

TRATAMENTO FARMACOLÓGICO PARA COVID-19: REVISÃO NARRATIVA DA EVIDÊNCIA ATUAL E POTENCIAIS ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS

PHARMACOLOGICAL TREATMENT FOR COVID-19: NARRATIVE REVIEW OF CURRENT EVIDENCE AND POTENTIAL THERAPEUTIC STRATEGIES

Orivaldo Alves Barbosa¹, Tânia Mara Lima de Barros Araújo².

1 - Médico intensivista do HMJMA. Mestre em Educação em Saúde

2- Infectologia, Hospital de Messejana Dr. Carlos Alberto Studart Gomes. orcid.org/0000-0002-9540-3384

Artigo submetido em: 04/11/2021

Artigo aceito em: 14/11/2021

Conflitos de interesse: não há.

RESUMO

A infecção pelo coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda (SARS-Cov2), denominada COVID-19 é uma doença extremamente heterogênea e desafiante em seu manejo clínico. Fizemos uma revisão de caráter narrativo sobre o estado do tratamento atual desta patologia. Objetivos: Identificar os tratamentos propostos para COVID-19 e a evidência de impacto desses fármacos na sobrevida, tempo de internamento e ventilação invasiva. Metodologia: Realizamos uma revisão dos bancos de dados usando termos de busca COVID-19, Coronavírus e tratamento. Discussão: Diversas drogas com propriedades antivirais, imunomoduladoras e anti-inflamatórias foram testadas no tratamento da COVID-19. Atualmente existe evidência clara na utilização de corticosteróides, antagonista de interleucina - 6 e remdesivir, apesar de haver dúvida quanto a dose a ser utilizada e tempo de tratamento. O uso de imunoglobulina humana, colchicina e baricitinib têm potencial de benefício, porém maiores estudos se fazem necessários antes de sua adoção rotineira. Conclusão: Existe evidência de benefício no uso de corticóides, especialmente dexametasona e tocilizumabe para o tratamento de fase inflamatória da COVID-19. A evidência para uso de plasma convalescente, antimalárico e outras estratégias ainda é pequena e confusa.

Palavras-chave: Coronavírus, Proteína Antagonista do Receptor de Interleucina -6, Corticosteroides, Imunização Passiva

ABSTRACT

The acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection (SARS-Cov2), termed COVID-19 is an extremely heterogeneous disease and challenging in its clinical management. We performed a narrative review on the current treatment status of this pathology. Objectives: To identify the proposed treatments for COVID-19 and the evidence of impact of these drugs on survival, length of stay and invasive ventilation: Methodology: We reviewed databases using search terms COVID-19, Coronavirus and treatment. Conclusion: There is evidence of clear benefit in the use of corticosteroids, especially dexamethasone and tocilizumab for the inflammatory phase treatment of COVID-19. The evidence for use of convalescent plasma, antimalarials and other strategies is still small and nuclear.

Keywords: Coronavirus, Interleukin-6 Receptor Antagonist Protein, Corticosteroids, Passive Immunization

Introdução

A infecção pelo coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda (SARS-Cov2), denominada COVID-19 é uma doença extremamente heterogênea e desafiante em seu manejo clínico. Uma rápida pesquisa na base de dados do Pubmed utilizando os termos MeSH: Covid-19, Covid e treatment resulta em torno de 100.000 artigos, entre originais, revisão, relatos de caso. Este grande volume de informações é benéfico ao combate da doença, porém potencialmente gerador de confusão.

Em reuniões com médicos residentes e internos de medicina a quantidade de dúvidas é muito grande. O que realmente tem benefício? Imunidade Passiva? Antivirais? Anticorpos Monoclonais? Corticoide?

Esta revisão narrativa tem por objetivo compilar os principais estudos sobre tratamento farmacológico do COVID-19.

Metodologia

Realizamos uma revisão dos bancos de dados da PubMed, MEDLINE, OVID e Cochrane Library usando termos de busca COVID-19, Coronavirus, tratamento. Os resumos de todos os artigos identificados foram revisados e os considerados de melhor qualidade e impacto foram incluídos na revisão de caráter narrativo.

Resultados e Discussão

Corticoides

Tipicamente, na fase inicial da COVID-19, respostas específicas do sistema imunológico eliminam a reprodução do vírus e impedem a propagação da doença para a fase de hiperinflamação.

Se a infecção não for eliminada pelas respostas imunes apropriadas, a doença entra na fase de resposta inflamatória grave com tempestade de citocinas e dano tecidual secundário⁽¹⁾. O uso de corticoides em variadas doses pode contribuir no tratamento desses pacientes ao potenci-

almente reduzir o estado hiperinflamatório. O uso de corticoides como terapia anti-inflamatória tem uma série de vantagens para o contexto pandêmico: são fármacos de baixo custo, facilmente aumenta-se sua capacidade de produção, tem perfil de efeitos colaterais conhecidos pelos médicos.

Durante os primeiros meses da pandemia, o uso de corticoides em fase inflamatória era desencorajado pela maioria dos protocolos vigentes, pelo risco teórico de aumento de viremia durante o seu uso e extrapolando dados de estudos com outros coronavírus semelhantes ao SARS-Cov2 (Middle East, e Severe Acute Respiratory Syndrome -MERS e SARS)⁽²⁾.

O estudo da plataforma britânica RECOVERY⁽³⁾ randomizou 6.425 pacientes admitidos com a doença COVID-19 em 176 hospitais do Serviço Nacional de Saúde do Reino Unido, dos quais 2.104 foram alocados aleatoriamente para receber dexametasona (6 mg/dia por até 10 dias) mais o tratamento padrão e 4.321 receberam apenas o tratamento padrão. No braço da dexametasona, 22,9% faleceram contra 25,7% no grupo controle, com benefício estatístico nos pacientes que estavam em ventilação mecânica invasiva e utilizando O₂ suplementar. Em pacientes que estavam doentes, mas não necessitavam de oxigênio suplementar, o uso de dexametasona foi associado a um achado não estatisticamente significativo de aumento da mortalidade.

O estudo COVID STEROID 2⁽⁴⁾ comparou em doentes hospitalizados de alto risco, com uso de oxigênio, uma dose de 12 mg de dexametasona comparando com 6 mg no grupo controle.

Apesar de não ter atingido a significância estatística pré-determinada, houve benefício da dose de 12 mg em redução do tempo de internamento e mortalidade em 28 dias.

Em meta-análise de 7 ensaios clínicos randomizados de 12 países⁽⁵⁾, consistindo de 1.703 pacientes críticos com COVID-19, os pacientes foram randomizados para receber dexametasona

sistêmica, hidrocortisona ou metilprednisolona (678 pacientes) ou tratamento padrão (1.025 pacientes). O risco absoluto de mortalidade de 32% com corticosteróides, comparado com um risco de mortalidade assumido de 40% com os cuidados habituais ou placebo.

Em doentes críticos com síndrome do desconforto respiratório (SARA) e uso de ventilação-mecânica, o estudo brasileiro CoDEX⁽⁶⁾ randomizou 229 doentes para 5 dias de 20 mg de dexametasona seguidos de 10 mg por 5 dias adicionais, resultando em um aumento no número de dias livre de ventilação invasiva, sem impacto em mortalidade.

Em relação à corticóide em pulsoterapia com metilprednisona (250 mg IV 3 dias) ou dexametasona (40mg) poucos estudos abordam essa estratégia. Edalatifard e colaboradores⁽⁷⁾ fizeram um estudo comparando 68 pacientes, sendo 34 deles recebendo metilprednisolona 250 mg por 3 dias consecutivos e o restante para tratamento padrão (sem corticoides na época), com melhora de mortalidade (5.9% vs. 42.9%; $p < 0.001$). Monreal e colaboradores⁽⁸⁾ analisaram retrospectivamente 668 pacientes que receberam corticoide em dose maior que 250 mg dia por 3 dias comparando com dose padrão de 0,5 a 1,5 mg por kg /dia de metilpredsinolona, com aumento de mortalidade, tempo de ventilação e de internamento no grupo de alta dose.

O corticoide mais utilizado é a dexametasona, em dose que varia de 6mg a 20 mg. Porém outros fármacos incluindo metilprednisona e hidrocortisona⁽⁹⁾ são potencialmente equivalentes e podem ser substitutos razoáveis.

Imunidade Passiva: Plasma Convalescente e Anticorpos

Imunidade passiva refere-se à infusão de anticorpos (seja anticorpos na forma de plasma-convalescente, ou anticorpos monoclonais artificiais). O objetivo é neutralizar as partículas virais,

reduzir a replicação viral e assim melhorar os desfechos clínicos. Apesar de em teoria ser uma opção terapêutica interessante, a maior parte dos estudos até momento não evidenciou benefício em mortalidade ou qualquer desfecho.

Em estudo chinês, 101 pacientes foram randomizados para 4-13 ml/kg de plasma de doadores convalescentes aumentou a taxa de depuração do vírus. Entretanto, nenhum dos endpoints clínicos foi alterado significativamente⁽¹⁰⁾. Como crítica ao estudo, a maior parte dos doentes tinham mais de 14 dias de sintomas, o estudo tinha um número pequeno de pacientes do Grupo controle com tratamento não padronizado com extrema variabilidade, o que pode ter impactado no desfecho final.

O estudo Argentino PLASMAR⁽¹¹⁾, ensaio multicêntrico duplo-cego, controlado por placebo, envolvendo 228 pacientes admitidos com hipoxemia, mas que não necessitam de intubação, com media de sintomas de 8 dias também não mostrou benefício clínico.

Um estudo promissor é o INFANT- COVID-19, Trata-se de um RCT multicêntrico duplo-cego que investiga a administração de plasma convalescente com alto título de IgG dentro de 72 horas após o início dos sintomas. O estudo selecionou pacientes com maior risco de progressão da doença que estavam experimentando sintomas leves por < 48 horas, o que resultou em uma menor taxa de doença respiratória severa, porém sem impacto em mortalidade⁽¹²⁾.

O estudo ACTIV-3, multicêntrico, controlado por placebo, avaliou a eficácia de um anticorpo monoclonal (bamlanivimab) entre pacientes internados com COVID-19 com tempo médio de 7 dias. O estudo foi interrompido prematuramente devido à futilidade. Não foram detectadas diferenças em nenhum desfecho clínico⁽¹³⁾. O estudo BLAZE-1, com o mesmo anticorpo, randomizou 91 pacientes com tempo médio de 4 dias de sinto-

mas, com aumento do clearance viral e menor taxa de hospitalização⁽¹⁴⁾.

Antimaláricos

Hidroxicloroquina (HCQ) e a cloroquina (CQ) são agentes antimaláricos com efeitos imunomoduladores em várias citocinas, incluindo IL-1 e IL-6, e propriedades antivirais *in vitro*, inclusive contra o SARS-CoV-2. Vários estudos clínicos foram realizados desde o início da pandemia na tentativa de avaliar a eficácia dessas drogas.

Em pacientes internados, o estudo da plataforma Recovery os pacientes no grupo da HCQ tiveram uma duração maior de hospitalização do que aqueles no grupo de tratamento usual (mediana, 16 dias vs. 13 dias) e uma probabilidade menor de alta em 28 dias, além de risco maior de morte por causas cardíacas⁽¹⁵⁾.

Em pacientes ambulatoriais com COVID-19 confirmado ou provável com menos de 4 dias de sintomas, não havendo impacto em hospitalizações ou mortalidade, com uma taxa de evento adverso maior no braço da HCQ (43 % x 22%) similar a estudos prévios⁽¹⁶⁾.

Em estudo brasileiro, 504 pacientes foram randomizados aleatoriamente para HCQ 400 mg por 7 dias com ou sem azitromicina 500 mg, não havendo diferença em mortalidade, com uma taxa de efeitos colaterais cardíacos e hepáticos no braço do antimalárico⁽¹⁷⁾.

Em resumo, não encontramos justificativa plausível para uso de HCQ ou CQ para tratamento ou prevenção de COVID-19.

Tocilizumabe

O tocilizumabe é um anticorpo monoclonal do receptor de IL-6 aprovado para o tratamento de várias doenças, incluindo a artrite reumatóide. O interesse em usar o tocilizumabe para tratar pessoas com COVID-19 é baseado nas observações de que um subconjunto de pacientes desenvolve uma resposta inflamatória maciça que pode resultar em síndrome do desconforto respi-

ratório agudo (SDRA), falha de múltiplos órgãos e potencialmente morte⁽¹⁸⁾. Esta resposta inflamatória sistêmica maciça tem sido caracterizada como uma tempestade de citocinas e níveis muito altos de IL-6 têm sido observados nestes indivíduos, sugerindo assim que a IL-6 pode desempenhar um papel central na descompensação clínica. Assim, a inibição competitiva do tocilizumab da ligação da IL-6 aos seus receptores poderia potencialmente diminuir esta resposta inflamatória sistêmica maciça.

Os primeiros estudos envolvendo monoterapia com tocilizumabe não mostraram redução significativa de mortalidade ou risco de ventilação mecânica invasiva, apesar de em geral ser considerada uma droga segura⁽¹⁹⁻²²⁾. O ensaio COVACTA não mostrou diferença significativa entre os grupos tocilizumabe e placebo com relação à mortalidade no 28º dia, embora o tempo para a alta hospitalar tenha sido menor com a droga⁽²⁰⁾. O ensaio EMPACTA (Evaluating Minority Patients with Actemra) mostrou que os pacientes que receberam tocilizumab eram menos propensos do que aqueles que receberam placebo à necessidade de ventilação mecânica ou óbito. Em estudos mais recentes como REMAP – CAP⁽²³⁾, aproximadamente 800 pacientes que precisavam de suporte foram alocados para placebo ou uma única injeção de um bloqueador de receptores interleucina-6, tocilizumab ou sarilumab. O grupo que recebeu um bloqueador do receptor da interleucina-6 teve uma mortalidade intra-hospitalar de 27%, em comparação com 36% no controle.

No estudo RECOVERY⁽¹⁸⁾ 2022 pacientes foram alocados aleatoriamente para tocilizumabe 2094 foram alocados aleatoriamente para os cuidados habituais, a alocação para o tocilizumabe foi associado a uma maior probabilidade de alta em 28 dias, diminuído o risco de ventilação mecânica invasiva nos pacientes em oxigenioterapia não invasiva. Uma diferença considerável entre os estudos iniciais e o RECOVERY e REMAP – CAP foi o uso de corticoides pelo grupo de pacientes que

receberam a droga, variando de 4% até 88%. Postula-se que o bloqueio da interleucina -6 tenha um efeito sinérgico a corticoterapia sistêmica nos pacientes com síndrome de liberação de citocinas. Entre os pacientes hipoxêmicos com proteína C reativa elevada a adição de tocilizumabe a dexametasona 6 mg/dia melhora a mortalidade e outros desfechos (por exemplo, reduções na taxa de ventilação invasiva e falência renal) ^(18, 20).

Apesar de potencialmente benéfico, o uso do tocilizumabe é limitado pelo seu alto custo, baixa disponibilidade e dificuldade de produção.

Remdesivir

Remdesivir, análogo de adenosina inicialmente desenvolvido durante a epidemia de Ebola, foi a primeira droga encontrada a ter efeito em pacientes hospitalizados com COVID-19 ⁽²⁴⁾. Vários ensaios randomizados foram publicados sobre o uso de remdesivir em pacientes com COVID-19.

Os maiores até o momento, os ensaios ACTT-1, com redução no tempo de melhora clínica média de 15 para 10 dias e benefício de mortalidade em pacientes que necessitam de oxigênio suplementar, mas não de ventilação ⁽²⁵⁾. Por outro lado, o estudo SOLIDARITY não houve diferença na mortalidade entre pacientes que receberam tratamento padrão e remdesivir ⁽²⁶⁾.

Um estudo mais recente ⁽²⁷⁾, com doentes ambulatoriais, avaliou uso de remdesivir ambulatorial em pacientes de alto risco de progressão (idosos, obesos e imunossuprimidos); Entre os pacientes não hospitalizados que estavam em alto risco de progressão de Covid-19, um curso de 3 dias de remdesivir teve um perfil de segurança aceitável e resultou num risco 87% mais baixo de hospitalização ou morte do que o placebo.

Potenciais terapias em estudo

Várias drogas com propriedades anti-inflamatórias e imunomoduladoras estão atualmente em análise de estudos clínicos.

O baricitinib é um inibidor JAK1/2 que bloqueia a sinalização de várias citocinas, incluindo IL-2, IL-6, IL-12. Os inibidores de JAK afetam menos vias do que os esteróides, permitindo potencialmente um perfil de efeito secundário mais favorável (por exemplo, sem miopatia ou delírio) mostrando benefício em doentes internados críticos e não críticos. O estudo ACTT-2 randomizou 1033 pacientes para receber baricitinib com remdesivir ou placebo com remdesivir, resultando em melhora de mortalidade (5,1% no grupo de tratamento e de 7,8% no grupo de controle) e do tempo de uso de oxigênio e melhora clínica ⁽²⁸⁾. Em doentes críticos com COVID-19 em ventilação invasiva, o tratamento com baricitinib em comparação com placebo (em combinação com SOC, incluindo corticosteroides) mostrou uma mortalidade RR de 0.56, correspondente a uma redução relativa de 44% em 60 dias ⁽²⁹⁾.

A colchicina é um fármaco com mecanismo de ação é através da inibição da polimerização da tubulina, com efeitos sobre o inflamassomo, moléculas de adesão celular e quimiocinas inflamatórias, sendo proposto seu uso para tratamento de COVID -19. Um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo de colchicina para o tratamento de COVID-19 moderada a severa, com 75 pacientes foi recentemente publicado com redução da duração da necessidade de oxigênio suplementar e da duração da hospitalização em pacientes moderados a graves. Apesar de ser um estudo unicêntrico e com poucos pacientes, trata-se de uma estratégia potencialmente promissora ⁽³⁰⁾.

A maioria dos estudos com a imunoglobulina humana são pequenos, não randomizados, o que dificulta uma conclusão sobre seu uso. Porém resultados preliminares são animadores, com impacto em mortalidade em casos refratários ⁽³¹⁾. O

maior estudo até o momento envolveu 4 hospitais na china, com 325 pacientes não houve impacto em mortalidade, mas com melhora no tempo de internação hospitalar ⁽³²⁾.

No final de 2021 dois novos antivirais diretos foram estudados com resultados extremamente promissores. O molnupiravir é um ribonucleosídeo pró-droga de pequena molécula de N-hidroxicidina (NHC), que tem atividade contra o SARS-CoV-2 ao incorporar guanosina ou adenosina durante a replicação viral. Isto leva a uma acumulação de erros deletérios em todo o genoma viral que acabam por tornar o vírus não infeccioso e incapaz de se replicar ⁽³³⁾. A droga foi feita em pacientes de alto risco de complicações nos primeiros 5 dias de sintomas. Na análise de todos os participantes que tinham sido submetidos à randomização, a porcentagem de participantes que foram hospitalizados ou morreram até ao 29º dia foi menor no grupo molnupiravir do que no grupo placebo. A associação de Nirmatrelvir, um inibidor peptidomimético da protease principal da SRA-CoV-2 (Mpro), também referida como protease tipo 3C (3CLpro) ou protease nsp5, com ritonavir (Paxlovid). Constatou-se que, entre os participantes que receberam tratamentos nos três dias seguintes ao início dos sintomas da covid-19, o risco de internamento hospitalar relacionado com a covid-19 ou de morte por qualquer causa era 89% mais baixo no grupo tratamento do que no grupo placebo.

Conclusão

Apesar de várias opções com racional fisiopatológico para seu uso, poucas drogas mostram benefício em desfechos significativos para COVID-19. O uso do corticóide já está amplamente disseminado, sendo a dexametasona a droga de escolha, sendo racional o uso de outros esteroides em caso de ausência desta. A dose recomendada varia de 6 mg até 20 mg, dependendo do estudo utilizado e da gravidade do doente, por tempo de 5 -10 dias.

O tocilizumabe é uma terapêutica promissora, porém de baixa disponibilidade e custo elevado. Em casos selecionados deve fazer parte do esquema terapêutico. A maioria dos estudos não justifica o uso de plasma convalescente, anticorpos monoclonais, antivirais ou antimaláricos.

O campo de tratamento da COVID-19 está em constante evolução, portanto na data de publicação e leitura deste artigo novas recomendações possivelmente terão surgido.

Referências

1. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease(COVID-19) outbreak. *Journal of Autoimmunity*. 2020; 109:102433.
2. Arabi YM, Mandourah Y, Al-Hameed F, Sindi AA, Almekhlafi GA, Hussein MA, et al. Corticosteroid Therapy for Critically Ill Patients with Middle East Respiratory Syndrome. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2017; 197(6):757-67.
3. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2020; 384 (8): 693-704.
4. Granholm A, Munch MW, Myatra SN, Vijayaraghavan BKT, Cronhjort M, Wahlin RR, et al. Dexamethasone 12 mg versus 6 mg for patients with COVID-19 and severe hypoxaemia: a pre-planned, secondary Bayesian analysis of the COVID STEROID 2 trial. *Intensive Care Medicine*. 2021.
5. The WHO REAFC-TWG. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA*. 2020;324(13):1330-41.
6. Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB, Berwanger O, Rosa RG, Veiga VC, et al. Effect of Dexamethasone on Days Alive and Ventilator-Free in Patients With Moderate or

- Severe Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19: The CoDEX Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020;324(13):1307-16.
7. Edalatifard M, Akhtari M, Salehi M, Naderi Z, Jamshidi A, Mostafaei S, et al. Intravenous methylprednisolone pulse as a treatment for hospitalised severe COVID-19 patients: results from a randomised controlled clinical trial. *European Respiratory Journal*. 2020:2002808.
 8. Monreal E, Sainz de laMaza S, Natera-Villalba E, Beltrán-Corbellini Á, Rodríguez-Jorge F, Fernández-Velasco JI, et al. High versus standard doses of corticosteroids in severe COVID-19: a retrospective cohort study. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2020.
 9. Fatima SA, Asif M, Khan KA, Siddique N, Khan AZ. Comparison of efficacy of dexamethasone and methylprednisolone in moderate to severe COVID-19 disease. *Annals of Medicine and Surgery*. 2020; 60:413-6.
 10. Li L, Zhang W, Hu Y, Tong X, Zheng S, Yang J, et al. Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Improvement in Patients With Severe and Life-threatening COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020; 324(5): 460-70.
 11. Simonovich VA, Burgos Prats LD, Scibona P, Beruto MV, Vallone MG, Vázquez C, et al. A Randomized Trial of Convalescent Plasma in COVID-19 Severe Pneumonia. *New England Journal of Medicine*. 2020;384(7):619-29.
 12. Libster R, Pérez Marc G, Wappner D, Coviello S, Bianchi A, Braem V, et al. Early High-Titer Plasma Therapy to Prevent Severe COVID-19 in Older Adults. *New England Journal of Medicine*. 2021; 384 (7): 610-8.
 13. A Neutralizing Monoclonal Antibody for Hospitalized Patients with COVID-19. *New England Journal of Medicine*. 2020;384(10):905-14.
 14. Chen P, Nirula A, Heller B, Gottlieb RL, Boscia J, Morris J, et al. SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody LY-CoV555 in Outpatients with COVID-19. *New England Journal of Medicine*. 2020;384(3):229-37.
 15. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with COVID-19. *New England Journal of Medicine*. 2020; 383(21):2030-40.
 16. Tang W, Cao Z, Han M, Wang Z, Chen J, Sun W, et al. Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial. *BMJ*. 2020; 369:m1849.
 17. Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG, Azevedo LCP, Veiga VC, Avezum A, et al. Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate COVID-19. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(21):2041-52.
 18. Horby PW, Pessoa-Amorim G, Peto L, Brightling CE, Sarkar R, Thomas K, et al. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): preliminary results of a randomised, controlled, open-label, platform trial. *MedRxiv*. 2021:2021.02.11.21249258.
 19. Hermine O, Mariette X, Tharaux P-L, Resche-Rigon M, Porcher R, Ravaud P, et al. Effect of Tocilizumab vs Usual Care in Adults Hospitalized With COVID-19 and Moderate or Severe Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Internal Medicine*. 2021; 181(1): 32-40.
 20. Salama C, Han J, Yau L, Reiss WG, Kramer B, Neidhart JD, et al. Tocilizumab in Pati-

- ents Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med.* 2021; 384(1): 20-30.
21. Salvarani C, Dolci G, Massari M, Merlo DF, Cavuto S, Savoldi L, et al. Effect of Tocilizumab vs Standard Care on Clinical Worsening in Patients Hospitalized With COVID-19 Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Internal Medicine.* 2021;181(1):24-31.
 22. Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, Fernandes AD, Harvey L, Foulkes AS, et al. Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19. *New England Journal of Medicine.* 2020; 383(24):2333-44.
 23. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine.* 2021.
 24. Williamson BN, Feldmann F, Schwarz B, Meade-White K, Porter DP, Schulz J, et al. Clinical benefit of remdesivir in rhesus macaques infected with SARS-CoV-2. *Nature.* 2020;585(7824):273-6.
 25. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Final Report. *New England Journal of Medicine.* 2020;383(19):1813-26.
 26. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 — Interim WHO Solidarity Trial Results. *New England Journal of Medicine.* 2020; 384(6):497-511.
 27. Gottlieb RL, Vaca CE, Paredes R, Mera J, Webb BJ, Perez G, et al. Early Remdesivir to Prevent Progression to Severe Covid-19 in Outpatients. *New England Journal of Medicine.* 2021.
 28. Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, Tomashek KM, Wolfe CR, Ghazaryan V, et al. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19. *New England Journal of Medicine.* 2020; 384(9):795-807.
 29. Ely EW, Ramanan AV, Kartman CE, de Bono S, Liao R, Piruzeli MLB, et al. Baricitinib plus Standard of Care for Hospitalised Adults with COVID-19 on Invasive Mechanical Ventilation or Extracorporeal Membrane Oxygenation: Results of a Randomised, Placebo-Controlled Trial. *Med Rxiv.* 2021: 2021.10.11.21263897.
 30. Lopes MI, Bonjorno LP, Giannini MC, Amaral NB, Menezes PI, Dib SM, et al. Beneficial effects of colchicine for moderate to severe COVID-19: a randomised, double-blinded, placebo-controlled clinical trial. *RMD Open.* 2021; 7(1): e001455.
 31. Gharebaghi N, Nejadrahim R, Mousavi SJ, Sadat-Ebrahimi S-R, Hajizadeh R. The use of intravenous immunoglobulin gamma for the treatment of severe coronavirus disease 2019: a randomized placebo-controlled double-blind clinical trial. *BMC Infectious Diseases.* 2020;20(1):786.
 32. Shao Z, Feng Y, Zhong L, Xie Q, Lei M, Liu Z, et al. Clinical efficacy of intravenous immunoglobulin therapy in critical ill patients with COVID-19: a multicenter retrospective cohort study. *Clinical & Translational Immunology.* 2020; 9(10): e 1192.
 33. Jayk Bernal A, Gomes da Silva MM, Musungaie DB, Kovalchuk E, Gonzalez A, Delos Reyes V, et al. Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Non hospitalized Patients. *New England Journal of Medicine.* 2021.

Autor correspondente:

Orivaldo Alves Barbosa

E-mail

orivaldo.alves.barbosa@gmail.com