanina e Claritromicina as opções para baixo e alto riscos de alergia, respectivamente. Em infecções bacterianas graves, a terapia empírica baseia-se em Ceftriaxona e Claritromicina ou Cefuroxima e Claritromicina, sendo esta última combinação para baixo risco de alergia e Teicoplanina e Claritromicina para alto risco de alergia à Penicilina (WANG et al., 2020).

ANTIVIRAIS

O Remdesivir é um antiviral de amplo espectro contra vírus de RNA, tendo sido desenvolvido em 2017 e hoje vem sendo utilizado no tratamento do MERS-CoV e do Sars-CoV (MARTIMBIANCO et al, 2020). Seu mecanismo de ação antiviral está associado ao seu metabolismo intracelular, pois, por ser convertido em um análogo de trifosfato de adenosina, interfere na síntese da RNA polimerase viral, o que provoca atraso na terminação da cadeia e conseqüentemente diminuição de sua produção (GORDON et al, 2020). O Remdesivir compete com seu análogo natural causando inibição da síntese de RNA, predominantemente na posição *i*+5, funcionando como um terminador de cadeia (GREIN et al, 2020; JORGENSEN; KEBRIA EI; DRESSER, 2020). No caso da COVID-19, estudos relacionam seu mecanismo de ação ao fato da adição de três nucleotídeos adicionais funcionarem como proteção contra a excisão feita pela exoribonuclease do vírus (JORGENSEN; KEBRIA EI; DRESSER, 2020). No entanto, é importante citar que ainda há uma carência de dados bioquímicos que apoiem essas descobertas e sua aplicabilidade contra a COVID-19 por esse mecanismo de ação (GORDON et al, 2020) (JEAN; LEE; HSUEH, 2020).

Em alguns estudos *in vitro* e *in vivo*, a eficácia do Remdesivir foi demonstrada na melhora da função pulmonar e na promoção da redução da carga viral em pacientes afetados pelo Novo Coronavírus, causado pelo agente SARS-CoV-2 (YAVUZ; UNAL, 2020). Além disso, estudos duplo-cegos, randomizados e controlados por placebo demonstraram que o tratamento com Remdesivir por 10 dias proporcionou um tempo mais rápido de recuperação (cerca de 4 dias), apesar de as taxas de mortalidade permanecerem altas. No entanto, os estudos apontam uma ausência de benefício no seu uso entre pacientes graves, sendo mais provável que haja um melhor prognóstico quando

a terapia antiviral é utilizada precocemente durante o curso da doença (BEIGEL et al, 2020) (JORGENSEN; KEBRIAIEI; DRESSER, 2020).

A maior diferenciação para a indicação do tempo de uso do Remdesivir, segundo a FDA, está relacionada às condições de ventilação do paciente. Para aqueles que necessitam de ventilação mecânica invasiva e/ou ECMO, o tempo indicado é de 10 dias. Já para aqueles que não precisam de tais medidas, devem ter o medicamento administrado por 5 dias, com a possibilidade de mais 5 dias caso não haja melhora do quadro (HASHEMIAN; FARHADI; VELAYATI, 2020). Além disso, os estudos também visam à avaliação da segurança da utilização do Remdesivir em pacientes adultos diagnosticados com COVID-19 (GOLDMAN et al, 2020) (ASSELAH et al, 2021).

Ademais, outro antiviral a ser discutido trata-se do Oseltamivir, o qual foi relatado durante a epidemia de COVID-19 tendo mostrado *in vitro* certa efetividade contra SARS-CoV-2 e baixa toxicidade (ROSA; SANTOS, 2020). Porém, estudos sugerem que o Remdesivir possui melhor eficácia no tratamento contra a COVID-19, em relação a terapia com Oseltamivir e algumas pesquisas ressaltam a necessidade de atenção ao administrar esses medicamentos em pacientes com comprometimento renal, não sendo recomendado para pacientes com taxa de filtração glomerular inferior a 30 mL/min (SANDERS et al, 2020). Assim, a Food and Drug Administration autorizou a utilização de Remdesivir em adultos e crianças com 12 ou mais e pesando mais de 40kg, tendo em vista os resultados positivos dos estudos apresentados. A recomendação do uso é para pacientes hospitalizados com suspeita de COVID-19 ou diagnóstico confirmado por laboratório. O medicamento também recebeu aprovação total ou parcial de diversos países desde então (BEIGEL et al, 2020) (FDA, 2020). Todavia, enfatiza-se a necessidade de mais pesquisas sobre o uso dessas drogas, sendo que estudos randomizados já estão sendo feitos para se ter uma melhor noção acerca da sua eficácia. Assim, seu uso poderá ser indicado com a segurança de não provocar mais danos aos pacientes acometidos pela COVID-19 (MALIN et al, 2021).

4 CONCLUSÃO

As evidências apresentadas no estudo determinam que, ao redor do mundo, grande variedade de fármacos foi empregada de maneira *off label* no manejo de pacientes com suspeita ou comprovação de infecção pelo SARS-CoV-2. Muitas destas drogas foram selecionadas a partir de experiências prévias em pandemias ou epidemias de vírus semelhantes ao da COVID-19, ou mesmo após o conhecimento sobre a patogênese da

doença no organismo humano. No entanto, a maioria destes medicamentos, apesar de comprovadamente efetiva contra suas afecções originalmente relacionadas, não demonstra de forma inquestionável poder de combate contra o novo coronavírus, isoladamente. Isto é, tais fármacos podem atuar positivamente quando empregados como sintomáticos, como terapias para infecções associadas ou como remediadores de complicações já sabidas provocadas pela COVID-19. Caso contrário, ainda há a necessidade do desenvolvimento de estudos mais precisos acerca da capacidade de redução da carga viral ou mesmo da inibição da replicação do SARS-CoV-2 por parte dos fármacos expostos na pesquisa.

REFERÊNCIAS

- ASSELAH, T. et al. COVID-19: Discovery, diagnostics and drug development. **Journal of Hepatology**. v. 74, n.1, p. 168-184, 2021.
- BACCHI, S.; PALUMBO, P.; COPPOLINO, M.F. Clinical Pharmacology of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs: A Review. **Anti-Inflammatory & Anti-Allergy Agents in Medicinal Chemistry**, v. 11, n.1, p. 52-64, 2012.
- BEIGEL, J.H. et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 – Final Report. **The New England Journal of Medicine**. v. 383, n. 19, p. 1813-1826, 2020.
- BRAGA, D. A. O. et al. Atividade antimicrobiana da nitazoxanida: revisão de literatura. **Encontro de Extensão, Docência e Iniciação Científica (EEDIC)**, v. 3, n. 1, 2017.
- CALY, L. et al. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. **Antiviral Res**, v. 178, 2020. doi:10.1016/j.antiviral.2020.104787
- CAPUANO, A. et al. NSAIDs in patients with viral infections, including Covid-19: Victims or perpetrators?. **Pharmacological research**, p. 104849, 2020.
- CHACCOUR, C. et al. Ivermectin and Novel Coronavirus Disease (COVID-19): Keeping Rigor in Times of Urgency. **Am. J. Trop. Med. Hyg**, v. 102, n. 6, p. 1156-1157, 2020. doi: 10.4269/ajtmh.20-0271
- CHEN, S.J. et al. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs Dampen the Cytokine and Antibody Response to SARS-CoV-2 Infection. **Journal of Virology** Mar 2021, 95 (7) e00014-21;
- CHOUDHARY, R.; SHARMA, A.K. Potential use of hydroxychloroquine, ivermectin and azithromycin drugs in fighting COVID-19: trends, scope and relevance. **New Microbes New Infect**, v. 35, 2020.
- CONNORS, J.M, LEVY, J.H. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. **Blood**, v. 135, n. 23, p. 2033-2040, 2020.
- CUKER, A. et al. American Society of Hematology 2021 guidelines on the use of anticoagulation for thromboprophylaxis in patients with COVID-19. **Blood advances**, v. 5, n. 3, p. 872-888, 2021.
- DAMLE, B. et al. Clinical Pharmacology Perspectives on the Antiviral Activity of Azithromycin and Use in COVID-19. **Clin. Pharm. Therap.**, abr. 2020.
- DINICOLANTONIO, J. J.; BARROSO-ARANHA, J.; MCCARTY, M. Ivermectin may be a clinically useful anti-inflammatory agent for late-stage COVID-19. **Open Heart**, n.7, e001350, 2020.
- DONG, Y.; et al. Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. **Pediatrics**, v. 145, n. 6, jun. 2020.

ELFIKY, AA. Anti-HCV, nucleotide inhibitors, repurposing against COVID-19. **Life Sci.** v.248, 2020.

FALAVIGNA, M.; et al. Diretrizes para o Tratamento Farmacológico da COVID-19. **Rev Bras Ter Intensiva.** Porto Alegre, v. 32, n. 2, p. 1-74, 2020.

FDA. U.S. Food and Drug Administration. FDA Approves First Treatment for COVID-19. Disponível em: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-treatment-covid-19>. Acesso em: 01 de abr. de 2021.

FERREIRA, L. L. G.; ANDRICOPULO, A. D. Medicamentos e tratamentos para a Covid-19. **Estud. av.** São Paulo. v. 34, n.100, set./dez. 2020.

FITZGERALD, G.A. Misguided drug advice for COVID-19. **Science**, v. 367, n. 6485, p. 1434-1434, 2020.

GAUNA, M. E.; BERNAVA, J. L. Recomendaciones diagnósticas y terapéuticas ante la Respuesta Inmune Trombótica Asociada a COVID-19 (RITAC). **CorSalud**, v. 12, n. 1, p. 60-63, 2020.

GENDROT, M. et al. In vitro antiviral activity of doxycycline against SARS-CoV-2. **Molecules.**, v. 25, n. 5064, out. 2020.

GIOLLO, A. et al. Coronavirus disease 19 (Covid-19) and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID). **Annals of the rheumatic diseases**, v. 80, n. 2, p. e12-e12, 2021.

GIROLAMO, L. et al. Covid-19-The Real Role of NSAIDs in Italy. **Journal of Orthopaedic Surgery and Research**, v,15 n.165, 2020.

GOLAN, D.E. et al. **Princípios de Farmacologia**. 3.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014.

GOLDMAN, JD et al. Remdesivir for 5 or 10 days in patients with severe Covid-19. **The New England Journal of Medicine**. v. 383, n. 19, p. 1827-1837, 2020.

GORDON, C.J. et al. Remdesivir is a direct-acting antiviral that inhibits RNA-dependent RNA polymerase from severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 with high potency. **Journal of Biological Chemistry**. v. 295, n. 20, 2020. 2020.

GORDON, C.J. et al. The antiviral compound remdesivir potently inhibits RNA-dependent RNA polymerase from Middle East respiratory syndrome coronavirus. **Journal of Biological Chemistry**. v. 295, n. 15, 2020.

GOURSAUD, S. et al. Corticosteroid use in selected patients with severe Acute Respiratory Distress Syndrome related to Covid-19. **Journal of Infection**. v. 81, n. 2, p. 89-90, mai./2020.

GREIN, J; OHMAGARI, N; SHIN, D et al. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. **The New England Journal of Medicine**. 2020.

GURGEL, T. L. Glicocorticóides e suas repercussões no tratamento da artrite reumatoide: uma revisão integrativa. 2017. 55 p. Dissertação (Trabalho de conclusão de curso em Farmácia.) - Universidade Federal de Campina Grande, Cuité, 2017.

HASHEMIAN, SM; FARHADI, T; VELAYATI, AA. A Review on Remdesivir: A Possible Promising Agent for the Treatment of COVID-19. **Drug design, development and therapy**. v. 14, p. 3215-3222, 2020.

JEAN, SS; LEE, PI; HSUEH PR. Treatment options for COVID-19: The reality and challenges. **J Microbiol Immunol Infect**. v.53, n.3, p.436-443, 2020.

JORGENSEN, S; KEBRIAEL, R; DRESSER, LD. Remdesivir: Review of Pharmacology, Pre-clinical and Emerging Clinical Experience for Covid-19. **Pharmacotherapy**. v. 40, n. 7, p. 659-671, 2020.

KAUR, H. et al. Ivermectin as a potential drug for treatment of COVID-19: an in-sync review with clinical and computational attributes. **Pharmacol Rep**, p. 1-14, 2021.

KOLLIAS et al. Thromboembolic risk and anticoagulant therapy in COVID-19 patients: emerging evidence and call for action. **Br J Haematol**, v. 189, n. 5, p. 846-847, 2020.

KUMAR, M. et al. A chronicle of SARS-CoV-2: Part-I - Epidemiology, diagnosis, prognosis, transmission and treatment. **Science of the Total Environment**. v. 734, p. 1-13, 2020.

KUPFERSCHMIDT, K.; COHEN, J. Race to find Covid-19 treatments accelerates. **Science**, v.367, n.6485, p.1412-1413, 2020.

LODIGIANI, C. et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. **Thrombosis research**, v. 191, p. 9-14, 2020.

LIM, M. A.; PRANATA, R. Worrying situation regarding the use of dexamethasone for COVID-19. **Ther Adv Respir Dis**, v. 14, p. 1-3, jan./dez. 2020.

MACKENZIE, J. S.; SMITH, D. W. COVID-19: a novel zoonotic disease caused by a coronavirus from China: what we know and what we don't. **Microbiology Australia**, v. 41, n. 1, p. 45-50, 2020.

MARTINEZ, M. A. Compounds with Therapeutic Potential against Novel Respiratory 2019 Coronavirus. **Antimicrob Agents Chemother**, v. 64, n. 5, abr./2020.

MACIEL, R. Heparina de baixo peso molecular no tratamento da tromboembolia pulmonar. **Jornal de Pneumologia**, v. 28, n. 3, p. 137-142, 2002.

MALIN, J.J. et al. Remdesivir against COVID-19 and Other Viral Diseases. **Clinical Microbiology Rev**. v. 34, n. 1, 2020.

MARIETTA et al. COVID-19 and haemostasis: a position paper from Italian Society on Thrombosis and Haemostasis (SISST). **Blood Transfus**, v. 18, n. 3, p.167-169, 2020.

MARTIMBIANCO A.L.C. et al. Remdesivir e favipiravir para infecção por SARS-CoV-2 (COVID-19). Revisão sistemática. Disponível em: <https://oxfordbrazilebm.com/index.php/2020/04/21/remdesivir-e-favipiravir-para-infeccao-porsars-cov-2/>. Acesso em: 14 de maio de 2020.

MATTOS-SILVA, P. et al. Pros and cons of corticosteroid therapy for COVID-19 patients. **Respir Physiol Neurobiol**, v. 280, p. 1-3, set./ 2020.

MENEZES, R.C., SANCHES, C., CHEQUER, F.M.D. Efetividade e toxicidade da cloroquina e da hidroxicloroquina associada (ou não) à azitromicina para tratamento da COVID-19. O que sabemos até o momento?. **J. Health. Biol. Sci.**, v. 8, n.1, p. 1-9, abr. 2020.

MONTAZERIN, S. M. et al. COVID-19-associated coagulopathy: a concise review on pathogenesis and clinical implications. **Le infezioni in medicina**, v. 29, n. 1, p. 1-9, 2021.

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. **COVID-19 rapid guideline: antibiotics for pneumonia in adults in hospital**. Reino Unido, 2020.

PANI, A. et al. Macrolides and viral infections: focus on azithromycin in COVID-19 pathology. **International Journal of Antimicrobial Agents**. n. 106053, v. 56, jun. 2020.

PARVEZ, M. S. A. et al. Prediction of potential inhibitors for RNA-dependent RNA polymerase of SARS-CoV-2 using comprehensive drug repurposing and molecular docking approach. **International journal of biological macromolecules**, v. 163, p. 1787-1797, 2020.

PASCOAL, D. B. et al. Síndrome Respiratória Aguda: uma resposta imunológica exacerbada ao COVID19. **Brazilian Journal of health Review**. Curitiba, v. 3, n. 2, p. 2978-2994, mar./apr.2020.

PERGOLIZZI, J. V. et al. COVID-19 and NSAIDS: a narrative review of knowns and unknowns. **Pain and Therapy**, v. 9, p. 353-358, 2020.

PERISCIC, O. Recognition of potential Covid-19 drug treatments through the study of existing protein-drug and protein-protein structures: an analysis of kinetically active residues. **Biomolecules**, v. 10, n. 1346, p. 1-26, 2020.

PERNA et al. Low-Molecular-Weight Heparin, and Hemodialysis. **Kidney Blood Press Res**, v. 45, n. 3, p. 357-362, 2020.

PONTE, Y. O. et al. Uso da nitazoxanida como uma alternativa de tratamento promissor do coronavírus COVID-19: uma revisão de literatura. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 3, n. 3, p. 5346-5351, 2020.

POSCHET, F.J. et al. Azithromycin and ciprofloxacin have a chloroquine-like effect on respiratory epithelial cells. **bioRxiv.**, mai. 2020.

POTJE, S. R. et al. Heparin prevents in vitro glycocalyx shedding induced by plasma from COVID-19 patients. **Life Sciences**, p. 119376, 2021.

QUATRINI, L.; UGOLINI, S. New insights into the cell- and tissue-specificity of glucocorticoid actions. **Cellular & Molecular Immunology**, v. 18, n. 2, p. 269–278, fev./2021.

RAKEDZON, S. et al. From hydroxychloroquine to ivermectin: what are the anti-viral properties of anti-parasitic drugs to combat SARS-CoV-2?. **J Travel Med**, v. 28, n. 2, p. 1-9, 2021.

RECOVERY Collaborative Group; et al. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19 - preliminary report. **N. Engl. J. Med.**, v. 384, n. 8, p. 693-704, jul./2020.

RIZZO, E. Ivermectin, antiviral properties and COVID-19: a possible new mechanism of action. **Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol**, v. 27, p. 1-4, 2020.

ROSA, S. G. V.; SANTOS, W. C. Clinical trials on drug repositioning for COVID-19 treatment. **Revista Panamericana de Salud Pública**. v. 44, n40, 2020.

SANDERS, J.M. et al. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. 2020

SANTOS, W. G. Natural history of COVID-19 and current knowledge on treatment therapeutic options. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 129, p. 1-18, 2020.

SCHMITH, V. D.; ZHOU, J.; LOHMER, L. R. The Approved Dose of Ivermectin Alone is not the Ideal Dose for the Treatment of COVID-19. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, 2020.

SHANG, L. et al. On the use of corticosteroids for 2019-nCoV pneumonia. **Lancet**, v. 395, n. 10225, p. 683-684, 2020.

SHEN, K.; et al. Diagnosis, treatment, and prevention of 2019 novel coronavirus infection in children: experts' consensus statement. **World Journal of Pediatrics**, v. 16, n. 3, p. 1-9, fev./2020.

SILVA, F. S.; FERRAZ, R. R. N. Tratamentos para COVID-19: síntese de evidências. **International Journal of Health Management Review**, v. 6, n. 1, p. 1-9, 2020.

SIQUEIRA, L.O. et al. Drugs with therapeutic potential for COVID-19 treatment. **Brazilian Journal of health Review** Curitiba, v. 3, n. 6, p. 17324-17343, nov./dez. 2020.

SONG et al. Chinese expert consensus on diagnosis and treatment of coagulation dysfunction in COVID-19. **Mil Med Res**, v. 7, n. 1, p.19, 2020.

SOHRABI, C. et al. World Health Organization declares global emergency: A review of the 2019 novel coronavirus (COVID-19). **International journal of surgery**, v. 76, p. 71-76, 2020.

STOCKMAN, L. J.; BELLAMY, R.; GARNER, P. SARS: Systematic Review of Treatment Effects. **PLoS Med**, v. 3, n. 9, set./ 2006.

TOMAZINI, B. M. et al. Effect of Dexamethasone on Days Alive and Ventilator-Free in Patients With Moderate or Severe Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19: The CoDEX Randomized Clinical Trial. **JAMA**, v. 324, n. 13, p. 1307-1316, out./ 2020.

VAJA, R. et al. The COVID-19 ibuprofen controversy: A systematic review of NSAIDs in adult acute lower respiratory tract infections. **British journal of clinical pharmacology**, 2020.

VILLAR, J.; et al. Efficacy of dexamethasone treatment for patients with the acute respiratory distress syndrome caused by COVID-19: study protocol for a randomized controlled superiority trial. **Trials**, v. 21, n. 1, p. 717, ago./2020.

WAGSTAFF, K.M. et al. Ivermectin is a specific inhibitor of importin α/β -mediated nuclear import able to inhibit replication of HIV-1 and dengue virus. **Biochem.J.**, v. 443, p. 851-856, 2012.

WANG, L. et al. An observational cohort study of bacterial co-infection and implications for empirical antibiotic therapy in patients presenting with COVID-19 to hospitals in North West London. **J. Antimicrob. Chemother.**, n. 76, p. 796- 803, nov. 2020.

WONG, A.Y. et al. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of death from COVID-19: an OpenSAFELY cohort analysis based on two cohorts. **Annals of the rheumatic diseases**, 2021.

YATES, P. A. et al. Doxycycline treatment of high-risk COVID-19-positive patients with comorbid pulmonar disease. **Ther Adv Respir Dis.**,v. 14, n.14, p.1-5, jul. 2020.

YAVUZ, S.; ÜNAL, S. Antiviral treatment of COVID-19. **Turkish journal of medical sciences**, v. 50, n. 1, p. 611-619, 2020.

ZHANG, W.; et al. The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): The Perspectives of clinical immunologists from China. **Clin Immunol.** v. 214, p. 1-5, mai./2020.

ZOLK, O.; HAFNER, S.; SCHMIDT, C.Q. COVID-19 pandemic and therapy with ibuprofen or renin-angiotensin system blockers: no need for interruptions or changes in ongoing chronic treatments. **Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology**, mar, 2020.