

Abordagens Farmacológicas na Terapêutica da COVID-19: Ponto de Situação

Pharmacological Approaches in the Treatment of COVID-19: Current Situation

João Rocha¹

1. Departamento de Ciências Farmacológicas, Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal

Autor Correspondente/Corresponding Author:

João Rocha, jrocha@ff.ulisboa.pt

Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa, Av. Prof. Gama Pinto, 1649-003 Lisboa, Portugal

Recebido/Received: 06/07/2020; Aceite/Accepted: 10/07/2020; Publicado/Published: 21/07/2020

DOI: <https://doi.org/10.25756/rpf.v12i1-2.238>

© Autor (es) (ou seu(s) empregador(es)) 2020. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) 2020. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Resumo

A pandemia da doença COVID-19, causada pelo novo coronavírus associado à síndrome respiratória aguda (SARS-CoV-2) tem criado desafios à Saúde Pública nunca antes experienciados. Uma das áreas mais ativas no combate à pandemia tem sido inequivocamente o desenvolvimento de terapêuticas eficazes para o tratamento desta doença. Tendo em consideração que o fator tempo é nesta situação o fator limitante do processo, normalmente longo, do desenvolvimento de medicamentos, uma das abordagens mais utilizadas tem sido a investigação de medicamentos existentes no mercado com indicações aprovadas para outras doenças, o chamado “repurposing” de medicamentos, na tentativa de obter terapêuticas em que rapidamente se consiga caracterizar a sua eficácia e segurança. Existem também alguns fármacos, ainda experimentais, que demonstraram indícios precoces de eficácia e que se encontram também a ser avaliados para tratamento da COVID-19. Neste contexto, duas abordagens farmacológicas têm prevalecido: as terapêuticas antivirais que pretendem reduzir a capacidade replicadora e infecciosa do SARS-CoV-2; e as terapêuticas imunomoduladoras cujo objetivo será limitar a resposta inflamatória exacerbada do sistema imunitário à infeção, e o potencial desenvolvimento de síndrome de dificuldade respiratória aguda e até de disfunção múltipla de órgãos associada a choque séptico. Paralelamente ao desenvolvimento de potenciais tratamentos para a infeção, tem-se verificado um esforço incomparável no desenvolvimento de uma vacina eficaz que permita reduzir o risco de desenvolver a doença, principalmente nos grupos de maior risco. Esta revisão tem como objetivo resumir, até à data da sua escrita, os maiores avanços na terapêutica da COVID-19, incluindo sucessos e insucessos, as aprendizagens ao longo do processo, lançando as esperanças para o futuro.

Palavras-chave: COVID-19/terapêutica farmacológica; SARS-CoV-2; Vacina Contra a COVID-19.

Abstract

The pandemic outbreak of COVID-19, caused by the new severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) has been creating unprecedented challenges to Public Health Systems. One of the most active areas in fighting this pandemic has been unmistakably the development of efficacious therapies for treatment of this disease. Taking into account that the “time-factor” is the limiting step of the, usually long, medicine development process, one of the most pursued approach has been the research of medicines already available in the market with approved indications for other diseases, the process known as “drug

repurposing”, in an attempt to a faster pathway to a therapy with established efficacy and safety. There are also a few experimental medicinal substances that exhibited early indications of efficacy and are therefore also being evaluated for the treatment of COVID-19. In this context, two main pharmacological approaches have prevailed: antiviral therapies that intend to reduce the replicating and infectious ability of SARS-CoV-2; and immunomodulatory therapies with the aim of limiting the inflammatory response by the immune system towards the infection and the potential development of acute respiratory distress syndrome and even multiple organ dysfunction associated to septic shock. Simultaneously to the development of potential treatments for this infection, an unprecedented effort has been seen towards a development of an efficacious vaccine that allows to reduce the risk of disease development, especially in the higher-risk groups. This review aims to summarize, at this time, the major advancements in the treatment of COVID-19, including the successes, failures, lessons learned and the hopes for the future.

Keywords: COVID-19/drug therapy; COVID-19 Vaccine; SARS-CoV-2.

1. Introdução

Um artigo na *New England Journal of Medicine* reporta à comunidade científica pela primeira vez a identificação, em dezembro de 2019, de um grupo de doentes diagnosticados com pneumonia de causa desconhecida com uma ligação a um mercado de comida de Wuhan na China.¹ Através da análise das células epiteliais do aparelho respiratório desses doentes, foi identificado um novo membro da família dos Coronavírus, que foi posteriormente denominado de SARS-CoV-2, demonstrando a semelhança com outros membros da mesma família já responsável por epidemias no passado, o SARS-CoV (*severe acute respiratory syndrome coronavirus*) e o MERS-CoV (*Middle East respiratory syndrome coronavirus*).^{1,2}

A 11 de fevereiro de 2020 a Organização Mundial de Saúde (OMS) através do seu diretor dá pela primeira vez o nome da doença causada pela infeção pelo SARS-CoV-2, COVID-19.³

O foco epidémico de COVID-19 iniciado em Wuhan evoluiu para vários focos epidémicos em vários países tendo-se tornado uma pandemia global, sendo que, à data de 6 de julho de 2020, o European Centre for Disease Prevention and Control reporta 1 418 475 casos de COVID-19, incluindo 533 958 mortes.⁴

Desde cedo inúmeras publicações científicas tentaram acumular conhecimento sobre os variados aspetos não só da doença mas também do próprio vírus, sendo que a sequenciação do genoma do SARS-CoV-2⁵ rapidamente abriu portas para o desenvolvimento de testes de diagnóstico, seguimento epidemiológico e desenvolvimento de estratégias terapêuticas.

Considerando que se tratava de um vírus novo, não havia nenhum medicamento ou vacina aprovada para tratamento da COVID-19, nem sequer investigação

a decorrer. O tratamento de doentes com COVID-19 envolveu desde início a gestão dos sintomas e comorbilidades associadas à infeção, nomeadamente as medidas de suporte respiratório e hemodinâmico associadas já normalmente a infeções respiratórias graves.⁶

No entanto, a ineficácia destas medidas de suporte em doentes com maior risco de mortalidade levou a que várias estratégias para o desenvolvimento rápido de terapêuticas eficazes e seguras fossem exploradas. Paralelamente ao desenvolvimento de terapêuticas eficazes para tratamento de doentes com COVID-19 tem sido verificado um esforço global nunca visto no desenvolvimento de uma vacina eficaz na indução de imunidade ao vírus SARS-CoV-2, permitindo por um lado uma menor infecciosidade viral individual mas ao mesmo tempo uma redução das taxas de transmissão.⁷

O objetivo desta revisão é o de apresentar as principais abordagens farmacológicas exploradas ao longo dos últimos meses, resumindo os dados relevantes existentes até à data.

2. Abordagens terapêuticas – tratamento de doentes com COVID-19

O desenvolvimento de fármacos no passado para o tratamento das doenças causadas pelo SARS-CoV e MERS-CoV permitiu que fármacos que tivessem demonstrado resultados preliminares de eficácia pudessem ser revisitados e que a investigação pudesse ser reaproveitada para avaliação da eficácia e segurança desses fármacos na COVID-19. O conhecimento crescente sobre a estrutura e mecanismos de replicação do SARS-CoV-2 permitiu a realização de ensaios

in-silico e *in-vitro* para a avaliação em grande escala de potenciais fármacos com eficácia no tratamento de doentes com COVID-19.^{2,6} Essa estratégia baseia-se no conceito de *drug repurposing*, permitindo a identificação de fármacos em estado avançado de desenvolvimento ou mesmo já aprovados para outras indicações terapêuticas, de forma a ser mais rápido o desenvolvimento de terapêuticas eficazes e seguras.

Tendo em consideração a fisiopatologia da doença COVID-19, duas abordagens têm sido exploradas na tentativa de limitar a gravidade da doença ou reduzir a mortalidade associada: a redução da proliferação/replicação viral com a utilização de fármacos com atividade antiviral e a redução da resposta inflamatória exacerbada através da utilização de fármacos imunomoduladores/imunossuppressores. A maioria dos doentes com uma manifestação grave da doença desenvolvem síndrome de dificuldade respiratória aguda (SDRA), uma síndrome caracterizada pelo desenvolvimento de infiltrados bilaterais e hipoxemia associado a processos inflamatórios.⁸ Praticamente todos os doentes com COVID-19 que desenvolvem SDRA requerem ventilação mecânica, ficando normalmente em suporte ventilatório durante 10-14 dias sendo que nestes casos a taxa de mortalidade é ainda mais elevada.^{9,10} Em doentes com manifestações mais grave da doença poderá ser verificada uma libertação sistémica de citocinas pró-inflamatórias (*cytokine-storm*), lesão renal, disfunção múltipla de órgãos e choque séptico.¹¹

Tal como acontece com outras infeções que resultam em fenómenos inflamatórios locais ou sistémicos, a combinação ideal do efeito dos fármacos antivirais com os fármacos imunomoduladores depende da fase de desenvolvimento da doença em cada doente.^{12,13} Numa fase inicial da infeção existe um aumento da carga viral que poderá ser assintomática ou de manifestação clínica leve/moderada ao qual paralelamente se irá desenvolver um quadro de hiperreatividade do sistema imunitário, com o potencial de uma reação inflamatória que conduz ao quadro de SDRA.¹³ No entanto, sabe-se que numa fase posterior à reação inflamatória exacerbada, existe uma hiporegulação do sistema imunitário que, associado a uma terapêutica imunossupressora poderá facilitar o aumento da carga viral descontrolada.¹³

2.1. Ensaios Clínicos

Desde o início da epidemia da infeção por SARS-CoV-2 em Wuhan, que foram iniciados ensaios clínicos para avaliação da eficácia e segurança de fár-

macos (aprovados e experimentais) no tratamento da doença causada pelo novo coronavírus. Enquanto que os primeiros ensaios clínicos foram realizados apenas na China com um número limitado de doentes, progressivamente os ensaios clínicos têm proliferado, cada vez com mais doentes e com desenhos de ensaios mais adequados ao conhecimento crescente sobre a infeção.

À data de 2 de julho de 2020, estavam registados na base de dados mundial de ensaios clínicos *ClinicalTrials.gov* 1621 ensaios clínicos sobre a COVID-19 (a decorrer ou completados), para estudo de questões epidemiológicas, da fisiopatologia, eficácia e segurança de fármacos para tratamento e de vacinas para prevenção da infeção, entre outros.¹⁴

De entre os ensaios clínicos com um maior potencial para geração de evidência destacam-se os que foram organizados por organizações governamentais e/ou académicas, que pela estrutura envolvida permitem a avaliação da eficácia e segurança num número muito elevado de doentes com os mesmo critérios de inclusão/exclusão e desenho de ensaio, o que inevitavelmente conduzirá a resultados com menos viés do que outros ensaios com menos doentes e maior variabilidade. Em baixo descrevem-se sumariamente alguns dos principais ensaios clínicos para avaliação de fármacos no tratamento de doentes com COVID-19 em vários graus de manifestação de doença.

Ensaios *Solidarity e Discovery*

Os ensaios clínicos *Solidarity e Discovery* foram promovidos pela Organização Mundial de Saúde e pelo Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM - França) e apresentam braços de tratamento semelhantes, assim como os critérios de inclusão/exclusão e desenho geral do ensaio.^{15,16} Ambos os ensaios foram criados no contexto de um desenho adaptativo, permitindo uma adaptação das condições do ensaio dependendo da evidência científica que for sendo gerada, incluindo a remoção ou inclusão de braços de tratamento.

Ambos os ensaios foram iniciados com os seguintes braços de tratamento (para além do braço do tratamento padrão de suporte – *standard of care*): remdesivir, combinação de lopinavir e ritonavir, combinação de lopinavir e ritonavir adicionado de interferão-beta e hidroxicloroquina/cloroquina (retirado por falta de eficácia).¹⁵

Ensaio *Recovery (Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy)*

Este ensaio clínico do Reino Unido está a ser

financiado e dirigido pela Universidade de Oxford e até ao dia 25 de junho tinha recrutado 11 800 doentes em 176 hospitais do Serviço Nacional de Saúde (NHS) do Reino Unido.

Os braços de tratamento deste ensaio são: dexametasona em dose baixa (retirado devido à evidência claramente estabelecida em doentes que requerem ventilação mecânica e oxigenação), azitromicina, tocilizumab, hidroxicloroquina/cloroquina (retirado devido a falta de eficácia), lopinavir/ritonavir (retirado devido a falta de eficácia) e plasma convalescente.¹⁷

Ensaio ACTT (*Adaptive COVID-19 Treatment Trial*)

Este ensaio é um ensaio multicêntrico (100 locais mundialmente) com um desenho adaptativo, promovido pelo National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) dos Estados Unidos da América e que pretende avaliar a eficácia e segurança do remdesivir em adultos hospitalizados e diagnosticados com COVID-19.

2.2. Tratamento - Abordagem antiviral

Vários fármacos com atividade antiviral para o SARS-CoV-2 têm sido investigados nos últimos meses, tanto a nível não-clínico como já em ensaios clínicos. O principal alvo farmacológico dos fármacos avaliados até ao momento tem sido o processo de replicação do SARS-CoV-2, sendo que esses fármacos estavam já em investigação para o tratamento da MERS e SARS, devido à homologia dos processos de replicação entre estes vírus da mesma família.²

Remdesivir

O remdesivir é um inibidor da ARN-polimerase viral desenvolvido inicialmente para tratamento de doentes com Ébola, tendo demonstrado uma elevada atividade antiviral, sendo posteriormente investigado para o tratamento de doentes com SARS e MERS com resultados promissores em modelos *in vitro* e *in vivo*.¹⁸ Um estudo publicado em Fevereiro avaliou a atividade antiviral para o SARS-CoV-2 de 5 fármacos, entre os quais o remdesivir, tendo conseguido inibir a infeção viral em linhas celulares humanas.¹⁹

Devido ao estado avançado de desenvolvimento do fármaco e aos resultados preliminares promissores em modelos *in vitro* e *in vivo*, o remdesivir foi incluído como braço de tratamento em vários ensaios clínicos realizados a nível mundial, estando registados na base de dados *ClinicalTrials.gov* ao dia 6 de julho de 2020 35 ensaios clínicos para tratamento da COVID-19 com o remdesivir como fármaco experi-

mental (incluindo ensaios ativos, não ativos, terminados e suspensos), tanto ensaios da iniciativa dos investigadores, como promovidos pela Gilead, como os promovidos por instituições governamentais como a OMS, INSERM e NIAID.

O remdesivir é também o primeiro fármaco a atingir a meta regulamentar de aprovação da indicação para tratamento da COVID-19, tanto pela Agência Europeia do Medicamento (EMA) como pela Food and Drug Administration (FDA).

No dia 29 de Abril de 2020, o NIAID emite um comunicado após realização de uma análise interina aos resultados do ensaio ACTT.²⁰ Os resultados preliminares, posteriormente publicados na *New England Journal of Medicine*, indicaram que os doentes que foram tratados com remdesivir apresentaram um tempo de recuperação 31% mais rápido (tempo necessário para alta hospitalar ou regresso aos níveis de atividade normal) comparativamente aos doentes do grupo placebo. Especificamente, o tempo médio para a recuperação nos doentes tratados com remdesivir foi de 11 dias comparativamente com 15 dias para doentes que foram tratados com placebo. Os resultados sugeriram também um benefício na sobrevivência, apesar de não ter sido estatisticamente significativo (8,0% vs 11,6%, para o grupo remdesivir e placebo, respetivamente).²¹ Em início de abril, a EMA concedeu uma autorização de uso compassivo para o remdesivir, tendo feito uma revisão de dados e extensão dessa autorização a meio de Abril para a inclusão de mais doentes no contexto deste programa de acesso ao medicamentos.²² A execução de um Programa de Uso Compassivo (PUC) consiste em disponibilizar um medicamento, por razões compassivas, a um grupo de doentes (ou, por vezes, a doentes individuais analisados caso a caso) que sofram de uma doença crónica ou gravemente debilitante ou de uma doença considerada potencialmente mortal e que não possam ser satisfatoriamente tratados com um medicamento autorizado.²³

A 30 de abril, a EMA iniciou um processo de avaliação contínua, denominada de *rolling-review*, para acelerar a avaliação da documentação necessária para concessão de uma Autorização de Introdução no Mercado (AIM). Dessa forma a avaliação da informação é disponibilizada à EMA à medida que é gerada, acelerando a avaliação comparativamente a uma submissão única.²⁴ A 25 de junho a EMA comunica a recomendação para concessão de uma AIM condicional para a utilização do remdesivir para doentes com pneumonia e necessidade de suplementação com oxigénio, ou seja, com manifestação grave da doença.²⁵

A concessão de uma AIM condicional permite que um medicamento seja aprovado por demonstrar uma relação benefício-risco favorável numa doença sem alternativa terapêutica válida (*unmet need*), apesar de disponibilizar menos informação do que o normalmente requerido para uma AIM completa.

A 1 de maio de 2020, a FDA, após análise dos resultados preliminares do ensaio do NIAID e do ensaio promovido pela Gilead, decidiu conceder uma Autorização de Utilização de Emergência (*Emergency Use Authorization*).

Cloroquina e Hidroxicloroquina

A cloroquina e hidroxicloroquina são fármacos utilizados já há muitos anos para o tratamento da malária mas também no tratamento de doenças inflamatórias crónicas como o lúpus eritematoso sistémico e a artrite reumatoide.²⁶ O interesse da cloroquina e da hidroxicloroquina para tratamento da COVID-19 nasceu dos efeitos antivirais já descritos para estes fármacos. A cloroquina e a hidroxicloroquina exercem efeitos antivirais diretos por inibição de vários passos, dependentes do pH, da replicação de vários vírus das famílias dos flavivírus, retrovírus e coronavírus.²⁶ Parecem também exercer efeitos ao nível do bloqueio da entrada do vírus nas células por inibição da glicosilação de recetores nas células hospedeiras e do processamento proteolítico.² A cloroquina foi avaliada *in vitro* juntamente com outros fármacos, incluindo o remdesivir, tendo demonstrado um efeito significativo na inibição da infeção por SARS-CoV-2 em células humanas.¹⁹

Vários ensaios clínicos foram realizados para avaliar a segurança e eficácia da cloroquina ou da hidroxicloroquina em doentes infetados, com variados desenhos experimentais e número de doentes e, apesar de terem existido publicações e relatos de resultados preliminares com efeitos benéficos da cloroquina e da hidroxicloroquina em ensaios clínicos na China e em França,²⁷⁻²⁹ a análise desses resultados não foi consensual e várias falhas metodológicas foram apontadas levando a que as conclusões publicadas e comunicadas fossem consideradas como precoces pela generalidade da comunidade científica.³⁰ Em final de maio foi publicado um artigo controverso na revista *Lancet* em que os investigadores reportavam que, após análise de registos nacionais de 14 888 doentes tratados com cloroquina ou hidroxicloroquina, não só não detetaram um benefício clínico associado como concluíram que a administração deste fármacos levou a uma diminuição da sobrevivência em doentes

internados por aumento da frequência de arritmias ventriculares.³¹ O artigo foi posteriormente criticado por incongruências nos dados e análises efetuadas, tendo chegado a ser retratado pelo conselho editorial da *Lancet*.³² O braço de cloroquina/hidroxicloroquina foi suspenso no ensaio *Solidarity* da OMS devido à publicação inicial dos resultados, tendo sido retomado após a *Lancet* ter retractado o artigo. No entanto, este braço foi definitivamente excluído do ensaio *Solidarity* após uma análise interina do ensaio *Recovery* ter mostrado a ausência de benefício em doentes hospitalizados,¹⁵ o que levou à exclusão deste braço também do ensaio *Recovery* e de outros ensaios clínicos realizados a nível mundial.

Lopinavir/ritonavir

O lopinavir e ritonavir são inibidores da protéase viral (3CL) e são fármacos já aprovados e utilizados para o tratamento de doentes com o VIH.³³

A razão para a escolha deste fármacos para inclusão em vários ensaios clínicos, tanto na China como internacionais (*Solidarity*, *Recovery*) foi o ter sido investigado previamente para as infeções MERS e SARS, devido à inibição da protéase viral dos coronavírus.³⁴ Vários estudos não clínicos demonstraram uma atividade antiviral *in vitro* contra o coronavírus o SARS-CoV e MERS-CoV^{35,36} e embora alguns estudos demonstrem que essa atividade se mantém para o SARS-CoV-2³⁶ outros apontam uma atividade menos quando comparada com outros antivirais.^{37,38}

Por estas razões, a combinação lopinavir/ritonavir foi uma das terapêuticas incluída em ensaios clínicos na China. Um dos ensaios clínicos, multicêntrico, randomizado e aberto, realizado em 6 hospitais de Hong Kong, chegou à conclusão que a combinação lopinavir/ritonavir + interferão era mais eficaz do que apenas a combinação lopinavir/ritonavir.³⁹ Outro ensaio clínico realizado na China (ELACOI) demonstrou existir um benefício clínico marginal na utilização de lopinavir/ritonavir em doentes hospitalizados com manifestações moderadas de COVID-19, comparativamente ao tratamento de suporte.⁴⁰

Outro ensaio clínico de grande dimensão realizado na China (LOTUS - *Lopinavir Trial for Suppression of SARS-Cov-2 in China*) avaliou a eficácia e segurança da combinação de lopinavir/ritonavir no tratamento de adultos hospitalizados com COVID-19. Nenhum benefício clínico, nem na recuperação de doentes nem nas taxas de mortalidade, foi verificado para a combinação lopinavir/ritonavir.^{41,42}

A 29 de junho, a equipa responsável pelo ensaio

Recovery no Reino Unido anunciou o encerramento do braço lopinavir/ritonavir devido à ausência de evidência de benefício clínico para esta combinação.¹⁷

No dia 4 de julho a OMS, após conselho do comitê independente que avaliou os resultados preliminares, cancelou também o braço de tratamento com a combinação lopinavir/ritonavir.⁴³

Neste momento existem poucas evidências clínicas de que esta combinação possa ser eficaz no tratamento de doentes com COVID-19, embora outros ensaios continuem a decorrer e possam fornecer resultados diferentes dos já apresentados.

Plasma convalescente

O plasma de doentes recuperados, ou plasma convalescente, tem sido uma abordagem generalizada no tratamento de doentes com COVID-19, utilizado pontualmente em vários centros hospitalares.⁴⁴ A teoria envolvida nesta terapêutica é, através da administração de anticorpos anti-SARS-CoV-2 produzidos pelos doentes que foram infetados e que recuperaram, o possível efeito adicional na resposta imunitária de doentes que foram infetados e não têm anticorpos pré-produzidos para o vírus.⁴⁴

Alguns estudos têm demonstrado o efeito benéfico da administração de plasma convalescente em doentes com SARS e MERS.⁴⁵⁻⁴⁷

Apesar de já terem sido publicados resultados benéficos da administração de plasma convalescente a doentes com COVID-19, têm sido apenas o reporte de casos clínicos isolados em pequenos grupos de doentes,^{48,49} faltando ainda a publicação de resultados de ensaios clínicos de grande dimensão para o estabelecimento claro de um efeito benéfico. De qualquer forma, a administração de plasma convalescente terá um benefício superior quando administrado numa fase mais precoce da doença.⁴⁴

Outros fármacos

Outros fármacos (favipiravir, darunavir, umifenovir, amantadina, ivermectina) cujo mecanismo de ação envolve uma atividade antiviral têm sido avaliados em ensaios clínicos, embora a dimensão e capacidade de geração de evidência não tenha sido suficiente para fornecer resultados que permitam aferir a eficácia dos mesmos no tratamento de doentes com COVID-19.^{2,30}

2.3. Tratamento - Abordagem imunomoduladora

A utilização de fármacos imunomoduladores, nomeadamente através da inibição de vários mecanismos

efetores do sistema imunitário, tem como objetivo a redução da resposta inflamatória exacerbada que conduz a síndrome de dificuldade respiratória aguda e choque.^{2,13} Um dos fenómenos que tem sido identificado em doentes com COVID-19 tem sido a chamada “tempestade de citocinas” ou *cytokine storm* pelo que uma das abordagens utilizada tem sido a imunomodulação dos mecanismos que interferem na produção ou efeito das citocinas.^{13,50-52}

Corticosteróides

O racional para utilização dos corticosteróides em doentes com COVID-19 é a diminuição da resposta inflamatória pulmonar que provoca o SDRA e que pode eventualmente levar a disfunção múltipla de órgãos e choque.²

A utilização de corticosteróides na SDRA e em situações de choque é controversa desde há muito tempo^{53,54} e mesmo nas normas orientadoras internacionais parece não existir consenso, existindo normas que apoiam a utilização de corticosteróides⁵⁵ e outras que não recomendam a sua utilização.⁵⁶

A *Surviving Sepsis Campaign* (SSC) é uma iniciativa conjunta da Society of Critical Care Medicine e da European Society of Intensive Care Medicine com o objetivo de reduzir a mortalidade e morbidade de sépsis e choque séptico, liderada por um painel multidisciplinar de especialistas que entre outras atividades publica normas orientadoras regularmente.⁵⁷ A SSC publicou em Junho uma norma orientadora sobre a gestão de doentes com COVID-19 em contexto de cuidados intensivos⁵⁸ que relativamente aos corticosteróides emitiu as seguintes orientações: recomenda a administração de corticosteróides em dose baixa em doentes com COVID-19 em choque refractário a outras terapêuticas; recomenda a não-utilização de corticosteróides a doentes com dificuldades respiratórias mas sem SDRA; em doentes com ARDS a SCC recomenda a utilização de corticosteróides embora alguns membros do painel tenham preferido não emitir recomendação até à demonstração mais clara de uma evidência de benefício. A norma da SCC realça também que a prática comum na administração de corticosteróides envolve a administração endovenosa de 200 mg de hidrocortisona.⁵⁸

A 16 de junho a equipa do ensaio *Recovery* emitiu um comunicado após a análise interina de resultados que demonstrou um efeito benéfico na administração de doses baixas de dexametasona em doentes com manifestações graves da doença.⁵⁹

A administração de 6 mg/dia reduziu a mortali-

dade a 28 dias em 1/3 (29,0% vs 40,7%, RR 0,65 [95% CI 0,51 - 0,82]; $p < 0,001$) no grupo de doentes que requer ventilação mecânica, e em 1/5 (21,5% vs 25,0%, RR 0,80 [95% CI 0,70 - 0,92]; $p = 0,002$) nos doentes que requerem apenas suplementação com oxigénio (sem ventilação mecânica invasiva), não tendo demonstrado benefício em doentes que não requerem suplementação com oxigénio (17,0% vs 13,2%, RR 1,22 [95% CI 0,93 - 1,61]; $p = 0,14$).⁶⁰ O benefício foi mais visível nos doentes que foram tratados mais do que 7 dias após o início do tratamento, quando a lesão inflamatória pulmonar era mais provável de ocorrer.⁶⁰

Os corticosteroides têm sido frequentemente utilizados em doenças semelhantes à COVID-19 incluindo a SARS, MERS, gripe grave e pneumonia adquirida na comunidade, a evidência de benefício associada tem sido fraca devido à falta de ensaios randomizados suficientemente fortes.⁶¹⁻⁶⁴

Adicionalmente, estão envolvidas várias variáveis nestas doenças e protocolos de tratamento que complicam a geração de evidência clara, nomeadamente as doses, doença específica e gravidade da doença. A utilização ideal de corticosteroides parece estar associada à administração da dose certa, na altura certa, ao doente certo.⁶⁰ A administração de doses elevadas poderá ser mais prejudicial que benéfica quando a administração ocorre numa altura em que o controlo da replicação viral é crucial e a inflamação não está exacerbada. Uma eliminação mais lenta de ARN viral tem sido observada em doentes com SARS, MERS e gripe quando tratados com corticosteroides, embora o significado clínico seja incerto.^{62,65,66}

Ao contrário da SARS em que o pico de replicação viral ocorre na segunda semana da doença, na COVID-19 para acontecer no início da doença e diminuir daí em diante. O maior benefício na mortalidade evidenciado pela dexametasona em doentes que requerem ventilação mecânica e naqueles que foram recrutados na primeira semana de manifestação da doença, sugerem que esta fase da doença é dominada pela exacerbação da reação do sistema imunitário, tendo a replicação viral um papel secundário.⁶⁰

Antagonistas do recetor da interleucina-6 (IL-6)

Antagonistas do recetor da interleucina-6 (IL-6), como o tocilizumab e o sarilumab, estão aprovados para o tratamento da artrite reumatoide (e outras doenças autoimunes) e o tocilizumab está ainda aprovado para tratamento da “tempestade de citocinas” grave associada à terapêutica com os linfócitos CAR-T.^{67,68}

Tendo em consideração o papel do processo inflama-

tório pulmonar e da libertação sistémica de citocinas na fisiopatologia da COVID-19^{50-52,69} a inibição dos processos inflamatórios associados aos efeitos da IL-6 poderá ser uma estratégia farmacológica interessante no tratamento de doentes com disfunção respiratória associada a SDRA e eventual progressão para disfunção múltipla de órgãos.

O tocilizumab tem sido utilizado numa série de vários casos de COVID-19 grave com relatos preliminares de sucesso. Num grupo de 21 doentes com COVID-19 administrados com tocilizumab foi verificada uma melhoria clínica em 91% dos doentes, avaliada por melhorias na função respiratória, rapidez de diminuição de gravidade da doença e alta hospitalar.⁷⁰

Interferões

Os interferões alfa e beta são utilizados há anos para o tratamento da esclerose múltipla e têm sido vistos como possível abordagem terapêutica para a COVID-19 devido às suas características imunomoduladoras mas também devido a efeitos antivirais já descritos para estes fármacos.^{2,30}

Os interferões ganharam interesse no tratamento de infeções por coronavírus durante a avaliação de opções terapêuticas para tratamento da SARS e MERS, com vários ensaios não clínicos a demonstrar o seu potencial na inibição da replicação viral do MERS-CoV⁷¹⁻⁷³ e do SARS-CoV,⁷⁴⁻⁷⁶ incluindo em combinação com o lopinavir/ritonavir.^{18,73}

Ainda não existem resultados clínicos de ensaios suficientemente fortes e randomizados, que permitam concluir sobre um possível benefício da administração de interferões em doentes com COVID-19, apesar de fazerem parte de ensaios clínicos a decorrer, incluindo os promovidos pela OMS e INSERM (Solidarity e Discovery).

3. Vacinas

A descoberta da vacina para a COVID-19 tem sido uma das estratégias mais faladas desde o início da pandemia e oferece claramente armas cruciais no contexto de atenuação do impacto na Saúde Pública.

A capacidade de um vírus de causar uma pandemia diminui à medida que as populações atingem a chamada imunidade de grupo, em que a dificuldade de transmissão e infecciosidade do vírus é consideravelmente reduzida. Esta imunidade pode ser atingida através de repetidas vagas de infeção ou através de imunização em massa com uma vacina.⁷ Tendo em consideração os impactos económicos e de Saúde Pública que vagas sucessivas teriam, a opção de uma

vacina eficaz e segura é cada vez mais uma necessidade.⁷ À data de 6 de julho de 2020, a OMS relata a existência de 19 vacinas em desenvolvimento na fase de ensaios clínicos e 130 vacinas na fase não-clínica.⁷⁷

As vacinas antivirais podem ser classificadas em 8 tipos de vacinas em 4 categorias: vacinas virais (vírus inativados ou enfraquecidos), vacinas com vetores virais (com ou sem capacidade replicativa), vacinas de ácidos nucleicos (ARN ou ADN) e vacinas de proteínas (subunidade proteica ou partículas virais).⁷⁸

Estão neste momento em ensaios clínicos: vacinas de vetores virais não-replicativos, vacinas de vírus inativado, vacinas de ARN, vacinas de ADN e vacinas de subunidades proteicas.⁷⁷

As vacinas de vetores recombinantes e as vacinas de ácidos nucleicos são consideradas as mais apropriadas a um desenvolvimento rápido devido à maior facilidade de adaptação a plataformas de produção pré-existentes.^{7,78}

A proteína trimérica *spike* tem sido principal alvo na indução de formação de anticorpos através de vacina, com o intuito de bloquear a ligação do vírus ao receptor da enzima de conversão da angiotensina-2 (ECA2).^{7,78,79}

As vacinas que estão neste momento em fase mais avançada de desenvolvimento, nomeadamente em ensaios clínicos de fase 3, são a vacina da Universidade de Oxford/AstraZeneca (vacina de vetor viral não recombinante, à base de adenovírus para expressão da proteína *spike* - ChAdOx1 nCoV-19) e a vacina da Sinovac (vacina de vírus total inativado + alum).⁷⁷

A administração única da vacina ChAdOx1 nCoV-19 demonstrou ter a capacidade de induzir uma resposta humoral e celular em macacos *rhesus*, tendo sido verificada uma redução significativa da carga viral no fluido de lavagem broncoalveolar e trato respiratório de macacos *rhesus* infetados com SARS-CoV-2, quando comparados com animais controlo e nenhum quadro de pneumonia foi detetado nos animais vacinados.⁸⁰ Adicionalmente, nenhuma evidência de reação autoimune foi detetada nos animais vacinados.⁸⁰

A vacina de vírus inteiro inativado da empresa chinesa Sinovac foi avaliada em ensaio clínico de fase 2 e a empresa anunciou em comunicado que a administração de duas doses da vacina induziu a produção de anticorpos neutralizantes em 90% dos voluntários testados após administração das duas doses (administrações separadas por 2 semanas). De acordo com a empresa, a administração da vacina não foi associada a nenhum efeito adverso grave.⁸¹

Outra vacina que está em desenvolvimento clínico

avançada e que se prevê o início de ensaio de fase 3 em julho⁸² é a vacina da Moderna em colaboração com o NIAID (mRNA-1273), uma vacina de ARNm encapsulado em nanopartículas lipídicas que codifica para a produção da proteína *spike*.⁷⁷

Os resultados do ensaio clínico de fase 1 mostram que a administração de doses de 25 µg e 100 µg permitiu a produção de anticorpos neutralizantes nos oito doentes testados, a um nível igual ou superior ao existente em soro de doentes convalescentes, não tendo sido verificados problemas de segurança.^{83,84}

No contexto do desenvolvimento de uma vacina, tal como de qualquer outro medicamento, há 3 pilares que devem ser garantidos aquando da sua aprovação: a eficácia, a segurança e a qualidade. Embora obviamente um dos fatores cruciais no desenvolvimento da vacina para o SARS-CoV-2 seja a avaliação da eficácia de imunização, a caracterização da segurança é crucial para o estabelecimento de uma relação positiva de benefício-risco, principalmente considerando que a vacina será administrada a pessoas sem COVID-19 e que um potencial risco pode ser a exacerbação da doença através de mecanismos humorais e celulares.⁷

4. Conclusão e perspetivas futuras

Nos últimos meses temos assistido a uma avalanche científica como nunca antes se viu, com a publicação quase diária de informação nova relativamente à estrutura e mecanismos fisiopatológicos do SARS-CoV-2, assim como de dados novos (não-clínicos e clínicos) sobre possíveis abordagens terapêuticas para doentes com COVID-19. Enquanto que o aumento do conhecimento sobre o vírus e a doença que causa é crucial para o combate à pandemia e para futuros surtos epidémicos/pandémicos, traz também uma maior dificuldade na análise da evidência do benefício das várias abordagens, consequência dos milhares de artigos publicados, muitas vezes sem força de evidência suficiente para levar a orientações clínicas claras e sem vieses. Há agora uma clara necessidade de gerar evidência clínica consistente, o que poderá ser atingido à medida que os resultados interinos e finais dos ensaios clínicos multicêntricos de maior dimensão são publicados. Paralelamente ao desenvolvimento de terapêuticas eficazes, o maior conhecimento sobre a fisiopatologia da COVID-19 deve ser utilizado para uma melhor adequação das terapêuticas de acordo com fatores indubitavelmente cruciais no tratamento da COVID-19: quando e quem tratar com qual fármaco. Entretanto continua a corrida para a obtenção (e aprovação) de uma vacina

eficaz e segura, que se espera poder bater todos os recordes de rapidez, tanto de desenvolvimento como de aprovação regulamentar.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

Suporte Financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

Ethical Disclosures

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Support: This work has not received any contribution grant or scholarship.

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

Referências

- Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382:727–33. doi:10.1056/NEJMoa2001017
- Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA.* 2020;323:1824–36. doi:10.1001/jama.2020.6019
- WHO Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020. [accessed Jun 2020] Available from: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020>
- COVID-19 situation update worldwide, as of 2 July 2020. [accessed Jun 2020] Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/geographical-distribution-2019-ncov-cases>
- Sah R, Rodriguez-Morales AJ, Jha R, Chu DKW, Gu H, Peiris M, et al. Complete Genome Sequence of a 2019 Novel Coronavirus (SARS-CoV-2) Strain Isolated in Nepal. *Microbiol Resour Announc.* 2020;9:11. doi:10.1128/mra.00169-20
- Abd El-Aziz TM, Stockand JD. Recent progress and challenges in drug development against COVID-19 coronavirus (SARS-CoV-2) - an update on the status. *Infect Genet Evol.* 2020 (in press). doi:10.1016/j.meegid.2020.104327.
- Graham BS. Rapid COVID-19 vaccine development. *Science.* 2020;368:945–6. doi:10.1126/science.abb8923
- Thompson BT, Chambers RC, Liu KD. Acute respiratory distress syndrome. *New Engl J Med.* 2017; 377: 562–72. doi:10.1056/NEJMra1608077
- Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, 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 (in press). doi:10.1001/jamainternmed.2020.0994
- Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M, Kim R, Jerome KR, Nalla AK, et al. Covid-19 in Critically Ill Patients in the Seattle Region — Case Series. *N Engl J Med.* 2020;382:2012–22. doi:10.1056/NEJMoa2004500
- Brunsdon P, Saluja B, Sahajwalla C. Clinical pharmacology considerations for developing small molecule treatments for COVID-19. *J Clin Pharmacol.* 2020 (in press). doi:10.1002/jcph.1697
- Cully M. Immune status could determine efficacy of COVID-19 therapies. *Nat Rev Drug Discov.* 2020 (in press). doi:10.1038/d41573-020-00110-3
- Vardhana SA, Wolchok JD. The many faces of the anti-COVID immune response. *J Exp Med.* 2020 (in press). doi:10.1084/JEM.20200678
- COVID-19 Studies from the World Health Organization Database - ClinicalTrials.gov [accessed Jun 2020] Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/who_table
- Solidarity clinical trial for COVID-19 treatments. [accessed Jun 2020] Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments>
- Trial of Treatments for COVID-19 in Hospitalized Adults - Full Text View - ClinicalTrials.gov. [accessed Jun 2020] Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04315948>
- No clinical benefit from use of lopinavir-ritonavir in hospitalised COVID-19 patients studied in RECOVERY — RECOVERY Trial. [accessed Jun 2020] Available from: <https://www.recoverytrial.net/news/no-clinical-benefit-from-use-of-lopinavir-ritonavir-in-hospitalised-covid-19-patients-studied-in-recovery>
- 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.* 2020;11:1–14. doi:10.1038/s41467-019-13940-6
- 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;30: 269–71. doi:10.1038/s41422-020-0282-0
- NIH Clinical Trial Shows Remdesivir Accelerates Recovery from Advanced COVID-19 | NIH: National Institute of Allergy and Infectious Diseases. [accessed Jun 2020] Available from: <https://www.niaid.nih.gov/news-events/nih-clinical-trial-shows-remdesivir-accelerates-recovery-advanced-covid-19>
- Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Preliminary Report. *N Engl J Med.* 2020 (in press).doi:10.1056/nejmoa2007764

22. EMA provides recommendations on compassionate use of remdesivir for COVID-19 | European Medicines Agency. [accessed Jun 2020] Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-provides-recommendations-compassionate-use-remdesivir-covid-19>
23. Parlamento Europeu, Conselho da União Europeia Regulamento (ce) n o 726/2004 Título V, n.o 2 do artigo 83. Bruxelas: EU; 2004.
24. EMA starts rolling review of remdesivir for COVID-19 | European Medicines Agency. [accessed Jun 2020] Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-starts-rolling-review-remdesivir-covid-19>
25. First COVID-19 treatment recommended for EU authorisation | European Medicines Agency. [accessed Jun 2020] Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/news/first-covid-19-treatment-recommended-eu-authorisation>
26. 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;3:722-7. doi: 10.1016/s1473-3099(03)00806-5
27. 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.* 2020 (in press). doi: 10.5582/BST.2020.01047
28. Gautret P, Lagier J-C, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents.* 2020 (in press). doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949
29. CHEN J, LIU D, LIU L, LIU P, XU Q, XIA L, et al. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19). *J Zhejiang Univ.* 2020;49:1-10. doi:10.3785/j.issn.1008-9292.2020.03.03
30. Nittari G, Pallotta G, Amenta F, Tayebati SK. Current pharmacological treatments for SARS-COV-2: A narrative review. *Eur J Pharmacol.* 2020;882:173328. doi:10.1016/j.ejphar.2020.173328
31. Mehra MR, Desai SS, Ruschitzka F, Patel AN. Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *Lancet.* 2020 (in press). doi: 10.1016/S0140-6736(20)31180-6
32. Mehra MR, Ruschitzka F, Patel AN. Retraction—Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *Lancet.* 2020;395:1820. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31324-6.
33. Croxtall JD, Perry CM. Lopinavir/Ritonavir: A review of its use in the management of HIV-1 infection. *Drugs.* 2010;70: 1885-915. doi:10.2165/11204950-000000000-00000
34. Yao TT, Qian JD, Zhu WY, Wang Y, Wang GQ. A systematic review of lopinavir therapy for SARS coronavirus and MERS coronavirus—A possible reference for coronavirus disease-19 treatment option. *J Med Virol.* 2020;92: 556-63. doi:10.1002/jmv.25729
35. De Wilde AH, Jochmans D, Posthuma CC, Zevenhoven-Dobbe JC, Van Nieuwkoop S, Bestebroer TM, et al. Screening of an FDA-approved compound library identifies four small-molecule inhibitors of Middle East respiratory syndrome coronavirus replication in cell culture. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58:4875-84. doi: 10.1128/AAC.03011-14
36. Choy KT, Wong AYL, Kaewpreedee P, Sia SF, Chen D, Hui KPY, et al. Remdesivir, lopinavir, emetine, and homoharringtonine inhibit SARS-CoV-2 replication in vitro. *Antiviral Res.* 2020 (in press). doi:178. 10.1016/j.antiviral.2020.104786
37. 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.* 2020 (in press). doi: 10.1038/s41467-019-13940-6
38. Calligari P, Bobone S, Ricci G, Bocedi A. Molecular investigation of SARS-COV-2 proteins and their interactions with antiviral drugs. *Viruses.* 2020 (in press). doi: 10.3390/v12040445
39. Hung IFN, Lung KC, Tso EYK, Liu R, Chung TWH, Chu MY, et al. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir-ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet.* 2020;395:1695-704. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31042-4
40. Li Y, Xie Z, Lin W, Cai W, Wen C, Guan Y, et al. An exploratory randomized controlled study on the efficacy and safety of lopinavir/ritonavir or arbidol treating adult patients hospitalized with mild/moderate COVID-19 (ELACOI) [Internet]. medRxiv. Cold Spring Harbor Laboratory Press; 2020 Apr. 10.1101/2020.03.19.20038984
41. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382:1787-99. doi: 10.1056/NEJMoa2001282
42. Slomski A. No Benefit for Lopinavir-Ritonavir in Severe COVID-19. *JAMA.* 2020; 323: 1999. doi:10.1001/jama.2020.6793
43. WHO discontinues hydroxychloroquine and lopinavir/ritonavir treatment arms for COVID-19. [accessed Jun 2020] Available from: <https://www.who.int/news-room/detail/04-07-2020-who-discontinues-hydroxychloroquine-and-lopinavir-ritonavir-treatment-arms-for-covid-19>
44. Malani AN, Sherbeck JP, Malani PN. Convalescent Plasma and COVID-19. *JAMA.* 2020 (in press). doi: 10.1001/jama.2020.10699
45. Arabi Y, Balkhy H, Hajeer AH, Bouchama A, Hayden FG, Al-Omari A, et al. Feasibility, safety, clinical, and laboratory effects of convalescent plasma therapy for patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: a study protocol. *Springerplus.* 2015;4:1-8. doi: 10.1186/s40064-015-1490-9
46. Soo YOY, Cheng Y, Wong R, Hui DS, Lee CK, Tsang KS, et al. Retrospective comparison of convalescent plasma with

- continuing high-dose methylprednisolone treatment in SARS patients. *Clin Microbiol Infect.* 2004;10:676–8. doi:10.1111/j.1469-0691.2004.00956.x
47. Mair-Jenkins J, Saavedra-Campos M, Baillie JK, Cleary P, Khaw FM, Lim WS, et al. The Effectiveness of Convalescent Plasma and Hyperimmune Immunoglobulin for the Treatment of Severe Acute Respiratory Infections of Viral Etiology: A Systematic Review and Exploratory Meta-analysis. *J Infect Dis.* 2015;211:80–90. doi: 10.1093/infdis/jiu396.
48. Duan K, Liu B, Li C, Zhang H, Yu T, Qu J, et al. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020;117:9490–6. doi: 10.1073/pnas.2004168117
49. Shen C, Wang Z, Zhao F, Yang Y, Li J, Yuan J, et al. Treatment of 5 Critically Ill Patients with COVID-19 with Convalescent Plasma. *JAMA.* 2020;323:1582–9. doi:10.1001/jama.2020.4783
50. Soy M, Keser G, Atagündüz P, Tabak F, Atagündüz I, Kayhan S. Cytokine storm in COVID-19: pathogenesis and overview of anti-inflammatory agents used in treatment. *Clin Rheumat.* 2020 (in press). doi: 10.1007/s10067-020-05190-5
51. Sun X, Wang T, Cai D, Hu Z, Chen J, Liao H, et al. Cytokine storm intervention in the early stages of COVID-19 pneumonia. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2020;53:38–42. doi: 10.1016/j.cytogfr.2020.04.002.
52. Birra D, Benucci M, Landolfi L, Merchionda A, Loi G, Amato P, et al. COVID 19: a clue from innate immunity. *Immunol Res.* 2020 (in press). doi:10.1007/s12026-020-09137-5
53. Chan ED, Chan MM, Chan MM, Marik PE. Use of glucocorticoids in the critical care setting: Science and clinical evidence. *Pharmacol Ther.* 2020;206:107428. doi: 10.1016/j.pharmthera.2019.107428
54. Mokra D, Mikolka P, Kosutova P, Mokry J. Corticosteroids in acute lung injury: The dilemma continues. *Int J Mol Sci.* 2019;20:4765. doi: 10.3390/ijms20194765.
55. Griffiths MJD, McAuley DF, Perkins GD, Barrett N, Blackwood B, Boyle A, et al. Guidelines on the management of acute respiratory distress syndrome. *BMJ Open Respir Res.* 2019;6:420. doi:10.1136/bmjresp-2019-000420
56. Papazian L, Aubron C, Brochard L, Chiche JD, Combes A, Dreyfuss D, et al. Formal guidelines: management of acute respiratory distress syndrome. *Ann Intensive Care.* 2019;9:69. doi: 10.1186/s13613-019-0540-9.
57. SCCM | Surviving Sepsis Campaign (SSC). [accessed Jun 2020] Available from: <https://www.sccm.org/SurvivingSepsis-Campaign/Home>
58. Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E, et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med.* 2020;46:854–87. doi:10.1007/s00134-020-06022-5
59. Low-cost dexamethasone reduces death by up to one third in hospitalised patients with severe respiratory complications of COVID-19 — RECOVERY Trial [Internet]. [accessed Jun 2020] Available from: <https://www.recoverytrial.net/news/low-cost-dexamethasone-reduces-death-by-up-to-one-third-in-hospitalised-patients-with-severe-respiratory-complications-of-covid-19>
60. Horby P, Lim WS, Emberson J, Mafham M, Bell J, Linsell L, et al. Effect of Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19: Preliminary Report. *medRxiv.* 2020;2020.06.22.20137273. doi:10.1101/2020.06.22.20137273
61. Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: Systematic review of treatment effects [Internet]. Vol. 3, *PLoS Medicine*. *PLoS Med.* 2006: 1525–31. doi: 10.1371/journal.pmed.0030343
62. 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. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;197:757–67. doi:10.1164/rccm.201706-1172OC
63. Lansbury LE, Rodrigo C, Leonardi-Bee J, Nguyen-Van-Tam J, Lim WS. Corticosteroids as adjunctive therapy in the treatment of influenza: An updated cochrane systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med.* 2020;48:E98–106. doi: 10.1097/CCM.0000000000004093
64. Siemieniuk RAC, Meade MO, Alonso-Coello P, Briel M, Evaniw N, Prasad M, et al. Corticosteroid therapy for patients hospitalized with community-acquired pneumonia: A systematic review and metaanalysis. *Ann Intern Med.* 2015;163:519–28. doi: 10.7326/M15-0715.
65. Lee N, Allen Chan KC, Hui DS, Ng EKO, Wu A, Chiu RWK, et al. Effects of early corticosteroid treatment on plasma SARS-associated Coronavirus RNA concentrations in adult patients. *J Clin Virol.* 2004;31:304–9. doi: 10.1016/j.jcv.2004.07.006
66. Lee N, Chan PKS, Hui DSC, Rainer TH, Wong E, Choi K, et al. Viral Loads and Duration of Viral Shedding in Adult Patients Hospitalized with Influenza. *J Infect Dis.* 2009;200:492–500. doi: 10.1086/600383
67. RoActemra | European Medicines Agency. [accessed Jun 2020] Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/roactemra>
68. Kevzara | European Medicines Agency. [accessed Jun 2020] Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kevzara>
69. 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. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102452.
70. 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;117:10970–5. doi: 10.1073/pnas.2005615117
71. Momattin H, Al-Ali AY, Al-Tawfiq JA. A Systematic Review of therapeutic agents for the treatment of the Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV). *Travel Med Infect Dis.* 2019;30:9–18. doi:10.1016/j.tmaid.2019.06.012

72. Channappanavar R, Lu L, Xia S, Du L, Meyerholz DK, Perlman S, et al. Protective Effect of Intranasal Regimens Containing Peptidic Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Fusion Inhibitor Against MERS-CoV Infection. *J Infect Dis*. 2015;212:1894–903. doi:10.1093/infdis/jiv325
73. Chan JF, Chan KH, Kao RY, To KK, Zheng BJ, Li CP, et al. Broad-spectrum antivirals for the emerging Middle East respiratory syndrome coronavirus. *J Infect*. 2013;67:606–16. doi: 10.1016/j.jinf.2013.09.029
74. Scagnolari C, Vicenzi E, Bellomi F, Stillitano M, Pinna D, Poli G, et al. Increased Sensitivity of SARS-Coronavirus to a Combination of Human Type I and Type II Interferons. *Antivir Ther*. 2005;9:1003–11.
75. Hensley LE, Fritz EA, Jahrling PB, Karp CL, Huggins JW, Geisbert TW. Interferon- β 1a and SARS Coronavirus Replication. *Emerg Infect Dis*. 2004;10:317–9. doi: 10.3201/eid1002.030482
76. Hart BJ, Dyal J, Postnikova E, Zhou H, Kindrachuk J, Johnson RF, et al. Interferon- β 1 and mycophenolic acid are potent inhibitors of middle east respiratory syndrome coronavirus in cell-based assays. *J Gen Virol*. 2014;95:571–7. doi: 10.1099/vir.0.061911-0
77. Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines. [accessed Jun 2020] Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>
78. Callaway E. The race for coronavirus vaccines: a graphical guide. *Nature*. 2020;580:576–7. 10.1038/d41586-020-01221-y
79. Shih HI, Wu CJ, Tu YF, Chi CY. Fighting COVID-19: A quick review of diagnoses, therapies, and vaccines. *Biomed J*. 2020 (in press). doi:10.1016/j.bj.2020.05.021
80. Doremalen N van, Lambe T, Spencer A, Belij-Rammerstorfer S, Purushotham JN, Port JR, et al. ChAdOx1 nCoV-19 vaccination prevents SARS-CoV-2 pneumonia in rhesus macaques. *bioRxiv*. 2020;2020.05.13.093195. 10.1101/2020.05.13.093195
81. Sinovac reveals positive preliminary data for COVID-19 vaccine. 2020. [accessed Jun 2020] Available from: http://www.pmlive.com/pharma_news/sinovac_reveals_positive_preliminary_data_for_covid-19_vaccine_1342274
82. Abbasi J, Fauci A. On COVID-19 Vaccines, Schools, and Larry Kramer. *JAMA*. 2020 (in press). doi: 10.1001/jama.2020.9222
83. Moderna Announces Positive Interim Phase I Data for its mRNA Vaccine (mRNA-1273) Against Novel Coronavirus | Moderna, Inc. [accessed Jun 2020] Available from: <https://investors.modernatx.com/news-releases/news-release-details/moderna-announces-positive-interim-phase-i-data-its-mrna-vaccine>
84. Robbiani DF, Gaebler C, Muecksch F, Lorenzi JCC, Wang Z, Cho A, et al. Convergent Antibody Responses to SARS-CoV-2 Infection in Convalescent Individuals. *bioRxiv*. 2020;2020.05.13.092619. 10.1101/2020.05.13.092619