

Uso de fármacos anticorpos monoclonais, imunomoduladores e anti-inflamatórios no tratamento da infecção por COVID-19

Use of monoclonal antibodies, immunomodulators, and anti-inflammatory drugs in the treatment of COVID-19

Diego Lopez da Silva¹, Davi César Gama Maia¹, Tatiana Paschoalette Rodrigues Bachur¹, Gislei Frota Aragão¹

RESUMO

O objetivo deste estudo foi realizar o levantamento bibliográfico de artigos científicos e ensaios clínicos sobre a utilização de anticorpos monoclonais, imunomoduladores e anti-inflamatórios como possíveis alternativas terapêuticas para uso em pacientes com COVID-19, com ênfase nos mecanismos de ação e resultados de ensaios clínicos. Foram analisados artigos obtidos na base de dados MEDLINE® e ensaios clínicos disponíveis no site ClinicalTrials no período de 6 de abril a 6 de maio de 2020. Os ensaios realizados com os fármacos apresentados nesta revisão bibliográfica sugerem a viabilidade de uso de algumas dessas drogas como alternativas para tratamento da COVID-19. No entanto, observou-se que, em função do número reduzido de participantes dos estudos disponíveis, é indispensável a continuidade de pesquisas e dos ensaios clínicos com esses medicamentos, para estimar a eficácia dessas drogas no tratamento do SARS-CoV-2, contra o qual ainda não há terapia específica.

Descritores: Anticorpos monoclonais; Anti-inflamatórios; Tratamento farmacológico; Ensaio clínico; Infecções por coronavírus; Betacoronavírus; COVID-19; SARS-CoV-2

ABSTRACT

The objective of this study was to carry out a bibliographic survey of scientific articles and current clinical trials on the use of monoclonal antibodies, immunomodulators, and anti-inflammatories as possible therapeutic alternatives for use in patients with COVID-19, highlighting their mechanisms of action and results of clinical trials. Articles from the MEDLINE® database and clinical trials available on the ClinicalTrials website were analyzed. The tests performed with the drugs presented in this bibliographic review suggest the feasibility of using some of these drugs as treatment alternatives for COVID-19. However, it was observed that the small samples evaluated in these tests make it imperative to proceed with research and clinical trials with these drugs to provide greater evidence of the effectiveness of these drugs in the treatment of the disease caused by SARS-CoV-2, for which there is no specific therapy so far.

Keywords: Antibodies, monoclonal; Anti-inflammatory agents; Drug therapy; Clinical trial; Coronavirus infections; Betacoronavirus; COVID-19; SARS-CoV-2

INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019, foram documentados inúmeros pacientes com diagnóstico de pneumonia de etiologia desconhecida, na cidade de Wuhan, na China. Algumas semanas depois, essa doença foi atribuída um novo vírus da família *Coronaviridae*, que recebeu a denominação de coronavírus da síndrome respiratória

aguda grave 2 (SARS-CoV-2, sigla do inglês *severe acute respiratory syndrome coronavirus-2*).⁽¹⁾ Sua propagação por diferentes países levou a Organização Mundial da Saúde (OMS) a declarar, em 11 de março de 2020, o estado de pandemia, sendo confirmados, até 6 de maio de 2020, 3.679.499 casos ao redor do mundo, com elevadas taxas de mortalidade especialmente em pacientes com comorbidades e em idosos.⁽²⁾

¹ Universidade Estadual do Ceará, Fortaleza, Ceará, Brasil.

Data de submissão: 13/05/2020. **Data de aceite:** 20/05/2020.

Autor correspondente: Gislei Frota Aragão. Universidade Estadual do Ceará – Avenida Dr. Silas Munguba, 1.700 – Itaperi – CEP: 60714-903 – Fortaleza, CE, Brasil. Tel.: +(85) 3101-9800 – E-mail: gislei.frota@uece.br

Fontes de Auxílio à Pesquisa: nenhuma. **Conflitos de interesse:** nenhum.

Contribuição dos autores: Concepção e delineamento do projeto: GFA e TPRB. Coleta, análise e interpretação de dados: DLS e DCGM.

Redação e revisão crítica do manuscrito: DLS, DCGM, TPRB e GFA.

Aprovação da versão final do manuscrito a ser publicado: TPRB e GFA.

Atualmente, a comunidade científica internacional está empenhada na obtenção de terapias comprovadamente eficientes para a prevenção e/ou tratamento de pacientes com a doença causada pelo novo coronavírus (COVID-19) que, até o momento, permanece sem tratamento específico. Assim, vários ensaios clínicos estão sendo conduzidos ao redor do mundo em busca de possíveis terapias para a COVID-19.

De acordo com a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), ensaios clínicos, são divididos em quatro fases. As fases I e II estão relacionadas com a determinação do perfil farmacodinâmico e farmacocinético do medicamento, bem como, sua segurança em um curto prazo. A fase III, está relacionada com a determinação do custo/benefício da medicação, efeitos colaterais comuns, aplicados a grandes populações. A fase IV, é responsável pela vigilância pós-comercialização, a fim de estabelecer seu valor terapêutico e possíveis novos efeitos adversos. O acesso expandido, também contemplado neste trabalho, é, conforme a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), o acesso a medicamentos experimentais em ensaios clínicos de fase III, sem que o grupo de indivíduos faça parte da pesquisa.

Desta forma, esta pesquisa teve como objetivo realizar revisão sobre o uso de anticorpos monoclonais, imunomoduladores e anti-inflamatórios com potencial terapêutico para utilização em pacientes com COVID-19. Foram destacados os mecanismos de ação bem como as fases dos ensaios clínicos intervencionistas ou de acesso expandido para a avaliação da eficácia terapêutica desses fármacos. A metodologia consistiu em pesquisa bibliográfica, realizada no período de 6 de abril a 6 de maio de 2020, a partir de artigos científicos publicados na base de dados MEDLINE®, bem como em informações de ensaios clínicos registrados no portal ClinicalTrials.

Os fármacos descritos nesta revisão encontram-se resumidos no Quadro 1 e são aqui discutidos.

ANTICORPOS MONOCLONAIS

Tocilizumabe

O tocilizumabe (Actera®) é um anticorpo monoclonal humanizado, que tem a capacidade de se ligar às duas formas do receptor da interleucina 6 (IL-6R): a ligada à membrana e a solúvel. Esse fármaco passou a ser comercializado em 2008 no Japão, com o propósito de tratar a doença de Castleman, um tumor benigno do tecido linfóide secretor de interleucina (IL) 6. Devido às semelhanças entre a doença de Castleman e a artrite reumatoide (AR), seu uso foi aprovado em 2010 e 2011 na União Europeia e nos Estados Unidos, respectivamente⁽³⁾. Assim, o tocilizumabe é utilizado para tratar

pacientes adultos com AR moderada ou severa e artrite idiopática juvenil (AIJ), na forma sistêmica ou poliarticular. Além das indicações citadas, a eficácia do medicamento também é confirmada em outras condições autoimunes, como a arterite de células gigantes⁽⁴⁾.

No contexto da infecção pelo SARS-CoV-2, conjectura-se sobre os efeitos positivos do tocilizumabe no tratamento de pacientes que apresentem quadros clínicos moderados e graves de COVID-19.⁽⁵⁾ Dessa forma, tornam-se relevantes as pesquisas sobre as ações dessa droga no curso da doença. A gravidade da COVID-19 está associada a um fenômeno conhecido como “tempestade de citocinas”, tendo como característica a produção excessiva de citocinas pró-inflamatórias, como IL-1B, interferon gama (IFN- γ), IFN- γ -proteína induzível (IP)-10, proteína quimioatraente de monócitos 1, IL-6, IL-8, IL-2, fator estimulador de colônia de macrófagos-granulócitos (GM-CSF), fator de necrose tumoral (TNF), entre outras, e quimiocinas (CCL-2, CCL-3 e CCL-5).⁽⁶⁾ As elevadas concentrações dessas citocinas nos tecidos, principalmente no pulmonar, desencadeiam intensa infiltração de células inflamatórias, como monócitos e neutrófilos, bem como superatividade das células T. A infiltração desses elementos de forma exacerbada representa um dos mecanismos envolvidos nas lesões pulmonares, renais e de outros órgãos. Esses processos inflamatórios teciduais podem culminar na síndrome da angústia respiratória grave (SARG) e no comprometimento de outros tecidos, como a injúria renal aguda e as lesões cardiovasculares.⁽⁶⁾

Dentre as citocinas envolvidas na fisiopatologia da COVID-19, uma em particular tem sido descrita como possível preditora da gravidade e do prognóstico dos pacientes: a IL-6.⁽⁷⁾ Essa citocina ativa a cascata de reações da Janus quinase (JAK, em inglês) devido à sua interação com seus receptores (IL-6R). Quando essa ativação é exacerbada, acarreta uma série de efeitos biológicos que contribuem para a lesão tecidual, como a transformação de células T imaturas em células T efetoras e o aumento da permeabilidade vascular resultante da indução do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF).^(7,8)

Diante das observações sobre os efeitos do tocilizumabe em pacientes com comprometimentos clínicos moderados ou graves da COVID-19,⁽⁵⁾ preconiza-se sua utilização para o controle da “tempestade de citocinas” provocada pela imunoterapia, utilizando o receptor de antígeno quimérico de células T.

A Comissão Nacional de Saúde da China sugere, em sua sétima edição do *Diagnosis and Treatment Protocol for Novel Coronavirus Pneumonia*, o uso do tocilizumabe para tratamento de pacientes com elevado nível de IL-6 na COVID-19.⁽⁹⁾

Quadro 1. Anticorpos monoclonais, imunomoduladores e anti-inflamatórios em teste para o tratamento da infecção pelo novo coronavírus

Fármacos	Indicações terapêuticas correntes	Mecanismos de ação potenciais na COVID-19	Efeitos colaterais	Ensaio clínico ou acesso expandido	Fase	Número de pacientes
Tocilizumabe	Castleman's, artrite reumatoide, artrite idiopática juvenil e arterite de células gigantes	Anti-IL-6R	Infecções, reações locais e hipertrigliceridemia	15	II e III	3.320
Sarilumabe	Artrite reumatoide	Anti-IL-6R	Infecções, neutropenia, reações locais, elevação da alanina aminotransferase	8	II, II-III e III	4.897
Eculizumabe	Hemoglobinúria paroxística noturna, síndrome hemolítico-urêmica atípica, <i>miastenia gravis</i> generalizada refratária e neuromielite ótica	Anti-C5	Cefaleia	3	II	120
Nivolumabe	Melanoma, câncer de pulmão e carcinoma de células renais	Anti-PD1	Fadiga, erupção cutânea, prurido, diarreia e náusea	4	II	611
Bevacizumabe	Câncer colorretal, pulmão, cervical, ovariano, peritoneal, tubário, glioblastoma e carcinoma renal	Anti-VEGF-A	Hipertensão, fadiga, diarreia e dor abdominal	3	II e II-III	290
Clazakizumab	-	Anti-IL-6	Infecções, alterações no local de aplicação, sintomas gerais e aumento nos níveis de transaminases	2	II	150
Leronlimabe	-	Anti-CCR5	Cefaleia, linfadenopatia, diarreia, fadiga, hipertensão, congestão nasal e prurido	2	II e II-III	465
Lenzilumabe	-	Anti GM-CSF	-	1	III	238
Emapalumabe	Linfo-histiocitose hemofagocítica	Anti-IFN- γ	Infecções, hipertensão, reações relacionadas à infusão e pirexia	1	II-III	54
Siltuximabe	Castleman's e tempestade de citocinas na imunoterapia com receptor de antígeno quimérico de célula T	Anti-IL-6	Infecções, prurido, erupção cutânea, artralgia e diarreia	2	II e III	542
BMS-986253	-	Anti-IL-8	-	1	II	138
IC14	-	Anti-CD14	-	1	-	-
47D11	-	Anti-glicoproteína S	-	-	-	-

continua...

...Continuação

Quadro 1. Anticorpos monoclonais, imunomoduladores e anti-inflamatórios em teste para o tratamento da infecção pelo novo coronavírus.

Fármacos	Indicações terapêuticas correntes	Mecanismos de ação potenciais na COVID-19	Efeitos colaterais	Ensaio clínico ou acesso expandido	Fase	Número de pacientes
Baricitinibe	Artrite reumatoide	Inibição da JAK	Náusea, acne, aumento das infecções respiratórias, alterações plaquetárias e neutrofílicas	5	III	1.833
Metilprednisolona	Doenças inflamatórias ou que necessitem imunossupressão	Liga-se a receptores GR- α com ação anti-inflamatória e imunossupressora	Disfagia, insônia, alterações do humor e rubor facial	4	II e IV	430
Camostato	Pancreatite crônica	Inibição de serina proteases	Choque, icterícia, hipercalemia, desconforto abdominal e náusea	2	I e II	694
Ciclesonida	Asma	Inibe a quinase patogênica ativada	Cefaleia, epistaxe, infecções da via aérea superior	1	-	141
Anakinra	Artrite reumatoide	Antagonista de interleucinas	Infecções graves e da via aérea superior	5	II e III	1032
Colchicina	Doenças reumatológicas (por exemplo: gota) e cardiovasculares (por exemplo: pericardite aguda)	Inibição não seletiva do inflamossoma NLRP3	Diarreia, cefaleia, vômito, náusea, fadiga e dor abdominal	3	II e III	180
Telmisartana	Hipertensão arterial sistêmica	Inibição da ECA-2	Infecções, anemia, tontura e hipercalemia	2	-	2000
Losartana	Hipertensão arterial sistêmica	Inibição da ECA-2	Tontura, hipercalemia, vertigem e cansaço excessivo	5	I e II	14.830
Progesterona	Deficiência de progesterona	Inibição do acoplamento do SARS-CoV-2 ao se ligar à proteína de choque térmico	Fadiga, edema, cefaleia, alterações no peso e apetite, irregularidade no período menstrual	1	I	40
Dornase alfa	Fibrose cística e síndrome respiratória aguda	Clivagem das NETs neutrofílicas.	Faringite, laringite, dor no peito, conjuntivite, tosse e alterações cutâneas	2	II e III	150

IL-R: Receptor da Interleucina; C5: Fração do Complemento C5; PD1: Proteína de Morte Celular Programada 1; VEGF-A: Fator de Crescimento Endotelial Vascular A; CCR5: C-C Receptor de Quimiocina Tipo 5; GM-CSF: Fator Estimulador de Colônias de Granulócitos e Macrófagos; IFN- γ : Interferon-gama; CD14: Grupamento de Diferenciação 14; JAK: Janus Quinase; GR- α : Receptor de Glicocorticoide Tipo Alfa; NLRP3: Família do Receptor Tipo NOD, Domínio de Pirina Contendo 3; ECA-2: Enzima Conversora da Angiotensina tipo 2; SARS-CoV-2: Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave 2; NETs: Redes Extracelulares de Neutrófilos.

Tendo em vista a capacidade de imunomodulação que a droga apresenta relativa à fisiopatologia da pneumonia por COVID-19, uma pesquisa com 15 pacientes infectados demonstrou os benefícios do anti-IL-6R em indivíduos portadores de quadros clínicos moderados ou graves.⁽¹⁰⁾ Apesar do pequeno número de pacientes

participantes da pesquisa, uma avaliação positiva do medicamento pôde ser realizada diante da redução dos níveis séricos da proteína C-reativa (PCR) e da IL-6, ao se administrar dosagem que variou de 80 a 600mg. Os resultados obtidos em um grupo de 21 pacientes com COVID-19 tratados com tocilizumabe contribuem para

essa avaliação positiva do medicamento.⁽¹¹⁾ Foram verificadas melhora rápida dos sintomas respiratórios, diminuição da febre e redução da PCR. No entanto, ainda há necessidade de estudos em larga escala para uma confirmação sólida da eficácia do anticorpo monoclonal tocilizumabe.⁽¹²⁾

No período de tempo determinado desta revisão, 15 ensaios clínicos intervencionistas foram publicados no portal www.clinicaltrials.gov. Destes, dez encontravam-se em fase II e quatro em fase III; um dos ensaios não informava a fase em que se encontrava. Quanto aos objetivos, esses ensaios clínicos foram divididos em três tipos. No primeiro, estudou-se a eficácia do tocilizumabe na COVID-19. No segundo, comparou-se a eficácia do tocilizumabe em relação a outros medicamentos também usados na COVID-19, como outros anti-IL-6R, os glicocorticoides, os anti-IL-1, os anti-PD-1 e os antivirais. No terceiro, avaliou-se o uso do tocilizumabe associado a outros medicamentos, como a hidroxiquina vinculada à azitromicina, o favipiravir, a anakinra e o pembrolizumabe. Até o momento, resultados preliminares não estavam disponíveis.

Quanto aos efeitos adversos causados pelo tocilizumabe, estudos foram realizados para atestar sua segurança. Conforme consta na bula para profissionais da saúde do medicamento Actemra®, os efeitos adversos mais frequentes foram: infecção de vias aéreas superiores e reações no local de administração. Além dessas reações adversas com o uso do tocilizumabe, foi constatada a ocorrência de hipertrigliceridemia em dois pacientes com COVID-19, sendo que um deles apresentava indicadores laboratoriais sugestivos de pancreatite aguda.⁽¹³⁾

Sarilumabe

Diferentemente do tocilizumabe, o sarilumabe é um anticorpo monoclonal completamente humano, constituído por uma forma recombinante da imunoglobulina (Ig) G do subtipo 1, cujos constituintes são derivados de moléculas próprias da espécie humana. Trata-se de um fármaco biológico usado para inibir os efeitos da IL-6 por se ligar aos receptores (IL-6R) dessa citocina.⁽¹⁴⁾ O fato de ser uma imunoglobulina humana confere ao sarilumabe propriedades particulares, como menor risco de produção de anticorpos neutralizantes contra o medicamento, maior afinidade com o receptor da IL-6 em comparação com o tocilizumabe e menor probabilidade de reações alérgicas.

O sarilumabe foi aprovado em 2017 no Canadá para o tratamento da AR, com atividade moderada ou severa, em pacientes que tiveram resposta inadequada a outros fármacos antirreumáticos modificadores da doença.⁽¹⁵⁾ Atualmente, é comercializado nos Estados Unidos e na União Europeia.

Em relação aos mecanismos de ação do sarilumabe em pacientes com a COVID-19, conjectura-se que sejam similares aos do tocilizumabe, citados anteriormente.

No período de tempo determinado desta revisão, oito ensaios clínicos intervencionistas com o sarilumabe foram reportados no portal www.clinicaltrials.gov. Destes, três encontravam-se em fase II, quatro estavam em transição entre a fase II e a fase III, e um se encontrava em fase III. Esses ensaios apresentaram três objetivos: compreender a eficiência do uso isolado de sarilumabe no tratamento da COVID-19; estabelecer uma comparação entre a eficiência do sarilumabe e de outros medicamentos com potencial terapêutico contra o SARS-CoV-2, tais como o tocilizumabe, os antivirais, a hidroxiquina e os inibidores da JAK; ou analisar a eficiência do uso do sarilumabe em associação com a hidroxiquina e a azitromicina no tratamento de pacientes com o novo coronavírus. Resultados preliminares não estavam disponíveis.

A respeito da segurança do anticorpo monoclonal sarilumabe, foram realizados ensaios clínicos em ambientes controlados. Os efeitos adversos mais frequentes, conforme consta na bula do Kevzara® para o profissional da saúde, foram neutropenia, elevação da alanina aminotransferase, eritema no local da injeção e infecções.

Eculizumabe

O eculizumabe (Soliris®) é um fármaco pertencente à classe dos anticorpos monoclonais humanizados. Ele se origina da associação entre anticorpos murinos e anticorpos humanos da classe IgG.⁽¹⁶⁾ Sua comercialização e seu uso clínico foram, inicialmente, destinados à hemoglobúria paroxística noturna.⁽¹⁷⁾ No entanto, sua eficácia no tratamento da síndrome hemolítico-urêmica atípica foi ressaltada.⁽¹⁶⁾ Atualmente, o eculizumabe é utilizado também no tratamento de adultos com miastenia gravis generalizada refratária, portadores do anticorpo antirreceptor da acetilcolina positivo e da neuromielite ótica, na presença do anticorpo antiaquaporina 4 positivo, conforme afirma a bula do medicamento Soliris® para profissionais da saúde.

Quanto às características farmacodinâmicas, o eculizumabe é um anticorpo monoclonal antiproteína do complemento C5.⁽¹⁸⁾ O mecanismo de ação consiste na ligação à C5, impedindo a ativação enzimática desse componente por uma enzima conversora, a C5-conversase, impossibilitando a geração de produtos pró-inflamatórios, como a C5a, um fragmento de C5. Além disso, a inibição da proteína C5 do complemento impede a formação do complexo de ataque à membrana, mecanismo efetor da resposta imune inata.

Em relação a sua possível utilização nos pacientes acometidos por COVID-19, conjectura-se que alguns mecanismos fisiopatológicos observados em infecções provocadas por outros coronavírus também possam estar presentes nas infecções por SARS-CoV-2. Nesse sentido, destaca-se a similaridade das infecções provocadas por esses vírus e o SARS-CoV-2, demonstradas por meio do aumento dos níveis séricos de certos elementos (C5a e C5b-9) do complemento, os quais não são produzidos, uma vez que o C5, alvo do ecolizumabe, tem sua clivagem enzimática inibida.⁽¹⁹⁾

Essa elevação dos níveis séricos, principalmente da C5a, tem o potencial de induzir uma infiltração de células inflamatórias de forma exacerbada, o que contribui para o dano endotelial dos vasos pulmonares, bem como do parênquima pulmonar.⁽¹⁹⁾ Assim, justificam-se a possível ação do ecolizumabe na redução do processo inflamatório e a consequente lesão pulmonar em pacientes acometidos por COVID-19.

No período de tempo determinado desta revisão, um ensaio clínico intervencionista e dois acessos expandidos estavam sendo realizados com o medicamento em análise, conforme consta no portal www.clinicaltrials.gov. Destes, um se encontrava em fase II, com objetivo de observar a eficácia do tratamento com o uso do ecolizumabe em pacientes com quadros clínicos moderados ou graves da COVID-19. Resultados preliminares não estavam disponíveis.

A respeito da segurança do anticorpo monoclonal ecolizumabe, foram realizados ensaios clínicos em ambientes controlados. O efeito colateral mais frequente, conforme consta na bula do Soliris® para o profissional da saúde, foi a cefaleia.

Nivolumabe

O nivolumabe (Opdivo®) é classificado como um anticorpo monoclonal completamente humano, ou seja, sua estrutura molecular deriva de cadeias de imunoglobulinas da espécie humana.⁽²⁰⁾ Sua ação baseia-se na inativação de uma molécula reguladora denominada proteína de morte celular programada (PD) 1, a qual se localiza na membrana de células imunes, como os linfócitos T.^(20,21)

O nivolumabe foi aprovado nos Estados Unidos como fármaco antitumoral para o tratamento de certos tipos de cânceres, como o melanoma avançado, o câncer de pulmão de não pequenas células e o carcinoma de células renais.⁽²²⁾ Com relação ao mecanismo de ação, atua no ponto de verificação do sistema imune, representado pela proteína PD-, a qual consiste em um receptor inibitório na superfície de células T que, uma vez ativada, participa dos mecanismos de autotolerância pela

supressão dessa linhagem celular.⁽²³⁾ O principal ligante envolvido na ativação desse receptor é a PD-L1. Esta e a PD-1 formam um eixo inibitório do sistema imune conhecido por PD-1/PD-L1. Dessa forma, a atuação farmacodinâmica do nivolumabe consiste na interação, com alta afinidade e especificidade, desse anticorpo monoclonal do subtipo IgG 4, por epítomos da PD-1, cujos resultados são o bloqueio do eixo PD-1/PD-L1 e a consequente ativação das células T.

Quanto à infecção por SARS-CoV-2, pesquisadores em diferentes países (China, França e Japão) buscam uma abordagem fundamentada no comportamento das células T. Conforme teorizam, a desregulação da resposta imune no paciente com COVID-19 possui um efeito tardio resultando em imunossupressão. Nessa condição, as contagens de linfócitos T CD4 e T CD8 estão reduzidas, ocasionando comprometimento dos mecanismos antivirais do sistema imune e da capacidade de o organismo combater a infecção.⁽²⁴⁾ Esse fenômeno possui similaridades com a resposta imune diminuída em fases tardias da sepse, o que levou a se postular a possível ação do nivolumabe como elemento de melhora no combate aos agentes infecciosos.

Essa droga foi administrada a modelos animais com sepse, e estes apresentaram melhora do quadro clínico.⁽²⁵⁾ No entanto, apesar das perspectivas terapêuticas com o nivolumabe, há necessidade de cautela quanto ao uso desse medicamento no combate à infecção causada pelo SARS-CoV-2, uma vez que um dos seus efeitos tóxicos é a pneumonite. Apesar da incidência desse efeito tóxico ocorrer em torno de 2,5% a 5% dos usuários, a presença dele associada à pneumonia por COVID-19 pode ter efeitos deletérios ao paciente.⁽²⁶⁾

No período de tempo determinado desta revisão, quatro testes clínicos intervencionistas estavam em andamento com o nivolumabe (www.clinicaltrials.gov), todos em fase II. Os ensaios clínicos em questão apresentavam dois objetivos: compreender a eficácia do tratamento apenas com o nivolumabe em pacientes portadores de quadros clínicos leves, moderados ou graves da COVID-19 ou comparar a eficácia do nivolumabe em relação a outros medicamentos, como a hidroxicloroquina, os anti-IL-6R e a timosina. Resultados preliminares não estavam disponíveis.

Os efeitos adversos mais frequentes, conforme a bula do medicamento Opdivo® para profissionais da saúde, foram fadiga, erupção cutânea, prurido, diarreia e náuseas.

Bevacizumabe

O bevacizumabe (Avastin®) é um anticorpo monoclonal humanizado que possui a capacidade de se ligar

às isoformas solúveis do fator de crescimento endotelial vascular A (VEGF-A) circulantes.⁽²⁷⁾ Dessa forma, os efeitos angiogênicos dessa citocina estão comprometidos no indivíduo que utiliza esse fármaco. O bevacizumabe possui aprovação nos Estados Unidos, no Japão e no Reino Unido para as seguintes indicações clínicas: câncer colorretal metastático, câncer de pulmão não escamoso e de células não pequenas, glioblastoma em adultos, carcinoma de células renais metastático, câncer cervical, câncer do epitélio ovariano, câncer das tubas uterinas e câncer peritoneal primário.⁽²⁸⁾

O mecanismo de ação do bevacizumabe consiste em sua ligação ao VEGF-A, impedindo a interação dessa proteína com seu receptor, o VEGFR. Essa citocina, uma vez ligada ao seu receptor, principalmente na superfície de células endoteliais, desencadeia uma série de reações, como angiogênese, aumento da permeabilidade vascular e alterações no metabolismo das células endoteliais.⁽²⁹⁾ Desses receptores, o subtipo 2 (VEGFR-2) é responsável pelo aumento da permeabilidade vascular, o que proporciona um maior extravasamento do conteúdo intravascular. Diante da capacidade de o bevacizumabe inibir VEGF-A e, conseqüentemente, seus efeitos sobre a permeabilidade vascular, pesquisadores chineses da Universidade Shandong elaboraram o ensaio clínico (NCT04305106 clinicaltrials.gov). Este objetivou avaliar os efeitos dessa droga em portadores da infecção por SARS-CoV-2. Nesta, há aumento dos níveis de citocinas pró-inflamatórias que desencadeiam maior permeabilidade vascular, edema pulmonar e comprometimento das trocas gasosas.⁽³⁰⁾

No período de tempo determinado desta revisão, três ensaios clínicos intervencionistas estavam em andamento com o bevacizumabe (www.clinicaltrials.gov). Destes, o primeiro encontrava-se em fase II, o segundo na transição entre a fase II e a fase III, e o terceiro não informava a fase em que se encontrava. O objetivo dos ensaios clínicos consistiu em estabelecer a eficácia do tratamento exclusivo com bevacizumabe em pacientes com a COVID-19. Resultados preliminares não estavam disponíveis.

Os efeitos colaterais mais frequentes, relatados na bula do medicamento Avastim® para profissionais da saúde foram hipertensão, fadiga ou astenia, diarreia e dor abdominal.

Clazakizumab

O clazakizumab é um anticorpo monoclonal humanizado do subtipo IgG1, que tem a capacidade de se ligar diretamente à IL-6 e impedir a interação dessa citocina com o receptor IL-6R.⁽³¹⁾ Trata-se, até então, de uma droga experimental, ou seja, ainda não teve sua eficácia

comprovada e, por isso, só deve ser usada em ensaios clínicos. Desse modo, não possui aprovação para o tratamento de alguma patologia específica.

Sobre sua efetividade para o tratamento da COVID-19, postula-se que o clazakizumab apresente resultados similares aos do tocilizumabe. Porém, seu alvo farmacológico difere deste, pois o clazakizumab possui interação direta com a IL-6 circulante.

No período de tempo determinado desta revisão, dois ensaios clínicos intervencionistas estavam em andamento com o clazakizumab (www.clinicaltrials.gov), ambos em fase II. O objetivo desses ensaios consistia em observar a eficácia do tratamento com o uso do clazakizumab em pacientes com COVID-19 que não estivessem em ventilação mecânica ou com a vida ameaçada. Resultados preliminares não estavam disponíveis.

Os efeitos adversos mais observados em estudos com pacientes portadores da AR foram aumento dos níveis de transaminases, infecções, sintomas gerais, alterações cutâneas, subcutâneas e no local de aplicação.⁽³²⁾

Leronlimabe

O leronlimabe (PRO140) é um anticorpo monoclonal humanizado IgG4 que tem a capacidade de se ligar ao C-C receptor de quimiocina tipo 5 (CCR5), um receptor de quimiocina presente em células do sistema imune.⁽³³⁾

O leronlimabe tem sido avaliado como um dos medicamentos para o tratamento de certas patologias, como a infecção causada pelo HIV, com tropismo para o CCR5, câncer de mama triplo negativo e doença de enxerto *versus* hospedeiro⁽³⁴⁾.

Assim, o leronlimabe, um anticorpo monoclonal da subclasse IgG4, age pela ligação ao receptor celular de quimiocinas CCR5, comprometendo a interação com o ligante. O CCR5 está expresso em diferentes células do sistema imune, como linfócitos T, macrófagos, monócitos, entre outras, participando da ativação dessas células e contribuindo para uma série de eventos como a migração dos imunócitos para o sítio da inflamação e a liberação de citocinas pró-inflamatórias por células efetoras ativadas.^(35,36)

O mecanismo inibitório desempenhado pelo leronlimabe torna-se relevante no tratamento de pacientes portadores da COVID-19, pois um dos fatores de complicação da pneumonia pelo SARS-CoV-2 é a “tempestade de citocinas”. Nessa condição, os níveis séricos de citocinas inflamatórias que podem se ligar ao CCR5 encontram-se elevados, e o leronlimabe poderia colaborar para um possível controle dessa reação.⁽³⁶⁾

No período de tempo determinado desta revisão, dois ensaios clínicos intervencionistas encontravam-se

em andamento para analisar os efeitos do leronlimabe no tratamento de pacientes acometidos por COVID-19 (www.clinicaltrials.gov). Destes, um se encontrava em fase II e outro em transição da fase IIb para a fase III. O objetivo de ambos os ensaios clínicos consistiu em avaliar a eficácia do tratamento com o leronlimabe em pacientes portadores de quadros clínicos leves, moderados e graves de COVID-19. Resultados preliminares não estavam disponíveis.

Por tratar-se de medicamento experimental, há ensaios clínicos em andamento, principalmente em portadores do vírus HIV, com objetivo de avaliar efeitos colaterais associados ao seu uso. As manifestações adversas mais frequentes foram cefaleia, linfadenopatia, diarreia, fadiga, hipertensão, congestão nasal e prurido.⁽³⁷⁾

Lenzilumabe

O lenzilumabe, é um anticorpo monoclonal que possui a capacidade de neutralizar a citocina denominada GM-CSF. Este anticorpo monoclonal encontra-se em análise para possível aprovação no tratamento de certas condições clínicas, como a neurotoxicidade e a “tempestade de citocinas” desencadeada pela terapia com receptor de antígeno quimérico de células T, entre outras.⁽³⁸⁾

O mecanismo de ação do lenzilumabe consiste na inibição da ligação do GM-CSF a seus receptores celulares e na consequente redução de citocinas e quimiocinas relacionadas à “tempestade de citocinas”, como IP-10, IL-2, IL-3, IL-1, VEGF e GM-CSF.⁽³⁸⁾

No período de tempo determinado desta revisão, encontrava-se em andamento um ensaio clínico em fase III com lenzilumabe administrado a pacientes portadores de COVID-19 que não desenvolveram a SARG. A finalidade consistia em reduzir a “tempestade de citocinas” em portadores de concentrações de GM-CSF elevadas e prevenir a falência respiratória (NCT04351152, www.clinicaltrials.gov). Resultados preliminares não estavam disponíveis.

Há ensaios clínicos em andamento com utilização de Lenzilumabe em condições clínicas como asma, AR, imunoterapia com receptor de antígeno quimérico de células T, com objetivo de estabelecer o perfil de segurança e efeitos colaterais.⁽³⁸⁾

Emapalumabe

O emapalumabe (Gamifant[®]) é um anticorpo monoclonal completamente humano, contra o IFN- γ , com capacidade de neutralizá-lo. Sua comercialização teve início nos Estados Unidos no ano de 2018, com a finalidade de tratar pacientes adultos e pediátricos portadores da linfo-histiocitose hemofagocítica (LHH) primária, patologia caracterizada por intensa ativação do sistema imune e associada a um processo inflamatório ameaçador à vida.⁽³⁹⁾

O emapalumabe é um anticorpo monoclonal humano do subtipo IgG1, com capacidade de se ligar e neutralizar o IFN- γ em sua forma livre no plasma ou associada a seu receptor.⁽⁴⁰⁾ Pesquisadores italianos, em abril de 2020, iniciaram um ensaio clínico com emapalumabe (NCT 04324021, www.clinicaltrials.gov) em pacientes acometidos por COVID-19. A previsão de término deste estudo foi estimada para setembro de 2020. O objetivo consistiu em estudar de que forma a redução nos níveis de IFN- γ poderia beneficiar portadores da “tempestade de citocinas” na COVID-19. No período de tempo determinado desta revisão, houve um único ensaio clínico intervencionista com o emapalumabe, e este encontrava-se na transição da fase II para a fase III. Resultados preliminares não estavam disponíveis.

Os efeitos adversos mais frequentes foram as infecções, a hipertensão, reações relacionadas à infusão e piroxia, conforme consta na bula do medicamento Gamifant[®] para profissionais da saúde.

Siltuximabe

O siltuximabe (Sylvant[®]) é um anticorpo monoclonal quimérico que une porções de anticorpos murinos e humanos. Seu mecanismo de ação fundamenta-se na capacidade de ligação e neutralização da citocina IL-6 plasmática.⁽⁴¹⁾ Seu uso foi indicado, inicialmente, para o tratamento de pacientes com a doença de Castleman multicêntrica com sorologias negativas para as presenças do HIV e do herpes vírus humano tipo 8. Sua prescrição também é recomendada em patologias nas quais o excesso de IL-6 é relevante na fisiopatologia.⁽⁴²⁾ Atualmente, o siltuximabe também é utilizado para o tratamento da tempestade de citocinas induzida pela imunoterapia com o receptor de antígeno quimérico de células T.⁽⁴³⁾

Com relação ao mecanismo de ação do siltuximabe e recomendações no tratamento de pacientes com a COVID-19, especula-se que sejam similares aos do tocilizumabe.

No período de tempo determinado desta revisão, dois ensaios clínicos intervencionistas estavam em andamento com o siltuximabe (www.clinicaltrials.gov), um em fase II e outro em fase III. Os ensaios apresentaram como objetivo a avaliação da eficácia do siltuximabe no tratamento de pacientes com COVID-19 em comparação com a metilprednisolona, ou deste associado à anakinra em comparação com o tocilizumabe associado à anakira. Resultados preliminares não estavam disponíveis.

Os efeitos colaterais mais frequentes, conforme consta na bula do Sylvant[®] para profissionais da saúde, foram infecções, prurido, erupção cutânea, artralgia e diarreia.

BMS-986253

O BMS-986253 (HuMax-IL8[®]) é um anticorpo monoclonal completamente humano que apresenta capacidade de se ligar à citocina IL-8 e impedir sua interação com seu receptor celular.⁽⁴⁴⁾ Esse medicamento encontra-se em fase de experimentação, e estudos iniciais foram conduzidos para estimar qualidades de eficácia terapêutica e segurança. As patologias para as quais o BMS-986253 foi prescrito foram aquelas nas quais a IL-8 desempenha ações relevantes na fisiopatologia da doença, como a pustulosis palmoplantar e alguns tipos de câncer.⁽⁴⁵⁾

Assim, o mecanismo de ação desse fármaco se fundamenta na interrupção dos efeitos biológicos desempenhados pela IL-8, uma citocina pró-inflamatória. A IL-8 está presente em sítios inflamatórios, promovendo ativação e atração de células inflamatórias para a região — ações estas que podem perpetuar o processo inflamatório.⁽⁴⁵⁾ No contexto da infecção por SARS-CoV-2, tem sido postulado acerca dos efeitos benéficos que o BMS-986253 pode desencadear em pacientes oncológicos acometidos pela COVID-19 (www.clinicaltrials.gov).

No período de tempo determinado desta revisão, um ensaio clínico intervencionista em fase II estava em andamento com BMS-986253 (www.clinicaltrials.com). O objetivo consistia em avaliar a eficácia do tratamento com BMS-986253 em pacientes oncológicos portadores de COVID-19, em comparação ao tratamento padrão. Resultados preliminares não estavam disponíveis.

Por se tratar de um medicamento experimental, há escassas informações acerca de sua tolerabilidade. Entretanto, ensaios clínicos com pacientes portadores de pustulose palmoplantar e de tumores sólidos metastáticos ou não passíveis de ressecção demonstraram resultados positivos quanto à segurança.⁽⁴⁵⁾

IC14

O anti-CD14 (IC14) é um anticorpo monoclonal quimérico, derivado da associação entre anticorpos murinos e humanos, que apresenta capacidade de ligação a um receptor de membrana, o IC14.⁽⁴⁶⁾ Durante o período de elaboração deste artigo, o IC14 não estava aprovado para utilização clínica.

A capacidade de ligação do IC14 à glicoproteína transmembrana CD14 desencadeia saturação dessas moléculas presentes na superfície de células do sistema imune, como monócitos e neutrófilos. Dessa forma, as funções regulatórias desempenhadas pelo CD14, como a ativação de células imunes e a produção de citocinas pró-inflamatórias, tornam-se comprometidas.⁽⁴⁶⁾

Na infecção por SARS-CoV-2, pesquisadores da empresa Implicit Bioscience, responsáveis pelo ensaio

clínico NCT04346277, conjecturam a possibilidade de que o bloqueio do CD14, responsável pelo reconhecimento de padrões moleculares associados tanto a lesões teciduais como a patógenos, possa reduzir a resposta inflamatória desencadeada em pacientes com a COVID-19 que evoluíram para síndrome aguda respiratória grave (SARG).

No período de tempo determinado desta revisão, um uso compassivo foi realizado, dentro de um estudo do tipo acesso expandido, com o IC14 (www.clinicaltrials.gov).

O IC14 é uma droga ainda não aprovada para utilização em tratamentos clínicos e não apresenta perfil de segurança estabelecido, requerendo novos estudos.

47D11

O primeiro anticorpo monoclonal humano, o 47D11, com capacidade para neutralizar o SARS-CoV-2, foi identificado recentemente. Esse anticorpo liga-se a um epítipo constante na espícula glicoproteica (spike-S) na superfície do SARS-CoV-2, inviabilizando a invasão celular por esse agente. A suposição de que a interação do 47D11 com o SARS-CoV-2 possa desestabilizar a glicoproteína S representa possível explicação do mecanismo de ação do 47D11. Assim, acredita-se na possibilidade de utilizar o 47D11 como opção terapêutica para pacientes com a COVID-19.⁽⁴⁷⁾

No período de tempo determinado desta revisão, somente testes com culturas celulares foram realizados com o 47D11.⁽⁴⁷⁾

Outros anticorpos monoclonais

Ensaio clínicos com anticorpos monoclonais, como gimsilumabe, LY3127804, meplazumabe e TJ003234, estavam em andamento em pacientes com COVID-19 (www.clinicaltrials.gov). O objetivo principal consistia na avaliação de suas utilizações como possíveis opções terapêuticas no tratamento da infecção pelo SARS-CoV-2.

IMUNOMODULADORES E ANTI-INFLAMATÓRIOS Barcitinibe

Barcitinibe consiste em um inibidor da JAK pertencente à família das tirosinas quinases responsáveis pela transdução de sinais de citocinas e pela consequente continuidade da inflamação. Devido à sua ação anti-inflamatória, ele é utilizado para o tratamento de pacientes portadores de AR. Em revisão sistemática conduzida por Bechmane et al.,⁽⁴⁸⁾ buscando avaliar o risco de ocorrência de infecções severas e de herpes zóster na administração de inibidores da JAK em pacientes portadores de AR, o barcitinibe não promoveu aumento do risco de infecção severa, porém um aumento no risco de herpes zoster foi registrado. No entanto, os autores indagam se esse aumento, em comparação aos outros anti-JAK testados, é clinicamente significativo.

A infecção celular pelo SARS-CoV-2 ocorre por meio de sua interação com o receptor de conversão da angiotensina-2. Dessa forma, a endocitose viral tem como um de seus mediadores a Quinase-1 Associada ao Adaptador (AAK1).⁽⁴⁹⁾ Há estudos que demonstram que o baricitinibe se liga com alta afinidade à AAK1, exercendo ação antiviral.⁽⁵⁰⁾

No período de tempo determinado desta revisão foram publicados cinco ensaios clínicos com o baricitinibe. O objetivo consistiu em avaliar a segurança e a eficácia dessa droga no tratamento de pacientes acometidos por COVID-19. Entre os ensaios publicados, três não informavam a fase em que se encontravam, o quarto encontrava-se na fase III e o quinto na fase I (www.clinicaltrials.gov).

Entre artigos recentemente publicados sobre utilização de inibidores de JAK, entre eles o baricitinibe, no tratamento de portadores de COVID-19, há controvérsias quanto ao impacto clínico e à segurança de sua prescrição. Desta forma, Cantini et al.⁽⁴⁹⁾ administraram a 12 pacientes portadores de pneumonia moderada por COVID-19 baricitinibe e lopinavir/ritonavir durante 2 semanas. O grupo controle foi constituído por pacientes com pneumonia moderada por COVID-19 e tratados com hidroxicroloquina e lopinavir/ritonavir nas 2 semanas anteriores ao início do estudo.

Na análise dos resultados do estudo de Cantini et al., houve melhora clínica nos pacientes tratados com baricitinibe e ausência de efeitos adversos graves, em comparação ao grupo controle. Nenhum dos pacientes que utilizou baricitinibe necessitou de transferência para a unidade de terapia intensiva *versus* quatro do grupo controle que demandaram esta transferência. Quanto à alta hospitalar na segunda semana, houve diferença estatisticamente significativa entre os pacientes tratados com baricitinibe e lopinavir/ritonavir e o grupo controle (58% *versus* 8%; $p=0,027$).

Praveen et al., discordam que o uso do anti-JAK em questão seja ideal, uma vez que o baricitinibe potencializa os riscos preexistentes da COVID-19, como a anemia e a alta contagem de creatinoquinase em pacientes críticos.⁽⁵¹⁾ Além disso, os autores afirmam que o baricitinibe não pode ser usado em pacientes com contagem absoluta de neutrófilos abaixo de 1×10^9 células/L ou com contagem absoluta de linfócitos abaixo de $0,5 \times 10^9$ células/L e que pesquisas apontaram que a terapia com baricitinibe pode reativar cepas de varicela-zoster, herpes simples e vírus Epstein-Barr.

Metilprednisolona

A metilprednisolona pertence à família dos glicocorticoides, fármacos dotados de propriedades anti-in-

flamatórias e imunossupressoras e amplamente prescritos em diversas condições clínicas. O mecanismo de ação consiste na ligação a receptores GR-alfa citoplasmáticos, desencadeando sua ativação e direcionamento ao núcleo celular na forma de dímeros. Estes se ligam a elementos de resposta aos receptores de glicocorticoides no DNA, promovendo a inibição ou a indução de genes específicos relacionados à imunossupressão e propriedades anti-inflamatórias.

No período de tempo determinado desta revisão, foram publicados quatro ensaios clínicos com a metilprednisolona. O objetivo consistiu em estabelecer a segurança e a eficácia desse fármaco como monoterapia ou em terapia conjunta, principalmente com tocilizumabe, no tratamento de pacientes portadores de COVID-19. Entre os ensaios publicados, dois não informavam a fase da pesquisa, um estava em fase IV e o último em fase II. Resultados preliminares não estavam disponíveis (www.clinicaltrials.gov).

A prescrição de metilprednisolona a portadores de COVID-19 fundamenta-se em sua eficácia no tratamento de pacientes infectados por outros coronavírus, como coronavírus da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV) e coronavírus da síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV). A indicação de sua utilização no tratamento inicial de pacientes com SARS-CoV-2 deve-se, principalmente, à sua ação anti-inflamatória.⁽⁵²⁾

Entre os ensaios clínicos recentes com objetivo de avaliar a utilização da metilprednisolona no tratamento de pacientes portadores de COVID-19, alguns se destacaram em função de resultados promissores. Desta forma, Wu et al.,⁽⁵³⁾ por meio de um estudo observacional de 201 pacientes infectados com o SARS-CoV-2, coletaram informações importantes sobre a metilprednisolona: o uso do fármaco em questão pode ser benéfico para aqueles pacientes que desenvolveram SARG durante a progressão da doença, porém os resultados devem ser interpretados com cautela, devido ao potencial viés do estudo, já que apresenta um pequeno grupo a ser analisado.

Nesse estudo, 84 pacientes foram diagnosticados com SARG e, destes, 50 foram tratados com metilprednisolona. Não houve metodologia estabelecida para qual paciente receberia tratamento com metilprednisolona e qual não. Em análise do grupo tratado com o medicamento, 23 (46%) faleceram, em contraste a 21 (64%) do grupo que não recebeu o fármaco, podendo se afirmar que o uso da metilprednisolona diminui o risco de óbito dos pacientes com SARG.

Zhu et al.⁽⁵⁴⁾ publicaram relato de caso sobre paciente transplantado renal em uso crônico de imunos-

supressores que desenvolveu pneumonia por COVID-19. A administração de metilprednisolona em baixas doses colaborou para a recuperação desse paciente. Entretanto, consideraram que os resultados obtidos em um único paciente, medicado também com outras terapias (entre elas imunoglobulina intravenosa e interferon alfa), dificultariam extrapolar essa recomendação para os demais indivíduos transplantados. Dessa forma, sugeriram a necessidade de maior experiência clínica para elaborar um protocolo para tratamento de pacientes transplantados acometidos por COVID-19.

Zheng et al.⁽⁵⁵⁾ em estudo com 55 pacientes portadores de COVID-19, administraram metilprednisolona aos 21 pacientes classificados como graves. As doses de 0,5 a 1,0mg/kg foram prescritas durante 5 dias, a partir da admissão ou entre os três primeiros dias de hospitalização. Os resultados obtidos sugeriram que o uso imediato da metilprednisolona permitiu rápido controle da progressão da doença ou impediu agravamento posterior. Entretanto, essa droga não interferiu na produção de anticorpos e nem na redução da carga viral.

Wang et al.⁽⁵⁶⁾ ao analisarem o estudo de Wu et al.,⁽⁵³⁾ concluíram que o risco de óbito obtido era elevado (~50%) e afirmaram que há necessidade de uma maior investigação quanto a posologia do tratamento. Além disso, em estudo de coorte com 46 pacientes, Wang et al.⁽⁵⁶⁾ concluíram que o uso de metilprednisolona em baixas doses e em um curto período de tempo é benéfico para o tratamento de pacientes com pneumonia grave da COVID-19.

Nesse estudo, dos 46 pacientes estudados, 26 foram tratados com metilprednisolona e 20 não utilizaram o medicamento como tratamento. A interpretação dos testes laboratoriais, que eram realizados a cada 3 dias, indicou que aqueles pacientes que estavam em uso do fármaco apresentaram diminuição mais rápida dos níveis sanguíneos de PCR e IL-6. Ademais, o tempo de internação nas unidades intensivas foi significativamente mais curto do que para aqueles que não estavam em uso da metilprednisolona.

As complicações mais comuns associadas ao uso de metilprednisolona são as infecções secundárias. Para contornar a situação, assim que a infecção se desenvolver nos pacientes com pneumonia grave da COVID-19, devem-se administrar antibióticos imediatamente.⁽⁵⁶⁾

Camostato

O camostato é um medicamento sintetizado no Japão cujo mecanismo de ação consiste na inibição das serinas proteases, enzimas que clivam proteínas precursoras em sua forma ativa, por exemplo, o tripsinogênio em tripsina.

No período de tempo determinado desta revisão, dois ensaios clínicos relacionados ao mesilato de camostato foram publicados, um na fase II e o outro na fase I. Ambos apresentavam como objetivo a avaliação de sua eficácia no tratamento de pacientes portadores de COVID-19 (www.clinicaltrials.gov).

O novo coronavírus apresenta, no capsídeo, a glicoproteína S, a qual permite a infecção das células-alvo. Essa propriedade depende da ativação dessa proteína por meio da serina protease transmembrana 2 (TMPRSS2), que realiza a clivagem em subunidades S1 e S2. Essas subunidades promovem a adesão e a fusão ao receptor de entrada, a enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) presente nas células-alvo. Há evidências de potencial transmissibilidade aumentada de SARS-CoV-2 em relação à SARS-CoV.⁽⁵⁷⁾ Dessa forma, Hoffman et al.⁽⁵⁷⁾ sugerem que o novo vírus explore fatores promotores de ligação celular com maior eficiência que o SARS-CoV para desencadear a infecção das células ACE2 no trato respiratório superior.

Hoffman et al.⁽⁵⁷⁾ estudaram *in vitro* as ações do mesilato de camostato sobre células humanas expostas a certos vírus, entre eles o COVID-19. Essa droga isoladamente inibiu a entrada do SARS-CoV-2 nas células Caco-2 em cerca de 70% das vezes. Não houve sinais de citotoxicidade entre as células expostas à droga e, entre as não expostas, a entrada do vírus atingiu 100%. Os autores demonstraram que o novo coronavírus para obter adesão e fusão às linhagens celulares do estudo também pode se utilizar de cisteína proteases endossomais catépsina B e L (CatB/L). Esses receptores são inibidos pela substância E-64d, a qual, quando adicionada em associação ao camostato, promoveu resultados somatórios. Os autores concluíram que o tratamento *in vitro* com camostato para o SARS-CoV-2 foi eficiente.

Ciclesonida

A ciclesonida é um pró-fármaco glicocorticoide anti-inflamatório que age por meio do bloqueio da quinase patogênica ativada (PAK1), que representa uma das principais quinases cuja ativação anormal desencadeia ampla variedade de distúrbios/doenças, como câncer, malária, viroses pandêmicas, entre elas a COVID-19.⁽⁵⁸⁾

Segundo Maruta et al.,⁽⁵⁸⁾ a ação da ciclesonida sobre a PAK1 foi confirmada por Choi et al.,⁽⁵⁹⁾ os quais demonstraram que essa droga suprimiu o desenvolvimento do câncer dependente de PAK1. Maruta⁽⁶⁰⁾ também confirmou o bloqueio do PAK1 em paciente infectado por SARS-CoV-2, por meio do impedimento da progressão da doença.

Iwabuchi et al.⁽⁶¹⁾ administraram ciclesonida em monoterapia a três pacientes portadores de pneumonia grave por COVID-19. O primeiro paciente apresentou

melhora considerável em 2 dias, saturação adequada de oxigênio em ar ambiente, aumento de apetite e cessação da febre. No segundo paciente, a melhora foi evidente em apenas 1 dia de uso da ciclesonida; no segundo dia de administração, o paciente não mais necessitou de oxigenação mecânica e, com 19 dias, o teste de reação em cadeia da polimerase foi negativo para SARS-CoV-2. O terceiro paciente evoluiu clinicamente tão bem quanto os dois anteriores e recebeu alta após 19 dias de internação.⁽⁶¹⁾

No período de tempo determinado desta revisão, foi publicado um ensaio clínico sobre a ciclesonida, e ele não informava em qual fase se encontrava (www.clinicaltrials.gov).

Outras classes de fármacos não antimicrobianos em teste para COVID-19

Outras drogas para o tratamento do SARS-CoV-2 estão em estudo, entre eles a anakinra, uma proteína antagonista da IL humana, com ação imunossupressora, utilizada no tratamento de AR. No período de tempo determinado desta revisão, foram publicados cinco ensaios clínicos, nos mais diversos estágios, porém nenhum apresentou resultados (www.clinicaltrials.gov). No entanto, Filocamo et al.⁽⁶²⁾ constataram que pacientes em uso de anakinra devido à AR, quando infectados com COVID-19, apresentaram sintomatologia mais branda que os demais pacientes, sugerindo possível eficácia no controle dos sintomas.

Outra droga em estudo é a colchicina, um anti-inflamatório utilizado para o tratamento de doenças reumatológicas, como gota, ou cardiovasculares, como a pericardite aguda. O estudo dessa droga no tratamento da SARS-CoV-2 fundamenta-se em sua capacidade de inibição não seletiva do inflamossoma NLRP3, considerado componente fisiopatológico relevante da COVID-19.⁽⁶³⁾ No período de tempo determinado desta revisão, foram publicados três ensaios clínicos com a colchicina (www.clinicaltrials.gov).

Entre os fármacos de outras classes em estudo no tratamento de pacientes portadores de COVID-19 destacam-se a telmisartana e a losartana, bloqueadores da ECA-2, prescritos na hipertensão arterial. Zhang et al.⁽⁶⁴⁾ constataram menores taxas de mortalidade entre pacientes infectados por SARS-CoV-2 em uso destes inibidores em função de tratamento da hipertensão arterial, em relação àqueles que não utilizavam essas medicações anteriormente. Entre as possibilidades para que essa classe de drogas atue na infecção por COVID-19, consta que o receptor de conversão de angiotensina-2 deva estar livre na célula para que o vírus consiga infectá-la. No período de tempo determinado

dessa revisão, foram publicados cinco ensaios clínicos com a losartana (em diversas fases) e dois ensaios com a telmisartana (todos sem resultados publicados) (www.clinicaltrials.gov).

Entre os produtos naturais em estudo para o tratamento de pacientes acometidos por COVID-19, menciona-se a progesterona, hormônio ovariano esteroide feminino. Há evidências experimentais⁽⁶⁵⁾ de que esse hormônio se liga com alta afinidade a um receptor celular denominado proteína de choque térmico, relevante para a ligação do novo coronavírus à célula, impedindo, dessa forma, seu acoplamento. No entanto, apenas estudos *in vitro* foram realizados para avaliação da eficácia desse hormônio no tratamento da COVID-19. No período de tempo determinado desta revisão, um ensaio clínico sobre seu uso em homens foi publicado, e os resultados não foram divulgados (www.clinicaltrials.gov).

Por fim, menciona-se a dornase alfa, uma desoxirribonuclease I recombinante humana, que realiza a clivagem de NETs neutrofílicas, responsáveis pelo acúmulo de muco na fibrose cística e síndrome respiratória aguda, promovendo a liberação das vias aéreas.⁽⁶⁶⁾ No período de tempo determinado desta revisão, foram publicados dois ensaios clínicos, um em fase II e o outro em fase III de desenvolvimento (www.clinicaltrials.gov). Devido à ação eficaz da dornase alfa em casos de síndrome respiratória aguda, Earhart et al.⁽⁶⁶⁾ sugeriram sua utilização no tratamento de síndromes respiratórias associadas ao SARS-CoV-2. Além disso, estes autores sugerem o uso da dornase alfa em inalações, particularmente em indivíduos que necessitem de ventilação mecânica.

CONCLUSÃO

Os ensaios clínicos realizados com os medicamentos apresentados nesta pesquisa bibliográfica indicam a possibilidade de uso destes fármacos no contexto da COVID-19. Entretanto, faz-se necessária a continuidade destas pesquisas para proporcionar evidências mais consistentes da eficácia dessas drogas no tratamento da doença causada pelo SARS-CoV-2.

REFERÊNCIAS

1. Park SE. Epidemiology, virology, and clinical features of severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2 (SARS-CoV-2; Coronavirus Disease-19). *Clin Exp Pediatr*. 2020;63(4):119-24. <https://doi.org/10.3345/cep.2020.00493>
2. World Health Organization (WHO). Coronavirus disease (COVID-19) pandemic [Internet]. Geneva: WHO; 2020 [cited 2020 Jul 6]. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
3. Sheppard M, Laskou F, Stapleton PP, Hadavi S, Dasgupta B. Tocilizumab (Actemra). *Hum Vaccin Immunother*. 2017;13(9):1972-88. <https://doi.org/10.1080/21645515.2017.1316909>

4. Kishimoto T. Discovery of IL-6 and development of Anti-IL-6R Antibody. *Keio J Med* [Internet]. 2019 [cited 2020 Jul 6];68(4):96-96. Available from: <http://kjm.pupu.jp/blog/archives/225>
5. Buonaguro FM, Puzanov I, Ascierto PA. Anti-IL6R role in treatment of COVID-19-related ARDS. *J Transl Med.* 2020;18(1):165. <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02333-9>
6. Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *J Infect.* 2020;80(6):607-13. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.037>
7. Zhao M. Cytokine storm and immunomodulatory therapy in COVID-19: Role of chloroquine and anti-IL-6 monoclonal antibodies. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;55(6):105982. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105982>
8. Liu B, Li M, Zhou Z, Guan X, Xiang Y. Can we use interleukin-6 (IL-6) blockade for coronavirus disease 2019 (COVID-19)-induced cytokine release syndrome (CRS)? *J Autoimmun.* 2020;111:102452. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102452>
9. Zhang C, Wu Z, Li JW, Zhao H, Wang GQ. Cytokine release syndrome in severe COVID-19: interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab may be the key to reduce mortality. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;55(5):105954. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105954>
10. Luo P, Liu Y, Qiu L, Liu X, Liu D, Li J. Tocilizumab treatment in COVID-19: A single center experience. *J Med Virol.* 2020 1;92(7):814-8. <https://doi.org/10.1002/jmv.25801>
11. Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020;117(20):10970-5. <https://doi.org/10.1073/pnas.2005615117>
12. Ortiz-Martínez Y. Tocilizumab: A new opportunity in the possible therapeutic arsenal against COVID-19. *Travel Med Infect Dis.* 2020:101678. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101678>
13. Morrison AR, Johnson JM, Ramesh M, Bradley P, Jennings J, Smith ZR. Acute hypertriglyceridemia in patients with COVID-19 receiving tocilizumab. *J Med Virol.* 2020:10.1002/jmv.25907. <https://doi.org/10.1002/jmv.25907>
14. Boyce EG, Rogan EL, Vyas D, Prasad N, Mai Y. Sarilumab: Review of a Second IL-6 Receptor Antagonist Indicated for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Ann Pharmacother.* 2018;52(8):780-91. <https://doi.org/10.1177/1060028018761599>
15. Scott LJ. Sarilumab: First Global Approval. *Drugs.* 2017;77(6):705-12. <https://doi.org/10.1007/s40265-017-0724-2>
16. Keating GM. Eculizumab: a review of its use in atypical haemolytic uraemic syndrome. *Drugs.* 2013;73(18):2053-66. <https://doi.org/10.1007/s40265-013-0147-7>
17. Davis J. Eculizumab. *Am J Health Syst Pharm.* 2008;65(17):1609-15. <https://doi.org/10.2146/ajhp080043>
18. Brodsky RA. Eculizumab: another breakthrough. *Blood.* 2017;129(8):922-3. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-01-760496>
19. Diurno F, Numis FG, Porta G, Cirillo F, Maddaluno S, Ragozzino A, et al. Eculizumab treatment in patients with COVID-19: preliminary results from real life ASL Napoli 2 Nord experience. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020;24(7):4040-7. https://doi.org/10.26355/eurrev_202004_20875
20. Raggi D, Necchi A, Giannatempo P. Nivolumab and its use in the second-line treatment of metastatic urothelial cancer. *Future Oncol.* 2018;14(26):2683-90. <https://doi.org/10.2217/fo-2017-0735>
21. Teo MY, Rosenberg JE. Nivolumab for the treatment of urothelial cancers. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2018;18(3):215-21. <https://doi.org/10.1080/14737140.2018.1432357>
22. Nishino M, Ramaiya NH, Awad MM, Sholl LM, Maattala JA, Taibi M, et al. PD-1 Inhibitor-Related Pneumonitis in Advanced Cancer Patients: Radiographic Patterns and Clinical Course. *Clin Cancer Res.* 2016;22(24):6051-60. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-1320>
23. Fessas P, Lee H, Ikemizu S, Janowitz T. A molecular and preclinical comparison of the PD-1-targeted T-cell checkpoint inhibitors nivolumab and pembrolizumab. *Semin Oncol.* 2017;44(2):136-40. <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2017.06.002>
24. Li H, Liu L, Zhang D, Xu J, Dai H, Tang N, et al. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. *Lancet.* 2020;395(10235):1517-20. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30920-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30920-X)
25. Hotchkiss RS, Colston E, Yende S, Crouser ED, Martin GS, Albertson T, et al. Immune checkpoint inhibition in sepsis: a Phase 1b randomized study to evaluate the safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of nivolumab. *Intensive Care Med.* 2019;45(10):1360-71. <https://doi.org/10.1007/s00134-019-05704-z>
26. Bersanelli M. Controversies about COVID-19 and anticancer treatment with immune checkpoint inhibitors. *Immunotherapy.* 2020;12(5):269-73. <https://doi.org/10.2217/imt-2020-0067>
27. Garcia J, Hurwitz HI, Sandler AB, Miles D, Coleman RL, Deurloo R, et al. Bevacizumab (Avastin®) in cancer treatment: A review of 15 years of clinical experience and future outlook. *Cancer Treat Rev.* 2020;86:102017. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2020.102017>
28. Gao F, Yang C. Anti-VEGF/VEGFR2 Monoclonal antibodies and their combinations with PD-1/PD-L1 inhibitors in clinic. *Curr Cancer Drug Targets.* 2020;20(1):3-18. <https://doi.org/10.2174/1568009619666191114110359>
29. Dvorak HF. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor: a critical cytokine in tumor angiogenesis and a potential target for diagnosis and therapy. *J Clin Oncol.* 2002;20(21):4368-80. <https://doi.org/10.1200/JCO.2002.10.088>
30. Luks AM, Swenson ER. COVID-19 Lung injury and high altitude pulmonary edema: a false equation with dangerous implications. *Ann Am Thorac Soc.* 2020 Apr 24. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202004-327FR>
31. Eskandary F, Dürr M, Budde K, Doberer K, Reindl-Schwaighofer R, Waiser J, et al. Clazakizumab in late antibody-mediated rejection: study protocol of a randomized controlled pilot trial. *Trials.* 2019;20(1):37. <https://doi.org/10.1186/s13063-018-3158-6>
32. Weinblatt ME, Mease P, Mysler E, Takeuchi T, Drescher E, Berman A, et al. The efficacy and safety of subcutaneous clazakizumab in patients with moderate-to-severe rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: results from a multinational, phase iib, randomized, double-blind, placebo/active-controlled, dose-ranging study. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(10):2591-2600. <https://doi.org/10.1002/art.39249>
33. Miao M, Clercq E, Li G. Clinical significance of chemokine receptor antagonists. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2020;16(1):11-30. <https://doi.org/10.1080/17425255.2020.1711884>
34. Kaplon H, Reichert JM. Antibodies to watch in 2019. *MAbs.* 2018;11(2):219-38. <https://doi.org/10.1080/19420862.2018.1556465>
35. Thompson MA. The return of PRO 140, a CCR5-directed mAb. *Curr Opin HIV AIDS.* 2018;13(4):346-53. <https://doi.org/10.1097/COH.0000000000000479>
36. Lederman MM, Penn-Nicholson A, Cho M, Mosier D. Biology of CCR5 and its role in HIV infection and treatment. *JAMA.* 2006;296(7):815-26. <https://doi.org/10.1001/jama.296.7.815>
37. Li L, Tian JH, Yang K, Zhang P, Jia WQ. Humanized PA14 (a monoclonal CCR5 antibody) for treatment of people with HIV infection. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2014(7):CD008439. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008439.pub3>
38. Sterner RM, Sakemura R, Cox MJ, Yang N, Khadka RH, Forsman CL, et al. GM-CSF inhibition reduces cytokine release syndrome and neuroinflammation but enhances CAR-T cell function in xenografts. *Blood.* 2019;133(7):697-709. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-10-881722>

39. Al-salama ZT. Emapalumab: first global approval. *Drugs*. 2019; 79(1):99-103. <https://doi.org/10.1007/s40265-018-1046-8>
40. Vallurupalli M, Berliner N. Emapalumab for the treatment of relapsed/refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood*. 2019;134(21):1783-6. <https://doi.org/10.1182/blood.2019002289>
41. Nikanjam M, Yang J, Capparelli EV. Population pharmacokinetics of siltuximab: impact of disease state. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2019;84(5):993-1001. <https://doi.org/10.1007/s00280-019-03939-7>
42. Markham A, Patel T. Siltuximab: first global approval. *Drugs*. 2014;74(10):1147-52. <https://doi.org/10.1007/s40265-014-0249-x>
43. Chen F, Teachey DT, Pequignot E, Frey N, Porter D, Maude SL, et al. Measuring IL-6 and sIL-6R in serum from patients treated with tocilizumab and/or siltuximab following CAR T cell therapy. *J Immunol Methods*. 2016;434:1-8. <https://doi.org/10.1016/j.jim.2016.03.005>
44. Dominguez C, McCampbell KK, David JM, Palena C. Neutralization of IL-8 decreases tumor PMN-MDSCs and reduces mesenchymalization of claudin-low triple-negative breast cancer. *JCI Insight*. 2017; 2(21):e94296. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.94296>
45. Bilusic M, Heery CR, Collins JM, Donahue RN, Palena C, Madan RA, et al. Phase I trial of HuMax-IL8 (BMS-986253), an anti-IL-8 monoclonal antibody, in patients with metastatic or unresectable solid tumors. *J Immunother Cancer*. 2019;7(1):240. <https://doi.org/10.1186/s40425-019-0706-x>
46. Verbon A, Dekkers PEP, Hove T, Hack CE, Pribble JP, Turner T, et al. IC14, an Anti-CD14 Antibody, Inhibits Endotoxin-Mediated Symptoms and Inflammatory Responses in Humans. *J Immunol*. 2001;166(5):3599-605. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.166.5.3599>
47. Wang C, Li W, Drabek D, Okba NMA, Hapere R, Osterhaus ADME, et al. A human monoclonal antibody blocking SARS-CoV-2 infection. *Nat Commun*. 2020;11(1):2251. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-16256-y>
48. Bechman K, Subesinghe S, Norton S, Atzeni F, Galli M, Cope AP, et al. A systematic review and meta-analysis of infection risk with small molecule JAK inhibitors in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(10):1755-66. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kez087>
49. Cantini F, Niccoli L, Matarrese D, Nicastrì E, Stobbione P, Goletti D. Baricitinib Therapy in COVID-19: A Pilot Study on Safety and Clinical Impact. *J Infect*. 2020;S0163-4453(20)30228-0. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.04.017>
50. Richardson P, Griffin I, Tucker C, Smith D, Oechsle O, Phelan A, et al. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease. *Lancet*. 2020;395(10223):e30-e31. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30304-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30304-4)
51. Praveen D, Chowdary PR, Aanandhi MV. Janus kinase inhibitor baricitinib is not an ideal option for management of COVID-19. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;55(5):105967. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105967>
52. Zhang W, Zhao Y, Zhang F, Wang Q, Li T, Liu Z, et al. The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): The Perspectives of clinical immunologists from China. *Clin Immunol*. 2020;214:108393. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108393>
53. Wu C, Chen X, Cai Y, Zhou X, Xu S, Huang H, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020:e200994. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>
54. Zhu L, Xu X, Ma K, Yang J, Guan H, Chen S, et al. Successful recovery of COVID-19 pneumonia in a renal transplant recipient with long-term immunosuppression. *Am J Transplant*. 2020;20(7):1859-63. <https://doi.org/10.1111/ajt.15869>
55. Zheng C, Wang J, Guo H, Lu Z, Ma Y, Zhu Y, Xia D, Wang Y, He H, Zhou J, Wang Y, Fei M, Yin Y, Zheng M, Xu Y; Anhui Medical team members of National aid to prevent and treat novel coronavirus pneumonia in Wuhan. Risk-adapted Treatment Strategy For COVID-19 Patients. *Int J Infect Dis*. 2020;94:74-7. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.047>
56. Wang Y, Jiang W, He Q, Wang C, Wang B, Zhou P, et al. A retrospective cohort study of methylprednisolone therapy in severe patients with COVID-19 pneumonia. *Signal Transduct Target Ther*. 2020;5(1):57. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-0158-2>
57. Hoffman M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271-80.e8. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>
58. Maruta H, He H. PAK1-blockers: Potential therapeutics against COVID-19. *Med Drug Discov*. 2020;6:100039. <https://doi.org/10.1016/j.medidd.2020.100039>
59. Choi HS, Kim SL, Kim JH, Lee DS. The FDA-approved anti-asthma medicine ciclesonide inhibits lung cancer stem cells through hedgehog signaling-mediated SOX2 regulation. *Int J Mol Sci*. 2020;21(3):1014. <https://doi.org/10.3390/ijms21031014>
60. Maruta H. Tackling the Coronavirus Infection: Blocking Either the "Pathogenic" Kinase PAK1 or RNA-dependent RNA Polymerase (RdRP). *J Infect Dis Ther [Internet]*. 2020 [cited 2020 Jul 10]; 8(2):418. Available from: <https://www.omicsonline.org/open-access/tackling-the-coronavirus-infection-blocking-either-the-pathogenic-kinasepak1-or-rnadependent-rna-polymerase-rdrp.pdf>
61. Iwabuchi K, Yoshie K, Kurakami Y, Takahashi K, Kato Y, Morishima T. Therapeutic potential of ciclesonide inhalation for COVID-19 pneumonia: Report of three cases. *J Infect Chemother*. 2020; 26(6):625-32. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2020.04.007>
62. Filocamo G, Minoia F, Carbogno S, Costi S, Romano M, Cimaz R; Pediatric Rheumatology Group of the Milan Area. Absence of severe complications from SARS-CoV-2 infection in children with rheumatic diseases treated with biologic drugs. *J Rheumatol*. 2020 Apr 25;jrheum.200483. <https://doi.org/10.3899/jrheum.200483>
63. Deftereos SG, Siasos G, Giannopoulos G, Vrachatis DA, Angelidis C, Giotaki SG, et al. The Greek Study in the Effects of Colchicine in COVID-19 complications prevention (GRECCO-19 study): rationale and study design. *Hellenic J Cardiol*. 2020;S1109-9666(20)30061-0. <https://doi.org/10.1016/j.hjc.2020.03.002>
64. Zhang P, Zhu L, Cai J, Lei F, Qin JJ, Xie J, et al. Association of inpatient use of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers with mortality among patients with hypertension hospitalized with COVID-19. *Circulation*. 2020;141(12):1671-81. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.317134>
65. Elfiky AA. Natural products may interfere with SARS-CoV-2 attachment to the host cell. *J Biomol Struct Dyn*. 2020;1-10. <https://doi.org/10.1080/07391102.2020.1761881>
66. Earhart AP, Holliday ZM, Hofmann HV, Schrum AG. Consideration of dornase alfa for the treatment of severe COVID-19 ARDS. *New Microbes New Infect*. 2020;35:100689. <https://doi.org/10.1016/j.nmni.2020.100689>