



SARS-CoV-2, TRATAMENTO E FARMACOTERAPIA: UMA BREVE REVISÃO

Ester Batista de Oliveira¹
Jeferson de Oliveira Salvi²

RESUMO: A COVID-19 “descoberta” no final do ano de 2019 possui como agente etiológico um “novo velho conhecido”. Atualmente, não existem medicamentos antivirais com eficácia clínica comprovada, nem vacinas para o tratamento profilático, portanto, o objetivo do presente estudo foi apresentar os aspectos da terapia medicamentosa relacionados às principais substâncias reconhecidamente empregadas em protocolos clínicos para o tratamento da COVID-19. Foram utilizados artigos científicos, disponíveis online nos bancos de dados PubMed, ScienceDirect e SciELO. A estratégia de busca e seleção das informações ocorreu por meio de descritores sem filtro de idiomas, considerando apenas estudos publicados a partir do ano de 2015. Além da terapia de plasma covalente, os fármacos identificados foram: a Azitromicina, Ivermectina, Hidroxicloroquina, Cloroquina e o Ritonavir em combinação com o Lopinavir. Concluiu-se que existem apontamentos científicos positivos para o enfrentamento da pandemia, considerando fármacos conhecidos. No entanto, ressalta-se que os estudos clínicos longitudinais são mais fidedignos para caracterizar todos os aspectos relacionados à farmacoterapia aplicada à SARS-CoV-2.

PALAVRAS-CHAVES: Covid-19. Novo Coronavírus. Terapia medicamentosa.

SARS-CoV-2, TREATMENT AND PHARMACOTHERAPY: A BRIEF REVIEW

ABSTRACT: The COVID-19 “discovered” at the end of 2019 has a “new old acquaintance” as its etiological agent. Currently, there are no antivirus drugs with proven clinical efficacy, nor vaccines for prophylactic treatment, therefore, the aim of the present study was to discuss the pharmacological aspects related to the main substances known to be used in clinical protocols for the treatment of COVID-19. Scientific articles were used, available online in the PubMed, ScienceDirect and SciELO databases. A strategy for searching and selecting information that occurred using descriptors without a language filter, considering only studies published from 2015 onwards. In addition to coalescent plasma therapy, the drugs identified were: Azithromycin, Ivermectin, Hydroxychloroquine, Chloroquine and Ritonavir in combination with Lopinavir. It was concluded that there are positive scientific notes to face the pandemic, considering known drugs. However, it should be noted that longitudinal clinical studies are more reliable to characterize all aspects related to pharmacotherapy applied to SARS-CoV-2.

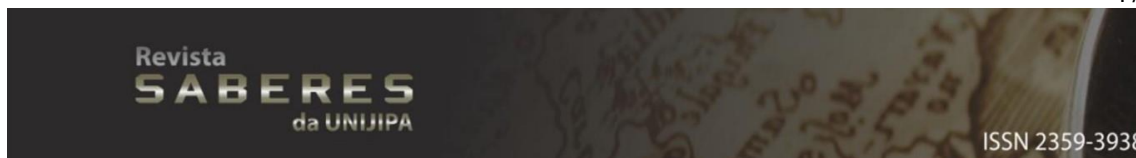
KEYWORDS: Covid-19. New Coronavirus. Drug Therapy.

1 INTRODUÇÃO

Uma pandemia sem precedentes na história do mundo moderno foi capaz de ressignificar as relações internacionais, familiares e sócios afetivas. O

¹ Graduada em Farmácia pela Faculdade Estácio de Ji-Paraná.

² Doutor em Biologia Celular e Molecular Aplicada a Saúde. E-mail: jefersonsalvi@hotmail.com
Rev. Saberes UNIJIPA, Ji-Paraná, Vol 18 nº 3 Edição **Especial** .2020 ISSN 2359-3938



dinamismo das informações e a busca por soluções para problemas mal compreendidos, ainda não foram capazes de apresentarem uma resposta definitiva para o avanço das infecções e o aumento exponencial do número de óbitos (SENHORAS, 2020).

O que se sabe sobre a Corona Vírus Disease (COVID-19) “descoberta” no final do ano 2019 é que o seu agente etiológico é um “novo velho conhecido”, denominado a partir da sigla da transcrição em inglês: *Severe Acute Respiratory Syndrome* (SARS), síndrome respiratória aguda grave, ocasionada pela segunda mutação do Coronavirus (Cov-2). A família dos coronavírus humanos foi isolada primeiramente em 1937, mas em 1965 o vírus foi descrito como Coronavírus, em decorrência do seu perfil na microscopia, se assemelhando à uma coroa (BRASIL, 2020).

No Brasil, até final de maio de 2020, houve registro de mais de meio milhão de casos, sendo 40% recuperados e quase 30 mil mortes, com letalidade de 5,7% (SENHORAS, 2020). A transmissão da doença se dá por meio do contato ou da proximidade com a pessoa infectada, a exemplo de apertos de mão, abraços, gotículas de saliva, espirros e tosses. Além disso, ela também pode ocorrer pelo toque em superfícies contaminadas. Em caso de contaminação, o período de incubação, ou seja, o tempo que leva para os primeiros sintomas aparecerem desde a infecção viral, é de 2 a 14 dias (OLIVEIRA, 2020).

Atualmente, não existem medicamentos antivirais com eficácia clínica comprovada, nem vacinas para o tratamento profilático, além disso, esses esforços são dificultados pelo conhecimento limitado dos detalhes moleculares da infecção por SARS-CoV-2 (GORDON et al., 2020). Portanto, o reaproveitamento de fármacos é uma estratégia terapêutica moderna que reduz substancialmente os riscos do desenvolvimento e dos custos de uma nova droga, diminuindo também o intervalo de tempo para a identificação de um princípio ativo que poderá ser usado no tratamento do paciente, devido à disponibilidade de grandes quantidades de dados de segurança, farmacocinética e farmacodinâmica da substância.

Também está sendo testada a terapia plasmática convalescente, por



ainda não haver uma vacina ou terapia específica (BROWN; MCCULLOUGH, 2020). Dentre os medicamentos antivirais usados nos ensaios clínicos, está a combinação de dois antivirais: Ritonavir e o Lopinavir (CILIBERTO; CARDONE, 2020).

Ensaio clínicos adicionais envolvem o uso de medicamentos aprovados para diferentes indicações terapêuticas. É o caso, por exemplo, de medicamentos antimaláricos aprovados pela Food and Drug Administration (FDA), como a Cloroquina (CQ) e a Hidroxicloroquina (HCQ), devido à sua capacidade de interferir nos mecanismos patogênicos celulares básicos (BROWN; MCCULLOUGH, 2020).

Ainda que existam estratégias governamentais e políticas públicas de saúde que respondam rapidamente a demanda pandêmica, registram-se barreiras na disponibilidade de matérias-primas e no desenvolvimento tecnológico presentes no país.

Sabe-se que protocolos clínicos e a prescrição de fórmulas compostas de princípios ativos baseiam-se no tratamento das condições sintomáticas segundo as fases caracterizadas da doença.

Nesse contexto, o presente estudo objetivou discutir os aspectos farmacológicos relacionados às principais substâncias reconhecidamente empregadas em protocolos clínicos para o tratamento da COVID-19.

2 MATERIAL E MÉTODOS

A presente revisão bibliográfica considerou os artigos científicos disponíveis online nos bancos de dados *National Library of Medicine* (PubMed), *ScienceDirect* e *Scientific Electronic Library Online* (SciELO). Para tanto, foram considerados os trabalhos publicados nos últimos cinco anos para, inclusive, investigar citações da família viral e o histórico do uso dos medicamentos em situações clínicas semelhantes, salvo citações clássicas cujos os conceitos complementam a discussão.

A estratégia de busca e seleção das informações ocorreu por meio de descritores sem filtro de idiomas, considerando apenas os estudos publicados a partir do ano de 2015 (Tabela 01).



Tabela 1. Distribuição do número de trabalhos encontrados por banco de periódico online, considerando a combinação de palavras-chave em inglês. *SciELO = Scientific Electronic Library Online; PubMed = National Library of Medicine; Sci-D = ScienceDirect.

Palavras-chave	Pubmed	Sci-D	SciELO
Coronavirus	12546	9404	179
Coronavirus and Treatment	4661	5505	12
Coronavirus and Drugs	1327	3298	1
SARS-CoV-2 and Nitazoxanide	7	49	0
Coronavirus and Nitazoxanide	10	76	0
Coronavirus and Hydroxychloroquine	228	557	3
SARS-CoV-2 and Hydroxychloroquine	202	502	0
Coronavirus and Ivermectin	14	118	0
Coronavirus and Azithromycin	75	617	2
Coronavirus, Ritonavir and lopinavir	165	704	1

Fonte: Os autores

Após a análise dos títulos e leitura dos resumos, se considerou como critério de inclusão a relevância da temática abordada para determinação dos princípios ativos.

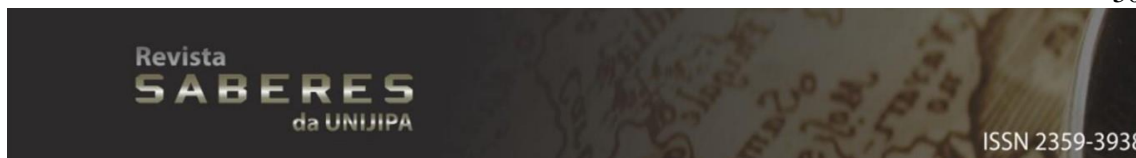
3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Dentre os vinte artigos eleitos, treze corresponderam à revisões bibliográficas, apresentando informações sobre as possibilidades de tratamento para a COVID-19, dois compreenderam artigos de comunicações breves, um relato de caso, um estudo observacional e três estudos randomizados.

Kong et al. (2020) relatam o caso de um paciente com idade de 100 anos e que foi tratado com a terapia de plasma coalescente devido aos riscos e efeitos colaterais do uso da medicação ainda em teste, enquanto Ciliberto e colaborador (2020) revisam o uso da TPC e sua importância na ausência de vacinas e de opções profiláticas e terapêuticas.

Um artigo informativo compara brevemente a CQ com a HCQ e discorre como uma pode substituir a outra, caso haja escassez dos medicamentos (SAHRAEI et al., 2019) um outro faz uma recomendação de que novos protocolos sejam testados, tal como a associação da Azitromicina com a Nitazoxanida logo no início da doença (KELLENI, 2020).

Um estudo observacional sobre a HCQ é o maior estudo realizado até então, com 96.032 pacientes de seis continentes diferentes, sendo eles América



do Norte, América do Sul, Ásia, Europa, África e Oceânia. Este estudo apresentou principalmente o índice das complicações e de mortalidade com o uso do princípio ativo isoladamente ou associado à um antibiótico da classe dos macrolídeos (MEHRA et al., 2020).

Algumas revisões bibliográficas retrataram o uso de CQ e HCQ no tratamento da COVID-19 (PARHIZGAR et al., 2017; COLSON et al., 2020; GAUTRET et al., 2020; SAQRANE et al., 2020;; SPINELLI et al., 2020;), uma outra discutiu o uso da HCQ em terapia profilática para profissionais de saúde expostos à doença e o índice desses profissionais que se contaminam (HASSANI; BENNIS, 2020). Outros estudos exploram o potencial da HCQ, da Ivermectina e da Azitromicina no tratamento da doença e o mecanismo de ação desses princípios ativos (ROSSIGNOL, 2016; BARLOW et al., 2020; CHOUDHARY; SHARMA, 2020;) descrevem o uso da Nitazoxanida, numa epidemia retroativa e na pandemia atual.

Chary et al. (2020), Rosa e colaborador (2020) e Brabosa et al. (2020), discutiram em seus trabalhos o potencial terapêutico e a toxicidade de diversos fármacos em estudo, destacando a CQ e a HCQ, bem como, distintos modelos terapêuticos inovadores que fazem uso de anticorpos monoclonais, proteínas e vacinas. A resposta imunológica também foi objeto de compreensão, considerando a fisiopatologia da doença em detrimento de outros fármacos já testados em farmacoterapia (FELSENSTEINS et al., 2020). Por fim, Sahu et al. (2020) tratam a origem da doença, suas características genômicas, o diagnóstico, as opções atuais de tratamento e os esforços que as organizações internacionais de saúde têm feito em relação ao surto do novo Coronavírus.

Sharun (2020) e Chaccour (2020) publicaram um editorial sobre a Ivermectina, descrevendo-a como uma nova alternativa para a terapêutica contra a COVID-19. Há também nos artigos analisados estudos randomizados sobre a HCQ e sobre a combinação de Lopinavir e Ritonavir (TANG et al., 2020; CHEN et al., 2020; CAO et al., 2020) e outros ensaios clínicos em andamento a respeito da Nitazoxanida (NCT04348409/ NCT04360356/ NCT04406246).

3.1 Terapia de Plasma Convalescente

O plasma convalescente utilizado como recurso terapêutico trata-se do plasma rico em anticorpos de um paciente já imunizado da doença. O seu uso iniciou em meados do século XIX e repercutiu principalmente em 2013 durante o surto de Ébola que ocorreu na África. Apesar disso, a sua eficácia clínica não é totalmente comprovada e a principal agência reguladora internacional: *Food and Drug Administration* (FDA), ainda não aprovou a sua prática, classificando-a como um produto experimental a ser utilizado em caráter emergencial (CILIBERTO; CARDONE, 2020; FDA, 2020).

Recentemente, um paciente de 100 anos da província de Wuhan foi tratado com TPC, a transfusão foi realizada no 7º e no 11º dia de internação, e após a primeira transfusão o paciente também recebeu uma terapia antiviral, após o 12º dia os resultados já eram negativos para Sars-Cov-2 (KONG et al., 2020). Entretanto, seu uso imediato como profilaxia ou nos primeiros quatorze dias de infecção pode ser promissor devido à transferência de anticorpos IgG específicos que podem neutralizar o coronavírus (JUNIOR et al., 2020). Ressalta-se, ainda, que conforme os pacientes se recuperam, a fonte de plasma convalescente aumenta tornando-o um modelo terapêutico sustentável (CILIBERTO; CARDONE, 2020; FDA, 2020).

3.2 Azitromicina

A azitromicina é um antibiótico macrolídeo que inibe a síntese proteica das bactérias, gram positivas e gram negativas, ao se ligar à subunidade 50S dos ribossomos bacterianos (SPINELLI et al., 2020; GAUTRET, 2020). Sua ação de modulação do pH dos endossomos parece ser a responsável pelo efeito no tratamento contra o novo coronavírus (COLSON et al., 2020), ademais apesar de ser eficaz contra bactérias ela já demonstrou atividade in vitro contra o Zikavírus e o Ebola (KELLENI et al., 2020).

A partir da análise farmacodinâmica por modelagem molecular, Fantini e colaboradores (2020) atribuíram o efeito antiviral da Azitromicina à capacidade de interação com domínios específicos das proteínas spikes do coronavírus,

desse modo, há uma competição que promove a saturação dos sítios receptores das enzimas que convertem angiotensina-2, localizadas nas membranas celulares dos hospedeiros e responsáveis pela interiorização das unidades virais. Ainda, segundo os autores corroborados por outras pesquisas, observa-se a potencialização deste mecanismo quando da administração da HCQ (FANTINI et al., 2020).

Seu principal efeito colateral a ser mencionado é o risco aumentado de disritmias cardíacas e da morte súbita cardíaca, entretanto, estudos mostram que não há aumento no risco de mortalidade com uso de azitromicina (SPINELLI et al., 2020; GAUTRET et al., 2020). A farmacoterapia combinada com a HCQ melhora a eliminação do vírus levando a um processo rápido processo de recuperação, muito embora, seja provável que essa associação eleve o risco de problemas cardíacos, o que sugere seu uso isoladamente (KELLENI et al., 2020; SPINELLI et al., 2020).

3.3 Nitazoxanida

Nitazoxanida é uma pró-droga antiparasitária e antiviral que é rapidamente convertida em metabólitos ativos, especialmente a tizoxanida que apresentou resultados positivos *in vitro* contra o MERS-CoV. *In vivo* foi eficaz contra o vírus da influenza, entretanto, contra o SARS-CoV-2 defende-se ser necessário a execução de ensaios que demonstrem sua eficácia clínica e seu nível de toxicidade (KELLENI et al., 2020).

O emprego deste fármaco mostrou-se efetivo contra o coronavírus na epidemia da Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS-COV) (ROSSIGNOL, 2016) e, recentemente há a sugestão da análise do seu efeito sinérgico às outras drogas conhecidas (KELLENI, 2020). O seu mecanismo de ação provável baseia-se na capacidade de estimular fibroblastos a produzir interferon do tipo 1 que interfere na reprodução viral (BARLOW et al., 2020).

No Brasil, há um estudo em desenvolvimento, registrado no clinical trials (NCT04348409) para a determinação da eficácia contra a COVID-19, considerando o tratamento de uma semana. Após notícias veicularem sua



possível eficácia, a ANVISA lançou a Resolução 372/2020 que inclui a substância na lista C1 de substâncias de controle especial da Portaria 344/98 (BRASIL, 1998). No Egito outra pesquisa avalia os efeitos combinados à Ivermectina (NCT04360356) e há outro estudo ocorrendo no México (NCT04406246), já em fase de recrutamento.

3.4 Hidroxicloroquina e cloroquina

São diversos os registros históricos que apontam que a HCQ e seu análogo a CQ, têm sido empregados por povos pré-colombianos no combate à malária (XING et al., 2020). Esse princípios atuam no sistema imunológico conferindo aumento da resposta orgânica contra o parasita da doença, ao mesmo tempo em que combatem a inflamação dos diferentes tecidos (CHARY et al., 2020).

A possível inibição da replicação de SARS-Cov-2 pela HCQ, ocorre devido a glicosilação terminal da enzima conversora de angiotensina 2, produzida pelos vasos pulmonares, inibindo a ligação vírus-receptor. Da mesma forma, relata-se a diminuição da infecção viral por meio da elevação do pH endossômico, interferindo, na fusão viral/celular (FELSENSTEIN et al., 2020).

No ápice de uma discussão global, dos diferentes tipos de estudos científicos que existentes, a utilização clínica da HCQ para a COVID-19 foi pormenorizada com base no diminuto número de ensaios clínicos randomizados que apresentaram desfechos variáveis e inconclusivos, em desfechos observacionais não controlados (MEHRA et al., 2020; SAHU et al., 2020; CHACCOUR et al., 2020).

Das evidências existentes, houve há registros de que após o sexto dia de tratamento, 30% dos pacientes medicados não foram curados virologicamente, isso em comparação com 12,5% que participavam do grupo controle (TANG et al., 2020). Embora a maioria das meta-análises que abordem a farmacoterapia da COVID-19 apontem para a necessidade de mais estudos (CHEN et al., 2020), considerando a situação pandêmica, Xing e colaboradores (2020) enfatizam que a análise do perfil imunológico e a complexidade da manifestação dos sintomas da SARS-CoV-2, apontam que a HCQ é capaz de conferir efeitos antivirais e



antinflamatórios que as caracterizam como adequadas para o seguimento farmacoterapêutico.

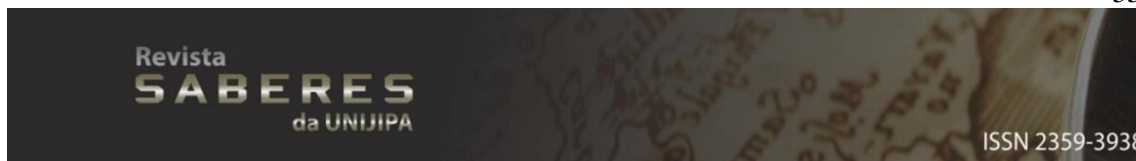
Outro estudo destaca que ao serem tratados com HCQ, os pacientes apresentaram maior necessidade de suporte ventilatório, maior risco de intubação e piora da taxa de conversão células imunes. Não foi observado benefício na mortalidade, linfopenia ou conversão do sistema imune (CAO et al., 2020).

De um modo geral, as opiniões sobre a prescrição e a utilização da HCQ e da CQ são divergentes. Existem, atualmente, 253 estudos registrados que propõem o acompanhamento clínico de pacientes com a COVID-19 no *clinical trials* (CT). No Brasil, um estudo colaborativo entre alguns hospitais (NCT04466540), dentre eles: Hospital Alemão Oswaldo Cruz e Hospital Sírio-Libanês, está na fase de recrutamento da fase 4, a última necessária para a divulgação dos resultados. Assim como, um estudo esloveno (NCT04355026), dois norte americanos (NCT04370782, NCT04370782) e um indiano (NCT04351191). Por fim, considerando a situação de urgência da saúde pública, há os que julgam a prescrição e a prática da farmacoterapia com HCQ pertinente, já que é sabido sobre a sua farmacocinética, o seu perfil de segurança, a sua posologia e as prováveis interações medicamentosas (CT, 2020; ROSA; SANTOS, 2020; BARBOSA et al., 2020).

3.5 Ivermectina

A Ivermectina é um antiparasitário com amplo espectro de ação que já apresentou atividade antiviral, *in vitro*, ao inibir o transporte nuclear de proteínas virais e hospedeiras, ao bloquear o heterodímero importina I (YAVUZ; ÜNAL, 2020). O princípio ativo manifestou inibição da replicação viral quando da SARS-CoV-2, também *in vitro*, com tratamento de dose única (SHARUN et al., 2020; CHACCOUR et al., 2020).

In vivo, a Ivermectina apresentou resultados antivirais eficazes em modelos animais (HEIDARY; GHAREBAGHI, 2020) e contra os vírus da Doença do Nilo Ocidental e da Pseudorraiva, dentre outros (SHARUN et al., 2020).



Devido ao fato de ainda não ter nenhum estudo *in vivo* realizado contra a SARS-CoV-2, a prescrição e a farmacoterapia também são questionadas. Ressalta-se que, apesar da sua melhor aceitação pública no Brasil, há apenas um estudo na fase 4, realizado na Tailândia (NCT04435587), sem recrutamento registrado (CT, 2020).

3.6 Ritonavir combinado com Lopinavir

Dentre os medicamentos antivirais usados nos ensaios clínicos, a combinação de dois antivirais: ritonavir e lopinavir, foi anteriormente aprovada para tratar a infecção pelo vírus que causa a síndrome da imunodeficiência humana (HIV) (CILIBERTO; CARDONE, 2020).

No HIV, a droga impede a ação da enzima protease, responsável por criar os conjuntos de aminoácidos que os vírus usam para se multiplicar. As pesquisas atuais buscam entender se o efeito pode ser o mesmo contra o novo coronavírus (SARS-CoV-2) (YANG et al., 2018). O mecanismo de ação desses fármacos é descrito por Sheahan (2020) que ressalta que o Liponavir é combinado ao Ritonavir para aumentar a sua meia-vida por meio da inibição do citocromo P450 que este último proporciona.

Stawicki e colaboradores (2020) relatam que o bloqueio da entrada do novo coronavírus, proporcionado pela combinação, demonstrou-se mais efetivo em terapias múltiplas com outros agentes. Muito embora, Cao et al. (2020) questionam os benefícios desta farmacoterapia em específico.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em face do exposto, nota-se que existem evidências científicas que, por meio da química medicinal e do planejamento racional, buscam o reaproveitamento de princípios ativos conhecidos para o tratamento da COVID-19. Há registros do sucesso relativo de diferentes fármacos empregados em protocolos clínicos em todo o mundo, inclusive em desenvolvimento. O relativismo não descarta a existência de informações obtidas por pesquisas *in*



silico e in vitro, que demonstram o conhecimento sobre os aspectos teóricos farmacocinéticos e farmacodinâmicos desses princípios ativos empregados como antivirais.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BARBOSA, J. *et al.* Clinical outcomes of hydroxychloroquine in hospitalized patients with COVID-19: a quasi-randomized comparative study. **New England Journal of Medicine**, 20-08882, p. 1-13, 2020.

BARLOW, A. *et al.* Review of emerging pharmacotherapy for the treatment of coronavirus disease 2019. **Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy**, v. 40, n. 5, p. 416-437, 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Sobre a doença**. 2020. Disponível em: <<https://coronavirus.saude.gov.br/>> Acesso em: 15 mai. 2020.

BROWN, B. L.; MCCULLOUGH, J. Treatment for emerging viruses: Convalescent plasma and COVID-19. **Transfusion and Apheresis Science**, 102790, 2020.

CAO, B. *et al.* A trial of lopinavir–ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. **New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 19, p. 1787-1799, 2020.

CHACCOUR, C. *et al.* Ivermectin and COVID-19: Keeping Rigor in Times of Urgency. **The American journal of tropical medicine and hygiene**, v. 102, n. 6, p. 1156–1157, 2020.

CHARY, M. A. *et al.* COVID-19: therapeutic sand the ir toxicities. **J MedToxicol**, v. 16, n. 3, p. 1000-1007, 2020.

CHEN J, LIU *et al.* A pilot study of hydroxychloroquine in treatment patients with moderate of COVID-19. **Zhejiang Univ. MedSci**, v. 49, p. 215–19, 2020.

CILIBERTO, G.; CARDONE, L. Boostingthe arsenal against COVID-19 through computational drug repurposing. **Drug Discovery Today**, v. 25, n. 6, p. 946-948, 2020.

CHOUDHARY, R; SHARMA, A. K. Potential use of hydroxychloroquine, ivermectin and azithromycin drugs in fighting COVID-19: trends, scope and relevance. **New MicrobesAnd New Infections**, 100684, v. 1, n. 35, 2020.

COLSON, P. *et al.* Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19. **Int J Antimicrob Agents**, 105932, v. 55, n. 4, 2020.

FANTINI, J.; CHAHINIAN, H.; YAHY, N. Synergistic antiviral effect of hydroxychloroquine and azithromycin in combination against SARS-CoV-2: what molecular dynamics studies of virus-host interactions reveal. **International Journal of Antimicrobial Agents**, 106020, 2020.

FELSENSTEIN, S. *et al.* COVID-19: Immunology and treatment options. **Clinical Immunology**, v. 215, 108448, 2020.

GAUTRET, P. *et al.* Hidroxicloroquina e azitromicina como tratamento de COVID-19: resultados de um ensaio clínico não randomizado de rótulo aberto. **Revista internacional de agentes antimicrobianos**, 105949, 2020.

GORDON, D. E. *et al.* A SARS-CoV-2 protein interaction map reveals targets for drug repurposing. **Nature**, v. 583, p. 459-468, 2020.

HASSANI, R. T. J.; BENNIS, A. Hydroxychloroquine as antiviral prophylaxis for exposed caregivers to Covid-19: an urgent appraisal is needed. **Journal of Infection and Public Health**. v. 13, n. 5, p. 865-867, 2020.

HEIDARY, F.; GHAREBAGHI, R. Ivermectin: a systematic review from antiviral effects to COVID-19 complementary regimen. **J Antibiot (Tokyo)**. v. 73, n.9, p. 593-602, 2020.

KELLENI, M. Nitazoxanide/Azithromycin combination for COVID-19: A suggested new protocol for COVID-19 early management. **Pharmacological Research**, v. 157, 104874, 2020.

KONG, Y. *et al.* Successful treatment of a centenarian with corona virus disease 2019 (COVID-19) using convalescent plasma. **Transfusion and Apheresis Science**, 102820, 2020.

MEHRA, M. R. *et al.* RETRACTED: Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. **The Lancet**. 2020. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31180-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31180-6).

OLIVEIRA, E. H. A. Coronavírus: prospecção científica e tecnológica dos fármacos em estudo para tratamento da Covid-19. **Cadernos de Prospecção**, v. 13, n. 2, p. 412, 2020.

PARHIZGAR, A.; TAHHIGHI, A. Introducing new antimalarial analogues of chloroquine and amodiaquine: a narrativerewiew. **Iran J MedSci**, v. 42, p. 115-128, 2017.

ROSSIGNOL, J. F. Nitazoxanide, a new drug candidate for the treatment of Middle East respiratory syndrome coronavirus. **Journal of infection and public health**, v. 9, n. 3, p. 227-230, 2016.

ROSA, S. G.; SANTOS, W. C. Clinical trials on drug repositioning for COVID-19
Rev. Saberes UNIJIPA, Ji-Paraná, Vol 18 nº 3 Edição **Especial** .2020 ISSN 2359-3938



treatment. **Rev Panam Salud Publica**, v. 44, n. 40, 2020.

SAHU, K. K.; MISHRA, A. K.; LAL, A. Comprehensive update on current outbreak of novel corona virus infection (2019-nCoV). **Annals of Translational Medicine**, v. 8, n. 6, 2020.

SAHRAEI, Z. *et al.* Aminoquinolines against coronavirus disease 2019 (COVID-19): chloroquine or hydroxychloroquine. **Int J Antimicrob Agents**, 105945(10.1016), 2020.

SAQRANE, S; MHAMMED, I. Review on the global epidemiological situation and the efficacy of chloroquine and hydroxychloroquine for the treatment of COVID-19. **New Microbes And New Infections**, v. 1, n. 35, 100680, 2020.

SENHORAS, E. M. Novo Coronavírus e seus impactos econômicos no mundo. Boletim de de conjuntura (BOCA), v. 1, n.2, p. 39-42, 2020.7

SHARUN, K. *et al.* Ivermectin, a new candidate therapeutic against SARS-CoV-2/COVID-19. **Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials**, v. 19, n. 23, 2020.

SHEAHAN, T. P. *et al.* Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. **Nat Commun**, v.11 n. 22, 2020.

SPINELLI, F. R. *et al.* To consider or not antimalarials as a prophylactic intervention in the SARS-CoV-2 (Covid-19) pandemic. **Annals of the rheumatic diseases**, v. 79, n. 5, p. 666-667, 2020.

TANG, W. *et al.* Hydroxychloroquine in patients mainly with mild to moderate COVID-19: open-label, randomized, controlled trial. **BMJ**, v. 369, n.1849, 2020.

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

YANG, J. *et al.* Population Pharmacokinetics of Lopinavir/Ritonavir: Changes Across Formulations and Human Development From Infancy Through Adulthood. **Journal of clinical pharmacology**, v. 58, n. 12, p. 1604-1617, 2018.

Recebido: 21/09/2020
Aceito: 18/11/2020