

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica

**Reposicionamento de fármacos na pandemia de COVID-19:
fundamentos e panorama de estudos clínicos**

Elisa Souza Vaz

Trabalho de Conclusão do Curso de
Farmácia-Bioquímica da Faculdade de
Ciências Farmacêuticas da
Universidade de São Paulo.

Orientador:
Prof. Dr. Roberto Parise Filho

São Paulo

2022

SUMÁRIO

	Pág.
Lista de Abreviaturas	1
RESUMO	2
1. INTRODUÇÃO	3
2. OBJETIVOS	5
3. MATERIAIS E MÉTODOS	5
3.1 Estratégias de pesquisa	5
3.2 Critérios de inclusão	6
3.3 Critérios de exclusão	6
4. RESULTADOS	6
5. DISCUSSÃO	8
5.1 Fisiopatologia da Covid-19	8
5.2 Repositionamento de fármacos no contexto da pandemia de Covid-19.	12
5.3 Fármacos candidatos a reposicionamento para o tratamento de Covid-19	13
5.3.1 Cloroquina e hidroxicloroquina	14
5.3.2 Ivermectina	17
5.3.3 Favipiravir	20
5.3.4 Colchicina	21
5.3.5 Rendesivir	22
5.3.6 Dexametasona e metilprednisolona	25
5.3.7 Nitazoxanida	26
5.3.8 Azitromicina	28
5.3.9 Mesilato de camostato	29
5.3.10 Outros fármacos	30
5.4 O Brasil e o Uso Racional de Medicamentos na pandemia	32
6. CONCLUSÃO	33
7. BIBLIOGRAFIA	35

LISTA DE ABREVIATURAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CFF	Conselho Federal de Farmácia
CQ	Cloroquina
ECA2	Enzima Conversora de Angiotensina 2
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
HCQ	Hidroxicloroquina
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
NLRP3	<i>NOD-like receptor Family pirin domain-containing 3</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
RdRp	RNA polimerase dependente de RNA
TMPRSS2	Serina protease transmembrana 2
TNF	Fator de necrose tumoral

RESUMO

VAZ, E. S. **Reposicionamento de fármacos na pandemia de COVID-19: fundamentos e panorama de estudos clínicos.** 2022. no. 56. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia-Bioquímica – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2022.

Palavras-chave: Covid-19; reposicionamento; fármacos; estudos clínicos.

INTRODUÇÃO: O reposicionamento de fármacos é uma estratégia de identificação de uma nova indicação terapêutica para moléculas que são aprovadas para outras condições, visando acelerar o processo tradicional de desenvolvimento de fármacos e reduzir seus custos. A alta prevalência e a incidência da Covid-19 justificam a importância da busca por um tratamento seguro e eficaz para a doença em um curto período, e o reposicionamento de fármacos é o caminho mais racional para isso. A esperança por um tratamento não pode permitir o uso indiscriminado de medicamentos e sem embasamento científico. **OBJETIVO:** Elaborar uma revisão bibliográfica sobre as principais pequenas moléculas em estudo de reposicionamento para o tratamento da Covid-19, levando em conta a fisiopatologia da doença, os mecanismos de ação e os resultados de estudos clínicos.

MATERIAIS E MÉTODOS: Revisão de artigos acerca do tema de reposicionamento de fármacos no contexto da pandemia de Covid-19 publicados entre 2012 e 2022, extraídos das bases de dados PubMed, ScienceDirect e Scielo. Dados epidemiológicos da Covid-19 foram obtidos do site oficial da OMS. Os fármacos analisados no trabalho foram selecionados de acordo com o número de estudos clínicos registrados no site ClinicalTrials.gov até 31 de janeiro de 2022. Os resultados de estudos clínicos intervencionais, prospectivos, randomizados e controlados foram obtidos das publicações disponíveis no PubMed.

RESULTADOS: As pequenas moléculas presentes em maior quantidade de estudos clínicos para o tratamento da Covid-19 em estudo de reposicionamento foram: hidroxicloroquina e/ou cloroquina, ivermectina, favipiravir, colchicina, rendesivir, dexametasona, nitazoxanida, azitromicina, mesilato de camostato, niclosamida, metilprednisolona, baricitinibe, lopinavir/ritonavir e ruxolitinibe.

CONCLUSÃO: Rendesivir e baricitinibe obtiveram aprovação para o tratamento pacientes hospitalizados em estado grave da Covid-19. Dexametasona e metilprednisolona devem ser administradas com cautela. Hidroxicloroquina, cloroquina, ivermectina, azitromicina e lopinavir/ritonavir se mostraram ineficazes no tratamento da doença. Nitazoxanida, favipiravir, colchicina, mesilato de camostato e niclosamida mostram resultados incertos. Estudos pré-clínicos e clínicas não podem ser analisados isoladamente e suas metodologias devem ser levadas em conta. Agências reguladoras são responsáveis por analisar a eficácia e segurança de um tratamento e devem ser respeitadas como as autoridades competentes para tal, evitando o uso indiscriminado de medicamentos.

1. INTRODUÇÃO

O reposicionamento de fármacos é uma estratégia de identificação de uma nova indicação terapêutica para moléculas que foram aprovadas anteriormente e são utilizadas para outras condições e, portanto, são consideradas eficazes e seguras nestes casos¹. Utilizando os conhecimentos de mecanismos de ação dos fármacos e da fisiopatologia das doenças, é possível explorar novas vias e alvos moleculares para que o medicamento em estudo seja capaz de intervir na nova aplicação^{2,3}.

O reposicionamento visa acelerar o processo tradicional de desenvolvimento de fármacos, que leva em média de 12 a 15 anos, mas com essa estratégia pode ser reduzido para 12 a 18 meses¹. Como consequência, o custo total, que varia entre 350 milhões e 2 bilhões de dólares para o desenvolvimento e realização dos estudos clínicos por fármaco, também é significativamente reduzido³. Esta redução acontece, principalmente, porque os estudos de fase I e II na maioria dos casos não são necessários⁴, visto que os perfis farmacocinético e farmacodinâmico do composto são previamente conhecidos⁵. Além disso, as cadeias de produção e distribuição desses fármacos já estão estabelecidas⁴.

O que fundamenta o racional do reposicionamento de fármacos é o fato de que as moléculas têm certa promiscuidade nas interações, muitas vezes se ligando a alvos além do desejado e que diferentes doenças podem compartilhar a mesma via molecular^{1,6}. Tendo isto em vista, é possível tanto fazer a busca por novos alvos de uma molécula utilizada na terapêutica quanto encontrar uma nova indicação para um dos alvos sobre o qual o fármaco interage⁵.

O desenvolvimento de novos fármacos pelo processo tradicional tem uma taxa de falha que vem crescendo nas últimas décadas e chega em cerca de 90%, apesar do avanço nas tecnologias farmacêuticas e no conhecimento científico a respeito das doenças. De 1975 a 2010, o montante investido em Pesquisa & Desenvolvimento (P&D) cresceu de 4 bilhões para 41 bilhões de dólares, mas devido a fatores como tempo, custo e recursos laboratoriais e clínicos, a aprovação de novos fármacos pela agência americana *Food and Drug Administration* (FDA)

permaneceu praticamente a mesma, e apenas nos últimos cinco anos esse número vem crescendo^{3,7}.

Em vista destas informações, o reposicionamento de fármacos tem ganhado destaque na comunidade científica por proporcionar um aumento na taxa de sucesso na aplicação de moléculas, que têm os perfis de segurança e toxicidade traçados para outras indicações terapêuticas de interesse³. Trinta por cento das aprovações feitas pelo FDA nos últimos anos foram devidas a essa estratégia⁸ e se estima que 75% dos fármacos já em uso podem ser reposicionados para novas indicações⁵.

No contexto de pandemias, o reposicionamento de fármacos faz-se extremamente vantajoso pela redução do tempo necessário para testes clínicos até que o fármaco seja disponibilizado com eficácia e segurança para a população que necessita³. Nos últimos anos, a Organização Mundial da Saúde (OMS) tem lidado com diversos surtos de doenças virais com potencial pandêmico e que não possuem tratamento específico, como as causadas pelo Zika vírus, Ebola e MERS-CoV. Doenças virais, especialmente, sofrem com o número reduzido de terapias: de 2012 a 2017, apenas 12 antivirais foram aprovados pelo FDA, sendo estes voltados para o tratamento de patologias relacionados ao vírus da Hepatite C e do HIV (vírus da imunodeficiência humana)². A atual pandemia de Covid-19, causada pelo vírus SARS-CoV-2, configura uma crise de saúde pública e requer terapias eficazes e seguras, e o reposicionamento de fármacos é o caminho mais racional para isso⁶.

A Covid-19 teve seu primeiro caso reportado em 8 de dezembro de 2019 na cidade de Wuhan, na China, quando um grupo de pacientes apresentou sintomas de pneumonia de origem até então não detectada. A confirmação da infecção pelo novo coronavírus foi feita pelo *Chinese Center for Disease Control and Prevention* e pela OMS em 9 de janeiro de 2020, dia em que aconteceu também a primeira morte pela doença⁹. O primeiro caso fora da China foi reportado em 13 de janeiro de 2020 na Tailândia, e desde então, a doença atingiu praticamente todo o mundo, tendo sido declarada como uma pandemia em 11 de março de 2020 pela OMS. As únicas 11 nações que não têm registros de casos de Covid-19 notificados pela OMS são ilhas remotas, o Turcomenistão e a Coreia do Norte¹⁰.

A alta prevalência e a incidência da Covid-19 justificam a importância da busca por um tratamento seguro e eficaz para a doença em um curto período. Muito tem sido falado na mídia sobre fármacos em estudos clínicos, mas a esperança por um tratamento não pode permitir o uso indiscriminado de medicamentos e sem embasamento científico. Por isso, o presente trabalho se faz necessário como meio esclarecedor das evidências que permeiam os estudos de reposicionamento de fármacos no contexto da pandemia de Covid-19.

2. OBJETIVO

O objetivo deste trabalho é elaborar uma revisão bibliográfica sobre os fármacos de pequenas moléculas em estudo de reposicionamento para o tratamento da Covid-19, levando em conta a fisiopatologia da doença, os mecanismos de ação destes compostos e os resultados dos principais estudos pré-clínicos e estudos clínicos que estão sendo realizados ao redor do mundo.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1. Estratégias de pesquisa

Neste trabalho foram feitas buscas de artigos acerca do tema de reposicionamento de fármacos no contexto da pandemia de Covid-19 que foram publicados no período de 2012 a 2022, extraídos das bases de dados PubMed e ScienceDirect e Scielo. A pesquisa foi realizada utilizando as palavras-chave, em português e inglês: reposicionamento de fármacos, pandemia, Covid-19, SARS-CoV-2, coronavírus, fisiopatologia, epidemiologia e tratamentos. Dados epidemiológicos da Covid-19 foram obtidos do site oficial da OMS¹¹.

Os principais fármacos analisados no trabalho foram selecionados de acordo com o número de estudos clínicos registrados no portal ClinicalTrials.gov e com base nas diretrizes da agência americana *Food and Drug Administration* (FDA) para o tratamento de Covid-19 e da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) no Brasil.

3.2. Critérios de inclusão

Foram incluídos artigos que envolveram os métodos de reposicionamento de fármacos e a aplicação no contexto da pandemia de Covid-19, artigos que discorriam sobre a fisiopatologia da doença e artigos com resultados dos principais estudos pré-clínicos e estudos clínicos dos fármacos candidatos a reposicionamento. Os estudos clínicos incluídos foram intervencionais prospectivos e randomizados, sem restrição quanto a cegamento e tipo de controle, com publicação de resultados em artigos científicos. Apenas publicações em inglês ou português foram incluídas.

3.3. Critérios de exclusão

Foram excluídos artigos fora do período alvo de publicação e que não estivessem relacionados ao reposicionamento de fármacos ou à Covid-19 e seus potenciais tratamentos. Artigos que discorriam exclusivamente sobre tratamentos para as doenças causadas por MERS-CoV e SARS-CoV-1, assim como sobre a pesquisa por fármacos de origem biológica e vacinas para a Covid-19, também não foram considerados.

Na busca pelos resultados de estudos clínicos foram excluídos protocolos de estudos, revisões sistemáticas, resultados de estudos observacionais, resultados de estudos clínicos de fase I, meta-análises, tratamento aplicado a outras doenças que não Covid-19, estudos de profilaxia, estudos de associação do fármaco de interesse com outros compostos, artigos duplicados e artigos retratados.

4. RESULTADOS

No dia 31 de janeiro de 2022, a consulta por “Covid-19” no site ClinicalTrials.gov exibiu 7422 resultados de estudos pelo mundo. Foi aplicado o filtro de “estudos intervencionais” para obtenção de resultados de acordo com o objetivo do presente trabalho, que mostrou 4176 estudos clínicos, dentre os quais 1729 tinham a primeira intervenção listada classificada como “fármaco”. A base foi conferida para remoção de compostos biológicos e/ou outros compostos com classificação equivocada. Os fármacos de pequenas moléculas presentes em maior

quantidade de estudos clínicos para o tratamento da Covid-19 e que já possuía registro para outras indicações terapêuticas antes do início da pandemia estão demonstrados na Tabela 1, a seguir:

Tabela 1: Fármacos que possuem a partir de 10 estudos clínicos registrados para Covid-19.

Fármacos [¥]	Número de estudos clínicos registrados que contêm o fármaco [€]
Hidroxicloroquina e/ou cloroquina	160
Ivermectina	59
Favipiravir	31
Colchicina	27
Rendesivir [£]	25
Dexametasona	24
Nitazoxanida	22
Azitromicina	19
Mesilato de camostato	16
Niclosamida	15
Metilprednisolona	14
Baricitinibe	14
Lopinavir/ritonavir	13
Ruxolitinibe	12

[¥]Esta lista contempla a totalidade dos estudos registrados, sem distinção entre estudos em fase de recrutamento, em andamento, finalizados, suspensos, terminados ou cancelados, com e sem resultados divulgados. **Fonte:** www.ClinicalTrials.gov¹².

[€]Estudos intervencionais com a primeira intervenção listada classificada como fármaco. Inclui estudos de tratamento em monoterapia, combinação e uso profilático.

[£]O rendesivir obteve sua primeira indicação terapêutica em bula para a Covid-19 e será tratado neste trabalho em caráter de exceção por ter sido estudado para o tratamento de doenças vírais anteriormente e ter sido bem sucedido nos estudos contra o SARS-CoV-2, obtendo aprovação para o tratamento da doença pelo FDA e pela ANVISA.

A busca pelos artigos de divulgação de resultados de estudos clínicos foi feita pelo PubMed utilizando “nome do fármaco” e “Covid-19” com filtros predefinidos na plataforma para facilitar a obtenção de estudos clínicos: “Clinical studies” > “Therapy” > “Scope: Narrow”, equivalente a uma busca com as palavras “randomized controlled trial”. Os resultados estão demonstrados na Tabela 2, a seguir:

Tabela 2: Número de resultados obtidos pelo PubMed e número final de artigos que cumpriram os critérios de inclusão para análise neste trabalho.

Fármacos	“Nome do fármaco” + “Covid-19”	Filtro “randomized controlled trial”	Cumpre critérios de inclusão
Hidroxicloroquina	3305	163	25
Cloroquina	2582	131	1
Ivermectina	382	35	12
Favipiravir	669	33	9
Colchicina	241	22	8
Rendesivir	2433	78	10
Dexametasona	1044	48	8
Nitazoxanida	84	7	2
Azitromicina	1173	43	5
Mesilato de camostato	122	3	1
Niclosamida	48	3	2
Metilprednisolona	608	24	6
Baricitinibe	236	6	1
Lopinavir/ritonavir	1076	69	6
Ruxolitinibe	131	6	1

5. DISCUSSÃO

5.1 Fisiopatologia da Covid-19

A transmissão do SARS-CoV-2 se dá por meio de gotículas respiratórias de uma pessoa infectada que atingem as mucosas (olhos, nariz e boca) de uma pessoa que, mais comumente, está próxima no momento de liberação deste material, por meio da tosse ou espirro¹³. Há também a possibilidade de transmissão por objetos contaminados, pois o vírus consegue sobreviver em aerossóis e diversos materiais de três horas a três dias, dependendo do tipo de superfície e condições ambientais¹⁴. Após exposição, o vírus tem um período de incubação de cinco a seis dias, em que não há presença de sintomas, mas a transmissão pode ocorrer para outros indivíduos, visto que o vírus se replica nas células do epitélio nasal¹³. A incubação pode chegar a 14 dias¹³, o que reforça a importância do distanciamento social e do uso de máscara pela população.

O SARS-CoV-2 é um vírus pleomórfico, envelopado, de RNA de cadeia simples e senso positivo⁵ e possui quatro proteínas estruturais: S (*spike*), M (membrana), E (envelope) e N (nucleocapsídeo) (Figura 1A)¹⁵. A proteína S é um

trímero transmembrana que dá ao vírus a aparência de coroa e, por isso, o nome coronavírus¹⁵. Ela é responsável pela penetração do vírus na célula hospedeira, que ocorre por meio de suas duas subunidades funcionais: S1 e S2¹³. Inicialmente, o domínio de ligação ao receptor (RBD, do inglês *Receptor Binding Domain*) da subunidade S1 se liga ao receptor da célula hospedeira enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) (Figura 1B)^{16,17}. Então, a serina protease transmembrana 2 (TMPRSS2) da célula-alvo participa da clivagem no sítio semelhante à furina¹⁸ entre as subunidades S1 e S2, ativando a proteína S e gerando sua mudança conformacional^{13,16}. A subunidade S1 é liberada¹⁷ e S2 é estabilizada, a qual consegue realizar a fusão entre as membranas da célula hospedeira e do vírus¹³. É válido ressaltar que o sítio semelhante à furina não está presente nos outros coronavírus e é uma evolução adaptativa do SARS-CoV-2 que confere a ele um nível maior de infectividade¹⁸.

As catepsinas B e L são proteases de cisteína e também foram reportadas como tendo papel semelhante ao da TMPRSS2, apesar de não serem essenciais à etapa de clivagem da proteína S viral¹⁹. Em células que não expressam a TMPRSS2, as catepsinas podem ser uma alternativa para a entrada do vírus na célula²⁰, podendo ter papel mais importante em idosos, onde estão superexpressadas por consequência do processo de envelhecimento¹⁶.

Após a fusão das membranas, o vírus libera seu conteúdo genético no citoplasma e ocorre a transcrição de sua fita simples de RNA pela maquinaria da célula hospedeira, gerando duas poliproteínas (pp1a e pp1ab)¹⁵. Estas são processadas em 16 proteínas não estruturais (nsp)^{14,15}, sendo uma delas a RNA polimerase dependente de RNA (RdRp)¹⁵, que forma o complexo de replicação-transcrição (RTC) em uma vesícula de membrana dupla¹⁷. O complexo é responsável pela síntese de RNAs subgenômicos¹⁷ que codificam as quatro proteínas estruturais S, M, E e N e outras proteínas acessórias para a formação das novas partículas virais^{1,21}.

A proteína N é responsável pela formação helicoidal do nucleocapsídeo com o novo genoma¹⁷, enquanto M facilita a montagem da partícula viral e dá forma a ela ao interagir com o nucleocapsídeo e com as demais proteínas M²². Por outro

lado, a proteína E participa tanto da montagem da partícula quanto de sua liberação e patogênese viral²².

Os vírions, como são chamadas as novas partículas virais, são montados no retículo endoplasmático e depois transportados em vesículas até a membrana celular, de onde são liberados por exocitose e seguem para infectar as células adjacentes, onde o processo de replicação será repetido^{1,13}.

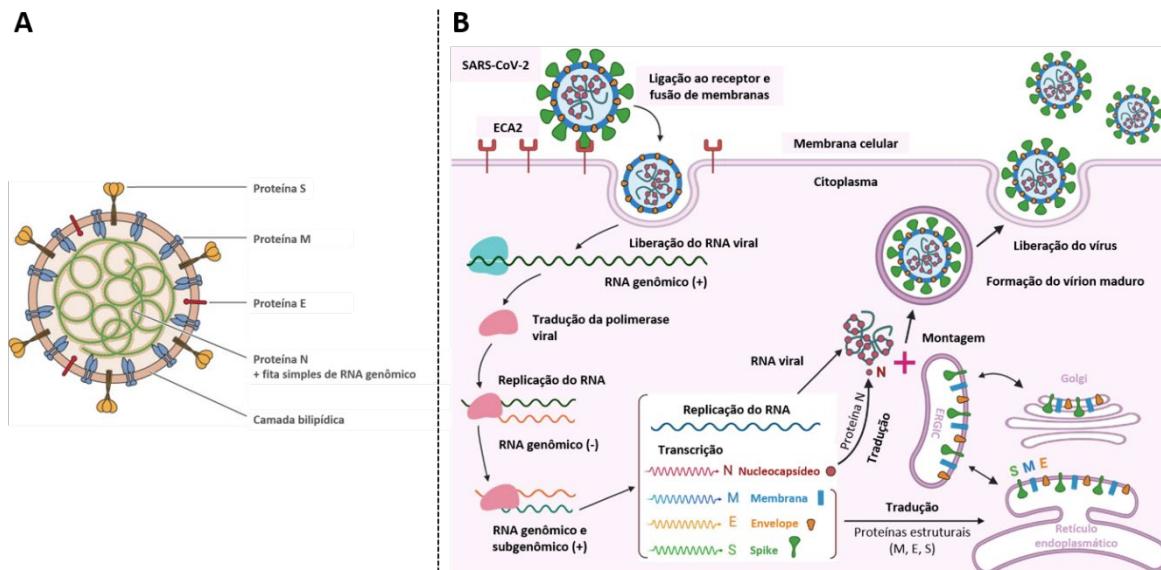


Figura 1: **A)** estrutura do SARS-CoV-2. Figura adaptada²². **B)** ciclo de vida e replicação dos coronavírus. Figura adaptada²³. O vírus entra na célula humana por interação de sua proteína S com o receptor ECA2, libera seu material genético de senso positivo, que é traduzido pela maquinaria de replicação do hospedeiro e gera a polimerase viral. O RNA viral é então é transcrito em uma fita de RNA senso negativo, que serve como molde para a replicação do material genético viral e para a tradução das proteínas virais N, M, E e S. Para o RNA e a proteína N, o processo ocorre no citoplasma. Para as proteínas M, E e S, o processo ocorre no retículo endoplasmático (RE) e no complexo de Golgi. Então, a montagem da nova partícula viral é feita pelo complexo intermediário entre RE e Golgi (ERGIC), que é liberada por exocitose da célula do hospedeiro.

A infecção inicia no epitélio nasal, onde as células têm alta expressão dos fatores de entrada do SARS-CoV-2: ECA2 e TMPRSS2²⁰. Nos dois primeiros dias, o vírus replica e se propaga meio a uma resposta imune inicial e limitada do hospedeiro. Conforme a infecção avança pelo trato respiratório superior, sintomas leves como tosse, febre e mal-estar podem surgir devido à liberação de citocinas pelo sistema imune, que na maioria das vezes é suficiente para controlar a propagação da infecção para o trato respiratório inferior¹³.

Nos pulmões, o vírus invade principalmente os pneumócitos do tipo I e do tipo II. A replicação viral e exocitose contínuas geram danos progressivos à barreira epitelial-endotelial e inicia um processo de liberação de citocinas pró-inflamatórias como IL-1 β , IL-6, fator de necrose tumoral (TNF), óxido nítrico e o recrutamento de células do sistema imune inato e adaptativo, como linfócitos T, monócitos e neutrófilos. Estas células são quimioatraídas pela IL-8 liberada pelas células infectadas e pelos macrófagos alveolares e se infiltram no tecido pulmonar com o intuito de combater o vírus. A resposta inflamatória que se amplifica cada vez mais é chamada de “tempestade de citocinas” e contribui para maior permeabilidade vascular e maior dano tecidual, gerando uma pneumonia com dano alveolar difuso, edema, formação de membrana hialina e que se apresenta como síndrome respiratória aguda grave^{13,24–26}.

A forma mais comum de apresentação da Covid-19 é a pneumonia, mas a doença afeta diversos órgãos²⁴. A partir dos alvéolos, o vírus entra na corrente sanguínea²⁷ e infecta outros tecidos, especialmente os rins, coração e trato gastrintestinal, que são os que expressam mais os genes da ECA2, TMPRSS2 e catepsinas B e L¹⁶. Além destes sítios, o vírus também ataca o sistema nervoso central pela presença de ECA2 nas células da glia, neurônios, endotélio capilar e bulbos olfatórios²⁴ ou ainda pelo receptor alternativo CD147¹⁶. Tromboses venosas e arteriais são complicações comuns, que também ocorrem pela invasão do vírus nas células endoteliais por meio da ECA2, levando a danos no endotélio, alteração na função fibrinolítica, liberação de fatores pró-trombóticos e mais citocinas pró-inflamatórias²⁴.

É importante salientar que muitas das complicações são mais fruto da resposta inflamatória do que do próprio vírus, sendo que o nível da resposta imune gerada pelo hospedeiro dita a severidade da desordem sistêmica²⁸. Disfunções pancreáticas e hepáticas apresentadas pelos pacientes são exemplos de complicações que provavelmente ocorrem pelos efeitos indiretos da tempestade de citocinas causada pelo vírus^{16,24}. Ainda corroborando com esta relação está o fato de que as citocinas inflamatórias se apresentam mais elevadas em pacientes que

necessitam de cuidados nas unidades de tratamento intensivo (UTI) em relação aos pacientes que não requerem UTI¹⁷.

Um estudo brasileiro comprovou o papel do SARS-CoV-2 na ativação do inflamassoma NLRP3 (*NOD-like receptor family pyrin domain-containing 3*), especialmente nos pacientes com quadro grave que requerem hospitalização. O NLRP3 ativa a caspase-1, levando à liberação de gasdermina-D, que induz piroptose, e das citocinas inflamatórias IL-18 e IL-1 β , que contribuem para a tempestade de citocinas²⁹. Este mecanismo também corrobora a obesidade e diabetes como fatores de risco para a Covid-19, dado que estes pacientes têm a via do inflamassoma NLRP3 superativada de modo crônico³⁰.

Aproximadamente 80% dos pacientes desenvolvem sintomas leves a moderados da doença, 15% apresentam quadro grave e necessitam hospitalização e os outros 5% são pacientes críticos que requerem cuidados intensivos e suporte respiratório¹⁴. O cenário ideal é que a resposta imune aja em equilíbrio para garantir o *clearance viral*, sem causar imunopatogênese⁹.

5.2 Repositionamento de fármacos no contexto da pandemia de Covid-19

Atualmente, o controle da infecção depende da gravidade da doença e é principalmente sintomático, incluindo medidas de hidratação, suplementação de oxigênio, controle de dor e ventilação mecânica³¹. Até janeiro de 2022, o antiviral rendesivir era o único fármaco aprovado pelo FDA para uso contra a Covid-19, que ocorreu em outubro de 2020³². Outros 14 fármacos obtiveram autorização de uso emergencial para o manejo da doença, sendo apenas três antivirais e o restante composto por anticorpos monoclonais, sedativos, plasma convalescente e um anticoagulante³³. No Brasil o rendesivir e o baricitinibe também haviam obtido aprovação de indicação para o tratamento de Covid-19 pela ANVISA até este período^{34,35}. Em regime de aprovação emergencial, também haviam anticorpos monoclonais^{36,37}.

Da confirmação do primeiro caso até 31 de janeiro de 2022, foram reportados à OMS 373.229.380 casos de Covid-19 globalmente, com 5.658.702 mortes³⁸. Apesar de mais de nove bilhões de doses de vacinas terem sido administradas³⁸,

fatores como a desigualdade econômica entre os países, não-adesão à vacinação e novas variantes do coronavírus³⁹ não impedem que novos casos e mortes continuem ocorrendo. Por isso, é necessário um tratamento antiviral eficaz e o reposicionamento de fármacos é a medida mais rápida para alcançar esse objetivo.

Além de poder proporcionar uma terapia e auxiliar na redução do número de mortes pela Covid-19, o reposicionamento de fármacos é um meio importante para aumentar o entendimento da biologia viral. Este é um dos grandes desafios para o combate aos vírus emergentes, visto que a replicação, patogênese e interação com o hospedeiro ainda são incertas para a maioria deles e para se desenvolver um fármaco efetivo é necessário ter essas informações. Ainda, as moléculas em estudo servem como ferramentas para esse melhor entendimento, levando à descoberta de novas vias celulares e alvos, além de uma possível atividade antiviral não descrita anteriormente. Tudo isso é de grande valor, mesmo que a molécula em questão não seja aprovada para a nova área terapêutica de interesse².

Os fármacos elegíveis aos estudos clínicos de reposicionamento contra o SARS-CoV-2 são aqueles promissores a agirem sobre o ciclo de vida do vírus, inibindo uma ou mais etapas deste, ou sobre os efeitos causados pela infecção, como a resposta imune do hospedeiro¹. Para a identificação dos fármacos candidatos, são utilizadas abordagens experimentais e computacionais, por meio de triagem de bibliotecas de compostos químicos. A busca pode ser feita com base na estrutura de um alvo, que pode ser tanto do hospedeiro como do vírus, tendo em vista encontrar um fármaco que age sobre ele, ou baseada na estrutura de um fármaco, visando encontrar um alvo sobre o qual ele pode atuar. Independente da metodologia, após identificação de um candidato, o fármaco ainda deve passar por avaliação de seu modo de ação e efeito em modelos pré-clínicos e por estudos clínicos⁴⁰.

5.3 Fármacos candidatos a reposicionamento para tratamento de Covid-19

De acordo com o portal global de estudos clínicos ClinicalTrials.gov, as pequenas moléculas com maior número de estudos clínicos registrados pelo mundo para o tratamento contra a Covid-19 são hidroxicloroquina e/ou cloroquina,

ivermectina, favipiravir, colchicina, rendesivir, dexametasona, nitazoxanida, azitromicina, mesilato de camostato, niclosamida, metilprednisolona, baricitinibe, a combinação lopinavir/ritonavir e o ruxolitinibe. Estes fármacos estão representados nas Figuras 2 e 3 e serão analisados a seguir em relação aos seus racionais para utilização contra a Covid-19 e as evidências clínicas provenientes de ensaios intervencionais, randomizados e controlados.

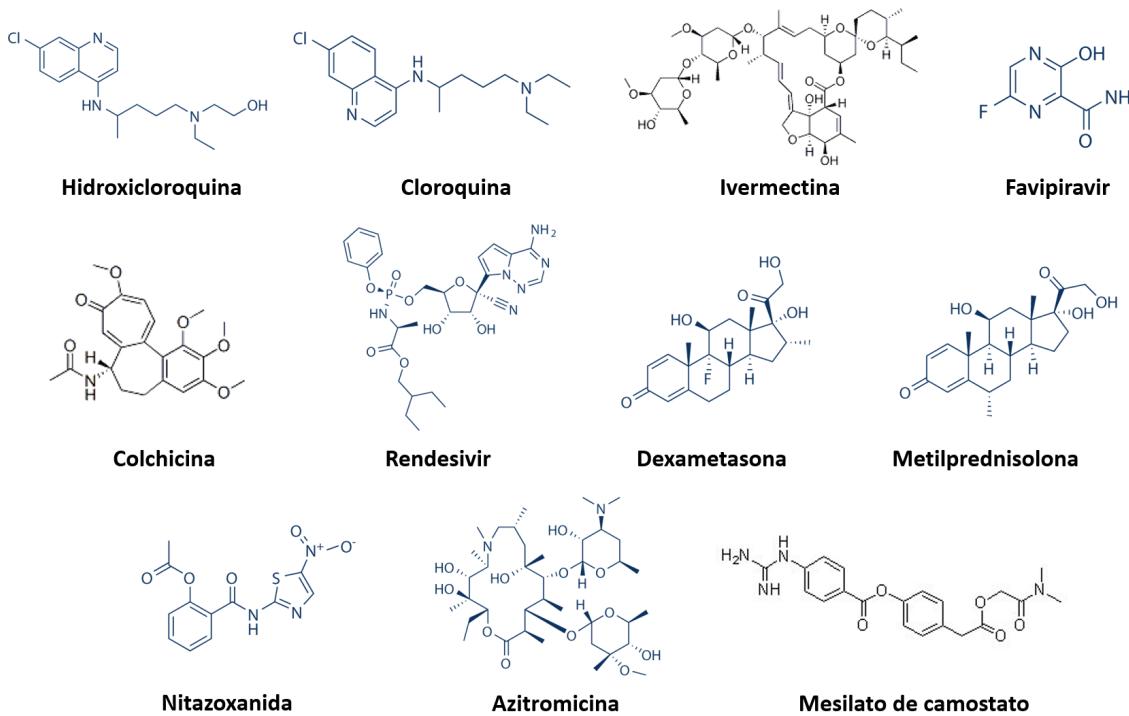


Figura 2: estrutura dos fármacos hidroxicloroquina, cloroquina, ivermectina, favipiravir, colchicina, rendesivir, dexametasona, metilprednisolona, nitazoxanida, azitromicina e mesilato de camostato.

5.3.1 Cloroquina e hidroxicloroquina

A cloroquina (CQ) é um fármaco amplamente utilizado para profilaxia e tratamento de malária e para o tratamento das doenças inflamatórias e imunológicas, como artrite reumatoide e lúpus eritematoso sistêmico, assim como a hidroxicloroquina (HCQ), fármaco de estrutura e atividade muito semelhantes à cloroquina, mas com toxicidade cerca de 40% menor^{41,42}. Ambas as moléculas têm diversos mecanismos de ação anti-infecciosos e anti-inflamatórios, mas nem todos estão completamente elucidados. Por serem bases fracas, os fármacos se acumulam em lisossomos e endossomos (compartimentos celulares ácidos) e

aumentam o pH dessas organelas, indo contra os processos de fusão de membranas e maturação e liberação dos vírions^{31,43}. A atividade da catepsina B também é reduzida pelo processo de alcalinização⁴⁴. A etapa de entrada do vírus na célula hospedeira também pode ser prejudicada devido à ligação de CQ e HCQ aos ácidos siálicos e gangliosídeos utilizados pelo SARS-CoV-2⁴⁵. A atividade imunomoduladora ocorre pela supressão da liberação das diversas citocinas pró-inflamatórias por monócitos, linfócitos e macrófagos.

Em 2020 foi publicado o resultado de um estudo *in vitro* realizado para verificar a citotoxicidade e eficácia de sete fármacos em células Vero E6 infectadas com o SARS-CoV-2. A cloroquina foi um dos fármacos que mostrou ter potencial de impedir a infecção pelo vírus, com ação na etapa de entrada e após a entrada na célula, e com uma dose que poderia ser atingida clinicamente⁴⁶. O mesmo grupo de pesquisadores realizou um estudo para analisar a eficácia *in vitro* da hidroxicloroquina e obteve a mesma conclusão, mas com menor potência em relação à cloroquina⁴³. Um terceiro estudo *in vitro* demonstrou boa atividade antiviral pelas duas moléculas, mas com a HCQ atingindo maior potência⁴⁷. Devido aos resultados promissores, foi recomendado que ambos os fármacos fossem testados em pacientes com Covid-19.

Em março de 2020, o FDA aprovou o uso emergencial da CQ e HCQ para adolescentes e adultos hospitalizados com Covid-19 baseado nos resultados positivos de dois estudos clínicos para redução da carga viral^{48,49}, apesar de ambos apresentaram diversos vieses como amostra baixa e falta de randomização e cegamento. Contudo, dado que o perfil de segurança dos fármacos era conhecido, que a dose indicada já era aprovada em bula e que os pacientes que poderiam receber o tratamento estariam sendo monitorados no ambiente hospitalar, a aprovação emergencial foi concedida a ambos por também terem seus dados aplicáveis um ao outro⁵⁰.

Dentre os 26 estudos clínicos com resultados divulgados em revistas científicas analisados neste trabalho, nenhum apresentou resultados de eficácia a favor da HCQ e/ou CQ de acordo com seus objetivos propostos. Os principais parâmetros avaliados foram, entre outros, tempo para atingir teste RT-PCR

negativo, melhora clínica, taxa de hospitalização e ventilação mecânica e mortalidade. Estes estudos contemplam diferentes tamanhos de amostra, desenhos de estudo e severidade de casos⁵¹⁻⁷⁴. Os dois maiores estudos, conduzidos pelo consórcio Solidarity da OMS⁷⁵ e pelo grupo RECOVERY da Universidade de Oxford⁷⁶ não foram diferentes. O Solidarity concluiu que a HCQ não tem qualquer efeito sobre a redução da mortalidade, iniciação de ventilação mecânica e duração da hospitalização em pacientes hospitalizados com Covid-19. O RECOVERY também chegou a esta conclusão, adicionando ainda que os pacientes que recebem este tratamento ficam hospitalizados por mais tempo e com maior risco de morte e de necessitar ventilação mecânica.

Em junho de 2020, o FDA revogou a autorização emergencial da HCQ e da CQ para o tratamento da Covid-19 baseado na não reproduzibilidade dos resultados clínicos favoráveis ao fármaco, além de uma análise que mostrou que a dose necessária para atingir efeito antiviral deveria ser maior do que a autorizada, mas que não seria viável devido aos riscos de toxicidade. Assim, o uso dos fármacos ficou recomendado apenas em ensaios clínicos⁵⁰.

No Brasil, a ANVISA aprovou em março de 2020 a condução de ensaios clínicos no país com a HCQ e a CQ, além do uso compassivo em pacientes com quadro grave da doença, mas deixando claro em nota técnica que “*para a inclusão de indicações terapêuticas novas em medicamentos, é necessário conduzir estudos clínicos em uma amostra representativa de seres humanos, demonstrando a segurança e a eficácia para o uso pretendido*”⁷⁷. Apesar do baixo número de evidências no momento e com o embalo do então presidente estadunidense Donald Trump, os fármacos se tornaram pauta política pelo governo federal brasileiro, que usou de uma narrativa negacionista para promover o tratamento como solução para a pandemia, como exposto em análise da situação feita por Penaforte, 2021⁷⁸:

Sustentando narrativas de uma ausência de consenso científico, esses mercadores da dúvida defendem a cloroquina não com base no seu efeito farmacológico, mas a partir da dúvida sobre o seu efeito. E demonstram que o negacionismo não se ampara em um tipo de analfabetismo científico, ao contrário, usurpa o próprio modelo científico para produzir desinformação e criar falsos debates acerca das evidências. E como a própria ciência se alimenta de controvérsias, os negacionistas

se aproveitam dessa vulnerabilidade (que tanto pode impulsionar quanto deturpar) para criar uma impressão de que nada está resolvido e assim conseguir minar a realidade do conhecimento científico.

Um levantamento feito pelo Conselho Federal de Farmácia (CFF) mostrou que a venda de HCQ aumentou 67,93% no período de janeiro a março de 2020 em relação ao mesmo período de 2019⁷⁹ e na análise anual as vendas foram de 963 mil unidades do medicamento em 2019 para 2 milhões em 2020⁸⁰. Para tentar frear o uso indiscriminado do fármaco pela população e impedir que pacientes em uso do medicamento para tratamento de lúpus, artrite reumatoide ou malária ficassem sem, foi necessário que a ANVISA determinasse a CQ e a HCQ como medicamentos de controle especial, necessitando da apresentação de duas receitas na farmácia com retenção de uma delas para a dispensação⁸¹. Na ausência do risco de desabastecimento, esta medida foi revogada⁸², mas a partir deste momento as vendas voltaram a subir novamente⁸³.

Entre os riscos do uso da HCQ e CQ estão o aumento da probabilidade de eventos adversos graves, diarreia, elevação do nível de transaminases e prolongação do intervalo QT, especialmente em pacientes com comorbidades cardíacas e que é mais pronunciada quando associada à azitromicina⁸⁴⁻⁸⁷.

5.3.2 Ivermectina

A ivermectina é um fármaco aprovado para uso terapêutico como antiparasitário⁸⁸. Ela atua seletivamente sobre os canais de anions mediados por GABA (ácido gama-aminobutírico) do parasita, os quais têm sua atividade aumentada, levando ao maior influxo celular de íons cloreto que gera paralisia e morte do parasita^{89,90}. Em 2012, uma triagem na busca por compostos capazes de inibir o transporte de proteínas virais entre o núcleo e o citoplasma do hospedeiro identificou a ivermectina como um dos fármacos possíveis para isso. Foi descoberto que a ivermectina tem ação inibitória específica sobre o transporte dependente de importina α/β, que é importante para muitas infecções virais, além da comprovação

in vitro de atividade antiviral contra os vírus da dengue e HIV devido a esse mecanismo⁹¹.

Dado o mecanismo antiviral descrito e com base em experimentos prévios sobre o papel das importinas no ciclo de vida do SARS-CoV, foi conduzido um estudo *in vitro* com resultados promissores de eficácia e toxicidade da ivermectina sobre o SARS-CoV-2 na dose aplicada⁹². Este estudo foi a base para os estudos clínicos de intervenção em humanos com a ivermectina.

Dos 12 estudos clínicos com resultados divulgados em revistas científicas incluídos, três estudos randomizados, controlados por placebo e duplo-cegos apresentaram resultados em favor da ivermectina quanto aos objetivos propostos, entre eles o tempo para negatividade do teste RT-PCR e melhora de sintomas⁹³⁻⁹⁵. Apesar disso, poucos pacientes foram incluídos – 60, 70 e 72 – o que compromete a confiabilidade dos resultados. Além desses resultados, o estudo feito por Babalola *et al.*, 2022⁹⁴ demonstrou que o efeito inibitório da ivermectina sobre o SARS-CoV-2 é dependente de dose, algo que também foi concluído por Buonfrate *et al.*, 2022⁹⁶ e Krolewiecki *et al.*, 2021⁹⁷, apesar destes não terem observado diminuição de carga viral e melhora clínica significante em relação aos grupos controle. Abd-Elsalam *et al.*, 2021⁹⁸ e Chacour *et al.*, 2021⁹⁹ relataram apenas tendências positivas em relação ao uso de ivermectina, porém sem diferenças estatísticas significativas entre grupos de tratamento e controle.

Em dois estudos maiores, com 476 e 501 participantes, os resultados não foram promissores para a ivermectina na prevenção de hospitalização e na resolução dos sintomas, objetivos primários de cada um deles, nem nos objetivos secundários^{100,101}. Vallejos *et al.*, 2021¹⁰⁰ ainda descreveram a necessidade de ventilação mecânica pelos pacientes que receberam ivermectina muito antes que os pacientes do grupo placebo. Os resultados também não foram positivos para os estudos conduzidos por Ravikirti *et al.*, 2021¹⁰² (115 participantes), Mohan *et al.*, 2021¹⁰³ (157 participantes) e Galan *et al.*, 2021⁶² (168 participantes), que avaliaram entre seus parâmetros a conversão para teste de RT-PCR negativo, diminuição da carga viral, necessidade de suplementação de oxigênio, ventilação mecânica, admissão na UTI e morte.

Nenhum dos estudos citados apresentou preocupações quanto à segurança da ivermectina, mas, de maneira geral, as evidências de eficácia não apontam para a indicação do fármaco como tratamento para a Covid-19. A comparação e análise dos estudos é dificultada pelas diferenças principalmente no tamanho das amostras e nas doses administradas. A maior parte dos estudos divulgados tem amostra pequena, o que dificulta a extração dos resultados para a população geral, mas é provável que estudos maiores não sejam a solução para o reposicionamento deste fármaco, visto que uma análise feita ainda em 2020 por Momekov & Momekova, 2020¹⁰⁴ mostrou que a dose utilizada por Caly *et al.*, 2020⁹² no seu ensaio *in vitro* é 17 vezes mais alta do que a dose mais alta estudada em humanos e mais alta ainda do que as doses atualmente aprovadas para suas indicações em bula.

Assim como aconteceu com a HCQ, as vendas da ivermectina no Brasil dispararam no primeiro ano da pandemia, com um aumento de 557,26% de 2019 para 2020⁸⁰. A ANVISA deixou claro em nota a não comprovação do medicamento para o tratamento da Covid-19¹⁰⁵, mas a imposição de controle da dispensação com duas vias de receita médica para controle de estoque também foi necessária¹⁰⁶. A partir da revogação da medida⁸², as vendas voltaram a subir novamente⁸³.

Além da ivermectina na forma oral aprovada para uso em humanos, o fármaco também é utilizado no meio veterinário na forma intravenosa, mas isto não significa que um seja aplicável ao outro, visto que as doses, excipientes e análise de segurança e eficácia são distintos e feitos, no Brasil, pela ANVISA e pelo Ministério da Agricultura, respectivamente. Foi comum a procura pela ivermectina de uso animal na pandemia, conduta de alto risco e que pode levar rapidamente à neurotoxicidade, com alteração do estado mental, vômitos e mioclonia, além de provocar complicações hepáticas e linfopenia em pacientes com Covid-19¹⁰⁷. O FDA¹⁰⁸ e a ANVISA¹⁰⁹ se pronunciaram contra esta prática.

Quanto à ivermectina oral, apesar de ter um bom perfil de segurança e baixo risco de neurotoxicidade devido à presença das bombas de efluxo (glicoproteína-P) que previnem sua passagem pela barreira hematoencefálica, seu uso irracional pode trazer riscos. Cenários como hiper-inflamação, interação medicamentosa e polimorfismos no gene da glicoproteína-P podem aumentar o risco de toxicidade,

além dos eventos adversos mais comuns como fadiga, dor de cabeça, tontura e coceiras¹¹⁰.

5.3.3 Favipiravir

O favipiravir é um pró-fármaco aprovado no Japão para o tratamento da gripe Influenza. No meio intracelular, ele passa por fosfo-ribosilação e se transforma em sua forma ativa favipiravir-RTP (favipiravir-ribofuranosil-5'-trifosfato), que é incorporado erroneamente nas cadeias nascentes de RNA viral sintetizadas pela RdRp, interrompendo a continuação do processo de síntese proteica viral e consequente replicação viral. Além do vírus da Influenza, o favipiravir também demonstra atividade contra outros vírus de RNA *in vitro* e *in vivo*^{111,112}.

As evidências pré-clínicas *in vitro* não se mostraram favoráveis ao favipiravir contra o SARS-CoV-2. Estudos realizados mostraram que o favipiravir não exibiu atividade de inibição satisfatória nas condições testadas^{46,113–116}. Contudo, algumas ressalvas são importantes: Wang, M. *et al.*, 2020⁴⁶ pontuaram que assim como obtido para o SARS-CoV-2, a concentração inibitória do favipiravir em teste contra o vírus do Ebola foi bastante alta, mas que isso não descartou o sucesso do estudo *in vivo* do fármaco. Além disso, Lou *et al.*, 2021¹¹⁴ ressaltaram que a concentração analisada foi a do fármaco no plasma e não a concentração intracelular do metabólito ativo. Assim, o favipiravir foi posteriormente bastante estudado em humanos.

Seis dos nove estudos incluídos avaliaram como parâmetro primário de eficácia do favipiravir o tempo para o *clearance* viral, determinado pelo teste de RT-PCR negativo. Destes, três não tiveram resultados favoráveis para o fármaco em estudo, com amostras de 231, 30 e 147 pacientes cada^{114,117,118}. Os outros três constataram que o uso do favipiravir reduziu o tempo para o *clearance* viral, com 60, 168 e 55 pacientes^{119–121}.

O maior estudo, com 380 participantes em estado moderado a grave, avaliou o número de admissões em UTI e intubações, porém não encontrou benefícios clínicos com o uso do favipiravir¹²², em linha com os resultados obtidos também por Chen *et al.*, 2021¹²³ que avaliaram a melhora clínica em 240 participantes no mesmo

estado. No entanto, outros dois estudos obtiveram resultados positivos para o favipiravir em relação à melhora clínica dos pacientes em estado leve a moderado^{118,124}.

As evidências para o uso do favipiravir contra a Covid-19 se mostram muito divididas. Seria interessante a condução de estudos maiores para avaliação do efeito do fármaco nos diversos graus de severidade da doença, além de verificar se o *clearance* viral de fato é beneficiado pelo uso e se ele está correlacionado com a melhora clínica dos pacientes, visto que muitos dos sintomas estão relacionados à resposta inflamatória do hospedeiro.

Dentre as preocupações com o uso do favipiravir estão a elevação do nível de ácido úrico no sangue, que pode ser importante clinicamente para pacientes com gota, hiperuricemias e disfunção hepática¹²⁵, prolongamento do intervalo QT e o potencial teratogênico, sendo contraindicado para mulheres grávidas e em idade reprodutiva¹²⁶.

5.3.4 Colchicina

A colchicina é um fármaco utilizado como tratamento para gota e Febre Familiar do Mediterrâneo¹²⁷. Seu principal mecanismo de ação se dá por sua capacidade antimitótica: ela se liga a tubulinas bloqueando a polimerização dos microtúbulos, componentes celulares responsáveis pela manutenção da estrutura celular e secreção de citocinas. Além disso, a colchicina exerce atividade anti-inflamatória ao promover a despolimerização dos microtúbulos, prejudicando o recrutamento e adesão de neutrófilos ao tecido inflamado. Ela ainda inibe a ativação do inflamassoma NLRP3 (*NOD-like receptor family pyrin domain-containing 3*) composto pela caspase-1, consequentemente reduzindo a liberação de gasdermina-D, que induz piroptose, e das citocinas inflamatórias IL-18 e IL-1 β , que participam da cascata da tempestade de citocinas¹²⁸.

Dentre os oito estudos clínicos incluídos, três apresentaram resultados positivos para seus objetivos primários, concluindo uma melhor evolução clínica dos pacientes que receberam colchicina em relação ao placebo, porém com número de amostras pequeno de 43 e 72 pacientes apenas^{129,130}. O terceiro estudo,

denominado COLCORONA, contou com a participação de 4159 pacientes com diagnóstico de Covid-19 confirmado pelo teste de RT-PCR positivo e obteve uma menor taxa de morte e admissão hospitalar significativa no grupo que foi tratado com colchicina em relação ao grupo que recebeu placebo¹³¹. Os estudos GRECCO-19 e COL-COVID concluíram que houve uma tendência na prevenção da deterioração do quadro clínico dos pacientes que receberam o fármaco, porém também tiveram amostra reduzida, ausência de cegamento e sem margem estatística significativa^{132,133}. Os três estudos restantes concluíram que não houve benefício do uso da colchicina em relação ao placebo, os quais avaliaram parâmetros como progressão da doença, morte e necessidade de ventilação mecânica¹³⁴⁻¹³⁶. Dentre estes está o maior estudo realizado, denominado RECOVERY, com mais de 11.000 participantes incluídos.

Comparando os estudos de maior amostra, COLCORONA e RECOVERY, que teoricamente conferem uma análise mais acurada, indaga-se o que causou a diferença nos resultados obtidos. Um dos fatores a serem destacados é de que o RECOVERY adotou um protocolo de 10 dias de tratamento com uma dose maior do que a administrada aos pacientes no COLCORONA por 30 dias. Portanto, é passível sugerir que um tratamento anti-inflamatório mais prolongado, apesar de dose reduzida, seja mais efetivo para evitar a morte dos pacientes. Além disso, um dos critérios de inclusão para o RECOVERY era estar em tratamento hospitalar para a Covid-19, enquanto para o COLCORONA os pacientes eram recrutados se não necessitassem de admissão, portanto, com casos mais leves da doença, o que pode ter contribuído para uma aparente maior eficácia da colchicina. Tendo isso em vista, seria interessante elaborar estudos que contemplassem pacientes com quadros mais graves da doença em um tratamento mais prolongado com o fármaco, por exemplo.

5.3.5 Rendesivir

O rendesivir é um pró-fármaco análogo de nucleosídeo e possui atividade antiviral de alto espectro. Dentro da célula do hospedeiro, ele é metabolizado em um composto ativo análogo de adenosina trifosfato (ATP) capaz de inibir a RdRp ao

se incorporar na cadeia de RNA em processo de síntese, interrompendo a replicação viral⁴⁰.

O rendesivir foi inicialmente desenvolvido para atuar contra o vírus causador da hepatite C (HCV), que também tem como material genético uma fita simples de RNA senso positivo, como o SARS-CoV-2, mas não se provou eficaz na prática clínica⁴⁰. Estudos foram feitos para o reposicionamento do fármaco para o tratamento da Ebola, mas também não foram promissores⁴⁰. Contra os coronavírus MERS-CoV e SARS-CoV, estudos *in vitro* e *in vivo* em camundongos demonstraram que o rendesivir teve potente atividade inibitória¹³⁷.

Dada a semelhança de 90% na sequência genética da RdRp entre SARS-CoV e SARS-CoV-2¹³⁸, o rendesivir passou a ter destaque como um potencial fármaco para o tratamento da Covid-19. *In vitro*, o fármaco demonstrou bom potencial de impedir a infecção pelo SARS-CoV-2, no mesmo ensaio que deu indicação para o início de estudos mais aprofundados com a cloroquina⁴⁶. Além disso, o estudo concluiu que a concentração ideal do fármaco poderia ser atingida em modelos primatas não humanos e que o rendesivir inibiu o vírus em uma linhagem celular humana. Devido aos resultados promissores, foi recomendado que o fármaco fosse testado em pacientes com Covid-19⁴⁶.

Um dos primeiros estudos publicados a respeito do rendesivir contra a Covid-19 foi o ACTT-1 (*Adaptive Covid-19 Treatment Trial*), que constatou um menor tempo de recuperação da doença significativo para o grupo que recebeu o fármaco em relação ao grupo controle, resultado que ficou ainda mais pronunciado entre os pacientes em estado grave, além de prevenir a progressão da doença devido à menor taxa de falha respiratória¹³⁹. Outros dois estudos compararam a administração de rendesivir durante 5 dias contra 10 dias, sendo que um destes apresentou uma chance maior de melhora clínica com o tratamento mais curto nos pacientes com pneumonia moderada¹⁴⁰ e o outro mostrou melhora clínica nos pacientes com pneumonia grave após a administração do fármaco, apesar de não ter tido diferenças entre as duas durações do tratamento¹⁴¹. Em outubro de 2020, baseado nestes três estudos clínicos realizados entre fevereiro e abril do mesmo ano, o FDA anunciou a aprovação do rendesivir como primeiro tratamento para a

Covid-19, tendo sido indicado para pacientes hospitalizados a partir de 12 anos de idade e com peso acima de 40 kg¹⁴². Um quarto estudo realizado no mesmo período que avaliou o tempo para melhora clínica, mortalidade e *clearance* viral divulgou resultados negativos quanto ao rendesivir para estes parâmetros avaliados em pacientes com quadro grave¹⁴³. No Brasil, a ANVISA concedeu aprovação do fármaco em março de 2021 também para pacientes hospitalizados a partir de 12 anos de idade e com peso acima de 40 kg, sem necessidade de ventilação mecânica³⁴.

Um grande estudo realizado e publicado após este período foi o Solidarity, que para o braço de avaliação do rendesivir, não constatou benefícios do fármaco para mortalidade, duração de hospitalização, nem para o tempo de iniciação de ventilação mecânica, tanto geral quanto por subgrupos⁷⁵. Três estudos adicionais a partir do Solidarity obtiveram resultados similares: no NOR-Solidarity, além dos parâmetros avaliados pelo estudo primário, o *clearance* viral foi incluído e não foi promissor para o rendesivir⁷⁴. Já no CATCO (*Canadian Treatments for COVID-19*) e no Discovery, apesar de terem apresentado resultados negativos para mortalidade e duração da hospitalização como o Solidarity, ambos concluíram que o rendesivir pode ser benéfico na prevenção da necessidade de ventilação mecânica, em linha com o ACTT-1^{144,145}. Assim como estes, outro estudo publicado esteve em linha com o Solidarity, apontando uma tendência na redução da hospitalização em pacientes de quadro leve a moderado¹⁴⁶.

Mais recentemente, um estudo realizado em pacientes não hospitalizados concluiu que o risco de hospitalização e morte por Covid-19 reduziu 87% com administração de rendesivir por três dias em relação ao grupo placebo¹⁴⁷. Com base nele, em janeiro de 2022 o FDA expandiu a indicação do fármaco para pacientes com quadro leve a moderado da doença com risco de progressão para um quadro grave¹⁴⁸. No Brasil, não houve alterações.

Apesar da aprovação do rendesivir para o tratamento da Covid-19 grave, ainda é necessária a disponibilização de um tratamento mais acessível, visto que o custo do tratamento com rendesivir ultrapassa R\$10.000,00¹⁴⁹, não condizente com a realidade da maior parte da população brasileira.

5.3.6 Dexametasona e metilprednisolona

A dexametasona e a metilprednisolona são anti-inflamatórios esteroides da classe dos glicocorticoides. Elas são utilizadas no tratamento de doenças com fundo inflamatório, como asma, dermatites, lúpus, artrite reumatoide, colite, doença de Chron, entre outras. A ação se dá pela ligação intracelular aos receptores de glicocorticoides (GRs), que complexados migram para o núcleo celular atuando como fator de transcrição e modulam a expressão de diversos genes relacionados à resposta inflamatória. De maneira geral, ocorre a supressão da resposta imunológica, com redução da permeabilidade vascular, da migração de leucócitos para o foco inflamatório, da liberação de citocinas inflamatórias e aumento das citocinas anti-inflamatórias, quadro que pode ser interessante em pacientes na fase inflamatória da Covid-19¹⁵⁰.

O maior estudo clínico com a dexametasona, conduzido pelo grupo RECOVERY, avaliou a mortalidade em 28 dias a partir da randomização de 6425 pacientes. Os resultados levaram à conclusão de que o fármaco (6 mg uma vez ao dia durante 10 dias) foi benéfico para pacientes que estavam recebendo oxigênio ou em ventilação mecânica, reduzindo a taxa de mortalidade em relação ao grupo controle. Porém, para pacientes em estado mais leve, sem nenhum tipo de suporte respiratório, o tratamento não gerou benefícios e poderia causar agravamento da doença¹⁵¹. Em linha com o RECOVERY, o estudo CoDEX também mostrou benefícios da dexametasona (20 mg por dia durante 5 dias, seguidos de 10 mg por dia durante 5 dias) na redução da duração da ventilação mecânica para pacientes em estado grave, apesar da mortalidade não ter tido diferença estatística significativa entre os grupos de tratamento e controle¹⁵². Dois estudos fizeram uma comparação do tratamento com alta dose de dexametasona *versus* o anticorpo monoclonal tocilizumabe em pacientes com quadro grave, sendo que um deles¹⁵³, que avaliou morte em 14 dias, apresentou resultado favorável para a dexametasona, enquanto o outro¹⁵⁴ obteve maior mortalidade e taxa de eventos adversos, desencorajando o uso do fármaco.

Os outros quatro estudos analisados focaram na dose da dexametasona. De maneira geral, a conclusão foi de que a administração do fármaco em altas doses

não apresentou benefícios clínicos no tratamento dos pacientes de nenhum grau de severidade, além de ter provocado eventos adversos com maior frequência¹⁵⁵⁻¹⁵⁸.

Os resultados dos estudos conduzidos para avaliação da metilprednisolona foram similares aos da dexametasona. O maior deles, denominado METCOVID, com 393 participantes incluídos, não observou diferenças estatisticamente significativas na mortalidade em 28 dias na amostra total. Porém, em análise por idade, entre os participantes acima de 60 anos, a taxa de mortalidade foi menor no grupo que recebeu a intervenção farmacológica, enquanto que em pacientes mais jovens houve agravamento do caso¹⁵⁹. Após 120 dias, foi feita avaliação da função respiratória em 160 dos 393 participantes do METCOVID, e foi constatado um efeito positivo a longo prazo no grupo da metilprednisolona em relação ao placebo, apesar da mesma análise não ter sido feita na fase aguda da doença para comparação¹⁶⁰.

Dois estudos menores, que incluíram pacientes em estado moderado a grave, relataram resultados positivos para os grupos que receberam metilprednisolona^{161,162}. Um último estudo não observou diferenças significativas na deterioração clínica dos pacientes, mas que houve aumento no tempo para o *clearance* viral, principalmente nos casos mais leves, sem falha respiratória¹⁶³.

Em um estudo de comparação entre os dois fármacos, os resultados foram mais favoráveis à metilprednisolona, com melhora do estado clínico mais pronunciada e menor taxa de mortalidade, com base nos 86 pacientes incluídos¹⁶⁴.

Diante destes resultados, é possível perceber que o uso de glicocorticoides em pacientes com Covid-19 deve ser feito com cautela. Parece haver uma tendência de benefícios clínicos nos pacientes em estado mais grave, com doses mais baixas. Em pacientes com quadro mais brando, a dexametasona e a metilprednisolona não parecem ser a melhor escolha, podendo piorar o estado do paciente e aumentar o número de eventos adversos.

5.3.7 Nitazoxanida

A nitazoxanida é um pró-fármaco antiprotozoário indicado contra helmintíases, amebíase, giardíase, criptosporidíase, além do tratamento de gastroenterites causadas pela infecção por rotavírus e norovírus¹⁶⁵. O fármaco atua

por mecanismos de ação variados: da inibição do metabolismo energético anaeróbico dos parasitas ao bloqueio da maturação de proteínas virais importantes para os vírus da Influenza, rota e norovírus, entre outros¹⁶⁶. Na Covid-19, os possíveis mecanismos de ação contra o SARS-CoV-2 são a promoção do equilíbrio entre citocinas pró e anti-inflamatórias e atuação inibitória sobre as etapas do ciclo viral^{167,168}.

O ensaio conduzido por WANG, M. et al., 2020⁴⁶ mostrou que a nitazoxanida foi capaz de inibir o SARS-CoV-2 *in vitro* e recomendou que avaliações *in vivo* fossem feitas para o fármaco, assim como os resultados divulgados por Blum et al., 2021¹⁶⁹. Anteriormente, a nitazoxanida já havia sido identificada como um agente potencial de inibição dos coronavírus¹⁷⁰ e do RNA-vírus EBOV¹⁷¹, evidências que também deram suporte à investigação do fármaco contra a Covid-19.

Dois estudos clínicos cumpriram os critérios de inclusão para este trabalho. Um estudo piloto relatou melhora no *clearance* viral, redução do tempo de hospitalização e marcadores inflamatórios no grupo tratado com nitazoxanida em relação ao placebo. No entanto, apenas 50 participantes foram incluídos¹⁶⁹. O outro, com 392 participantes, avaliou o uso da nitazoxanida no início do curso da doença quanto à resolução dos sintomas (tosse, febre e fadiga) após cinco dias de tratamento em relação ao placebo, mas não foi observada diferença significativa entre os grupos, apesar da carga viral ter diminuído no grupo de intervenção¹⁷². Nenhum dos estudos relatou preocupações quanto à segurança do medicamento.

No Brasil, houve um aumento de 10% nas vendas da nitazoxanida em 2020 em relação a 2019¹⁷³ e a ANVISA também impôs o controle especial para a venda do medicamento em farmácias¹⁰⁶. Após a revogação da medida⁸², as vendas voltaram a subir novamente, assim como ocorreu com a hidroxicloroquina e ivermectina⁸³.

Apesar de pouco ter sido divulgado sobre a nitazoxanida e a Covid-19, as evidências iniciais são incertas e não apontam para um uso eficaz contra a doença. O fármaco apresenta um bom perfil de segurança, mas nem por isso deve ser utilizado sem indicação médica e não justifica o aumento na procura pelo medicamento em farmácias.

5.3.8 Azitromicina

A azitromicina é um antibiótico de alto espectro da classe dos macrolídeos que atua sobre o ribossomo bacteriano inibindo a síntese proteica, sendo utilizada no tratamento de infecções bacterianas do trato respiratório e de outros tecidos¹⁷⁴. Além disso, ela possui efeitos antivirais e anti-inflamatórios, os quais chamaram a atenção para sua possível aplicação no tratamento da Covid-19. Por meio da inibição da ativação dos fatores de transcrição AP-1 (*activator protein 1*) e NF-κB (*nuclear factor kappa B*), a azitromicina é capaz de reduzir os níveis de diversas citocinas inflamatórias, como IL-1β, TNF, IL-6, IL-8 e IL-18¹⁷⁵⁻¹⁷⁷. Atividades antivirais *in vitro* e *in vivo* também foram descritas em rinovírus, Zika, Ebola, enterovírus e coronavírus¹⁷⁸. Outros efeitos vistos para o fármaco que podem ser de valor contra a infecção pelo SARS-CoV-2 incluem o aumento do pH intracelular que afeta o processo de fusão e endocitose, supressão da atividade de linfócitos T e atividade antifibrótica por inibição da proliferação de fibroblastos¹⁷⁹.

Estudos pré-clínicos demonstraram o potencial *in vitro* da azitromicina contra a replicação do SARS-CoV-2, que motivaram a condução de estudos intervencionais com o fármaco em pacientes infectados com o vírus^{180,181}.

Dentre os cinco estudos clínicos incluídos para análise, apenas um apresentou resultados positivos para a azitromicina em relação à diminuição do tempo para negatividade do teste RT-PCR e ao alívio dos sintomas de febre, tosse e dispneia em pacientes com quadro leve de Covid-19¹⁸². No entanto, estes resultados não conseguiram ser reproduzidos pelos estudos ACTION, ATOMIC2, RECOVERY e PRINCIPLE, que concluíram pela não utilização da azitromicina como tratamento da doença¹⁸³⁻¹⁸⁶.

A azitromicina também foi bastante estudada em combinação com a HCQ devido a evidências pré-clínicas de efeito sinérgico entre as duas moléculas¹⁸⁷. Porém, assim como ocorreu para ambos os fármacos em monoterapia, não houve um desdobramento positivo na prática clínica para a dupla, tendo inclusive aumentado o risco de mortalidade dos pacientes¹⁸⁸⁻¹⁹⁰ e de eventos cardíacos¹⁹⁰.

Uma preocupação quanto ao uso da azitromicina no tratamento da Covid-19 é que a resistência microbiana aos macrolídeos vem crescendo devido ao uso em

larga escala, principalmente em doenças infecciosas do trato respiratório com fundo inflamatório¹⁹¹. Um estudo realizado no Brasil mostrou que o uso de antibióticos no geral, e em especial da azitromicina, aumentou em 2020 em relação a 2019, apesar dos isolados bacterianos não terem acompanhado esse aumento. A pesquisa sugeriu o uso empírico do fármaco¹⁹², uma prática que além de contribuir para a resistência, não deve ser endossada visto que a taxa de co-infecção bacteriana em pacientes com Covid-19 é de apenas 7%¹⁹³.

Tendo estes fatos em vista, a azitromicina não apresenta pontos favoráveis para utilização no tratamento da Covid-19. Seu uso deve ser deixado restrito apenas para pacientes com confirmação de infecção por bactéria suscetível ao fármaco.

5.3.9 Mesilato de camostato

O mesilato de camostato é um fármaco aprovado no Japão para alívio de sintomas de pancreatite e para uso pós-operatório de refluxo esofágico¹⁹⁴, mas não possui indicações aprovadas pelo FDA nem pela ANVISA. O camostato e seu metabólito ativo, o ácido 4-(4-guanidinobenzoiloxi) fenilacético (GBPA), inibem a ação da protease TMPRSS2, fundamental para a entrada do SARS-CoV-2 na célula hospedeira^{19,195}.

O único estudo clínico que cumpriu critérios de inclusão para este trabalho avaliou em 205 participantes hospitalizados os tempos de melhora clínica e de alta do hospital, sob a hipótese de que o bloqueio da entrada do vírus reduziria a carga viral e consequente progressão da doença e estado inflamatório dos pacientes. No entanto, os resultados não mostraram diferença significativa nos parâmetros avaliados entre o grupo de tratamento e grupo placebo. Uma das explicações propostas foi de que os participantes já apresentavam sintomas há uma média de oito dias no momento do recrutamento¹⁹⁶. A farmacêutica Ono, fabricante do medicamento no Japão, divulgou em nota que o estudo conduzido por eles com o fármaco também não atingiu os resultados esperados quanto à negatividade do teste que detecta o SARS-CoV-2 em 153 participantes assintomáticos a doença de estado moderado. Os resultados detalhados não foram encontrados¹⁹⁷.

Há poucas evidências para se concluir algo sobre a eficácia do camostato contra a infecção pelo coronavírus. Por atuar sobre um alvo bastante específico do ciclo e que participa da entrada do vírus na célula hospedeira, pesquisas com inclusão de participantes apenas em estágio muito inicial da doença para verificação de efeito podem ser interessantes, ao contrário do que ocorreu no estudo clínico mencionado acima.

5.3.10 Outros fármacos

Diversos outros fármacos também foram e estão sendo amplamente estudados para o tratamento da Covid-19, como niclosamida, baricitinibe, ruxolitinibe e a combinação lopinavir/ritonavir, que estão representados na Figura 3.

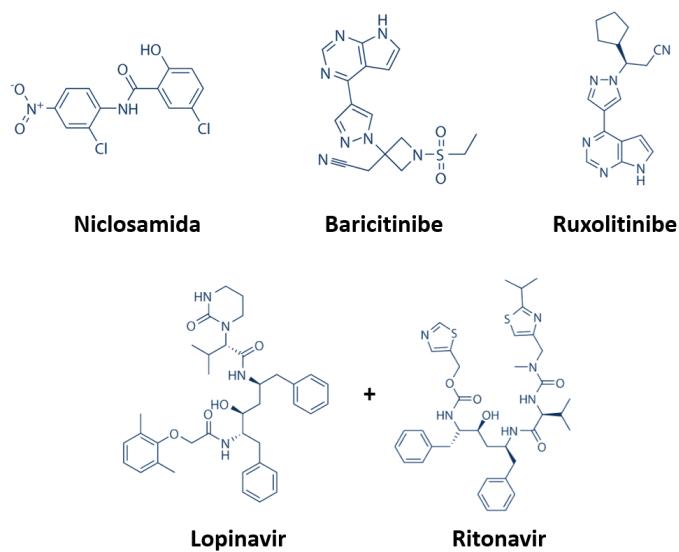


Figura 3: estrutura dos fármacos niclosamida, baricitinibe, ruxolitinibe, lopinavir e ritonavir.

A niclosamida é um fármaco anti-helmíntico utilizado no tratamento de teníases. Ela também tem atividades anti-inflamatória e antiviral demonstradas *in vitro* e *in vivo*, inclusive contra o SARS-CoV-2, embasando sua investigação em humanos contra a Covid-19¹⁹⁸. Diversos estudos clínicos estão em andamento para avaliação do tratamento nos diferentes estágios da doença e também estão sendo desenvolvidas formulações para inalação e aplicações intranasal e intramuscular na tentativa de driblar a baixa biodisponibilidade oral do fármaco¹⁹⁸. De dois estudos

com a niclosamida de uso oral, um deles avaliou o efeito do fármaco sobre o *clearance* viral em pacientes assintomáticos ou com quadro leve da doença, não obtendo resultados estatisticamente significativos em favor do tratamento¹⁹⁹, enquanto o outro identificou redução no tempo de recuperação da doença no grupo de tratamento em relação ao placebo, apesar da taxa de sobrevida não ter sido aumentada²⁰⁰. Pouco ainda está disponível sobre a niclosamida no tratamento da Covid-19. Estudos com novas formas farmacêuticas estão em andamento e se espera que tragam melhores resultados que o fármaco administrado por via oral.

Baricitinibe e ruxolitinibe são inibidores das enzimas Janus quinases (JAK), proteínas transmembrana de células que participam da cascata de sinalização iniciada por citocinas e fatores de transcrição extracelulares e medeiam a atividade imunológica celular. Portanto, a hipótese era de que estes fármacos pudessem atuar na modulação da tempestade de citocinas em pacientes em estado moderado a grave da Covid-19²⁰¹.

O baricitinibe tem aprovação para o tratamento de artrite reumatoide e dermatite atópica, ambas em estágio moderado a grave. Em setembro de 2021, a ANVISA concedeu ao fármaco aprovação “para o tratamento da COVID-19 em pacientes adultos hospitalizados que necessitam de oxigênio por máscara ou cateter nasal, ou que necessitam de alto fluxo de oxigênio ou ventilação não invasiva”²⁰². O FDA concedeu a aprovação para o mesmo cenário, mas em caráter emergencial²⁰³. O estudo clínico COV-BARRIER, patrocinado pelo laboratório farmacêutico Eli Lilly and Company, que fabrica o medicamento, embasou a aprovação ao relatar que o tratamento conseguiu reduzir a mortalidade em relação ao placebo dentre os 1525 participantes incluídos²⁰⁴. Por outro lado, o ruxolitinibe não obteve resultados semelhantes em estudo clínico e, até o momento, não obteve aprovação para uso no tratamento da Covid-19²⁰⁵.

A combinação lopinavir/ritonavir tem ação antirretroviral, sendo indicada para o tratamento da infecção pelo vírus HIV. O lopinavir é um inibidor da protease viral, enquanto o ritonavir é incluído na combinação por ser um inibidor da CYP3A4, aumentando os níveis plasmáticos de lopinavir²⁰⁶. Os resultados de estudos clínicos com os fármacos não são promissores: o grupo RECOVERY realizou uma análise

com 5040 participantes hospitalizados, mas que não mostrou benefícios na taxa de mortalidade e melhora clínica na amostra total e em nenhum dos subgrupos (análises feitas por idade, gênero, etnia, data do início dos sintomas e utilização de suporte respiratório)²⁰⁷. Outros cinco estudos obtiveram resultados em linha com o RECOVERY, apontando também a maior incidência de eventos adversos nos grupos de intervenção e ausência de efeito no *clearance* viral, independente do grau de severidade da doença^{61,68,72,208,209}. Com estes resultados, conclui-se que a administração de lopinavir/ritonavir não é favorável em pacientes com Covid-19.

5.4 O Brasil e o Uso Racional de Medicamentos na pandemia

Em 2020, foi publicada uma análise sobre os padrões geográficos de desinformação na pandemia que mostrou que o Brasil teve um padrão muito diferente de pesquisas em relação ao resto do mundo. Ficou evidenciada a persistência da discussão sobre cloroquina, ivermectina e azitromicina, mesmo após terem sido deixadas de lado pelos outros países devido à falta de evidências científicas de eficácia contra a infecção pelo SARS-CoV-2. O relatório também destacou a alta incidência de buscas pelas autoridades políticas, sugerindo que no Brasil a desinformação provém muito do debate que ocorre na esfera política e da disputa de discursos entre os governos estaduais e federal²¹⁰.

De fato, o discurso presidencial no Brasil promoveu indevidamente o uso de medicamentos, endossado por exemplo pela liberação da dispensação do “kit-Covid” no Programa Farmácia Popular do Brasil²¹¹, que continha a hidroxicloroquina e a azitromicina. Com o mundo na direção científica contrária, o uso de medicamentos no Brasil ficou marcado pela polarização política, em que, como dito pelo presidente Jair Bolsonaro, “quem é de direita toma cloroquina, quem é de esquerda toma Tubaína®”.

O Uso Racional de Medicamentos, que segundo a OMS ocorre “*quando os pacientes recebem medicamentos apropriados às suas necessidades clínicas, em doses adequadas e individualizadas, pelo período de tempo necessário e a um custo razoável para eles e sua comunidade*”, não foi seguido pelo Brasil durante a pandemia. O discurso político, somado à fácil acessibilidade em farmácias e baixo

custo dos medicamentos em maior evidência na mídia (promissora ou não) e o desejo de uma solução para o fim da pandemia levam ao uso indiscriminado, que pode causar diversos impactos. O uso *off label* (sem indicação em bula) e a automedicação podem aumentar a ocorrência dos eventos adversos²¹²⁻²¹⁴ mencionados nas seções anteriores, principalmente se ocorrem em doses inapropriadas e em uso concomitante de outros medicamentos que geram interação medicamentosa. A situação ainda facilita o descarte inadequado, podendo gerar impacto ambiental²¹⁵, além do mau uso da verba pública²¹⁶, que poderia ser destinada ao que realmente poderia contribuir no combate à pandemia, como a pesquisa acadêmica e a compra de vacinas.

6. CONCLUSÃO

Durante a pandemia, a comunidade científica do mundo todo juntou esforços para encontrar uma solução para o tratamento da Covid-19. O número de estudos clínicos registrados é muito alto, e antes disso, ainda ocorre um processo imprescindível e racional de busca por candidatos e testes pré-clínicos.

Dentre os 15 fármacos analisados neste trabalho, apenas dois atingiram resultados suficientes em estudos clínicos para aprovação para o tratamento da Covid-19: rendesivir e baricitinibe. No Brasil, ambos são indicados apenas para pacientes hospitalizados em estado grave da doença e são capazes de reduzir a mortalidade destes pacientes. A dexametasona e a metilprednisolona também apresentaram benefícios em pacientes em estado grave, mas não obtiveram aprovação em bula, devendo ser administradas com bastante cautela em situações *off label* para não haver agravamento do caso.

Hidroxicloroquina, cloroquina, ivermectina e azitromicina, que tiveram grande destaque midiático e consumo aumentado no início da pandemia, se mostraram ineficazes no tratamento da doença, assim como a combinação lopinavir/ritonavir. A nitazoxanida teve poucos resultados divulgados, mas tem mecanismo de ação incerto e não se mostra muito promissora. Os estudos com favipiravir, que teria ação inibitória no ciclo viral, e com a colchicina, com potencial sobre a fase inflamatória, se mostram divididos. Por outro lado, o mesilato de camostato e a niclosamida ainda

estão sendo estudados e mais resultados são aguardados. É importante ressaltar que estas conclusões foram baseadas nos resultados e conclusões de cada estudo clínico divulgado e que cumpriu critérios de inclusão para este trabalho, não tendo sido avaliada a qualidade metodológica e vieses de cada estudo.

Apesar de terem tido desfechos diferentes quanto a sua eficácia no tratamento da Covid-19, cada um destes fármacos teve um racional para ter tido seus estudos iniciados. O processo de pesquisa, mesmo com fármacos reposicionados, não é trivial. Um estudo pré-clínico que demonstra, por exemplo, alto potencial inibitório de um fármaco sobre o vírus, não necessariamente tem seus resultados traduzidos no corpo humano, visto que este é um organismo complexo. Da mesma forma, um estudo clínico com resultados positivos não pode ser analisado isoladamente, visto que cada estudo tem um desenho diferente e analisa parâmetros específicos para responder seu objetivo. Cada estudo deve ter sua metodologia e número da amostra levados em conta para poder se chegar à conclusão se os resultados são ou não reproduutíveis e aplicáveis à população ao qual se destina.

Cada evidência é importante, mas não determinante, e para isso existem agências reguladoras, como o FDA e a ANVISA, que fazem análises minuciosas sobre a eficácia ou ineficácia de um tratamento e devem ser respeitadas como as autoridades competentes para tal, principalmente em crises de saúde pública como a pandemia de Covid-19. Assim, a população tem uma fonte confiável de informações em um momento de preocupação e o uso indiscriminado de medicamentos e seus desdobramentos são evitados.

7. BIBLIOGRAFIA

1. Sultana, J. *et al.* Challenges for Drug Repurposing in the COVID-19 Pandemic Era. *Front. Pharmacol.* **11**, 1–13 (2020).
2. Mercorelli, B., Palù, G. & Loregian, A. Drug Repurposing for Viral Infectious Diseases: How Far Are We? *Trends Microbiol.* **26**, 865–876 (2018).
3. Trivedi, J., Mohan, M. & Byrareddy, S. N. Drug Repurposing Approaches to Combating Viral Infections. *J. Clin. Med.* **9**, 3777 (2020).
4. Hossain, M. S. *et al.* Drug Repurposing for Prevention and Treatment of COVID-19: A Clinical Landscape. *Discoveries* **8**, e121 (2020).
5. Singh, T. U. *et al.* Drug repurposing approach to fight COVID-19. *Pharmacol. Reports* **72**, 1479–1508 (2020).
6. Khadka, S. *et al.* Repurposing Drugs for COVID-19: An Approach for Treatment in the Pandemic. *Altern. Ther. Health Med.* (2020).
7. Mullard, A. 2020 FDA drug approvals. *Nat. Rev. Drug Discov.* **20**, 85–90 (2021).
8. Parvathaneni, V., Kulkarni, N. S., Muth, A. & Gupta, V. Drug repurposing: a promising tool to accelerate the drug discovery process. *Drug Discovery Today* vol. 24 2076–2085 (2019).
9. Muralidhar, S., Visaga, S. & Sekaran, S. The emergence of COVID-19 as a global pandemic: Understanding the epidemiology, immune response and potential therapeutic targets of SARS-CoV-2. (2020).
10. World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard: Table View. <https://covid19.who.int/table> (2022).
11. WHO. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. *World Health Organization* <https://covid19.who.int/> (2022).
12. NIH. Search of Interventional Studies COVID-19. *ClinicalTrials.gov* https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=COVID-19&age_v=&gndr=&type=lntr&rslt=&Search=Apply (2022).
13. Parasher, A. COVID-19: Current understanding of its Pathophysiology, Clinical presentation and Treatment. *Postgrad. Med. J.* **97**, 312–320 (2021).

14. Rathi, H. *et al.* Review on COVID-19 Etiopathogenesis, Clinical Presentation and Treatment Available with Emphasis on ACE2. *Indian J. Clin. Biochem.* **36**, 3–22 (2021).
15. Belete, T. M. An Up-to-Date Overview of Therapeutic Agents for the Treatment of COVID-19 Disease. *Dove Press J. - Clin. Pharmacol. Adv. Appl.* 203–212 (2020) doi:<http://doi.org/10.2147/CPAA.S284809>.
16. Trougakos, I. P. *et al.* Insights to SARS-CoV-2 life cycle, pathophysiology, and rationalized treatments that target COVID-19 clinical complications. *J. Biomed. Sci.* **28**, 1–18 (2021).
17. Tang, D., Comish, P. & Kang, R. The hallmarks of COVID-19 disease. *PLoS Pathog.* **16**, 1–24 (2020).
18. Coutard, B. *et al.* The spike glycoprotein of the new coronavirus 2019-nCoV contains a furin- like cleavage site absent in CoV of the same clade. *Antiviral Res.* (2020) doi:doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104742.
19. Hoffmann, M. *et al.* SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* **181**, 271-280.e8 (2020).
20. Sungnak, W. *et al.* SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. *Nat. Med.* **26**, 681–687 (2020).
21. Bohn, M. K. *et al.* Pathophysiology of COVID-19: Mechanisms underlying disease severity and progression. *Physiology* **35**, 288–301 (2020).
22. Dhama, K. *et al.* Coronavirus Disease 2019–COVID-19. *Clin. Microbiol. Rev.* **33**, 1–48 (2020).
23. Jiang, S., Hillyer, C. & Du, L. Neutralizing Antibodies against SARS-CoV-2 and Other Human Coronaviruses. *Trends Immunol.* **41**, 355–359 (2020).
24. Capaccione, K. M. *et al.* Pathophysiology and Imaging Findings of COVID-19 Infection: An Organ-system Based Review. *Acad. Radiol.* **28**, 595–607 (2021).
25. Osuchowski, M. F. *et al.* The COVID-19 puzzle: deciphering pathophysiology and phenotypes of a new disease entity. *Lancet Respir. Med.* **9**, 622–642

(2021).

26. Iida, S., Arashiro, T. & Suzuki, T. Insights into Pathology and Pathogenesis of Coronavirus Disease 2019 from a Histopathological and Immunological Perspective. *JMA J.* **4**, 179–186 (2021).
27. Singh, S. P., Pritam, M., Pandey, B. & Yadav, T. P. Microstructure, pathophysiology, and potential therapeutics of COVID-19: A comprehensive review. *J. Med. Virol.* **93**, 275–299 (2021).
28. Gautret, P. *et al.* Expert Review of Clinical Immunology Natural history of COVID-19 and therapeutic options. *Expert Rev. Clin. Immunol.* **00**, 1–24 (2021).
29. Rodrigues, T. S. *et al.* Inflammasomes are activated in response to SARS-cov-2 infection and are associated with COVID-19 severity in patients. *J. Exp. Med.* **218**, (2020).
30. Bertocchi, I. *et al.* The hidden role of NLRP3 inflammasome in obesity-related COVID-19 exacerbations: Lessons for drug repurposing. *Br. J. Pharmacol.* **177**, 4921–4930 (2020).
31. Younis, N. K. *et al.* Hydroxychloroquine in COVID-19 Patients: Pros and Cons. *Front. Pharmacol.* **11**, (2020).
32. FDA. FDA's approval of Veklury (remdesivir) for the treatment of COVID-19 — the science of safety and effectiveness. <https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/fdas-approval-veklury-remdesivir-treatment-covid-19-science-safety-and-effectiveness> (2020).
33. FDA. Emergency Use Authorization. <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/mcm-legal-regulatory-and-policy-framework/emergency-use-authorization#coviddrugs> (2020).
34. ANVISA. Anvisa aprova registro da vacina da Fiocruz/AstraZeneca e de medicamento contra o coronavírus - O imunizante e o antiviral Rendesivir podem ser usados amplamente no país. <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/anvisa-aprova-registro-da-vacina-da-fiocruz-astrazeneca-e-de-medicamento-contra-o-coronavirus> (2021).
35. ANVISA. Anvisa aprova indicação de baricitinibe para Covid-19.

<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/anvisa-aprova-indicacao-de-baricitinibe-para-covid-19> (2021).

- 36. ANVISA. Sotrovimabe. <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/paf/coronavirus/medicamentos/sotrovimabe> (2021).
- 37. ANVISA. Anvisa aprova o uso emergencial de mais uma associação de anticorpos contra o novo coronavírus. *Covid-19* <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/anvisa-aprova-o-uso-emergencial-de-mais-uma-associacao-de-anticorpos-contra-o-novo-coronavirus> (2021).
- 38. World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. <https://covid19.who.int/> (2022).
- 39. Zanganeh, S., Goodarzi, N., Doroudian, M. & Movahed, E. Potential COVID-19 therapeutic approaches targeting angiotensin-converting enzyme 2; An updated review. *Rev. Med. Virol.* 1–14 (2021) doi:10.1002/rmv.2321.
- 40. Ng, Y. L., Salim, C. K. & Chu, J. J. H. Drug repurposing for COVID-19: Approaches, challenges and promising candidates. *Pharmacol. Ther.* **228**, (2021).
- 41. Apsen Farmacêutica S.A. REUQUINOL®. *Bula do Profissional de Saúde* (2022).
- 42. Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos LTDA. QUINACRIS®. *Bula Para o Profissional de Saúde* (2021).
- 43. Liu, J. *et al.* Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Discov.* **6**, 6–9 (2020).
- 44. Al-Bari, A. A. Chloroquine analogues in drug discovery: New directions of uses, mechanisms of actions and toxic manifestations from malaria to multifarious diseases. *J. Antimicrob. Chemother.* **70**, 1608–1621 (2014).
- 45. Fantini, J., Di Scala, C., Chahinian, H. & Yahi, N. Structural and molecular modelling studies reveal a new mechanism of action of chloroquine and hydroxychloroquine against SARS-CoV-2 infection. *Int. J. Antimicrob. Agents* **55**, 105960 (2020).
- 46. Wang, M. *et al.* Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently

emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res.* **30**, 269–271 (2020).

47. Yao, X. *et al.* In vitro antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin. Infect. Dis.* **71**, 732–739 (2020).
48. Gautret, P., Lagier, J., Parola, P. & Hoang, V. T. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int. J. Antimicrob. Agents* **56**, (2020).
49. Gao, J., Tian, Z. & Yang, X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci. Trends* **14**, 72–73 (2020).
50. U.S. Food & Drug Administration. Memorandum Explaining Basis for Revocation of Emergency Use Authorization for Emergency Use of Chloroquine Phosphate and Hydroxychloroquine Sulfate. (2020).
51. Chen, C. P. *et al.* A multicenter, randomized, open-label, controlled trial to evaluate the efficacy and tolerability of hydroxychloroquine and a retrospective study in adult patients with mild to moderate coronavirus disease 2019 (COVID-19). *PLoS One* **15**, 1–14 (2020).
52. Lyngbakken, M. N. *et al.* A pragmatic randomized controlled trial reports lack of efficacy of hydroxychloroquine on coronavirus disease 2019 viral kinetics. *Nat. Commun.* **11**, 6–11 (2020).
53. Oriol, M., Marc, C.-M. & Maria, U. Hydroxychloroquine for Early Treatment of Adults with Mild Covid-19: A Randomized- Controlled Trial. *Clin Infect Dis* **54**, 1–54 (2020).
54. Hernandez-Cardenas, C. *et al.* Hydroxychloroquine for the treatment of severe respiratory infection by COVID-19: A randomized controlled trial. *PLoS One* **16**, 1–15 (2021).
55. Dubée, V. *et al.* Hydroxychloroquine in mild-to-moderate coronavirus disease 2019: a placebo-controlled double blind trial. *Clin. Microbiol. Infect.* **27**, 1124–1130 (2021).

56. Skipper, C. P. *et al.* Hydroxychloroquine in nonhospitalized adults with early covid-19: A randomized trial. *Ann. Intern. Med.* **173**, 623–631 (2020).
57. Tang, W. *et al.* Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: Open label, randomised controlled trial. *BMJ* **369**, 1–11 (2020).
58. Abd-Elsalam, S. *et al.* Hydroxychloroquine in the treatment of COVID-19: A multicenter randomized controlled study. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **103**, 1635–1639 (2020).
59. Johnston, C. *et al.* Hydroxychloroquine with or without azithromycin for treatment of early SARS-CoV-2 infection among high-risk outpatient adults: A randomized clinical trial. *EClinicalMedicine* **33**, 100773 (2021).
60. Cavalcanti, A. B. *et al.* Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. *N. Engl. J. Med.* **383**, 2041–2052 (2020).
61. Arabi, Y. M. *et al.* Lopinavir-ritonavir and hydroxychloroquine for critically ill patients with COVID-19: REMAP-CAP randomized controlled trial. *Intensive Care Med.* **47**, 867–886 (2021).
62. Galan, L. E. B. *et al.* Phase 2 randomized study on chloroquine, hydroxychloroquine or ivermectin in hospitalized patients with severe manifestations of SARS-CoV-2 infection. *Pathog. Glob. Health* **115**, 235–242 (2021).
63. Réa-Neto, Á. *et al.* An open-label randomized controlled trial evaluating the efficacy of chloroquine/hydroxychloroquine in severe COVID-19 patients. *Sci. Rep.* **11**, 1–10 (2021).
64. Omrani, A. S. *et al.* Randomized double-blinded placebo-controlled trial of hydroxychloroquine with or without azithromycin for virologic cure of non-severe Covid-19. *EClinicalMedicine* **29–30**, (2020).
65. Byakika-Kibwika, P. *et al.* Safety and efficacy of hydroxychloroquine for treatment of non-severe COVID-19 among adults in Uganda: a randomized open label phase II clinical trial. *BMC Infect. Dis.* **21**, 1–11 (2021).
66. Ulrich, R. J. *et al.* Treating COVID-19 with hydroxychloroquine (TEACH): A multicenter, double-blind randomized controlled trial in hospitalized patients.

Open Forum Infect. Dis. **7**, (2020).

- 67. Borba, M. G. S. *et al.* Effect of High vs Low Doses of Chloroquine Diphosphate as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw. open* **3**, e208857 (2020).
- 68. Ader, F. *et al.* An open-label randomized controlled trial of the effect of lopinavir/ ritonavir, lopinavir/ritonavir plus IFN- β -1a and hydroxychloroquine in hospitalized patients with COVID-19. (2020).
- 69. Schwartz, I. *et al.* Assessing the efficacy and safety of hydroxychloroquine as outpatient treatment of COVID-19: a randomized controlled trial. *C. Open* **9**, E693–E702 (2021).
- 70. Kamran, S. M. *et al.* Clearing the Fog: Is Hydroxychloroquine Effective in Reducing Coronavirus Disease-2019 Progression? A Randomized Controlled Trial. *Cureus* **2**, (2021).
- 71. Ahmad, B. *et al.* Effect of Chloroquine and Hydroxychloroquine on Cytokine Release Syndrome in Patients with COVID-19. *Clin. Med. Res.* **19**, 179–182 (2021).
- 72. Reis, G. *et al.* Effect of Early Treatment with Hydroxychloroquine or Lopinavir and Ritonavir on Risk of Hospitalization among Patients with COVID-19: The TOGETHER Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw. Open* **4**, 1–14 (2021).
- 73. Self, W. H. *et al.* Effect of Hydroxychloroquine on Clinical Status at 14 Days in Hospitalized Patients with COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA - J. Am. Med. Assoc.* **324**, 2165–2176 (2020).
- 74. Barratt-Due, A. *et al.* Evaluation of the effects of remdesivir and hydroxychloroquine on viral clearance in covid-19: A randomized trial. *Ann. Intern. Med.* **174**, 1261–1269 (2021).
- 75. WHO Solidarity Trial Consortium. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 — Interim WHO Solidarity Trial Results. *N. Engl. J. Med.* **384**, 497–511 (2021).
- 76. The RECOVERY Collaborative Group. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *N. Engl. J. Med.* **383**, 2030–2040

(2020).

77. ANVISA. Entenda a liberação de cloroquina e hidroxicloroquina. *Anvisa* http://portal.anvisa.gov.br/noticias/-/asset_publisher/FXrpx9qY7FbU/content/entenda-a-liberacao-de-cloroquina-e-hidroxicloroquina (2020).
78. Penaforte, T. R. O negacionismo enquanto política: o debate da cloroquina em uma comissão parlamentar. *Cad. Saude Publica* **37**, 1–13 (2021).
79. Conselho Federal de Farmácia. Levantamento mostra como o medo da Covid-19 impactou venda de medicamentos. *Comunicação do CFF* <https://www.cff.org.br/noticia.php?id=5747> (2020).
80. Conselho Federal de Farmácia. Busca de fórmulas milagrosas contra a Covid-19 continua impulsionando vendas de medicamentos. *Comunicação do CFF* <http://covid19.cff.org.br/busca-de-formulas-milagrosas-contra-a-covid-19-continua-impulsionando-vendas-de-medicamentos/> (2021).
81. ANVISA. Hidroxicloroquina e cloroquina viram produtos controlados. *Anvisa* http://portal.anvisa.gov.br/noticias/-/asset_publisher/FXrpx9qY7FbU/content/hidroxicloroquina-vira-produto-controlado/219201/pop_up?_101_INSTANCE_FXrpx9qY7FbU_viewMode=print&_101_INSTANCE_FXrpx9qY7FbU_languageld=pt_BR (2020).
82. ANVISA. Ivermectina e Nitazoxanida: volta a receita em uma via. <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2020/ivermectina-e-nitazoxanida-volta-a-receita-em-uma-via> (2020).
83. Dantas, C. Venda de remédios sem eficácia comprovada contra a Covid dispara. *G1* (2021).
84. Fallani, E., Cevenini, F., Lazzerini, P. E., Verdini, A. & Saponara, S. Off-label use of hydroxychloroquine in COVID-19: analysis of reports of suspected adverse reactions from the Italian National Network of Pharmacovigilance. *J. Clin. Pharmacol.* (2021) doi:10.1002/jcph.2006.
85. Mercuro, N. J. *et al.* Risk of QT Interval Prolongation Associated with Use of Hydroxychloroquine with or without Concomitant Azithromycin among Hospitalized Patients Testing Positive for Coronavirus Disease 2019

(COVID-19). *JAMA Cardiol.* **5**, 1036–1041 (2020).

86. Izcovich, A. *et al.* Adverse effects of remdesivir, hydroxychloroquine and lopinavir/ritonavir when used for COVID-19: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ Open* **12**, e048502 (2022).
87. Murat, B., Akgun, H., Akarsu, M., Ozmen, A. & Murat, S. The impact of hydroxychloroquine and azithromycin on the corrected qt interval in patients with the novel Coronavirus disease 2019. *Rev. Assoc. Med. Bras.* **67**, 979–984 (2021).
88. Abbott Laboratórios do Brasil Ltda. REVECTINA (ivermectina). (2021).
89. Jans, D. A. & Wagstaff, K. M. The broad spectrum host-directed agent ivermectin as an antiviral for SARS-CoV-2 ? *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **538**, 163–172 (2021).
90. Low, Z. Y., Yip, A. J. W. & Lal, S. K. Repositioning Ivermectin for Covid-19 treatment: Molecular mechanisms of action against SARS-CoV-2 replication. *Biochim. Biophys. Acta - Mol. Basis Dis.* **1868**, 166294 (2022).
91. Wagstaff, K. M., Sivakumaran, H., Heaton, S. M., Harrich, D. & Jans, D. A. Ivermectin is a specific inhibitor of importin α/β -mediated nuclear import able to inhibit replication of HIV-1 and dengue virus. *Biochem. J.* **443**, 851–856 (2012).
92. Caly, L., Druce, J. D., Catton, M. G., Jans, D. A. & Wagsta, K. M. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Res.* **178**, (2020).
93. Ahmed, S. *et al.* A five-day course of ivermectin for the treatment of COVID-19 may reduce the duration of illness. *Int. J. Infect. Dis.* **103**, 214–216 (2021).
94. Babalola, O. E. *et al.* Ivermectin shows clinical benefits in mild to moderate COVID19: a randomized controlled double-blind, dose-response study in Lagos. *QJM An Int. J. Med.* **114**, 780–788 (2022).
95. Shahbaznejad, L. *et al.* Effects of Ivermectin in Patients With COVID-19: A Multicenter, Double-blind, Randomized, Controlled Clinical Trial. *Clin. Ther.* **43**, 1007–1019 (2021).

96. Buonfrate, D. *et al.* High-dose ivermectin for early treatment of COVID-19 (COVER study): a randomised, double-blind, multicentre, phase II, dose-finding, proof-of-concept clinical trial. *Int. J. Antimicrob. Agents* **59**, 106516 (2022).
97. Krolewiecki, A. *et al.* Antiviral effect of high-dose ivermectin in adults with COVID-19: A proof-of-concept randomized trial. *EClinicalMedicine* **37**, (2021).
98. Abd-Elsalam, S. *et al.* Clinical study evaluating the efficacy of ivermectin in COVID-19 treatment: A randomized controlled study. *J. Med. Virol.* **93**, 5833–5838 (2021).
99. Chaccour, C. *et al.* The effect of early treatment with ivermectin on viral load, symptoms and humoral response in patients with non-severe COVID-19: A pilot, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *EClinicalMedicine* **32**, (2021).
100. Vallejos, J. *et al.* Ivermectin to prevent hospitalizations in patients with COVID-19 (IVERCOR-COVID19) controlled trial. *BMC Infect. Dis.* **21**, 1–11 (2021).
101. López-Medina, E. *et al.* Effect of Ivermectin on Time to Resolution of Symptoms among Adults with Mild COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA - J. Am. Med. Assoc.* **325**, 1426–1435 (2021).
102. Ravikirti *et al.* Evaluation of ivermectin as a potential treatment for mild to moderate covid-19: A double-blind randomized placebo controlled trial in eastern india. *J. Pharm. Pharm. Sci.* **24**, 343–350 (2021).
103. Mohan, A. *et al.* Single-dose oral ivermectin in mild and moderate COVID-19 (RIVET-COV): A single-centre randomized, placebo-controlled trial. *J. Infect. Chemother.* **27**, 1743–1749 (2021).
104. Momekov, G. & Momekova, D. Ivermectin as a potential COVID-19 treatment from the pharmacokinetic point of view: antiviral levels are not likely attainable with known dosing regimens. *Biotechnol. Biotechnol. Equip.* **34**, 469–474 (2020).
105. ANVISA. Nota de esclarecimento sobre a ivermectina.

<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2020/nota-de-esclarecimento-sobre-a-ivermectina> (2020).

106. ANVISA. Estabelecido controle de medicamentos durante pandemia. <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2020/estabelecido-controle-de-medicamentos-durante-pandemia> (2020).

107. Porubcin, S., Rovnakova, A., Zahornacky, O. & Jarcuska, P. Intravenous veterinary ivermectin in a COVID-19 patient causing neurotoxicity. *IDCases* **27**, e01446 (2022).

108. Solomon, S. Do Not Use Ivermectin Intended for Animals as Treatment for COVID-19 in Humans. *U.S. Food & Drug Administration* <https://www.fda.gov/animal-veterinary/product-safety-information/fda-letter-stakeholders-do-not-use-ivermectin-intended-animals-treatment-covid-19-humans> (2020).

109. ANVISA. Medicamentos veterinários: uso inadequado por humanos. <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2019/medicamentos-veterinarios-uso-inadequado-por-humanos> (2020).

110. Shirazi, F. M., Mirzaei, R., Nakhaee, S., Nejatian, A. & Ghafari, S. Repurposing the drug, ivermectin, in COVID-19: toxicological points of view. *Eur. J. Med. Res.* 1–11 (2022) doi:10.1186/s40001-022-00645-8.

111. Furuta, Y. *et al.* Favipiravir (T-705), a novel viral RNA polymerase inhibitor. *Antiviral Res.* **100**, 446–454 (2013).

112. Agrawal, U., Raju, R. & Udwadia, Z. F. Favipiravir: A new and emerging antiviral option in COVID-19. *Med. J. Armed Forces India* **76**, 370–376 (2020).

113. Choy, K. T. *et al.* Remdesivir, lopinavir, emetine, and homoharringtonine inhibit SARS-CoV-2 replication in vitro. *Antiviral Res.* **178**, 104786 (2020).

114. Lou, Y. *et al.* Clinical Outcomes and Plasma Concentrations of Baloxavir Marboxil and Favipiravir in COVID-19 Patients: An Exploratory Randomized, Controlled Trial. *Eur. J. Pharm. Sci.* **157**, (2021).

115. Pizzorno, A. *et al.* In vitro evaluation of antiviral activity of single and

combined repurposable drugs against SARS-CoV-2. *Antiviral Res.* **181**, 1–6 (2020).

116. Choi, S. W. *et al.* Antiviral activity and safety of remdesivir against SARS-CoV-2 infection in human pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes. **184**, (2020).
117. Bosaeed, M. *et al.* Efficacy of favipiravir in adults with mild COVID-19: a randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled clinical trial. *Clin. Microbiol. Infect.* (2021) doi:<https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.12.026>.
118. Udwadia, Z. F., Singh, P., Barkate, H. & Patil, S. Efficacy and safety of favipiravir, an oral RNA-dependent RNA polymerase inhibitor, in mild-to-moderate COVID-19: A randomized, comparative, open-label, multicenter, phase 3 clinical trial. *Int. J. Infect. Dis.* (2021).
119. Ruzhentsova, T. A., Oseshnyuk, R. A., Soluyanova, T. N., Dmitrikova, E. P. & Dzhavanshir, M. Phase 3 trial of coronavir (favipiravir) in patients with mild to moderate COVID-19. **13**, 12575–12587 (2021).
120. Zhao, H. *et al.* Favipiravir in the treatment of patients with SARS-CoV-2 RNA recurrent positive after discharge: A multicenter, open-label, randomized trial. *Int. Immunopharmacol.* **97**, 107702 (2021).
121. Ivashchenko, A. A. *et al.* AVIFAVIR for Treatment of Patients With Moderate Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Interim Results of a Phase II/III Multicenter Randomized Clinical Trial. *Clin. Infect. Dis.* **73**, 531–534 (2021).
122. Solaymani-dodaran, M. *et al.* Safety and efficacy of Favipiravir in moderate to severe SARS-CoV-2 pneumonia. *Int. Immunopharmacol.* **95**, (2021).
123. Chen, C. *et al.* Favipiravir Versus Arbidol for Clinical Recovery Rate in Moderate and Severe Adult COVID-19 Patients: A Prospective, Multicenter, Open-Label, Randomized Controlled Clinical Trial. *Front. Pharmacol.* **12**, 1–11 (2021).
124. Shinkai, M. *et al.* Efficacy and Safety of Favipiravir in Moderate COVID-19 Pneumonia Patients without Oxygen Therapy: A Randomized, Phase III Clinical Trial. *Infect. Dis. Ther.* **10**, 2489–2509 (2021).
125. Mishima, E., Anzai, N., Miyazaki, M. & Abe, T. Uric acid elevation by

favipiravir, an antiviral drug. *Tohoku J. Exp. Med.* **251**, 87–90 (2020).

- 126. Pilkington, V., Pepperrell, T. & Hill, A. A review of the safety of favipiravir – a potential treatment in the COVID-19 pandemic? *J. Virus Erad.* **6**, 45–51 (2020).
- 127. Apsen Farmacêutica S.A. COLCHIS®. *Bula do Profissional de Saúde* (2020).
- 128. Leung, Y. Y., Yao Hui, L. L. & Kraus, V. B. Colchicine-Update on mechanisms of action and therapeutic uses. *Semin. Arthritis Rheum.* **45**, 341–350 (2015).
- 129. Lopes, M. I. *et al.* Beneficial effects of colchicine for moderate to severe COVID-19: A randomised, double-blinded, placebo-controlled clinical trial. *RMD Open* **7**, 1–8 (2021).
- 130. Mareev, V. Y. *et al.* Proactive anti-inflammatory therapy with colchicine in the treatment of advanced stages of new coronavirus infection. The first results of the COLORIT study. *Kardiologiya* **61**, 15–27 (2021).
- 131. Tardif, J. C. *et al.* Colchicine for community-treated patients with COVID-19 (COLCORONA): a phase 3, randomised, double-blinded, adaptive, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet Respir. Med.* **9**, 924–932 (2021).
- 132. Deftereos, S. G. *et al.* Effect of Colchicine vs Standard Care on Cardiac and Inflammatory Biomarkers and Clinical Outcomes in Patients Hospitalized with Coronavirus Disease 2019: The GRECCO-19 Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw. Open* **3**, 1–14 (2020).
- 133. Pascual-Figal, D. A. *et al.* Colchicine in recently hospitalized patients with COVID-19: A randomized controlled trial (COL-COVID). *Int. J. Gen. Med.* **14**, 5517–5526 (2021).
- 134. Absalón-Aguilar, A. *et al.* Colchicine Is Safe Though Ineffective in the Treatment of Severe COVID-19: a Randomized Clinical Trial (COLCHIVID). *J. Gen. Intern. Med.* **37**, 4–14 (2022).
- 135. Diaz, R. *et al.* Effect of Colchicine vs Usual Care Alone on Intubation and 28-Day Mortality in Patients Hospitalized with COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw. Open* **4**, 1–11 (2021).

136. RECOVERY Collaborative Group. Colchicine in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet Respir. Med.* **9**, 1419–1426 (2021).
137. Agostini, M. L. *et al.* Coronavirus susceptibility to the antiviral remdesivir (GS-5734) is mediated by the viral polymerase and the proofreading exoribonuclease. *MBio* **9**, 1–15 (2018).
138. Amirian, E. S. & Levy, J. K. Current knowledge about the antivirals remdesivir (GS-5734) and GS-441524 as therapeutic options for coronaviruses. *One Heal.* **9**, 100128 (2020).
139. Beigel, J. H. *et al.* Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Final Report. *N. Engl. J. Med.* **383**, 1813–1826 (2020).
140. Spinner, C. D. *et al.* Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients with Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA - J. Am. Med. Assoc.* **324**, 1048–1057 (2020).
141. Goldman, J. D. *et al.* Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19. *N. Engl. J. Med.* **383**, 1827–1837 (2020).
142. FDA. FDA NEWS RELEASE: FDA Approves First Treatment for COVID-19. *FDA News Release* <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-treatment-covid-19> (2020).
143. Wang, Y. *et al.* Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* **395**, 1569–1578 (2020).
144. Ader, F. *et al.* Remdesivir plus standard of care versus standard of care alone for the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19 (DisCoVeRy): a phase 3, randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Infect. Dis.* **22**, 209–221 (2022).
145. Ali, K. *et al.* Remdesivir for the treatment of patients in hospital with COVID-19 in Canada: a randomized controlled trial. *Can. Med. Assoc. J.* **194**, cmaj.211698 (2022).
146. Abd-Elsalam, S. *et al.* Remdesivir Efficacy in COVID-19 Treatment: A Randomized Controlled Trial. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1–5 (2021)

doi:10.4269/ajtmh.21-0606.

147. Gottlieb, R. L. *et al.* Early Remdesivir to Prevent Progression to Severe Covid-19 in Outpatients. *N. Engl. J. Med.* **386**, 305–315 (2022).
148. FDA. FDA NEWS RELEASE FDA: FDA Takes Actions to Expand Use of Treatment for Outpatients with Mild-to-Moderate COVID-19. *FDA NEWS RELEASE* <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-takes-actions-expand-use-treatment-outpatients-mild-moderate-covid-19> (2022).
149. O'Day, D. An Open Letter from Daniel O'Day, Chairman & CEO, Gilead Sciences. *Press Releases* <https://www.gilead.com/news-and-press/press-room/press-releases/2020/6/an-open-letter-from-daniel-oday-chairman--ceo-gilead-sciences> (2020).
150. Vohra, M., Sharma, A. R., Satyamoorthy, K. & Rai, P. S. Pharmacogenomic considerations for repurposing of dexamethasone as a potential drug against SARS-CoV-2 infection. *Per. Med.* **18**, 389–398 (2021).
151. The RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N. Engl. J. Med.* **384**, 693–704 (2021).
152. Tomazini, B. M. *et al.* Effect of Dexamethasone on Days Alive and Ventilator-Free in Patients with Moderate or Severe Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19: The CoDEX Randomized Clinical Trial. *JAMA - J. Am. Med. Assoc.* **324**, 1307–1316 (2020).
153. Rashad, A., Mousa, S., Nafady-Hego, H., Nafady, A. & Elgendi, H. Short term survival of critically ill COVID-19 Egyptian patients on assisted ventilation treated by either Dexamethasone or Tocilizumab. *Sci. Rep.* **11**, 1–7 (2021).
154. Naik, N. B. *et al.* High-Dose Dexamethasone Versus Tocilizumab in Moderate to Severe COVID-19 Pneumonia: A Randomized Controlled Trial. *Cureus* **13**, (2021).
155. Jamaati, H., Mohammadreza, S. & Farzanegan, B. No clinical benefit of high dose corticosteroid administration in patients with COVID-19: A preliminary report of a randomized clinical trial. *Eur. J. Pharmacol.* (2021)

doi:<https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2021.173947>.

156. Toroghi, N. *et al.* Comparing efficacy and safety of different doses of dexamethasone in the treatment of COVID-19: a three-arm randomized clinical trial. *Pharmacol. Reports* **74**, 229–240 (2021).
157. Maskin, L. P. *et al.* High- Versus Low-Dose Dexamethasone for the Treatment of COVID-19-Related Acute Respiratory Distress Syndrome: A Multicenter, Randomized Open-Label Clinical Trial. *J. Intensive Care Med.* (2021) doi:10.1177/08850666211066799.
158. Munch, M. W. *et al.* Effect of 12 mg vs 6 mg of Dexamethasone on the Number of Days Alive without Life Support in Adults with COVID-19 and Severe Hypoxemia: The COVID STEROID 2 Randomized Trial. *JAMA - J. Am. Med. Assoc.* **326**, 1807–1817 (2021).
159. Jeronimo, C. M. P. *et al.* Methylprednisolone as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19; Metcovid): A Randomized, Double-blind, Phase IIb, Placebo-controlled Trial. *Clin. Infect. Dis.* **72**, E373–E381 (2021).
160. Barros, C. M. S. S. *et al.* Short-Course of Methylprednisolone Improves Respiratory Functional Parameters After 120 Days in Hospitalized COVID-19 Patients (Metcovid Trial): A Randomized Clinical Trial. *Front. Med.* **8**, 1–9 (2021).
161. Edalatifard, M. *et al.* Intravenous methylprednisolone pulse as a treatment for hospitalised severe COVID-19 patients: Results from a randomised controlled clinical trial. *Eur. Respir. J.* **56**, (2020).
162. Corral-Gudino, L. *et al.* Methylprednisolone in adults hospitalized with COVID-19 pneumonia : An open-label randomized trial (GLUCOCOVID). *Wien. Klin. Wochenschr.* **133**, 303–311 (2021).
163. Tang, X. *et al.* Early Use of Corticosteroid May Prolong SARS-CoV-2 Shedding in Non-Intensive Care Unit Patients with COVID-19 Pneumonia: A Multicenter, Single-Blind, Randomized Control Trial. *Respiration* **100**, 116–126 (2021).
164. Ranjbar, K. *et al.* Methylprednisolone or dexamethasone, which one is

superior corticosteroid in the treatment of hospitalized COVID-19 patients: a triple-blinded randomized controlled trial (BMC Infectious Diseases, (2021), 21, 1, (337), 10.1186/s12879-021-06. *BMC Infect. Dis.* **21**, 1–8 (2021).

165. Farmoquímica. ANNITA®. *BULA PROFISSIONAL DE SAÚDE* (2021).

166. Rossignol, J. F. Nitazoxanide: A first-in-class broad-spectrum antiviral agent. *Antiviral Res.* **110**, 94–103 (2014).

167. Lokhande, A. S. *et al.* A review on possible mechanistic insights of Nitazoxanide for repurposing in COVID-19. *Eur. J. Pharmacol.* (2021).

168. Mahmoud, D. B., Shitu, Z. & Mostafa, A. Drug repurposing of nitazoxanide: can it be an effective therapy for COVID-19? *J. Genet. Eng. Biotechnol.* **18**, (2020).

169. Blum, V. F. *et al.* Nitazoxanide superiority to placebo to treat moderate COVID-19 – A Pilot prove of concept randomized double-blind clinical trial. *eClinicalMedicine* **37**, (2021).

170. Cao, J., Forrest, J. C. & Zhang, X. A screen of the NIH Clinical Collection small molecule library identifies potential anti-coronavirus drugs. *Antiviral Res.* (2015).

171. Jasenosky, L. D. *et al.* The FDA-Approved Oral Drug Nitazoxanide Amplifies Host Antiviral Responses and Inhibits Ebola Virus. *iScience* **19**, 1279–1290 (2019).

172. Rocco, P. R. M. *et al.* Early use of nitazoxanide in mild COVID-19 disease: Randomised, placebo-controlled trial. *Eur. Respir. J.* **58**, (2021).

173. Conselho Federal de Farmácia. Venda de remédios sem eficácia comprovada contra a Covid dispara.
<https://www.cff.org.br/noticia.php?id=6197&titulo=Venda+de+remédios+sem+eficácia+comprovada+contra+a+Covid+dispara> (2021).

174. Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda. ZITROMAX®. *Bula do Prof. Saúde* (2020).

175. Zimmermann, P., Ziesenitz, V. C., Curtis, N. & Ritz, N. The immunomodulatory effects of macrolides-A systematic review of the underlying mechanisms. *Front. Immunol.* **9**, (2018).

176. Parnham, M. J. *et al.* Azithromycin: Mechanisms of action and their relevance for clinical applications. *Pharmacol. Ther.* **143**, 225–245 (2014).
177. Stellari, F. F. *et al.* Azithromycin inhibits nuclear factor- κ B activation during lung inflammation: an in vivo imaging study. *Pharmacol. Res. Perspect.* **2**, 1–12 (2014).
178. Oliver, M. E. & Hinks, T. S. C. Azithromycin in viral infections. *Rev. Med. Virol.* **31**, 1–13 (2021).
179. Echeverría-Esnal, D. *et al.* Azithromycin in the treatment of COVID-19: a review. *Expert Rev. Anti. Infect. Ther.* **19**, 147–163 (2021).
180. Mostafa, A. *et al.* FDA-approved drugs with potent in vitro antiviral activity against severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. *Pharmaceuticals* **13**, 1–24 (2020).
181. Touret, F. *et al.* In vitro screening of a FDA approved chemical library reveals potential inhibitors of SARS-CoV-2 replication. *Sci. Rep.* **10**, 1–8 (2020).
182. Rashad, A. *et al.* Therapeutic efficacy of macrolides in management of patients with mild COVID-19. *Sci. Rep.* **11**, 1–7 (2021).
183. Hinks, T. S. C. *et al.* Azithromycin versus standard care in patients with mild-to-moderate COVID-19 (ATOMIC2): an open-label, randomised trial. *Lancet Respir. Med.* **9**, 1130–1140 (2021).
184. Butler, C. C. *et al.* Azithromycin for community treatment of suspected COVID-19 in people at increased risk of an adverse clinical course in the UK (PRINCIPLE): a randomised, controlled, open-label, adaptive platform trial. *Lancet* **397**, 1063–1074 (2021).
185. RECOVERY Collaborative Group. Azithromycin in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet* **397**, 605–612 (2021).
186. Oldenburg, C. E. *et al.* Effect of Oral Azithromycin vs Placebo on COVID-19 Symptoms in Outpatients with SARS-CoV-2 Infection: A Randomized Clinical Trial. *JAMA - J. Am. Med. Assoc.* **326**, 490–498 (2021).
187. Andreani, J. *et al.* In vitro testing of combined hydroxychloroquine and azithromycin on SARS-CoV-2 shows synergistic effect. *Microb. Pathog.* **145**,

0–3 (2020).

188. Fiolet, T. *et al.* Effect of hydroxychloroquine with or without azithromycin on the mortality of coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients: a systematic review and meta-analysis. *Clin. Microbiol. Infect.* **27**, 138–140 (2021).
189. Ghazy, R. M. *et al.* A systematic review and meta-analysis on chloroquine and hydroxychloroquine as monotherapy or combined with azithromycin in COVID-19 treatment. *Sci. Rep.* **10**, 1–18 (2020).
190. Budhathoki, P., Shrestha, D. B., Khadka, S. & Rawal, E. Is Hydroxychloroquine with Azithromycin a Good Combination in COVID-19 Compared to Hydroxychloroquine Alone from Cardiac Perspective? A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Nepal Health Res. Counc.* **19**, 1–9 (2021).
191. Spagnolo, P., Fabbri, L. M. & Bush, A. Long-term macrolide treatment for chronic respiratory disease. *Eur. Respir. J.* **42**, 239–251 (2013).
192. Silva, A. R. O. *et al.* Increased Use of Antibiotics in the Intensive Care Unit During Coronavirus Disease (COVID-19) Pandemic in a Brazilian Hospital. *Front. Pharmacol.* **12**, 1–11 (2021).
193. Lansbury, L., Lim, B., Baskaran, V. & Lim, W. S. Co-Infections in People with COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *SSRN Electron. J.* 266–275 (2020) doi:10.2139/ssrn.3594598.
194. Ono Pharmaceutical Co. Ltd. FOIPAN®. (2009).
195. Hoffmann, M. *et al.* Camostat mesylate inhibits SARS-CoV-2 activation by TMPRSS2-related proteases and its metabolite GBPA exerts antiviral activity. *EBioMedicine* **65**, (2021).
196. Gunst, J. D. *et al.* Efficacy of the TMPRSS2 inhibitor camostat mesilate in patients hospitalized with Covid-19-a double-blind randomized controlled trial. *eClinicalMedicine* **35**, (2021).
197. Ono Pharmaceutical Co. Ltd. Phase III Study Result of FOIPAN ® Tablets, a Protease Enzyme Inhibitor, in Japan in Patients with Novel Coronavirus Infection (COVID-19). <https://www.ono-pharma.com/news/20210611.html> (2021).

198. Singh, S. *et al.* Niclosamide—A promising treatment for COVID-19. *Br. J. Pharmacol.* 1–18 (2022) doi:10.1111/bph.15843.
199. Cairns, D. M. *et al.* Efficacy of Niclosamide vs Placebo in SARS-CoV-2 Respiratory Viral Clearance, Viral Shedding, and Duration of Symptoms among Patients with Mild to Moderate COVID-19: A Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw. Open* **5**, 1–14 (2022).
200. Abdulamir, A. S. *et al.* A randomised controlled trial of effectiveness and safety of Niclosamide as add on therapy to the standard of care measures in COVID-19 management. *Ann. Med. Surg.* **69**, 102779 (2021).
201. Florescu, D. F. & Kalil, A. C. Janus Kinase inhibitors for the treatment of hospitalized patients with COVID-19. *Curr. Opin. Crit. Care* **27**, 493–496 (2021).
202. Eli Lilly do Brasil Ltda. OLUMIANT® Comprimidos revestidos - 2 e 4 mg. *Bula do Prof.* (2022).
203. O'Shaughnessy, J. A. Emergency Use Authorization (EUA) for emergency use of baricitinib (Olumiant). *U.S. Food Drug Adm.* (2021).
204. Marconi, V. C. *et al.* Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of hospitalised adults with COVID-19 (COV-BARRIER): a randomised, double-blind, parallel-group, placebo- controlled phase 3 trial. *Lancet Respir. Med.* **9**, 1407–1418 (2021).
205. Cao, Y. *et al.* Ruxolitinib in treatment of severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A multicenter, single-blind, randomized controlled trial. *J. Allergy Clin. Immunol.* **146**, 137–146 (2020).
206. Abbvie Farmacêutica LTDA. KALETRA®. (2020).
207. RECOVERY Collaborative Group. Lopinavir–ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet* **396**, 1345–1352 (2020).
208. Li, Y. *et al.* Efficacy and Safety of Lopinavir/Ritonavir or Arbidol in Adult Patients with Mild/Moderate COVID-19: An Exploratory Randomized Controlled Trial. *Med* **1**, 105–113 (2020).
209. Cao, B. *et al.* A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with

Severe Covid-19. *N. Engl. J. Med.* **382**, 1787–1799 (2020).

- 210. Machado, C. C. V., Santos, J. G. B. dos, Santos, N. & Bandeira, L. Scientific Self Isolation: International Trends in Misinformation and the departure from the scientific debate. 1–36 (2020).
- 211. Santos-Pinto, C. D. B., Miranda, E. S. & Osorio-De-Castro, C. G. S. O “kit-covid” e o Programa Farmácia Popular do Brasil. *Cad. Saude Publica* **37**, (2021).
- 212. ANVISA. *Eventos Adversos Aos Medicamentos Utilizados Durante a Pandemia De Covid-19: Dados De Revisões Sistemáticas. Boletim de Farmacovigilância* vol. 14 (2021).
- 213. Lory, P. *et al.* Comparative study of the adverse event profile of hydroxychloroquine before and during the Sars-CoV2 pandemic. *Therapies* **12**, 7 (2021).
- 214. Motola, D. Safety profile of hydroxychloroquine used off-label for the treatment of patients with COVID-19: A descriptive study based on EudraVigilance data. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 1–7 (2022) doi:10.1111/fcp.12797.
- 215. Biswas, P. *et al.* Candidate antiviral drugs for COVID-19 and their environmental implications: a comprehensive analysis. *Environ. Sci. Pollut. Res.* **28**, 59570–59593 (2021).
- 216. Vargas, M. Saúde prevê gastar R\$250 milhões para pôr ‘kit-covid’ em farmácias populares. *O Estado de São Paulo* <https://saude.estadao.com.br/noticias/geral/saude-preve-gastar-r-250-milhoes-para-por-kit-covid-em-farmacias-populares,70003547892> (2020).

18/05/2022

Elisa Souza Uzay
Data e assinatura do aluno

18/05/2022

Roberto Barreto filho
Data e assinatura do orientador