

Orientações de Acesso a Terapêuticas Experimentais no tratamento de COVID-19 - infeção pelo SARS-CoV-2

Documento elaborado por INFARMED a **28-03-2020** tendo em conta a informação disponível da Agência Europeia do Medicamento, ECDC, OMS e outras fontes

Sumário Executivo

- Não existem atualmente medicamentos autorizados para o tratamento de COVID-19 nem estão também autorizadas quaisquer vacinas;
- Nenhuma das potenciais aproximações terapêuticas referidas neste documento apresenta evidência clínica robusta.
- Existem, contudo, várias moléculas apontadas como possíveis candidatos terapêuticos:

O **Remdesivir** é presentemente a molécula promissora no tratamento de COVID-19 tendo em conta o seu largo espectro antiviral (considerando as sequências genéticas do vírus, é expectável que mantenha atividade contra o SARS-CoV-2)¹, a informação *in vitro* e *in vivo* disponível para os coronavírus, assim como a extensiva base de dados de segurança clínica (proveniente de ensaio clínico do vírus Ébola e no contexto do *Monitored Emergency Use of Unregistered and Investigational Interventions* -MEURI)². Adicionalmente, estudos com ratinhos a receber Remdesivir demonstraram uma superioridade de eficácia relativamente à combinação lopinavir/ritonavir + IFN beta. Há dados preliminares já publicados na *Nature Communications* que são favoráveis a uso de Remdesivir neste contexto.³

Estão em recrutamento ativo ensaios clínicos com Remdesivir na China. Encontram-se em curso, ensaios clínicos nos EUA. Na Europa estão previstos ensaios clínicos promovidos pela Gilead e um pelo INSERM.^{4, 5, 6} A nível global a OMS tem também planeado um ensaio clínico. Neste sentido publicou um *Master Protocol*⁷ para servir de modelo a outros ensaios clínicos que se queiram promover a que denominou Solidarity. O ensaio Solidarity prevê procedimentos simplificados para permitir a participação de hospitais com menos disponibilidade.

A **cloroquina** e a **hidroxicloroquina** têm também sido apontadas como potenciais terapêuticas na COVID-19. Ambas estão indicadas na prevenção e tratamento da malária e de doenças autoimunes como poliartrites crónicas – artrite reumatoide e artrite idiopática juvenil e lúpus eritematoso. E é com base nesta atividade autoimune que se começou a pensar no seu uso no tratamento de infeções por coronavírus⁸ tendo a cloroquina sido usada também na epidemia da SARS e do vírus Zika⁹. Há racional e alguma evidência pré-clínica da efetividade estas moléculas sobre o SARS-CoV-19¹ atuando em várias

¹ Brown et al (2019) *Antiviral Research*, 169, 104541. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2019.104541>

² WHO - Notes for the record: Consultation on Monitored Emergency Use of. Unregistered and Investigational Interventions (MEURI) for. Ebola Virus Disease (EVD); <https://www.who.int/ebola/drc-2018/notes-for-the-record-meuri-ebola.pdf>

³ Sheahan et al (2020). *Nature communications*, 11(1), 222. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-13940-6>

⁴ Severe 2019-nCoV Remdesivir RCT (NCT04257656); <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04257656?intr=Remdesivir&draw=2&rank=1>
COVID-19 : 20 projets de recherche sélectionnés pour lutter contre l'épidémie; <https://presse.inserm.fr/covid-19-20-projets-de-recherche-selectionnes-pour-lutter-contre-l-epidemie/38640/>

⁵ Mild/Moderate 2019-nCoV Remdesivir RCT (NCT04252664); <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT04252664?term=remdesivir&draw=2>

⁶ Multi-centre, adaptive, randomized trial of the safety and efficacy of treatments of COVID-19 in hospitalized adults DisCoVeRY. Versão N°2.0 DU 11/03/2020; EudraCT 2020-000936-23; <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-000936-23>.

⁷ WHO - MASTER PROTOCOL - A Multi-centre, Adaptive, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial of the Safety and Efficacy of Investigational Therapeutics for the Treatment of COVID-19 in Hospitalized Patients. <https://www.who.int/blueprint/priority-diseases/key-action/multicenter-adaptive-RCT-of-investigational-therapeutics-for-COVID-19.pdf>

⁸ Wang et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) *in vitro*. *Cell Res* 2020; 30: 269–71.

⁹ Sahraei et. Aminoquinolines Against Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Chloroquine or Hydroxychloroquine. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Mar 16:105945. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105945

frentes como prevenção da entrada do vírus na célula, prevenção da sua replicação e finalmente atuando ao nível da contenção da resposta imunitária responsável pelo agravamento da doença. Há uma larga experiência na utilização destes dois fármacos nas indicações aprovadas e como tal conhece-se muito bem o seu perfil de segurança. Na verdade, todos os europeus que visitam áreas geográficas endémicas da malária recebem à décadas profilaxia com cloroquina e continuam por 2 meses após seu regresso. A hidroxicloroquina é atualmente mais usada porque tem larga aplicação nas doenças auto-imunes.

A hidroxicloroquina e cloroquina têm apresentado resultados promissores em termos de EC₅₀ em células Vero e têm estado a ser utilizados em diversos protocolos de tratamento nacionais e internacionais quer em monoterapia, quer em combinação com lopinavir/ritonavir ou Remdesivir, onde este já foi testado. Há também descrição sobre o co-tratamento com azitromicina que parece potenciar o efeito da hidroxicloroquina. No entanto, permanece por esclarecer se se traduz de facto em eficácia no Homem no tratamento da COVID-19.^{10,11} Apesar dos dados existentes limitados, a hidroxicloroquina surge como tratamento de 1ª linha na maior parte dos protocolos do tratamento da COVID-19. Estão em curso vários ensaios clínicos realizados na China para avaliar o efeito da cloroquina ou hidroxicloroquina no tratamento da COVID-19, mas a verdade que ainda não há resultados suficientes para chegar a conclusões definitivas. Os resultados entretanto obtidos indicam que a cloroquina reduz a febre, melhora os achados imagiológicos do pulmão e atrasa a progressão da doença¹². No entanto não há confirmação robusta destes resultados. A cloroquina foi declarada oficialmente como agente terapêutico para a COVID-19 na China em fevereiro 2020^{13,14}. A dose recomendada nos adultos é de 500 mg/dia, que é a dose máxima recomendada para os humanos. A dose recomendada da hidroxicloroquina é 400 mg no primeiro dia na suspeita/diagnóstico, seguida de 400 mg 12h depois e 200 mg/12h até 5º dia¹⁵.

Com uma estrutura semelhante à da cloroquina, o uso de hidroxicloroquina, pode ser uma melhor abordagem terapêutica na COVID-19 porque tem menos efeitos secundários, nomeadamente a nível ocular, e não está contraindicada em mulheres grávidas, ao contrário da cloroquina, onde o seu uso em mulheres grávidas não é recomendado, pois não há estudos adequados e bem controlados que avaliem a segurança e eficácia da cloroquina na mulher grávida^{16,17}.

Recentemente (13 de março de 2020), o painel de peritos da OMS, após revisão da recente evidência disponível sobre a cloroquina/hidroxicloroquina, decidiu que existe *equipoise* para a inclusão da cloroquina nos estudos clínicos e para prosseguir com a avaliação do uso de cloroquina nos doentes COVID-19.

A cloroquina tem igualmente tido um aumento significativo de atenção nos países como um agente profilático para além do potencial efeito curativo, o que levou à necessidade de analisar as evidências emergentes para suportar uma decisão sobre seu possível papel.

Está a ser planeado um estudo a longo prazo controlado por placebo de profilaxia com cloroquina, que pode começar em cerca de duas semanas. O estudo poderá envolver 20.000 profissionais de saúde. Para este estudo, a cloroquina será testada diariamente como é usada no tratamento da artrite reumatoide. Uma dose de carga de 10 mg base/kg, seguida de 100mg diariamente, será tomada por três meses ou até serem diagnosticados com COVID-19. Poderão ser consideradas doses mais altas para o tratamento, isto é, 10 mg/kg de base, seguidas por 5 mg/kg duas vezes ao dia por sete dias. A Bill & Melinda Gates Foundation (BMGF) também está a desenvolver um protocolo de ensaio clínico de profilaxia pós-exposição para hidroxicloroquina, que será disponibilizado na próxima semana. Não foi relatado nenhum estudo profilático com cloroquina na China.

¹⁰ Wang et al (2020) *Cell Research* 30, 269–271 (2020); <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0>

¹¹ Yao et al (2020) *Clinical Infectious Diseases* Mar 9. pii: ciaa237 (2020); <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa237>.

¹² 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*. Feb 19. (2020); <https://doi.org/10.5582/bst.2020.01047>.

¹³ 7th edition of the New coronavirus pneumonia diagnosis and treatment plan, released by the National Health and Care Commission of China on 3 March 2020

¹⁴ Multicenter collaboration group of Department of Science and Technology of Guangdong Province and Health Commission of Guangdong Province for chloroquine in the treatment of novel coronavirus pneumonia. [Expert consensus on chloroquine phosphate for the treatment of novel coronavirus pneumonia]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2020 Mar 12;43(3):185-188. doi: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.03.009.

¹⁵ Interim clinical guidance for patients suspected of/confirmed with COVID-19 in Belgium; 19 mars 2020; Version 4. https://epidemiology.wiv-isp.be/ID/Documents/Covid19/COVID-19_InterimGuidelines_Treatment_ENG.pdf

¹⁶ Izmirly et al. Maternal use of hydroxychloroquine is associated with a reduced risk of recurrent anti-SSA/Ro-antibody-associated cardiac manifestations of neonatal lupus. *Circulation* 2012; 126: 76–82.

¹⁷ Lisney et al. High maternal expression of SIGLEC1 on monocytes as a surrogate marker of a type I interferon signature is a risk factor for the development of autoimmune congenital heart block. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 1476–80.

A associação **lopinavir/ritonavir** é outra das opções consideradas. Trata-se do medicamento antirretroviral já autorizado na União Europeia (EU), que pertence ao grupo dos inibidores da protease, utilizado em monoterapia ou em associação com o IFN beta, combinação esta que está a ser estudada num ensaio clínico no âmbito do tratamento da Síndrome Respiratória do Médio Oriente por coronavírus (MERS) - ensaio MIRACLE. Existem dúvidas sobre se a combinação exerce atividade em humanos nas doses testadas (as mesmas utilizadas no HIV).¹⁸

Estas são as potenciais opções terapêuticas de maior relevância, estando ainda a ser estudadas outras opções como Favipiravir, Oseltamivir, Umifenovir, Darunavir + Cobicistat, Azivudine, Triazavirin, células estaminais, glucocorticoides, imunoglobulinas, anticorpos monoclonais e policlonais, plasma dos convalescentes, entre outros.¹⁹

- Limitações dos níveis de evidência actuais: Conhecimentos insuficientes da evolução clínica de COVID-19, informações epidemiológicas insuficientes para orientar com precisão a definição da população-alvo e *endpoints* finais de eficácia, atividade in vitro / in vivo contra SARS-CoV-2, dados insuficientes sobre a dosagem apropriada de terapêutica a ser usada em COVID-19, dados limitados sobre eficácia e segurança da terapêutica candidata disponível contra SARS-nCoV-2.
- No que respeita às vacinas, não existem também presentemente vacinas aprovadas para o SARS-CoV-2 ou para outros coronavírus. A OMS convocou um grupo de peritos para analisar a priorização de possíveis candidatos para o desenvolvimento de vacinas. Existem informações sobre vacinas que interessaria ponderar a sua citação^{20,21}
- Este documento pretende informar sobre as potenciais terapêuticas experimentais ou vacinas para a doença pelo novo Coronavirus 2019- SARS-CoV-2 e o potencial acesso aos mesmos **alertando para o acesso muito limitado à data a estas opções.**

O INFARMED, I.P., irá atualizando este documento à medida que surjam novas informações sobre potenciais terapêuticas e vacinas para utilização em COVID-19.

¹⁸ Arabi et al. (2020) *Trials*, 21, 8; <https://doi.org/10.1186/s13063-019-3846-x>

¹⁹ Danish Medicines Agency - Planned and ongoing clinical studies of drugs for the treatment of COVID-19, version 11.03.2020; <https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/nyheder/temaer/ny-coronavirus-covid-19/~media/5B83D25935DF43A38FF823E24604AC36.ashx>

²⁰ Boodman E. Researchers rush to test coronavirus vaccine in people without knowing how well it works in animals. STATNEWS; <https://www.statnews.com/2020/03/11/researchers-rush-to-start-moderna-coronavirus-vaccine-trial-without-usual-animal-testing/>

²¹ Lee J. These nine companies are working on coronavirus treatments or vaccines — here's where things stand. MarketWatch; <https://www.marketwatch.com/story/these-nine-companies-are-working-on-coronavirus-treatments-or-vaccines-heres-where-things-stand-2020-03-06>

Conteúdo

1.	Medicamentos potencialmente utilizáveis na doença por coronavírus SARS-CoV-2 e vacinas ..	5
1.1	Iniciativas da OMS	5
1.2	Iniciativas da Agência Europeia de Medicamentos (EMA)	5
1.3	Atuação do INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.	6
1.4	Informação sobre as opções terapêuticas presentemente mais viáveis	6
	Remdesivir (Gilead Sciences, Inc.).....	6
	Lopinavir + Ritonavir (AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG e medicamentos genéricos)	8
	Cloroquina / Hidroxicloroquina	12
	Favipiravir	19
	Outras abordagens ou estratégias terapêuticas ⁵⁴	21
2.	Prevenção de COVID-19	22
3.	Procedimento por entidades de saúde para casos graves alertando para o acesso muito limitado à data a estas opções terapêuticas.....	23
4.	Bibliografia	24

1. Medicamentos potencialmente utilizáveis na doença por coronavírus SARS-CoV-2 e vacinas

1.1 Iniciativas da OMS

A OMS, no âmbito do plano estratégico global *R&D Blueprint*²², que tem como objetivo a rápida iniciação de atividades de R&D durante cenários epidémicos, convocou um grupo de peritos para analisar a priorização de possíveis medicamentos como candidatos terapêuticos para o tratamento da infeção pelo novo coronavírus SARS-CoV-2.

De forma a estabelecer o desenho e realização de ensaios clínicos em regiões afetadas pelo SARS-CoV-2, é muito importante que se estabeleça a **priorização das moléculas mais adequadas** e que neste sentido seja avaliada a evidência disponível em termos de segurança e eficácia, destas moléculas candidatas.

Mais informação encontra-se disponível em:

<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/330680/WHO-HEO-RDBlueprint%28nCoV%29-2020.1-eng.pdf?ua=1>

No que respeita às **vacinas**, a OMS convocou também um grupo de peritos a fim de constituir um grupo de trabalho para avaliar priorização de candidatos em termos de vacinas para COVID-19, assumindo a necessidade de acelerar o respetivo desenvolvimento. Este grupo tem como objetivo rever as vacinas candidatas para COVID-19 e também as vacinas candidatas a outros coronavírus e discutir o seu eventual valor na proteção contra o SARS-CoV-2²³. Nas recomendações emitidas pelo grupo ficou estipulado dar prioridade às vacinas candidatas para o novo coronavírus, dado que a análise concluiu que as vacinas para MERS e SARS não poderão ser utilizadas. É esperado que sejam reconstruídas novas vacinas que incluam antigénios do SARS-CoV-2. No entanto a informação disponível sobre estas vacinas é muito preliminar. Há vários tipos de opções para o desenvolvimento de vacinas com base em diversas plataformas como sejam ácidos nucleicos (mRNA e DNA), vacinas com vetores virais, e com subunidades proteicas. Será dada prioridade em termos de preferência, a uma resposta imunitária apenas com uma dose única de vacina, mas as vacinas candidatas que requeiram 2 doses, serão ainda assim consideradas.

Mais informação disponível em: <https://www.who.int/blueprint/priority-diseases/key-action/prioritization-candidate-vaccines-ncov2019.pdf?ua=1>

1.2 Iniciativas da Agência Europeia de Medicamentos (EMA)

Segundo informação publicada pela EMA no passado dia 4 de fevereiro, e no âmbito dos recentes acontecimentos e para contribuir para uma resposta global ao surto de COVID-19, a EMA está a tomar medidas concretas para acelerar o desenvolvimento e a disponibilização de medicamentos para o tratamento e prevenção do novo coronavírus, tendo ativado o *Plan for managing emerging health threats*²⁴. A EMA está a analisar o cenário em termos de eventuais possibilidades de potenciais antivirais ou vacinas para tratar ou prevenir as infeções pelo novo coronavírus. A EMA está também a analisar a informação disponível em termos de *pipelines* de desenvolvimento de medicamentos, estando em condições de colaborar através da sua rede de peritos, para conceder aconselhamento científico e dar *feedback* imediato

²² WHO R&D Blueprint – Informal consultation on prioritization of candidate therapeutic agents for use in novel coronavirus 2019 infection. 24 January 2020; <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/330680/WHO-HEO-RDBlueprint%28nCoV%29-2020.1-eng.pdf?ua=1>

²³ WHO R&D Blueprint novel Coronavirus (nCoV) - Vaccine prioritization for clinical trials. 30 January 2020; <https://www.who.int/blueprint/priority-diseases/key-action/prioritization-candidate-vaccines-ncov2019.pdf?ua=1>

²⁴ EMA plan for emerging health threats. EMA/863454/2018. 10 December 2018; https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/ema-plan-emerging-health-threats_en.pdf

no desenvolvimento de novas opções terapêuticas, fazendo uso de todas as suas ferramentas regulamentares. A EMA está a colaborar com outros organismos europeus como a Comissão Europeia (CE), *Health Security Committee*, *European Centre for Disease prevention and control* (ECDC) e a OMS, bem como outras autoridades reguladoras internacionais, como a *International Coalition of Regulatory Authorities* (ICMRA).²⁵

1.3 Atuação do INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.

O INFARMED, I. P., encontra-se a acompanhar a nível nacional e a nível Europeu no contexto da Agência Europeia de Medicamentos os assuntos relacionados com o novo coronavírus.

De acordo com a Deliberação n.º 1546/2015 do Infarmed, a comercialização e a utilização em Portugal de medicamentos não possuidores de autorização de introdução no mercado depende de autorização a conceder nos termos do regulamento sobre autorização de utilização excecional (AUE).

Cada pedido de AUE apresentado ao INFARMED, I.P. é analisado e avaliado individual e casuisticamente, tendo em conta as características dos doentes, quadros clínicos particulares e a utilização do medicamento nesse contexto.

1.4 Informação sobre as opções terapêuticas presentemente mais viáveis

Remdesivir (Gilead Sciences, Inc.)

Informação sobre os ensaios clínicos em curso ou planeados para diversas opções terapêuticas para o tratamento de COVID-19

(fonte: Site da agência Dinamarquesa - Versão 10.03.2020 10:00)²⁶

Produto; descrição; TAIM	ID estudo	Local estudo	Desenho estudo	Outcome primário	Estado ensaio	Importância
Remdesivir/GS-5734 Nucleoside Inhibitor Not licensed	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04252664?cond=COVID-19&draw=2&rank=1 NCT04252664	China, Hubei	A Phase 3 Randomised, Double-blind, Placebo-controlled Multicenter Study N=308 hospitalized Adult Patients With Mild and Moderate 2019-nCoV Respiratory Disease randomised to Remdesivir, or placebo	Time to Clinical Recovery defined as the time (in hours) from initiation of study treatment (active or placebo) until normalisation of fever, respiratory	Recruiting; Estimated study completion: April 27, 2020	High

²⁵ European Medicines Agency - Addressing the potential impact of novel coronavirus disease (COVID-19) on medicines supply in the EU. 10 March 2020; <https://www.ema.europa.eu/en/news/addressing-potential-impact-novel-coronavirus-disease-covid-19-medicines-supply-eu>

²⁶ Danish Medicines Agency - Planned and ongoing clinical studies of drugs for the treatment of COVID-19, version 11.03.2020; <https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/nyheder/temaer/ny-coronavirus-covid-19/~media/5B83D25935DF43A38FF823E24604AC36.ashx>

				rate, and oxygen saturation, and alleviation of cough, sustained for at least 72 hours.		
GS-5734/ Remdesivir	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04257656?term=remdesivir&draw=2&rank=1 NCT04257656	China, Beijing	A Phase 3 Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter Study N= 453 Hospitalized Adult Patients With Severe 2019-nCoVRespiratory Disease randomised to Remdesivir, or placebo	Time to Clinical Improvement (TTCI), two steps in a Six-category ordinal scale: 1 (discharge d) to 6 (death), censoring at day 28	Recruiting; Estimated study completion: May 1, 2020	High
GS-5734/ Remdesivir	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04280705?term=remdesivir&draw=2&rank=3 NCT04280705:	Nebraska , US	Phase 2 A Multicenter, Adaptive, Randomised Blinded Controlled Trial N=394 Hospitalized Adults randomised to remdesivir, or placebo	Percentage of subjects reporting each severity rating on the 7-point ordinal scale (death – not hospitalized)	Recruiting; Estimated study completion: April 2023	High
GS-5734/ Remdesivir	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04292730 NCT04292730	???	Phase 3 open label randomised controlled trial. N=600 with moderate covid-19 randomised 1:1:1 to remdesivir 100 mg for 5 days, remdesivir 100 mg for 10 days, or standard of care	Proportion of participants in each group discharged by day 14	Not yet recruiting, Estimated study completion May 2020	High
GS-5734/ Remdesivir	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04292899 NCT04292899	???	Phase 3 open label randomised controlled trial. N=400 with severe covid-19 randomised to 100 mg for 5 days or 100 mg for 10 days.	Proportion of Participants With Normalization of Fever and Oxygen Saturation Through Day 14	Not yet recruiting, Estimated study completion May 2020	High

Critérios de elegibilidade e exclusão dos EC em curso (fonte: clinical.trials.gov²⁷)

Elegibility	Moderada	Grave
Key Inclusion Criteria	18 Years and older (Adult, Older Adult)	18 Years and older (Adult, Older Adult)
	Willing and able to provide written informed consent prior to performing study procedures	Willing and able to provide written informed consent prior to performing study procedures
	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus (SARS-CoV)-2 infection confirmed by polymerase chain reaction (PCR) test \leq 4 days before randomization	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus (SARS-CoV)-2 infection confirmed by polymerase chain reaction (PCR) test \leq 4 days before randomization
	Currently hospitalized with fever defined as temperature \geq 36.6 °C armpit, \geq 37.2 °C oral, or \geq 37.8 °C rectal	Currently hospitalized with fever defined as temperature \geq 36.6 °C armpit, \geq 37.2 °C oral, or \geq 37.8 °C rectal
Key Inclusion Criteria:	Peripheral capillary oxygen saturation (SpO ₂) > 94% on room air at screening	Peripheral capillary oxygen saturation (SpO ₂) \leq 94% on room air at screening
	Radiographic evidence of pulmonary infiltrates	Radiographic evidence of pulmonary infiltrates
Key Exclusion Criteria	Requiring mechanical ventilation at screening	Requiring mechanical ventilation at screening
	Alanine Aminotransferase (ALT) or aspartate aminotransferase (AST) > 5 X upper limit of normal (ULN)	Alanine Aminotransferase (ALT) or aspartate aminotransferase (AST) > 5 X upper limit of normal (ULN)
	Creatinine clearance < 50 mL/min	Creatinine clearance < 50 mL/min
		Evidence of multiorgan failure

Lopinavir + Ritonavir (AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG e medicamentos genéricos)

O lopinavir / ritonavir é uma terapia combinada relativamente segura. Pertence à Lista de Medicamentos Essenciais da Organização Mundial da Saúde, listando os medicamentos mais seguros e eficazes necessários em um sistema de saúde

²⁷ <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=covid&term=&cntry=&state=&city=&dist=>

O lopinavir / ritonavir é geralmente um medicamento bem tolerado que é administrado há mais de quinze anos em um grande número de doentes. As reações adversas são autolimitadas e resolvidas após a interrupção do medicamento.

Lista atualizada dos Ensaios Clínicos em curso ou planeados com Ritonavir + Lopinavir (Kaletra)

(fonte: Site da agência Dinamarquesa - Versão 10.03.2020 10:00)²⁸

Produto; descrição; TAIM	ID estudo	Local estudo	Desenho estudo	Outcome primário	Estado ensaio	Importância
Ritonavir + Lopinavir (Protease inhibitors HIV infection)	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04255017?draw=2 NCT04255017	Tongji Hospital, China	Phase 4 single blinded, Prospective, Randomised Controlled Cohort Study to Compare the Efficacy of Three Antiviral Drugs (Abidol Hydrochloride (Umifenovir), Oseltamivir and Lopinavir/Ritonavir) in the Treatment of 2019-nCoV Pneumonia. N=400 patients with CT manifestation of viral pneumonia + mCoV positive randomised to Abidol hydrochloride, Oseltamivir, or Lopinavir/ritonavir	Rate of disease remission (Time Frame: two weeks) Time for lung recovery (Time Frame: two weeks)	Not Recruiting; Estimated study completion: July 1, 2020	High
Ritonavir + Lopinavir (Kaletra)	http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=48824 ChiMCTR2000002940	Wuhan, China	N=60 randomised to traditional Chinese medicine, Lopinavir/ritonavir, or traditional Chinese medicine + lopinavir/ritonavir	The rate of remission	Not Recruiting; Estimated study completion: Dec 31, 2020	Low
Ritonavir + Lopinavir (Kaletra)	NCT04252885	China, Guangdong	Open label, 125 patients Randomised 2:2:1 to Lopinavir /Ritonavir Tablets, Arbidol, or ordinary treatment	The rate of virus inhibition	Recruiting; Estimated study completion: July 31, 2020	Medium
Ritonavir + Lopinavir (Kaletra)	NCT04276688	Hong Kong	Phase 2 study Open-label randomised	Time to negative nasophary	Recruiting;	Low

²⁸Danish Medicines Agency - Planned and ongoing clinical studies of drugs for the treatment of COVID-19, version 11.03.2020; <https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/nyheder/temaer/ny-coronavirus-covid-19/~/media/5B83D25935DF43A38FF823E24604AC36.ashx>

			controlled trial among adult patients hospitalized and confirmed covid-19 infection N=70 hospitalised patients with confirmed covid 19 infection randomised to Lopinavir/ritonavir , Ribavirin, or Interferon Beta-1B	ngeal swab (NPS) 2019-n-CoV coronavirus viral RT-PCR	Estimated study completion: July 31, 2022	
Ritonavir + Lopinavir (Kaletra)	NCT04261907 ChiCTR2000029603 http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=49075	Zhejiang University	Randomised, Open-label, Multi-centre Clinical Trial N=160 patients with pneumonia caused by covid-19 randomised to ASC09/ritonavir or lopinavir/ritonavir	The incidence of composite adverse outcome (time frame 14 days)	Recruiting (according to Chinese website that was updated) Estimated study completion: June 30, 2020	Medium
Ritonavir + Lopinavir (Kaletra)	NCT04291729	China, Jiangxi	50 patients with covid 19 randomised 1:1:1:1:1 to Ganovo+ritonavir with or without interferon atomization; Pegasys; Novaferon atomization; Lopinavir+ritonavir; Chinese medicines +interferon atomization	Rate of composite adverse outcomes (Time frame: 14 days)	Recruiting; Estimated study completion: April 30, 2020	Low
Ritonavir + Lopinavir+ interferon ribavirin +/-	ChiCTR2000029387 http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=48782	Chongqing, China	N= 108 patients with mild or moderate covid-19 randomised to Ribavirin + Interferon alpha-1b, lopinavir / ritonavir + interferon alpha-1b, or Ribavirin + LPV/r+Interferon alpha-1b;	The time to 2019-nCoV RNA negativity in patients;	Recruiting Study execute time: From 2020-01-25 to 2021-01-25	Low
Ritonavir + Lopinavir	ChiCTR2000029539 http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=48991	Tongji, Hubei, China	Open label study. N=328 Patients with mild covid-19 or unexplained viral pneumonia randomised 1:1 to conventional standardized treatment + Lopinavir/Ritonavir, or	The incidence of adverse outcome within 14 days after admission : Patients with conscious dyspnea, SpO2 =	Recruiting; From2020-02-03 To 2021-02-02	Medium

			conventional standardized treatment	94% or respiratory frequency = 24 times / min in the state of resting without oxygen inhalation;		
Lopinavir/Ritonavir	ChiCTR2000030187 http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=50057	Hubei, China	N=60 randomised to lopinavir/ritonavir, or Routine symptomatic support treatment	Endotracheal intubation rate, time frame: 14 days Mortality, time frame: 14 days	Not yet recruiting; From 2020-02-25 To 2020-03-10	Low
Lopinavir / Ritonavir (Kaletra) vs Abidol vs ASC09/ Ritonavir (ASC09F)	ChiCTR2000029759 http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=49352	Chongqing	A multicenter, randomised, open label, controlled trial 60 patients randomised to Lopinavir / Ritonavir (Kaletra) + IFN aerosol inhalation, Abidol and IFN aerosol inhalation, or ASC09/ Ritonavir (ASC09F) and IFN aerosol inhalation	Time to recovery.	From 2020-02-15 To 2020-05-01	Low
Carrimycin vs Ritonavir + Lopinavir; Carrimycin licenced in China	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04286503 NCT04286503 http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=49514 ChiCTR2000029867	Beijing YouAn Hospital and other hospitals in China	A Multicenter, Randomised, Open-controlled Study, N=520 patients stratified by severity, Randomised to carrimycin or lopinavir/ritonavir	Fever to normal time (day) (Time Frame: 30 days) Pulmonary inflammation resolution time (HRCT) (day) (Time Frame: 30 days) Negative conversion (%) of 2019-nCoV RNA in gargle (throat swabs) at the end of treatment (Time Frame: 30 days)	Not yet recruiting; Estimated study completion, Feb 28, 2021	Medium

Lopinavir/ritonavir+ interferon-a2b	ChiCTR2000029 308 http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=48684	Wuhan, China	A randomised, open-label, blank- controlled trial; N=160 randomised 1:1 to Lopinavir-ritonavir + interferon-a2b, or Conventional standardized treatment;	Clinical improvement time of 28 days after randomization on a 7-point scale	Recruiting; Study execute time From 2020-01-10 to 2021-01- 10	Medium
Lopinavir/ritonavir + emtricitabine /Tenofovir alafenamide fumarate	ChiCTR2000029 468 http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=48919	Sichuan, China	Single arm study with historical controls Patients with covid-19 N=60 in the intervention arm N=60 historical controls	Patient survival rate	Not yet recruiting From 2020- 02-01 To 2020-06-30	Low

Cloroquina / Hidroxicloroquina

Foi recentemente publicado um estudo pela *Nature*, a 4 de fevereiro de 2020, que atribui à **cloroquina** uma eventual possibilidade de ser considerada no âmbito dos estudos de possíveis candidatos à terapêutica da COVID-19. Tal facto baseia-se nos resultados descritos neste estudo, em que foi avaliada a eficácia *in vitro* de 5 antivirais, incluindo a ribavirina, a nitazoxanida, nafamostat, cloroquina, remdesivir e favipiravir, contra um isolado clínico de SARS-CoV-2. O estudo concluiu que o remdesivir e a **cloroquina**, possuem capacidade para inibir *in vitro* o novo coronavírus SARS-CoV-2.²⁹ A **cloroquina** pertence ao grupo dos medicamentos antimaláricos, amplamente utilizado, e recentemente categorizado como um fármaco antiviral com potencial espectro de ação alargado. Para além da sua atividade antiviral, a cloroquina possui uma atividade imunomoduladora, que pode, através de um efeito sinérgico aumentar o seu efeito antiviral *in vivo*. Uma publicação chinesa reforça também a eficácia desta molécula³⁰, no entanto permanecem algumas dúvidas, tendo em conta estudos clínicos anteriores em Chykungunyan³¹ influenza e dengue.

Estão em curso vários ensaios clínicos realizados na China para avaliar o efeito da cloroquina ou **hidroxicloroquina** no tratamento da COVID-19, mas a verdade que ainda não há resultados suficientes para chegar a conclusões definitivas. Os resultados entretanto obtidos indicam que a cloroquina reduz a febre, melhora os achados imagiológicos do pulmão e atrasa a progressão da doença³². No entanto não há confirmação robusta destes resultados. A cloroquina foi declarada oficialmente como agente terapêutico para a COVID-19 na China em fevereiro 2020^{33,34}.

Com uma estrutura semelhante à da cloroquina, o uso de hidroxicloroquina, pode ser uma melhor abordagem terapêutica na COVID-19 porque tem menos efeitos secundários, nomeadamente a nível ocular, e não está contraindicada em mulheres grávidas, ao contrário da cloroquina, onde o seu uso em mulheres grávidas não é recomendado, pois não há estudos adequados e bem controlados que avaliem a segurança

²⁹ Wang, M., Cao, R., Zhang, L. et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) *in vitro*. *Cell Research* 30, 269-271 (2020); <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0>

³⁰ Gao J, Tian Z, Yang X. *Bioscience Trends*. (2020) Feb 19. <https://doi.org/10.5582/bst.2020.01047>

³¹ Roques et al *Viruses*. 10(5). pii: E268. (2018); <https://doi.org/10.3390/v10050268>

³² 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. <https://doi.org/10.5582/bst.2020.01047>.
33 6th edition of the New coronavirus pneumonia diagnosis and treatment plan, released by the National Health and Care Commission of China on 19 February 2020

³⁴ Multicenter collaboration group of Department of Science and Technology of Guangdong Province and Health Commission of Guangdong Province for chloroquine in the treatment of novel coronavirus pneumonia. [Expert consensus on chloroquine phosphate for the treatment of novel coronavirus pneumonia]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2020 Mar 12;43(3):185-188. doi: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.03.009.

e eficácia da cloroquina na mulher grávida^{35,36}. Normalmente os efeitos adversos são vômitos e diarreia. A hidroxicloroquina tem um nível de acumulação nos tecidos menor do que a cloroquina e por isso tem menos efeitos adversos (em animais mostrou ser menos 40% tóxica do que a cloroquina), nomeadamente a nível ocular, sem no entanto diminuir os seus efeitos, pelo menos na malária. Para além disso como é mais usada também está mais disponível. Parece também ter menos interações medicamentosas com medicamentos que têm estado a ser usado no tratamento da COVID-19, como lopinavir/ritonavir, potenciando os efeitos adversos destes últimos. A dose máxima tolerada na hidroxicloroquina é de 1200 mg a qual tem um efeito antiviral equivalente a 750 mg de cloroquina³⁷. O que significa que se pode ir a doses mais elevadas de hidroxicloroquina do que cloroquina sem prejudicar a segurança do doente.

Tanto a cloroquina como a hidroxicloroquina, podem potencialmente atenuar a progressão da COVID-19, para situações graves, atuando como imunomodulador, ou seja inibindo a ativação do sistema inflamatório (por supressão da ativação de células T) que nos doentes em estado crítico fica descontrolado (e provoca as chamadas tempestades de citocinas)^{38,39}.

Foram publicados recentemente dados de um pequeno estudo, envolvendo 26 doentes tratados com hidroxicloroquina em que a maioria dos doentes teve a sua carga viral reduzida ou mesmo eliminada em 3 a 6 dias⁴⁰. No entanto há que ter cautela na análise destes dados que são provenientes de um estudo com poucos doentes. Adicionalmente, não nos devemos esquecer que a administração da cloroquina ou hidroxicloroquina deve ser estreitamente monitorizada já que estão a ser usadas fora das indicações para as quais foram estudadas.

Há por isso necessidade de serem realizados ensaios clínicos de elevada qualidade para se obterem dados robustos de segurança e eficácia da utilização destas moléculas.

Tanto a cloroquina como a hidroxicloroquina inibem *in vitro* o SARS-CoV-2. A EC₅₀ da cloroquina, ou seja a concentração necessária para inibir 50% do vírus SARS-CoV-2, determinada *in vitro*, usando a linha celular Vero infetada com o SARS-CoV-2 é 5.47 μM ⁴¹; noutro estudo a cloroquina apresentou um concentração efetiva capaz de eliminar 90% do vírus de 6.90 μM ⁸, concentração esta que é possível atingir clinicamente e com boa tolerabilidade em doentes com artrite reumatoide e que pode potencialmente ser usada na COVID-19. Em relação à atividade antiviral da hidroxicloroquina há dados contraditórios na literatura com autores a referirem ser ligeiramente menor do que a cloroquina⁴² e outros que pelo contrário referem que é três vezes mais potente (i.e. EC₅₀=0.72 μM)¹². Mas não é claro como isso se traduz em atividade nas células epiteliais respiratórias e *in vivo*. São por isso necessários mais dados para uma conclusão definitiva.

A cloroquina e a hidroxicloroquina podem aumentar o pH intracelular e inibir a atividade lisosomal nas células apresentadores de antígenos (APCs), incluindo as células dendríticas plasmacitoides (pDCs) e as células B, evitando o processamento de antígenos e a apresentação às células T de auto-antígenos, processo mediado pelo sistema major de histocompatibilidade (MHC) II. Desta forma há uma redução da

³⁵ Izmirly et al. Maternal use of hydroxychloroquine is associated with a reduced risk of recurrent anti-SSA/Ro-antibody-associated cardiac manifestations of neonatal lupus. *Circulation* 2012; 126: 76-82.

³⁶ Lisney et al. High maternal expression of SIGLEC1 on monocytes as a surrogate marker of a type I interferon signature is a risk factor for the development of autoimmune congenital heart block. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 1476-80.

³⁷ Furst DE, Lindsley H, Baethge B et al. Dose-loading with hydroxychloroquine improves the rate of response in early, active rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind six-week trial with eighteen-week extension. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 357.

³⁸ Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020. 395(10223): 497-506.

³⁹ Chen L, Liu HG, Liu W, et al. [Analysis of clinical features of 29 patients with 2019 novel coronavirus pneumonia]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2020;43:E005.

⁴⁰ Gautret et al. (2020) Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *International Journal of Antimicrobial Agents* – In Press 17 March 2020 – DOI : 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949

⁴¹ Yao et al. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clinical Infectious Diseases* Mar 9. pii: ciae237 (2020); <https://doi.org/10.1093/cid/ciae237>

⁴² Liu et al. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection *in vitro*. *Cell Discov*. 2020 Mar 18;6:16. doi: 10.1038/s41421-020-0156-0.

ativação das células T, diferenciação e expressão de proteínas co-estimulatórias e de citocinas produzidas pelas células T e células B (ex. IL-1, IL-6 e TNF), entre outros efeitos.

Um destes efeitos é a capacidade da cloroquina e da hidroxicloroquina de inibir a ligação a recetores e a fusão membranar, dois passos necessários para a entrada de coronavírus nas células. A cloroquina tem mostrado um efeito antiviral por interferir com a glicosilação da ACE2 (*angiotensin-converting enzyme 2*) que é o receptor celular do SARS-CoV-2. Desta forma é capaz de reduzir a eficiência da ligação da ACE2 nas células à proteína do pico do SARS-CoV-2 e como tal a inibir a entrada do vírus nas células evitando a infeção. Também dentro das células tanto a cloroquina como a hidroxicloroquina, ao alterarem o pH necessários para que os endossomas (usados pelo vírus para entrar na célula) e os lisossomas (que processam o vírus) funcionem normalmente acabam por bloquear a replicação e a infeção do vírus^{4, 43, 44}. Tais fenómenos foram observados no SARS-CoV⁴⁵. Pela semelhança estrutural da hidroxicloroquina com a cloroquina julga-se que terá a mesmo efeito em termos de prevenção e progressão da doença.

Atualização com informação da OMS (**WHO R&D Blueprint COVID-19 Informal consultation on the potential role of chloroquine in the clinical management of COVID 19 infection**), de 13 de março 2020²³

A cloroquina tem tido um aumento significativo de atenção nos países como um agente profilático e curativo potencialmente útil, o que levou à necessidade de analisar as evidências emergentes para suportar uma decisão sobre seu possível papel. Existem a decorrer cerca de 500 ensaios clínicos na China, com pelo menos 13 avaliar a eficácia da cloroquina.

Tal como acima referido, a cloroquina demonstrou atividade antiviral in vitro, mas os estudos in vivo em modelos animais e ensaios clínicos randomizados (ECR) em humanos não se têm mostrado convicentes. O tratamento profilático com cloroquina foi associado a um aumento da replicação viral e da doença com chikungunya nos primatas não-humanos (NHPs) devido a atrasos nas respostas imunes. O tratamento com cloroquina na infeção por chikungunya em humanos não afetou a viremia ou parâmetros clínicos durante o estágio agudo da doença. No entanto, reduziu os níveis de proteína C reativa (PCR) e citocinas específicas.

Tal como acima referido, um recente estudo in vitro mostra que a hidroxicloroquina possui maior atividade antiviral contra SARS CoV-2 nas linhas celulares Vero do que a cloroquina. No entanto, outro estudo de ECR publicado recentemente na China com hidroxicloroquina envolvendo 30 doentes com COVID-19 com sintomas leves a moderados não mostra redução significativa no tempo de melhoria clínica ou depuração viral no braço da hidroxicloroquina em comparação ao grupo de controlo da terapia convencional.

Uma experiência em modelos murinos com SARS-CoV (MA15) em ratos BALB/c e MERS-CoV (no modelo de rato Ad5 / hDPP4) da Escola de Medicina da Universidade de Maryland, envolvendo a administração diária de 40ml/kg e 80 ml/kg de dose de cloroquina, resultou em proteção contra perda de peso, patologia pulmonar e sintomas clínicos, mas nenhuma redução nos títulos virais. Outras experiências para delinear os efeitos antivirais e imunomoduladores estão a decorrer.

Está a ser planeado um estudo a longo prazo controlado por placebo de profilaxia com cloroquina, que pode começar em cerca de duas semanas. O estudo poderá envolver 20.000 profissionais de saúde. Para este estudo, a cloroquina será testada diariamente como é usada no tratamento da artrite reumatoide. Uma dose de carga de 10 mg base/kg, seguida de 100mg diariamente, será tomada por três meses ou até serem diagnosticados com COVID-19. Poderão ser consideradas doses mais altas para o tratamento, isto é, 10 mg/kg de base, seguidas por 5 mg/kg duas vezes ao dia por sete dias. A Bill & Melinda Gates Foundation (BMGF) também está a desenvolver um protocolo de ensaio clínico de profilaxia pós-exposição para hidroxicloroquina, que será disponibilizado na próxima semana. Não foi relatado nenhum estudo profilático com cloroquina na China.

É expectável que haja alguns resultados de estudos com modelos animais envolvendo cloroquina, nos próximos dias. A OMS deve entrar em contato com colegas do NIH e do grupo de modelos animais para determinar o tipo de estudos com animais em andamento e a dose de cloroquina em uso.

⁴³ Millet JK, Whittaker GR. Host cell proteases: critical determinants of coronavirus tropism and pathogenesis. *Virus Res* 2015; 202: 120–34.

⁴⁴ Al-Bari MAA. Targeting endosomal acidification by chloroquine analogs as a promising strategy for the treatment of emerging viral diseases. *Pharmacol Res Perspect* 2017; 5: e00293

⁴⁵ Vincent et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virology* 2005; 2: 69.

Devem ser considerados tanto a profilaxia pós-exposição como o uso profilático a longo prazo de hidroxicloroquina e cloroquina.

O BMGF e outros parceiros globais de saúde estão a desenvolver protocolos para esse uso profilático. Como a OMS também possui um protocolo de profilaxia

Existem mais de 20 estudos de tratamento (para avaliar a ação terapêutica) a decorrer na China utilizando cloroquina. Deve-se notar que os ECRs na China são pequenos e podem não ter robustez suficiente para chegar às conclusões necessárias.

Os estudos em animais podem ser úteis para concluir que não existe agravamento dos sinais da doença, mas não é seguro concluir acerca da eficácia clínica. Deve ser possível avaliar a eficácia antiviral em modelos animais, mas os efeitos imunomoduladores da cloroquina dependerão da patogénese do modelo. As evidências limitadas atuais de estudos pré-clínicos com coronavírus não sugerem um cenário semelhante ao observado com a chikungunya. Além disso, não será de esperar que os dados dos estudos em animais a decorrer forneçam resultados definitivos antes de proceder à avaliação clínica.

Tendo em conta as considerações acima, recentemente a OMS recomendou a inclusão da cloroquina nos ensaios clínicos e para prosseguir com a avaliação da utilização terapêutica de cloroquina nos doentes COVID-19.⁴⁶

Lista atualizada dos Ensaio Clínicos em curso ou planeados com Cloroquina/Hidroxicloroquina

(fonte: Site da agência Dinamarquesa - Versão 10.03.2020 10:00) ⁴⁷

Produto; descrição; TAIM	ID estudo	Local estudo	Desenho estudo	Outcome primário	Estado ensaio	Importância
Chloroquine	NCT04261517 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04261517	China, Shanghai	Phase 3, randomised, open label N=30 with mild and severe covid19 randomised to hydroxychloroquine or conventional treatment	Virological clearance rate at day 3, 5, or 7 and the mortality rate at weeks 2	Not yet recruiting; Estimated primary completion date/ Estimated study completion: August 31, 2020/December 31, 2020	Low
Chloroquine	ChiCTR2000029542 http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=48968	Guangdong, China	Phase 4, open label, non-randomised N=20 with covid-19 Treatment: chloroquine or conventional treatment	Viral negative-transforming time, 30-day cause specific mortality	Recruiting From2020-02-03 To 2020-07-30	Low
Chloroquine	ChiCTR2000029559 http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=48968	Hubei, China	Double blind N=300 with Covid-19 randomised 1:1:1 to	The time when the nucleic acid of the novel coronavirus	Recruiting; From2020-01-31 To 2020-02-29	High

⁴⁶ WHO R&D Blueprint COVID-19 [Informal consultation on the potential role of chloroquine in the clinical management of COVID 19 infection](#), de 13 de março 2020

⁴⁷ Danish Medicines Agency - Planned and ongoing clinical studies of drugs for the treatment of COVID-19, version 11.03.2020; <https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/nyheder/temaer/ny-coronavirus-covid-19/~media/5B83D25935DF43A38FF823E24604AC36.ashx>

	wproj.aspx?proj=48880		Hydroxychloroquine 0.1 oral 2/ day, Hydroxychloroquine 0.2 oral 2/ day, or placebo	s turns negative T cell recovery time		
Chloroquine vs lopinavir/ritonavir	ChiCTR2000029609 http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=49145	Guangdong, China	A prospective, open-label, multiple-center study or patients with Covid-19 stratified by severity. Mild symptoms randomised to chloroquine phosphate (n=59) lopinavir/ritonavir (59), or Chloroquine + lopinavir/ritonavir (59) Severe symptoms randomised to Chloroquine phosphate (n=14) or lopinavir/ritonavir (n=14)	Primary Outcome(s) virus nucleic acid negative-transforming time;	From2020-02-10 To 2020-12-31	Low
Chloroquine and lopinavir/ritonavir	ChiCTR2000029741 http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=49263	Guangdong, China	Open label study N=112 cases with Confirmed Covid-19 randomised to Chloroquine, or Lipinavir/ritonavir	Several primary outcomes are stated: length of stay, mortality and other	Recruiting; From2020-02-12 To 2020-12-31	Low
Chloroquine	ChiCTR2000029740 http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=49317	Tongji hospital, Hubei, China	Open label COVID-19 Randomised to hydroxychloroquine 0.2 mg bid (n=52), or conventional therapy (n=24)	Oxygen index, respiratory rate, lung radiography, lymphocyte count at sees 1,2,3,and 4.	Recruiting From2020-02-11 To 2020-02-29	Low
Chloroquine	ChiCTR2000029762 http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=49404	Chongqing, China	60 patients with severe covid-19	Negative conversion rate of COVID-19 nucleic acid Lung inflammation absorption ratio	Cancelled due to lack of patients	Low
Chloroquine	ChiCTR2000029761	Chongqing, China	240 patients randomised to 3 different doses of	Negative conversion rate of 2019-	Cancelled due to lack of patients	Low

	http://www.chi-ctr.org.cn/showproj.aspx?proj=49400		hydroxychloroquine or conventional treatment	nCoV nucleic acid Lung inflammation absorption ratio		
Chloroquine	ChiCTR2000029826 http://www.chi-ctr.org.cn/showproj.aspx?proj=49481	Hubei, China	Randomised double blinded trial. Serious or critically ill patients randomised to chloroquine (n=30) or placebo (n=15)	Mortality rate	Not yet recruiting. From 2020-02-17 To 2020-03-17	Medium
Chloroquine	ChiCTR2000029868 http://www.chi-ctr.org.cn/showproj.aspx?proj=49524	Hubei, China	a multicenter, randomised controlled trial N=200 with mild covid-19 randomised to hydroxychloroquine or conventional treatment	Viral nucleic acid test	Recruiting; From 2020-02-06 To 2020-07-31	Low
Chloroquine	ChiCTR2000029837 http://www.chi-ctr.org.cn/showproj.aspx?proj=49495	Hubei, China	A randomised, double-blind, parallel, controlled trial Mild or moderate covid19 Randomised to hydroxychloroquine (n=80) or Placebo (n=40)	Time of conversion to be negative of novel coronavirus nucleic acid	Not yet recruiting; From 2020-02-17 To 2020-03-17	Medium
Chloroquine	ChiCTR2000029939 http://www.chi-ctr.org.cn/showproj.aspx?proj=49612	Zhejiang, China	Single-blind, Randomised, Controlled Clinical Trial N=100 patients with covid-19 (severity unknown), randomised to chloroquine phosphate or placebo	Length of hospital stay	Recruiting; From 2020-02-06 To 2021-02-06	Low
Chloroquine	ChiCTR2000029935 http://www.chi-ctr.org.cn/showproj.aspx?proj=49607	Zhejiang, China	Single arm study, N=100 patients with covid-19 (severity unknown), treated with chloroquine phosphate	Length of hospital stay	Recruiting ; From 2020-02-06 To 2021-02-06	Low
Hydroxychloroquine sulfate vs phosphate chloroquine	ChiCTR2000029899 http://www.chi-ctr.org.cn/showproj.aspx?proj=49536	Hubei, China	Randomised, Open-label, Parallel, Controlled Trial N=100 with mild or moderate covid-19 randomised to	Time to clinical recovery (time frame 28 days)	Recruiting; From 2020-02-17 To 2020-04-30	Low

			Hydroxychloroquine sulfate, or phosphate chloroquine			
phosphate chloroquine	ChiCTR2000029898 http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=49482	Hubei, China	Randomised, Open-label, Parallel, Controlled Trial N=100 with severe covid-19 randomised to Hydroxychloroquine sulfate, or phosphate chloroquine	Time to clinical improvement (time frame 28 days)	Recruiting; From 2020-02-17 To 2020-04-30	Low
Hydroxychloroquine sulfate vs phosphate chloroquine	ChiCTR2000029992 http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=49574	Hubei, China	Randomised, Open-label, Parallel, Controlled Trial N=100 with severe covid-19 randomised to Hydroxychloroquine sulfate (n=40), or phosphate chloroquine (n=40), or routine treatment (n=20)	Clinical recovery time (6-point scale); Changes in viral load of upper and lower respiratory tract	Not yet recruiting; From 2020-02-17 To 2020-05-20	Low
Chloroquine phosphate	ChiCTR2000029988 http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=49218	Hubei, China	Open label clinical trial. N=80 patients with severe covid-19 randomised to chloroquine phosphate or no treatment	Time to clinical recovery	Recruiting; From 2020-02-13 To 2020-05-31	Low
Chloroquine phosphate aerosol inhalation	ChiCTR2000029975 http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=49592	Jilin, China	Single arm study of 10 patients; severity is not defined.	Viral negative-transforming time; 30-day cause-specific mortality	Not yet recruiting; From 2020-02-24 To 2020-05-31	Low
Phosphoric chloroquine	ChiCTR2000030031; http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=49806	Guangdong, China	A randomised, double-blind, parallel, controlled trial N=120 patients with mild and moderate covid-19 randomised to phosphoric chloroquine (n=80) or placebo (n=40)	Time of conversion to be negative of novel coronavirus nucleic acid	Recruiting; From 2020-02-20 To 2021-03-20	Medium
Hydroxychloroquine sulfate vs chloroquine phosphate	ChiCTR2000030054 http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=49869	Hubei, China	Randomised, Open-label, Parallel, Controlled Trial N=100 with mild or moderate covid-19 randomised to Hydroxychloroquine sulfate (n=40), or phosphate chloroquine (n=40), or routine treatment (n=20)	Clinical recovery time, time frame 28 days	Not yet recruiting; From 2020-02-17 To 2020-05-21	Low
Hydroxychloroquine	ChiCTR2000029760	Chongqing	Randomised controlled study	Time to clinical recovery	Low Cancelled due to lack of patients	Low

	http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=49369		N=240 Patients with mild or moderate infectious disease			
Chloroquine	ChiCTR2000029803 http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=49428	Hubei, China	Prevention. Prospective, randomised, open-label, controlled clinical study to evaluate the preventive effect of hydroxychloroquine on close contacts after exposure (COVID-19) 320 patients randomised to hydroxychloroquine small dose, high dose, abidol small dose or abidol high dose	Number of patients who have progressed to suspected or confirmed within 24 days of exposure to new coronavirus	Not yet recruiting; From 2020-02-20 To 2021-02-20	Low

Favipiravir

Favipiravir, também conhecido como T-705, Avigan ou favilavir, é uma substância química empregada experimentalmente como medicamento antiviral contra diferentes tipos de vírus ARN. Em fevereiro de 2020 o favipiravir foi submetido a ensaios clínicos na China para o tratamento do COVID-19.^{23,48,49} É um derivado da pirazinamida que se tem mostrado ativo contra o vírus da gripe, o vírus da febre amarela, o vírus do Nilo Ocidental e outros flavivírus, arenavírus, bunyavirus e alphavirus⁵⁰. Tem sido usado experimentalmente para tratar a infecção pelo vírus Ébola em humanos, após mostrar ser eficaz num estudo com animais^{51,52,53}.

O favipiravir atua inibindo a ação da enzima ARN-polimerase, essencial para a replicação do vírus. No entanto, sua segurança e eficácia em humanos são desconhecidas em detalhes, pois ainda está em fase experimental. A China concluiu uma investigação clínica do medicamento antiviral

⁴⁸ Furuta Y, Takahashi K, Shiraki K, Sakamoto K, Smee DF, Barnard DL, Gowen BB, Julander JG, Morrey JD (June 2009). "T-705 (favipiravir) and related compounds: Novel broad-spectrum inhibitors of RNA viral infections". *Antiviral Research*. 82 (3): 95–102. doi:10.1016/j.antiviral.2009.02.198. PMID 19428599.

⁴⁹ Furuta Y, Gowen BB, Takahashi K, Shiraki K, Smee DF, Barnard DL (November 2013). "Favipiravir (T-705), a novel viral RNA polymerase inhibitor". *Antiviral Research*. 100 (2): 446–54. doi:10.1016/j.antiviral.2013.09.015. PMC 3880838. PMID 24084488.

⁵⁰ Caroline AL, Powell DS, Bethel LM, Oury TD, Reed DS, Hartman AL (April 2014). "Broad spectrum antiviral activity of favipiravir (T-705): protection from highly lethal inhalational Rift Valley Fever". *PLoS Neglected Tropical Diseases*. 8 (4): e2790. doi:10.1371/journal.pntd.0002790. PMC 3983105. PMID 24722586.

⁵¹ Mumtaz N, van Kampen JJ, Reusken CB, Boucher CA, Koopmans MP (2016). "Zika Virus: Where Is the Treatment?". *Current Treatment Options in Infectious Diseases*. 8 (3): 208–11. doi:10.1007/s40506-016-0083-7. PMC 4969322. PMID 27547128.

⁵² Yamada K, Noguchi K, Komeno T, Furuta Y, Nishizono A (April 2016). "Efficacy of Favipiravir (T-705) in Rabies Postexposure Prophylaxis". *The Journal of Infectious Diseases*. 213 (8): 1253–61. doi:10.1093/infdis/jiv586. PMC 4799667. PMID 26655300.

⁵³ Murphy J, Sifri CD, Pruitt R, Hornberger M, Bonds D, Blanton J, Ellison J, Cagnina RE, Enfield KB, Shiferaw M, Gigante C, Condori E, Gruszynski K, Wallace RM (January 2019). "Human Rabies - Virginia, 2017". *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*. 67 (5152): 1410–14. doi:10.15585/mmwr.mm675152a2. PMC 6334827. PMID 30605446.

Favipiravir, que demonstrou sua eficácia contra o coronavírus COVID-19.[9] Este medicamento foi aprovado para uso clínico no Japão em 2014.

Lista atualizada dos Ensaios Clínicos em curso ou planeados com Favipiravir

(fonte: Site da agência Dinamarquesa - Versão 10.03.2020 10:00)⁵⁴

Produto; descrição; TAIM	ID estudo	Local estudo	Desenho estudo	Outcome primário	Estado ensaio	Importância
Favipiravir (or T-705 or Avigan)	http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=49015 ChiCTR2000029548	Zhejiang, China	N=30, Randomised 1:1:1 to BaloxavirMarboxil, Favipiravir, or Lopinavir-Ritonavir;	Primary outcome: time to negative PCR and time to clinical improvement	Not recruiting; Estimated study completion: June 2020	Medium
Favipiravir (or T-705 or Avigan)	http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=49013 ChiCTR2000029544	Zhejiang, China	N= 30 with Coronavirus pneumonia Randomised 1:1:1 to antiviral treatment + Baloxavir, antiviral treatment + Marboxil, or antiviral treatment	Primary outcome: time to negative PCR Time to clinical improvement	Not recruiting; Estimated study completion: June 2020	Low
Favipiravir (or T-705 or Avigan)	http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=49042 ChiCTR2000029600	Guangdong, China	N=90 with corona pneumonia Randomised 1:1:1 to alpha-Interferon, Lopinavir and Ritonavir + alpha-Interferon, or Favipiravir + alpha-Interferon atomization	5 primary outcomes - not concrete: Declining speed of Novel Coronavirus by PCR; Negative Time of Novel Coronavirus by PCR; Incidence rate of chest imaging; Incidence rate of liver enzymes; Incidence rate of kidney damage	Recruiting; Estimated study completion: May 2020	Low
Favipiravir (or T-705 or Avigan)	http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=49042	Guangdong, China	N=30 with corona pneumonia with	Blood routine tests,	Recruiting;	Low

⁵⁴ Danish Medicines Agency - Planned and ongoing clinical studies of drugs for the treatment of COVID-19, version 11.03.2020; <https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/nyheder/temaer/ny-coronavirus-covid-19/~/media/5B83D25935DF43A38FF823E24604AC36.ashx>

	rojen.aspx?proj=49988 ChiCTR2000030113		poorly responsive ritonavir Randomised to ritonavir or favipiravir	Liver function examination, Renal function examination, Blood gas analysis, Chest CT examination	Estimated study completion: May 31, 2020	
Fapilavir Approved by China for covid-19 treatment by February 17, 2020.	ChiCTR2000029996 http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=49510	Beijing, China	Randomised, open label, controlled trial. N=60 patients with covid-19 of ordinary type randomised to low, middle or high dose fapilavir for 10 days	Time to Clinical Recovery defined as normal body temperature and cough relief	Recruiting	Low
Favipiravir + bromhexine	NCT04273763 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04273763	China, Zhejiang	Open label N=60 with mild corona pneumonia randomised 1:1 to favipiravir + interferon-alfa + arbidol hydrochloride + interferon alfa2b, or arbidol hydrochloride + interferon alfa2b	Time to clinical recovery after treatment	Enrolling by Invitation Estimated study completion: April 30, 2020	Low

Outras abordagens ou estratégias terapêuticas⁵⁴

- Oseltamivir
- Umifenovir (Arbidol)
- Darunavir + Cobicistat
- Azivudine
- Triazavirin
- Fingolimod
- Pirfenidone (Esbriet) (**importante**)
- Terapia celular com células estaminais, células NK, macrófagos Tipo I
- Fármacos imunomoduladores – glucocorticoides, metilprednisolona, corticosteroides; interferão alfa1beta, interferão, Novaferon
- Imunoglobulinas incluindo plasma inativado anti-vírus SARS-CoV-2 de convalescentes
- Anticorpos monoclonais – Meplazumab, Bevacizumab, Eculizumab (Soliris), Tocilizumab (**importante**), vMIP, anticorpo monoclonal anti PD-1
- Polyinosinic:polycytidylic acid
- Thymosin
- Tranilast
- Granulocyte colony-stimulating factor
- Ruxolitinib (Jakavi) + stem cell therapy
- Jakotinib
- ACE-2
- Óxido de azoto
- ECMO
- Perfusão de Vitamina C

- Microbiota
- Probióticos
- Talidomida
- Escinato de sódio
- GD31 (análogo nucleósido)
- Suramina sódica

2. Prevenção de COVID-19

Lista atualizada dos Ensaios Clínicos em curso ou planeados com vacinas para o COVID-19

(fonte: Site da agência Dinamarquesa - Versão 10.03.2020 10:00) ⁵⁵

Promotor, vacina	ID estudo	Local estudo	Desenho estudo	Outcome primário	Estado ensaio
Sponsor: National institute of Allergy and Infectious diseases; Moderna Therapeutics;	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04283461 NCT04283461	United States, Washington	Phase 1 open label dose ranging study of the safety and immunogenicity of 2019 nCoV vaccine (mRNA1273) in healthy adults N=45, 3 arm study 25 mcg, 100 mcg, 250 mcg	Relevant safety outcomes; 12 months follow-up	Not yet recruiting Estimated study completion: June 2021
Sponsor: Shenzhen Geno-Immune Medical Institute	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/term=NCT04276896?rank=1 NCT04276896	China, Guangdong	Phase 1 and phase 2 Multicenter Trial of Lentiviral Minigene Vaccine (LV-SMENP) of Covid-19 N=100 with confirmed covid-19 infection	Clinical improvement based on the 7-point scale [Time Frame: 28 days after randomization] Lower Murray lung injury score [Time Frame: 7 days after randomization]	Recruiting; Estimated primary completion/estimated primary completion: July 31, 2023/ Dec 31, 2024
Inactivated mycobacterium vaccine Sponsor: Guangxi medical university	ChiCTR2000030016 http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=49799	Guangxi Zhuang, China	N=60 with Covid-19 pneumonia randomized to vaccine or ???	viral negative-transforming time;30-day cause-specific mortality;30-day cause-adverse events;30-day all-cause mortality;co-infections;Time from severe and critical patients to clinical improvement;	Recruiting Dec 12, 2022

3. Procedimento por entidades de saúde para casos graves alertando para o acesso muito limitado à data a estas opções terapêuticas.

A utilização de medicamentos em investigação é enquadrável no disposto na alínea a) do n.º 1 do artigo 92.º do Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto, na sua atual redação, correspondendo a uma Autorização de Utilização Excecional (AUE) individual requerida por uma instituição de saúde. O pedido de utilização de um medicamento ainda não autorizado no Espaço Económico Europeu é submetido por entidade hospitalar que reconhece uma decisão clínica pelo médico assistente que entende não existir alternativa terapêutica ao caso concreto e específico e apresentando ao INFARMED fundamentação clínica que justifique a sua escolha.

4. Bibliografia

1. Brown AJ, Won JJ, Graham RL, Dinnon KH 3rd, Sims AC, Feng JY, Cihlar T, Denison MR, Baric RS, Sheahan TP. Broad spectrum antiviral remdesivir inhibits human endemic and zoonotic deltacoronaviruses with a highly divergent RNA dependent RNA polymerase. *Antiviral Research*, 169: 104541 (2019). <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2019.104541>
2. WHO - Notes for the record: Consultation on Monitored Emergency Use of. Unregistered and Investigational Interventions (MEURI) for. Ebola Virus Disease (EVD), viewed 13 March 2020; <<https://www.who.int/ebola/drc-2018/notes-for-the-record-meuri-ebola.pdf>>
3. Sheahan, T. P., Sims, A. C., Leist, S. R., Schäfer, A., Won, J., Brown, A. J., Montgomery, S. A., Hogg, A., Babusis, D., Clarke, M. O., Spahn, J. E., Bauer, L., Sellers, S., Porter, D., Feng, J. Y., Cihlar, T., Jordan, R., Denison, M. R., & Baric, R. S. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nature communications*, 11(1): 222 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41467-019-13940-6>.
4. Severe 2019-nCoV Remdesivir RCT (NCT04257656), viewed 13 March 2020, <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04257656?intr=Remdesivir&draw=2&rank=1>>
5. Mild/Moderate 2019-nCoV Remdesivir RCT (NCT04252664), viewed 13 March 2020, <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT04252664?term=remdesivir&draw=2>>
6. Multi-centre, adaptive, randomized trial of the safety and efficacy of treatments of COVID-19 in hospitalized adults DisCoVeRy. Versão Nº2.0 DU 11/03/2020; EudraCT 2020-000936-23; <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-000936-23>.
7. WHO - MASTER PROTOCOL - A Multi-centre, Adaptive, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial of the Safety and Efficacy of Investigational Therapeutics for the Treatment of COVID-19 in Hospitalized Patients. <https://www.who.int/blueprint/priority-diseases/key-action/multicenter-adaptive-RCT-of-investigational-therapeutics-for-COVID-19.pdf>
8. Wang, M., Cao, R., Zhang, L. et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Research* 30, 269–271 (2020); <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0>
9. Sahraei et. Aminoquinolines Against Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Chloroquine or Hydroxychloroquine. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Mar 16:105945. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105945
10. Wang, M., Cao, R., Zhang, L. et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Research* 30, 269–271 (2020); <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0>
11. Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, Liu X, Zhao L, Dong E, Song C, Zhan S, Lu R, Li H, Tan W, Liu D. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clinical Infectious Diseases* Mar 9. pii: ciaa237 (2020); <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa237>.
12. 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*. Feb 19. (2020); <https://doi.org/10.5582/bst.2020.01047>.
13. 7th edition of the New coronavirus pneumonia diagnosis and treatment plan, released by the National Health and Care Commission of China on 3 March 2020
14. Multicenter collaboration group of Department of Science and Technology of Guangdong Province and Health Commission of Guangdong Province for chloroquine in the treatment of novel coronavirus pneumonia. [Expert consensus on chloroquine phosphate for the treatment of novel coronavirus pneumonia]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2020 Mar 12;43(3):185-188. doi: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.03.009.

15. Interim clinical guidance for patients suspected of/confirmed with COVID-19 in Belgium; 19 mars 2020; Version 4. https://epidemiology.wiv-isp.be/ID/Documents/Covid19/COVID-19_InterimGuidelines_Treatment_ENG.pdf
16. Izmirly et al. Maternal use of hydroxychloroquine is associated with a reduced risk of recurrent anti-SSA/Ro-antibody-associated cardiac manifestations of neonatal lupus. *Circulation* 2012; 126: 76–82.
17. Lisney et al. High maternal expression of SIGLEC1 on monocytes as a surrogate marker of a type I interferon signature is a risk factor for the development of autoimmune congenital heart block. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 1476–80.
18. Arabi YM, Asiri AY, Assiri AM, Aziz Jokhdar HA, Alothman A, Balkhy HH, et al.; and the Saudi Critical Care Trials group Treatment of Middle East respiratory syndrome with a combination of lopinavir/ritonavir and interferon-β1b (MIRACLE trial): statistical analysis plan for a recursive two stage group sequential randomized controlled trial. *Trials*, 21:8 (2020); <https://doi.org/10.1186/s13063-019-3846-x>
19. Danish Medicines Agency - New coronavirus (COVID-19) - Planned and ongoing clinical studies of drugs for the treatment of COVID-19, version 11.03.2020; <https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/nyheder/temaer/ny-coronavirus-covid-19/~media/5B83D25935DF43A38FF823E24604AC36.ashx>
20. Boodman E. Researchers rush to test coronavirus vaccine in people without knowing how well it works in animals. *STATNEWS*; viewed 13 March 2020; <https://www.statnews.com/2020/03/11/researchers-rush-to-start-moderna-coronavirus-vaccine-trial-without-usual-animal-testing/>
21. Lee J. These nine companies are working on coronavirus treatments or vaccines — here's where things stand. *MarketWatch*; viewed 13 march 2020; <https://www.marketwatch.com/story/these-nine-companies-are-working-on-coronavirus-treatments-or-vaccines-heres-where-things-stand-2020-03-06>
22. WHO R&D Blueprint – Informal consultation on prioritization of candidate therapeutic agents for use in novel coronavirus 2019 infection. 24 January 2020; <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/330680/WHO-HEO-RDBlueprint%28nCoV%29-2020.1-eng.pdf?ua=1>
23. WHO R&D Blueprint novel Coronavirus (nCoV) - Vaccine prioritization for clinical trials. 30 January 2020; <https://www.who.int/blueprint/priority-diseases/key-action/prioritization-candidate-vaccines-ncov2019.pdf?ua=1>
24. EMA plan for emerging health threats. EMA/863454/2018. 10 December 2018; https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/ema-plan-emerging-health-threats_en.pdf
25. European Medicines Agency - Addressing the potential impact of novel coronavirus disease (COVID-19) on medicines supply in the EU. 10 March 2020; <https://www.ema.europa.eu/en/news/addressing-potential-impact-novel-coronavirus-disease-covid-19-medicines-supply-eu>
26. Danish Medicines Agency - New coronavirus (COVID-19) - Planned and ongoing clinical studies of drugs for the treatment of COVID-19, version 11.03.2020; <https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/nyheder/temaer/ny-coronavirus-covid-19/~media/5B83D25935DF43A38FF823E24604AC36.ashx>
27. <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=covid&term=&cntry=&state=&city=&dist=>
28. Danish Medicines Agency - New coronavirus (COVID-19) - Planned and ongoing clinical studies of drugs for the treatment of COVID-19, version 11.03.2020; <https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/nyheder/temaer/ny-coronavirus-covid-19/~media/5B83D25935DF43A38FF823E24604AC36.ashx>

29. Wang, M., Cao, R., Zhang, L. et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Research* 30, 269–271 (2020); <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0>
30. 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*. Feb 19. (2020); <https://doi.org/10.5582/bst.2020.01047>.
31. Roques P, Thiberville SD, Dupuis-Maguiraga L, Lum FM, Labadie K, Martinon F, Gras G, Lebon P, Ng LFP, de Lamballerie X, Le Grand R. Paradoxical Effect of Chloroquine Treatment in Enhancing Chikungunya Virus Infection. *Viruses*. 10(5). pii: E268. (2018); <https://doi.org/10.3390/v10050268>
32. 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. <https://doi.org/10.5582/bst.2020.01047>.
33. 6th edition of the New coronavirus pneumonia diagnosis and treatment plan, released by the National Health and Care Commission of China on 19 February 2020
34. Multicenter collaboration group of Department of Science and Technology of Guangdong Province and Health Commission of Guangdong Province for chloroquine in the treatment of novel coronavirus pneumonia. [Expert consensus on chloroquine phosphate for the treatment of novel coronavirus pneumonia]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2020 Mar 12;43(3):185-188. doi: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.03.009.
35. Izmirly et al. Maternal use of hydroxychloroquine is associated with a reduced risk of recurrent anti-SSA/Ro-antibody-associated cardiac manifestations of neonatal lupus. *Circulation* 2012; 126: 76–82.
36. Lisney et al. High maternal expression of SIGLEC1 on monocytes as a surrogate marker of a type I interferon signature is a risk factor for the development of autoimmune congenital heart block. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 1476–80.
37. Furst DE, Lindsley H, Baethge B et al. Dose-loading with hydroxychloroquine improves the rate of response in early, active rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind six-week trial with eighteen-week extension. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 357.
38. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020. 395(10223): 497-506.
39. Chen L, Liu HG, Liu W, et al. [Analysis of clinical features of 29 patients with 2019 novel coronavirus pneumonia]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2020;43:E005.
40. Gautret et al. (2020) Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *International Journal of Antimicrobial Agents* – In Press 17 March 2020 – DOI : 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949
41. Yao et al. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clinical Infectious Diseases* Mar 9. pii: ciaa237 (2020); <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa237>
42. Liu et al. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Discov*. 2020 Mar 18;6:16. doi: 10.1038/s41421-020-0156-0.
43. Millet JK, Whittaker GR. Host cell proteases: critical determinants of coronavirus tropism and pathogenesis. *Virus Res* 2015; 202: 120–34.
44. Al-Bari MAA. Targeting endosomal acidification by chloroquine analogs as a promising strategy for the treatment of emerging viral diseases. *Pharmacol Res Perspect* 2017; 5: e00293
45. Vincent et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virology* 2005; 2: 69.

46. WHO R&D Blueprint COVID-19 Informal consultation on the potential role of chloroquine in the clinical management of COVID 19 infection, de 13 de março 2020
47. Danish Medicines Agency - Planned and ongoing clinical studies of drugs for the treatment of COVID-19, version 11.03.2020; <https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/nyheder/temaer/ny-coronavirus-covid-19/~media/5B83D25935DF43A38FF823E24604AC36.ashx>
48. Furuta Y, Takahashi K, Shiraki K, Sakamoto K, Smee DF, Barnard DL, Gowen BB, Julander JG, Morrey JD (June 2009). "T-705 (favipiravir) and related compounds: Novel broad-spectrum inhibitors of RNA viral infections". *Antiviral Research*. 82 (3): 95–102. doi:10.1016/j.antiviral.2009.02.198. PMID 19428599.
49. Furuta Y, Gowen BB, Takahashi K, Shiraki K, Smee DF, Barnard DL (November 2013). "Favipiravir (T-705), a novel viral RNA polymerase inhibitor". *Antiviral Research*. 100 (2): 446–54. doi:10.1016/j.antiviral.2013.09.015. PMC 3880838. PMID 24084488.
50. Caroline AL, Powell DS, Bethel LM, Oury TD, Reed DS, Hartman AL (April 2014). "Broad spectrum antiviral activity of favipiravir (T-705): protection from highly lethal inhalational Rift Valley Fever". *PLoS Neglected Tropical Diseases*. 8 (4): e2790. doi:10.1371/journal.pntd.0002790. PMC 3983105. PMID 24722586.
51. Mumtaz N, van Kampen JJ, Reusken CB, Boucher CA, Koopmans MP (2016). "Zika Virus: Where Is the Treatment?". *Current Treatment Options in Infectious Diseases*. 8 (3): 208–11. doi:10.1007/s40506-016-0083-7. PMC 4969322. PMID 27547128.
52. Yamada K, Noguchi K, Komeno T, Furuta Y, Nishizono A (April 2016). "Efficacy of Favipiravir (T-705) in Rabies Postexposure Prophylaxis". *The Journal of Infectious Diseases*. 213 (8): 1253–61. doi:10.1093/infdis/jiv586. PMC 4799667. PMID 26655300.
53. Murphy J, Sifri CD, Pruitt R, Hornberger M, Bonds D, Blanton J, Ellison J, Cagnina RE, Enfield KB, Shiferaw M, Gigante C, Condori E, Gruszynski K, Wallace RM (January 2019). "Human Rabies - Virginia, 2017". *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*. 67 (5152): 1410–14. doi:10.15585/mmwr.mm675152a2. PMC 6334827. PMID 30605446.
54. Danish Medicines Agency - Planned and ongoing clinical studies of drugs for the treatment of COVID-19, version 11.03.2020; <https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/nyheder/temaer/ny-coronavirus-covid-19/~media/5B83D25935DF43A38FF823E24604AC36.ashx>
55. Danish Medicines Agency - New coronavirus (COVID-19) - Planned and ongoing clinical studies of vaccines for COVID-19, version 11.03.2020; <https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/nyheder/temaer/ny-coronavirus-covid-19/~media/3A4B7F16D0924DD8BD157BBE17BFED49.ashx>