



ANÁLISE DOS FÁRMACOS DISPONÍVEIS PARA O TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DE PACIENTES COM COVID-19

Analysis of the drugs available for the pharmacological treatment of patients with covid-19

Vinicius Costa Saleme¹, Leonardo Bicudo Conti¹, Gustavo Gomes Wietheauer¹, Lucas Antonio Duarte Nicolau², Flávia de Sousa Gehrke³, Juliane Vismari de Oliveira⁴, Rafael Guzella de Carvalho⁵, Renato Ribeiro Nogueira Ferraz⁶, Francisco Sandro Menezes Rodrigues^{1,7}.

¹Curso de Medicina da Universidade Santo Amaro (UNISA), São Paulo - SP - Brasil. ²Universidade Federal do Delta do Parnaíba (UFDPAr), Parnaíba - PI - Brasil. ³Universidade Paulista (UNIP), São Paulo - SP - Brasil. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde - Hospital do Servidor Público (IAMSPE), São Paulo - SP - Brasil. ⁴Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde - Hospital do Servidor Público (IAMSPE), São Paulo - SP - Brasil. ⁵Departamento de Bioquímica - Escola Paulista de Medicina - Universidade Federal de São Paulo (EPM-UNIFESP), São Paulo - SP - Brasil. ⁶Curso de Medicina da Universidade Nove de Julho (UNINOVE), São Bernardo do Campo - SP - Brasil. ⁷Departamento de Farmacologia - Escola Paulista de Medicina - Universidade Federal de São Paulo (EPM-UNIFESP), São Paulo - SP - Brasil.

Resumo

Inteodução: Tanto o novo coronavírus (SARS-CoV-2), agente etiológico, quanto a doença de caráter pandêmico causada por ele, a COVID-19, são, atualmente, os assuntos mais estudados no mundo devido ao fato de terem causado e continuarem causando milhões de mortes mundialmente. Até o momento, muitos fármacos foram e estão sendo utilizados no tratamento de pacientes – alguns possuem eficácia científica comprovada para outras doenças, e outros seguem sendo questionados – com intuito de diminuir sinais e sintomas causados pela COVID-19, além da propagação e o número de mortes causadas por esta doença. **Objetivo:** Realizar uma revisão bibliográfica sobre os principais fármacos disponíveis para o tratamento farmacológico de pacientes acometidos pela COVID-19. **Método:** Para realização deste trabalho, foram utilizados artigos científicos disponibilizados nas principais bases de dados científicos: PubMed, Scielo, Science Direct e Google Acadêmico. **Resultados e Discussão:** Muitas classes de fármacos estão sendo testadas, dentre as quais podemos destacar antivirais, anti-inflamatórios, antibióticos, anticoagulantes, antimaláricos e antiparasitários. Contudo, vale destacar que nenhuma destas se mostrou eficaz de forma isolada ou associada na profilaxia da COVID-19 *in vivo* de acordo com os estudos publicados até o momento. Além disso, alguns são questionados em diversos estudos por não causarem melhora significativa dos pacientes. Alguns fármacos abordados neste artigo estão sendo submetidos a estudos clínicos, enquanto outros somente foram estudados *in vitro*. **Conclusão:** Diversas classes de fármacos foram utilizadas no tratamento de pacientes com COVID-19, mas até o momento nenhum dos testados se mostrou eficaz na profilaxia da doença sob o ponto de vista estatístico, assim como ainda não foi encontrado um fármaco com ação antiviral efetiva capaz de combater o SARS-CoV-2.

Palavras-chave: Farmacologia; Covid-19; Coronavírus; Pandemia.



Abstract

Background: Both the new coronavirus (SARS-CoV-2), the etiological agent, and the pandemic disease caused by it, COVID-19, are currently the most studied subjects in the world, due to the fact that they caused and continue to cause millions of deaths worldwide. To date, many drugs have been and are being used to treat patients with COVID-19, some with proven scientific efficacy, others with questioned efficacy, in order to reduce the signs and symptoms caused by COVID-19, the spread of the disease and the number of deaths caused by this disease. **Aim:** To carry out a literature review on the main drugs available for the pharmacological treatment of patients affected by COVID-19. **Method:** To carry out this work, scientific articles available in the main scientific databases, such as PubMed, Scielo, Science Direct and Google Scholar, were used. **Results and Discussion:** So far, many classes of drugs are being tested, among which we can highlight antiviral, anti-inflammatory, antibiotic, anticoagulant, antimalarial, antiparasitic drugs. However, it is worth noting that none of these classes has been shown to be effective in isolation or in association with the prophylaxis of COVID-19, in vivo, according to studies published so far. In addition, we highlight that some drugs are being questioned in several studies because they do not cause a significant improvement in patients undergoing pharmacotherapy. Some drugs covered in this article are undergoing clinical studies, while others, for the time being, have only been studied in in vitro tests. **Conclusion:** Several classes of drugs have been used in the treatment of patients with COVID-19, but so far, none of the pharmacological tested classes has been shown to be statistically effective in the prophylaxis of COVID-19, as has not yet been found. a drug with effective antiviral action capable of combating SARS-CoV-2.

Keywords: Pharmacology; Covid-19; Coronavirus; Pandemics.

Introdução

Há uma enorme preocupação no âmbito da saúde pública na maioria dos países do mundo relacionada ao fato da COVID-19 ter se espalhado rapidamente e catastróficamente. Esta doença é causada pelo novo coronavírus, *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2* (SARS-CoV-2), pertencente à ordem dos Nidovirales, à família Coronaviridae, (MENDES et al., 2020). Devido ao fato da COVID-19 ser uma doença nova, há um desconhecimento tanto sobre a fisiopatologia quanto às abordagens terapêuticas que devem ser realizadas no manejo dos pacientes (FREITAS et al., 2020; MENDES et al., 2020).

Pesquisadores de diversos países estudam incessantemente os mecanismos moleculares relacionados à invasão, instalação viral na célula hospedeira e os processos inflamatórios resultantes do aumento substancial da produção de citocinas pró-inflamatórias: interleucinas 1 e 6, fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α) e proteína-C. Infecções causadas pela proliferação bacteriana localizada ou sistêmica são preocupantes e comprometem o funcionamento de diversos órgãos, dentre os quais se destacam os pulmões (FREITAS et al., 2020; MENDES et al., 2020; MENEZES-RODRIGUES et al., 2020; OLIVEIRA, MORAIS, 2020). O SARS-CoV-2 entra no organismo através da via respiratória e, após chegar aos alvéolos, se liga à enzima conversora de angiotensina-2 (ECA-2), proteína presente na membrana de células epiteliais respiratórias responsáveis por produzir o surfactante que impede o colapamento dos alvéolos por reduzir a tensão superficial, os pneumócitos tipo 2 (FREITAS et al., 2020; MENDES et al., 2020; OLIVEIRA, MORAIS, 2020). A interação entre o SARS-CoV-2 com a ECA-2 presente nos pneumócitos tipo-2 ocorre através da interação entre a proteína SPIKE (S) viral. Após a ligação entre estas duas moléculas há a endocitose do vírus, que



leva à liberação do RNA do SARS-CoV-2 e a posterior tradução e transcrição deste material genético viral no interior destas células (FREITAS et al., 2020; MENDES et al., 2020).

Desde o primeiro caso de COVID-19 relatado em dezembro de 2019 na China, há um esforço mundial para o descobrimento de fármacos que possam auxiliar no tratamento de pacientes acometidos por esta doença, para que os números de óbitos e internações em unidades de tratamento intensivo (UTI) sejam diminuídos. Este trabalho tem como objetivo realizar uma revisão da literatura sobre os diversos fármacos utilizados no tratamento de pacientes com COVID-19.

Objetivo

Realizar uma revisão da literatura sobre os diversos fármacos utilizados no tratamento de pacientes com COVID-19.

Método

Para realização deste trabalho, foram usados artigos científicos disponibilizados em bases de dados científicas como, por exemplo, PubMed, Scielo e Google Acadêmico. Para a realização desta pesquisa foram utilizados os seguintes descritores: “Drug, COVID-19, SARS-CoV-2”.

Resultados e Discussão

Fármacos utilizados no tratamento da COVID-19

Ruxolitinibe

Trata-se de um medicamento utilizado com sucesso para a redução da dimensão do baço. Além disso, é capaz de melhorar a qualidade de vida e sobrevida de pacientes com mielofibrose. Atua como um inibidor de JAK1/2, promove diminuição da atividade de linfócitos Th1 e também diminui a secreção de citocinas pró-inflamatórias, como por exemplo TNF-alfa, IFN-gama, IL-1 e IL-6. O ruxolitinibe pode ser um ótimo candidato para combater a COVID-19 em função de seus efeitos anti-inflamatórios potentes e rápidos. Todavia a grande reativação viral e microbial observadas por pesquisadores pode representar um problema no uso prolongado deste medicamento contra o SARS-CoV-2 (GALIMBERTI et al., 2020).

Cloroquina (CQ) e Hidroxicloroquina (HCQ)

Tanto a CQ quanto seu análogo HCQ foram muito usados para o tratamento de malária no século passado. Porém, a evolução/seleção de tipos de *Plasmodium* resistentes a estes acelerou o desenvolvimento de novos medicamentos para o combate da malária. Todavia, estes compostos ainda são utilizados para tratamento de doenças auto-imunes como artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico e síndrome antifosfolípide, uma vez que possuem propriedades imunomoduladoras e antitrombóticas. A CQ e a HCQ foram indicadas para o tratamento de infecções virais por apresentarem um mecanismo de inibição direta na entrada e propagação viral, como foi demonstrado em inúmeros modelos *in vitro* e *in vivo* (SINHA, BALAYLA, 2020).

O efeito antiviral da HCQ já é estudada por aproximadamente quatro décadas entre os vírus sobre os quais a HCQ atua. *In vitro* pode-se destacar o coronavírus e o ebola. O interesse em utilizá-la no tratamento de pacientes contaminados pelo SARS-CoV-2 cresceu após a publicação científica de Chen et al. (2019), em que os autores demonstraram resultados que sugerem que a HCQ seria capaz de combater a COVID-19. Posteriormente, diversas publicações científicas realizados em outros países apontavam para o mesmo sentido em pacientes com COVID-19 graves. Contudo, deve-se



destacar que os estudos recentes não convergem com tais resultados. Além disso, resultados preliminares *in vitro* sugerem que os efeitos causados pelas CQ e HCQ estão relacionados a vários mecanismos de ações que ocorrem em etapas diferentes: entrada, replicação viral, adesão do vírus, etapa na qual a HCQ bloqueia a entrada do vírus através da inibição da biossíntese de ácido siálico, substância crucial para a formação da ligação do vírus ao receptor presente na célula hospedeira, a enzima conversora de angiotensina 2 (ACE-2) (ROLDAN et al, 2020; GAUTRET et al., 2020). Dentre os diversos mecanismos de ação propostos para explicar os efeitos causados pela HCQ, está a glicosilação da molécula responsável pelo processo de adesão do vírus à ECA-2. Outro mecanismo proposto é a capacidade da HCQ de aumentar o valor de pH interno das organelas celulares endossomos/lisossomos, que promovem diminuição da capacidade catalítica de enzimas essenciais para o desnudamento do material genético viral. Além disso, outros estudos sugerem que a HCQ seria capaz de diminuir a síntese de ácidos nucleicos e inibir a atividade do complexo golgiense de promover a síntese de proteínas fundamentais para a formação do capsídeo do vírus (ROLDAN et al, 2020; GAUTRET et al., 2020).

Estes medicamentos também são utilizados como anti-inflamatórios e imunomoduladores no tratamento de doenças autoimunes. Tais propriedades derivam dos seus inúmeros efeitos nas células do sistema imunológico e sua modulação de citocinas pró-inflamatórias. A CQ e HCQ atuam inibindo a IL-1 beta, IL-6 e TNF-alfa. Além disso, os medicamentos possuem mecanismos antitrombóticos, apresentando resultados significativos de diminuição na incidência de trombose quando administradas em doses de 200mg a 400mg por dia. Experimentos *in vitro* evidenciam o efeito protetor de HCQ que atua restaurando o escudo de coagulação AnxA5, prevenindo o início da cascata de coagulação. O tratamento com essas drogas foi amplamente proposto para combater inúmeros vírus, incluindo SARS-Cov e SARS-Cov2, porém ainda faltam evidências claras de sua eficácia em infecções virais em humanos (ROLDAN et al, 2020; GAUTRET et al., 2020; SOUZA et al., 2020).

Siltuximabe

Trata-se de um anticorpo monoclonal quimérico que é muito utilizado como terapia para doenças autoimunes: na doença de Castleman, procedimentos de quimioterapia contra câncer de próstata e mieloma múltiplo – mesmo que seu efeito ainda seja bastante limitado. Siltuximab é capaz de se ligar à IL-6, citocina pró-inflamatória-chave, e promover a inibição da ação desta citocina (ARNALDEZ et al., 2020).

Experiências adquiridas inicialmente com os surtos na Itália, Estados Unidos e China demonstraram significativa melhora no quadro inflamatório de pacientes criticamente acometidos pela COVID-19 quando submetidos à administração de terapias que diminuem a ações de citocinas, especialmente as que atuam como anti IL-6 (ARNALDEZ et al., 2020). Não há estudos clínicos em andamento, porém esta droga é capaz de diminuir o processo inflamatório sistêmico – que pode ser uma das manifestações causadas pela COVID-19 (ARNALDEZ et al., 2020).

Nitazoxanida (NTZ)

A NTZ possui excelente atividade contra o SARS-CoV-2 *in vitro*. A atividade antiviral da NTZ resulta da sua capacidade de amplificar a resposta inata do interferon. O reconhecimento de Padrões moleculares associados à patógenos (PAMPs), por Receptores de Reconhecimento de Padrões (PPRs) ativam a cascata de sinalização do sistema imunológico do hospedeiro. A ativação de PPRs faz com que ocorra a produção de interferons do tipo I e do tipo III que, por sua vez,



potencializam a transcrição de uma variedade de Interferon genes estimulados (ISGs) com uma potente atividade antiviral, que encerra a infecção viral em andamento (PADMANABHAN, PADMANABHAN, 2020).

A NTZ é um tiazolidina, agente anti-protozoário, aprovado para o tratamento de *Cryptosporidium*. Por acaso, verificou-se ter atividade antiviral contra hepatite B/C no tratamento de pacientes coinfectados com HIV. Estudos *in vitro* demonstraram posteriormente atividade antiviral contra diversos vírus, aumentando a capacidade do hospedeiro de combater as infecções através do estímulo capaz de amplificar a produção de interferons, fazendo o organismo do próprio indivíduo promover uma melhor resposta de combate ao SARS-CoV-2 (KELLENI, 2020; PADMANABHAN, PADMANABHAN, 2020).

Interferon-β 1a (IFN-β-1a)

O IFN-β-1a é um fármaco bastante eficaz no tratamento de pacientes com formas recidivantes de esclerose múltipla e, principalmente, por ter demonstrado atividade antiviral – a qual ocorre através da inibição da replicação viral. No entanto, a administração numa fase posterior submete o indivíduo ao risco de exacerbar a produção de citocinas e amplificar o quadro inflamatório do paciente (BOSI et al., 2020).

Os compostos só podem ser utilizados quando o SARS-CoV-2 já foi eliminado pela resposta do sistema imune humano. Caso contrário, a replicação de SARS-CoV-2 será aumentada levando à exacerbação dos sintomas, propagação substancial do vírus pelo corpo e aumento do risco para transmissão nosocomial podendo ocorrer uma infecção secundária (BOSI et al., 2020; HENSLEY et al., 2004).

Azitromicina (AZI)

A AZI é um antibiótico pertencente à classe dos macrolídeos que impede o crescimento bacteriano, uma vez que interfere na síntese proteica ao se ligar à subunidade 50S do ribossomo inibindo a tradução do RNA mensageiro. Além disso, o medicamento é capaz de conter a produção da IL-6. (BAKHEIT et al., 2014; GAUTRET et al., 2020; LUISI et al., 2012; SCHWARTZ, SUSKIND, 2020).

A AZI possui potencial para auxiliar no combate a COVID-19 ou melhorar o prognóstico dos pacientes acometidos por possuir um mecanismo de ação capaz de conter a IL-6, tornando viável a continuidade da produção de surfactante pelos plasmócitos tipo 2 (BAKHEIT et al., 2014; GAUTRET et al., 2020; LUISI et al., 2012; SCHWARTZ, SUSKIND, 2020).

Heparina

A Heparina é um polissacarídeo pertencente à família dos glicosaminoglicanos que possui efeito anti-coagulante. É capaz de interagir com a antitrombina e o mecanismo de ação se baseia em facilitar a interação entre a antitrombina e uma enzima de coagulação, responsável por causar alterações alostéricas na antitrombina, que são essenciais para o fator Xa da coagulação. Além disso, facilita a abordagem da enzima à antitrombina pelo seu deslizamento ao longo da molécula de heparina, que é essencial para a trombina. Desse modo, o efeito da heparina ocorre em função da antitrombina e, portanto, a atividade do fator Xa não reflete a concentração de heparina anticoagulante e no tempo de tromboplastina parcial ativada (MENEZES-RODRIGUES et al., 2020; NEGRI et al., 2020).



Esse medicamento vem sendo testado por sua capacidade de evitar coagulação intravascular e tromboembolismo venoso e, além disso, possui também propriedades antiarrítmicas. Essa característica é positiva em relação ao fármaco, dado que doenças cardiovasculares são possíveis complicações do SARS-CoV-2 e, portanto, o fármaco pode melhorar o prognóstico do paciente acometido (MENEZES-RODRIGUES et al., 2020; NEGRI et al., 2020).

Lopinavir + Ritonavir

Lopinavir e Ritonavir são antivirais classificados pertencentes à classe dos inibidores de proteases, as quais são responsáveis pela ativação de importantes proteínas virais. Estes fármacos atuam promovendo a inibição desta enzima e, conseqüentemente, interrompendo a maturação das partículas virais já que inibem a clivagem de proteínas estruturas do capsídeo viral, o que resulta na produção de vírions incapazes de infectar outras células do organismo. Se administrado de forma isolada, o Lopinavir é rapidamente metabolizado pelas enzimas hepáticas CYP3A4 e CYP3A5, mecanismo que inviabiliza o fármaco de alcançar concentrações elevadas e impedir a replicação viral. Portanto, é essencial a associação ao Ritonavir, fármaco pertencente à mesma classe e que contempla as mesmas funções (DUARTE et al., 2020; HUNG et al., 2020).

Favipiravir/Remdesivir

Os antivirais Favipiravir/Remdesivir são pró-fármacos, ou seja, se apresentam inativos quando são administrados e, somente após ser convertido intracelularmente através de reações de fosforilação e fosforibosilação, dão origem aos metabólitos ativos que atuam por meio da inibição seletiva da enzima RNA polimerase dependente de RNA viral. Por esse motivo, estes pró-fármacos vêm sendo testados no combate ao SARS-CoV-2 em pesquisas realizadas na China, acompanhando o desenvolvimento de pacientes conforme protocolo. Inicialmente o Favipiravir se mostrou eficaz, pois reduziu o tempo de *clearance* viral para quatro dias. O estudo ainda está avaliando segurança e eficácia (DUARTE et al., 2020; HUNG et al., 2020).

Ivermectina

A Ivermectina é um anti-helmíntico que *in vitro* possui a capacidade de reduzir a replicação do RNA do SARS-CoV-2, uma vez que se liga às proteínas de transporte e impede a entrada do vírus no núcleo das células (Caly et al., 2020; Gupta et al., 2020).

O estudo em questão foi feito com cultura de células VERO-hSlam que foram tratadas com uma única dose de Ivermectina após 2 horas de infecção pelo SARS-CoV-2. Demonstrou-se que essa única dose pode diminuir a manifestação viral em 99% após 48 horas. Porém, se trata de um único estudo, outros tipos de ensaio são necessários a fim de confirmar a real eficiência em humanos.

Dexametasona

A Dexametasona é um medicamento que pertencente à classe dos glicocorticóides, classe esta indicada para o tratamento de doenças alérgicas, processos inflamatórios, doenças autoimunes (ERRANTE et al., 2014; SOLINAS et al., 2020).

A escolha da dexametasona foi motivada pelo fato deste fármaco ser utilizado para diminuir o tempo de duração do uso da ventilação mecânica em pacientes internados com síndrome de desconforto respiratório agudo, uma vez que a dexametasona atua como anti-inflamatório esteroideal promovendo a inibição da enzima fosfolipase A – enzima que degrada fosfolípidos de membrana



em ácido aracdônico, substâncias precursora de várias substâncias inflamatórias, inibindo a quimiotaxia e o acúmulo de leucócitos na região da inflamação. Além disso, a dexametasona inibe a liberação de enzimas lisossômicas e a síntese ou liberação de citocinas pró-inflamatórias, assim como atua como imunossupressor, reduzindo a concentração de linfócitos, monócitos e eosinófilos nos tecidos inflamados. Age também durante a união das imunoglobulinas aos receptores celulares de superfície e inibindo a síntese ou liberação de interleucinas, além de ser capaz de reduzir a importância da resposta imune primária (CANTINI et al., 2020; ERRANTE et al., 2014; SOLINAS et al., 2020).

Colchicina

A colchicina é um fármaco utilizado há muitas décadas para o tratamento de pacientes com diversas doenças inflamatórias como, por exemplo, pericardite aguda e prevenção da síndrome pós-pericardiotomia (ADLER, CHARRON, 2020). Por isso, a colchicina tem sido usada em vários protocolos de pesquisas clínicas com perfil de segurança e resultados favoráveis e promissores, dentre estes estudos podemos destacar aqueles que envolvem infarto agudo do miocárdio (HEMKENS et al., 2016; TARDIF et al., 2019).

Assim, pacientes acometidos por COVID-19 são pacientes que podem ser beneficiados pela colchicina, uma vez que estes pacientes apresentam lesão miocárdica. Num estudo realizado em Wuhan, China, com 191 pacientes, a elevação dos biomarcadores de necrose cardíaca foi considerada um preditor independente da necessidade de suporte respiratório mecânico (ZHOUMD et al., 2020). Qiurong et al., 2020, realizaram um estudo em Wuhan, com 150 pacientes com COVID-19, e observaram que 7% das mortes ocorreram por causa de miocardite associada a um colapso circulatório, enquanto outros 33% apresentaram miocardite, condição esta que foi determinante para o desfecho adverso final nestes pacientes (RUAN et al., 2020). De fato, a colchicina, um anti-inflamatório clássico pode ser uma importante opção farmacoterapêutica para o tratamento farmacológico de pacientes com COVID-19, principalmente, porque pode atenuar as complicações cardíacas nos pacientes acometidos por esta doença (PARRA-MEDINA et al., 2020).

Conclusão

A partir da análise detalhada a respeito dos mecanismos de ação dos fármacos que vêm sendo testados para o tratamento do COVID-19, podemos notar que diversas classes de fármacos são utilizadas no tratamento dos pacientes com COVID-19 como, por exemplo, antivirais, anti-inflamatórios, antibióticos, anticoagulantes, antimaláricos, antiparasitários. Contudo, vale destacar que nenhuma destes se mostrou eficaz de forma isolada no combate ao SARS-CoV2 *in vivo* uma vez que os estudos que demonstram efeito farmacológico dos fármacos foram todos realizados *in vitro*.

Referências

- ADLER, Y.; CHARRON, P. The 2015 ESC Guidelines on the diagnosis and management of pericardial diseases. *Eur Heart J*, v. 36, n. 42, p. 2873-4, 2015.
- ARNALDEZ, FI.; O'DAY, SJ.; DRAKE, C.G.; FOX, B.A.; FU, B.; URBA, W.J.; MONTESARCHIO, V.; WEBER, J.S.; WEI, H.; WIGGINTON, J.M.; ASCIERTO, P.A. The Society for Immunotherapy of Cancer perspective on regulation of interleukin-6 signaling in COVID-19-related systemic inflammatory response. *J Immunother Cancer*, v. 8, n. 1, p. e000930, 2020.
- BAKHEIT, A.H.H.; AL-HADIYA, B.M.H.; ABD-ELGALIL, A.A. Azithromycin. *Profiles Drug Subst Excip Relat Methodol*, v. 39, p. 1-40, 2014.



- BOSI, E.; BOSI, C.; QUERINI, P.R.; MANCINI, N.; CALORI, G.; RUGGERI, A.; CANZONIERI, C.; CALLEGARO, L.; CLEMENTI, M.; De COBELLI, F.; FILIPPI, M.; BREGNI, M. Interferon β -1a (IFN β -1a) in COVID-19 patients (INTERCOP): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, v. 21, n. 939, p. 1-11, 2020.
- CALY L, DRUCE JD, et al. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Res.* 2020;178:104787.
- CANTINI, F.; GOLETTI, D.; PETRONE, L.; FARD, S.N.; NICCOLI, L.; FOTI, R. Immune Therapy, or Antiviral Therapy, or Both for COVID-19: A Systematic Review *Drugs*, v. 80, p. 1929-1946, 2020.
- DUARTE, D.B.; COELHO, L.J.; NASCIMENTO, G.N.L. *Atualidades da Farmacoterapia da COVID-19. Revista Desafios*, v.7, n. 3, p.81-89, 2020.
- ERRANTE, P.R.; MENEZES-RODRIGUES, F.S.; TAVARES, J.G.P.; REIS, MDCM.; ICIMOTO, M.Y.; FERAZ, R.R.N.; CARICATI-NETO, A. Mecanismo de ação e resistência ao uso de glicocorticoides. *Revista de Pesquisa e Inovação Farmacêutica*, v. 6, n. 2, p. 1-11, 2014.
- FREITAS, A.R.R.; NAPIMOGA, M.; DONALISIO, M.R. Assessing the severity of COVID-19. *Epidemiol. Serv. Saúde*, v. 29, n. 2, p. e2020119, 2020.
- GALIMBERTI, S.; BALDINI, C.; BARATÈ, C.; RICCI, F.; SERENA BALDUCCI, GRASSI, S.; FERRO, F.; BUDA, G.; BENEDETTI, E.; FAZZI, R.; BAGLIETTO, L.; LUCENTEFORTE, E.; PAOLO, A.D.; PETRINI, M. The CoV-2 outbreak: how hematologists could help to fight Covid-19 *Pharmacol Res*, 2020.
- GAUTRET, P.; LAGIER, J.C.; PAROLA, P.; HOANG, V.T.; MEDDEB, L.; MAILHE, M.; DOUDIER, B.; COURJON, J.; GIORDANENGO, V.; VIEIRA, V.E.; DUPONT, H.T.; HONORÉ, S.; COLSON, P.; CHABRIÈRE, E.; LA SCOLA, B.; ROLAIN, J-M.; BROUQUI, P.; RAOULT, D. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label nonrandomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*, v. 56, n. 1, p. 105949, 2020.
- GUPTA, D.; AJAYA SAHOO, K.; SINGH, A. Ivermectin: potential candidate for the treatment of Covid-19. *Braz J Infect Dis.* v. 24, n. 4, p. 369–371, 2020.
- HEMKENS LG, EWALD H, GLOY VL, et al. Cardiovascular effects and safety of long-term colchicine treatment: Cochrane review and meta-analysis. *Heart*.2016;102(8):590e596.
- HEMKER, H.C. A Century of Heparin: Past, Present and Future. *J Thromb Haemost*, v. 14, n. 12, p. 2329-23387, 2016.
- HENSLEY, LE.; FRITZ, E.A.; PETER B. JAHRLING, KARP, C.; JOHN W. HUGGINS, GEISBERT, T.W. Interferon- β 1a and SARS Coronavirus Replication. *Emerg Infect Dis*, v. 10, n. 2, p. 317–319, 2004.
- HUNG, I.F-N.; LUNG, K-C.; TSO, EY-K.; LIU, R.; CHUNG, TW-H.; MAN-YEE CHU, NG, Y-Y.; LO, J.; CHAN, J.; TAM, A.R.; SHUM, H-P.; CHAN, V.; WU, AK-L.; SIN, K-M.; LEUNG, W-S.; LAW, W-L.; LUNG, D.C.; SIN, S.; YEUNG, P.; YIP, C.C-Y.; ZHANG, R.R.; FUNG, A.Y-F.; YAN, E.Y. ;LEUNG, K-H.; IP, J.D.; CHU, A.W-H.;CHAN, W-M.; NG, A.C-K.; LEE, R.; FUNG, K.; YEUNG, A.; WU, T-C.; CHAN, J.W-M.; YAN, W-W.; CHAN, W-M.; CHAN, J.F-W.; LIE, A.K-W.; TSANG, O.T-Y.; CHENG, V.C-C.; QUE, T-L.; LAU, C-S.; CHAN, K-H.; TO, K.K-W.; YUEN, K-Y. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir–ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial. *The Lancet*, p. 1695-1704, 2020



- KELLENI, M. Nitazoxanide/Azithromycin Combination for COVID-19: A Suggested New Protocol for COVID-19 Early Management. *Preprints* 2020.
- LUISE, F.; GANDOLFI, T.D.; DAUDT, A.D.; SANVITTO, J.P.Z.; PITREZ, P.M.; PINTO, L.A. Efeito anti-inflamatório dos macrolídeos em doenças pulmonares da infância. *J. bras. Pneumol*, v. 38, n. 6, p. 786-796, 2012.
- MACHADO, P.R.L.; ARAÚJO, M.I.A.S.; CARVALHO, L.; CARVALHO, E.M. Mecanismos de resposta imune às infecções. *An. Bras. Dermatol.*, v. 79, n. 6, 2004.
- MENDES, S.C.; OLIVEIRA, J.V.; FERRARI, A.C.; GOIS, K.C.; NICOLAU, L.A.D.; OLIVEIRA, M.P.; MENEZES-RODRIGUES, F.S.; PACKER, M.L.T.; FONSECA, F.L.A.; GEHRKE, F.S. COVID-19: viral characterization, pathophysiology and prevention. *Research, Society and Development*, v. 9, n. 9, p. e750997768, 2020.
- MENEZES-RODRIGUES, F.S.; TAVARES, J.G.P.; DE OLIVEIRA, M.P.; DE CARVALHO, R.G.; ERRANTE, P.R.; TAHA, M.O.; FAGUNDES, D.J.; CARICATI-NETO. Anticoagulant and Antiarrhythmic Effects of Heparin in the Treatment of COVID-19 Patients. *J Thromb Haemost*, 2020.
- MUSSETTI, A.; MALUQUER, C.; ALBASANZ-PUIG, A.; GUDIOL, C.; MORENO-GONZALEZ, G.; CORRADINI, P.; SUREDA, A. Handling the COVID-19 pandemic in the oncological setting. *The Lancet Haematology*, v. 7, n. 5, p. e365-e366, 2020.
- NEGRI, E.N.; PILOTO, B.M.; MORINAGA, L.K.; JARDIM, P.C.V.; LAMY, S.A.E.D.; FERREIRA, M.A.; D'AMICO, E.A.; DEHEINZELIN, D. Heparin Therapy Improving Hypoxia in COVID-19 Patients - A Case Series. *Front Physiol*, v. 11, p. 1-7, 2020.
- OLIVEIRA, E.S.; DE MORAIS, A.C.L.N. COVID-19: uma pandemia que alerta à população, *InterAm J Med Health*, v. 3, p. e202003008, 2020.
- PADMANABHAN, S.; PADMANABHAN, K. Nitazoxanide -a potential ally in the treatment of COVID-19, 2020.
- PARRA-MEDINA, R.; SARMIENTO-MONROY, J.C.; ROJAS-VILLARRAGA, A.; GARAVITO, E.; MONTEALEGRE-GÓMEZ, G.; GÓMEZ-LÓPEZ, A. Colchicine as a possible therapeutic option in COVID-19 infection. *Clin Rheumatol.*, p. 1-2, 2020.
- ROLDAN, E.Q.; BIASIOTTO, G.; MAGRO, P.; ZANELLA, I. The Possible Mechanisms of Action of 4-aminoquinolines (Chloroquine/Hydroxychloroquine) Against Sars-Cov-2 Infection (COVID-19): A Role for Iron Homeostasis? *Pharmacol Res*, 2020, v. 158, p. 104904.
- RUAN, Q.; YANG, K.; WANG, W.; JIANG, L.; SONG, J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*, v. 46, p. 846-848, 2020.
- SCHWARTZ, R.A.; SUSKIND, R.M. Azithromycin and COVID-19: Prompt early use at first signs of this infection in adults and children, an approach worthy of consideration. *Dermatologic Therapy*. v. 33, n. e13785, p. 1-3, 2020.
- SINHA, N.; BALAYLA, G. Hydroxychloroquine and COVID-19. *Postgrad Med*, v. 96, n. 1139, p. 550-555, 2020.
- SOLINAS, C.; PERRA, L.; AIELLO, M.; MIGLIORI, E.; PETROSILLO, N. A critical evaluation of glucocorticoids in the management of severe COVID-19. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, v. 54, p. 8-23, 2020.
- SOUZA, J.B.; MEDEIROS, S.M.F.R.S.; CAVALCANTI, I.D.L.; CORIOLANO, D.L.; SOARES, J.C.S.; OLIVEIRA, F.H.P.C. Hidroxicloroquina como alternativa para o tratamento da infecção



causada pelo SARS-CoV-2: O que se sabe até agora? *Braz. J. Hea. Rev.*, Curitiba, v. 3, n. 3, p.4255-4273, 2020

TARDIF JC, KOUZ S, WATERS DD, et al. Efficacy and safety of low-dose colchicine after myocardial infarction. *N Engl J Med.*, v. 381, n. 26, p. 2497e-2505, 2019.

YUEN, KIT-SAN; YE, ZI-WEI; FUNG, SIN-YEE; et al. SARS-CoV-2 and COVID-19: The most important research questions, *Cell & Bioscience*, 2020.

ZHOUMD, F.; YU, T.; DU, R.; FAN, G.; LIU, Y.; LIU, Z.; XIANG, J.; WANG, Y.; SONG, B.; GU, X.; GUAN, L.; WEI, Y.; LI, H.; WU, X.; XU, J.; TU, S.; ZHANG, Y.; CHEN, H.; CAO, B. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*, v. 395, n. 10229, p. 1054-106, 2020.