

ATUALIDADES DA FARMACOTERAPIA DA COVID-19

Pharmacotherapy updates of Covid-19

Actualizaciones de farmacoterapia COVID-19



Revista
Desafios

Artigo Original
Original Article
Artículo Original

Djane Braz Duarte^{1*}, Larissa Jorge Coelho², Guilherme Nobre L. do Nascimento²

¹Laboratório de Ensaios Farmacológicos, Departamento de Farmácia, Universidade de Brasília, Brasília, Brasil.

²Laboratório de Ciências Básicas e da Saúde (LaCiBS), Curso de Nutrição, Universidade Federal do Tocantins, Palmas, Brasil.

*Correspondência: Departamento de Farmácia, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília. Campus Universitário Darcy Ribeiro, Asa Norte, Brasília. e-mail: djane@unb.br.

Artigo recebido em 11/04/2020 aprovado em 22/04/2020 publicado em 22/04/2020.

RESUMO

Em dezembro de 2019 foi anunciado o aparecimento de um novo coronavírus, denominado de SARS-CoV-2, responsável por uma pandemia decretada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) em março de 2020. Além da busca por novas moléculas, diferentes fármacos que já estavam em estudos para outras infecções passaram a ser avaliados como alternativa terapêutica para este novo vírus. As pesquisas clínicas atuais compreendem o uso de fármacos anti-maláricos, antivirais, antiparasitários e imunomoduladores. Portanto, o objetivo deste trabalho é discutir fármacos disponíveis para um possível tratamento da COVID-19.

Palavras-chave: Coronavírus; SARS-CoV2; Pandemias; Farmacoterapia.

ABSTRACT

A new coronavirus emerged in December 2019, named SARS-CoV-2, was responsible for a pandemic described by the World Health Organization (WHO) in March 2020. Besides the search for new molecules, different drugs that were already being studied for other infections are now considered as a therapeutic alternative for this new virus. Current clinical research includes the use of anti-malarial, antiviral, antiparasitic and immunomodulators. Therefore, we aim to discuss the available drugs for a possible treatment of COVID-19.

Keywords: Coronavirus; SARS-CoV2; Pandemics; Pharmacotherapy.

RESUMEN

En diciembre de 2019, se anunció la aparición de un nuevo coronavirus, llamado SARS-CoV-2, responsable de una pandemia decretada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en marzo de 2020. Además de la búsqueda de nuevas moléculas, diferentes medicamentos que tienen Los estudios para otras infecciones comenzaron a evaluarse como una alternativa terapéutica para este nuevo virus. La investigación clínica actual incluye el uso de medicamentos antipalúdicos, antivirales, antiparasitarios e inmunomoduladores. Por lo tanto, el objetivo de este trabajo es analizar los medicamentos disponibles para un posible tratamiento de COVID-19.

Descriptores: Coronavirus; SARS-CoV2; Pandemias.

1. INTRODUÇÃO

No final de 2019 a China divulgou o surgimento de um novo coronavírus, denominado SARS-CoV-2 (ZHU et al., 2020), e que é responsável pela pandemia decretada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) em 11 de março de 2020. Desde o surgimento dos primeiros pacientes com pneumonia de causa ainda não conhecida, profissionais de saúde e pesquisadores do mundo todo buscam compreender a doença, designada posteriormente de COVID-19.

Muito embora o curso da pandemia de SARS-CoV-2 esteja em franca expansão, ainda não há terapia farmacológica eficaz para prevenir ou curar a COVID-19 (DONG et al., 2020). Entretanto, existem inúmeros estudos em andamento para avaliar a potencialidade de diferentes fármacos, incluindo estudos clínicos com novos medicamentos ou medicamentos já em uso para o tratamento de outras doenças (ZHANG e LIU, 2020; LU et al., 2020).

Estes estudos compreendem o uso de fármacos anti-maláricos, antriretrovirais, antivirais, antiinflamatórios, medicina tradicional Chinesa, bem como o uso de terapias adjuvantes, como por exemplo, imunomoduladores e intervenções nutricionais. Destarte, o objetivo deste trabalho é discutir fármacos disponíveis para um possível tratamento da COVID-19.

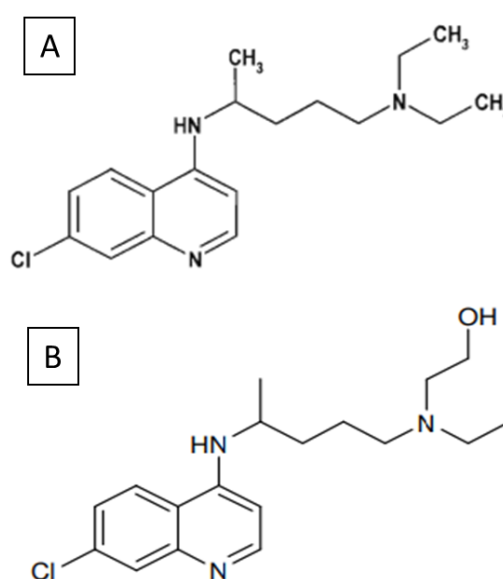
2. CLOROQUINA/HIDROXICLOROQUINA

A cloroquina (CQ) e a hidroxicloroquina (HCQ) (Fig. 1) são aminoquinolonas utilizadas para o tratamento da malária, bem como de doenças autoimunes, tais como lúpus eritematoso sistêmico e artrite.

Todavia, estes dois compostos também têm atividade *in vitro* contra diferentes patógenos, como bactérias, fungos e vírus, incluindo o vírus da

imunodeficiência humana (HIV) e o vírus da síndrome respiratória aguda grave, o SARS-CoV-1 (KEYAERTS et al. 2004; ROLAIN et al., 2007). Baseados nesta premissa, inúmeros estudos posteriores investigaram o potencial da CQ em inibir infecções virais agudas *in vivo*.

Figura 1. Estrutura química da (A) Cloroquina e da (B) Hidroxicloroquina.



No entanto, a CQ não foi eficaz em prevenir a infecção por influenza ou reduzir a viremia em pacientes infectados pelo vírus da dengue (PATON et al., 2011; TRICOU et al., 2010). Ainda, a CQ foi avaliada no tratamento de pacientes com Chikungunya e não houve diminuição da viremia ou melhora clínica durante a fase aguda da doença, entretanto, houve diminuição dos níveis plasmáticos de IL-6 (ROQUES et al., 2018).

Assim, muito embora os estudos clínicos não tenham demonstrado a eficácia da CQ *in vivo* em outras infecções virais, resultados *in vitro* com o coronavírus sugerem que este fármaco teria potencial frente a pandemia de COVID-19, com descrito a seguir.

O uso de fármacos antimaláricos para o tratamento da COVID-19 foi baseado inicialmente em trabalho publicado por Wang e colaboradores (2020) que demonstraram que tanto a CQ, quanto o remdesivir (fármaco antiviral ainda sem registro pelas agências reguladoras de saúde) foram eficazes em inibir a infecção de células Vero E6 pelo SARS-CoV-2 *in vitro*.

Além disso, Yao e colaboradores (2020) demonstraram que HCQ é mais potente que CQ em modelo de infecção por SARS-CoV-2 em células Vero E6 (EC_{50} HCQ = 0,72 μ M; EC_{50} CQ = 5,47 μ M). Ainda, utilizando estudos de modelagem farmacocinética estes autores sugeriram que uma dose de ataque por via oral de 400 mg de HCQ 2x ao dia, seguida de dose de 200 mg 2x ao dia durante 4 dias seria recomendada para o tratamento da infecção pelo SARS-CoV-2.

O mecanismo proposto para aminoquinolonas no tratamento da COVID-19 parece envolver a atividade antiviral, mas também a atividade imunomoduladora destes fármacos. A CQ inibe a ligação ao receptor de reconhecimento do SARS-CoV-1, a enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) pela diminuição da glicosilação desta proteína (VINCENT et al., 2005).

Interessantemente, o vírus SARS-CoV-2 usa esta mesma estratégia para infecção (ZHOU et al., 2020; HOFFMAN et al., 2020). Além disso, tanto a CQ, quanto a HCQ acumulam-se em estruturas intracelulares de pH ácido, como os endossomas, lisossomas e complexo de Golgi, aumentando o pH destas organelas, processo que diminuiria a capacidade do SARS-CoV-2 de infecção e replicação (ZHOU et al., 2020).

Com relação à atividade imunomodulatória, já está demonstrado que as aminoquinolonas previnem o processamento de antígenos pelo sistema imune, consequentemente diminuindo a ativação de células T,

bem como diminuem a produção e liberação de quimiocinas e citocinas pró-inflamatórias, como interleucina 1 (IL-1), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e interleucina 6 (IL-6) (DEVAUX et al., 2020). Assim, acredita-se que estes fármacos também poderiam contribuir para conter a síndrome da liberação de citocinas, que vem sendo descrita em pacientes graves com COVID-19 (HUANG et al., 2020).

Destarte, considerando que não há até o momento nenhum tratamento para prevenir ou tratar a infecção pelo SARS-CoV-2, inúmeros estudos clínicos foram iniciados para avaliar a eficácia da CQ e da HCQ no tratamento da COVID-19. Desta forma, no momento existem 227 ensaios clínicos intervencionistas registrados no site ClinicalTrials.gov (consulta em 06.04.20), dos quais 22 estudos incluem CQ e 53 incluem a HCQ, compreendendo também estudos brasileiros.

Dados da literatura evidenciam promissor potencial terapêutico da CQ ou HCQ no tratamento da COVID-19, no entanto há uma série de limitações que devem ser levadas em consideração ao analisar os artigos publicados até o momento. Gao et al. (2020) relatam que diferentes estudos clínicos realizados na China avaliaram a eficácia da CQ ou da HCQ em hospitais diferentes, e que mais de 100 pacientes tratados com CQ apresentaram resultados melhores do que o grupo controle com relação à exacerbação da pneumonia, imagens diagnósticas, soro-conversão negativa e tempo de internação. No entanto, os dados destes estudos clínicos ainda não foram divulgados, o que dificulta a análise crítica dos mesmos.

Um segundo estudo publicado por Gautret et al. (2020) mostrou que pacientes que receberam a associação de HCQ e azitromicina tiveram a carga viral diminuída para níveis indetectáveis no sexto dia de tratamento, o que poderia indicar um possível

protocolo de cura para estes pacientes. Este estudo também apresenta limitações, tais como amostra de pacientes muito pequena, grupo controle inadequado, utilização de carga viral como desfecho e não aspectos clínicos, inadequada avaliação de pacientes que saíram do grupo em tratamento, além de ser um estudo aberto e não-randomizado. Por fim, o último estudo divulgado pela China mostra que não houve diferença entre o grupo controle tratado com a terapia convencional, i.e. antipiréticos, antibióticos, oxigenioterapia, agentes mucolíticos, e o grupo tratado com hidroxicloroquina (CHEN et al., 2020). Infelizmente, o estudo tem apenas 30 pacientes em cada grupo experimental, o que dificulta enormemente a análise dos resultados e uma possível extrapolação dos dados e aplicação para uma população maior.

Em conclusão, embora promissores, ainda não há dados clínicos suficientes para atestar a eficácia da CQ ou HCQ como fármacos capazes de prevenir ou tratar a COVID-19.

3. TOCILIZUMABE

O tocilizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado contra o receptor de IL-6 e faz parte do protocolo clínico do SUS para o tratamento de artrite reumatoide quando há falha com a terapêutica de primeira linha, as drogas modificadoras de doença sintéticas.

Nas epidemias de SARS e MERS, diferentes estudos mostraram que os níveis séricos de citocinas pró-inflamatórias estavam elevados em pacientes infectados, e que este aumento estava correlacionado com a severidade da doença (ZHANG et al., 2004; MAHALLAWI et al., 2018). Como estas doenças também são causadas por coronavírus, é plausível que pacientes com COVID-19 também apresentem fisiopatologia semelhante, como a síndrome de liberação de citocinas.

De fato, Huang e colaboradores (2020) mostraram que pacientes internados em unidades de terapia intensiva tinham maior nível sérico de IL-2, IL-7, IL-10, TNF- α , dentre outras citocinas, quando comparados aos demais pacientes. Ainda, Ruan e colaboradores (2020) em estudo retrospectivo comparando pacientes que tiveram alta hospitalar e aqueles que foram à óbito, mostraram que os níveis séricos de IL-6 eram maiores no último grupo, sugerindo que este resultado poderia ser utilizado como preditor de severidade da doença.

Corroborando estes resultados, Chen e colaboradores (2020) mostraram que nos pacientes com COVID-19 que estavam críticos (em uso de ventilação mecânica, em choque ou com falência múltipla de órgãos) havia um aumento de níveis séricos de RNA mensageiro para o SARS-CoV-2, e também um aumento de até 10 vezes nos níveis séricos de IL-6, quando comparados aos pacientes que apresentavam sintomas leves ou severos. Os autores sugerem uma correlação positiva entre níveis séricos de IL-6 aumentados e severidade da COVID-19. Vale ressaltar que este artigo não foi publicado em revista com revisão por pares, o que limita a interpretação dos resultados. Ainda assim, com as evidências acima descritas, o tratamento de pacientes com COVID-19 poderia incluir fármacos que interfiram com a sinalização de citocinas pró-inflamatórias ou diminuam a liberação destas.

De fato, existem 12 estudos registrados no site ClinicalTrials.gov para o uso de tocilizumab no tratamento da COVID-19 (consulta em 06.04.20), incluindo o estudo de fase III, randomizado, duplo-cego e placebo controlado proposto pela fabricante do medicamento. Além destes ensaios clínicos em andamento, há apenas 1 (um) artigo publicado cujos autores avaliaram a eficácia do tratamento com tocilizumab em pacientes com COVID-19.

Xu e colaboradores (2020) realizaram um estudo clínico não-randomizado e aberto, onde 21 pacientes com COVID-19 severa ou crítica receberam tocilizumab por via intravenosa e o tratamento convencional. Os resultados mostram que houve resolução da febre, melhora nos exames de imagem pulmonar, diminuição na necessidade de oxigenioterapia no grupo tratado com tocilizumab e não houve nenhum óbito. No entanto, é importante ressaltar que este é um estudo publicado sem revisão por pares, e ainda, com número amostral extremamente limitado e não-randomizado.

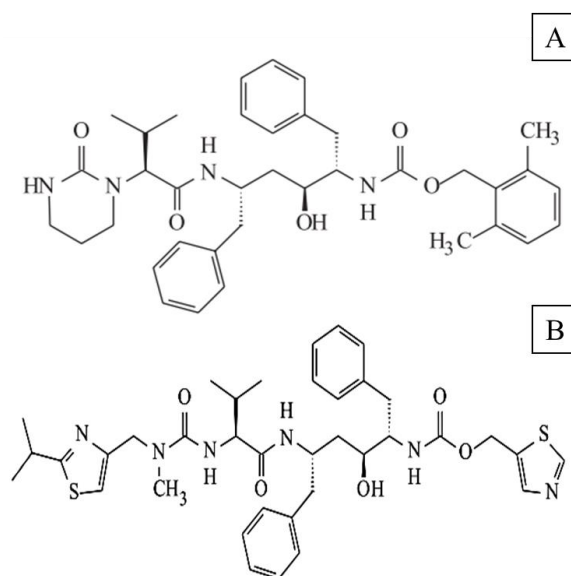
Desta forma, fica claro a necessidade de mais estudos que possam comprovar a eficácia do tocilizumab no tratamento de pacientes com COVID-19, principalmente pacientes críticos que apresentem síndrome de liberação de citocinas.

4. LOPINAVIR EM ASSOCIAÇÃO AO RITONAVIR

O tratamento da infecção por HIV requer um esquema farmacológico conhecido como TARV (Terapia Antirretroviral), e entre os fármacos encontram-se o Lopinavir (LPV) e o Ritonavir (RTV) (Fig.2) (BRASIL, 2020). Ambos são classificados como Inibidores de Protease (PEÇANHA et al., 2002), logo ao inibir tal enzima interrompe-se a maturação das partículas virais pela alteração na clivagem de enzimas e proteínas estruturais do capsídeo viral em formação, produzindo, assim, vírions não infectivos.

Administrado isoladamente o LPV é metabolizado pelas enzimas hepáticas CYP3A4 e CYP3A5, não alcançando concentração plasmática ideal para evitar a replicação do vírus HIV (KAPLAN e HICKS, 2005). Para isso é administrado o RTV em baixas doses, que atua inibindo tais enzimas, permitindo assim que o LPV alcance altas concentrações (SANTOS et al., 2016), impedindo assim a replicação viral.

Figura 2. Estrutura química do Lopinavir (LPV) (A) e Ritonavir (RTV) (B).



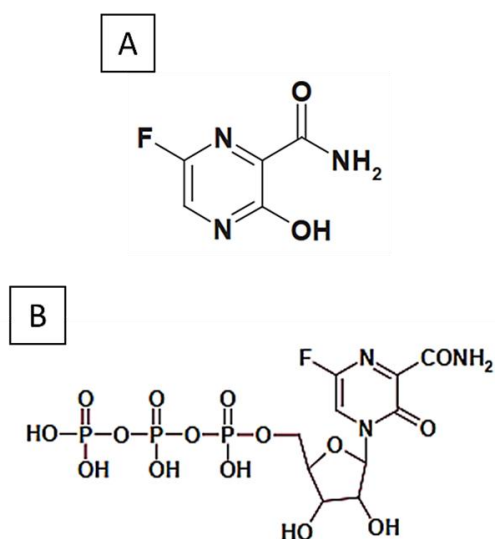
Portanto este esquema terapêutico passou a ser estudado para outras infecções virais, e mais recentemente foi levantado a hipótese que poderia ter ação para o tratamento da COVID-19. Cao e colaboradores (2020) realizaram um estudo clínico controlado, aberto e randomizado, com pacientes confirmados para SARS-CoV-2. O esquema de tratamento foi de LPV/r (Lopinavir + Ritonavir), 400 e 100mg respectivamente, duas vezes ao dia durante 14 dias, mais tratamento padrão para o grupo experimental e apenas o tratamento padrão para o grupo controle. Os resultados deste estudo (CAO et al., 2020), demonstraram, no entanto, que não houve diferenças significativas entre os grupos, sugerindo assim que não há benefício no uso de LPV/r para o tratamento da COVID-19.

5. FAVIPIRAVIR

O fármaco Favipiravir (T-705) (6-fluoro-3-hidroxi-2-pirazinacarboxamida) (Fig. 3), vendido comercialmente como Avigan no Japão, é um agente antiviral, descoberto inicialmente em estudos com o vírus da influenza (FURUTA et al.; 2017), porém com potencial ação entre outros vírus, como o da

chikungunya. Trata-se de um pró-fármaco, convertido intracelularmente, em uma série de reações de fosforibosilação e fosforilação, em Favipiravir Ribofuranosilo 5-Trifosfato (Fig. 1) (FURUTA et al., 2013). O mecanismo de ação está relacionado à inibição seletiva da RNA polimerase dependente de RNA viral (ABDELNABI et al., 2017). Portanto, é esperado que com tal ação este fármaco possa ter efeito antiviral também sobre a Covid-19.

Figura 3. (A) Estrutura química do Favipiravir (T-705) (6-fluoro-3-hidroxi-2-pirazinacarboxamida), (B) Metabólito ativo Favipiravir ribofuranosilo 5-trifosfato.

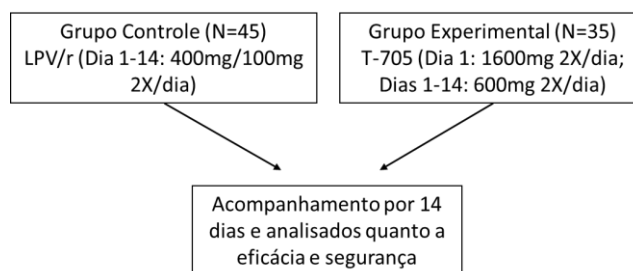


O grupo de Cai e colaboradores (2020) realizou um estudo controle não-randomizado, na ala de isolamento do Centro Nacional de Pesquisa Clínica para Doenças Infecciosas em Shenzhen, China, acompanhando pacientes com o protocolo na Figura 4.

Além das doses de favipiravir ou LPV/r, todos os pacientes receberam IFN- α 1b 60 μ g duas vezes ao dia. Os achados deste estudo demonstraram que o tratamento com o favipiravir teve melhor progressão e melhor clearance viral, quando comparado com o grupo controle (LPV/r). A diferença entre o clearance viral do grupo controle (LPV/r) e experimental (Favipiravir) foi, respectivamente, 12 e 4 dias,

demonstrando assim uma melhor resposta ao tratamento com Favipiravir (CAI et al., 2020), diminuindo assim a quantidade de dias necessários para a internação do paciente.

Figura 4. Protocolo de pesquisa clínica utilizado por Cai e colaboradores (2020).



*LPV - Lopinavir; RTV - ritonavir; T-705: Favipiravir.

O portal Clinical Trials Arena (2020) divulgou que a indústria química Fujifil Toyama iniciou uma pesquisa clínica fase III para o Avigan em pacientes com Covid-19 no Japão. Portanto, embora com resultados promissores, mais estudos são necessários para realmente comprovar tais achados em uma população maior e com protocolo de pesquisa melhor definido.

6. IVERMECTINA

A Ivermectina (22,23-di-hidroavermectina B1) é uma lactona macrocíclica semi-sintética, da classe das avermectinas (JUAREZ et al., 2018). Amplamente utilizada na prática da medicina veterinária e também para uso humano, sendo um agente antiparasitário e anti-helmíntico com amplo espectro de atividade (JUAREZ et al., 2018; CHHAIYA et al, 2012). Como indicações veterinárias temos, auxílio no tratamento de parasitoses pulmonares e gastrointestinais por nematódeos, bernes (míases), piolho, sarnas e carrapatos (RIBEIRO et al., 2001). Em humanos é indicada para o tratamento de estrogiloidíase e oncocercose, além de filariose, ascariíase, tricuriase,

oxiuríase, larva migrans cutânea e escabiose (CHANDLER, 2018).

Apesar de ser um fármaco relativamente antigo, o mesmo tem sido estudado para tratamento de outras patologias. Caly e colaboradores (2020) estudaram a ação da Ivermectina sobre o SARS-CoV-2. Tratou-se de um estudo *in vitro*, em cultura de células VERO-hSlam tratadas em dose única de Ivermectina após 2 horas de infecção com SARS-CoV-2. Este estudo demonstrou que esta dose única pode diminuir a carga viral em 99% em apenas 48 h (CALY et al., 2020). Porém, este foi apenas 1 (um) estudo, e serão necessários novos estudos, com protocolos diferentes, além de ensaios clínicos para atestar sua eficácia no tratamento proposto em seres humanos.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados das pesquisas até o momento são promissores e algumas chamam atenção, uma vez que incluem fármacos que já estão à disposição no mercado e suas ações no organismo humano são conhecidas. Isto diminui o tempo e o investimento que deve ser despendido na pesquisa, frente a busca por uma molécula totalmente nova que ainda necessitará ser avaliada em todas as etapas da pesquisa científica.

No entanto, não há consenso ainda sobre qual fármaco seria realmente eficaz. Neste momento, o tratamento ainda se baseia no suporte à vida do paciente e o bom senso clínico dos profissionais de saúde no atendimento ao paciente com SARS-CoV-2.

AGRADECIMENTO

Agradecimentos a Universidade Federal do Tocantins (UFT) pelo apoio a pesquisa.

Todos os autores declararam não haver qualquer potencial conflito de interesses referente a este artigo.

REFERÊNCIAS

ABDELNABI, R.; MORAIS, A. T. S.; LEYSSEN, P.; IMBERT, I.; BEAUCOURT, S.; BLANC, H.; FROEYEN, M.; VIGNUZZI, M.; CANARD, B.; NEYTS, J.; DELANG, L. Understanding the mechanism of the broad-spectrum antiviral activity of Favipiravir (T-705): key role of the F1 motif of the viral polymerase. **J. Virol.** v. 91, n.12, e00487-17. 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Tratamento para o HIV**. Acessado em 05/04/2020. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/publico-geral/o-que-e-hiv/tratamento-para-o-hiv>.

CAI, Q.; YANG, M.; LIU, D.; CHEN, J.; SHU, D.; XIA, J.; LIAO, X.; GU, Y.; CAI, Q.; YANG, Y.; SHEN, C.; LI, X.; PENG, L.; HUANG, D.; ZHANG, J.; ZHANG, S.; WANG, F.; LIU, J.; CHEN, L.; CHEN, S.; WANG, Z.; ZHANG, Z.; CAO, R.; ZHONG, W.; LIU, Y.; LIU, L. Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. **Engineering**. 2020 in press.

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**. 2020 in press.

CAO, B.; WANG, Y.; WEN, D.; LIU, W.; WANG, J.; FAN, G.; RUAN, L.; SONG, B.; CAI, Y.; WEI, M.; LI, X.; XIA, J.; CHEN, N.; XIANG, J.; YU, T.; BAI, T.; et al. A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. **N. Engl. J. Med.** P. 01-13, 2020.

CHANDLER, R. E. Serious neurological adverse events after ivermectin - do they occur beyond the indication of onchocerciasis? **Am. J. Trop. Med. Hyg.** v.98, n.2, p. 382–388, 2018.

- CHEN, J.; LIU, D.; LIU, L.; LIU P.; XU, Q. et al. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19). **J. Zhejiang University**, In press, 2020.
- CHEN, X.; ZHAO, B.; QU, Y.; CHEN, Y.; XIONG, J. et al. Detectable serum SARS-CoV-2 viral load (RNAemia) is closely associated with drastically elevated interleukin 6 (IL-6) level in critically ill COVID-19 patients. **medRxiv** preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.29.20029520>.
- CHHAIYA, S. B.; MEHTA, D. S.; KATARIA, B. C. Ivermectin: pharmacology and therapeutic applications. **Int. J. Basic. Clin. Pharmacol.** v.1, n.3, p.132-139, 2012.
- CLINICAL TRIALS ARENA. **Fujifilm commences Phase III trial of Avigan for Covid-19**. Acessado em 04/04/2020. Disponivel em: <https://www.clinicaltrialsarena.com/news/fujifilm-avigan-covid-19-trial-japan/>.
- DEVAUX, C.; ROLAIN, J.; COLSON P.; RAOULT, D. et al., New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19? **Int J Antimicrob Agents**, In press, 2020.
- DONG, L.; HU, S.; GAO, J. Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). **Drug Discoveries & Therapeutics**, 14(1):58-60, 2020.
- FURUTA, Y.; GOWEN, B. B.; TAKAHASHI, K.; SHIRAKI, K.; SMEE, D. F.; BARNARD, D. L. Favipiravir (T-705), a novel viral RNA polymerase inhibitor. **Antiviral Research**. v. 100, n. 2, p. 446-454, 2013.
- FURUTA, Y.; KOMENO, T.; NAKAMURA, T. Favipiravir (T-705), a broad spectrum inhibitor of viral RNA polymerase. **Proc. Jpn. Acad., Ser. B.** vol.93, n.07, p. 449-463, 2017.
- GAO J.; TIAN, Z.; YANG, X. Breakthrough: chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. **Biosci Trends**. v.16; n.14(1), p.:72-73, 2020.
- GAUTRET, P.; LAGIERA, J.C.; PAROLA, P.; HOANGA, V.; MEDDEBA, L. et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open label non-randomized clinical trial. **Int. J. Antimicrob. Agents**, In press, 2020.
- HOFFMANN, M.; KLEINE-WEBER, H.; SCHROEDER, S.; KRUGER, N.; HERRLER, T. et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. **Cell**, 181, 1–10, 2020.
- HUANG, C.; WANG, Y.; LI, X.; REN, L.; ZHAO, J. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. **Lancet**, 395: 497–506, 2020.
- JUAREZ, M.; SCHCOLNIK-CABRERA, A.; DUEÑAS-GONZALEZ, A. The multitargeted drug ivermectin: from an antiparasitic agent to a repositioned cancer drug. **Am J Cancer Res.** v. 8, n. 2, p.317-331, 2018.
- KAPLAN, S. S.; HICKS, C. B. Safety and antiviral activity of lopinavir/ritonavir-based therapy in human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infection. **J. Antimicrob. Chem.** v.56, n. 02, p.273–276, 2005.
- KEYAERTS, E.; VIJGEN, L.; MAES, P.; NEYTS, J.; VAN RANST, M. In vitro inhibition of severe acute respiratory syndrome coronavirus by chloroquine. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, 323: 264–268, 2004.
- LU, C.; CHEN, M.; CHANG, Y. Potential therapeutic agents against COVID-19: What we know so far. **Journal of the Chinese Medical Association**. 2020 in press.
- MAHALLAWIA, W.; KHABOURA, O.; ZHANGB, Q.; MAKHDOUMA, H.; SULIMANA, B. MERS-CoV infection in humans is associated with a pro-inflammatory Th1 and Th17 cytokine profile. **Cytokine**, 104: 8–13, 2018.
- PEÇANHA, E. P.; ANTUNES, O. A. C.; TANURI, A. Estratégias farmacológicas para a terapia anti-aids. **Quim. Nova**. v. 25, n. 6B, p. 1108-1116, 2002.
- PATON, N.; LEE, L.; XU, Y.; OOI, E.; CHEUNG, Y.; et al. Chloroquine for influenza prevention: a

randomised, double-blind, placebo-controlled trial. **Lancet Infect. Dis.** 11: 677–83, 2011.

RIBEIRO, F. A. Q.; PEREIRA, C. S. B.; ALVES, A.; MARCON, M. A. Tratamento da miíase humana cavitária com ivermectina oral. **Rev. Bras. Otorrinolaringol.** v.67, n.6, p.755-61, 2001.

ROLAIN, J.; COLSON, P.; RAOULT, D. Recycling of chloroquine and its hydroxyl analogue to face bacterial, fungal and viral infections in the 21st century. **International J. of Antimicrobial Agents** 30: 297–308, 2007.

ROQUES, P.; THIBERVILLE, S.; DUPUIS-MAGUIRAGA, L.; LUM, F.; LABADIE, K. et al. Paradoxical Effect of Chloroquine Treatment in Enhancing Chikungunya Virus Infection **Viruses**, 10, 268, 2020.

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**, In press, 2020.

SANTOS, W. M.; SECOLI, S. R.; PADOIN, S. M. M. Potenciais interações de drogas em pacientes de terapia antirretroviral. **Rev. Latino-Am. Enfermagem.** v. 24:e2832. 2016.

TRICOU, V.; MINH, N.; VAN, T.; LEE, S.; FARRAR, J.; et al. A Randomized Controlled Trial of Chloroquine for the Treatment of Dengue in Vietnamese Adults. **PLoS Negl Trop Dis** 4(8): e785, 2010.

VINCENT, M.; BERGERON, E.; BENJANNET, S.; ERICKSON, B.; ROLLIN, P. et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and Spread. **Virology Journal**, 2:69, 2005.

WANG, M.; CAO, R.; ZHANG, L.; YANG, X.; LIU, J. et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. **Cell Research**, 30:269–271, 2020.

Xu, X.; Han, M.; Li1, T.; Sun, W.; Wang, D. et al. Effective Treatment of Severe COVID-19 Patients with Tocilizumab. China, chinaXiv:202003.00026v1.

YAO, X.; YE, F.; ZHANG, M.; CUI, C.; HUANG, B.; NIU, P. et al. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) **Clin. Infect. Dis.** In press, 2020.

ZHANG, L.; LIU, Y. Potential interventions for novel coronavirus in China: A systematic review. **J. Med. Virol.** 92:479–490, 2020.

ZHANG, Y.; LI, J.; ZHAN, Y.; WU, L.; YU, X. et al. Analysis of Serum Cytokines in Patients with Severe Acute Respiratory Syndrome. **Infection and Immunity**, 4410–4415, 2004.

ZHOU, D.; DAI, S.; TONG, Q. COVID-19: a recommendation to examine the effect of hydroxychloroquine in preventing infection and progression. **J. Antimicrob. Chemother.** In press, 2020.

ZHOU, P.; YANG, X.; WANG, X.; HU, B.; ZHANG, L. et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. **Nature**, 579: 270-273, 2020.

ZHU, N.; ZHANG, D.; WANG, W.; LI, X.; YANG, B.; et al. Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. **N. Engl J. Med.** 382;8, 2020.