

# Ensaio clínico para reposicionamento de medicamentos para COVID-19 na busca de terapias para salvar vidas; alvos de pesquisa, e questões metodológicas e éticas

## Drug repurposing clinical trials in the search for life-saving COVID-19 therapies; research targets and methodological and ethical issues

Francisco José Roma Paumgarten<sup>1,\*</sup> 

Isabella Fernandes Delgado<sup>1,\*\*</sup> 

Luciana da Rocha Pitta<sup>II</sup> 

Ana Cecília Amado Xavier de Oliveira<sup>I</sup> 

### RESUMO

**Introdução:** Até agora, não há vacinas ou medicamentos eficazes para tratar COVID-19, uma infecção viral respiratória emergente mais letal do que a gripe. **Objetivo:** Desenhar um quadro das pesquisas planejadas e em curso sobre medicamentos potencialmente úteis para tratar infecções por SARS-CoV-2. **Método:** Um levantamento foi realizado (20 de abril de 2020) em um registro internacional de estudos clínicos (<https://ClinicalTrials.gov>, US NIH). Após excluir estudos observacionais e outras intervenções fora do escopo deste estudo, 294 protocolos (de 516 identificados na busca) foram selecionados para análise. **Resultados:** De 294 ensaios incluídos, 249 eram Ensaios Controlados Randomizados (ECR), dos quais 118 eram estudos duplo-, triplo- ou quadruplo-cego. As intervenções (medicamentos testados) foram comparadas com o “tratamento padrão” (TP) ou com placebo mais TP, ou ainda com comparadores supostamente ativos. ECR abordaram o tratamento primário da doença (inibidores da replicação viral) ou a resolução da super-inflamação na pneumonia e Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA), e do tromboembolismo associados ao SARS-CoV-2. Os ensaios localizados no registro envolviam fármacos antivirais com múltiplos modos de ação e medicamentos anti-parasitários que inibem a replicação viral em cultura de células. Em relação às terapias imunomodulatória, antiinflamatória e antitrombótica adjuvantes, inúmeros medicamentos com alvos farmacológicos distintos também estão sendo investigados em ensaios envolvendo pacientes graves com COVID-19. **Conclusões:** Embora muitos ensaios clínicos de medicamentos para COVID-19 tenham sido planejados e estejam em andamento, apenas uma minoria deles são estudos suficientemente grandes, randomizados, controlados com placebo e com mascaramento, e ocultação da alocação. Em virtude das limitações metodológicas apontadas, provavelmente apenas uns poucos ensaios clínicos fornecerão evidências robustas da eficácia e segurança de medicamentos potencialmente redirecionáveis para COVID-19.

**PALAVRAS-CHAVE:** COVID-19; Estudos Clínicos; Drogas Antivirais; Pneumonia; Síndrome Respiratória Aguda Grave

### ABSTRACT

**Introduction:** So far, there is no vaccine, nor are there effective drugs to treat COVID-19, an emerging viral respiratory infection deadlier than influenza. **Objective:** To take a snapshot picture of planned and ongoing clinical research addressing drugs potentially useful for treating SAR-CoV-2 infections. **Method:** A search was conducted (20 April 2020) in an international registry of clinical studies (<https://ClinicalTrials.gov>, US NIH). After excluding observational studies and other interventions that fell outside the scope of this study, 294 research protocols (out of 516 retrieved protocols) were selected for analysis. **Results:** Of 294 included trials, 249 were Randomized Controlled Trials (RCT), 118 of which were double-, triple- or quadruple-blinded studies. The interventions (drug therapies)

<sup>I</sup> National School of Public Health, Oswaldo Cruz Foundation (Fiocruz), Rio de Janeiro, RJ, Brazil

<sup>II</sup> Post-Graduation Program in Health Surveillance, National Institute of Quality Control in Health, Oswaldo Cruz Foundation (Fiocruz), Rio de Janeiro, RJ, Brazil

\* E-mail: paum@ensp.fiocruz.br

\*\* E-mail: isabella.delgado@fiocruz.br

Recebido: 11 maio 2020

Aprovado: 19 maio 2020



were compared with “standard-of-care” (SOC) or with the placebo plus SOC, or yet with presumed “active” comparators. RCT focused on the primary treatment of the disease (inhibitors of viral replication) or on the therapy for resolution of hyperinflammation in pneumonia/Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) and thromboembolism associated with SARS-CoV-2. The trials found in the database involve existing antiviral compounds and drugs with multiple modes of antiviral action. Antiparasitic drugs, which inhibited viral replication in cell-culture assays, are being tested as well. Regarding the adjunctive immunomodulatory, anti-inflammatory and antithrombotic therapies, a number of drugs with distinct pharmacological targets are under investigation in trials enrolling patients with severe COVID-19. **Conclusions:** Although many clinical studies of drugs for COVID-19 are planned or in progress, only a minority of them are sufficiently large, randomized and placebo-controlled trials with masking and concealment of allocation. Owing to methodological limitations, only a few clinical trials found in the registry are likely to yield robust evidence of effectiveness and safety of drugs repurposable for COVID-19.

**KEYWORDS:** COVID-19; Clinical Trials; Antiviral Drugs; Pneumonia; Acute Respiratory Distress Syndrome

## INTRODUÇÃO

Não se pode dizer que a pandemia de COVID-19 tenha sido imprevisível. Ao longo da história, a humanidade enfrentou diversas pandemias devastadoras, como a peste bubônica na Idade Média (“peste negra”), a gripe espanhola (primeira pandemia de H1N1) e a AIDS (HIV) no século XX, e a gripe suína (segunda pandemia de H1N1) na década passada. Apesar de uma infecção viral letal semelhante (SARS-CoV-1) ter disparado um alerta em 2002-4, nenhuma vacina foi criada e tampouco foram desenvolvidos medicamentos contra os coronavírus<sup>1</sup>.

Se não houver disponibilidade de vacinas, as estratégias para conter a disseminação de doenças contagiosas dependem de quarentena, uma prática de saúde tradicional que remonta a 1377<sup>2</sup>, ações preventivas e medicamentos específicos para a doença.

Quando a gripe suína (H1N1) surgiu, em 2009, havia medicamentos antivirais inibidores da neuraminidase (oseltamivir, zanamivir) para tratamento e profilaxia de infecções por influenza<sup>3</sup>. O bloqueio da neuraminidase impede a liberação de vírions da superfície das células infectadas, interrompendo assim sua replicação<sup>3</sup>. Embora as expectativas sobre o oseltamivir para profilaxia e tratamento da gripe suína não tenham sido amplamente atendidas<sup>4,5,6,7</sup>, foi desenvolvida uma vacina e o H1N1 acabou sendo controlado.

Contrastando com o fraco desempenho dos medicamentos antivirais na pandemia de H1N1, o uso extensivo de terapias antirretrovirais (TARV) eficazes foi um notável triunfo da saúde pública. As TARV combinam três ou mais fármacos (novas entidades moleculares, NME) que atuam em alvos moleculares distintos e, com isso, suprimem ao máximo a replicação do HIV. A combinação de medicamentos antirretrovirais não apenas interrompeu a progressão da doença em pacientes infectados pelo HIV como também impediu o avanço da transmissão do vírus<sup>8</sup>. Levou décadas, no entanto, para se desenvolver esse conjunto de antirretrovirais com modos de ação complementares e sinérgicos, incluindo a inibição da transcriptase reversa do vírus, protease, integrase e entrada/fusão de células. Contudo, não temos todo esse tempo no cenário atual de progressão da pandemia de COVID-19.

O desenvolvimento de medicamentos NME, da bancada ao leito, é uma empreitada longa e dispendiosa, cujo sucesso nunca é

garantido. Sabemos com certeza que esses medicamentos ainda não estão disponíveis para enfrentar a COVID-19, uma infecção viral de rápida disseminação que, em alguns dias, pode progredir de sintomas relativamente leves a uma Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA) com risco de vida.

Para lidar com uma doença contagiosa tão desafiadora, o reaproveitamento ou reposicionamento de medicamentos (RM) parece ser a abordagem mais viável para encontrar terapias eficazes em tempo hábil. O RM implica na identificação de novos usos médicos para fármacos já existentes (em uso, suspensos, arquivados ou experimentais). Esse processo requer a realização de ensaios clínicos de eficácia e segurança de medicamentos para indicações terapêuticas novas e ainda não aprovadas<sup>9</sup>.

A vantagem do RM sobre o desenvolvimento de medicamentos NME é a redução do tempo de desenvolvimento, dos custos e da incerteza. Como dados sobre processo de fabricação, controle de qualidade e métodos analíticos, bem como segurança não clínica, farmacocinética, formulação farmacêutica e primeira utilização em humanos estão disponíveis para medicamentos já existentes, essas demoradas fases do desenvolvimento de um medicamento podem ser contornadas<sup>9</sup>.

Na busca por terapias contra a COVID-19 que possam salvar vidas, o tempo é certamente o ativo mais valioso. Pesquisadores e gerentes comprometidos com o desenvolvimento de medicamentos para a COVID-19 veem o tempo passar rapidamente enquanto o número de mortes pela pandemia aumenta de forma consistente. Não é de surpreender que a pandemia tenha quebrado o vidro de emergência de todas as opções possíveis e que muitos medicamentos estejam na corrida para uso compassivo e investigação clínica, mesmo quando não há evidências preliminares suficientes de segurança e eficácia para a COVID-19.

Este estudo foi realizado para identificar e analisar ensaios clínicos de medicamentos (em 20 de abril de 2020) que abordam o tratamento de COVID-19 e a Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA) relacionada à infecção. Prestou-se atenção especial a quais medicamentos estão sendo considerados para reaproveitamento e seus alvos farmacológicos, bem como os pontos fortes e fracos dos estudos de RM em andamento.



Além disso, este relatório aborda as perspectivas e os perigos dessa corrida desesperada para encontrar um medicamento útil para reduzir a morbidade e o número de mortes por COVID-19 (e SDRA).

## MÉTODO

Uma pesquisa foi feita em 20 de abril de 2020 em um banco de dados de ensaios clínicos (<https://clinicaltrials.gov>) para identificar quais tratamentos medicamentosos (RM, reaproveitamento ou reposicionamento de medicamentos) para COVID-19 estão sob investigação. O registro de ensaios clínicos acima é gerenciado pela United States National Library of Medicine do US National Institutes of Health. É o maior arquivo internacional de ensaios clínicos e possui registros de mais de duzentos países. Os termos de pesquisa usados para identificar estudos de terapias farmacológicas para COVID-19 foram os seguintes: Status (“Todos”); Condição ou Doença (“Covid”); Outros termos (“Tratamento”); Países (sem seleção). Em inglês: *Status* (“All”); *Condition or Disease* (“Covid”); *Other terms* (“Treatment”); *Countries* (no selection). Todos os ensaios encontrados que investigaram opções terapêuticas diferentes de medicamentos (por exemplo, O<sub>2</sub> hiperbárico, células-tronco mesenquimais, plasma de pacientes convalescentes e outros) foram excluídos, assim como os ensaios não-intervencionistas (ou seja, desenhos observacionais, de coorte ou de controle de casos). As informações potencialmente relevantes extraídas de todos os estudos (registros) encontrados no banco de dados pesquisado foram: Número de identificação do registro, status (recrutando, ainda não recrutando, ativo, completo, encerrado, suspenso), tratamento medicamentoso, indicação

clínica, características do desenho do estudo (braços, randomização, mascaramento, tipo de comparador, isto é, placebo ou comparador ativo, número de pacientes inscritos), data estimada de conclusão e, se disponível, resultados do estudo. Os dados extraídos foram consolidados em planilhas para posterior análise e síntese qualitativa.

Todos os autores examinaram os registros encontrados em busca de ensaios relevantes para o estudo e todos participaram da extração de dados. Cada pesquisador extraiu os dados de forma independente e todos realizaram a verificação cruzada desses dados.

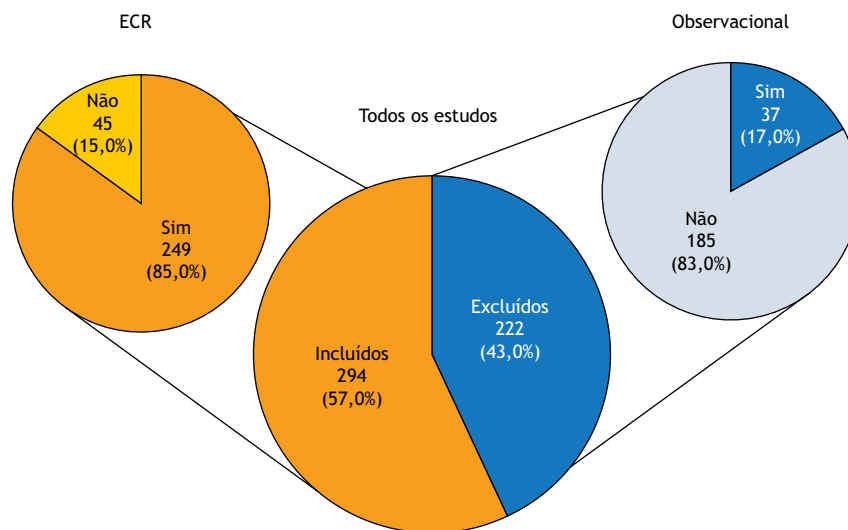
## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Como já era esperado, o surgimento da COVID-19, uma infecção respiratória que se espalha rapidamente e é muito mais letal que a gripe, desencadeou uma corrida mundial na busca por terapias farmacológicas eficazes. Esta pesquisa (de 20 de abril de 2020) identificou 516 estudos que tratam de intervenções terapêuticas para a COVID-19 (Tabela 1). Aproximadamente 57% desses estudos eram ensaios com medicamentos com potencial para reposicionamento, enquanto os demais eram de O<sub>2</sub> hiperbárico, células-tronco mesenquimais, plasma de pacientes convalescentes, *Mycobacterium* inativada pelo calor, dispositivos médicos e desenhos observacionais (coortes prospectivas ou controle de casos) (n = 37, 17,0% dos estudos excluídos). Foi extraordinário encontrar um número tão expressivo de estudos observacionais no banco de dados ClinicalTrials.gov, já que esse banco de dados supostamente deveria conter apenas ensaios, ou seja, estudos clínicos de intervenção (Figura).

Tabela 1. Resultados da busca de pesquisas clínicas planejadas e em andamento sobre medicamentos potencialmente reposicionáveis para a COVID-19.

Todas as descobertas da busca N = 516	Estudos incluídos N = 294 (57,0%)		Estudos excluídos N = 222 (43,0%)			
	Randomizado 259 (85,0%)	Não randomizado 45 (15,0%)	Observacional 37 (17,0%)	Intervencionista 185 (83,0%)		
<b>Tamanho da amostra dos ensaios incluídos na análise</b>						
≤ 25		15		5,1%		
30 ≤ N ≤ 100		82		27,9%		
102 ≤ N ≤ 200		52		17,7%		
202 ≤ N ≤ 300		30		10,2%		
304 ≤ N ≤ 400		30		10,2%		
405 ≤ N ≤ 500		17		5,8%		
510 ≤ N ≤ 600		13		4,4%		
630 ≤ N ≤ 900		12		4,1%		
804 ≤ N ≤ 1.300		14		4,8%		
1.450 ≤ N ≤ 2.414		10		3,4%		
2.486 ≤ N ≤ 4.140		13		4,4%		
≥ 6.000		6		2,0%		
Total		294		100,0%		
<b>Número de braços e tipo de mascaramento em ensaios controlados randomizados (ECR)</b>						
Braços	Ensaio	Mascaramento				
		Nenhum	Único	Duplo	Tripla	Quádruplo
2	197	83	18	28	15	53
3	31	15	5	5	2	4
4	19	11	1	3	1	3
≥ 5	12	7	1	1	1	2
Total	259	116	25	37	19	62

Fonte: <https://ClinicalTrials.gov> no NIH dos EUA em 20 de abril de 2020.



Fonte: <https://ClinicalTrials.gov> no NIH dos EUA em 20 de abril de 2020.

**Figura.** Estudos clínicos e ensaios clínicos randomizados (ECR) sobre medicamentos potencialmente reposicionáveis para COVID-19 identificados em um registro internacional de ensaios clínicos.

A maioria dos medicamentos sob investigação clínica para COVID-19 são agentes antivirais desenvolvidos e usados para tratar outros vírus. Dois compostos antimaláricos antigos e estruturalmente relacionados (cloroquina e hidroxicloroquina), com leves propriedades imunossupressoras e suposta atividade antiviral, e diversos medicamentos pertencentes a outras classes terapêuticas também estão sendo testados (Tabelas 2 e 3).

Os resultados da pesquisa revelaram que as intervenções farmacológicas contra a COVID-19 geralmente buscam um de dois objetivos terapêuticos distintos: 1) acelerar a resolução e/ou prevenir o agravamento de infecções oligossintomáticas ou leves de COVID-19 (ou seja, profilaxia proativa) ou 2) aliviar os sintomas e reduzir a mortalidade em infecções graves e SDRA.

Os medicamentos que inibem efetivamente a replicação do SARS-CoV-2 em humanos provavelmente serão benéficos para pacientes com sintomas leves e para aqueles com manifestações graves de COVID-19. Com base na fisiopatologia da pneumonia por COVID-19 e SDRA<sup>10</sup>, é plausível pensar que outros medicamentos, além de compostos antivirais típicos - como agentes imunossupressores e anti-inflamatórios - também poderão ser úteis para aliviar os sintomas respiratórios e reduzir o índice de letalidade da doença. A imunossupressão, por outro lado, provavelmente facilitará a proliferação viral, agravando assim infecções leves, oligossintomáticas e assintomáticas. Os médicos devem estar cientes de que os riscos de eventos adversos (EA) que podem ser toleráveis para pacientes críticos não são necessariamente aceitáveis para aqueles que exibem apenas sintomas leves de COVID-19.

Um relatório recente da Organização Mundial da Saúde (OMS) estimou que aproximadamente 80,1% dos pacientes com infecção por COVID-19 confirmada laboratorialmente apresentavam apenas sintomas leves a moderados, com resolução espontânea da doença, enquanto 13,8% desenvolveram SDRA e 6,1% apresentaram infecções que evoluíram para uma condição clínica crítica

(insuficiência respiratória, choque séptico e disfunção de múltiplos órgãos)<sup>11</sup>.

Obviamente, pacientes que apresentam apenas sintomas leves de COVID-19 não devem tomar medicamentos capazes de causar EAs moderados a graves. Nas infecções leves por COVID-19, dependendo do perfil de toxicidade do medicamento, o EA pode ser pior que a doença. A situação é diferente quando os medicamentos são prescritos para tratar manifestações de COVID-19 graves e com risco de vida. Em pacientes gravemente enfermos, pode-se presumir que os benefícios clínicos esperados (mas ainda não demonstrados) de um medicamento reposicionável provavelmente superam os riscos de EAs. Até o momento, não existe tratamento aprovado para a COVID-19 nem dados suficientes para recomendar a favor ou contra o uso de medicamentos fora dos ensaios clínicos<sup>12</sup>. Em outras palavras, não existem efeitos benéficos comprovados para apoiar intervenções farmacológicas específicas em casos de COVID-19. Assim, o uso compassivo (ou expandido) de medicamentos reposicionáveis para COVID-19 deve ser cauteloso e baseado em evidências científicas robustas. Por exemplo, medicamentos com margem de segurança (MOS) estreita devem ser evitados em casos clínicos oligossintomáticos ou leves.

### Agentes antivirais

Os ensaios clínicos sobre o reposicionamento de medicamentos para COVID-19 abordam diversos medicamentos antivirais já existentes e experimentais (novos), com mecanismos de ação distintos, como inibição da protease viral - Lopinavir+Ritonavir (LOP+RIT), Darunavir, DRV, ASC09<sup>13,14</sup>; RNA replicase - Favipiravir (FAV), Remdesivir (RDV)<sup>15,16,17</sup>; neuraminidase (OSV)<sup>3</sup>; Síntese de RNA e capeamento de mRNA (Ribavirina, RBV)<sup>18</sup>; e fusão de membrana, um passo fundamental para a entrada de vírus envelopados nas células (Umifenovir, UMV)<sup>19,20</sup> (Tabela 2). Os inibidores de protease potencializados fazem parte das TARV atuais para

Tabela 2. Medicamentos antivirais, antibióticos e antiparasitários sob investigação clínica (ECR) para o tratamento da COVID-19. Informações obtidas no banco de dados *ClinicalTrials.gov* (National Library of Medicine do NIH dos EUA) em 20 de abril de 2020.

Medicamento	Modo de ação	Alvo clínico em ensaios com COVID-19	Mascaramento/caráter cego do ECR <sup>#</sup>
<b>Agentes antivirais</b>			
Favipiravir (FAV)	Inibidor da RNA polimerase dependente de RNA viral (ou RNA replicase). O FAV foi originalmente desenvolvido para tratar infecções por influenza <sup>17</sup> .	Intervenções direcionadas a (qualquer) manifestação clínica não especificada, infecções leves a moderadas ou moderadas a graves.	Aberto (n = 40, n = 100, n = 120, n = 150, n = 210, n = 320); S (n = 120); D (n = 100)
FAV + (LOP+RIT)		COVID-19	Aberto (n = 320)
Remdesivir (RDV)	Inibidor da replicase viral. Desenvolvimento focado no tratamento de infecções pelo vírus Ebola. Testes laboratoriais adicionais mostraram atividade promissora contra SARS e MERS <sup>16</sup> .	Intervenções visando infecções leves, moderadas ou graves por COVID-19.	Aberto (n = 700, n = 1.600, n = 3.100, n = 6.000); D (n = 800); Q (n = 237, n = 308)
Umifenovir (UMV)	Atividade antiviral de amplo espectro. O UMV (ou Arbidol) bloqueia a fusão da membrana, um passo essencial quando vírus envelopados entram nas células. Usado para tratar influenza na Rússia e na China <sup>20</sup> .	Intervenções focadas na COVID-19 com manifestações clínicas de pneumonia (confirmadas por tomografia computadorizada). Profilaxia/prevenção de progressão de infecções leves a graves.	Aberto (n = 18, n = 380, n = 520); T (n = 40)
Darunavir (DRV)	Inibidor da protease viral. O DRV é geralmente combinado com outros medicamentos nas terapias antirretrovirais contra o HIV (TARV) <sup>13</sup> .	Intervenções para tratar pacientes com COVID-19 com pneumonia.	Aberto (n = 30)
Lopinavir+Ritonavir (LOP+RIT)	Embora os dois medicamentos sejam inibidores da protease viral, o RIT é um potente inibidor de CYP3A4, é combinado ao lopinavir e outros inibidores da protease como potenciador farmacocinético. Essa combinação faz parte das terapias antirretrovirais (HIV) (TARV) <sup>8</sup> .	Intervenções para tratar pacientes hospitalizados com COVID-19 com sintomas leves e moderados a graves e/ou pneumonia.	Aberto (n = 60, n = 80, n = 127, n = 150, n = 150, n = 160, n = 165, n = 440, n = 500, n = 520, n = 3.100); S (n = 400); T (n = 40, n = 40, n = 1.200); Q (n = 4.000)
Osetamivir (OST)	O OST inibe as neuraminidases virais que clivam o ácido siálico nas glicoproteínas celulares. Como as glicoproteínas ajudam os novos vírus a sair das células, a inibição da neuraminidase impede a liberação de novas partículas virais. Algumas cepas de influenza tornaram-se resistentes a ele <sup>4</sup> .	Intervenções para tratar pacientes com COVID-19 com pneumonia.	Aberto (n = 320); S (n = 60, n = 400); D (n = 500)
ASC09	Novo composto inibidor da protease do HIV (desenvolvido pela Asclepis pharma) sob teste clínico em pacientes com HIV. O medicamento experimental ASC09F é uma combinação de ASC09 e ritonavir <sup>14</sup> .	Testado em pacientes com COVID-19 com sintomas respiratórios leves a moderados. Pacientes com sintomas respiratórios graves foram excluídos.	Aberto (n = 160); S (n = 60)
Ribavirina (RBV)	Análogo à guanósina e inibidor de nucleosídeo que interrompe a síntese de RNA viral e o capeamento de mRNA, inibindo assim a replicação viral. A RBV é usada para tratar infecções por vírus sincicial respiratório (VSR), hepatite C e alguns vírus da febre hemorrágica. A atividade contra filovírus (Ebola, Marburg) e flavivírus (dengue, febre amarela) mostrou-se ruim <sup>18</sup> .	Pacientes internados com COVID-19 (infecções moderadas a graves). COVID-19 e SDRA.	Aberto (n = 127); D controlado por placebo (n = 340)
<b>Antibióticos</b>			
Carrimicina (CRM)	Antibiótico macrolídeo eficaz contra bactérias gram-negativas. A CRM foi eficaz in vitro contra <i>Mycobacterium tuberculosis</i> . É predominantemente usada para tratar infecções do trato respiratório superior causadas por bactérias.	Intervenções para tratar pacientes com qualquer estratificação clínica de COVID-19, incluindo casos leves e graves com SDRA.	Aberto (n = 520)
Azitromicina (AZM)	A AZM se liga à subunidade 50S do ribossomo bacteriano, inibindo assim a tradução do mRNA em proteínas e, portanto, a síntese de proteínas. É amplamente utilizada para tratar diversas infecções bacterianas e DPOC (doença pulmonar obstrutiva crônica).	Intervenção para tratar pacientes internados com COVID-19 e com sintomas moderados a graves, incluindo SDRA.	Aberto (n = 160, n = 276, n = 405, n = 440, n = 500, n = 500, n = 600, n = 630); S (n = 75); D (n = 150, n = 900); T (n = 240); Q (n = 456, n = 2.271)
<b>Antiparasitários</b>			
Cloroquina (CQ)	A CQ e sua derivada HCQ são antimaláricos do tipo 4-aminoquinolinas. Ambos inibem a formação de hemozoína no vacúolo digestivo de protozoários, levando a níveis aumentados de heme livre e morte de parasitas. A CQ e a HCQ também apresentam ação imunossupressora leve e são usadas clinicamente no tratamento de doenças reumáticas e autoimunes.	Pacientes de COVID-19 com qualquer apresentação clínica (não especificada) da doença. Prevenção: profissionais da saúde HIV+COVID-19; COVID-19 com comorbidades COVID-19 leve COVID-19 moderada a grave	Aberto (n = 40, n = 210, n = 250, n = 400, n = 500); S (particip.) (n = 120); D (n = 55000) S; Q (n = 210, n = 440); CQ ou HCQ para HIV+COVID-19, Aberto (n = 560); CQ ou HCQ Aberto (n = 950)
Hidroxicloroquina (HCQ)	Ambas as 4-aminoquinolinas inibiram a replicação de diversos vírus envelopados (incluindo coronavírus) em ensaios de cultura de células <sup>24,34,35,36</sup> .	Intervenções para tratar COVID-19 leve, moderada e grave, incluindo pneumonia e SDRA. A HCQ também foi testada para profilaxia proativa e prevenção da progressão de sintomas clínicos leves a graves. Pacientes ambulatoriais com COVID-19; Prevenção: profissionais da saúde expostos; pessoas expostas. Pacientes de Covid-19 de um grupo com risco de complicações	Aberto (n = 30, n = 80, n = 150, n = 202, n = 300, n = 350, n = 400, n = 500, n = 700, n = 1.116, n = 1.200, n = 1.500, n = 1.550); S (n = 75, n = 530, n = 1.250, n = 2.486); D (n = 86, n = 400, n = 800, n = 850, n = 900, n = 1.300, n = 2.000); T (n = 100, n = 400, n = 440, n = 1.200, n = 1.660, n = 3.000, n = 15.000); Q (n = 58, n = 210 n = 334, n = 350, n = 400, n = 400, n = 440, n = 456, n = 500, n = 1.600, n = 2.700, n = 3.000, n = 3.500, n = 4.000).

Continua



continuação

Nitazoxanida (NTZ)	Composto tiazolídico com atividades antelmínticas e antiprotozoárias de amplo espectro. A NTZ é usada para tratar infecções por helmintos e protozoários. Estudos <i>in vitro</i> indicaram que a NTZ inibe a replicação de uma variedade de vírus. Ela bloqueia a maturação da hemaglutinina do vírus da influenza na fase pós-tradução. Ensaios clínicos sobre reposicionamento sugerem que a NTZ é útil no tratamento de infecções por influenza <sup>41</sup> .	Intervenções direcionadas à COVID-19 (sintomas e gravidade da doença não especificados). COVID-19 sem complicações.	S (partic.) (N = 120) T (n = 600); Q (n = 50); NTZ vs HCQ: S (partic.) (N = 86)
Ivermectina (IVM)	Medicamento antiparasitário de amplo espectro usado em medicina veterinária e humana (oncercose e outros vermes). Nos ensaios <i>in vitro</i> , a IVM inibiu a interação entre a integrase do vírus HIV e a importação nuclear de importina e integrase. Em testes de laboratório, a ivermectina inibiu a replicação de vários vírus, incluindo SARS-CoV-2 <sup>42</sup> .	Intervenções direcionadas à COVID-19 (sintomas e gravidade da infecção não especificados). COVID-19	Aberto (n = 60); S (particip.) (n = 120); D (n = 50)
Niclosamida (NCL)	A NCL é amplamente utilizada contra infestações por tênias (Cestoda). Nas tênias, a NCL inibe a captação de glicose, a fosforilação oxidativa e o metabolismo anaeróbico. Testes <i>in vitro</i> sugerem que a NCL inibe a replicação de vários vírus, incluindo os coronavírus <sup>43,44</sup> .	Intervenções direcionadas ao tratamento da COVID-19 (sintomas e gravidade da doença não especificados).	S (partic.) (N = 120) Diltiazem+NCL: S (invest.) (n = 480)
Levamisol (LVM)	O LVM é um medicamento antelmíntico. Demonstrou possuir propriedades imunostimuladoras. O uso do LVM como imunostimulante tem sido desencorajado por eventos adversos graves, como neutropenia e agranulocitose <sup>45,46</sup> .	Intervenções com foco em pacientes com COVID-19 leve. Profissionais da saúde expostos (prevenção).	LVM: Aberto (n = 100)§; LVM vs HCQ/RIT+LOP: D (n = 30)

Fonte: <https://ClinicalTrials.gov> no NIH dos EUA em 20 de abril de 2020.

Diltiazem: Bloqueador de canal de Ca<sup>2+</sup> usado para tratar hipertensão arterial, angina e certas arritmias cardíacas; §: intervenção preventiva (profissionais da saúde expostos); ECR: estudo randomizado controlado; SARS: Síndrome Respiratória Aguda Grave; MERS: Síndrome Respiratória do Oriente Médio; TARV: terapias antirretrovirais; HIV: Vírus da imunodeficiência humana; SDRA: Síndrome do desconforto respiratório agudo; FAV: Favipiravir; LOP: Lopinavir; RIT: Ritonavir; RDV: Remdesivir; UMV: Umifenovir; DRV: Darunavir; OST: Oseltamivir; RBV: Ribavirina; CRM: Carrimicina; AZM: Azitromicina; CQ: Cloroquina; HCQ: Hidroxicloroquina; NTZ: Nitazoxanida; IVM: Ivermectina; NCL: Niclosamida; LVM: Levamisol.

§ Número de participantes do estudo entre colchetes (n =); aberto: sem mascaramento; cego (participante ou avaliador de resultados); D: cego duplo (participante e investigador e avaliador e avaliador); T: cego triplo (participante, profissional da saúde e investigador); Q: cego quádruplo (participante, profissional da saúde, investigador e avaliador de resultados). # Estes exemplos de estudos de ECR são ilustrativos, mas não necessariamente exaustivos. Às vezes, a intervenção farmacológica testada é uma terapia combinada (2 ou mais drogas) e não uma monoterapia.

infecções por HIV. Os inibidores da síntese de RNA análogos da guanosina (RBV) são utilizados no tratamento do vírus sincicial respiratório (VSR) e do vírus da hepatite C (HCV), além de algumas outras infecções<sup>18,21</sup>. Os demais agentes antivirais sob investigação para COVID-19 (UMV e OSV) são predominantemente usados para tratar infecções por influenza. É importante lembrar que o OSV e a RBV foram utilizados experimentalmente no surto de SARS em 2003. Poutanen et al.<sup>22</sup> relataram que cinco dos sete pacientes canadenses com SARS tratados com RBV melhoraram com a terapia. No entanto, como os pacientes tratados com RBV também receberam uma série de outros medicamentos, não está claro se a RBV realmente afetou o desfecho clínico<sup>22</sup>.

Entre os antivirais testados, os pesquisadores acreditam que provavelmente o RDV será o mais eficaz contra a COVID-19. Assim, há uma grande expectativa em relação aos resultados dos ensaios clínicos em andamento. Nos ensaios *in vitro*, o RDV inibiu fortemente a replicação dos vírus SARS-CoV-1 e MERS-CoV em várias linhagens celulares<sup>23,24</sup>. Além disso, dados de uma coorte de pacientes internados por COVID-19 grave que receberam RDV em uso compassivo indicaram que 36 (68%) pacientes tratados com o medicamento apresentaram melhora clínica clara<sup>25</sup>. Os primeiros resultados (29 de abril de 2020) de um grande ensaio randomizado controlado por placebo (ECR) em andamento (> 1.000 participantes), patrocinado pelo NIH dos EUA, sugeriram que o RDV reduziu em quatro dias o tempo de recuperação de pacientes internados com COVID-19, ou seja, 31% (cerca de 11 dias para pacientes tratados com RDV contra 15 dias no grupo placebo)<sup>26</sup>. Também foi

observada uma redução não significativa na taxa de mortalidade (8% nos pacientes tratados com RDV contra 11% no grupo placebo). Embora esses números preliminares sugiram um benefício clínico relativamente modesto, eles foram comemorados com entusiasmo como a primeira indicação clínica confiável da eficácia de um medicamento para COVID-19 e uma “prova de conceito”<sup>26</sup> em relação a este modo de ação antiviral para SARS-CoV-2.

### Antibióticos

É difícil entender o raciocínio por trás de ensaios clínicos sobre os possíveis benefícios de antibióticos macrolídeos, como a carrimicina (CRM) e a azitromicina (AZM), na pneumonia por COVID-19. Sabe-se que os antibióticos são ineficazes contra vírus e seu uso no tratamento ou prevenção de infecções virais agudas do trato respiratório (inferior e/ou superior) não é apenas desnecessário, mas também inapropriado<sup>27,28,29</sup>. As diretrizes mais recentes do National Institute for Health and Care Excellence (NICE) do Reino Unido recomendam “não receitar antibiótico para tratamento ou prevenção de pneumonia se a COVID-19 for a provável causa e os sintomas forem leves”<sup>30</sup>. Teoricamente, o uso de antibióticos em pacientes com diagnóstico de pneumonia por COVID-19 pode ter uma de três explicações: incerteza dos médicos sobre a etiologia viral da pneumonia, para evitar uma infecção bacteriana secundária se agentes imunossupressores forem usados como terapias adjuvantes, ou dificuldade em descartar a coexistência de infecções virais e bacterianas, o que piora consideravelmente o prognóstico de pacientes gravemente enfermos<sup>31,32,33</sup>.



Tabela 3. Imunomoduladores, anti-inflamatórios e diversos medicamentos em avaliação (ECR) para o tratamento da COVID-19 e da Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA). De ClinicalTrials.gov (US NIH), acessado em 20 de abril de 2020.

Medicamento	Modo de ação	Alvo clínico em ensaios com COVID-19	Status de mascaramento do ECR <sup>3</sup>
Imunomoduladores e agentes anti-inflamatórios			
Siltuximab	Anticorpo monoclonal quimérico anti-IL-6.	Insuficiência Respiratória Aguda em COVID-19, síndrome de liberação de citocinas Internado com Pneumonia - UTI	Aberto (n = 200, n = 342)
Tocilizumab	Anticorpo monoclonal humanizado antirreceptor de IL-6.	Insuficiência Respiratória Aguda em COVID-19, síndrome de liberação de citocinas.	Aberto (n = 24, n = 150, n = 228, n = 273, n = 276, n = 310, n = 342, n = 398); D (n = 330)
Leronlimab (PRO 140)	Anticorpo contra o receptor quimiocina CCR5 em linfócitos T. Usado para tratar infecções por HIV <sup>52</sup> .	Pacientes graves ou críticos com COVID-19	Q (n = 75, n = 390)
Piclidenosona	Agonista anti-inflamatório do receptor de adenosina A3 (A3AR) <sup>58</sup> .	COVID-19 confirmada, internado em hospital	Aberto (n = 40)
Timosina B4	Hormônio do timo. Estimula a produção de células T - a Timosina Beta 4 possivelmente diminui a mortalidade em sepse através da regulação da actina e de outras propriedades anti-inflamatórias <sup>62</sup> .	Pneumonia grave por COVID-19 associada a linfocitopenia	S (partic.) (N = 120)
Anticorpo PD-1	O PD-1 é expresso em células T ativadas e acredita-se que o bloqueio relacionado ao PD-1 diminua a mortalidade em sepse <sup>63,64</sup> .		
Naproxeno	Medicamento anti-inflamatório não esteroide (AINE), inibidores não seletivos de Cox1 e Cox2.	Pacientes com COVID-19 em estado crítico	Aberto (n = 584)
Ibuprofeno		Pacientes graves com COVID-19 e SDRA	D (n = 230)
Metilprednisolona	Agonista do receptor glicocorticoide (RG) com ação imunossupressora e anti-inflamatória.	COVID-19 internado em hospital	Aberto (n = 80, n = 200, n = 310); S (n = 84, n = 100, n = 500); Q (n = 420)
Sirolímus	Rapamicina. Macrolídeo, inibidor da transcrição e síntese de citocinas.	Pacientes de COVID-19 com pneumonia internados no hospital	D (n = 30)
Talidomida	Modo de ação pouco claro, redução de TNF $\alpha$ e ações imunomoduladoras anti-inflamatórias <sup>54,55</sup> .	COVID-19 moderada	Q (n = 40, n = 100)
IFN-B1a ou IFN-B1b	O INF-B regula a expressão de genes através da JAK/STAT clássica e outras vias. Atividades antivirais, antiproliferativas e imunomoduladoras em vários tipos de células <sup>65</sup> .	COVID-19 com SpO <sub>2</sub> $\leq$ 88% Frequência respiratória $\geq$ 24 COVID-19 com SPO <sub>2</sub> $\leq$ 93% OU frequência respiratória $\geq$ 24 COVID-19 com SDRA	Aberto (n = 60, n = 80, n = 125, n = 3.100); T (n = 40, n = 40)
INF- $\lambda$ peguado	Comparado ao IFN-B, o IFN- $\lambda$ tem um padrão de resposta celular restrito e causa menos efeitos adversos <sup>66</sup> .	COVID-19	Aberto (n = 20) S (partic.) (N = 164)
Colchicina	Rompimento de tubulina, inibição da quimiotaxia de neutrófilos, adesão e mobilização, inibição de inflamações e processamento e liberação de IL-1B <sup>66</sup> .	COVID-19	Aberto (n = 102, n = 180, n = 310, n = 2.500); S (n = 600)
Tetrandrina	Bloqueador de canais de Ca <sup>2+</sup> , anti-inflamatório <sup>59</sup> .	Pneumonia leve e grave por COVID-19	Aberto (n = 60)
Budesonida	A budesonida é um agonista dos receptores glicocorticoides utilizados na DPOC e na asma.	COVID-19	S (partic.) (N = 120) D (n = 30)
Dexametasona	Agonista do receptor glicocorticoide (RG) com ação imunossupressora e anti-inflamatória.	COVID-19 com SDRA	Aberto (n = 200, n = 290) S (n = 122); Q (n = 550)
Fingolimod	O fingolimod é um modulador do receptor de esfingosina-1-fosfato que sequestra linfócitos nos gânglios linfáticos. Usado para tratar a esclerose múltipla <sup>60</sup> .	Pneumonia grave por COVID-19	Aberto (n = 30)*
CD24Fc	Proteína de fusão anticorpo-citocina. Reprime a inflamação causada por danos nos tecidos, preservando a resposta imune inata aos patógenos.	Pacientes graves com COVID-19 internados	Q (n = 230)
Ruxolitinibe	Inibidor de Janus quinase (JAK) seletivo para JAK1 e JAK2, bloqueando assim a sinalização de citocinas <sup>53</sup> .	Pacientes de COVID-19 com sintomas respiratórios e/ou hipóxia (SpO <sub>2</sub> <93%)	Aberto (n = 94)
Agentes diversos			
Verapamil	Bloqueadores de canais iônicos; A amiodarona bloqueia os canais de potássio voltagem-dependentes (KCNH2) e os canais de cálcio voltagem-dependentes (CACNA2D2). O Verapamil bloqueia o canal Ca <sup>2+</sup> . Ambos os fármacos inibiram a entrada de células de vírus Filoviridae (cultura celular) (Ebola, Marburg) <sup>77</sup> .	Pacientes de COVID-19 sintomáticos internados com índice de oxigenação (PaO <sub>2</sub> em mmHg/FiO <sub>2</sub> ) > 200	S (avaliação do desfecho) (n = 804)
Amiodarona			
Ácido tranexâmico (TXA)	Medicamento antifibrinolítico usado para prevenir/controlar sangramento pós-cirúrgico ou traumático <sup>71</sup> .	COVID-19 em pacientes internados recentemente no hospital	Q (n = 60, n = 100)
Defibrotida	Mistura de oligonucleotídeos de cadeia simples Antitrombótico/fibrinolítico. Protege as células que revestem os vasos sanguíneos e evita a coagulação do sangue <sup>69,70</sup> .	Hospital em pacientes com infecção por SARS-CoV-2 com estado clínico grau 4, 5 ou 6, de acordo com a classificação da OMS	D (n = 120)
Continua			



Continuação

Losartana	Medicamento anti-hipertensivo antagonista competitivo e seletivo do receptor da angiotensina II do tipo 1 (AT <sub>1</sub> ).	Pacientes de COVID-19 internados em hospital	Aberto (n = 200, n = 10.000) S (n = 500); Q (n = 200, n = 580, n = 4.000)
Interrupção de IECA/BRA	Teste da hipótese de que a interrupção da terapia com IECA ou BRA traria benefícios em casos de COVID-19.	Pacientes sintomáticos com COVID-19	Aberto (n = 554, n = 2.414); S (n = 152, n = 208, n = 215)
RhECA2 Ab	Anticorpo Recombinante da enzima conversora de angiotensina humana 2.	Pacientes de COVID-19 internados em hospitais	D (n = 200)

Fonte: <https://ClinicalTrials.gov> no NIH dos EUA em 20 de abril de 2020.

<sup>§</sup> Número de participantes do estudo entre colchetes (n =); aberto: sem mascaramento; S: cego (participante ou avaliador de resultados); D: cego duplo (participante e investigador ou investigador e avaliador); T: cego triplo (participante, profissional da saúde e investigador); Q: cego quádruplo (participante, profissional da saúde, investigador e avaliador de resultados).

# Estes exemplos de estudos de ECR são ilustrativos, mas não necessariamente exaustivos. Às vezes, a intervenção farmacológica testada é uma terapia combinada (2 ou mais drogas) e não uma monoterapia. \*alocação não randomizada

## Antiparasitários

### Antimaláricos

Diversas drogas antiparasitárias com suposta atividade antiviral (encontrada em ensaios *in vitro*) estão sob investigação em ensaios clínicos relativos à COVID-19. Os medicamentos potencialmente reposicionáveis mais conhecidos são antimaláricos antigos: cloroquina (CQ) e hidroxicloroquina (HCQ) (Tabela 2). A hipótese de que a CQ e a HCQ possam ser úteis no tratamento de infecções por SARS-CoV remonta a 2003<sup>34</sup>. Com base em relatos de que a CQ inibiu a replicação do vírus com RNA envelopado, Savarino et al.<sup>35</sup> propuseram que a droga poderia ser útil para tratar a doença causada pelo SARS-CoV, um vírus de RNA de cadeia positiva. Outros estudos *in vitro* em células de rim de macaco-verde africano (Vero) mostraram que a CQ e a HCQ alteraram a glicosilação terminal do receptor celular Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ECA2) e proteínas spike, bloqueando a infecção por SARS-CoV na entrada e após a entrada<sup>24,36</sup>. Além disso, ambos os antimaláricos também têm propriedades imunossupressoras (leves) e foram reposicionados com sucesso para o tratamento de doenças reumáticas e autoimunes. Portanto, a CQ e sua derivada HCQ podem ter um efeito terapêutico duplo, porque um dos diferenciais da fisiopatologia da pneumonia por COVID-19 (e SDRA) é a liberação maciça de citocinas (tempestade de citocinas), que leva à hiperinflamação pulmonar<sup>10</sup>. A ação combinada em dois alvos relacionados à doença, ou seja, inibição da replicação do vírus (demonstrada *in vitro*) e ação imunossupressora/anti-inflamatória (mostrada em humanos), poderia dar à CQ e à HCQ um potencial único contra a COVID-19 grave. Os efeitos adversos graves e com risco de vida da CQ e da HCQ (por exemplo, retinopatia e perda irreversível de visão, arritmias cardíacas, cardiomiopatia, déficit auditivo e zumbido, falta de ar, distúrbios mentais e outros) e a estreita margem de segurança, no entanto, são um obstáculo ao seu uso generalizado, principalmente para tratar casos menos graves de COVID-19<sup>34</sup>.

Os resultados de um pequeno estudo concluído recentemente (ECR piloto aberto) envolvendo 30 pacientes com COVID-19 confirmada não mostraram diferença perceptível na melhora clínica entre pacientes tratados com HCQ e pacientes que receberam apenas terapia convencional<sup>37</sup>. Esse estudo possui várias

deficiências metodológicas e é, definitivamente, insuficiente para avaliar a eficácia e a segurança da HCQ para a COVID-19.

Um estudo observacional (publicado em 7 de maio de 2020) comparou os resultados clínicos de 811 pacientes com COVID-19 que receberam HCQ com os de pacientes com COVID-19 (não comparáveis) que não a receberam. Uma análise do modelo de regressão de riscos proporcionais de Cox mostrou que a HCQ não estava associada a um risco significativamente maior ou menor de intubação ou morte (taxa de risco: 1,04, IC 95%: 0,82 a 1,32)<sup>38</sup>. Os resultados dessa investigação observacional não apoiam o uso de CQ/HCQ em pacientes com COVID-19. No entanto, devido às limitações inerentes a estudos com desenho observacional (por exemplo, confusão e vieses não medidos/não controlados), esta investigação não é suficiente para determinar se a HCQ é de fato benéfica para pacientes com COVID-19. Os pacientes tratados com HCQ, por exemplo, podem ter sido os que apresentaram as manifestações mais graves da COVID-19 e o pior prognóstico.

As atividades antivirais da CQ e da HCQ em humanos e sua eficácia no tratamento de COVID-19 e SDRA continuam a ser investigadas por grandes estudos randomizados e controlados por placebo, com mascaramento e ocultação de alocação.

Diante da ampla prescrição de HCQ e CQ a pacientes com COVID-19, em 24 de abril de 2020 a Food and Drug Administration (FDA) dos EUA emitiu um alerta de que havia recebido relatos de eventos adversos cardíacos graves e morte em pacientes com COVID-19 recebendo hidroxicloroquina e cloroquina, isoladamente ou combinadas com azitromicina ou outros medicamentos que prolongam o intervalo QT. Esses eventos adversos incluíram prolongamento do intervalo QT, taquicardia ventricular e fibrilação ventricular e, em alguns casos, morte.

A FDA autorizou (*Emergency Use Authorization*) o uso temporário de CQ-HCQ somente em pacientes internados com COVID-19 enquanto ensaios clínicos não estiverem disponíveis ou a participação neles não for viável<sup>39</sup>. Na mesma linha, o Ministério da Saúde e a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) autorizaram (em 27 de março de 2020) o uso de CQ e HCQ (estritamente sob prescrição médica) para pacientes com as manifestações mais graves da COVID-19<sup>40,41</sup>.





### Antelmínticos

Os ensaios clínicos sobre o reposicionamento de alguns antelmínticos (Nitazoxanida, NTZ; Ivermectina, IVT; Niclosamida, NCL) para COVID-19 parecem basear-se em dados *in vitro* que mostram que esses compostos inibem a replicação de diversos vírus em ensaios de cultura de células. A NTZ, por exemplo, foi ativa em ensaios de cultura de células contra uma ampla gama de influenza A e B, bem como outros vírus de RNA e DNA, como RSV, para influenza, coronavírus, rotavírus, norovírus, vírus da hepatite B e C, dengue, febre amarela, encefalite japonesa e HIV<sup>42</sup>. Da mesma forma, em testes *in vitro*, a IVM inibiu a replicação de uma ampla gama de vírus (dengue, vírus do Nilo Ocidental, HIV, SV-40, influenza e outros) e reprimiu fortemente a replicação do vírus SARS-CoV-2 em células Vero-hSLAM<sup>43</sup>. Também em ensaios *in vitro* a NCL provou ser um potente inibidor (faixa nanomolar a micromolar) da replicação de SARS-CoV, MERS-CoV, zika vírus, vírus da hepatite C e adenovírus humano<sup>44</sup>. Foi relatado que a NCL se mostrou ativa (*in vitro*) contra SARS-CoV em concentrações tão baixas quanto 1,56  $\mu\text{M}$  em 2003<sup>45</sup>.

Contrastando com uma inibição direta da replicação viral por NTZ, IVM e NCL, a hipótese de que o Levamisol (LVM) poderia ser útil na profilaxia e no tratamento de infecções virais é baseada em suas alegadas propriedades imunoestimulantes<sup>46</sup>. Vários ensaios clínicos (a partir de 1980) não mostraram nenhum benefício do LVM em comparação com o placebo no tratamento de infecções recorrentes pelo vírus da herpes simplex<sup>46,47,48</sup>. Um estudo recente em leitões, no entanto, indicou que o LVM poderia ser útil para evitar danos intestinais em casos de diarreia por rotavírus suíno<sup>49</sup>. De qualquer forma, as evidências científicas que apoiam a condução de ensaios clínicos de LVM para COVID-19 são fracas. Ademais, o uso de LVM como antelmíntico e/ou imunomodulador foi desencorajado devido a seus efeitos colaterais imunotóxicos e indução de agranulocitose e neutropenia<sup>50</sup>. Foram notificados vários casos de agranulocitose em usuários de cocaína marcada com LVM<sup>51</sup>.

### Imunomoduladores e agentes anti-inflamatórios

Uma vez que a COVID-19 pode provocar liberação maciça de citocinas e hiperinflamação pulmonar, pode-se esperar o uso de drogas imunossupressoras e anti-inflamatórias como terapias adjuvantes<sup>10,52</sup>. A imunossupressão, no entanto, pode ser uma faca de dois gumes nesses casos. Embora ela provavelmente consiga suprimir a síndrome de liberação maciça de citocinas e amenizar a inflamação pulmonar, a imunossupressão também pode facilitar a proliferação viral se não for combinada com terapia antiviral eficaz. Nessa linha, as questões de pesquisa abertas são: qual é a eficácia das intervenções anti-inflamatórias testadas (com ou sem terapia antiviral concomitante) na pneumonia por COVID-19, qual é o composto imunossupressor e/ou anti-inflamatório mais eficaz e seguro e em qual regime de dose se consegue a melhor resposta clínica geral?

Conforme mostrado na Tabela 3, múltiplas drogas ou terapias imunossupressoras têm sido usadas para reverter a síndrome de liberação de citocinas em estudos com COVID-19. Os medicamentos imunomoduladores e/ou anti-inflamatórios testados abrangem uma ampla gama de compostos e modos de ação,

como glicocorticoides clássicos ou agonistas do receptor glicocorticoide (dexametasona, metilprednisolona, budesonida), biológicos, incluindo alguns dos mais novos (os anticorpos monoclonais anti-IL-6 tocilizumab e siltuximab, o anticorpo contra receptores CCR5 nos linfócitos T leronlimab<sup>53</sup> e um anticorpo contra a proteína de fusão de citocinas CD24Fc), ruxolitinibe (inibidor seletivo de Janus quinase JAK1 e JAK2 e bloqueador de sinalização de citocina)<sup>54</sup>, talidomida (inibidor da produção de TNF- $\alpha$  e ativação de NF- $\kappa$ B)<sup>55,56</sup>, colchicina (rompimento da tubulina, inibição da quimiotaxia, adesão e mobilização de neutrófilos, inibição de inflamações e processamento e liberação de IL-1B)<sup>57</sup>, sirolimus (um macrolídeo inibidor da transcrição e síntese de citocinas)<sup>58</sup>, piclidenosona (receptor agonista de adenosina A3)<sup>59</sup>, tetrândrina (anti-inflamatório bloqueador de canais de  $\text{Ca}^{2+}$ )<sup>60</sup> e agentes anti-inflamatórios não esteroides inibidores não seletivos de Cox1 e Cox2 (naproxeno, ibuprofeno, aspirina). Outra droga imunossupressora testada para COVID-19 é o fingolimod, um modulador do receptor de esfingosina-1-fosfato que sequestra linfócitos nos gânglios linfáticos e os impede de contribuir para reações autoimunes. É usado principalmente para tratar a forma recorrente da esclerose múltipla<sup>61</sup>. Destacamos que foi relatado que a imunodepressão mediada por fingolimod aumenta os riscos de infecções virais, fúngicas e bacterianas. Além disso, foram levantadas preocupações sobre infecções por influenza, reativação de herpes e varicela-zoster, bem como o vírus John Cunningham, um poliomavírus relacionado à Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva<sup>62</sup>.

Um estudo ECR (NCT04268537) foi desenvolvido para investigar se o tratamento com timosina ou com anticorpo PD-1 atenuaria a lesão pulmonar e melhoraria o prognóstico de pacientes com COVID-19 com insuficiência respiratória e linfocitopenia. A timosina B4 (um hormônio do timo) estimula a produção de linfócitos T e acredita-se que possa diminuir a mortalidade por sepse através da regulação da expressão da actina e ações anti-inflamatórias<sup>63</sup>. A proteína do ligante 1 de morte celular programada (PD-1) é expressa nas células T ativadas e acredita-se que o bloqueio relacionado à PD-1 (anticorpo PD-1) também possa diminuir a mortalidade por sepse<sup>64,65</sup>. Essa pesquisa sobre os possíveis efeitos benéficos da timosina ou anticorpo PD-1 em pacientes com COVID-19 em estado crítico parece basear-se na noção de que a sepse é frequentemente secundária à síndrome da resposta inflamatória excessiva e que PD-1 e PDL-1 são os principais mediadores da exaustão de células T na sepse<sup>64,65</sup>.

Além disso, duas citocinas (interferons) com papel fundamental na imunidade inata e no controle de infecções virais, como o interferon-lambda (IFN- $\lambda$ ) e o interferon beta (INF-B), também foram testadas em pacientes com COVID-19. O INF-B regula a expressão de uma infinidade de genes através da JAK/STAT clássica e outras vias, provocando assim atividades antivirais, antiproliferativas e imunomoduladoras em vários tipos de células. Ele é utilizado no tratamento da infecção por hepatite C, esclerose múltipla e outras doenças<sup>66</sup>. Embora atue no controle de infecções virais (por exemplo, hepatite C crônica) e estabeleça uma imunidade inata robusta contra o câncer, o IFN- $\lambda$  possui um padrão de resposta celular resstrito e, portanto, foi associado a menos EAs<sup>67</sup>. Foi proposto que



a administração de IFN- $\lambda$  peguado em infecções por influenza melhora a função respiratória e a sobrevivência, reduzindo a superabundância de neutrófilos nos pulmões. Um estudo recente<sup>68</sup>, todavia, chamou a atenção para o fato de que o IFN- $\lambda$ , ao diminuir a motilidade dos neutrófilos, pode prejudicar a depuração bacteriana durante a superinfecção por influenza e, ao fazer isso, aumentar a probabilidade de uma pneumonia bacteriana secundária.

### Drogas diversas

O uso de medicamentos de várias outras classes farmacológicas também está sendo testado em ensaios clínicos com COVID-19.

#### *Antifibrinolíticos e agentes antitrombóticos*

Há vários relatos de forte associação entre níveis elevados de dímero D (como produto de degradação da fibrina reticulada, o dímero D reflete a formação de coágulos sanguíneos e sua subsequente fibrinólise) e mau prognóstico em casos de COVID-19. Dessa forma, complicações tromboticas (por exemplo, tromboembolismo venoso, coagulação intravascular disseminada, trombose) despertam grande preocupação<sup>69</sup>. Nesse contexto, o uso de drogas antitrombóticas e fibrinolíticas (por exemplo, defibrótida) ou anticoagulantes do tipo heparina (por exemplo, enoxaparina, uma heparina de baixo peso molecular) pode ser necessário para evitar tromboembolismo, principalmente se os níveis de dímero D forem altos<sup>69,70,71</sup>. O raciocínio por trás de ensaios com COVID-19 que investigam os benefícios do ácido tranexâmico (TXA), um agente antifibrinolítico usado para prevenir ou controlar sangramento<sup>72</sup> pós-cirúrgico ou pós-traumático, no entanto, não é tão óbvio. Um estudo do TXA em COVID-19 se baseia na hipótese de que a protease endógena plasmina atua na SARS-CoV-2 clivando um sítio de furina recém-inserido na porção da proteína S do vírus, o que poderia, teoricamente, aumentar sua infecciosidade e virulência (vide ensaio NCT04338126 em [www.ClinicalTrials.gov](http://www.ClinicalTrials.gov)). Nesse caso, a supressão da conversão do plasminogênio em plasmina pelo TAX poderia atenuar esse processo, diminuindo assim a infecciosidade e a virulência do SARS-CoV-2 em pacientes infectados. Mesmo que essa hipótese pareça plausível, faltam evidências empíricas não clínicas para apoiá-la adequadamente.

#### *Inibidores da enzima de conversão de angiotensina e dos bloqueadores dos receptores de angiotensina*

Duas intervenções farmacológicas aparentemente conflitantes no sistema renina-angiotensina estão sob investigação em estudos distintos com COVID-19. Um estudo ECR quádruplo cego avalia se a administração de losartana, um bloqueador competitivo seletivo do receptor da angiotensina II, (AT<sub>1</sub>) (medicamento amplamente usado para hipertensão), pode ser benéfica para pacientes com COVID-19. Um segundo estudo ECR (cego) investiga se a interrupção do tratamento crônico com inibidores da enzima conversora de angiotensina 2 (IECA) ou com bloqueadores dos receptores da angiotensina-2 (BRA) pode melhorar os resultados em pacientes sintomáticos infectados por SARS-CoV-2. Ambas as intervenções experimentais são baseadas na observação de que o SARS-CoV-2 usa a enzima conversora da angiotensina 2

(ECA2) como o domínio de ligação ao receptor para sua proteína spike<sup>73,74</sup>. Assim, acredita-se que a enzima conversora da angiotensina 2 (ECA2) seja provavelmente um receptor funcional para o SARS-CoV-2 entrar nas células-alvo do hospedeiro.

Estudos experimentais mostraram que tratamentos continuados com BRA, como losartana, ou IECA, como captopril e enalapril, aumentam a expressão dos receptores ECA2 e teoricamente podem aumentar a morbimortalidade da COVID-19<sup>75</sup>. Entretanto, estudos com camundongos indicaram que, paradoxalmente, o BRA também poderia ter um efeito protetor contra a pneumonia por COVID-19 e a SDRA, porque impediu o agravamento da lesão pulmonar em camundongos infectados com vírus semelhante (SARS-CoV-1 envolvido no surto de 2002-2003)<sup>75,76,77</sup>. Cabe ressaltar que, até o momento, não há indicação clínica ou experimental de que BRA ou IECA aumentem a suscetibilidade ao SARS-CoV-2 ou aumentem a gravidade dos desfechos clínicos em casos de COVID-19.

Além disso, com base nessa noção, outro estudo investiga a eficácia de um anticorpo recombinante contra a enzima conversora de angiotensina 2 humana (rhECA2) para bloquear a entrada do SARS-CoV-2 nas células e inibir a replicação viral em pacientes com COVID-19.

#### *Antiarrítmicos*

Foi relatado que as drogas antiarrítmicas (bloqueadores dos canais iônicos) verapamil e amiodarona bloqueiam a entrada de células de Filoviridae (por exemplo, vírus Ebola e Marburg) em testes com cultura de células<sup>78</sup>. Com base nas evidências não clínicas anteriores, está em andamento um ensaio clínico para investigar se eles são eficazes contra o SARS-CoV-2 (Tabela 3).

#### *Mucolíticos e broncodilatadores*

Mucolíticos como a bromexina e compostos que diminuem a resistência nas vias aéreas, aumentando assim o fluxo de ar para os pulmões (por exemplo, agonistas- $\beta_2$  adrenérgicos seletivos de ação prolongada, como formeterol), são comumente usados para tratar obstruções pulmonares em doenças como asma, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e outras<sup>79,80</sup>. Os potenciais terapêuticos da bromexina e do formeterol, bem como do óxido nítrico inalado (NO) - um vasodilatador pulmonar seletivo relatado<sup>81</sup> - foram testados em pacientes com COVID-19.

#### *Medicina Tradicional Chinesa e outras intervenções*

Alguns estudos ECR sobre a COVID-19 investigam a eficácia dos remédios da medicina tradicional chinesa (MTC) como terapias complementares ao tratamento-padrão. Diversos outros medicamentos modernos também estão sendo investigados para o tratamento da COVID-19. Inibidores da serina protease (mesilato de camostato e mesilato de nafamostato) estão em testes clínicos para COVID-19. Os inibidores de serina protease exibem atividade anti-inflamatória (através do bloqueio das vias de sinalização de NF- $\kappa$ B), propriedades anticoagulantes, anticâncer e potencialmente antivirais (contra o vírus Ebola)<sup>82,83,84</sup>. Diuréticos (espironolactona), sinvastatina (inibidor da 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A redutase, uma estatina para baixar o



colesterol), nintedanib (inibidor da tirosina quinase intracelular usado para retardar a progressão da fibrose pulmonar idiopática), hormônio tireoidiano T3 (tri-iodotironina), altas doses de vitaminas D e C, deferoxamina (medicamento que liga ferro e alumínio ao sangue e melhora sua eliminação por meio da urina), cobicistate (potente inibidor das enzimas da subfamília CYP3A; embora sem atividade antiviral, o cobicistate é combinado a compostos anti-HIV para retardar sua depuração)<sup>85</sup> e vazezepant (um antagonista do receptor de CGRP - peptídeo relacionado ao gene da calcitonina de molécula pequena - usado no tratamento da enxaqueca)<sup>86,87</sup>. Os fabricantes de vazezepant alegaram que esse medicamento pode mitigar a resposta hiperimune pulmonar na COVID-19 e, portanto, essa hipótese está sob investigação em um estudo (por via intranasal) em pacientes internados que necessitam de oxigênio suplementar.

#### Pontos fortes e fracos dos testes com drogas para COVID-19

Conforme mencionado acima, esta análise de ensaios clínicos que abordam medicamentos potencialmente reposicionáveis para a COVID-19 abrange apenas estudos envolvendo mais de um braço, randomizados e controlados. As informações disponíveis no banco de dados ClinicalTrials.gov são bastante limitadas e não permitem avaliações detalhadas e meticolosas do desenho e da qualidade metodológica dos estudos. No entanto, em uma primeira rodada para separar o joio do trigo, examinamos algumas características-chave dos desenhos dos estudos, como mascaramento, tipo de comparadores e número de participantes. Dos 294 estudos incluídos, 150 (51,0%) eram estudos abertos (sem mascaramento) e 26 (8,8%) eram cegos (apenas participante, investigador ou avaliador), de modo que apenas 40,1% parecem ter sido adequadamente mascarados (ou seja, cego duplo, triplo ou quádruplo) (Tabela 1). Estudos abertos ou com mascaramento insuficiente ou inadequado e ocultação de randomização acarretam um alto risco de viés. Como nessas condições os desfechos clínicos provavelmente serão influenciados pelas expectativas dos investigadores e/ou dos participantes, essas abordagens não adequadamente cegas não produzem evidências robustas sobre a eficácia e segurança do medicamento. Outra desvantagem da maioria dos ensaios clínicos controlados de medicamentos para a COVID-19 é o tipo de comparador escolhido pelos pesquisadores. Sempre que não existir um tratamento eficaz comprovado para a doença (ou seja, não existir um comparador “ativo”), espera-se que os ensaios sejam controlados por placebo. Muitos estudos incluídos, no entanto, usaram o tratamento-padrão (sem braço de intervenção) sem placebo para o medicamento como comparador inativo. Pior ainda é comparar a intervenção sob teste com outro medicamento de eficácia não demonstrada contra a COVID-19 (por exemplo, cloroquina/hidroxicloroquina). As terapias de eficácia não comprovada não são, de forma alguma, comparadores “ativos” adequados para monoterapia ou combinação de medicamentos sob teste. No conjunto de ensaios clínicos examinados neste estudo, o “tratamento-padrão” ou ensaios sem braço de intervenção às vezes incluíam medicamentos de eficácia não comprovada ou questionável para a COVID-19.

A estimativa adequada do tamanho da amostra em ensaios clínicos é crucial para a robustez das evidências sobre eficácia e segurança de medicamentos em determinada indicação terapêutica. Conforme mostrado nas Tabelas 2 e 3, o tamanho das amostras dos ensaios com a COVID-19 variou de algumas dezenas a milhares. Os dados do ClinicalTrials.gov não forneceram os detalhes necessários sobre o desenho dos estudos para possibilitar a avaliação da adequação do tamanho estimado da amostra. No entanto, alguns estudos incluíram tão poucos participantes que fica claro que eles têm pouca capacidade de produzir qualquer evidência robusta sobre a eficácia e segurança de medicamentos em pacientes com COVID-19.

Em resumo, apesar da variedade de estudos clínicos sobre medicamentos para COVID-19, apenas uma minoria deles (ECR) - suficientemente grande, randomizada, controlada por placebo e projetada com mascaramento e ocultação de alocação - provavelmente produzirá evidências robustas dos potenciais benefícios para pacientes infectados.

#### Questões éticas

Éticamente, existe uma grande diferença entre a realização rápida de estudos clínicos sobre a eficácia (e a segurança) de medicamentos e o início apressado de estudos com pacientes de COVID-19, sem uma hipótese plausível e evidências adequadas de segurança. A emergência de saúde COVID-19 não é de modo algum uma carta branca para negligenciar os padrões éticos da pesquisa clínica.

Um artigo de Emanuel et al.<sup>88</sup> listou sete condições que precisam ser atendidas para que um ensaio clínico seja considerado ético. A análise dos protocolos de estudo registrados levou à conclusão de que pelo menos duas dessas condições (validade científica e relação risco-benefício favorável) não foram totalmente atendidas na maioria dos ensaios clínicos da COVID-19. Conforme explicado na seção anterior, muitos ensaios sobre medicamentos para COVID-19 possuem deficiências metodológicas que enfraquecem sua capacidade de demonstrar que os medicamentos são eficazes e seguros para essa doença. Por exemplo, estudos que não testam uma hipótese clara e cientificamente fundamentada, mal desenhados (por exemplo, braço único, não randomizados, abertos) e sem capacidade de responder definitivamente à pergunta da pesquisa não atendem aos requisitos de validade científica. Ademais, é particularmente preocupante a relação risco-benefício aparentemente desfavorável dos medicamentos em vários estudos planejados e em andamento. Isso é ilustrado por alguns ensaios com CQ e HCQ na COVID-19. Ambos são medicamentos com MOS estreita que podem causar EAs graves, como perda irreversível da visão, arritmias cardíacas e morte. Como a maioria dos pacientes com COVID-19 (80,0%) é oligossintomática, alcançando cura espontânea em duas semanas, e a atividade antiviral desses antimaláricos em humanos permanece não comprovada, é legítimo pensar que a relação risco-benefício da CQ/HCQ em ensaios de intervenção preventiva (profilática) é desfavorável. Para pacientes com COVID-19 leve, os riscos de efeitos adversos graves certamente superaríamos os potenciais benefícios da prevenção ou tratamento da doença, mesmo que a CQ/HCQ fossem de fato medicamentos antivirais eficazes.



## CONCLUSÕES

Ensaios clínicos em andamento e planejados de reposicionamento de medicamentos para COVID-19 abordam o tratamento primário da doença (inibidores da replicação viral), bem como terapias adjuvantes para resolução de hiperinflamação em pneumonia e tromboembolismo associados à infecção por SARS-CoV-2.

Até agora, nenhuma intervenção farmacológica antiviral provou ser eficaz contra o SARS-CoV-2 em humanos. Praticamente todos os compostos antivirais existentes e os múltiplos modos de ação que funcionam contra outros vírus estão sob investigação. Drogas antiparasitárias que inibiram a replicação viral em ensaios de cultura de células e novos modos de ação específicos para SARS-CoV-2 (por exemplo, rhECA2, TXA) também estão sendo testados.

No que diz respeito às terapias imunomoduladoras adjuvantes, anti-inflamatórias e antitrombóticas, vários medicamentos com diferentes alvos farmacológicos estão sendo utilizados e testados em ensaios clínicos, principalmente em casos graves de COVID-19. Estritamente falando, a maioria desses medicamentos não está sendo reposicionada para COVID-19, porque a eficácia terapêutica deles (por exemplo, glicocorticoides e outros) já foi demonstrada para inflamação e tromboembolismo em uma ampla variedade de doenças e condições médicas, e é legítimo

supor que eles devam funcionar também em complicações da infecção por COVID-19. Coletivamente, espera-se que os resultados desses ensaios contribuam para descobrir o melhor momento para a intervenção, os medicamentos e regimes de dose mais eficazes e seguros a serem usados, e avaliar a relevância da intervenção na resolução da COVID-19 grave. Certamente, eles produzirão informações empíricas valiosas para atualizar as diretrizes clínicas baseadas em evidências para a COVID-19.

Por fim, embora um grande número de estudos clínicos de medicamentos para tratamento primário da COVID-19 esteja planejado ou em andamento, apenas uma minoria deles é suficientemente grande, randomizada e controlada por placebo, com mascaramento e ocultação de alocação. Portanto, apenas alguns desses estudos devem produzir evidências clínicas robustas de eficácia e segurança de medicamentos antivirais para lidar com a pandemia de COVID-19. Cinco meses ou mais após o surgimento do SARS-CoV-2 como uma pandemia mortal, é cada vez mais improvável que a terapia antiviral “vire o jogo” em tempo hábil ao longo desta primeira onda de COVID-19. Vacinas eficazes e seguras parecem ser a hipótese com mais chances de sucesso nos próximos anos. Atualmente, abordagens comportamentais antigas, mas comprovadamente eficazes, como distanciamento social e quarentena, continuam sendo as armas mais poderosas dos cientistas em saúde pública para combater a pandemia.

## REFERÊNCIAS

1. Knobler S, Mahamoud A, Lemon S, Mack A, Sivitz L, Oberholtzer K, editors. Learning from SARS: preparing for the next disease outbreak. Washington: National Academies; 2004.
2. Gensini GF, Yacoub MH, Conti AA. The concept of quarantine in history: from plague to SARS. *J Infect.* 2004;49(4):257-61. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2004.03.002>
3. Moscona A. Neuraminidase inhibitors for influenza. *N Engl J Med.* 2005;353(13):1363-73. <https://doi.org/10.1056/NEJMra050740>
4. McKimm-Breschkin JL. Influenza neuraminidase inhibitors: antiviral action and mechanisms of resistance. *Influenza Other Respir Viruses.* 2013;7(Suppl 1):25-36. <https://doi.org/10.1111/irv.12047>
5. Ebell MH. WHO downgrades status of oseltamivir. *BMJ.* 2017;358:j3266. <https://doi.org/10.1136/bmj.j3266>
6. Jefferson T, Jones M, Doshi P, Spencer EA, Onakpoya I, Heneghan CJ. Oseltamivir for influenza in adults and children: systematic review of clinical study reports and summary of regulatory comments. *BMJ.* 2014;348:1-2. <https://doi.org/10.1136/bmj.g2545>
7. Heneghan CJ, Onakpoya I, Jones MA, Doshi P, Del Mar CB, Hama R et al. Neuraminidase inhibitors for influenza: a systematic review and meta-analysis of regulatory and mortality data. *Health Technol Assess.* 2016;20(42):1-242. <https://doi.org/10.3310/hta20420>
8. Saha M, Bhattacharya S. A brief overview on HIV infection, diagnosis and treatment. *Curr Top Med Chem.* 2019;19(30):2739-41. <https://doi.org/10.2174/156802661930200103091335>
9. Pushpakom S, Iorio F, Eyers PA, Escott KJ, Hopper S, Wells A et al. Drug repurposing: progress, challenges and recommendations. *Nat Rev Drug Discov.* 2019;18(1):41-58. <https://doi.org/10.1038/nrd.2018.168>
10. Yuki K, Fujjogi M, Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: a review. *Clin Immunol.* 2020;1-7. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108427>
11. World Health Organization - WHO. Report of the WHO-China joint mission on coronavirus disease 2019 (COVID-19). Brussels: World Health Organization; 2020[access 2020 Apr 25]. Available at: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>
12. Gandhi RT, Lynch JB, Del Rio C. Mild or moderate COVID-19. *N Engl J Med.* 2020 Apr. 24. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp2009249>
13. Lefebvre E, Schiffer CA. Resilience to resistance of HIV-1 protease inhibitors: profile of darunavir. *AIDS Rev.* 2008;10(3):131-42.
14. Pharmaceutical Business Review Staff Writer. Asclepis receives IND approval for its HIV drug ASC09F. *Pharmaceutical Business Review News.* Apr 14, 2020[access 2020 May 4]. Available at: <http://www.prnewswire.com/news-releases/ascletis-receives-ind-approval-for-its-hivdrug-asc09f-301039297.html>
15. Velkov T, Carbone V, Akter J, Sivanesan S, Li J, Beddoe T et al. The RNA-dependent-RNA polymerase, an emerging antiviral drug target for the hendra virus. *Curr Drug Targets.* 2014;15(1):103-13. <https://doi.org/10.2174/1389450114888131204163210>
16. Gordon CJ, Tchesnokov EP, Woolner E, Perry JK, Feng JY, Porter DP et al. Remdesivir is a direct-acting antiviral that inhibits RNA-dependent RNA polymerase from severe acute respiratory syndrome



- coronavirus 2 with high potency. *J Biol Chem.* 2020. <https://doi.org/10.1074/jbc.RA120.013679>
17. Furuta Y, Takahashi K, Shiraki K, Sakamoto K, Smeed DF, Barnard DL et al. T-705 (favipiravir) and related compounds: novel broad-spectrum inhibitors of RNA viral infections. *Antiviral Res.* 2009;82(3):95-102. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2009.02.198>
  18. Khalili JS, Zhu H, Mak NSA, Yan Y, Zhu Y. Novel coronavirus treatment with ribavirin: groundwork for an evaluation concerning COVID-19. *J Med Virol.* 2020:1-7. <https://doi.org/10.1002/jmv.25798>
  19. Wang X, Cao R, Zhang H, Liu J, Xu M, Hu H et al. The anti-influenza virus drug, arbidol is an efficient inhibitor of SARS-CoV-2 in vitro. *Cell Discov.* 2020;6:1-7. <https://doi.org/10.1038/s41421-020-0169-8>
  20. Haviernik J, Štefáňik M, Fojtiková M, Kali S, Tordo N, Rudolf I et al. Arbidol (umifenovir): a broad-spectrum antiviral drug that inhibits medically important arthropod-borne flaviviruses. *Viruses.* 2018;10(4):1-8. <https://doi.org/10.3390/v10040184>
  21. Clercq E, Li G. Approved antiviral drugs over the past 50 years. *Clin Microbiol Rev.* 2016;29(3):695-747. <https://doi.org/10.1128/CMR.00102-15>
  22. Poutanen SM, Low DE, Henry B, Finkelstein S, Rose D, Green K et al. Identification of severe acute respiratory syndrome in Canada. *N Engl J Med.* 2003;348(20):1995-2005. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa030634>
  23. Sheahan TP, Sims AC, Graham RL, Menachery VD, Gralinski LE, Case JB et al. Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. *Sci Transl Med.* 2017;9(396):1-20. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aal3653>
  24. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res.* 2020;30(3):269-71. <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0>
  25. Grein J, Ohmagari N, Shin D, Diaz G, Asperges E, Castagna A et al. Compassionate use of remdesivir for patients with severe COVID-19. *N Engl J Med.* 2020:1-10. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2007016>
  26. Idrus AA. Gilead's remdesivir speeds COVID-19 recovery in first controlled trial readout, but it's no 'silver bullet'. *Fierce Biotech.* Apr 29, 2020[access 2020 Apr 20]. Available at: <https://www.fiercebiotech.com/biotech/silver-bullet>
  27. Hirschmann JV. Antibiotics for common respiratory tract infections in adults. *Arch Intern Med.* 2002;162(3):256-64. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2007016>
  28. Shiley KT, Lautenbach E, Lee I. The use of antimicrobial agents after diagnosis of viral respiratory tract infections in hospitalized adults: antibiotics or anxiolytics? *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2010;31(11):1177-83. <https://doi.org/10.1086/656596>
  29. Krantz EM, Zier J, Stohs E, Ogimi C, Sweet A, Marquis S et al. Antibiotic prescribing and respiratory viral testing for acute upper respiratory infections among adult patients at an ambulatory cancer center. *Clin Infect Dis.* 2020;70(7):1421-8. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz409>
  30. The National Institute for Health and Care Excellence - NICE. COVID-19 rapid guideline: managing suspected or confirmed pneumonia in adults in the community. *NICE Guideline.* Apr 26, 2020[access 2020 Apr 30]. Available at: [www.nice.org.uk/guidance/NG165](http://www.nice.org.uk/guidance/NG165)
  31. Boersma WG. Antibiotics in acute exacerbations of copd: the good, the bad and the ugly. *Eur Respir J.* 2012;40(1):1-3. <https://doi.org/10.1183/09031936.00211911>
  32. Huckle AW, Fairclough LC, Todd I. Prophylactic antibiotic use in copd and the potential anti-inflammatory activities of antibiotics. *Respir Care.* 2018;63(5):609-19. <https://doi.org/10.4187/respcare.05943>
  33. Cawcutt KA, Kalil AC. Viral and bacterial co-infection in pneumonia: do we know enough to improve clinical care? *Crit Care.* 2017;21(1):1-2. <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1592-y>
  34. Paumgarten FJR, Delgado IF, Pittta LR, Oliveira ACAX. Chloroquine and hydroxychloroquine repositioning in times of COVID-19 pandemics, all that glitters is not gold. *Cad Saude Publica.* 2020;36(5):1-3. <https://doi.org/10.1590/0102-311X00088520>
  35. Savarino A, Boelaert JR, Cassone A, Majori G, Cauda R. Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases? *Lancet Infect Dis.* 2003;3:722-7. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(03\)00806-5](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(03)00806-5)
  36. Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, Erickson BR, Rollin PE, Ksiazek TG et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virol J.* 2005;2:1-10. <https://doi.org/10.1186/1743-422X-2-69>
  37. Chen J, Liu D, Liu L, Liu P, Xu Q, Xia L et al. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19). *J Zhejiang Univ (Med Sci).* 2020;49(1):215-9. <https://doi.org/10.3785/j.issn.1008-9292.2020.03.03>
  38. Geleris J, Sun Y, Platt J, Zucker J, Baldwin M, Hripcsak G et al. Observational study of hydroxychloroquine in hospitalized patients with COVID-19. *N Engl J Med.* 2020:1-8. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2012410>
  39. US Food and Drug Administration - FDA. Hydroxychloroquine or chloroquine for COVID-19: drug safety communication: FDA cautions against use outside of the hospital setting or a clinical trial due to risk of heart rhythm problems. Washington: US Food and Drug Administration; 2020[access 2020 May 1]. Available at: <https://www.fda.gov/safety/medical-product-safety-information/hydroxychloroquine-or-chloroquine-covid-19-drug-safety-communication-fda-cautions-against-use>
  40. Ministério da Saúde (BR). Nota informativa Nº 5, de 26 de março de 2020. Uso da cloroquina como terapia adjuvante no tratamento de formas graves do COVID-19. *Diário Oficial União.* 2020 mar 27.
  41. Agência Brasileira de Vigilância Sanitária - Anvisa. Entenda a liberação de cloroquina e hidroxicloroquina. Notícias Novo Coronavírus. Mar 31, 2020[access 2020 May 2]. Available at: [http://portal.anvisa.gov.br/resultado-de-busca?x=0&y=0&\\_3\\_keywords=cloroquina&\\_3\\_formDate=1441824476958&p\\_p\\_id=3&p\\_p\\_lifecycle=0&p\\_p\\_state=normal&p\\_p\\_mode=view&\\_3\\_groupId=0&\\_3\\_struts\\_action=%2Fsearch%2Fsearch&\\_3\\_cur=1&\\_3\\_format=](http://portal.anvisa.gov.br/resultado-de-busca?x=0&y=0&_3_keywords=cloroquina&_3_formDate=1441824476958&p_p_id=3&p_p_lifecycle=0&p_p_state=normal&p_p_mode=view&_3_groupId=0&_3_struts_action=%2Fsearch%2Fsearch&_3_cur=1&_3_format=)
  42. Rossignol JF. Nitazoxanide: a first-in-class broad-spectrum antiviral agent. *Antiviral Res.* 2014;110:94-103. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2014.07.014>



43. Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Res.* 2020;178:1-4. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104787>
44. Xu J, Shi PY, Li H, Zhou J. Broad spectrum antiviral agent niclosamide and its therapeutic potential. *ACS Infect Dis.* 2020;6(5):909-15. <https://doi.org/10.1021/acinfecdis.0c00052>
45. Wu CJ, Jan JT, Chen CM, Hsieh HP, Hwang DR, Liu HW et al. Inhibition of severe acute respiratory syndrome coronavirus replication by niclosamide. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48(7):2693-6. <https://doi.org/10.1128/AAC.48.7.2693-2696.2004>
46. Russell AS. Use of levamisole in viral infections. *Drugs.* 1980;20:117-21. <https://doi.org/10.2165/00003495-198020020-00004>
47. Spruance SL, Krueger GG, MacCalman J, Overall Jr JC, Klauber MR. Treatment of recurrent herpes simplex labialis with levamisole. *Antimicrob Agents Chemother.* 1979;15(5):662-5. <https://doi.org/10.1128/aac.15.5.662>
48. Chi CC, Wang SH, Delamere FM, Wojnarowska F, Peters MC, Kanjirath PP. Interventions for prevention of herpes simplex labialis (cold sores on the lips). *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(8):1-73. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010095.pub2>
49. Chethan GE, De UK, Garkhal J, Sircar S, Malik YPS, Sahoo NR et al. Immunomodulating dose of levamisole stimulates innate immune response and prevents intestinal damage in porcine rotavirus diarrhea: a restricted-randomized, single-blinded, and placebo-controlled clinical trial. *Trop Anim Health Prod.* 2019;51(6):1455-65. <https://doi.org/10.1007/s11250-019-01833-1>
50. Johnson AG, Regal J. Immunotoxicity of immunotherapeutic agents. *Springer Semin Immunopathol.* 1985;8(4):347-59. <https://doi.org/10.1007/BF01857389>
51. Czuchlewski DR, Brackney M, Ewers C, Manna J, Fekrazad MH, Martinez A et al. Clinicopathologic features of agranulocytosis in the setting of levamisole-tainted cocaine. *Am J Clin Pathol.* 2010;133(3):466-72. <https://doi.org/10.1309/AJCPQPQNB5THKP1>
52. Lee DW, Gardner R, Porter DL, Louis CU, Ahmed N, Jensen M et al. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. *Blood.* 2014;124(2):188-95. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-05-552729>
53. Miao M, Clercq E, Li G. Clinical significance of chemokine receptor antagonists. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2020;16(1):11-30. <https://doi.org/10.1080/17425255.2020.1711884>
54. Wang A, Singh K, Ibrahim W, King B, Damsky W. The promise of JAK inhibitors for treatment of sarcoidosis and other inflammatory disorders with macrophage activation: a review of the literature. *Yale J Biol Med.* 2020;93(1):187-95.
55. Sampaio EP, Carvalho DS, Nery JAC, Lopes UG, Sarno EM. Thalidomide: an overview of its pharmacological mechanisms of action. *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem.* 2006;5(1):71-7. <https://doi.org/10.2174/187152306775537337>
56. Yasui K, Kobayashi N, Yamazaki T, Agematsu K. Thalidomide as an immunotherapeutic agent: the effects on neutrophil-mediated inflammation. *Curr Pharm Des.* 2005;11(3):395-401. <https://doi.org/10.2174/1381612053382179>
57. Leung YY, Hui LLY, Kraus VB. Colchicine: update on mechanisms of action and therapeutic uses. *Semin Arthritis Rheum.* 2015;45(3):341-50. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2015.06.013>
58. Kahan BD. Sirolimus: a comprehensive review. *Expert Opin Pharmacother.* 2001;2(11):1903-17. <https://doi.org/10.1517/14656566.2.11.1903>
59. Silverman MH, Strand V, Markovits D, Nahir M, Reitblat T, Molad Y et al. Clinical evidence for utilization of the A3 adenosine receptor as a target to treat rheumatoid arthritis: data from a phase II clinical trial. *J Rheumatol.* 2008;35(1):41-8.
60. Li DG, Wang ZR, Lu HM. Pharmacology of tetrandrine and its therapeutic use in digestive diseases. *World J Gastroenterol.* 2001;7(5):627-9. <https://doi.org/10.3748/wjg.v7.i5.627>
61. Epstein DJ, Dunn J, Deresinski S. Infectious complications of multiple sclerosis therapies: implications for screening, prophylaxis, and management. *Open Forum Infect Dis.* 2018;5(8):1-8. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofy174>
62. D'Amico E, Zanghi A, Leone C, Tumani H, Patti F. Treatment-related progressive multifocal leukoencephalopathy in multiple sclerosis: a comprehensive review of current evidence and future needs. *Drug Saf.* 2016;39(12):1163-74. <https://doi.org/10.1007/s40264-016-0461-6>
63. Belsky JB, Rivers EP, Filbin MR, Lee PJ, Daniel C, Morris DC. Thymosin beta 4 regulation of actin in sepsis. *Expert Opin Biol Ther.* 2018;18(Suppl. 1):193-7. <https://doi.org/10.1080/14712598.2018.1448381>
64. Zhang Q, Qi Z, Liu B, Li CS. Programmed cell death-1: programmed death-ligand 1 blockade improves survival of animals with sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Biomed Res Int.* 2018;1-8. <https://doi.org/10.1155/2018/1969474>
65. Chang K, Svabek C, Vazquez-Guillamet C, Sato B, Rasche D, Wilson S et al. Targeting the programmed cell death 1: programmed cell death ligand 1 pathway reverses T cell exhaustion in patients with sepsis. *Crit Care.* 2014;18(1):1-8. <https://doi.org/10.1186/cc13176>
66. Hosseini-Moghaddam SM, Mousavi A, Alavian SM. Is B-interferon a promising therapeutic option for the management of hepatitis C? *J Antimicrob Chemother.* 2009;63(6):1097-103. <https://doi.org/10.1093/jac/dkp092>
67. Lasfar A, Zloza A, Cohen-Solal KA. IFN- $\lambda$  therapy: current status and future perspectives. *Drug Discov Today.* 2016;21(1):167-71. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2015.10.021>
68. Rich HE, McCourt CC, Zheng WQ, McHugh KJ, Robinson KM, Wang J et al. Interferon  $\lambda$  inhibits bacterial uptake during influenza superinfection. *Infect Immun.* 2019;87(5):1-12. <https://doi.org/10.1128/IAI.00114-19>
69. Oudkerk M, Büller HR, Kuijpers D, Es N, Oudkerk SF, McCloud TC et al. Diagnosis, prevention, and treatment of thromboembolic complications in COVID-19: report of the national institute for public health of the Netherlands. *Radiology.* 2020;1-15. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020201629>
70. Richardson PG, Ho VT, Giralt S, Arai S, Mineishi S, Cutler C et al. Safety and efficacy of defibrotide for the treatment of severe hepatic veno-occlusive disease. *Ther Adv Hematol.* 2012;3(4):253-65. <https://doi.org/10.1177/2040620712441943>
71. Richardson PG, Soiffer RJ, Antin JH, Uno H, Jin Z, Kurtzberg J et al. Defibrotide for the treatment of severe hepatic veno-occlusive disease and multiorgan failure after stem cell transplantation: a multicenter, randomized, dose-finding trial. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2010;16(7):1005-17. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2010.02.009>



72. Cai J, Ribkoff J, Olson S, Raghunathan V, Al-Samkari H, DeLoughery TG et al. The many roles of tranexamic acid: an overview of the clinical indications for TXA in medical and surgical patients. *Eur J Haematol.* 2020;104(2):79-87. <https://doi.org/10.1111/ejh.13348>
73. Luan J, Lu Y, Jin X, Zhang L. Spike protein recognition of mammalian ACE2 predicts the host range and an optimized ACE2 for SARS-CoV-2 infection. *Biochem Biophys Res Commun.* 2020;526(1):165-9. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.03.047>
74. Wang Q, Zhang Y, Wu L, Niu S, Song C, Zhang Z et al. Structural and functional basis of SARS-CoV-2 entry by using human ACE2. *Cell.* 2020;18(4):894-904. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.03.045>
75. Kai H, Kai M. Interactions of coronaviruses with ACE2, angiotensin II, and RAS inhibitors: lessons from available evidence and insights into COVID-19. *Hypertens Res.* 2020:1-7. <https://doi.org/10.1038/s41440-020-0455-8>
76. Gurwitz D. Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics. *Drug Dev Res.* 2020:1-4. <https://doi.org/10.1002/ddr.21656>
77. Patel AB, Verma A. COVID-19 and angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: what is the evidence? *JAMA.* 2020:1-2. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4812>
78. Gehring G, Rohrmann K, Atenchong N, Mittler E, Becker S, Dahlmann F et al. The clinically approved drugs amiodarone, dronedarone and verapamil inhibit filovirus cell entry. *J Antimicrob Chemother.* 2014;69(8):2123-31. <https://doi.org/10.1093/jac/dku091>
79. Scaglione F, Petrini O. Mucoactive agents in the therapy of upper respiratory airways infections: fair to describe them just as mucoactive? *Clin Med Insights Ear Nose Throat.* 2019;12:1-9. <https://doi.org/10.1177/1179550618821930>
80. Steiropoulos P, Tzouveleakis A, Bouros D. Formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2008;3(2):205-15. <https://doi.org/10.2147/copd.s1059>
81. Ichinose F, Roberts Jr JD, Zapol WM. Inhaled nitric oxide: a selective pulmonary vasodilator: current uses and therapeutic potential. *Circulation.* 2004;109(25):3106-11. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000134595.80170.62>
82. Chen X, Xu Z, Zeng S, Wang X, Liu W, Qian L et al. The molecular aspect of antitumor effects of protease inhibitor nafamostat mesylate and its role in potential clinical applications. *Front Oncol.* 2019;9:1-12. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00852>
83. Nishimura H, Yamaya M. A synthetic serine protease inhibitor, nafamostat mesilate, is a drug potentially applicable to the treatment of ebola virus disease. *Tohoku J Exp Med.* 2015;237(1):45-50. <https://doi.org/10.1620/tjem.237.45>
84. Yamaya M, Shimotai Y, Hatachi Y, Kalonji NL, Tando Y, Kitajima Y et al. The serine protease inhibitor camostat inhibits influenza virus replication and cytokine production in primary cultures of human tracheal epithelial cells. *Pulm Pharmacol Ther.* 2015;33:66-74. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2015.07.001>
85. Deeks ED. Cobicistat: a review of its use as a pharmacokinetic enhancer of atazanavir and darunavir in patients with HIV-1 infection. *Drugs.* 2014;74(2):195-206. <https://doi.org/10.1007/s40265-013-0160-x>
86. Moreno-Ajona D, Pérez-Rodríguez A, Goadsby PJ. Gepants, calcitonin-gene-related peptide receptor antagonists: what could be their role in migraine treatment? *Curr Opin Neurol.* 2020;33(3):309-15. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000806>
87. Dubowchik GM, Conway CM, Xin AW. Blocking the CGRP pathway for acute and preventive treatment of migraine: the evolution of success. *J Med Chem.* 2020. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.9b01810>
88. Emanuel EJ, Wendler D, Grady C. What makes clinical research ethical? *JAMA.* 2000;283(20):2701-11. <https://doi.org/10.1001/jama.283.20.2701>

### Agradecimentos

Este estudo foi financiado em parte pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código Financeiro 001. LRP é aluna de doutorado do Programa de Pós-Graduação em Vigilância Sanitária do Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS) da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz). FJRP é bolsista de produtividade em pesquisa do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

### Contribuição dos Autores

Paumgartten FJR - Concepção, planejamento (desenho do estudo), aquisição, análise, interpretação dos dados e redação do trabalho. Delgado IF, Pitta LR, Oliveira ACAX - Concepção, planejamento (desenho do estudo), aquisição, análise, interpretação dos dados. Todos os autores aprovaram a versão final do trabalho.

### Conflito de interesses

Os autores não têm nenhum potencial conflito de interesse a declarar relacionado aos pares e instituições políticas ou financeiras deste estudo.



Esta publicação está sob a licença Creative Commons Atribuição 3.0 não Adaptada. Para ver uma cópia desta licença, visite [http://creativecommons.org/licenses/by/3.0/deed.pt\\_BR](http://creativecommons.org/licenses/by/3.0/deed.pt_BR).