



**Departamento de Farmácia AMIB**  
**Considerações sobre os medicamentos com potencial efeito farmacológico para o vírus SARS-HCoV-2**

O Departamento de Farmácia da AMIB compilou os recentes estudos sobre potenciais tratamentos farmacológicos contra o SARS-HCoV-2, que serão comentados à luz da farmacologia neste documento. Foi realizada uma revisão integrativa na base de dados PubMed até 05/04/2020 e selecionados os principais estudos relacionados aos medicamentos disponíveis no Brasil que estão sendo testados para o tratamento da COVID-19.

**O novo Coronavírus**

Os coronavírus humanos (HCoV) são vírus envelopados de morfologia característica com grandes projeções em forma de pétalas na superfície, sugerindo a forma de uma coroa<sup>1</sup>. O vírus que causa a COVID-19 é designado por coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2). Existem muitas semelhanças entre o SARS-CoV-2 e o SARS-CoV-1, ambos têm proteína S (spike) inserida no envelope viral, a qual se liga ao receptor celular (aminopeptidase humana) e possui forte afinidade pela Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ECA2). O SARS-CoV-2 reconhece a ECA2 humana de maneira mais eficiente que o SARS-CoV-1, aumentando a capacidade do SARS-CoV-2 de transmitir a doença<sup>2</sup>. Seu genoma policistrônico de RNA de polaridade positiva é o maior genoma de vírus de RNA conhecido, fazendo com que a síntese de mRNAs aconteça devido a uma transcrição descontínua do RNA de polaridade negativo complementar ao genoma. A montagem dos novos vírus ocorre ancorada às membranas intracelulares e a liberação se dá por brotamento através da via secretória<sup>1</sup>.

A transmissão de SARS-HCoV-2 chama atenção pela sua infectividade, o que indica transmissão eficiente por pequenos aerossóis. Os sintomas da síndrome respiratória aguda grave são geralmente precedidos por sinais sistêmicos, tais como febre, fadiga, mialgia e dor de cabeça. Os sintomas respiratórios são tosse improdutiva, dispneia e dor de garganta. Aproximadamente metade dos pacientes têm quadros graves, com queda da saturação de oxigênio, muitos dos quais são admitidos em unidades de terapia intensiva (UTI) e necessitam de ventilação mecânica<sup>3,4</sup>.

Até o presente momento nenhum medicamento demonstrou segurança e eficácia em humanos diagnosticados ou expostos ao COVID-19. Cloroquina, hidroxicroquina, lopinavir + ritonavir, Interferon, tocilizumab, azitromicina, teicoplanina e ivermectina, entre outros medicamentos não disponíveis no Brasil como baloxavir, remdesivir e favipiravir são medicamentos em estudo contra o novo coronavírus, no entanto sem nenhuma evidência comprovada ainda<sup>5</sup>. O conhecimento sobre os mecanismos do SARS-HCoV-2, a farmacodinâmica e a química farmacêutica das substâncias candidatas



à cura são a luz para a pesquisa clínica aplicada de novos e velhos medicamentos no tratamento da COVID-19.

### **Medicamentos com potencial efeito farmacológico contra o novo coronavírus – SARS-HCoV-2 – disponíveis no Brasil**

#### **CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA**

A cloroquina é um fármaco tradicionalmente usado na prevenção e no tratamento da malária. Além disso, é eficaz no tratamento de doenças autoimunes, como artrite reumatoide e lúpus eritematoso sistêmico<sup>6,7</sup>. A cloroquina, assim como seu derivado com maior perfil de segurança clínica, a hidroxicloroquina, faz parte da lista de medicamentos essenciais da Organização Mundial da Saúde<sup>8</sup>.

Os efeitos antivirais da cloroquina são conhecidos desde a década de 60. Diversos estudos mostraram que a cloroquina inibe a replicação *in vitro* de vários vírus, como os vírus da *influenza* A e B<sup>9</sup>, vírus da hepatite C<sup>10</sup>, vírus da dengue<sup>11</sup>, vírus Zika<sup>12</sup>, o Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)<sup>13</sup>, entre outros. Em relação aos coronavírus, há evidências de que a cloroquina inibe a replicação do vírus SARS-CoV-1<sup>14</sup> e, mais recentemente, do vírus SARS-CoV-2<sup>15,16</sup>. Entretanto, apesar da sua potente ação *in vitro* demonstrada, estudos *in vivo* e clínicos nem sempre reproduzem estes efeitos, como no caso de ensaios clínicos realizados para *influenza*<sup>17</sup> e dengue<sup>18</sup>, que não obtiveram bons resultados. No caso do vírus *Chikungunya*, estudos em animais mostraram que a cloroquina aumentou a replicação do vírus<sup>19</sup>.

A ação da cloroquina no bloqueio da infecção viral está relacionada, principalmente, a mecanismos dependentes de pH. A cloroquina seria capaz de aumentar o pH endossômico necessário para a fusão vírus/célula e interferir na glicosilação de um receptor da superfície celular do vírus, a enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2)<sup>6,20</sup>. Além disso, estudos relatam a existência de um efeito imunomodulador da cloroquina, por meio de supressão da produção de citocinas pró-inflamatórias TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IL-6, o que poderia contribuir para um potencial efeito *in vivo* na COVID-19<sup>6,20,21</sup>.

Atualmente, estudos clínicos estão em andamento em busca de atestar a eficácia e segurança da cloroquina para COVID-19. O uso de cloroquina para infecções respiratórias severas de pacientes internados tem sido recomendado por algumas diretrizes europeias<sup>22</sup>. Apesar dos dados clínicos do uso da cloroquina para o tratamento da COVID-19 possuírem evidências científicas insuficientes, um consenso de especialistas do governo chinês recomendou a dose de 500 mg (difosfato de cloroquina) duas vezes por dia por 10 dias, para pacientes diagnosticados como casos leves, moderados e graves de pneumonia por SARS-CoV-2<sup>23</sup>.



Como era esperado, considerando os resultados *in vitro* com a cloroquina, a hidroxicloroquina também demonstrou atuação sobre o SARS-CoV-2, podendo inibir eficientemente a infecção *in vitro*. Entretanto, esse efeito sobre o vírus parece ser menos potente que o da cloroquina<sup>24</sup>. Em relação a aplicação clínica da hidroxicloroquina, recente estudo francês, que incluiu 20 pacientes com COVID-19 no grupo tratado, avaliou a sua ação na redução da carga viral em amostras nasofaríngeas. O tratamento com 600mg/dia (200 mg três vezes ao dia) por 10 dias promoveu redução ou desaparecimento da carga viral de SARS-CoV-2, com efeito sinérgico importante com a azitromicina (500 mg/dia no primeiro dia, seguido de 250 mg/dia por 4 dias). Seis dias após o tratamento, 100% (n=6) dos pacientes tratados com hidroxicloroquina e azitromicina foram curados virologicamente, comparados com 57,1% (n=14) nos pacientes tratados apenas com hidroxicloroquina e 12,5% (n=16) no grupo controle<sup>25</sup>.

Apesar de tais dados parecerem promissores para o uso da hidroxicloroquina na COVID-19, as seguintes limitações do estudo devem ser consideradas: 1) não houve randomização nem padronização do tratamento do grupo controle, 2) possui um pequeno tamanho amostral, 3) ausência de dados sobre a ocorrência de efeitos colaterais e 4) pacientes transferidos para unidades de terapia intensiva e com desfecho de óbito foram excluídos da amostra.

Um segundo estudo clínico observacional, não publicado, realizado recentemente pelo mesmo grupo francês descreveu o uso da hidroxicloroquina e azitromicina, no mesmo esquema posológico proposto anteriormente, com um maior número de pacientes (n=80), ampliou a avaliação abrangendo alguns parâmetros clínicos, além da análise microbiológica. Apesar do maior tamanho amostral, o recente estudo apresenta a importante limitação de não apresentar grupo controle. Em conjunto, tais evidências do grupo francês ainda são limitadas e não garantem a efetividade e segurança no uso clínico da hidroxicloroquina em combinação ou não com a azitromicina no tratamento da COVID-19. A decisão sobre a posologia eficaz e segura da hidroxicloroquina para o tratamento da COVID-19 é ainda incerta e dependente de estudos clínicos de melhor qualidade<sup>26</sup>. Novos estudos clínicos estão em andamento para testar os efeitos clínicos da hidroxicloroquina para COVID-19<sup>22</sup>.

Apesar de a hidroxicloroquina ser considerada um medicamento relativamente bem tolerado e com toxicidade limitada, reações adversas tais como dor de estômago, náusea, vômito e dor de cabeça são comuns, além de efeitos colaterais que requerem monitoramento, como toxicidade ocular, boca seca, fadiga e perda de apetite e peso, a longo prazo<sup>7,25</sup>. Recomenda-se a realização de eletrocardiograma de rotina para monitorar a ocorrência de prolongamento do intervalo QT ou



bradicardia, especialmente em uso concomitante a outros medicamentos que prolongam o intervalo QT, como ondasetrona, quinolonas e macrolídeos, o que inclui a azitromicina<sup>22</sup>.

#### **LOPINA VIR 200mg + RITONAVIR 50mg**

O lopinavir é um inibidor da protease aspartato do vírus da imunodeficiência humana (HIV) tipo 1. O ritonavir é combinado com o lopinavir para aumentar sua meia-vida plasmática por meio da inibição do citocromo P450. Essa combinação é indicada para o tratamento de pacientes com HIV e está relacionada a reações adversas como: pancreatite, hepatite, aumento do intervalo QT, infarto do miocárdio, diarreia, náusea, relato de síndrome de Stevens-Johnson e eritema multiforme<sup>27</sup>.

Chu e colaboradores (2004) sugeriram que a adição de lopinavir + ritonavir 400/100mg à ribavirina reduziria a carga viral e o risco de resultados clínicos negativos, como insuficiência respiratória aguda e óbito, em comparação com um grupo controle que recebeu apenas ribavirina, em pacientes com coronavírus humano associado à síndrome respiratória aguda grave<sup>28</sup>. No entanto, a falta de randomização e de um grupo controle contemporâneo associado ao uso concomitante de glicocorticóides e ribavirina nesse estudo dificultaram a avaliação do efeito do medicamento<sup>28</sup>.

O lopinavir possui atividade tanto *in vitro* quanto em modelo animal contra o coronavírus responsável pela síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV). Relatos de casos sugeriram que a combinação de lopinavir + ritonavir com ribavirina e interferon alfa resultou em depuração e sobrevivência virológicas<sup>29</sup>.

Recentemente foi conduzido um estudo aberto, randomizado e controlado, em pacientes adultos hospitalizados com COVID-19, comparando o tratamento com Lopinavir + Ritonavir (LPV / r) 400/100 mg por via oral duas vezes ao dia por 14 dias (n=99) associado ao tratamento padrão *versus* o tratamento padrão sem LPV/r (n= 100). O tratamento padrão consistiu em oxigênio suplementar, ventilação não invasiva e invasiva, antibioticoterapia, suporte vasopressor, terapia de substituição renal e oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO), conforme necessário. Corticoides sistêmicos foram administrados em cerca de um terço dos pacientes e de forma similar nos dois grupos de tratamento do estudo<sup>30</sup>.

O desfecho primário foi o tempo até a melhora clínica, avaliado em uma escala ordinal que categorizava desde pacientes não hospitalizados que retomaram suas atividades normais, até os que evoluíram com óbito. Os desfechos secundários incluíram mortalidade em 28 dias, tempo de internação e tempo de depuração virológica em amostras de swab orofaríngeo<sup>30</sup>.

A idade média da população era de 58 anos (IQR, 49 – 68 anos) e comorbidades não foram frequentes. Do total de pacientes, 92% tiveram febre, 19% apresentaram taquipneia (>24 irpm) e 1%



apresentaram hipotensão (<90 mmHg). Na escala ordinal referente ao desfecho primário, a categoria mais frequente foi de pacientes hospitalizados necessitando de oxigênio suplementar (70%). A média de dias da doença no início da randomização foi de 13 dias (IQR, 11-16) e a carga viral basal média foi de  $4,0 \pm 2,1 \log_{10}$ . Não houveram diferenças entre os dois grupos em nenhuma dessas variáveis<sup>30</sup>. Também não houve diferença no tempo para melhora clínica entre o grupo tratado com LPV / r (mediana: 16 dias; IQR 13-17 dias) e o grupo que recebeu apenas o tratamento padrão (mediana: 16 dias; IQR 15-18 dias;  $p = 0,09$ )<sup>30</sup>.

A mortalidade em 28 dias foi numericamente menor nos pacientes tratados com LPV / r (19,2% vs. 25,0%; diferença de - 5,8%, IC 95% - 17,3 a 5,7), o tempo de permanência na UTI pareceu ser mais curto com a adição de LPV / r (mediana: 6 dias; IQR 2-11 versus mediana: 11 dias; IQR 7-17 apenas com tratamento padrão), o tratamento com LPV / r dentro de 12 dias após o início dos sintomas foi associado a menor tempo para melhora clínica (HR, 1,25; IC 95%, 1,77 a 2,05) comparado ao tratamento tardio (HR, 1,30; IC 95%, 0,84 a 1,99)<sup>30</sup>, no entanto esses resultados quando analisados considerando as limitações e falhas estatísticas, tais como: pacientes não sobreviventes tratados com LPV / r morrerem antes dos pacientes do grupo controle, interferindo no cálculo do tempo de permanência na UTI; o limite inferior do intervalo de confiança de 95% para "tratamento dentro de 12 dias" igual a 0,77 (corrigido pela revista em 25 de março de 2020), portanto não significativo. Além disso, não houve diferenças na erradicação viral entre os dois grupos em diversos dias de amostragem e as taxas de eventos adversos foram semelhantes em ambos<sup>31</sup>.

É provável que qualquer terapia antiviral que se mostre eficaz para a Covid-19, naturalmente, ofereça maior benefício quando utilizada mais precocemente, a fim de conter a replicação viral e consequente avanço da lesão tecidual, ao invés de duas semanas após o início da doença.

Destaca-se, ainda, que a combinação entre lopinavir e ritonavir implica em inúmeras interações medicamentosas, pois o fato do ritonavir ser um inibidor enzimático faz com que este altere a concentração plasmática de outros medicamentos. O estudo supracitado menciona algumas reações adversas detectadas: náusea, vômito, diarreia e erupção cutânea e relata que alguns pacientes não tiveram condições clínicas para continuar o tratamento devido ao surgimento de eventos adversos graves, como gastrite aguda. A pesquisa não avaliou o uso concomitante de outros medicamentos, o que pode ser um fator limitante ou confundidor, considerando as possíveis interações e incompatibilidades medicamentosas e o fato de que mais de 30% dos pacientes que fizeram uso do lopinavir + ritonavir também utilizaram glicocorticóides.



Apesar da falha em alcançar significância estatística, a terapia com LPV / r foi associada a uma redução absoluta de 33% da mortalidade quando comparada ao tratamento padrão nesse estudo<sup>30</sup>, portanto, pesquisas futuras devem confirmar ou excluir a possibilidade de um real benefício do tratamento.

### **INTERFERON- BETA**

Os interferons (IFN) são um grupo de citocinas de fundamental importância na resposta imune inata a infecções virais. Essas moléculas podem induzir a transcrição de genes relacionados a funções imunomoduladoras que ajudam a combater a replicação viral, como estimulação de linfócitos Th1 e ativação de macrófagos e células NK<sup>32</sup>. A relevância biológica dos IFN se evidencia também pelas inúmeras proteínas produzidas pelos vírus que inibem a sua função<sup>33</sup>.

O uso específico de IFN para o tratamento da COVID-19 pode ser sugerido a partir de estudos pré-clínicos e clínicos prévios que investigaram o tratamento de infecções por outros vírus emergentes: o vírus da síndrome respiratória aguda e severa (SARS) e o vírus da síndrome respiratória do oriente médio (MERS). Nesses estudos, devido ao reconhecimento de que tais infecções são mediadas pela replicação viral e pela resposta inflamatória do hospedeiro, o IFN é usado em combinação a terapias anti-virais, como lopinavir + ritonavir e ribavarina<sup>34</sup>.

O uso de IFN- $\beta$  em combinação com lopinavir + ritonavir mostrou-se eficaz para o tratamento de infecção por MERS em primatas não-humanos<sup>29</sup>, embora Sheahan e colaboradores (2020) tenham mostrado baixa eficácia dessa combinação *in vitro* e em camundongos<sup>35</sup>. Atualmente, há estudos clínicos randomizados em andamento para a investigação dessa combinação para o tratamento de MERS na Arábia Saudita<sup>36</sup> e na China<sup>37</sup>. Em relação ao uso de IFN com ribavarina, dois estudos clínicos coortes e retrospectivos não mostraram dados robustos de melhora na taxa de mortalidade em pacientes com MERS<sup>36,38</sup>. É importante notar que ainda não há estudos que tenham avançado para além da fase clínica I para tais infecções<sup>37</sup>.

Nesse contexto, as limitações para o uso de IFN no tratamento da COVID-19 devem-se à falta de estudos clínicos específicos para o SARS-CoV-2. Além disso, há um desconhecimento sobre as diferenças de patogênese entre o SARS-CoV-2 e os vírus SARS e MERS<sup>37</sup>. Entretanto, uma recente diretriz publicada por pesquisadores chineses recomenda considerar, para o tratamento de pneumonia associada a COVID-19, a inalação de INF- $\alpha$  (5 milhões de unidades duas vezes ao dia) em associação a lopinavir + ritonavir por via oral (2 cápsulas duas vezes ao dia)<sup>34,39</sup>. As principais reações adversas do IFN incluem sintomas semelhantes aos da gripe, como febre, fadiga, mialgia e dor de cabeça, seguidos por supressão leve da medula óssea<sup>39</sup>.



### **TOCILIZUMABE**

O tocilizumabe é um anticorpo monoclonal recombinante, antagonista dos receptores da interleucina-6 (IL-6), substância endógena induzida por estímulos inflamatórios que medeia uma variedade de respostas imunológicas. A inibição desses receptores reduz a produção de citocinas e reagentes de fase aguda e pode potencialmente combater a síndrome de liberação de citocinas e os sintomas em doentes graves com COVID-19<sup>40-42</sup>.

Diversos estudos de casos em série, na China e na Europa, têm relatado o uso de tocilizumabe nesses pacientes<sup>43</sup>. Dados preliminares de um estudo observacional envolvendo 20 pacientes com infecção grave por COVID-19, na China, demonstrou rápida redução da febre e da necessidade de oxigênio suplementar por vários dias após uma dose única de 400 mg por via endovenosa, que foi repetida após 12 horas em 3 pacientes cuja febre não cedeu com a única dose<sup>42</sup>.

Atualmente, não há evidências a partir de ensaios clínicos randomizados e controlados que sustentem a eficácia e a segurança do tocilizumabe na COVID-19. Na China, esse imunomodulador tem sido usado para tratar pacientes críticos com lesões pulmonares extensas e altos níveis de IL-6<sup>41</sup>. Está em andamento no país um ensaio clínico randomizado, multicêntrico, controlado, para avaliar a eficácia e segurança do tocilizumabe em 188 pacientes com COVID-19, com conclusão prevista para outubro de 2020<sup>44</sup>. O laboratório Roche<sup>®</sup> registrou um ensaio clínico de fase 3, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, realizado em colaboração com a *US Health and Human Services - Biomedical Advanced Research and Development Authority* (BARDA). O estudo avaliará a segurança e eficácia do tocilizumabe em combinação com o tratamento padrão em comparação com o tratamento padrão mais placebo. Espera-se recrutar cerca de 330 pacientes em todo o mundo, inclusive nos EUA, a partir de abril de 2020<sup>45,46</sup>. Outros ensaios clínicos com tocilizumabe em pacientes com COVID-19 estão em andamento na China e na Europa<sup>47</sup>.

O sistema de saúde canadense emitiu um alerta sobre a ocorrência de lesão hepática grave induzida por tocilizumabe, inclusive casos em que a insuficiência hepática aguda culminou em transplante<sup>48</sup>. Além disso, os imunomoduladores naturalmente trazem um risco aumentado de desenvolvimento de infecções graves, especialmente quando associados a corticosteróides<sup>49</sup>. Os riscos e benefícios do tratamento com tocilizumabe devem ser cuidadosamente considerados em pacientes com infecção, pois a imunomodulação traça uma linha muito tênue e subjetiva entre o controle e direcionamento do sistema imunológico, e o desequilíbrio das reações inflamatórias e sua consequente resposta sistêmica<sup>49</sup>. Os protocolos de pesquisa e estudos chineses desencorajam ultrapassar a segunda dose de tocilizumabe em caso de persistência do quadro febril<sup>41</sup>.

**ASSOCIAÇÃO DE MEDICINA INTENSIVA BRASILEIRA - AMIB**  
Rua Arminda, 93 7º andar Vila Olímpia, São Paulo-SP 04545-100  
Tel. (11) 5089-2642 [www.amib.org.br](http://www.amib.org.br) [associados@amib.org.br](mailto:associados@amib.org.br)





## **AZITROMICINA**

A azitromicina é um antibacteriano classificado quimicamente como macrolídeo, que age inibindo a síntese proteica ao se ligar à subunidade 50s do RNA ribossômico das bactérias. Apesar da dose usual produzir concentrações séricas relativamente baixas, a concentração tecidual e fagocitária alcançada costuma ser superior à plasmática e a eliminação tecidual pode levar até 4 dias. A literatura aponta para a atividade *in vitro* da azitromicina contra alguns vírus, como por exemplo influenza A H1N1 e Zika<sup>50-52</sup>. Até o momento, não existem dados sobre a atividade *in vitro* contra SARS-CoV-2, no entanto a azitromicina é usada como terapia adjuvante para cobertura antibacteriana e possíveis efeitos imunomoduladores e anti-inflamatórios no tratamento das infecções virais do trato respiratório<sup>53,54</sup> e de outras patologias respiratórias como bronquiolite, fibrose cística, DPOC e SDRA<sup>55-57</sup>, embora seus efeitos imunomoduladores e anti-inflamatórios sejam controversos devido à evidência limitada<sup>53,54,58</sup>.

Um estudo de coorte retrospectivo em pacientes críticos com MERS mostrou não haver diferença estatística significativa nas taxas de mortalidade, nem na depuração viral do MERS-CoV, em 90 dias, entre os que receberam terapia com macrolídeo e os que não foram tratados<sup>58</sup>. Outro estudo de coorte retrospectivo em pacientes com SDRA moderada ou grave, revelou melhora estatisticamente significativa na sobrevivência, em 90 dias, daqueles que receberam azitromicina na terapia adjuvante<sup>56</sup>.

Na COVID-19, a azitromicina foi utilizada para cobertura antibacteriana em 6 pacientes hospitalizados com swab nasofaríngeo positivo para SARS-CoV-2, em um pequeno estudo não randomizado na França, associada à hidroxicloroquina, na dose de 500 mg no primeiro dia e 250 mg nos dias subsequentes, por até 5 dias. Os resultados preliminares indicaram que todos os 6 pacientes apresentaram resultados negativos nas amostras nasofaríngeas no sexto dia<sup>25</sup>. No entanto, os dados desse estudo são insuficientes para avaliar possíveis benefícios clínicos da azitromicina em pacientes com COVID-19<sup>59</sup>.

Precisamos alertar que a azitromicina e a hidroxicloroquina estão associadas ao prolongamento do intervalo QT, portanto recomenda-se cautela ao considerar o uso dessa associação em pacientes com doenças crônicas ou que estejam recebendo outros medicamentos que podem causar arritmias. Além disso, as reações adversas mais comuns da azitromicina são alterações gastrointestinais, tais como diarreia, distensão e dor abdominal, náusea e vômito<sup>60</sup>.

Consideramos que evitar infecções bacterianas oportunistas possa se relacionar com melhores desfechos clínicos em pacientes com infecção viral, principalmente os que estejam sob ventilação





mecânica e, portanto, sujeitos a desenvolver pneumonia bacteriana associada. Os dados atuais são insuficientes para estabelecer vantagens do uso adjuvante de azitromicina no tratamento da COVID-19. Mais pesquisas são necessárias para obtenção de dados conclusivos sobre seu uso nesses pacientes.

#### **TEICOPLANINA**

A teicoplanina é um glicopeptídeo, portanto age inibindo a formação da parede celular bacteriana ao interferir na síntese do peptidoglicano, do RNA citoplasmático, e consequente alteração da permeabilidade da membrana citoplasmática das bactérias. Indicada no tratamento de infecções por bactérias gram-positivo, já demonstrou eficácia em inibir o primeiro estágio do ciclo de vida viral do coronavírus da síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV) em células humanas e, de acordo com Baron e colaboradores (2020), essa atividade é conservada contra o SARS-Cov-2<sup>61,62</sup>.

A teicoplanina já demonstrou eficácia contra outros vírus, tais como: ebola, influenza, flavivírus, hepatite C e vírus da imunodeficiência humana (HIV), além dos coronavírus da síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV) e SARS-CoV<sup>63,64</sup>. Nos coronavírus, a teicoplanina atua no início do ciclo de vida viral, ao alterar o pH e inibir a clivagem da proteína S pela catepsina L nos endossomos virais, impedindo a liberação de RNA e a continuação do ciclo de replicação do vírus<sup>63</sup>. Um estudo *in vitro* concluiu que essa atividade é conservada contra SARS-Cov-2. Nesse estudo, a concentração de teicoplanina necessária para inibir 50% do vírus (IC 50) *in vitro* foi de 1,66 uM, mais baixa do que a concentração inibitória mínima para infecções estafilocócicas, que se traduz em uma dose de 400mg/dia do medicamento<sup>61</sup>.

Os estudos *in vitro* precisam avançar para ensaios clínicos randomizados que nos ofereçam melhor evidência e uma indicação precisa do uso desse medicamento em paciente com COVID-19. A teicoplanina é um medicamento relativamente seguro, suas reações adversas mais comuns são alterações cutâneas, e pode ocorrer disfunção hepática em alguns pacientes<sup>62</sup>.

#### **IVERMECTINA**

A ivermectina é um antiparasitário de amplo espectro que provoca hiperpolarização e consequente paralisia muscular ao agir sobre os canais de cloreto, via glutamato, nos nervos dos invertebrados, com ação residual na via gabaérgica. É indicada para o tratamento da filariose, ascaridíase, oncocercose, escabiose e pediculose. Um estudo *in vitro* reportou sua atividade em células infectadas com SARS-COV-2<sup>65</sup>. Anteriormente, a atividade antiviral da ivermectina já havia sido demonstrada *in vitro* para outros vírus<sup>66-69</sup> e foi identificada como um inibidor da interação entre a proteína integrase do vírus da imunodeficiência humana-1 (HIV-1) e o heterodímero da importina  $\alpha/\beta$ 1



responsável pela importação nuclear da proteína integrase, inibindo a replicação do HIV-1<sup>69,70</sup>. Recentemente a ivermectina foi o foco de um ensaio clínico de fase III em pacientes com dengue na Tailândia, no qual uma dose única diária, definida previamente por estudos *in vitro*, foi considerada segura, mas não produziu nenhum benefício clínico, sendo necessário otimizá-la em estudos futuros<sup>71</sup>.

Com base em estudos das proteínas do SARS-CoV, que revelaram certa importância da importina  $\alpha/\beta$ <sup>72-74</sup>, em mecanismos da infecção, os autores deduziram que a atividade inibidora do transporte nuclear da ivermectina pode ser eficaz contra o SARS-CoV-2 e realizaram testes *in vitro* para avaliar a possível ação<sup>65</sup>. O estudo foi realizado por meio da adição de ivermectina a células infectadas por SARS-CoV-2. Os celulares e o material sobrenadante foram colhidos em 24, 48 e 72h e analisada a replicação do RNA viral. A depuração viral em 24 horas foi de 93% e em 48h de 99,98%. Os resultados demonstram que a ivermectina possui ação antiviral em isolado clínico de SARS-CoV-2 *in vitro* com uma dose única capaz de inibir a replicação viral em 24 a 48 horas. A hipótese dos autores é que isso ocorra pela inibição da importação nuclear de proteínas virais mediada por importina  $\alpha / \beta$ 1, como demonstrado para outros vírus de RNA e concluem que é necessário confirmar esse mecanismo para o SARS-CoV-2 em futuros estudos laboratoriais<sup>65</sup>.

É importante considerar que o fato de um medicamento apresentar atividade *in vitro* para determinado microorganismo não quer dizer que seja bem-sucedido o tratamento *in vivo*. Considerando o perfil de segurança da ivermectina, a dose única diária, e sua licença prévia para outras patologias, ensaios clínicos randomizados e controlados, nos termos da ética em pesquisa, precisam ser realizados para que esse medicamento seja elegível no tratamento da COVID-19. Reações dermatológicas, gástricas, neuromusculares e cardiovasculares estão relacionadas aos efeitos colaterais da ivermectina, portanto o seu uso em pacientes com patologias neurológicas, musculares e miocárdicas, prévias, deve ser analisado com maior cautela<sup>71</sup>.

### CONCLUSÃO

Com base na revisão realizada, o Departamento de Farmácia conclui que, apesar de estudos *in vitro* sinalizarem uma ação efetiva dos medicamentos citados contra o SARS-CoV-2, os dados de uso em humanos ainda são insuficientes, incertos e limitados a estudos com metodologias heterogêneas e frágeis, justificados sob a retórica de uma pandemia provocada por um vírus recém descoberto e uma doença infecciosa pouco conhecida que está causando enorme impacto sobre os doentes, profissionais da saúde, governos e sociedade.

Às instituições que adotarem o uso dessas terapias, é necessário ter consciência de que a utilização de quaisquer desses medicamentos para a Covid-19 é sem licença (*Off-Label*) e providências



para proteção jurídica da instituição e dos seus profissionais são recomendáveis. Além disso, é importante que os estabelecimentos de saúde estimulem o desenvolvimento de estudos de utilização de medicamentos e da pesquisa clínica, sob autorização de um comitê de ética em pesquisa.

#### **AUTORES:**

##### **Elana Figueiredo Chaves**

Farmacêutica Clínica Especialista em Terapia Intensiva do Adulto pelo Programa de Residência Integrada Multiprofissional em Saúde do Hospital Universitário Walter Cantídio - UFC.

##### **Gabriel Daltoso Esteves**

Farmacêutica Clínico Especialista em Farmacologia pela Universidade de São Caetano do Sul e em Farmácia Clínica pelo Instituto de Pós Graduação (IPOG) de São Paulo.

##### **Jaqueline Pilon de Meneses**

Farmacêutica Clínica Especialista em Farmácia Clínica e Farmacologia pelo Instituto de Pesquisa e Educação em Saúde de São Paulo e Mestre em ciências da saúde pela disciplina de infectologia da Universidade Federal de São Paulo.

##### **José Martins de Alcântara Neto**

Farmacêutico Clínico especialista em Terapia Intensiva pelo Programa de Residência Integrada Multiprofissional em Saúde do Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC/UFC), em Farmácia Hospitalar pelo HUWC/UFC e em Farmacologia na Farmácia Clínica pelo IBRAS.

##### **Michelle Silva Nunes**

Farmacêutica Clínica Especialista em Terapia Intensiva do Adulto pelo Programa de Residência Integrada Multiprofissional em Saúde do Hospital Universitário Onofre Lopes - UFRN.

##### **Romênio Nogueira Borges**

Farmacêutico Clínico Especialista em Terapia Intensiva do Adulto pelo Programa de Residência Integrada Multiprofissional em Saúde do Hospital Universitário Walter Cantídio - UFC.

#### **REFERÊNCIAS**

1. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Microbiologia Clínica para o Controle de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde. Módulo 9: Infecções Virais /Agência Nacional de Vigilância Sanitária.– Brasília: Anvisa, 2013.
2. Zhang, H., Penninger, J.M., Li, Y. et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. Intensive Care Med 46, 586–590 (2020). <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05985-9>
3. Brasil, Ministério da saúde. Disponível em: <https://coronavirus.saude.gov.br/>. Acesso em: 28 mar. 2020.
4. World Health Organization, 2020. Disponível em: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>. Acesso em: 28 mar 2020.
5. American Society of Health-System Pharmacists. Assessment of Evidence for COVID-19-Related Treatments. Disponível em: <https://www.ashp.org/-/media/assets/pharmacy-practice/resource-centers/Coronavirus/docs/ASHP-COVID-19-Evidence-Table.ashx>. Acesso em: 06 abr 2020.
6. Savarino A, Boelaert JR, Cassone A, Majori G, Cauda R. Effects of chloroquine on viral infections: An old drug against today's diseases? Lancet Infect Dis. 2003;3(11):722–7.

#### **ASSOCIAÇÃO DE MEDICINA INTENSIVA BRASILEIRA - AMIB**

Rua Arminha, 93 7º andar Vila Olímpia, São Paulo-SP 04545-100  
Tel. (11) 5089-2642 [www.amib.org.br](http://www.amib.org.br) [associados@amib.org.br](mailto:associados@amib.org.br)





7. Thomé R, Lopes SCP, Costa FTM, Verinaud L. Chloroquine: Modes of action of an undervalued drug. *Immunol Lett* [Internet]. 2013;153(1–2):50–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.imlet.2013.07.004>.
8. World Health Organization. (2019). World Health Organization model list of essential medicines: 21st list 2019. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/325771>. Licença: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
9. Yan Y, Zou Z, Sun Y, Li X, Xu KF, Wei Y, et al. Anti-malaria drug chloroquine is highly effective in treating avian influenza A H5N1 virus infection in an animal model. *Cell Res*. 2013;23(2):300–2.
10. Mizui T, Yamashina S, Tanida I, Takei Y, Ueno T, Sakamoto N, et al. Inhibition of hepatitis C virus replication by chloroquine targeting virus-associated autophagy. *J Gastroenterol* 2010;45:195–203.
11. Farias KJ, Machado PR, de Almeida Junior RF, de Aquino AA, da Fonseca BA. Chloroquine interferes with dengue-2 virus replication in U937 cells. *Microbiol Immunol* 2014;58:318–26.
12. Delvecchio R, Higa LM, Pezzuto P, Valadao AL, Garcez PP, Monteiro FL, et al. Chloroquine, an endocytosis blocking agent, inhibits Zika virus infection in different cell models. *Viruses* 2016;8:E322. doi: 10.3390/v8120322.
13. Savarino A, Gennero L, Sperber K, Boelaert JR. The anti-HIV-1 activity of chloroquine. *J Clin Virol* 2001;20:131–5.
14. Keyaerts E, Li S, Vijgen L, Rysman E, Verbeeck J, Van Ranst M, et al. Antiviral activity of chloroquine against human coronavirus OC43 infection in newborn mice. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:3416–21.
15. Liu J, Cao R, Xu M, Wang X, Zhang H, Hu H, et al. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Discov* [Internet]. 2020;6:16. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32194981>  
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC7078228>.
16. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res* 2020. <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0>.
17. Paton, N.I., Lee, L., Xu, Y., Ooi, E.E., Cheung, Y.B., Archuleta, S., Wong, G., Wilder-Smith, A., Smith, A.W., 2011. Chloroquine for influenza prevention: a randomised, double-blind, placebo controlled trial. *Lancet Infect. Dis.* 11, 677–683. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(11\)70065-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(11)70065-2).
18. Tricou, V., Minh, N.N., Van, T.P., Lee, S.J., Farrar, J., Wills, B., Tran, H.T., Simmons, C.P., 2010. A randomized controlled trial of chloroquine for the treatment of dengue in Vietnamese adults. *PLoS Neglected Trop. Dis.* 4, e785. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0000785>.
19. Touret F, de Lamballerie X. Of chloroquine and COVID-19. *Antiviral Res* [Internet]. 2020;177(February):104762. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104762>.
20. Devaux CA, Rolain J, Colson P, Raoult D. New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19? *J Antimicrob Agents* [Internet]. 2020;105938. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105938>
21. Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends* [Internet]. 2020;1–2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32074550>.



22. Cortegiani A, Ingoglia G, Ippolito M, Giarratano A, Einav S. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. *J Crit Care* [Internet]. 2020;3–7. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0883944120303907>.
23. Zhonghua et al. Multicenter collaboration group of Department of Science and Technology of Guangdong Province and Health Commission of Guangdong Province for chloroquine in the treatment of novel coronavirus pneumonia. Expert consensus on chloroquine phosphate for the treatment of novel coronavirus pneumonia. 2020;43 E019–9.
24. Liu J, Cao R, Xu M, Wang X, Zhang H, Hu H, et al. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Discov* [Internet]. 2020; 6:16. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32194981><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC7078228>.
25. Gautret P, Lagiera J-C, Parolaa P, Hoanga VH, Meddeba L, Mailhea M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *International Journal of Antimicrobial Agents – In Press* 17 March 2020 – DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.
26. Colson P, Rolain JM, Raoult D. Chloroquine for the 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2020;55(3):105923. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105923>.
27. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395:497-506.
28. Chu CM, Cheng VC, Hung IF, et al. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax* 2004; 59:252-256.
29. Chan JF-W, Yao Y, Yeung M-L, et al. Treatment with lopinavir/ritonavir or interferon- $\beta$ 1b improves outcome of MERS-CoV infection in a nonhuman primate model of common marmoset. *J Infect Dis*. 2015; 212:1904-1913.
30. Bin Cao, M.D., Yeming Wang, M.D., Danning Wen, M.D., Wen Liu, M.S., et al. A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospital, China. *New England Journal of Medicine*. 2020.
31. McCreary EK, Pogue JM. Society of Infectious Diseases Pharmacists. 2020. Available from: <https://s3.amazonaws.com/contagion/COVID-19%20Treatment%20Updates%20March%2019-24,%202020.pdf>.
32. Fensterl V, Sen GC. Interferons and viral infections. *BioFactors*. 2009;35(1):14–20.
33. Fung S-Y, Yuen K-S, Ye Z-W, Chan C-P, Jin D-Y. A tug-of-war between severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 and host antiviral defence: lessons from other pathogenic viruses. *Emerg Microbes Infect* [Internet]. 2020;9(1):558–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32172672>.
34. Lu H. Drug treatment options for the 2019-new coronavirus (2019- nCoV). *Advance Publication*. 2020;14(1):69-71.
35. Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, Schäfer A, Won J, Brown AJ, et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nat Commun* [Internet]. 2020;11(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41467-019-13940-6>.
36. Arabi YM, Allothman A, Balkhy HH, Al-Dawood A, AlJohani S, Al Harbi S, et al. Treatment of Middle East Respiratory Syndrome with a combination of lopinavir-ritonavir and interferon- $\beta$ 1b (MIRACLE trial): Study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2018;19(1):1–13.



37. Martinez MA. Compounds with therapeutic potential against novel respiratory 2019 coronavirus. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2020;(March):1–18. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32152082>.
38. Omrani AS, Saad MM, Baig K, Bahloul A, Abdul-Matin M, Alaidaroos AY, et al. Ribavirin and interferon alfa-2a for severe Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: A retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2014;14(11):1090–5. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(14\)70920-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(14)70920-X).
39. Jin YH, Cai L, Cheng ZS, Cheng H, Deng T, Fan YP. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). *Military Medical Research*. 2020;7:4.
40. Genentech, Inc, South San Francisco, CA. Actemra use in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) standard reply letter. 2020 Mar 26.
41. National Health Commission and State Administration of Traditional Chinese Medicine. Diagnosis and Treatment Protocol for Novel Coronavirus Pneumonia (Trial Version 7). 2020 Mar 26.
42. Xu X, Han M, Li T et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with Tocilizumab. Available on chinaXiv website. Accessed online 2020 Mar 26.
43. Harrison, Charlotte. Coronavirus puts drug repurposing on the fast track. *Nature biotechnology*, 2020.
44. U.S. National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov. Accessed 2020 Apr 1. Available from <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04317092>. NLM identifier: NCT04317092.
45. F. Hoffmann-La Roche Ltd. Roche initiates Phase III clinical trial of Actemra/RoActemra in hospitalized patients with severe COVID-19 pneumonia [press release]. Basel, Switzerland; Roche; March 19, 2020. <https://www.roche.com/dam/jcr:f26cbbb1-999d-42d8-bbea-34f2cf25f4b9/en/19032020-mr-actemra-covid-19-trial-en.pdf>. Accessed 2020 Apr 2.
46. U.S. National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov. Accessed 2020 Apr 2. Available from <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04320615>. NLM identifier: NCT04320615.
47. U.S. National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov. Accessed 2020 Apr 1. Available at <https://clinicaltrials.gov>.
48. Health Canada. Important Safety Information on actemra® (tocilizumab) - Risk of Hepatotoxicity. Disponível em: <https://www.healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2019/69991a-eng.php>. Acesso em 2020 Abr 06.
49. Mehta P, McAuley DF, Brown M et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020 Mar 16; pii: S0140- 6736(20)30628-0 [Epub ahead of print]. PMID 32192578 DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
50. Tran DH, Sugamata R, Hirose T et al. Azithromycin, a 15-membered macrolide antibiotic, inhibits influenza A (H1N1) pdm 09 virus infection by interfering with virus internalization process. *J Antibiot (Tokyo)*. 2019; 72:759-768. (PubMed 31300721) (DOI 10.1038/s41429-019-0204-x)
51. Bermejo-Martin JF, Kelvin DJ, Eiros JM et al. Macrolides for the treatment of severe respiratory illness caused by novel H1N1 swine influenza viral strains. *J Infect Develop-ing Countries*. 2009; 3:159-161.
52. Retallack H, Di Lullo E, Arias C et al. Zika virus cell tropism in the developing human brain and inhibition by azithromycin. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016; 113:14408-14413. (PubMed 27911847) (DOI 10.1073/pnas.1618029113)

**ASSOCIAÇÃO DE MEDICINA INTENSIVA BRASILEIRA - AMIB**

Rua Arminda, 93 7º andar Vila Olímpia, São Paulo-SP 04545-100  
Tel. (11) 5089-2642 [www.amib.org.br](http://www.amib.org.br) [associados@amib.org.br](mailto:associados@amib.org.br)





53. Lee N, Wong CK, Chan MCW et al. Anti-inflammatory effects of adjunctive macrolide treatment in adults hospitalized with influenza: A randomized controlled trial. *Antiviral Res.* 2017; 144:48-56. (PubMed 28535933) (DOI 10.1016/j.antiviral.2017.05.008)
54. Ishaqui AA, Khan AH, Sulaiman SAS et al. Assessment of efficacy of oseltamivir-azithromycin combination therapy in prevention of Influenza-A (H1N1)pdm09 infection complications and rapidity of symptoms relief. *Expert Rev Respir Med.* 2020; :1-9. (PubMed 32053044) (DOI 10.1080/17476348.2020.1730180)
55. Zhang Y, Dai J, Jian H et al. Effects of macrolides on airway microbiome and cytokine of children with bronchiolitis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Microbiol Immunol.* 2019; 63:343-349. (PubMed 31283028) (DOI 10.1111/1348-0421.12726)
56. Kawamura K, Ichikado K, Takaki M et al. Adjunctive therapy with azithromycin for moderate and severe acute respiratory distress syndrome: a retrospective, propensity score-matching analysis of prospectively collected data at a single center. *Int J Antimicrob Agents.* 2018; 51:918-924. (PubMed 29501821) (DOI 10.1016/j.ijantimi-cag.2018.02.009)
57. Gordon CL. Azithromycin. In: Grayson ML, ed. *Kucers' the use of antibiotics: a clinical review of antibacterial, antifungal, antiparasitic, and antiviral drugs.* 7th ed. Boca Raton, FL: CRC Press; 2018: 1122-44.
58. Arabi YM, Deeb AM, Al-Hameed F et al. Macrolides in critically ill patients with Middle East Respiratory Syndrome. *Int J Infect Dis.* 2019; 81:184-190. (PubMed 30690213) (DOI 10.1016/j.ijid.2019.01.041)
59. AMIB. Departamento de Farmácia. Artigo comentado - março de 2020. Disponível em: [https://www.amib.org.br/fileadmin/user\\_upload/amib/2020/abril/02/Artigo\\_Comentado\\_-\\_Departamento\\_de\\_Farmacia\\_Abr20.pdf](https://www.amib.org.br/fileadmin/user_upload/amib/2020/abril/02/Artigo_Comentado_-_Departamento_de_Farmacia_Abr20.pdf). Acesso em 2020 Abr 06.
60. US Centers for Disease Control and Prevention. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Information for Clinicians on Therapeutic Options for COVID-19 Patients. From CDC website. Accessed 2020 Mar 24. (<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/therapeutic-options.html>).
61. Zhang, Junsong et al. Teicoplanin potently blocks the cell entry of 2019-nCoV. *bioRxiv*, 2020.
62. Baron, Sophie Alexandra et al. Teicoplanin: an alternative drug for the treatment of coronavirus COVID-19?. *International Journal of Antimicrobial Agents*, p. 105944, 2020.
63. Zhou, Nan 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). *Journal of Biological Chemistry*, v. 291, n. 17, p. 9218-9232, 2016.
64. Colson, Philippe; RAOULT, Didier. Fighting viruses with antibiotics: an overlooked path. *International journal of antimicrobial agents*, v. 48, n. 4, p. 349, 2016.
65. Leon Caly, Julian D. Druce, Mike G. Catton, David A. Jans, Kylie M. Wagstaff. The FDA-approved Drug Ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Research*, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104787>.
66. V. Gotz, *et al.* Influenza A viruses escape from MxA restriction at the expense of efficient nuclear vRNP import *Sci Rep*, 6 (2016), p. 23138
67. L. Lundberg, *et al.* Nuclear import and export inhibitors alter capsid protein distribution in mammalian cells and reduce Venezuelan Equine Encephalitis Virus replication. *Antiviral Res*, 100 (3) (2013), pp. 662-672



68. M.Y. Tay, *et al.* Nuclear localization of dengue virus (DENV) 1-4 non-structural protein 5; protection against all 4 DENV serotypes by the inhibitor Ivermectin. *Antiviral Res*, 99 (3) (2013), pp. 301-306
69. K.M. Wagstaff, *et al.* Ivermectin is a specific inhibitor of importin alpha/beta-mediated nuclear import able to inhibit replication of HIV-1 and dengue virus. *The Biochemical journal*, 443 (3) (2012), pp. 851-856
70. K.M. Wagstaff, *et al.* An AlphaScreen(R)-based assay for high-throughput screening for specific inhibitors of nuclear import. *Journal of biomolecular screening*, 16 (2) (2011), pp. 192-200
71. Yamasmith, E., *et al.*, Efficacy and Safety of Ivermectin against Dengue Infection: A Phase III, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial, in the 34th Annual Meeting The Royal College of Physicians of Thailand- 'Internal Medicine and One Health'. 2018: Chonburi, Thailand.
72. R.R. Rowland, *et al.* Intracellular localization of the severe acute respiratory syndrome coronavirus nucleocapsid protein: absence of nucleolar accumulation during infection and after expression as a recombinant protein in vero cells. *J Virol*, 79 (17) (2005), pp. 11507-11512
73. K.A. Timani, *et al.* Nuclear/nucleolar localization properties of C-terminal nucleocapsid protein of SARS coronavirus. *Virus Res*, 114 (1-2) (2005), pp. 23-34
74. W.N. Wulan, *et al.* Nucleocytoplasmic transport of nucleocapsid proteins of enveloped RNA viruses. *Front Microbiol*, 6 (2015), p. 553

**ASSOCIAÇÃO DE MEDICINA INTENSIVA BRASILEIRA - AMIB**  
Rua Arminda, 93 7º andar Vila Olímpia, São Paulo-SP 04545-100  
Tel. (11) 5089-2642 [www.amib.org.br](http://www.amib.org.br) [associados@amib.org.br](mailto:associados@amib.org.br)

