Residência RP Pediátrica
Publicação Oficial da Sociedade Brasileira de Pediatria
ISSN-Online: 2236-6814

Data de Submissão: 13/04/2021
Data de Aprovação: 18/06/2021

ARTIGO ORIGINAL

Perfil de ensaios clínicos pediátricos para COVID-19 no ClinicalTrials.gov: uma revisão sistemática

Pediatric clinical trial profile for COVID-19 at ClinicalTrials.gov: a systematic review

Marina Romi Zanatta Covolan[1,2], Luiza Regina Vilela Costa Tsuruda[2,3], Daniela Sampaio Silva[4], David Aciole Barbosa[2], Rubens Pasa[5], Karine Frehner Kavalco[5], Fabiano Bezerra Menegidio[1,2]

Palavras-chave:
Coronavírus, Infecções por Coronavírus, Tratamento de Emergência, Criança, Ensaios Clínicos como Assunto.

Resumo

Introdução: COVID-19 é uma doença infecciosa extremamente grave. No entanto, poucos estudos focaram no tratamento medicamentoso de pacientes pediátricos acometidos pela COVID-19. **Objetivo:** Assim, esse estudo conduziu uma revisão de ensaios clínicos registrados no banco de dados *Clinical Trials* sobre o tratamento medicamentoso em pacientes pediátricos com COVID-19. **Métodos:** Uma pesquisa sistemática foi realizada no banco de dados *Clinical Trials* (https://clinicaltrials.gov/) usando a técnica de rastreamento da web para coletar ensaios clínicos re-gistrados que conduziram tratamento medicamentoso em pacientes pediátricos de 0 a 17 anos. Após as drogas utilizadas serem identificadas, sua posologia e outras informações pertinentes foram obti-das junto aos bancos de dados *DrugBank* (https://go.drugbank.com) e no *DrugBase* (https://www.drugbase.de). **Resultados:** Foram encontrados na pesquisa 8 ensaios clínicos classifi-cados como concluídos e 34 em andamento direcionados aos pacientes pediátricos. Os Estados Uni-dos foi o país que mais desenvolveu pesquisas envolvendo o uso medicamentoso em pacientes com COVID-19 pediátrica. A hidroxicloroquina foi a droga mais observada no tratamento dos pacientes pediátricos, seguida da remdesivir. Um aumento de ensaios de fase 3 e randomizados também foi observado entre as pesquisas em andamento quando comparadas com as pesquisas concluí-das. **Conclusão:** Em comparação com adultos, a COVID-19 pediátrica tem necessidades distintas de tratamento. Assim, torna-se importante a conclusão dos ensaios clínicos descritos no presente estu-do, além de mais ensaios clínicos randomizados, antes que qualquer terapêutica ou outros objetos relacionados aos processos de manejo clínico para COVID-19 possam ser adequadamente recomen-dados e aplicados no tratamento pediátrico.

[1] Universidade de Mogi das Cruzes, Faculdade de Medicina - Mogi das Cruzes - São Paulo - Brasil.
[2] Universidade de Mogi das Cruzes, Laboratório de Bioinformática e Biologia Computacional. Núcleo Integrado de Biotecnologia - Mogi das Cruzes - São Paulo - Brasil.
[3] Faculdade da Saúde e Ecologia Humana, Faculdade de Medicina - Vespasiano - Minas Gerais - Brasil.
[4] Grupo Amil, Hospital Carlos Chagas - Guarulhos - São Paulo - Brasil.
[5] Universidade Federal de Viçosa, Laboratório de Diagnósticos Moleculares. Instituto de Ciências Bioló-gicas e da Saúde, Campus Rio Paranaíba. - Rio Paranaíba - Minas Gerais - Brasil.

Endereço para correspondência:
Fabiano Bezerra Menegidio.
Universidade de Mogi das Cruzes. Av. Dr. Cândido X. de Almeida e Souza, nº 200, Centro Cívico.
Mogi das Cruzes - SP. Brasil. CEP: 08780-911. E-mail: fabianomenegidio@umc.br

Este trabalho está licenciado sob uma Creative Commons Attribution 4.0 International License.

Keywords:
Coronavirus,
Coronavirus Infections,
Emergency Treatment,
Child,
Clinical Trials as Topic.

Abstract

Introduction: COVID-19 is an extremely serious infectious disease. However, few studies have focu-sed on the drug treatment of pediatric patients affected by COVID-19. **Objective:** Thus, this study conducted a review of clinical trials registered in the Clinical Trials database on drug treatment in pe-diatric patients with COVID-19. **Methods:** A systematic search was conducted in the Clinical Trials database (https://clinicaltrials.gov/) using the web tracking technique to collect registered clinical tri-als that conducted drug treatment in pediatric patients aged 0 to 17 years. After the drugs used were identified, their dosage and other pertinent information were obtained from the DrugBank databases (https://go.drugbank.com) and the DrugBase (https://www.drugbase.de). **Results:** Eight clinical trials were found in the research, classified as completed and 34 in progress, aimed at pediatric patients. The United States was the country that most research involving the drug use in patients with pedia-tric COVID-19. Hydroxychloroquine was the most observed drug in the treatment of pediatric pa-tients, followed by remdesivir. An increase in phase 3 and randomized trials was also observed among ongoing research when compared to completed research. **Conclusion:** Compared to adults, pedia-tric COVID-19 has distinct treatment needs. Thus, it is important to complete the clinical trials de-scribed in the present study, in addition to more randomized clinical trials, before any therapy or other objects related to the clinical management processes for COVID-19 can be properly recom-mended and applied in pediatric treatment.

INTRODUÇÃO

Segundo levantamento divulgado pela Johns Hopkins University of Medicine (https://coronavirus.jhu.edu/)[1] durante o mês de abril de 2021, a pandemia de COVID-19 causada pelo coronavírus SARS-CoV-2 atingiu aproximadamente 136 milhões de pessoas, com mais de 2 milhões e novecentas mil mortes confirmadas ao redor do mundo. Embora a síndrome respiratória causada por essa doença possa ser de extrema gravidade, sua manifestação em indivíduos infectados é variável, envolvendo desde casos assintomáticos, até óbitos que se consolidam em poucos dias, sobretudo na ausência de tratamento intensivo[2]. Fatores como idade avançada (>60-70 anos), diabetes, doenças cardíacas, hipertensão, ou outros tipos de doenças crônicas, parecem contribuir para elevar o risco associado à COVID-19, mas óbitos e/ou casos graves da doença já foram descritos em pessoas jovens, gozando de plenas condições físicas e de saúde[2].

Manifestações clínicas como longo período de incubação, forte infectividade, sintomas clínicos atípicos, febre e tosse, além de falta de ar, vômito, diarréia, mialgia e fadiga, são sintomas comuns associados à COVID-19[2-3]. Em relação ao seu tratamento, o manejo clínico é de forma geral direcionado para medidas de suporte[4-5], como terapia com oxigênio, administração de fluidos, e antimicrobianos no caso de infecções bacterianas secundárias[6]. Mesmo que sem evidências robustas de resultados clínicos satisfatórios, alguns medicamentos vêm sendo utilizados com objetivo de conter a progressão da doença. Drogas como oseltamivir juntamente com antibióticos empíricos[3], Remdesivir e cloroquina[7-8], hidroxicloroquina[9], lopinavir-ritonavir e interferon-α 2b[3], além de Nitazoxanida estão sendo usadas e estudadas principalmente em adultos[10]. Tendo em vista que pessoas de qualquer idade são suscetíveis à COVID-19 e que ela vem se espalhando rapidamente pelo mundo graças ao surgimento de novas cepas virais, torna-se crítica a baixa prevalência de estudos sobre COVID-19 pediátrico em comparação com a de adultos[11-13].

Embora as manifestações clínicas do COVID-19 sejam consideradas menos agressivas na população pediátrica, crianças menores de 2 anos são mais propensas a quadros mais severos[14-15]. O uso de terapia antiviral nas crianças tem sido considerado, de acordo com alguns protocolos[16]. O antiviral Remdesivir, assim como a hidroxicloroquina, por exemplo, foram considerados como opções terapêuticas em crianças conforme painel multicêntrico[16]. No entanto, novos estudos ainda precisam ser direcionados para compreender a forma como a doença afeta a população pediátrica e quanto ao uso de agentes com potencial atividade contra a SARS-CoV-2, visto que as drogas supracitadas foram aplicadas em protocolos não-validados para adultos[16]. Com isso, nota-se a importância de se analisar a atual utilização de medicamentos no tratamento da COVID-19 em pacientes pediátricos, tornando o objetivo principal do presente estudo o levantamento e análise dos ensaios clínicos registrados no banco de dados Clinical Trials (https://clinicaltrials.gov/)[17] já finalizados e em andamento, além de avaliar aqueles com abordagem terapêutica medicamentosa e que incluiram em suas amostras, crianças.

MÉTODOS

O presente estudo trata de uma revisão sistemática de ensaios clínicos registrados no banco de dados internacional Clinical Trials (https://clinicaltrials.gov/)[17] sobre o tratamento medicamentoso em pacientes pediátricos com COVID-19. Como pediátricos, definimos pacientes de 0 até 17 anos.

Os ensaios utilizados neste trabalho foram obtidos através de uma busca sistematizada no banco de dados utilizando os descritores *"Covid-19"* e *"SARS-CoV-2"* no campo de busca identificado como *"Condition or disease"*, limitando a data de pesquisa para até 08 de outubro de 2020. A presente busca foi realizada em dois momentos distintos para caracterizar separadamente os ensaios clínicos classificados como *"concluídos"* ou *"em andamento"*.

Para a busca dos estudos com o status *"concluído"*, utilizamos os seguintes filtros no formulário de pesquisa: *"Status: suspended, terminated or completed"; "Child (birth-17)"; "Sex: all"* e *"Study type: Interventional (Clinical Trial)"*. Já para os estudos em andamento, os seguintes filtros foram utilizados:

"Status: recruiting"; "Child (birth-17)"; "Sex: all"; "Study type: Interventional (Clinical Trial)". Nenhum outro filtro para restrições de idioma, condições de doença, resultados ou locais de pesquisa foi aplicado na seleção dos dados.

Após a identificação prévia dos estudos clínicos e das drogas associadas, realizamos novas buscas no DrugBank (https://go.drugbank.com)[18] e no DrugBase (https://www.drugbase.de)[19] para obtenção de detalhes sobre sua posologia conhecida em relação a população pediátrica.

RESULTADOS

Durante a realização da presente revisão na base de dados Clinical Trials foram identificados 130 ensaios clínicos relacionados ao tratamento medicamentoso de pacientes pediátricos com COVID-19, sendo 16 concluídos e 114 em andamento. Após aplicação dos filtros para cada grupo, obteve-se oito (n=8) ensaios clínicos concluídos e trinta e quatro (n=34) em andamento, conforme apresentado na Figura 1.

Todos os dados brutos provenientes da pesquisa realizada na base de dados Clinical Trials (https://clinicaltrials.gov/)[17] estão disponíveis no Material Suplementar S1 e S2.

Distribuição de ensaios clínicos por países

Dentre os oito (n=8) ensaios concluídos com pacientes pediátricos, cinco (n=5) foram realizados nos Estados Unidos, sendo os demais realizados na Coreia do Sul, Egito e Irã. Com relação aos ensaios clínicos em andamento, os Estados Unidos e o Egito registraram a mesma quantidade de estudos dentro da análise realizada, ou seja, oito (n=8) ensaios clínicos em cada país. Em seguida, China e Paquistão destacam-se com três (n=3) estudos registrados cada qual. No Irã e México haviam dois (n=2) estudos de cada país registrados e quanto aos demais países incluídos, uma (n=1) pesquisa em cada qual havia sido registrada. Esses dados podem ser observados na Figura 2. Vale destacar que não haviam registros de ensaios clínicos concluídos ou em andamento no Brasil nessa faixa etária em outubro de 2020 junto ao Clinical Trials (https://clinicaltrials.gov/)[17].

Distribuição de ensaios clínicos por drogas utilizadas

Um total de 19 drogas diferentes foram associadas ao tratamento da COVID-19 em pacientes pediátricos com base em nossa pesquisa no Clinical Trials.

Em ensaios clínicos concluídos envolvendo pacientes pediátricos, observamos uma maior prevalência da Hidroxicloroquina em estudos com utilização individual (n=4) ou em associação com outras drogas (n=3), como o Favipiravir (n=1), Azitromicina (n=1) ou Lopinavir/Ritonavir (n=1). Além disso, Remdesivir foi a segunda droga mais estudada em pesquisas concluídas com pacientes pediátricos no período avaliado, sendo as outras drogas observadas (Ivermectina, Azitromicina, Tocilizumab e Lopinavir/Ritonavir) presentes de maneira uniforme entre os estudos (Figura 3).

Assim como nos resultados anteriores, a Hidroxicloroquina e o Remdesivir foram as drogas predominantes nos ensaios clínicos em andamento dentro do período analisado, com cinco (n=5) e quatro (n=4) estudos em andamento respectivamente. Ivermectina (n=3), Nitazoxanida (n=3), Lopinavir/Ritonavir (n=2), Azitromicina (n=1) e Tocilizumab (n=1) também estiveram presentes entre as drogas mais observadas nos estudos não concluídos (Figura 3).

Distribuição de ensaios clínicos por fases e tipo de pesquisa

Conforme dados analisados na presente pesquisa, entre os estudos classificados como concluídos na base de dados,

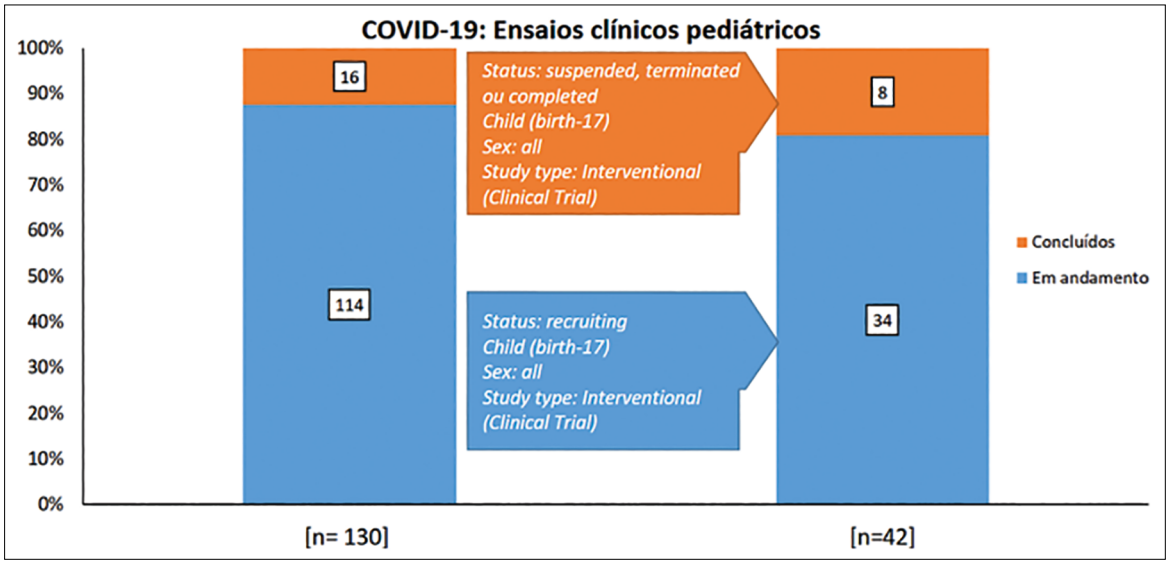

Figura 1. Distribuição de ensaios clínicos concluídos e em andamento na base de dados ClinicalTrials.gov para o tratamento de COVID-19/SARS-CoV-2 até a data de 08 de outubro de 2020. Fonte: Autores. Fonte: Autores.

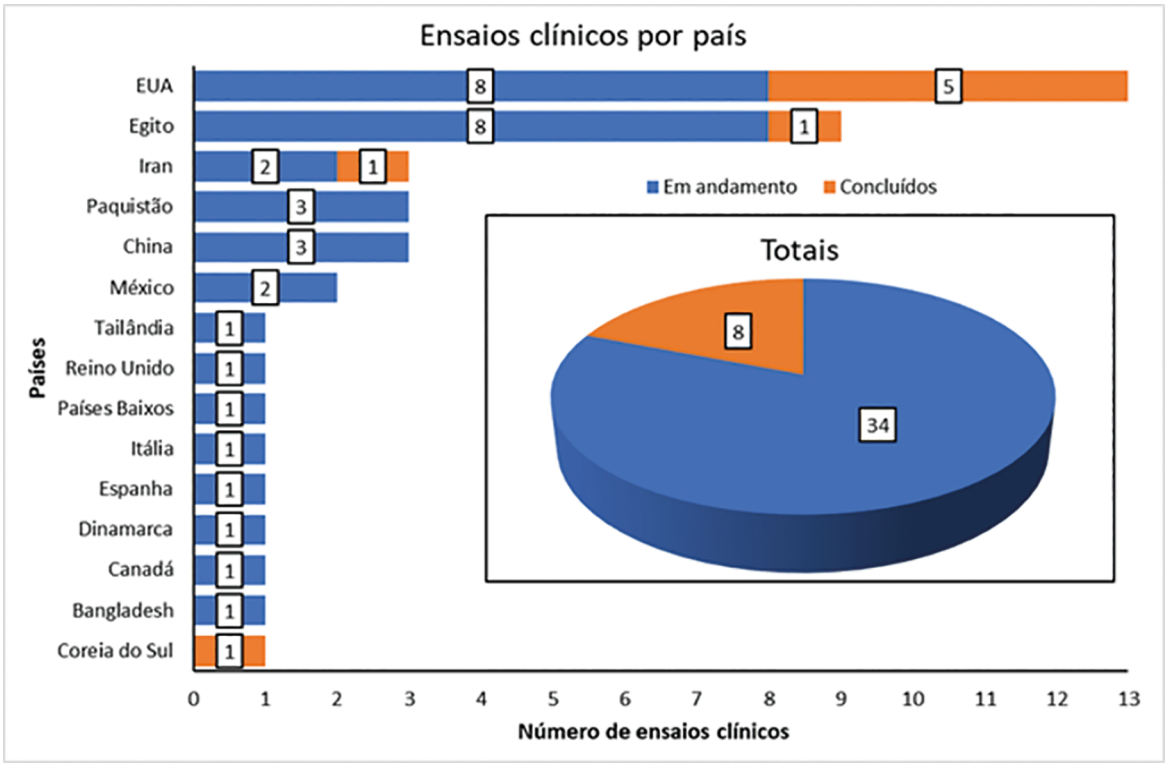

Figura 2. Distribuição por país de todos os ensaios clínicos concluídos e em andamento da base de dados ClinicalTrials.gov para o tratamento de COVID-19/ SARS-CoV-2 até a data de 08 de outubro de 2020. Fonte: Autores.

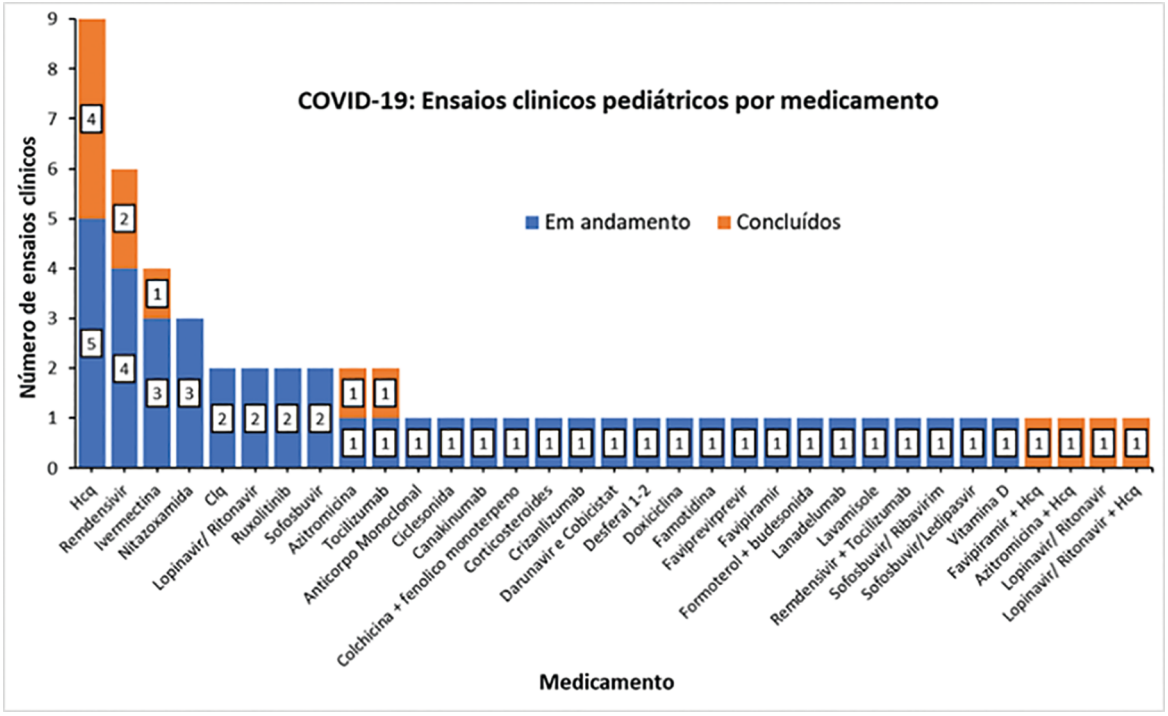

Figura 3. Distribuição por drogas de todos ensaios clínicos concluídos e em andamento da base de dados *ClinicalTrials.gov* para o tratamento de COVID-19/ SARS-CoV-2 até a data de 08 de outubro de 2020. Fonte: Autores.

seis ensaios clínicos (n=6) foram finalizados em suas fases 2 e/ou 3, enquanto dois ensaios (n=2) não apresentaram detalhes sobre a fase da pesquisa. Além disso, cinco ensaios clínicos (n=5) foram identificados como randomizados enquanto três (n=3) como não-randomizados (Figura 4).

Já entre os estudos em andamento, treze (n=13) ensaios clínicos foram observados na fase 3 e dois (n=2) na fase 4. Também observamos um aumento expressivo dos ensaios randomizados, totalizando 85,3% (n=29) dos 34 estudos encontrados (Figura 4).

DISCUSSÃO

A rápida disseminação global da COVID-19 torna prioritários os intensos esforços da comunidade médica e científica na identificação de estratégias preventivas e de tratamento eficazes para promover o desenvolvimento de uma gestão médica adequada. Embora a pandemia relacionada ao SARS-CoV-2 já tenha mais de um ano e que informações relativamente amplas estejam disponíveis para pacientes adultos, as características epidemiológicas e clínicas em crianças, o que incluem dados terapêuticos, ainda não foram totalmente definidas para a COVID-19[3].

Como já observado em outras revisões de ensaios clínicos relacionados ao tratamento da COVID-19 (20-21), a cloroquina / hidroxicloroquina é a droga mais observada na base de dados Clinical Trials em ensaios clínicos envolvendo o SARS-CoV-2. Conforme o DrugBase, a Cloroquina (CQL) é um medicamento utilizado primariamente como profilaxia no tratamento da malária[22], sendo também amplamente conhecida por sua efetividade no tratamento de doenças auto-imunes como lúpus, artrite reumatóide e em doenças dermatológicas. Nas últimas décadas, estudos evidenciaram a CQL como um agente potencial no arsenal terapêutico contra alguns tipos de câncer e também como um possível antiviral[22-24]. Por ser uma base fraca, a CQL se concentra em organelas que possuem baixo pH como endossomos, lisossomos e vesículas de Golgi, sendo capaz de aumentar o pH em tais estruturas[25]. Apesar do mecanismo de ação da CQL ainda não ser totalmente entendido, estudos in vitro independentes evidenciaram sua inibição da replicação viral[25-26] e sua possível atuação na infecção pelo SARS-CoV-2, interferindo principalmente na glicosilação do receptor celular ACE-2 (*angiotensin-converting enzyme 2*), dificultando a entrada viral[25] pela não glicolisação do receptor que impossibilita sua interação com a proteína de superfície S do SARS-CoV-2, o que pode impactar negativamente a ligação vírus-receptor e posteriormente impossibilitar a infecção[27]. Além disso, a inibição da acidificação do endossomo promovida pela CQL também poderia bloquear a replicação do coronavírus[28]. A hidroxicloroquina (HCQ) é um derivado da CQL e quanto ao papel da hidroxicloroquina em infecções causadas por CoVs, como o seu mecanismo de ação é idêntico ao da CQL, acredita-se que o sua atividade antiviral também seja a mesma[9,29]. No entanto, estudos recentes vêm demonstrando a ineficácia desses medicamentos no tratamento da COVID-19.

Bhagteshwar Singh e colaboradores[30] ao analisar dez estudos (n=10) e comparar o uso da HCQ com o tratamento padrão sem HCQ ou placebo observou pouca ou nenhuma diferença na morte por qualquer causa. Também observaram que HCQ pode fazer pouca ou nenhuma diferença na probabilidade de um PCR negativo para SARS-CoV-2 em amostras respiratórias no 14º dia da administração. Os pesquisadores também observaram que a HCQ provavelmente resulta em pouca ou nenhuma diferença na progressão para ventilação mecânica ou no tempo de melhora clínica quando comparado ao tratamento padrão sem HCQ ou placebo. Além disso, evidenciaram que a HCQ provavelmente resulta em um risco aumentado de desenvolvimento de eventos adversos, mas pode fazer pouca

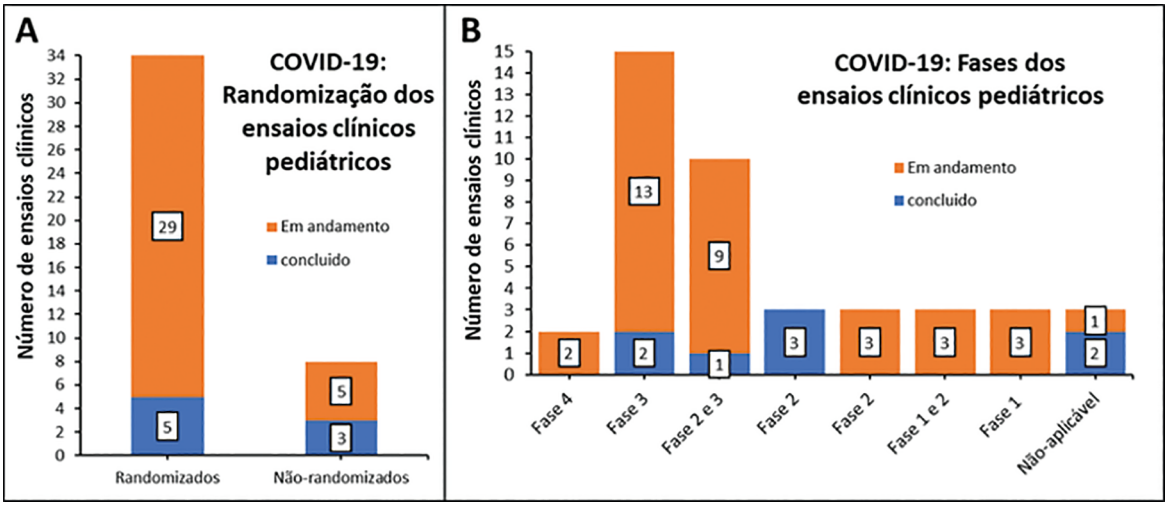

Figura 4. Distribuição por fases de pesquisa e randomização de todos ensaios clínicos concluídos e em andamento da base de dados ClinicalTrials.gov para o tratamento de COVID-19/SARS-CoV-2 até a data de 08 de outubro de 2020. Em (A) encontram-se os ensaios clínicos distribuídos por presença/ausência de randomização, em (B) os ensaios clínicos por fases da pesquisa. Fonte: Autores.

ou nenhuma diferença no risco de eventos adversos graves[30]. Além deste estudo, diferentes revisões sistemáticas foram publicadas examinando o tratamento da COVID-19 com HCQ / CQL, principalmente em pacientes adultos. Na maior parte, suas conclusões coincidem com as descritas por Bhagteshwar Singh e colaboradores[30], não mostrando nenhum benefício da HCQ para a redução de mortalidade por COVID-19[31-34].

Mesmo com o crescente número de artigos demonstrando a ineficiência no tratamento de pacientes adultos com COVID-19[30-34], a CQL / HCQ foi sugerida como alternativa terapêutica para pacientes que não são candidatos ao antiviral Remdesivir, no caso da indisponibilidade ou enquanto os pacientes aguardam a administração do Remdesivir, no entanto, esse mesmo painel multicêntrico contraindica o uso de HCQ, sozinha ou em combinação com azitromicina, para o tratamento de COVID-19 fora de um ensaio clínico[16]. Além disso, o presente painel frisa que as terapias antivirais para COVID-19 não são necessárias para a grande maioria dos pacientes pediátricos e que as evidências sobre a utilização dos medicamentos sugeridos continuam a evoluir rapidamente, gerando a necessidade de atualizações nas orientações fornecidas constantemente.

CONCLUSÃO

Através de uma pesquisa sistemática na base de dados Clinical Trials (https://clinicaltrials.gov/)[17], essa revisão recuperou quarenta e dois (n=42) ensaios clínicos que avaliaram intervenções para a prevenção ou tratamento do coronavírus em pacientes pediátricos utilizando diferentes drogas. Em geral, o uso de antimaláricos, principalmente Hidroxicloroquina, e dos antivirais Remdesivir e Lopinavir/Ritonavir, além de anti-inflamatórios e azitromicina, foram observados no tratamento de crianças infectadas por SARS-CoV-2. No entanto, pesquisas recentes vêm evidenciando a ausência de eficácia das drogas relatadas no processo terapêutico da COVID-19 em pacientes adultos, o que gera uma maior preocupação e incertezas em sua aplicação em pacientes pediátricos. Assim, torna-se importante a conclusão dos ensaios clínicos descritos no presente estudo, além de mais ensaios clínicos randomizados, antes que qualquer terapêutica ou outros objetos relacionados aos processos de manejo clínico para COVID-19 possam ser adequadamente recomendados e aplicados no tratamento pediátrico.

Limitações

O presente estudo teve algumas limitações, sendo conduzido dentro do limite de tempo descrito.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não haver conflito de interesse.

DECLARAÇÃO DE CONTRIBUIÇÃO

M.R.Z.C., L.T. e F.B.M. conceberam a ideia original. F.B.M. supervisionou o projeto. M.R.Z.C. e L.T. contribuíram para a coleta, preparação e análise dos dados. D.S.S., D.B.A, K.F.K., R.P. e F.B.M. contribuíram para a interpretação dos resultados. D.S.S. e F.B.M. assumiram a liderança na redação do manuscrito. Todos os autores forneceram feedback crítico e ajudaram a moldar a pesquisa, análise e manuscrito.

REFERÊNCIAS

1. Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. [Internet]. Baltimore: Johns Hopkins Coronavirus Resource Center; 2021 [cited 2021 Sep 10]. Available from: https://coronavirus.jhu.edu
2. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020 Feb 15;395(10223): 497–506, 2020.
3. Guo, CX., He, L., Yin, JY., Meng, XG., Tan, W., Yang, GP. et al. Epidemiological and clinical features of pediatric COVID-19. BMC Med 18, 250 (2020).
4. Tang JW, Tambyah PA, Hui DSC. Emergence of a novel coronavirus causing respiratory illness from Wuhan, China. J Infect. 2020 Mar;80(3):350-371.
5. Harapan H, Itoh N, Yufika A, Winard W, Keam S, Te H et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A literature review. Journal of Infection and Public Health. 2020 Mai; 13(5): 667-73.
6. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Clinical management of COVID-19: interim guidance. Geneva, May 2020c. Disponível em: https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-covid-19. Acesso em: 28 maio 2020
7. Holshue M, DeBolt C, Lindquist S, Loft K, Wiesman J, Bruce H. First case of 2019 novel coronavirus in the United States. The New England Journal of Medicine. 2020 Jan 31;382(10):929-36.
8. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. Cell Res. 2020 Fev 4;30(3):269-71.
9. Colson P, Rolain JM, Lagier JC, Brouqui P, Raoult D. Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19. Int J Antimicrob Agents. 2020 Apr;55(4):105932.
10. Rossignol JF. Nitazoxanide: a first-in-class broad-spectrum antiviral agent. Antiviral Res. 2014 Oct;110:94-103.
11. Wei M, Yuan J, Liu Y, Fu T, Yu X, Zhang ZJ. Novel Coronavirus Infection in Hospitalized Infants Under 1 Year of Age in China. JAMA. 2020;323(13):1313-4.
12. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, Tong S. Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. Pediatrics. 2020.
13. Ma H, Hu J, Tian J, Zhou X, Li H, Laws MT, Wesemann LD, Zhu B, Chen W, Ramos R, et al. A single-center, retrospective study of COVID-19 features in children: a descriptive investigation. BMC Med. 2020;18(2):123.
14. Dong Y. Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, Tong S. Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in China. Pediatrics. 2020 Nov 29; 145(6):e20200702.
15. Cruz AT, Zeichner SL. COVID-19 in Children: Initial Characterization of the Pediatric Disease. Pediatrics. 2020 Jun;145(6):e20200834.
16. Chiotos K, Hayes M, Kimberlin DW, Jones SB, James SH, Pinninti SG et al. Multicenter initial guidance on use of antivirals for children with COVID-19/SARS-CoV-2. J Pediatric Infect Dis Soc. 2020 Apr 22;piaa045.
17. ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). c2021 [cited 2021 Sep 10]. Available from: https://clinicaltrials.gov

18. DrugBank [Internet]. OMx Personal Health Analytics; c2006 [cited 2021 Sep 10]. Available from: https://go.drugbank.com/

19. DrugBase [Internet]. Germany: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart; c2012 [cited 2021 Sep 10]. Available from: https://go.drugbank.com/

20. Rabby Md Insiat Islam, Hossain Farzad. Study of ongoing registered clinical trials on COVID-19: a narrative review. Sao Paulo Med. J. [Internet]. 2020 Oct [cited 2021 Mar 18] ; 138(5): 441-456.

21. Rosa SGV, Santos WC. Clinical trials on drug repositioning for COVID-19 treatment. Rev Panam Salud Publica. 2020; 44:40.

22. Solomon VR, Lee H. Chloroquine and its analogs: a new promise of an old drug for effective and safe cancer therapies. Eur J Pharmacol. 2009 Dec 25; 625(1-3):220-33.

23. Al-Bari MA. Chloroquine analogues in drug discovery: new directions of uses, mechanisms of actions and toxic manifestations from malaria to multifarious diseases. J Antimicrob Chemother. 2015;70(6):1608-21.

24. Kim J, Yip MLR, Shen X, Li H, Hsin LYC, Labarge S et al. Identification of Anti-Malarial Compounds as Novel Antagonists to Chemokine Receptor CXCR4 in Pancreatic Cancer Cells. PLOS ONE. 2012 Fev 3. 7(2): e31004.

25. Vincent, M.J., Bergeron, E., Benjannet, S. et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. Virol J. 2005 Ago 22;2 (2):69 (2005).

26. Keyaerts E, Vijgen L, Maes P, Neyts J, Van Ranst M. In vitro inhibition of severe acute respiratory syndrome coronavirus by chloroquine. Biochem Biophys Res Commun. 2004 Out 8;323(2):264-8.

27. Savarino A, Boelaert J, Cassone A, Majori G, Cauda R. Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases? The Lancet Infectious Disease. 2003 Nov 1; 3(11): 722-27.

28. Simmons G, Reeves J, Rennekamp A, Amberg S, Piefer A, Bates P. Characterization of severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus (SARS-CoV) spike glycoprotein-mediated viral entry. National Academy of Sciences. 2004 Mar;101 (12): 4240-45.

29. Chen Z, Hu J, Zhang Z, Jiang S, Han S. Yan D et al.Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. MedRxiv, [S.l.], 2020.

30. Singh B, Ryan H, Kredo T, Chaplin M, Fletcher T. Chloroquine or hydroxychloroquine for prevention and treatment of COVID-19. Cochrane Database of Systematic Reviews 2021, Issue 2. Art. No.: CD013587.

31. Fiolet T, Guihur A, Rebeaud M, Mulot M, Peiffer-Smadja N, Mahamat-Saleh Y. Effect of hydroxychloroquine with or without azithromycin on the mortality of COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. Clinical Microbiology and Infection 2020;27(2):138-40.

32. Elavarasi A, Prasad M, Seth T, Sahoo RK, Madan K, Nischal N, et al. Chloroquine and hydroxychloroquine for the treatment of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Journal of General Internal Medicine 2020;35(11):3308-14.

33. Hernandez AV, Roman YM, Pasupuleti V, Barboza JJ, White CM. Hydroxychloroquine or chloroquine for treatment or prophylaxis of COVID-19. Living systematic review. Annals of Internal Medicine 2020;173(4):287-96.

34. Zang Y, Han X, He M, Shi J, Li Y. Hydroxychloroquine use and progression or prognosis of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology 2020;Sep 6:1-8.