

Enferm Bras 2020;19(4Supl):S42-S49
<https://doi.org/10.33233/eb.v19i4.4349>

REVISÃO

Abordagem farmacológica racional para estudos clínicos para o tratamento da infecção por SARS-COV-2

Antônia Dailane dos Santos Rabêlo*, Gizelle Gomes de Souza*, Rosilene Ribeiro de Sousa**, Charllyton Luis Sena da Costa, D.Sc.***

**Graduanda do Curso de Enfermagem, Centro Universitário Santo Agostinho, Teresina PI,*

***Especialista em Farmácia Clínica, Instituto Brasil de Pós-Graduação, Teresina PI, ***Docente dos Cursos de Enfermagem, Farmácia e Nutrição, Centro Universitário Santo Agostinho, Teresina PI*

Recebido em 18 de agosto de 2020; aceito em 21 de agosto de 2020.

Correspondência: Charllyton Luis Sena da Costa, Rua Miguel Arcoverde, 191/203, Bloco C, Bairro Noivos, 64048-330 Teresina PI

Antônia Dailane dos Santos Rabêlo: daylanerabelo199519@gmail.com

Gizelle Gomes de Souza: gizellegomes1901@gmail.com

Rosilene Ribeiro de Sousa: rosersena@gmail.com

Charllyton Luis Sena da Costa: charllyton@gmail.com

Resumo

Abordagem farmacológica racional para estudos clínicos para o tratamento da infecção por SARS-COV-2

A emergência mundial definida pela pandemia de COVID-19 causada pelo vírus SARS-COV-2 gerou graves impactos nas diferentes populações do planeta e desencadeou a geração de informações científicas sobre um único tema numa escala sem precedentes até então. Uma das consequências do esforço científico global reside no grande número de substâncias que já foram avaliadas, por diferentes métodos, a busca de um tratamento eficaz para a infecção da doença consequente, permanecendo sem sucesso absoluto até o momento. Assimilando os aprendizados da adoção, bem-sucedida, de terapêuticas combinando múltiplos fármacos utilizados na infecção pelo HIV, as evidências obtidas da grande quantidade de informação publicada relativas a ação de muitas substâncias com diferentes mecanismos, permite agora a proposição, neste trabalho, de testes clínicos para a avaliação de esquemas compostos por no mínimo três fármacos em combinação. Os esquemas racionais de combinação podem alvejar diferentes componentes moleculares do vírus afetando diferentes pontos do ciclo de replicação do SARS-COV-2, como a fusão do vírus à célula hospedeira, replicação e montagem da partícula viral gerando efeito sinérgico potencialmente mais eficaz do que as tentativas utilizando uma única substância por vez vista até então.

Palavras-chave: antiviral, pandemia, terapia de combinação.

Abstract

The global emergency generated by the COVID-19 pandemic caused by the SARS-COV-2 virus has created serious impacts on the different populations of the planet and has triggered the generation of scientific information on an unprecedented scale until then for a single topic. One of the consequences of the global scientific effort lies in the large number of substances already tested, by different methods, the search for an effective treatment for the infection and the consequent disease, remaining without absolute success so far. Assimilating the lessons, learned from the successful adoption of therapies combining multiple drugs used in HIV infection, the evidence obtained from the large amount of published information regarding the action of many substances with different mechanisms, now allows the proposition, in this work, of tests clinical trials for the evaluation of regimens composed of at least three drugs in combination. Rational combination schemes can target different molecular components of the virus affecting different points in the SARS-COV-2 replication cycle, such as virus fusion to the host cell, replication and

viral particle assembly generating a potentially more effective synergistic effect than attempts using a single substance.

Keywords: antiviral, pandemic, combination therapy

Resumen

Enfoque farmacológico racional de los estudios clínicos para el tratamiento de la infección por SARS-COV-2

La emergencia global generada por la pandemia COVID-19 provocada por el virus SARS-COV-2 ha creado graves impactos en las diferentes poblaciones del planeta y ha desencadenado la generación de información científica a una escala sin precedentes hasta entonces para un solo tema. Una de las consecuencias del esfuerzo científico global radica en la gran cantidad de sustancias ya testadas, por diferentes métodos, la búsqueda de un tratamiento eficaz para la infección y la consecuente enfermedad, quedando sin éxito hasta el momento. La asimilación de las lecciones aprendidas de la exitosa adopción de terapias que combinan múltiples fármacos utilizados en la infección por VIH, la evidencia obtenida de la gran cantidad de información publicada sobre la acción de muchas sustancias con diferentes mecanismos, permite ahora proponer, en este trabajo, pruebas. Ensayos clínicos para la evaluación de regímenes compuestos por al menos tres fármacos en combinación. Los esquemas de combinación racional pueden apuntar a diferentes componentes moleculares del virus que afectan diferentes puntos en el ciclo de replicación del SARS-COV-2, como la fusión del virus a la célula huésped, la replicación y el ensamblaje de partículas virales, generando un efecto sinérgico potencialmente más efectivo que los intentos de usar un solo sustancia.

Palabras-clave: antiviral, pandemia, terapia de combinación.

Introdução

O surgimento e ascensão do novo coronavírus (SARS-COV-2), culminando na sua disseminação em escala pandêmica, e gerando impensáveis prejuízos contabilizados em vidas humanas perdidas ou severamente afetadas pela doença consequente à infecção (COVID-19) gerou claramente um movimento global na comunidade científica na direção do entendimento na nova patologia bem como materializada na busca por formas eficazes de tratamento [1]. Tal movimento fortaleceu os esforços de enfrentamento da doença e gerou um quantitativo de informações gigantesco num curto intervalo de tempo compreendido entre o final de 2019 e julho de 2020. O número de citações a estudos referenciados no Pubmed até o final do mês de julho de 2020 é de 17,782 e até o final de 2019 eram apenas 10.

O enorme volume de estudos publicados reflete claramente o grande esforço e dedicação de pesquisadores ao redor do mundo para produção de conhecimento que seja capaz de contribuir com a redução dos impactos da pandemia sobre as diferentes populações do globo. Uma das vertentes principais a nortear os esforços dedicados a COVID-19 é direcionada aos estudos relacionados ao desenvolvimento de novas moléculas dotadas de eficácia absoluta, até então não obtida, e a avaliação de espécies moleculares já pertencentes ao arsenal terapêutico da humanidade em busca da já mencionada eficácia [2-4]. O uso de fármacos já existentes no contexto das estratégias de tratamento adotadas para os casos agravados seguiu a priori os caminhos da experiência clínica dos profissionais do front do cuidado aos pacientes de COVID-19 e sob a premissa da utilização off label dos recursos farmacológicos já disponíveis. Tal abordagem definiu as demandas para a realização de estudos clínicos necessários à construção de base sólida para a utilização ostensiva segura dos protocolos de tratamento e que possuam eficácia compensadora dos riscos inevitavelmente inerentes a qualquer tratamento farmacológico [5,6].

Muitas são as moléculas que já foram testadas em diferentes situações de avaliação e numerosos são os casos individuais promissores que fazem surgir esperanças na resolução do problema central. Menos comuns, no entanto, são as iniciativas de avaliação racional de esquemas de tratamento fundamentados na utilização de terapia com múltiplos fármacos atuando em diferentes sistemas moleculares do microrganismo alvo [7,8]. Nesta revisão, propõe-se a possibilidade da avaliação da eficácia e segurança de esquemas farmacológicos combinando diferentes agentes terapêuticos de forma sinérgica em analogia ao protocolo da terapia antirretroviral combinada usada na infecção pelo HIV [9,10] para o tratamento da infecção por SARS-COV-2.

Métodologia

Este trabalho foi realizado de acordo com os direcionamentos do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis* (PRISMA). As informações utilizadas foram obtidas por meio de busca de estudos relacionados a proposições farmacológicas relacionadas ao COVID-19 até julho de 2020. Não houve restrições quanto a período de publicação ou idioma, todavia, as buscas foram limitadas aos trabalhos enquadrados sob o filtro de Ensaio Clínico do Pubmed. Os termos de busca utilizados foram: SARS-COV-2 e COVID-19.

Para serem incluídos nos estudos os trabalhos encontrados tiveram que atender aos seguintes critérios: 1) Consistir de avaliação clínica de uma ou mais substâncias para o tratamento da infecção por SARS-COV-2. 2) Trabalhos não focados na avaliação de tratamentos paliativos, de suporte ou com produtos naturais. Um pesquisador extraiu os dados e outro pesquisador os revisou de artigos selecionados, para minimizar discrepâncias.

Resultados e discussão

O fluxograma PRISMA (Figura 1) apresenta registros do processo de revisão que resultou em 15 trabalhos após 54 retornados originalmente na pesquisa inicial.

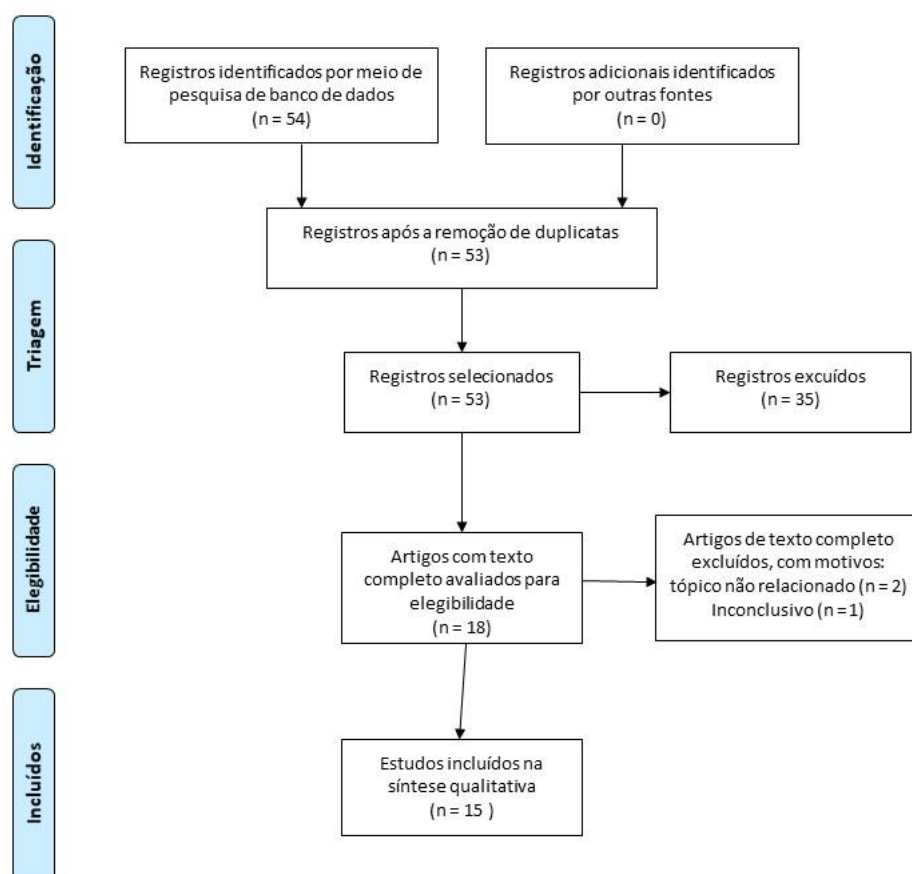


Figura 1 - Fluxograma PRISMA para a seleção sistemática dos trabalhos.

Abordagem terapêutica para a infecção por HIV

Muitas lições foram oferecidas, ao longo dos anos, pelo curso do esforço para o desenvolvimento de fármacos específicos capazes de contribuir com a redução da carga viral do HIV nos pacientes portadores. Dentre os legados deste processo é preciso ressaltar o impacto gerado pela introdução dos inibidores de protease do HIV que tiveram sobre o sucesso do tratamento [11-13], mas também por ressaltar a evidente superioridade de esquemas

terapêuticos fundamentados em múltiplos fármacos em comparação a estratégias centradas na utilização de um único fármaco ou categoria farmacológica. Outro legado fundamental é representado pela abordagem medicamentosa direcionada a diferentes alvos moleculares no HIV [14-16], permitindo assim efeito sinérgico e reduzindo o alcance dos ajustes adaptativos do metabolismo viral aos ataques produzidos por um único fármaco num único alvo.

Na Tabela I, a seguir, estão alocados os fármacos componentes dos principais esquemas terapêuticos utilizados na terapia antirretroviral combinada para o HIV na prática clínica atual.

Tabela I - Resumo dos regimes terapêuticos referenciais, sumarizados pela OMS, aplicáveis ao tratamento de pacientes com infecção pelo HIV.

Populações	Regime preferencial	Regime alternativo (s)	Situações especiais
Homens adolescentes e adultos	TDF + 3TC + DTG	TDF + 3TC + EFV ^a	AZT + 3TC + EFV ^a
	ou TDF + FTC + DTG	ou TDF + FTC + EFV ^b	TDF + 3TC + PI/r ou TDF + FTC + PI/r
Mulheres adolescentes e adultas	TDF + 3TC ^{ou}	TDF + 3TC + EFV ^b	AZT + 3TC + EFV ^a
	ou TDF + FTC + EFV ^a	ou TDF + FTC + EFV ^b	TDF + 3TC + RAL ou TDF + FTC + RAL
		TDF + 3TC + ATV/r ou TDF + FTC + ATV/r	
Crianças	ABC + 3TC + DIG	ABC + 3TC + LPV	ABC + 3TC + EFV ou ABC + 3TC + NVP
		ABC + 3TC + RAL	AZT + 3TC + EFV ou AZT + 3TC + NVP
			AZT + 3TC + LPV/r ou AZT + 3TC + RAL
Neonatos	AZT + 3TC + RAL	AZT + 3TC + NVP	AZT + 3TC + LPV/r

Abacavir (ABC), Emtricitabine (FTC), Lamivudina (3TC), Zidovudina (AZT), enofovir fumarate de disoproxil (TDF), Efavirenz (EFV), Nevirapina (NVP), Atazanavir/ritonavir (ATV/r), Lopinavir/ritonavir (LPV/r), Dolutegravir (DTG), Raltegravir (RAL). a = 600 mg; b = 400 mg

Os regimes terapêuticos apresentados na Tabela I estão organizados conforme presentes nos Guidelines [17] da OMS atualizados em dezembro de 2018, adaptados para este trabalho, trazendo os diferentes esquemas de fármacos em ordem de preferência para a iniciação do tratamento, bem como as relações de indicação de cada esquema por grupos populacionais considerando gênero, faixa etária e capacidade reprodutiva.

Numa análise rápida da informação sumarizada na Tabela I sobre as classes terapêuticas que contribuem para a composição dos diferentes esquemas terapêuticos anti-HIV, é possível observar representantes das seguintes classes: Inibidores Nucleosídicos da Transcriptase reversa, Inibidores Nucleotídicos da Transcriptase reversa, Inibidores não-Nucleosídicos da Transcriptase reversa, Inibidores de Proteases e Inibidores de integrase. São, desta forma, 5 diferentes classes de moléculas com atividades farmacológicas centradas na ação em 3 diferentes alvos moleculares críticos para o ciclo de infecção do HIV.

O incontestável sucesso da terapia antirretroviral na redução da carga viral, a níveis quase indetectáveis, nos pacientes infectados pelo HIV é, também evidentemente, uma consequência da utilização combinada de diferentes moléculas atuando em sinergia para a redução da replicação viral [18,19]. Evidências do valor superior da terapia de combinação podem ser vistas na composição dos 28 esquemas terapêuticos presentes na Tabela I. A enzima Transcriptase Reversa é nitidamente o alvo molecular preferencial para todos os esquemas terapêuticos listados, já que, os Inibidores de Transcriptase Reversa contribuem com 2 dos 3 fármacos em todos os esquemas triplos e são metade daqueles com 4 fármacos. Ainda assim

nenhuma das abordagens terapêuticas listadas na Tabela I deixa de utilizar fármacos direcionados a outros componentes moleculares do vírus na intenção, bem-sucedida, de ampliar sua eficácia antiviral.

O uso de fármacos da classe dos Inibidores de Protease do HIV e dos inibidores de integrase, bem como o uso de mais de 1 Inibidor de Transcriptase Reversa por esquema terapêutico reforçam o argumento de que a estratégia terapêutica centrada na ação em múltiplos alvos por meio da utilização de diferentes fármacos seja um caminho lógico para a proposição de estudos clínicos direcionados à avaliação de estratégias de tratamento para infecções de natureza viral causando doenças até então sem tratamento [20].

Candidatos a estudos clínicos para a definição de abordagem farmacológica combinada para o SARS-COV-2

A despeito das evidências de sucesso apresentadas pela estratégia de combinação de fármacos com múltiplos mecanismos de ação, direcionados a estruturas moleculares variadas para tratamento da infecção por HIV, apenas 1 dos 46 trabalhos enquadrados como clinical trial (2,17%) na última semana de julho de 2020 apresentava a possibilidade de utilização de mais de duas drogas como alternativa de tratamento para a infecção por SARS-COV-2 sendo uma delas o interferon beta-1b [21-25], enquanto a cloroquina ou a hidroxicloroquina foram alvo de avaliação em 8 dos 46 trabalhos da mesma categoria (17,39%).

O único estudo utilizando um esquema triplo de fármacos, contendo interferon beta-1b, Lopinavir-ritonavir e ribavirina, encontrou resultados estatisticamente significativos na redução dos sintomas e nos achados positivos de testes com swabs de nasofaringe. Outro ponto a destacar é a ausência de achados significativos quando se considera os eventos adversos do grupo em tratamento com o esquema triplo em comparação com o grupo controle, permitindo considerar que o aumento dos agentes terapêuticos não resultou em elevação automática dos riscos no estudo. Este resultado, apesar de solitário dentre os estudos clínicos, depõe a favor do argumento da superioridade de esquemas multidrogas, e da necessidade de mais testes clínicos para esquemas de combinação de drogas, para tratamento de infecções virais, uma vez que no referido estudo o grupo controle utilizava apenas o inibidor de protease Lopinavir-ritonavir [21] que é parte de protocolos de tratamento contra o HIV. Tal característica é ainda mais reforçada pela constatação da incapacidade de produção de resultados estatisticamente significativos nos estudos clínicos que utilizaram independentemente os fármacos Lopinavir-ritonavir [22], Remdesivir [22, 23], Ruxolitinib [24] e Oseltamivir [25], muito embora os achados em todos estes estudos indicassem melhoras nos quadros clínicos dos pacientes submetidos aos diferentes tratamentos com cada fármaco.

Como consequência do foco da comunidade científica mundial nas tentativas de entendimento e resolução da doença causada pelo SARS-COV-2, muitos fármacos foram testados contra o microrganismo e diferentes mecanismos de ação e alvos moleculares foram determinados [26-28]. Na tabela II, encontram-se alguns fármacos agrupados por estratégia de ação sobre o vírus e que podem ser utilizados na definição de esquemas múltiplos para testagem clínica visando a avaliação da eficácia e segurança e então suas possíveis utilizações em estratégias de tratamento visando a redução da carga viral e conseqüentemente dos caracteres típicos da COVID-19.

Tabela II - Fármacos candidatos para realização de estudos clínicos visando a construção de esquemas antivirais múltiplos para tratamento da infecção pelo SARS-COV-2 agrupados por estratégia de ação sobre ciclo de infecção viral.

Entrada na célula	Replicação	Montagem
Cloroquina ²⁹	Remdesivir ^{2, 29}	Lopinavir/ritonavir ^{2,29}
Mesilato de Camostato ^{2, 29}	Ribavirina ^{21, 31}	Dolutegravir ^{8, 34}
Mesilato de Nafamostato ^{29, 31}	Favipiravir ^{2, 29}	Saquinavir ^{8, 34}
Baricitinibe ^{2, 8, 30}		Nelfinavir ²
Umifenovir ^{29, 31, 32}		Efavirenz ^{8, 34}

A tabela II reúne fármacos que apresentam diferentes alvos moleculares específicos, mas podem ser sumarizados capazes de afetar três etapas críticas para o ciclo de replicação viral: entrada na célula hospedeira, replicação do material genético viral no hospedeiro e

montagem das partículas virais com o material recém-sintetizado. As atribuições de atividade das moléculas listadas na tabela vastamente documentadas [2,8,21,29-32,34], e representam uma estratégia predominantemente fundamentada em eliminação ou redução da carga viral, na qual os alvos moleculares dos fármacos listados pertencem primariamente ao vírus e não ao hospedeiro, bem como na possibilidade de dispor comercialmente dos fármacos apresentados.

Considerando-se os fármacos listados na tabela II que atuam interferindo com a entrada do vírus nas células, há três mecanismos moleculares diferentes a serem explorados em propostas de esquemas de tratamento antiviral combinado para o SARS-COV-2. Na coluna dos fármacos que atuam afetando a capacidade de replicação do RNA do vírus encontram-se fármacos que podem impactar a ação da RNA polimerase dependente de RNA (RdRp) e que podem compor um possível esquema terapêutico combinado um por vez ou com mais de um representante. A coluna, na tabela II, contendo fármacos capazes de afetar a etapa de montagem das partículas virais reúne os representantes com o menor corpo de evidências diretas de aplicação sobre o SARS-COV-2 até o momento, todavia, estudos preliminares apontaram a possibilidade de as moléculas listadas inibirem a principal protease do vírus, que é responsável pelo processamento pós síntese dos polipeptídios traduzidos a partir do RNA viral [2,8,29].

Uma estratégia racional, e potencialmente eficaz, de tratamento farmacológico com foco na redução do número de partículas virais nos indivíduos infectados poderia lançar mão de no mínimo um representante de cada grupo apresentado na tabela II para a proposição de testes clínicos de avaliação de eficácia e segurança de variadas combinações de fármacos que são capazes de atuar em diferentes sistemas bioquímicos ligados ao ciclo de vida viral, produzindo efeito sinérgico de forma a ampliar suas chances de sucesso no tratamento dos pacientes infectados. As definições de esquemas terapêuticos combinados a serem testados, não devem se restringir aos exemplos de fármacos apresentados na Tabela II, mas sim considerar a presença de moléculas capazes de afetar, simultaneamente, o funcionamento de múltiplos mecanismos moleculares críticos para a replicação viral até então conhecidos.

Conclusão

Como consequência do trabalho intenso de muitos pesquisadores ao redor do mundo, reuniram-se fortes evidências relacionadas a ação de muitos fármacos em diferentes alvos moleculares associados ao ciclo de infecção do SARS-COV-2. Desta forma, propôs-se a avaliação clínica de esquemas antivirais combinados contendo no mínimo três fármacos como uma alternativa racional a ser avaliada, em contraposição a esquemas monofármacos para o tratamento da infecção por SARS-COV-2 até então ainda sem tratamento realmente eficaz.

Referências

1. World Health Organization. COVID-19 Global Research Roadmap: 2019 Novel coronavirus. Geneva, Switzerland: WHO; 2020.
2. Li H, Zhou Y, Zhang M, Wang H, Zhao Q, Liu J. Updated approaches against SARS-CoV-2. *Antimicrob Agents Chemother* 2020;64(6):e00483-20. <https://doi.org/doi.org/10.1128/AAC.00483-20>
3. Hussain S, Xie YJ, Li D, Malik SI, Hou JC, Leung EL et al. Current strategies against COVID-19. *Chinese Medicine* 2020;15(70). <https://doi.org/10.1186/s13020-020-00353-7>
4. Li G, De Clercq E. Therapeutic options for the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). *Nat Rev Drug Discov* 2020;19(3):149-50. <https://doi.org/10.1038/d41573-020-00016-0>
5. 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. *New Engl J Med* 2020;382(19):1787-99. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001282>
6. Molina JM, Delaugerre C, Le Goff J, Mela-Lima B, Ponscarne D, Goldwirt L et al. No evidence of rapid antiviral clearance or clinical benefit with the combination of hydroxychloroquine and azithromycin in patients with severe COVID-19 infection. *Med Mal Infect* 2020;50(4):384. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2020.03.006>
7. Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Res* 2020;178:104787. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104787>
8. Lotfi M, Hamblin MR, Rezaei N. COVID-19: Transmission, prevention, and potential therapeutic opportunities. *Clin Chim Acta* 2020;508:254-66. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.05.044>

9. Maenza J, Flexner C. Combination antiretroviral therapy for HIV infection [published correction appears in Am Fam Physician 1998;58(5):1084. Am Fam Physician 1998;57(11):2789-98.
10. Eggleton JS, Nagalli S. Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) [Updated 2020 Jul 5]. Treasure Island FL: StatPearls; 2020.
11. Wensing AM, van Maarseveen NM, Nijhuis M. Fifteen years of HIV Protease Inhibitors: raising the barrier to resistance. *Antiviral Res* 2010;85(1):59-74. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2009.10.003>
12. Broder S. The development of antiretroviral therapy and its impact on the HIV-1/AIDS pandemic. *Antiviral Res* 2010;85(1):1-18. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2009.10.002>
13. Lv Z, Chu Y, Wang Y. HIV protease inhibitors: a review of molecular selectivity and toxicity. *HIV AIDS (Auckl)* 2015;7:95-104. <https://doi.org/10.2147/HIV.S79956>
14. Powderly WG. Integrase inhibitors in the treatment of HIV-1 infection. *J Antimicrob Chemother* 2010;65(12):2485-8. <https://doi.org/10.1093/jac/dkq350>
15. Penazzato M, Giaquinto C. Role of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors in treating HIV-infected children. *Drugs* 2011;71(16):2131-49. <https://doi.org/10.2165/11597680-000000000-00000>
16. Moran CA, Weitzmann MN, Ofofokun I. The protease inhibitors and HIV-associated bone loss. *Curr Opin HIV AIDS* 2016;11(3):333-42. <https://doi.org/10.1097/COH.0000000000000260>
17. World Health Organization. Updated recommendations on first-line and second-line antiretroviral regimens and post-exposure prophylaxis and recommendations on early infant diagnosis of HIV: supplement to the 2016 consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection - December 2018. Geneva: WHO; 2018.
18. Maeda K, Das D, Kobayakawa T, Tamamura H, Takeuchi H. Discovery and Development of anti-HIV therapeutic agents: progress towards improved HIV medication. *Curr Top Med Chem* 2019;19(18):1621-49. <https://doi.org/10.2174/1568026619666190712204603>
19. Chaudhuri S, Symons JA, Deval J. Innovation and trends in the development and approval of antiviral medicines: 1987-2017 and beyond. *Antiviral Res* 2018;155:76-88. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2018.05.005>
20. Himmel DM, Arnold E. Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors join forces with integrase inhibitors to combat HIV. *Pharmaceuticals (Basel)* 2020;13(6):122. <https://doi.org/10.3390/ph13060122>
21. Hung IF, Lung KC, Tso EY, Liu R, Chung TW, 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(10238):1695-1704. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31042-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31042-4)
22. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2020;395(10236):1569-78. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31022-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31022-9)
23. Antinori S, Cossu MV, Ridolfo AL, Rech R, Bonazzetti C, Pagani G et al. Compassionate remdesivir treatment of severe Covid-19 pneumonia in intensive care unit (ICU) and Non-ICU patients: Clinical outcome and differences in post-treatment hospitalisation status. *Pharmacol Res* 2020;158:104899. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104899>
24. Cao Y, Wei J, Zou L, Jiang T, Wang G, Chen L et al. Ruxolitinib in treatment of severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A multicenter, single-blind, randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2020;146(1):137-46.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.05.019>
25. Coenen S, van der Velden AW, Cianci D, Goossens H, Bongard E, Saville BR et al. (2020). Oseltamivir for coronavirus illness: post-hoc exploratory analysis of an open-label, pragmatic, randomised controlled trial in European primary care from 2016 to 2018. *BR J Gen Pract* 2020;70(696):e444–e9. <https://doi.org/10.3399/bjgp20X711941>
26. Lu CC, Chen MY, Lee WS, Chang YL. Potential therapeutic agents against COVID-19: What we know so far. *J Chin Med Assoc* 2020;83(6):534-6. <https://doi.org/10.1097/JCMA.0000000000000318>

27. Park SJ, Yu KM, Kim YI, Kim SM, Kim EH, Kim SG et al. Antiviral efficacies of FDA-approved drugs against SARS-CoV-2 Infection in Ferrets. *mBio*, 2020;11(3):e01114-20. <https://doi.org/10.1128/mBio.01114-20>
28. Yamaya M, Nishimura H, Deng X, Kikuchi A, Nagatomi R. Protease inhibitors: candidate drugs to inhibit severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 replication. *Tohoku J Exp Med* 2020;251(1):27-30. <https://doi.org/10.1620/tjem.251.27>
29. McKee DL, Sternberg A, Stange U, Laufer S, Naujokat C. Candidate drugs against SARS-CoV-2 and COVID-19. *Pharmacol Res* 2020;157:104859. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104859>
30. Richardson P, Griffin I, Tucker C, Smith D, Oechsle O, Phelan A et al. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease. *Lancet* 2020;395(10223):e30–e31. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30304-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30304-4)
31. Zhou H, Fang Y, Xu T, Ni WJ, Shen AZ, Meng XM. Potential therapeutic targets and promising drugs for combating SARS-CoV-2. *Br J Pharmacol* 2020;177(14):3147-61. <https://doi.org/10.1111/bph.15092>
32. Boriskin YS, Pécheur EI, Polyak SJ. Arbidol: a broad-spectrum antiviral that inhibits acute and chronic HCV infection. *Virology* 2006;3:56. <https://doi.org/10.1186/1743-422X-3-56>
33. Huang D, Yu H, Wang T, Yang H, Yao R, Liang Z. Efficacy and safety of umifenovir for coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis ahead of print 2020 Jul 3. *J Med Virol* 2020;10. <https://doi.org/10.1002/jmv.26256>
34. Beck BR, Shin B, Choi Y, Park S, Kang K. Predicting commercially available antiviral drugs that may act on the novel coronavirus (SARS-CoV-2) through a drug-target interaction deep learning model. *Comput Struct Biotechnol J* 2020;18:784-90. <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2020.03.025>