

Repositioning drugs for treatment of SARS-CoV-2

Fármacos reposicionados para tratamento do SARS-CoV-2

DOI:10.34117/bjdv6n11-081

Recebimento dos originais: 01/10/2020

Aceitação para publicação: 05/11/2020

Richard de Albuquerque Felizola Romeral

Graduando em Engenharia Química

Instituição: Universidade Tecnológica Federal do Paraná

Endereço: Av. dos Pioneiros, 3131. Jd. Morumbi, Londrina – PR.

E-mail: richardfelizola@gmail.com

Maria Eduarda Bueno Caldeira

Graduanda em Engenharia Química

Instituição: Universidade Tecnológica Federal do Paraná

Endereço: Av. dos Pioneiros, 3131. Jd. Morumbi, Londrina – PR.

E-mail: mariaeduardacaldeira@alunos.utfpr.edu.br

Vanessa Guimarães Alves-Olher

Doutora em Química Orgânica

Instituição: Instituto Federal do Paraná

Endereço: Rua José Felipe Tequinha, 1400. Jd. Das Nações, Paranavaí – PR.

E-mail: vanessa.olher@ifpr.edu.br

Fabio Vandresen

Doutor em Química Orgânica, Departamento Acadêmico de Química

Instituição: Universidade Tecnológica Federal do Paraná.

Endereço: Av. dos Pioneiros, 3131. Jd. Morumbi, Londrina – PR.

E-mail: fabiovandresen@utfpr.edu.br

RESUMO

O surgimento de uma nova doença na cidade de Wuhan, centro da China, provocou um estado de calamidade em aspectos globais. As incertezas e escassos estudos até então, levou a Organização Mundial da Saúde declarar estado de pandemia em março de 2020. Com a elevação exponencial da taxa de novos contágios e o número crescente de óbitos em virtude da SARS-CoV-2, surgiu a necessidade da elaboração de vacinas ou fármacos capazes de contribuir para um tratamento efetivo da doença. Nesse contexto, como o desenvolvimento de novos fármacos específicos é demorado, vários estudos foram iniciados com a utilização de fármacos conhecidos por sua ação terapêutica frente a diferentes doenças e reposicionados como tentativa de tratamento da COVID-19 devido a urgência da atual situação. Mediante o exposto, o presente trabalho trata-se de uma revisão sistemática com base em dados recentes disponibilizados na literatura onde estudos *in vivo* e *in vitro* realizados por diferentes autores reportam as possibilidades de fármacos para o tratamento desta doença.

Palavras-Chave: Reposicionamento, SARS-CoV-2, fármacos.

ABSTRACT

The emergence of a new disease in the city of Wuhan, China, has led to a state of global calamity. The uncertainties and scarce studies so far led the WHO to declare a pandemic state in March 2020. With the exponential increase in the rate of new infections and the increasing number of deaths due to SARS-CoV-2, it's necessary to the development of vaccines or drugs capable of contributing to an effective treatment of the disease. In this context, as the development of new specific drugs for the treatment of a disease takes time, several studies were initiated with the use of drugs known for their therapeutic action in the face of different diseases and repositioned as an attempt to treat COVID-19 due to the urgency of the current situation. Based on the above, this work presents a systematic review based on recent data available in the literature where *in vivo* and *in vitro* studies carried out by different authors report the possibilities of drugs for the treatment of this disease.

Keywords: Reposition, SARS-CoV-2, drug.

1 INTRODUÇÃO

No final de 2019, na cidade de Wuhan, província de Hubei, na China, foram registradas as primeiras ocorrências de uma pneumonia, à princípio desconhecida (ZHU *et al.*, 2020, CAVALCANTE *et al.*, 2020). Inicialmente, observou-se infecção respiratória aguda grave e alguns pacientes manifestaram a síndrome da angústia respiratória aguda (SDRA), além de outros problemas adversos. Posteriormente, foi constatado ser o caso de um novo coronavírus, nomeado coronavírus de síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2) como sendo o causador da enfermidade denominada COVID-19 (FALAVIGNA *et al.*, 2020). Os coronavírus são causadores de infecções de variados sistemas em vários animais (respiratório, entérico, hepático e neurológico) e sobretudo infecções respiratórias em humanos, como por exemplo a síndrome respiratória aguda grave (SARS) e a síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS) (YIN, 2018). O espectro clínico varia desde pacientes assintomáticos, passando por casos onde indivíduos desenvolvem sintomas leves da doença (como tosse e febre), até cenários mais graves de pneumonia e síndrome respiratória aguda (LIMA, 2020). Entretanto, independente de apresentarem sintomas ou não, ambos possuem capacidade de disseminar o vírus (BAI *et al.*, 2020). A transmissão se dá através de gotículas contaminadas de secreções provenientes de tosses e espirros de uma pessoa contaminada para outra não-contaminada, ou até mesmo pelo contato com superfícies e objetos infectados, nos quais o vírus mantém-se ativo por até 72 horas, além da via fecal-oral (AQUINO *et al.*, 2020). O tempo médio de incubação do vírus é de 6 a 4 dias, e estudos recentes mostram que esse intervalo pode variar de 0 a 24 dias (BACKER *et al.*, 2020). Com o aumento do número de casos dessa nova doença infecciosa, a Organização Mundial da Saúde (OMS), em 11 de março de 2020, declarou situação de pandemia mundial (CHOPRA *et al.*, 2020). No Brasil, o primeiro registro de COVID-19 ocorreu em 25 de fevereiro de 2020 (THE

LANCET 2020), e até o momento o país já contabiliza 5.298.772 casos, com 155.403 óbitos (JOHN HOPKINS 2020).

Atualmente, há ensaios observacionais com bases empíricas e experimentações *in vitro* e *in vivo*, além de já existir testes em humanos de vacinas. Mediante a busca incansável por tratamentos eficazes, fármacos de ação incerta são redirecionados para o tratamento da nova doença e muitas vezes considerados, de forma equivocada, promissores (KALIL, 2020). Assim, com a ausência de fármacos desenvolvidos exclusivamente para tratamento do SARS-CoV-2, alguns estudos foram realizados com fármacos utilizados em terapias de diferentes doenças com o intuito de reposicioná-los como alternativa para o uso contra o Covid-19. Com isso, o presente trabalho trata-se de uma revisão sistemática com base em dados recentes disponibilizados na literatura com estudos realizados por diferentes autores, a fim de reunir e organizar as informações obtidas nas pesquisas científicas e reportar o conhecimento disponível até o momento para o uso de diferentes medicamentos para o tratamento desta doença.

2 ESTUDOS COM FÁRMACOS REPOSICIONADOS PARA COVID-19

2.1 DEXAMETASONA

A dexametasona é um glicocorticoide sintético com ação anti-inflamatória e imunossupressora (BAVARESCO *et al.*, 2005). Estes são hormônios esteróides, sintetizados no córtex da glândula adrenal, que afetam o metabolismo dos carboidratos e reduzem a resposta inflamatória (GOODMAN; GILMAN, 2003). A dexametasona é um esteróide derivado do núcleo ciclopentanoperidrofenantreno e está entre os glicocorticóides mais comumente descritos para uso sistêmico porque possui uma atividade mais efetiva quando comparada com outros esteróides como prednisolona, metilprednisolona. Com relação a sua ação, pode-se destacar seu efeito sobre a concentração, a distribuição e a função de leucócitos periféricos. Seus efeitos são mediados em sua maioria por receptores celulares de glicocorticoides no corpo. A dexametasona ainda exerce influência sobre a distribuição de células sanguíneas através da inibição da expressão de citocinas (REMMELTS *et al.*, 2012), redução drástica do número de linfócitos T, elevação acentuada de neutrófilos, além de uma redução acentuada dos linfócitos B, células NK (natural killer) e monócitos (DHABHAR *et al.*, 1996). Os glicocorticoides atenuam alguns dos efeitos secundários dos fármacos anticâncer, tais como náuseas e vômitos, tornando-os úteis como terapia de apoio ao tratamento de outros cânceres (RANG *et al.*, 2003).

2.1.1 Reposicionamento da Dexametasona para o SARS-CoV-2

O acúmulo de fluido na pneumonia associada a COVID-19 é resultado da inflamação provocada pela secreção de quimosinas inflamatórias, como o TNF- α , liberado por células do sistema imunológico, como como neutrófilos (MATTHAY *et al.*, 2019). Isso pode levar a dificuldade respiratória aguda síndrome (ARDS), que é o principal contribuinte para a mortalidade em pacientes COVID-19 positivos (MATTHAY *et al.*, 2019). A dexametasona possui os mesmos efeitos anti-inflamatórios do cortisol, atuando na inibição da libertação de quimosinas inflamatórias pelas células imunitárias (CAIN; CIDLOWSKI, 2017). Isso tem o potencial de reduzir a inflamação nos pulmões, portanto melhorando o prognóstico do paciente ao diminuir a gravidade da SDRA.

Um estudo realizado no Reino Unido anunciou em junho de 2020 que a dexametasona demonstrou causar uma melhora significativa em pacientes com COVID-19 submetidos a suporte respiratório. Um total de 2104 pacientes foram randomizados para receber dexametasona 6 mg uma vez por dia (por via oral ou por injeção intravenosa) por dez dias e foram comparados com 4321 pacientes randomizados para os cuidados usuais apenas. Entre os pacientes que receberam cuidados habituais, a mortalidade em 28 dias foi maior naqueles que necessitaram ventilação (41%), intermediário naqueles pacientes que necessitaram de oxigênio (25%), e menor entre aqueles que não exigiu nenhuma intervenção respiratória (13%). A dexametasona reduziu as mortes em 1/3 em pacientes ventilados e em 1/5 em pacientes recebendo somente oxigênio (HORBY *et al.*, 2020).

2.2 CAPTOPRIL E ENALAPRIL

Captopril e enalapril foram fármacos desenvolvidos para o tratamento da hipertensão (DELUCIA *et al.*, 2007). O captopril foi proposto a partir do veneno da cobra jararaca, substância responsável no animal por diminuir a tensão. Sua utilização envolve o tratamento da hipertensão arterial e a insuficiência cardíaca congênita, dentre outras doenças (VALENTINI, 2002). Tanto o captopril como o enalapril são inibidores conhecidos da enzima conversora com fórmula estrutural semelhantes. No entanto se diferem porque o captopril não possui o grupo sulfidril terminal. A absorção é via oral e a excreção pelo rim. Ademais, o enalapril se hidrolisa no fígado e se transforma no ácido enalaprilato (DELUCIA *et al.*, 2007).

O captopril e enalapril são utilizados com função vasodilatadora e inibidora de algumas atividades do funcionamento renal (KATZUNG *et al.*, 2014). Analisando seu mecanismo, os inibidores da enzima conversora de angiotensina I (iECA) faz o impedimento da conversão da angiotensina I, para a angiotensina II, potente vasoconstritor. A angiotensina II atua na vasoconstrição direta das arteríolas e

também na secreção da aldosterona, aumentando assim a retenção de sódio (ANTONACCIO, 1982). Esses fármacos promovem vasodilatação tanto pela diminuição da quantidade de angiotensina II como pelo acúmulo de cininas, além de promoverem natriurese por diminuição da quantidade de aldosterona (DELUCIA *et al.*, 2007).

2.2.1 Reposicionamento da Captopril e Enalapril para o SARS-CoV-2

Em um estudo realizado por Guan e colaboradores envolveu 1099 pacientes, dos quais 173 tinham doença grave com comorbidade de hipertensão, diabetes mellitus, doenças coronárias e doença cerebrovascular (GUAN *et al.*, 2020). Entre as comorbidades frequentes relatadas neste estudo, tais doenças são frequentemente tratadas com a enzima conversora de angiotensina (ECA). Partindo desse princípio iniciou-se os estudos que relacionavam o uso de medicamentos com função vasodilatadora contra SARS-CoV-2. Tais estudos utilizando o captopril mostraram alterações nos níveis séricos dos produtos da enzima conversora da angiotensina II após 6 meses de uso. Sabe-se que que a nova doença utiliza a enzima conversora da angiotensina II como meio para infectar células alvo e essa enzima ao contrário da angiotensina I, inibe o sistema renina-angiotensina-aldosterona (WAN *et al.*, 2020). Essas informações sugerem que a ECA2 é aumentada na diabetes, tratamento com inibidores da ECA e aumenta também a quantidade de ECA2. Conseqüentemente, o aumento da quantidade de ECA2 facilitaria a infecção com COVID-19. Portanto, a hipótese que diabetes e hipertensão sendo tratados com captopril, enalapril e similares, aumentariam o risco de desenvolver o COVID-19 de forma grave (FANG *et al.*, 2020). A infecção viral leva, em segundo momento, a queda de atividade da enzima conversora da angiotensina II. Novos estudos sugerem que esse seja um dos mecanismos de agressão tecidual do SARS-CoV-2, pois, uma vez que inibida a enzima, o sistema renina-angiotensina-aldosterona iria sair do controle levando a altos níveis de angiotensina II, desencadeando lesões teciduais. No pulmão, um dos alvos da Covid-19, a hiperatividade da angiotensina II facilita a infiltração tecidual e também a penetração de toxinas bacterianas no tecido.

2.3 FAVIPIRAVIR

Favipiravir é um medicamento antiviral, análogo ao nucleosídeo purina, que atua como um inibidor competitivo da polimerase RNA dependente de RNA (FURUTA *et al.*, 2013). Este fármaco possui um amplo espectro de atividade contra vírus da gripe, incluindo H1N1, H5N1 e o vírus aviário H7N9. Além deles, o favipiravir também mostrou atividade anti-influenza em todos os subtipos de cepas sazonais de vírus influenza (tipos A, B e C), além de vírus resistentes a oseltamivir (FURUTA

et al., 2002). Outro estudo também mostrou que o favipiravir foi bem-sucedido para a profilaxia e tratamento de pacientes contaminados pelo vírus Ebola (BAI *et al.*, 2016; SISSOKO *et al.*, 2016).

Com seu amplo espectro viral, o favipiravir possui comprovação de eficácia para vírus influenza. Um estudo demonstra que a administração oral de favipiravir foi eficaz em muitas condições, incluindo alívio da infecção por influenza em camundongos (FURUTA *et al.*, 2002). Em outro estudo laboratorial, a confirmação da eficácia desta droga em duas espécies de animais foi capaz de convencer os pesquisadores quanto a eficácia e segurança em humanos, e um possível uso deste medicamento como tratamento padrão para a gripe (KIMIYASU *et al.*, 2020). O mecanismo de ação do favipiravir se dá através da inibição da síntese viral de RNA e, com isso, o RNA viral não é produzido nas células infectadas, impedindo a replicação do vírus. Células infectadas por arenavírus sofreram experimentos de tempo de adição e também demonstraram que há interrupção no estágio inicial a intermediário da replicação viral (MENDENHALL *et al.*, 2011). Observou-se que a adição simultânea de um excesso de 10 vezes de nucleosídeos e bases de purina reduziu a atividade do favipiravir contra o vírus da gripe, já as bases pirimidínicas não (FURUTA *et al.*, 2005).

2.3.1 Reposicionamento da Favipiravir para o SARS-CoV-2

Um ensaio clínico do tratamento SARS-CoV-2, realizado no Japão, com o coquetel (favipiravir, esteroides e heparina) em pacientes mecanicamente ventilados com COVID-19 mostrou que o favipiravir poderia controlar de maneira parcial os mediadores inflamatórios, entretanto não poderia controlá-los por completo (YAMAMURA *et al.*, 2020). Em outro estudo, pacientes com COVID-19 que foram tratados com favipiravir demonstraram ter liberação viral mais rápida e melhor imagem torácica após 14 dias em relação aos tratados com LPV/RTV (CAI *et al.*, 2020). Entretanto, os estudos disponíveis para que haja uma real comprovação efetiva desta droga são restritos. Apesar da atividade antiviral *in vitro* contra o SARS-CoV-2 e benefícios nos estudos clínicos precoces para o COVID-19 (COOMES *et al.*, 2020), há a necessidade de resultados de ensaios randomizados, duplo-cego, paralelos, e mais experiências clínicas em larga escala para que cientistas cheguem a uma conclusão da administração do favipiravir tanto em monoterapia quanto em uso misto para o tratamento do novo coronavírus (CAI *et al.*, 2020).

2.4 LOPINAVIR/RITONAVIR

Lopinavir/ritonavir é uma formulação combinada de dois agentes antirretrovirais inibidores de protease (PI) que possuem relação estrutural (CVETKOVIC; GOA, 2003). O medicamento possui

nome comercial KALETRA® e seu uso é contínuo no caso do tratamento do HIV (DORWARD; GBINIGIE, 2020). A formulação combinada com dois agentes antirretrovirais inibidores de protease (PI) possui relação estrutural. Por serem inibidores das proteases do vírus HIV, os fármacos impedem a clivagem de poliproteínas Gag-Pol e produzem substâncias virais não infecciosas (vírus imaturos), ou seja, que não são capazes de entrar em outra célula para se desenvolver, interrompendo, assim, a infecção retroviral (SONG *et al.*, 2020).

2.4.1 Reposicionamento do Lopinavir/Ritonavir para o SARS-CoV-2

Lopinavir mostrou efeito *in vitro* contra SARS-CoV a 4 µg/mL (CHU *et al.*, 2004). No início de 2020, foram publicados resultados do primeiro ensaio clínico COVID-19 com a utilização dos fármacos, os quais não demonstraram superioridade sobre o padrão de cuidado para se obter melhora clínica (CAO *et al.*, 2020). Em um estudo realizado em fevereiro de 2020, no Hospital Jin Yin-Tan, Wuhan, província de Hubei, China, os resultados primários também apontaram para um tempo de melhora clínica não significativo na comparação entre pacientes designados para lopinavir-ritonavir e pacientes designados unicamente para cuidados padrão (CAO *et al.*, 2020).

A combinação entre lopinavir e ritonavir implica em várias interações medicamentosas além de reações adversas, como por exemplo: anorexia, náusea, desconforto abdominal ou diarreia, bem como dois eventos adversos graves, ambos gastrite aguda; tais efeitos despertam preocupação para um possível aumento de dose do medicamento ou de tempo de uso, dificultando os trabalhos para a comprovação de alguma eficácia (CAO *et al.*, 2020). A segurança dos fármacos no tratamento da doença grave COVID-19 é amplamente desconhecida e seus benefícios não podem ser considerados positivos (OSBORNE *et al.*, 2020).

2.5 REMDESIVIR

O Remdesivir é um pró-fármaco monofosforamidato que é essencialmente uma versão modificada do nucleosídeo básico para a construção do RNA viral (componente natural da adenosina), tal analogia aumenta o espectro antiviral do composto, incluindo filovírus, paramixovírus, pneumovírus e coronavírus (AZEVEDO *et al.*, 2020). Apesar de estudos pré-clínicos apontarem que o remdesivir possui atividade antiviral potente contra várias espécies de ebolavírus (WARREN *et al.*, 2016; LO *et al.*, 2017), o fármaco não apresentou resultados satisfatórios de inibição em cadeia (TCHESNOKOV *et al.*, 2019).

Em relação ao mecanismo de ação deste medicamento, ocorre o reconhecimento de sua estrutura e a incorporação pela enzima RNA polimerase do vírus, e devido a esta integração no material genético viral, verifica-se a inibição da síntese de RNA do vírus, impedindo sua replicação e controlando, assim, a manifestação da doença (AZEVEDO *et al.*, 2020). Remdesivir pode combater o agente infeccioso quando este já se encontra presente no organismo humano, reduzindo, de forma dose-dependente, os níveis de RNA viral (MULANGU *et al.*, 2019).

2.5.1 Reposicionamento do Remdesivir para o SARS-CoV-2

O remdesivir, em ensaios *in vitro*, apresentou atividade contra todos os coronavírus humanos e animais testados até o momento, incluindo SARS-CoV-2, além de ter efeitos antivirais e clínicos em animais com infecções por SARS-CoV-1 e Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS)-CoV (WANG *et al.*, 2020). Em um ensaio randomizado controlado por placebo de remdesivir em pacientes com COVID-19 grave, foi constatado que o antiviral intravenoso não melhorou significativamente o tempo para melhora clínica, mortalidade ou tempo de liberação do vírus em comparação com placebo (WANG *et al.*, 2020).

Outro estudo observou eventos adversos graves em 21,1% no grupo de pacientes que usaram remdesivir e 27% no grupo placebo, entre eles, insuficiência respiratória aguda, hipotensão, pneumonia viral e lesão renal. Já eventos adversos de grau 3 ou 4 ocorreram em 28,8% no grupo remdesivir e 33% no grupo placebo, entre eles, anemia, lesão renal aguda, hiperglicemia e aumento dos níveis de aminotransferase (BEIGEL *et al.*, 2020).

2.6 UMIFENOVIR

O Umifenovir, comercialmente chamado de Arbidol (ARB), é um derivado indólico, considerado um antiviral de amplo espectro. É utilizada há décadas como tratamento e profilaxia oral de infecções por influenza humano (A e B) e outras complicações virais respiratórias, principalmente na Rússia e China (BLAISING *et al.*, 2014). Relatos durante a década de 1990 apresentam uma eficácia clínica do uso do arbidol nos surtos de influenza A (GAGARINOVA *et al.*, 1993; OBROSOVA-SEROVA *et al.*, 1991). Ensaios chineses também apresentaram conclusões positivas em relação à eficácia e tolerabilidade do uso de ARB para influenza e infecções virais respiratórias agudas (WANG *et al.*, 2004).

Estudos *in vitro* e/ou *in vivo* com o ARB vem demonstrando atividade contra variados vírus de RNA ou DNA envoltos ou não envoltos (LENEVA *et al.*, 2005). Há estudos também que apontam

para um potencial antiviral do ARB contra o vírus ebola obtendo resultados que sugerem que, quando adicionado antes ou durante o período inicial da doença, o ARB inibe a infecção pelo EBOV (PÉCHEUR *et al.*, 2016). Em outro estudo, o ARB inibe a infecção e a replicação do vírus da hepatite C (HCV) agudo e crônico (BORISKIN, 2006). Também há estudos recentes que constataram que o ARB teve atividade *in vivo* contra duas cepas de influenza A H1N1, responsáveis pela gripe sazonal (LIU *et al.*, 2013). O Umifenovir possui vários mecanismos moleculares de ação pelos quais inibe etapas dos ciclos de vida do vírus, sendo considerado um antiviral de ação direta (BLAISING *et al.*, 2014). O principal mecanismo é a inibição da entrada do vírus e a inibição da fusão da membrana. Tal processo ocorre por meio da interação do medicamento com o envelope lipídico viral e com resíduos-chave dentro de proteínas estruturais, inibindo a entrada do vírus (BLAISING *et al.*, 2014). Quando o fármaco inibe a fusão, as alterações conformacionais nas proteínas de fusão viral são afetadas no início do processo e ocorre, na membrana, um aumento na sua rigidez, desestabilizando-a, prevenindo o contato entre o vírus e as células hospedeiras.

2.6.1 Reposicionamento do Umifenovir para o SARS-CoV-2

O Umifenovir passou a ser investigado como um fármaco potencial para o tratamento do COVID-19 devido ao seu amplo espectro viral. Foi comprovado que este medicamento poderia diminuir a replicação do vírus SARS *in vitro*. Em estudo realizado em Guangdong, China, 16 pacientes infectados pelo vírus receberam oralmente 200 mg umifenovir a cada 8 h e, após 14 dias, a detecção de SARS-COV-2 por RT-PCR foi negativa em 94 % dos pacientes que fizeram o tratamento com Umifenovir em comparação a 53% do grupo de controle (DENG *et al.*, 2020). Um outro estudo realizado no Hospital de Tongji, constatou que o umifenovir oral profilático teve uma associação significativa com a redução da taxa de infecção SARS-CoV-2 (YANG *et al.*, 2020).

2.7 N-ACETILCISTEÍNA

A N-acetilcisteína (NAC), derivada N-acetilada do aminoácido *L*-cisteína (ALDINI *et al.*, 2018), é um pró-fármaco muito utilizado como antioxidante farmacológico e citoprotetor (EZERINA *et al.*, 2018). Estudos apontam que a NAC tem mostrado efeitos antioxidantes e neurovasculares protetores após traumatismo cranioencefálico (CHEN *et al.*, 2018; ELLIS *et al.*, 1991; HICDONMEZ *et al.*, 2006). Além disso, a NAC atua como agente neuroprotetor em modelos pré-clínicos de lesão nervosa central e periférica (EAKIN *et al.*, 2014). Desde a década de 1960, a N-acetilcisteína também tem sido utilizada como um agente mucolítico (ALDINI *et al.*, 2018). Há aplicações da NAC no enfrentamento

dos papéis fisiológicos das "espécies reativas de oxigênio" (ROS) mitocondriais (CHOUCHANI *et al.*, 2016). O mecanismo de ação da NAC envolve seu efeito antioxidante, o qual está relacionado com a capacidade deste fármaco de atuar como um precursor reduzido da glutathiona (GSH) (ALDINI *et al.*, 2018). Esta ação antioxidante do NAC também pode ocorrer devido ao seu efeito na quebra de proteínas tioladas, liberando tióis livres, bem como proteínas reduzidas, que muitas vezes possuem atividade antioxidante direta (ALDINI *et al.*, 2018).

2.7.1 Reposicionamento da N-Acetilcisteína para o SARS-CoV-2

A atividade mucolítica da NAC deve-se à sua capacidade de quebrar as pontes de dissulfeto das glicoproteínas de alto peso molecular no muco, reduzindo a viscosidade (ALDINI *et al.*, 2018), ou seja, este medicamento fluidifica as secreções produzidas nos pulmões. Muitos pacientes infectados pelo COVID-19 possuem complicações que levam à síndrome respiratória aguda e podem ter acúmulo de muco respiratório que limita o fluxo de ar do indivíduo, o que levaria a NAC ser um medicamento benéfico nestes casos (BAUER *et al.*, 2020). Estudo realizado por Assimakopoulos e Marnagos (2020) demonstram que a adição oral de NAC 1200 mg/dia pode ser potencial medida para impedir o avanço da síndrome do desconforto respiratório agudo. Em um outro estudo, concluiu-se que a administração oral do NAC (600 mg/dia) poderia funcionar como medida preventiva, entretanto, os próprios pesquisadores afirmam que ensaios laboratoriais e clínicos básicos são fundamentais para que se confirme efetividade e segurança do possível uso do NAC como prevenção e tratamento de infecções geradas pelo SARS-CoV-2 (JORGE-AARÓN; ROSA-ESTER, 2020).

2.8 COLCHICINA

A colchicina é um alcaloide extraído do *Colchicum autumnale* e foi um dos primeiros fármacos utilizados para alívio da dor provocada por reumatismo (KOROLKOVAS; BURCKHALTER, 1982). Atua na inibição da multiplicação celular (ao ligar-se às tubulinas dos microtúbulos e impedir que formem o fuso), produzindo a diminuição dos leucócitos onde estão os cristais de monourato. Desta forma ocorre a diminuição da resposta inflamatória (GOSSER, 1997). No contexto da gota, o fármaco interfere diretamente na atividade dos neutrófilos, pois impede a diapedese, a mobilização e também a degranulação lisossomal, liberando agentes quimiotáticos de leucócitos e substâncias pró-inflamatórias (TERKELTAUB, 2009).

2.8.1 Reposicionamento da Colchicina para o SARS-CoV-2

Sabe-se que a colchicina pode inibir o inflamassoma NLRP3, no qual é ativado pelo transporte de íons cálcio através da proteína do envelope da SARS-CoV (NIETO *et al.*, 2015). A colchicina foi considerada como uma possível opção de tratamento valiosa no contexto de uma emergência sem precedentes que colocou o sistema de saúde em risco de colapso na Lombardia, Itália. Muitos pacientes poderiam evoluir rapidamente para a síndrome respiratória aguda, e com os recursos insuficientes para a UTI, o uso do fármaco foi aderido ao contexto (GRASSELLI *et al.*, 2020). Em um hospital localizado na mesma região surgiu um protocolo de tratamento com a Colchicina em pacientes infectados e internados com o SARS-CoV-2. Outros pacientes também recebiam a hidroxicloroquina, dexametasona e outros antivirais. O perfil de segurança da colchicina foi bom, pois nenhum paciente precisou interromper o uso do medicamento devido a possíveis efeitos colaterais graves. Diarreia ocorreu em 7,4% dos pacientes tratados, um efeito colateral já recorrente do seu uso (STEWART *et al.*, 2020). Com esse estudo, os pacientes tratados com a colchicina, tiveram uma queda na taxa de mortalidade se comparado com os pacientes que utilizaram a hidroxicloroquina ou dexametasona.

2.9 HEPARINA

A heparina é um polissacarídeo ácido que pertence à família dos glicosaminoglicanos e sua estrutura foi elucidada através da degradação enzimática sequencial da molécula (GARCIA *et al.*, 2011). A heparina sódica é um importante fármaco anticoagulante utilizado na cirurgia cardíaca. Farmacologicamente permitiu um adequado controle da coagulação e prevenção de eventos tromboembólicos, sendo responsável pelo grande desenvolvimento das técnicas operatórias após sua descoberta (LOBO FILHO *et al.*, 2005).

As heparinas convencionais, não fracionadas, são usadas para a profilaxia e tratamento de eventos tromboembólicos venosos, pois o fármaco possui atividades anticoagulantes (VACCARI *et al.*, 2003). Estes eventos englobam trombose venosa, embolia pulmonar, fibrilação arterial, angina instável, infarto do miocárdio e embolia arterial periférica. O mecanismo de ação das heparinas fundamenta-se basicamente na formação de complexo com a antitrombina III, na qual possui elevada afinidade devido a sequência pentassacarídica, que induz a mudança conformacional e inativação do fator Xa e da trombina (BARROWCLIFFE, 1995). A atividade anticoagulante acontece com a ligação do fármaco com um inibidor da serino protease, a antitrombina (BIANCHINI, 1985). Essa ligação gera uma alteração conformacional na molécula da antitrombina resultando a inibição da trombina (fator IIa)(NUGENT, 2000).

2.9.1 Reposicionamento da Heparina para o SARS-CoV-2

Entre as pessoas infectadas com a COVID-19 e internadas em unidades de terapia intensiva (UTI), houve considerável relato de tromboembolismo venoso (TEV) (HASAN *et al.*, 2020). Embora a hipercoagulabilidade da doença seja bem reconhecida, ainda existe incerteza sobre a melhor forma de controlar o risco de coagulação nesses pacientes (HASAN *et al.*, 2020). Os estudos que envolvem o uso da heparina relatam a relação da doença com os eventos tromboembólicos venosos em pacientes internados recebendo anticoagulante como medida profilática ou terapêutica. No Brasil, um estudo realizado por pesquisadores da UNIFESP (Universidade Federal de São Paulo) juntamente com colaboradores europeus, revelou um provável mecanismo de ação do fármaco para agir contra o SARS-CoV-2. A heparina, além de ajudar nos vasos pulmonares, também auxiliaria no impedimento do vírus nas células corpóreas. Em testes realizados por estes pesquisadores com células Vero, a administração de heparina levou a uma redução de 70% na invasão celular por esse vírus (MYCROFT-WEST *et al.*, 2020). Outro estudo realizado no Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology (Wuhan, Hubei, China) coletou dados de 42 pacientes logo no início de 2020, dos quais 21 foram submetidos com tratamento a partir da HBPM e 21 não receberam tal tratamento durante a internação (SHI *et al.*, 2020). Este estudo apontou que não houve diferença nos grupos em relação a quantidade de dias internados e nem da conversão para negativo. No entanto, em relação ao quadro clínico, houveram melhoras e diminuição da taxa de mortalidade.

Um dos estudos principais sobre a heparina ocorre na *International Society on Thrombosis and Haemostasis* onde propôs uma nova categoria para detectar a fase inicial da coagulação intravascular disseminada associada à sepse, os estudos relacionam a utilização do anticoagulante heparina para diminuir sintomas do Sars-Cov-2 (IBA *et al.*, 2020). Os pacientes com sepse e coagulação intravascular disseminada podem desenvolver complicações tromboembólicas ou deposição microvascular de coágulos, que contribuem para falência múltipla de órgãos. Com a ativação de endotélio vascular, plaquetas e leucócitos resulta em geração desregulada de trombina, tanto sistêmica quanto local, nos pulmões de pacientes com pneumonia grave, levando à deposição de fibrina, com dano tecidual subsequente e microangiopatia (LILLICRAP, 2020).

2.10 TEICOPLANINA

A Teicoplanina é um antibiótico macrocíclico que pertence ao grupo químico dos glicopeptídeos e é frequentemente utilizado para prevenção e tratamento de infecções causadas por bactérias gram-positivas aeróbias e anaeróbias, incluindo *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA)

(DARLEY *et al.*, 2004). Este fármaco é captado pelos leucócitos e macrófagos, mantendo sua atividade anti-estafilocócica dentro destas células. O espectro de ação da teicoplanina é muito semelhante ao da vancomicina, sendo um fármaco de escolha para o tratamento de infecções bacterianas gram-positivas sensíveis como endocardite, septicemia, infecções osteoarticulares, infecções do trato respiratório inferior, infecções de pele e tecidos moles e infecções. Além disso, um estudo clínico preliminar demonstrou que a teicoplanina pode ser bem-sucedida no tratamento de peritonite gram-positiva se adicionada no fluido de diálise (NEVILLE *et al.*, 1988). Comercialmente, o medicamento possui o nome de TEIPLAN, sendo administrado via endovenosa (EV) ou intramuscular (IM). O mecanismo de ação da teicoplanina se dá através de sua rápida distribuição que permeia facilmente a parede bacteriana dos organismos gram-positivos e desempenha uma alta atividade bactericida. Já na estrutura periférica bacteriana, o fármaco impede a função transglicosilásica e transpeptidase durante a etapa de biossíntese da parede celular. Com isso, o peptidoglicano fica enfraquecido, gerando fragilidade à parede bacteriana e facilitando a lise, devido às mudanças de pressão osmótica (REYNOLDS, 1989).

2.10.1 Reposicionamento da Teicoplanina para o SARS-CoV-2

A teicoplanina, que usualmente é utilizada para tratamento de doenças bacterianas, já mostrou eficácia contra alguns vírus, como Ebola, vírus influenza, flavivírus, vírus da hepatite C, vírus HIV e em coronavírus (MERS-CoV e SARS-CoV) (ZHOU *et al.*, 2016); COLSON *et al.*, 2016). De acordo com estudos realizados em coronavírus, a teicoplanina atua na etapa inicial do ciclo de vida do vírus, impedindo a ocorrência da clivagem da proteína de pico viral pela catepsina L nos endossomos tardios, impossibilitando assim, a liberação de RNA viral genômico e, conseqüentemente, o desenvolvimento da replicação do vírus (ZHOU *et al.*, 2016). Um estudo de 2019 dos mesmos autores revelou que esta atuação foi mantida no SARS-Cov-2 (ZHANG, 2019). A concentração de teicoplanina *in vitro* para que ocorresse uma inibição de 50% do vírus foi de 1,66 μM , muito menor do que a produzida pelo sangue humano (8,78 μM) (ZHANG, 2019).

2.11 TOCILIZUMABE

Tocilizumabe é um fármaco em forma de anticorpo monoclonal antissolúvel do receptor da anti-interleucina (IL)-6 (CAMPOCHIARO *et al.*, 2020). Como o papel crucial do receptor na estimulação das células B e T em processos auto-imunes, o fármaco é eficiente em várias doenças auto-imunes (OKADA *et al.*, 1988; KIMURA; KISHIMOTO, 2010; SMOLEN *et al.*, 2008). Tocilizumabe pode ser usado isoladamente ou em combinação com metotrexato (MTX) e/ou outros fármacos anti-reumáticos

não-biológicos modificadores da doença (DMARD), em pacientes com resposta inadequada aos agentes terapêuticos disponíveis. O fármaco se mostra eficiente em casos de artrite reumatoide leves, moderadas e graves, tanto em pacientes que já utilizaram outros medicamentos como em pacientes em estados iniciais.

2.11.1 Reposicionamento do Tocilizumabe para o SARS-CoV-2

Estudos da patogênese do SARS-CoV, o vírus no corpo gera uma alta liberação de citocinas-pró-inflamatórias, incluindo a interleucina-6 (LI *et al.*, 2013). Em estudos a respeito da síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS), causada por outro vírus (MERS-CoV), os genes das citocinas IL-6, IL-1 β e IL-8 podem ser marcadamente elevados e uma indução tardia de citocinas pró-inflamatórias por MERS-CoV também foi confirmada (LAU *et al.*, 2013). Níveis plasmáticos mais elevados de citocinas foram encontradas em pacientes de UTI, o que se pode levar a conclusão que houve a alta liberação de citocinas podendo estar relacionada a gravidade da COVID-19 (CHEN *et al.*, 2020; WANG *et al.*, 2020). Como o Tocilizumabe pode ligar-se especificamente a sIL-6R e mIL-6R e inibir a transdução de sinal. Os resultados dos testes de toxicidade de longo prazo em animais mostraram que o tocilizumabe foi mais aceitável e nenhuma anormalidade foi observada em outros estudos clínico-patológicos ou avaliações histopatológicas (KALY; ROSNER, 2012; YOKOTA *et al.*, 2008; GABAY *et al.*, 2020). O estudo demonstrou nos pacientes que utilizaram a tocilizumabe houve uma redução moderada na necessidade de ventilação mecânica ou até mesmo óbito dos pacientes com pneumonia severa. Inicialmente evidenciou-se que o papel do medicamento tende a estabilizar os níveis de interleucina 6 tendo em vista que age competindo com seus receptores. Além disso, foi analisado que em pacientes com pior estado clínico, houve um maior benefício em relação ao uso, levando a análise de que em pacientes com maior risco de óbito as complicações tendem a diminuir (QUEIROZ, 2020).

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta revisão apresentou possíveis terapias que estão sendo redirecionadas para o tratamento e prevenção do COVID-19. Muitos fármacos demonstraram ter algum efeito positivo contra o SARS-CoV-2 tanto *in vitro* e *in vivo*. Contudo, tais dados são preliminares e os ensaios clínicos foram realizados com pequenos grupos infectados. No atual momento, muitos ensaios controlados randomizados estão em andamento e potenciais vacinas também estão em desenvolvimento. Apesar de vários medicamentos já conhecidos e aqui discutidos terem mostrado vantagens clínicas para pacientes

com COVID-19, muitos deles possuem reações adversas substanciais. Enquanto resultados mais específicos não sejam reportados por órgãos oficiais de saúde, a administração desses medicamentos sem evidências efetivas deve ser cuidadosa e ocorrer somente sob prescrição e observação médica.

REFERÊNCIAS

- Aldini G, Altomare A, Baron G, *et al.* N-Acetylcysteine as an antioxidant and disulphide breaking agent: the reasons why. *Free Radic Res.* Vol. 52, p.751-762, 2018.
- Antonaccio M J. Angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors. *Annual review of pharmacology and toxicology.* vol. 22, p.57-87, 1982.
- Aquino E M L, Silveira I H, Pescarini J M, *et al.* Medidas de distanciamento social no controle da pandemia de COVID-19: potenciais impactos e desafios no Brasil. *Ciênc. saúde coletiva, Rio de Janeiro.* Vol. 25, p. 2423-2446, 2020.
- Assimakopoulos S F, Marangos M. N-acetyl-cysteine may prevent COVID-19-associated cytokine storm and acute respiratory distress syndrome. *Med Hypotheses.* Vol. 140, p. 109778, 2020.
- Azevedo T C P, Azevedo P C P, Filho R N S, *et al.* Use of remdesivir for patients with Covid-19: a review article. *Rev. Assoc. Med. Bras.* Vol. 66, P. 838-841, 2020.
- Backer J A , Klinkenberg D , Wallinga J. Incubation period of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infections among travellers from Wuhan, China. *Euro Surveill.* Vol.25, p.2000062, 2020.
- Bai C Q, Mu J S, Kargbo D, *et al.* Clinical and Virological Characteristics of Ebola Virus Disease Patients Treated With Favipiravir (T-705)-Sierra Leone. *Clin Infect Dis.* Vol.63, p.1288-1294, 2016.
- Bai Y, Yao L, Wei T, *et al.* Presumed Asymptomatic Carrier Transmission of COVID-19. *JAMA.* Vol. 323, p.1406-1407, 2020.
- Barrowcliffe T W. Annotation: low molecular weight heparin(s). *Br J Haematol.* Vol 90, p.1-7, 1995.
- Bauer S R, Kapoor A, Rath M, *et al.* What is the role of supplementation with ascorbic acid, zinc, vitamin D, or N-acetylcysteine for prevention or treatment of COVID-19?. *Cleveland Clin. J.of Medicine.* Vol. 87, 2020.
- Bavaresco L, Bernardi A, Battastini A M O. Glicocorticoides: Usos clássicos e emprego no tratamento do câncer. *Infarma.* Vol.17, p.58-60, 2005.
- Beigel J H, Tomashek K M, Dodd L E, *et al.* Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *N Engl J Med.* 2020.
- Bianchini P, Osima B, Parma B, *et al.* Structural studies and “*in vivo*” and “*in vitro*” pharmacological activities of heparin fractions and fragments prepared by chemical and enzymatic depolymerization. *Thromb.* Vol. 40, P. 49-58, 1985.
- Blaising J, Polyak S J, Pécheur E I. Arbidol as a broad-spectrum antiviral: an update. *Antiviral Res.* Vol.107, p.84-94, 2014.

- Boriskin Y S, Pécheur E I, Polyak S J. Arbidol: a broad-spectrum antiviral that inhibits acute and chronic HCV infection. *Viol J*. Vol.3, p.56, 2006.
- Cai Q, Yang M, Liu D, *et al*. Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. *Engineering*. 2020.
- Cain D W, Cidlowski J A. Immune regulation by glucocorticoids, *Nat. Rev. Immunol*. Vol. 19, P. 233-247, 2017.
- Campochiaro C, Della-Torre E, Cavalli G, *et al*. Efficacy and safety of tocilizumab in severe COVID-19 patients: a single-centre retrospective cohort study. *Eur J Intern Med*. Vol. 76, p. 43-49, 2020.
- Cao B, Wang Y, Wen D, *et al*. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. Vol. 382, p.1787-1799, 2020.
- Cavalcante BBM, Nascimento ALA, *et al*. Strategic Management in the fight against COVID-19 in a Supplementary Health Operator in Brazil. *Braz J Develop.*, Vol. 6, p. 28985-28990, 2020.
- Chen G, Shi J, Hu Z, *et al*. Inhibitory effect on cerebral inflammatory response following traumatic brain injury in rats: a potential neuroprotective mechanism of N-acetylcysteine. *Mediators Inflamm*. 2008:716458, 2008.
- Chen N, Zhou M, Dong X, *et al*. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. Vol 395, p.507-513, 2020.
- Chopra K K, Arora V K. Covid-19 and social stigma: Role of scientific community. *Indian J Tuberc*. Vol.67, p.284-285, 2020.
- Chouchani E T, Kazak L, Jedrychowski M P, *et al*. Mitochondrial ROS regulate thermogenic energy expenditure and sulfenylation of UCP1. *Nature*. Vol.532, p.112-116, 2016.
- Chu C M, Cheng V C, Hung I F, *et al*. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax*. Vol.59, p. 252-256, 2004.
- Colson P, Raoult D. Fighting viruses with antibiotics: an overlooked path. *Int J Antimicrob Agents*. Vol. 48, p. 349–352, 2016.
- Coomes EA, Haghbayan H. Favipiravir, an antiviral for COVID-19? *J Antimicrob Chemother*. Vol.75, p.2013-2014, 2020.
- Cvetkovic, R.S., Goa, K.L. Lopinavir/Ritonavir: A Review of its Use in the Management of HIV Infection. *Drogas*. Vol. 63, p. 769-802, 2003.
- Darley E S R, MacGowan A P. Antibiotic treatment of Gram-positive bone and joint infections. *J Antimicrob Chemother*. Vol. 53, 928– 935, 2004.
- Delucia R, Oliveira R M F, Planeta C S, *et al*. *Farmacologia Integrada*. 3 Ed. Rio de Janeiro: Livraria e Editora Revinter, 2007. p. 396-492.
- Deng L, Li C, Zeng Q, *et al*. Arbidol combined with LPV/r versus LPV/r alone against Corona Virus Disease 2019: A retrospective cohort study. *J Infect*. Vol. 81, p.e1-e5, 2020.
- Dhabhar F S, miller A H, mcewen B S, *et al*. Stress-induced changes in blood leukocyte distribution. Role of adrenal steroid hormones. *J. Immunol*. Vol. 157, p.1638-1644, 1996.

Dorward J, Gbinigie K. Lopinavir/ritonavir: Uma rápida revisão da eficácia no COVID-19. Disponível em: <<https://www.cebm.net/covid-19/lopinavir-ritonavir-a-rapid-review-of-the-evidence-for-effectiveness-in-treating-covid/>>. Acesso em 06 de outubro de 2020.

Eakin K, Baratz-Goldstein R, Pick CG, *et al.* Efficacy of N-acetyl cysteine in traumatic brain injury. *PLoS One*. Vol.9, p. 90617, 2014.

Ellis E F, Dodson L Y, Police R J. Restoration of cerebrovascular responsiveness to hyperventilation by the oxygen radical scavenger n-acetylcysteine following experimental traumatic brain injury. *J Neurosurg*. Vol. 75, p. 774-779, 1991.

Ezeriņa D, Takano Y, *et al.* N-Acetyl Cysteine Functions as a Fast-Acting Antioxidant by Triggering Intracellular H₂S and Sulfane Sulfur Production. *Cell Chem Biol*. Vol. 25, p. 447-459, 2018.

Falavigna M, Colpani V, *et al.* Diretrizes para o tratamento farmacológico da COVID-19. Consenso da Associação de Medicina Intensiva Brasileira, da Sociedade Brasileira de Infectologia e da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. *Rev. Bras. Ter. Intensiva*. p. 31, p.166-196, 2020.

Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med*. Vol. 8, p. e21, 2020.

Furuta Y, Gowen BB, Takahashi K, *et al.* Favipiravir (T-705), a novel viral RNA polymerase inhibitor. *Antiviral Res*. Vol.100, .446-454, 2013.

Furuta Y, Takahashi K, Fukuda Y, *et al.* In vitro and in vivo activities of anti-influenza virus compound T-705. *Antimicrob Agents Chemother*. Vol.46, p.977-981, 2002.

Furuta Y, Takahashi K, Kuno-Maekawa M, *et al.* Mechanism of action of T-705 against influenza virus. *Antimicrob Chemother*. Vol.49, p. 981-986, 2005.

Gabay C, Emery P, van Vollenhoven R, *Det al.* ADACTA Study Investigators. Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial. *Lancet*. Vol. 381, p. 1541-1550, 2020.

Gagarinova V M, Ignat'eva G S, Sinitskaia L V, *et al.* The new chemical preparation arbidol: its prophylactic efficacy during flu epidemics. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunob*. Vol.5, p.40-43, 1993.

Garcia Junqueira D R, Viana T G, Peixoto E R M, *et al.* Farmacovigilância da heparina no Brasil. *Revista Da Associação Médica Brasileira*. Vol. 57, p. 328-332, 2011.

Goodman L S, Gilman A G. As bases farmacológicas da terapêutica. 10. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, p. 422- 424, 2003.

Gosser T, Smyth E, FitzGerald G A. Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics. New York. 9rd Ed., p. 617-657, 1997.

Grasselli G, Pesenti A, *et al.* Critical care utilization for the COVID-19 outbreak in Lombardy, Italy: early experience and forecast during an emergency response. *JAMA*. Vol. 323, p.1545-1546, 2020.

Guan W, Ni Z, Hu Y, *et al.* Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. Vol. 382, p. 1708-1720, 2020.

Hasan S S, Radford S, Kow C S, *et al.* Venous thromboembolism in critically ill COVID-19 patients receiving prophylactic or therapeutic anticoagulation: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Thrombolysis*. Vol. 3 p. 1-8, 2020.

- Hicdonmez T, Kanter M, Tiryaki M, *et al.* Neuroprotective effects of N-acetylcysteine on experimental closed head trauma in rats. *Neurochem Res.* Vol. 31, p. 473-481, 2006.
- Horby P, L W S, Emberson J, Mafham M, *et al.* Effect of Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19: Preliminary Report. *medRxiv.* 2020.
- Iba T, Arakawa M, Di Nisio M, *et al.* Newly Proposed Sepsis-Induced Coagulopathy Precedes International Society on Thrombosis and Haemostasis Overt-Disseminated Intravascular Coagulation and Predicts High Mortality. *J Intensive Care Med.* Vol. 35, p. 643-649, 2020.
- John Hopkins. Coronavirus Resource Center. Disponível em: <<https://coronavirus.jhu.edu/map.html>>. Acesso em: 22 de outubro de 2020.
- Jorge-Aarón R M, Rosa-Ester M P. N-acetylcysteine as a potential treatment for COVID-19. *Future Microbiol.* Vol. 15, p. 959-962, 2020.
- Kalil A C. Treating COVID-19-Off-Label Drug Use, Compassionate Use, and Randomized Clinical Trials During Pandemics. *JAMA.* Vol.323, p.1897-1898, 2020.
- Kaly L., Rosner I. Tocilizumab - a novel therapy for non-organ-specific autoimmune diseases. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* Vol 26, p. 157-165, 2012.
- Katzung B G, Masters S B, Trevor A J. *Farmacologia Básica e Clínica.* 12 Ed. Porto Alegre: AMGH, 2014.
- Kimiyasu S, Tohr D. Favipiravir, an anti-influenza drug against life-threatening RNA virus infections. *Pharmacology & Therapeutics.* Vol. 209, p.107512, 2020.
- Kimura A, Kishimoto T. IL-6: Regulator of Treg/Th17 balance. *Eur J Immunol.* Vol. 40, P.1830-1835, 2010.
- Korolkovas A, Burckhalter J H. *Química Farmacêutica Rio de Janeiro.* Guanabara Koogan, P. 181-217, 1982.
- Leneva I A, Fediakina I T, Gus'kova T A, *et al.* Sensitivity of various strains of influenza virus to arbidol. Influence of the combination of arbidol with different antiviral drugs on the reproduction of influenza A virus. *Ter. Arkh.* Vol.77, p.84-88,2005.
- Li Y, Chen M, Cao H, *et al.* Extraordinary GU-rich single-strand RNA identified from SARS coronavirus contributes an excessive innate immune response. *Micr. Infect.* Vol. 15, p.88-95, 2013.
- Lillicrap D. Disseminated intravascular coagulation in patients with 2019-nCoV pneumonia. *J Thromb Haemost.* Vol. 18, p. 786-787, 2020.
- Lima C M A O. Informações sobre o novo coronavírus (COVID-19). *Radiol Bras, São Paulo.* Vol. 53, p. 5-6, 2020.
- Liu Q, Xiong H R, Lu L, *et al.* Antiviral and anti-inflammatory activity of arbidol hydrochloride in influenza A (H1N1) virus infection. *Acta Pharmacol Sin.* Vol.34, p.1075-1083, 2013.
- Lo M K, Jordan R, Arvey A, *et al.* GS-5734 and its parent nucleoside analog inhibit Filo-, Pneumo- and Paramyxoviruses. *Sci Rep.* Vol. 7, P. 43395, 2017.

Lobo Filho J G , Leitão M C, Lobo R A M, *et al.* Padronização da dose de heparina sódica utilizada na cirurgia de revascularização do miocárdio sem circulação extracorpórea. *Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery*. Vol. 20, p. 279-285, 2005.

Matthay M A, Zemans R L, Zimmerman G A, *et al.* Acute respiratory distress syndrome. *Nature Reviews Disease Primers*. Vol. 18, 2019.

Mendenhall M, Russell A, Juelich T, *et al.* T-705 (favipiravir) inhibition of arenavirus replication in cell culture. *Agentes antimicrob Chemother*. Vol. 55, p.782-787, 2011.

Mulangu S, Dodd L E, Davey R T Jr, *et al.* A randomized, controlled trial of ebola virus disease therapeutics. *N Engl J Med*. Vol. 381, p. 2293-2303, 2019.

Mycroft-West C, Su D, Pagani I, *et al.* Heparin inhibits cellular invasion by SARS-CoV-2: structural dependence of the interaction of the surface protein (spike) S1 receptor binding domain with heparina. *BioRxiv*. 2020.

Neville L O, Baillod R A, Brumfitt W, *et al.* Efficacy and safety of teicoplanin in Gram-positive peritonitis in patients on peritoneal dialysis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. Vol. 21, p. 123–131, 1988.

Nieto-Torres J L, Verdiá-Báguena C, Jimenez-Guardeño J M, *et al.* Severe acute respiratory syndrome coronavirus E protein transports calcium ions and activates the NLRP3 inflammasome. *Virology*. Edição 485, P. 330-339, 2015.

Nugent M A. Heparin sequencing brings structure to the function of complex oligosaccharides. *Proc Natl Acad Sci U S A*. Vol. 97, p. 10301-10303, 2000.

Obrosova-Serova N P, Burtseva E I, Nevskiø I M, *et al.* The protective action of arbidol during the increase in respiratory diseases in 1990. *Vopr Virusol*. Vol. 36, p.380-381, 1991.

Okada M, Kitahara M, Kishimoto S, *et al.* IL-6/BSF-2 functions as a killer helper factor in the in vitro induction of cytotoxic T cells. *J Immunol*. Vol 151, P.1543-1549, 1988.

Osborne V, Davies M, Lane S, *et al.* Lopinavir-Ritonavir in the Treatment of COVID-19: A Dynamic Systematic Benefit-Risk Assessment. *Drug Saf*. Vol.43, p. 809-821, 2020.

Pécheur E I, Borisevich V, Halfmann P, *et al.* The Synthetic Antiviral Drug Arbidol Inhibits Globally Prevalent Pathogenic Viruses. *J Virol*. Vol.90, p.3086-3092, 2016.

Queiroz, G. Tocilizumabe para o tratamento de Covid19 severa. Disponível em: < <https://pubmed.com.br/tocilizumabe-para-o-tratamento-de-covid-19-severa/> >. Acesso em: 06 de setembro de 2020.

Rang H P, Dale, M M, Ritter J M. *Farmacologia*. 5. ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, p.470-478, 2003.

Rommelts H H, Meijvis S C, Biesma D H, *et al.* Dexamethasone downregulates the systemic cytokine response in patients with community-acquired pneumonia. *Clin Vaccine Immunol*. Vol.19, p.1532-1538, 2012.

Reynolds P E. Structure, biochemistry and mechanism of action of glycopeptide antibiotics. *Eur. J. of Clin. Microbiol. & Infec. Dis*. Vol. 8, p. 943-950, 1989.

- Shi C, Wang C, Wang H, *et al.* The potential of low molecular weight heparin to mitigate cytokine storm in severe covid-19 patients: a retrospective clinical study. *medRxiv*. P. 20046144, 2020.
- Sissoko D, Laouenan C, Folkesson E, *et al.* Experimental Treatment with Favipiravir for Ebola Virus Disease (the JIKI Trial): A Historically Controlled, Single-Arm Proof-of-Concept Trial in Guinea. *PLoS Med*. Vol.13, p. e1001967, 2016.
- Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, *et al.* Effect of interleukin6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet*. Vol. 371, P.987-997, 2008.
- Song Y, Zhang M, Yin L, *et al.* COVID-19 treatment: close to a cure? A rapid review of pharmacotherapies for the novel coronavirus (SARS-CoV-2). *Int J Antimicrob Agents*. Vol 56, p. 106080, 2020.
- Stewart, S., Yang, K C K., Atkins, K, *et al.* Adverse events during oral colchicine use: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Arthritis Research & Therapy*. Ed. 1, p. 22-28, 2020.
- Tchesnokov E P, Feng J Y, Porter D P, *et al.* Mechanism of Inhibition of Ebola Virus RNA-Dependent RNA Polymerase by Remdesivir. *Viruses*. Vol. 11, P. 326, 2019.
- Terkeltaub R A. Colchicine update: 2008. *Semin Arthritis Rheum*. Ed. 38, p. 411-419, 2009.
- The Lancet. COVID-19 in Brazil: "So what?". *Lancet*. Vol.395, p.1461, 2020.
- Vaccari S F, Brum J L, Masiero S M K, *et al.* Avaliação comparativa da atividade biológica de heparinas não-fracionadas em produtos farmacêuticos. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter*. Vol. 25, P. 103-110, 100, 2003.
- Valentini S R. "Atributos da Validação da Metodologia Analítica do Captopril num Programa de Garantia de Qualidade". Disponível em: < <https://repositorio.ufsc.br/bitstream/handle/123456789/82411/185613.pdf?sequence=1> > Acesso em 10 de agosto de 2020.
- Wan Y, Shang J, Graham R, *et al.* Receptor recognition by novel coronavirus from Wuhan: an analysis based on decadelong structural studies of SARS. *J. Virology*. Vol. 94, p. e00127, 2020.
- Wang D, Hu B, Hu C, *et al.* Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. Vol. 323, p. 1061-1069, 2020.
- Wang M Z, Cai B Q, Li L Y, *et al.* Efficacy and safety of arbidol in treatment of naturally acquired influenza. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao*. Vol.26, p.289-293, 2004.
- Wang Y, Zhang D, Du G, *et al.* Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. Vol. 395, p. 1569-1578, 2020.
- Warren TK, Jordan R, Lo MK, *et al.* Therapeutic efficacy of the small molecule GS-5734 against Ebola virus in rhesus monkeys. *Nature*. Vol. 531, p.381-385, 2016.
- Yamamura, H, Matsuura H, Nakagawa J, *et al.* Effect of favipiravir and an anti-inflammatory strategy for COVID-19. *Crit Care*. Vol.24, p. 413, 2020.
- Yang C, Ke C, Yue D, *et al.* Effectiveness of Arbidol for COVID-19 Prevention in Health Professionals. *Front Public Health*. Vol.8, p.249, 2020.

Yin Y, Wunderink R G. MERS, SARS and other coronaviruses as causes of pneumonia. *Respirology*. Vol.23, p.130-137, 2018.

Yokota S, Imagawa T, Mori M, *et al.* Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial. *Lancet*. Vol. 371, p. 998-1006, 2008.

Zhang J, Ma X, Yu F, *et al.* Teicoplanin potently blocks the cell entry of 2019-nCoV. *BioRxiv*. 2020:2020.02.05.935387.

Zhou N, Pan T, Zhang J, *et al.* Glycopeptide Antibiotics Potently Inhibit Cathepsin L in the Late Endosome/Lysosome and Block the Entry of Ebola Virus, Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV), and Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus (SARS-CoV). *J Biol Chem*. Vol. 291, p.9218-9232, 2016.

Zhu N, Zhang D, Wang W, *et al.* China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China. *N Engl J Med*. Vol.382, p.727-733, 2020.