TERAPIAS POTENCIALES PARA EL TRATAMIENTO DE COVID-19

Beatriz Gasser^{1*}, Ricardo Andres Ramirez Uscategui²

¹Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (UNESP), Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Jaboticabal, São Paulo, Brasil.

²Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri (UFVJM), Instituto de Ciências Agrárias, Unaí, Minas Gerais, Brasil.

*Autor correspondiente: Via de Acesso Professor Paulo Donato Castellane S/N, 14884-900, Jaboticabal, São Paulo, Brasil. E-mail: beatrizgasser@hotmail.com.

DOI: 10.4025/revsp.v7i1.55502

RESUMEN

Desde la identificación del nuevo coronavirus (SARS-CoV-2) en diciembre de 2019, esta neumonía viral originaria en Wuhan, China, se diseminó por todo el mundo. Esta nueva enfermedad fue llamada de COVID-19, puede conducir al Síndrome de Angustia Respiratoria Aguda (SARS), debido a una respuesta inflamatoria descontrolada, similar a la que ocurre en la sepsis, desencadenando falencia multiorgánica e inclusive la muerte. Diversas alternativas farmacoterapéuticas están siendo probadas alrededor del mundo, incluyendo los más variados medicamentos que pueden ayudar en la lucha contra esta infección. El objetivo de este artículo es presentar una revisión de las técnicas farmacoterapéuticas: remdesivir, cloroquina/hidroxiclороquina, lopinavir asociado a ritonavir, interferón-β, ivermectina, anticoagulantes, plasma de pacientes recuperados y vacunas, que se encuentran actualmente sometidas a estudios clínicos para evaluar su efectividad y seguridad en el tratamiento de COVID-19, presentando sus características, posibles efectos adversos, y los principales hallazgos que la comunidad científica ha presentado respecto a sus potenciales acciones. En conclusión, algunas de estas terapéuticas han demostrado resultados promisorios en estudios in-vitro o en el tratamiento de pequeños grupos de pacientes, no obstante para determinar la efectividad, seguridad, dosis terapéutica y periodo efectivo de aplicación, aún son necesarios estudios clínicos a ciegas, multicéntricos y controlados con placebos.

Palabras claves: antivirales, coronavirus, medicamentos, plasma de pacientes recuperados, SARS-CoV-2

INTRODUCCIÓN

En diciembre de 2019, un brote de neumonía viral causada por un nuevo coronavirus altamente patógeno comenzó en Wuhan, China, y se extendió rápidamente al resto del mundo. Esta nueva enfermedad fue nombrada COVID-19 (Coronavirus Disease 2019) por la Organización Mundial de la Salud (OMS) e identificada como un síndrome respiratorio agudo severo causado por un coronavirus denominado 2 (SARS-CoV-2). Esta es la tercera aparición de un coronavirus altamente patógeno en la población humana después del coronavirus causador del síndrome respiratorio agudo severo 1 (SARS-CoV) en 2002 y el coronavirus causador del síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS-CoV) en 2012 (LI et al., 2020). Se ha demostrado que la secuencia genética de COVID-19 tiene más de 80% de similitud con el SARS-CoV y 50% con el

MERS-CoV (REN et al., 2020). Por lo tanto, según la identidad de la secuencia genética y los informes filogenéticos, el SARS-CoV-2 es lo diferente lo bastante del SARS-CoV, para ser considerado como un nuevo beta-coronavirus que infecta a humanos (ROTHAN y BYRAREDDY, 2020).

Los coronavirus contienen un genoma de ARN monocatenario relativamente grande de sentido positivo y su recubrimiento viral está compuesto por proteínas estructurales que incluyen la espiga (S), envoltura (E) y membrana (M), así como la proteína de nucleocápside (N) que envuelve el genoma viral (TU et al., 2020). La proteína S del coronavirus se ha identificado como determinante significativa para la entrada del virus en las células del huésped. Las células diana primarias de la infección por SARS-CoV son las células epiteliales respiratorias al igual que en el SARS-CoV-2 siendo el receptor celular funcional del huésped, la enzima convertidora de angiotensina-2 (ECA-2) (GRONEBERG et al., 2005; ZHOU et al., 2020).

De acuerdo con Kuba et al. (2005), la unión de la proteína S viral a la ECA-2 induce un ciclo de retroalimentación negativa que resulta en una reducción de la ECA-2. La disminución de la ECA-2 conlleva a la conducción del sustrato de angiotensina I para su enzima relacionada ECA y consecuentemente aumenta la actividad de la ECA, produce niveles elevados de angiotensina II, la cual se une a su receptor de tipo 1A denominado como AGTR1A y origina al final de este ciclo un aumento en la permeabilidad vascular pulmonar.

Entre los síntomas que esta enfermedad produce, la fiebre es el más típico, sin embargo, los pacientes pueden presentar fatiga, tos seca, disnea, entre otros, con o sin congestión nasal. Cuando la respuesta sistémica es severa, se producen signos de neumonía, como: dificultad para respirar, estertores húmedos pulmonares, murmullos respiratorios débiles y macidez a la percusión. Las imágenes de tomografía computarizada (TC) revelan un patrón de vidrio esmerilado en el parénquima pulmonar, opacidades pulmonares consolidadas, a veces con morfología redondeada y una distribución pulmonar periférica (JIN et al., 2020; LI et al., 2020).

La disfunción respiratoria causada por esta infección viral hace que los pacientes con COVID-19 grave, alcancen los criterios para el diagnóstico de sepsis de acuerdo con la tercera definición del consenso internacional (Sepsis-3; SINGER et al., 2016). De acuerdo con Huang et al. (2020) la principal causa de muerte en pacientes afectados por COVID-19 es el Síndrome de Angustia Respiratoria Aguda (SARS) causado por una respuesta inflamatoria sistémica descontrolada, como consecuencia de la liberación de grandes cantidades de citocinas proinflamatorias y quimiocinas, conocida como tormenta de citocinas. Esta tormenta de citocinas desencadena un ataque violento al tejido pulmonar por parte del sistema inmune, desarrollando el SARS, la falencia multiorgánica e incluso la muerte, curso de enfermedad similar, al que fue reportado en las infecciones de SARS-CoV y MERS-CoV (GRONEBERG et al., 2005; LI et al., 2020).

Además, COVID-19 puede predisponer a enfermedades tromboembólicas arteriales y venosas, debido a inflamación excesiva, hipoxia, inmovilización y coagulación intravascular diseminada (CID) (THACHIL et al., 2020; TANG et al., 2020). De hecho, se ha informado una alta incidencia de complicaciones trombóticas en pacientes críticos causadas por COVID-19 (KLOK et al., 2020).

Actualmente, no existe un tratamiento específico para COVID-19, sin embargo, varios ensayos clínicos y reportes de caso apuntaron algunas posibles terapias antivirales, y los científicos médicos del mundo entero, trabajan con el objetivo de desarrollar o reutilizar medicamentos que ayuden a reducir la morbilidad y/o mortalidad de esta enfermedad (MAHASE, 2020). Con estos preceptos, el objetivo de este artículo es revisar las principales técnicas terapéuticas que están siendo probadas para tratar la COVID-19.

DESENVOLVIMIENTO

Las farmacoterapias, dependiendo de su objetivo, se pueden dividir en dos categorías: las que actúan directamente sobre el coronavirus, ya sea inhibiendo las enzimas virales responsables por la replicación del genoma, o bloqueando la entrada viral a las células; y la segunda categoría estarían los que modulan el sistema inmune, ya sea al aumentar la respuesta innata o inhibir los procesos inflamatorios que causan daño tisular (TU et al., 2020). La OMS lanzó el ensayo de solidaridad para investigar cuatro tratamientos potenciales: remdesivir, cloroquina/hidroxicloroquina, lopinavir asociado a ritonavir y esta última combinación asociada al interferón- β . Además de tratamientos antivirales, la ivermectina, los anticoagulantes y la transfusión de plasma de pacientes recuperados también están siendo estudiadas para el tratamiento de pacientes graves.

Remdesivir

Remdesivir actúa inhibiendo la replicación viral y está siendo investigado a través de varios ensayos clínicos como un posible tratamiento para COVID-19 (MAHASE, 2020). Remdesivir es un análogo de adenosina, que se incorpora a las cadenas nascentes de ARN viral y da como resultado una terminación prematura de estas (WARREN et al., 2016). Se ha reconocido como un fármaco antiviral prometedor contra una amplia gama de infecciones por virus ARN (incluyendo el SARS/MERS-CoV) en células cultivadas, de ratones y primates no humanos (SHEAHAN et al., 2017). Wang et al. (2020) demostraron in-vitro que remdesivir funciona en una etapa posterior a la entrada del virus y alcanza una concentración celular aceptable en primates no humanos infectados, según datos preliminares, también inhibe la infección viral de manera eficiente en líneas celulares humanas.

En enero de 2020, un caso de COVID-19 en los Estados Unidos fue tratado con remdesivir por vía intravenosa 7 días después del inicio de la hospitalización (enfermedad día 11) y no se observaron efectos adversos asociados con esta infusión (HOLSHUE et al., 2020). De acuerdo con Grein et al. (2020), el 60% de los pacientes con COVID-19 que recibieron remdesivir presentaron eventos adversos durante el seguimiento y en 8% el tratamiento con remdesivir tuvo que ser interrumpido. Los efectos adversos más comunes incluyeron aumento de las enzimas hepáticas, diarrea, erupción cutánea, insuficiencia renal e hipotensión y fueron más comunes en pacientes que recibían ventilación invasiva. Sin embargo, la seguridad y el perfil de efectos secundarios de remdesivir en pacientes con COVID-19 requiere una evaluación adecuada, mediante ensayos clínicos controlados con placebo.

Se ha descrito que algunos ensayos clínicos aleatorizados, controlados con placebo, doble ciego, multicéntricos, de fase III se lanzaron en China para evaluar la eficacia y la seguridad de este medicamento en pacientes con COVID-19, esperando su conclusión al final de abril del 2020 (DONG et al., 2020), sin embargo, a la fecha aún no está disponible esta información.

Cloroquina/hidroxicloroquina

La cloroquina y la hidroxicloroquina (metabolito menos tóxico de la cloroquina) son fármacos antipalúdicos e inmunomoduladores ampliamente utilizados, que fueron propuestos como antivirales de amplio espectro en 2006 (SAVARINO et al., 2020). Se consideran inmunomoduladores en lugar de inmunosupresores por tener un efecto complejo en este sistema, después de la administración oral se distribuyen ampliamente

por los tejidos corporales, incluyendo el pulmonar (ZHOU et al., 2020; WANG et al., 2020) y se sabe que bloquean la infección viral al aumentar el pH endosomal, lo que perjudica la fusión virus/célula, además de interferir con la glucosilación de los receptores celulares de SARS-CoV, siendo eficaz para prevenir la propagación de este virus en cultivos celulares (VINCENT et al., 2005).

Un estudio in-vitro demostró que la cloroquina funcionaba tanto en la etapa de entrada como en la etapa posterior a la entrada del virus de SARS-CoV-2 en las células Vero-E6. Además de su actividad antiviral, la cloroquina tiene una actividad inmunomoduladora, lo que sugiere que puede mejorar sinérgicamente su efecto antiviral in-vivo (WANG, 2020). Las características inmunomoduladoras de la cloroquina/hidroxicloroquina se consideran ventajosas, ya que no conllevan riesgos de complicaciones infecciosas secundarias (ZHOU et al., 2020).

Los efectos adversos más comunes de estos medicamentos son alteraciones gastrointestinales, como vómitos, diarreas, además de arritmias cardíacas. Sin embargo, la exposición a la cloroquina a largo plazo puede causar efectos secundarios graves, como retinopatía compuesta por defectos circulares (o maculopatía de ojo de buey) o defectos diametrales en la retina y cardiomiopatía. En pacientes de edad avanzada y/o en sobredosis (requerida para el efecto antiviral) está asociada con grave toxicidad por su margen de seguridad limitado. Por el contrario, la hidroxicloroquina tiene un menor nivel de acumulación de tejido, lo que explica que la terapia prolongada con este medicamento se asocia con menos efectos adversos que la cloroquina (SCHREZENMEIER y DÖRNER, 2020; ZHOU et al., 2020).

Además, la hidroxicloroquina se recomienda para pacientes embarazadas con enfermedades autoinmunes, ya que previene el desarrollo de bloqueo cardíaco congénito debido a un posible efecto inhibitorio de la producción de interferón tipo I, mientras que la cloroquina puede causar una serie de efectos secundarios graves al desarrollo fetal, por lo tanto, la hidroxicloroquina puede conferir un efecto antiviral similar al de la cloroquina en las etapas previas y posteriores a la infección, tiene menos efectos secundarios y es segura durante el embarazo (ZHOU et al., 2020).

Es importante enfatizar que hasta la fecha, los ensayos clínicos realizados indican que, la cloroquina o hidroxicloroquina no ha tratado con éxito ninguna infección aguda por virus en humanos y que no se ha observado ningún beneficio en modelos animales, lo que destaca la necesidad de más investigación para aceptar o rechazar los resultados obtenidos en los estudios in-vitro, así como, comprobar la eficacia de estos medicamentos antes de usarlos como tratamiento de rutina para COVID-19 (TOURET y DE LAMBALLERIE, 2020).

Asociación Lopinavir ritonavir (Kaletra)

La combinación de lopinavir y ritonavir (Kaletra) se usa normalmente para tratar el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH). El lopinavir se identificó después del brote de SARS de 2003 como un tratamiento potencial (MAHASE, 2020). Estos medicamentos inhiben la aspartil proteasa, una enzima codificada por el gen Pol del VIH, que escinde los polipéptidos precursores de este virus, inhibiendo así su ciclo de replicación (TU et al., 2020).

Los coronavirus codifican una clase enzimática diferente de proteasa, la cisteína proteasa, existe evidencia teórica de que el lopinavir y ritonavir también inhiben la coronaviral-3CL1pro-proteasa (CHU et al., 2004; DE WILDE et al., 2014). Sin embargo, en los ensayos clínicos realizados en pacientes con COVID-19 grave, no se observaron beneficios de esta asociación, más allá de la atención estándar prestada, además los

eventos adversos gastrointestinales fueron más comunes en el grupo de tratado con lopinavir-ritonavir, incluyendo náuseas, vómitos y diarrea (CAO et al., 2020).

Interferón-β 1a

Es una molécula que forma parte del mecanismo de defensa del pulmón para luchar contra los virus, formulado como una droga inhalada. Se ha probado en ensayos clínicos de fase II en pacientes con asma y se ha demostrado que mejora la función pulmonar. Específicamente para COVID-19, los coronavirus pueden suprimir la producción de interferón-β, por lo que el uso de este fármaco podría funcionar para prevenir o disminuir los síntomas respiratorios graves, como la neumonía (MAHASE, 2020).

Ivermectina

La ivermectin es un agente antiparasitario aprobado por la FDA que también demostró ejercer actividades antivirales contra el VIH y el virus del dengue (TU et al., 2020). Para probar la actividad antiviral de la ivermectina contra el SARS-CoV-2, Caly et al. (2020) infectaron células con SARS-CoV-2 y demostraron que la ivermectina tiene acción antiviral contra este virus in-vitro, con una dosis única capaz de controlar la replicación viral en 24 a 48 h. La ivermectina tiene un perfil de seguridad establecido para el uso humano y los efectos adversos son limitados, dependen de la intensidad de la infección y de la especie parasitaria (CANGA et al., 2008), se caracterizan por prurito, dolor de cabeza y mareos, también pueden estar asociados con polimorfismos en el gen MDR-1 (CHANDLER, 2018). Sin embargo, se requieren ensayos clínicos para determinar la eficacia, dosis necesaria y seguridad de la ivermectina para tratar COVID-19.

Anticoagulantes

Klok y col. (2020) informaron que la incidencia de complicaciones trombóticas en pacientes críticos con infecciones por COVID-19 es del 31%. Esta incidencia resalta la importancia de investigar signos de complicaciones trombóticas en este tipo de pacientes. La sociedad internacional de trombosis y hemostasia ha propuesto una nueva categoría que identifica una fase anterior a la CID asociada a sepsis, llamada coagulopatía inducida por sepsis (SIC) (IBA et al., 2019) y se ha creado un guía para manejar esta coagulopatía en pacientes con COVID-19 (THACHIL et al., 2020).

Tang y col. (2020) estudiaron la utilidad de la puntuación SIC y otros parámetros de coagulación, en la detección precoz de pacientes que pueden beneficiarse con el uso de anticoagulantes. Según sus resultados, solo los pacientes que cumplen con los criterios de SIC o con el criterio de dímero-D notablemente elevado pueden beneficiarse con la terapia anticoagulante, realizada principalmente con heparina de bajo peso molecular (HBPM), mientras que pacientes fuera de estos criterios no presentaron beneficios. Los efectos secundarios y las contraindicaciones incluyen hemorragia activa y recuento de plaquetas menor de $25 \times 10^9/L$, se recomienda precaución y monitorización exhaustiva cuando sean utilizado en pacientes insuficiencia renal (THACHIL et al., 2020).

Transfusión de plasma de pacientes recuperados

Se ha informado que el uso de plasma convaleciente (PC) o inmunoglobulinas de pacientes que se recuperaron de la enfermedad, mejora la tasa de supervivencia de pacientes con SARS (CHENG et al., 2005), Ébola (OMS, 2014) y se estableció como parte del protocolo terapéutico para el MERS-CoV (ARABI et al., 2015). Pacientes infectados generalmente desarrollan una respuesta inmune primaria en los días 10-14,

seguida de la eliminación del virus, (CHENG et al., 2005) indicando el tiempo óptimo para la recolección del plasma.

Duan y col. (2020) compararon 10 pacientes graves con COVID-19 que, además del tratamiento antiviral, recibieron PC y 10 pacientes con la misma edad, sexo y gravedad de la enfermedad que no recibieron PC, y descubrieron que el grupo de plasma convaleciente presentó tres casos dados de alta y siete casos con mejora clínica considerable sobre cuidados apenas intermedios, mientras que el grupo no tratado resultó en tres muertes, seis casos estables en cuidado crítico y apenas un caso en recuperación.

El mismo estudio mostró que todos los pacientes investigados alcanzaron la negatividad para el ARN SARS-CoV-2 en suero después de la transfusión de PC, acompañada de un aumento en la saturación de oxígeno y recuento linfocitario, mejora de la función hepática y en la proteína C reactiva, lo que sugiere que la inflamación y la reacción exagerada del sistema inmunitario, fueron aliviados por anticuerpos contenidos en el CP. Sin embargo, el punto óptimo de tiempo para la transfusión parece ser un factor importante para considerar, ya que se observó un mejor resultado del tratamiento entre los pacientes que recibieron CP antes de los 14 días del inicio de la enfermedad, pues después de ese periodo la respuesta es mucho menos significativa. En otro estudio también se observó un mejor resultado clínico en pacientes con SARS que recibieron CP temprano en el curso de la enfermedad (CHENG et al., 2005), destacando la importancia del tiempo ideal para terapia.

El riesgo de este tratamiento son las reacciones adversas (hipersensibilidad) y la transmisión de infecciones, incluidos el VIH, la hepatitis B y C, sin embargo, estos riesgos son bajos, ya que solo se utiliza sangre filtrada y compatible para transfusiones (OMS, 2014).

Vacuna

El desarrollo de la vacuna es una estrategia a largo plazo para prevenir brotes de COVID-19 en el futuro y depende de la secuencia del genoma del SARS-CoV-2 (TU et al., 2020). La caracterización de la estructura S de pre-fusión proporcionaría información a nivel atómico para guiar el diseño y desarrollo de la vacuna. Wrapp y col. (2020) probaron tres anticuerpos monoclonales específicos del dominio de unión al receptor de SARS-CoV y descubrieron que, a pesar del grado relativamente alto de homología estructural entre el receptor de SARS-CoV-2 y el de SARS-CoV, los anticuerpos del SARS-CoV no tienen una unión apreciable con el SARS-CoV-2, lo que sugiere que la reactividad cruzada de anticuerpos puede estar limitada entre los dos receptores virales. Por lo tanto, el futuro aislamiento de anticuerpos y los esfuerzos de diseño terapéutico se beneficiarán del uso de sondas de proteínas S del SARS-CoV-2.

CONCLUSIÓN

Este artículo presenta una breve revisión de los tratamientos farmacoterapéuticos potenciales para COVID-19. Sin embargo, es necesario comprender que los ensayos clínicos para garantizar la seguridad y la eficacia de estas terapias, incluidas las vacunas, requerirán varios meses. Pero hay una luz, ya que los agentes como remdesivir, cloroquina/hidroxicloroquina, Lopinavir, ritonavir, interferón- β , ivermectina, anticoagulantes y plasma de pacientes recuperados han demostrado potencial para combatir algunas etapas y complicaciones específicas del virus, sin ser preventivos o curas milagrosas. Mientras tanto, el distanciamiento social y el tratamiento de apoyo (que incluye oxigenoterapia, manejo de líquidos y antibióticos para cubrir la infección bacteriana secundaria) sigue siendo la estrategia principal contra COVID-19.

REFERENCIAS

- ARABI, Y.; BALKHY, H.; HAJEER, A.H.; BOUCHAMA, A.; HAYDEN, F.G.; AL-OMARI, A.; AL-HAMEED, F.M.; TAHA, Y.; SHINDO, N.; WHITEHEAD, J.; MERSON, L.; ALJOHANI, S.; AL-KHAIRY, K.; CARSON, G.; LUKE, T.C.; HENSLEY, L.; AL-DAWOOD, A.; AL-QAHTANI, S.; MODJARRAD, K.; SADAT, M.; ROHDE, G.; LEPORT, C.; FOWLER, R. Feasibility, safety, clinical, and laboratory effects of convalescent plasma therapy for patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: a study protocol. **Springer Plus**, v.4, n.1, p.1–8, 2015. <DOI: 10.1186/s40064-015-1490-9>.
- CALY, L.; DRUCE, J.D.; CATTON, M.G.; JANS, D.A.; WAGSTAFF, K.M. The FDA-approved Drug Ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. **Antiviral Research**, v.178, p.1-4, 2020. <DOI: 10.1016/j.antiviral.2020.104787>.
- CANGA, A.G.; PRIETO, A.M.S.; LIÉBANA, M.J.D.; MARTÍNEZ, N.F.; VEGA, M.S.; VIEITEZ, J.J.G. The pharmacokinetics and interactions of ivermectin in humans - A mini-review. **AAPS Journal**, v.10, n.1, p.42–46, 2008. <DOI: 10.1208/s12248-007-9000-9>.
- CAO, B.; WANG, Y.; WEN, D.; LIU, W.; WANG, J.; FAN, G.; RUAN, L.; SONG, B.; CAI, Y.; WEI, M.; LI, X.; XIA, J.; CHEN, N.; XIANG, J.; YU, T.; BAI, T.; XIE, X.; ZHANG, L.; LI, C.; YUAN, Y.; CHEN, H.; LI, H.; HUANG, H.; TU, S.; GONG, F.; LIU, Y.; WEI, Y.; DONG, C.; ZHOU, F.; GU, X.; XU, J.; LIU, Z.; ZHANG, Y.; LI, H.; SHANG, L.; WANG, K.; LI, K.; ZHOU, X.; DONG, X.; QU, Z.; LU, S.; HU, X.; RUAN, S.; LUO, S.; WU, J.; PENG, L.; CHENG, F.; PAN, L.; ZOU, J.; JIA, C.; WANG, J.; LIU, X.; WANG, S.; WU, X.; GE, Q.; HE, J.; ZHAN, H.; QIU, F.; GUO, L.; HUANG, C.; JAKI, T.; HAYDEN, F.G.; HORBY, P.W.; ZHANG, D.; WANG, C. A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. **New England Journal of Medicine**, p.1–13, 2020. <DOI: 10.1056/NEJMoa2001282>.
- CHANDLER, R. E. Serious neurological adverse events after ivermectin-do they occur beyond the indication of onchocerciasis? **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v.98, n.2, p.382–388, 2018. <DOI: 10.4269/ajtmh.17-0042>.
- CHENG, Y.; WONG, R.; SOO, Y.O.Y.; WONG, W.S.; LEE, C.K.; NG, M.H.L.; CHAN, P.; WONG, K.C.; LEUNG, C.B.; CHENG, G. Use of convalescent plasma therapy in SARS patients in Hong Kong. **European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases**, v.24, n.1, p.44–46, 2005. <DOI: 10.1007/s10096-004-1271-9>.
- CHU, C.M.; CHENG, V.C.C.; HUNG, I.F.N.; WONG, M.M.L.; CHAN, K.H.; CHAN, K.S.; KAO, R.Y.T.; POON, L.L.M.; WONG, C.L.P.; GUAN, Y.; PEIRIS, J.S.M.; YUEN, K.Y. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: Initial virological and clinical findings. **Thorax**, v.59, n.3, p.252–256, 2004. <DOI: 10.1136/thorax.2003.012658>.
- DE WILDE, A.H.; JOCHMANS, D.; POSTHUMA, C.C.; ZEVENHOVEN-DOBBE, J.C.; VAN NIEUWKOOP, S.; BESTEBROER, T.M.; VAN DEN HOOGEN, B.G.; NEYTS, J.; SNIJDER, E.J. Screening of an FDA-approved compound library identifies four small-molecule inhibitors of Middle East respiratory syndrome coronavirus

replication in cell culture. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v.58, n.8, p.4875–4884, 2014. <DOI: 10.1128/AAC.03011-14>.

DONG, L.; HU, S.; GAO, J. Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). **Drug Discoveries & Therapeutics**, v.14, n.1, p.58–60, 2020. <DOI: 10.5582/ddt.2020.01012>.

DUAN, K.; LIU, B.; LI, C.; ZHANG, H.; YU, T.; QU, J.; ZHOU, M.; CHEN, L.; MENG, S.; HU, Y.; PENG, C.; YUAN, M.; HUANG, J.; WANG, Z.; YU, J.; GAO, X.; WANG, D.; YU, X.; LI, L.; ZHANG, J.; WU, X.; LI, B.; XU, Y.; CHEN, W.; PENG, Y.; HU, Y.; LIN, L.; LIU, X.; HUANG, S.; ZHOU, Z.; ZHANG, L.; WANG, Y.; ZHANG, Z.; DENG, K.; XIA, Z.; GONG, Q.; ZHANG, W.; ZHENG, X.; LIU, Y.; YANG, H.; ZHOU, D.; YU, D.; HOU, J.; SHI, Z.; CHEN, S.; CHEN, Z.; ZHANG, X.; YANG, X. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, p.1–7, 2020. <DOI: 10.1073/pnas.2004168117>.

GREIN, J.; OHMAGARI, N.; SHIN, D.; DIAZ, G.; ASPERGES, E.; CASTAGNA, A.; FELDT, T.; GREEN, G.; GREEN, M.L.; LESCURE, F.X.; NICASTRI, E.; ODA, R.; YO, K.; QUIROS-ROLDAN, E.; STUDEMEISTER, A.; REDINSKI, J.; AHMED, S.; BERNETT, J.; CHELLIAH, D.; CHEN, D.; CHIHARA, S.; COHEN, S.H.; CUNNINGHAM, J.; D'ARMINIO MONFORTE, A.; ISMAIL, S.; KATO, H.; LAPADULA, G.; L'HER, E.; MAENO, T.; MAJUMDER, S.; MASSARI, M.; MORA-RILLO, M.; MUTOH, Y.; NGUYEN, D.; VERWEIJ, E.; ZOUFALY, A.; OSINUSI, A.O.; DEZURE, A.; ZHAO, Y.; ZHONG, L.; CHOKKALINGAM, A.

ELBOUDWAREJ, E.; TELEP, L.; TIMBS, L.; HENNE, I.; SELLERS, S.; CAO, H.; TAN, S.K.; WINTERBOURNE, L.; DESAI, P.; MERA, R.; GAGGAR, A.; MYERS, R.P.; BRAINARD, D.M.; CHILDS, R.; FLANIGAN, T. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. **New England Journal of Medicine**, p.1–10, 2020. <DOI: 10.1056/NEJMoa2007016>.

GRONEBERG, D.A.; HILGENFELD, R.; ZABEL, P. Molecular mechanisms of severe acute respiratory syndrome (SARS). **Respiratory Research**, v.6, p.1–16, 2005. <DOI: 10.1186/1465-9921-6-8>.

HOLSHUE, M.L.; DEBOLT, C.; LINDQUIST, S.; LOFY, K.H.; WIESMAN, J.; BRUCE, H.; SPITTERS, C.; ERICSON, K.; WILKERSON, S.; TURAL, A.; DIAZ, G.; COHN, A.; FOX, L.A.; PATEL, A.; GERBER, S.I.; KIM, L.; TONG, S.; LU, X.; LINDSTROM, S.; PALLANSCH, M.A.; WELDON, W.C.; BIGGS, H.M.; UYEKI, T.M.; PILLAI, S.K. First case of 2019 novel coronavirus in the United States. **New England Journal of Medicine**, v.382, n.10, p.929–936, 2020. <DOI: 10.1056/NEJMoa2001191>.

HUANG, C.; WANG, Y.; LI, X.; REN, L.; ZHAO, J.; HU, Y.; ZHANG, L.; FAN, G.; XU, J.; GU, X.; CHENG, Z.; YU, T.; XIA, J.; WEI, Y.; WU, W.; XIE, X.; YIN, W.; LI, H.; LIU, M.; XIAO, Y.; GAO, H.; GUO, L.; XIE, J.; WANG, G.; JIANG, R.; GAO, Z.; JIN, Q.; WANG, J.; CAO, B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. **The Lancet**, v.395, n.10223, p.497–506, 2020. <DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5>.

IBA, T.; LEVY, J.H.; WARKENTIN, T.E.; THACHIL, J.; VAN DER POLL, T.; LEVI, M. Diagnosis and

management of sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, v.17, n.11, p.1989–1994, 2019. <DOI: 10.1111/jth.14578>.

JIN, Y.H.; CAI, L.; CHENG, Z.S.; CHENG, H.; DENG, T.; FAN, Y.P.; FANG, C.; HUANG, D.; HUANG, L.Q.; HUANG, Q.; HAN, Y.; HU, B.; HU, F.; LI, B.H.; LI, Y.R.; LIANG, K.; LIN, L.K.; LUO, L.S.; MA, J.; MA, L.L.; PENG, Z.Y.; PAN, Y.B.; PAN, Z.Y.; REN, X.Q.; SUN, H.M.; WANG, Y.; WANG, Y.Y.; WENG, H.; WEI, C.J.; WU, D.F.; XIA, J.; XIONG, Y.; XU, H.B.; YAO, X.M.; YUAN, Y.F.; YE, T.S.; ZHANG, X.C.; ZHANG, Y.W.; ZHANG, Y.G.; ZHANG, H.M.; ZHAO, Y.; ZHAO, M.J.; ZI, H.; ZENG, X.T.; WANG, Y.Y.; WANG, X.H. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). **Military Medical Research**, v.7, n.1, p.1–23, 2020. <DOI: 10.1186/s40779-020-0233-6>.

KLOK, F.A.; KRUIP, M.J.H.A.; VAN DER MEER, N.J.M.; ARBOUS, M.S.; GOMMERS, D.A.M.P.J.; KANT, K.M.; KAPTEIN, F.H.J.; VAN PAASSEN, J.; STALS, M.A.M.; HUISMAN, M.V.; ENDEMAN, H. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. **Thrombosis Research**, p.1–3, 2020. <DOI: 10.1016/j.thromres.2020.04.013 0049-3848/>.

KUBA, K.; IMAI, Y.; RAO, S.; GAO, H.; GUO, F.; GUAN, B.; HUAN, Y.; YANG, P.; ZHANG, Y.; DENG, W.; BAO, L.; ZHANG, B.; LIU, G.; WANG, Z.; CHAPPELL, M.; LIU, Y.; ZHENG, D.; LEIBBRANDT, A.; WADA, T.; SLUTSKY, A.S.; LIU, D.; QIN, C.; JIANG, C.; PENNINGER, J.M. A crucial role of angiotensin converting

enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. **Nature Medicine**, v.11, n.8, p.875–879, 2005. <DOI: 10.1038/nm1267>.

LI, X.; GENG, M.; PENG, Y.; MENG, L.; LU, S. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. **Journal of Pharmaceutical Analysis**, v.19, p.1-7, 2020. <DOI: 10.1016/j.jpha.2020.03.001>.

MAHASE, E. Covid-19: what treatments are being investigated? **Bmj**, v.1252, p.1–2, 2020. <DOI: 10.1136/bmj.m1252>.

REN, L.L.; WANG, Y.M.; WU, Z.Q.; XIANG, Z.C.; GUO, L.; XU, T.; JIANG, Y.Z.; XIONG, Y.; LI, Y.J.; LI, X.W.; LI, H.; FAN, G.H.; GU, X.Y.; XIAO, Y.; GAO, H.; XU, J.Y.; YANG, F.; WANG, X.M.; WU, C.; CHEN, L.; LIU, Y.W.; LIU, B.; YANG, J.; WANG, X.R.; DONG, J.; LI, L.; HUANG, C.L.; ZHAO, J.P.; HU, Y.; CHENG, Z.S.; LIU, L.L.; QIAN, Z.H.; QIN, C.; JIN, Q.; CAO, B.; WANG, J.W. Identification of a novel coronavirus causing severe pneumonia in human. **Chinese Medical Journal**, p.1-10, 2020. <DOI: 10.1097/CM9.0000000000000722>.

ROTHAN, H.A.; BYRAREDDY, S.N. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. **Journal of Autoimmunity**, v.109, p.1–4, 2020. <DOI: 10.1016/j.jaut.2020.102433>.

SAVARINO, A.; DI TRANI, L.; DONATELLI, I.; CAUDA, R.; CASSONE, A. New insights into the antiviral effects of chloroquine. **Lancet Infectious Diseases**, v.6, n.2, p.67–69, 2006. <DOI: 10.1016/S1473-3099(06)70361-9>.

- SCHREZENMEIER, E.; DÖRNER, T. Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology. **Nature Reviews Rheumatology**, v.16, n.3, p.155–166, 2020. <DOI: 10.1038/s41584-020-0372-x>.
- SHEAHAN, T.P.; SIMS, A.C.; GRAHAM, R.L.; MENACHERY, V.D.; GRALINSKI, L.E.; CASE, J.B.; LEIST, S.R.; PYRC, K.; FENG, J.Y.; TRANTCHEVA, I.; BANNISTER, R.; PARK, Y.; BABUSIS, D.; CLARKE, M.O.; MACKMAN, R.L.; SPAHN, J.E.; PALMIOTTI, C.A.; SIEGEL, D.; RAY, A.S.; CIHLAR, T.; JORDAN, R.; DENISON, M.R.; BARIC, R.S. Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. **Science Translational Medicine**, v.9, p.1–10, 2017. <DOI: 10.1126/scitranslmed.aal3653>.
- SINGER, M.; DEUTSCHMAN, C.S.; SEYMOUR, C.W.; SHANKAR-HARI, M.; ANNANE, D.; BAUER, M.; BELLOMO, R.; BERNARD, G.R.; CHICHE, J.D.; COOPERSMITH, C.M.; HOTCHKISS, R.S.; LEVY, M.M.; MARSHALL, J.C.; MARTIN, G.S.; OPAL, S.M.; RUBENFELD, G.D.; VAN DER POLL, T.; VINCENT, J.L.; ANGUS, D.C. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). **Journal of American Medical Association**, v.315, n.8, p.801–810, 2016. <DOI: 10.1001/jama.2016.0287>.
- TANG, N.; BAI, H.; CHEN, X.; GONG, J.; LI, D.; SUN, Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. **Journal of thrombosis and haemostasis**, v.18, p.1094–1099, 2020. <DOI: 10.1111/jth.14817>.
- THACHIL, J.; TANG, N.; GANDO, S.; FALANGA, A.; CATTANEO, M.; LEVI, M.; CLARK, C.; IBA, T. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, p.1023–1026, 2020. <DOI: 10.1111/jth.14810>.
- TOURET, F.; DE LAMBALLERIE, X. Of chloroquine and COVID-19. **Antiviral Research**, v.177, p.1–2, 2020. <DOI: 10.1016/j.antiviral.2020.104762>.
- TU, Y.F.; CHIEN, C.S.; YARMISHYN, A.A.; LIN, Y.Y.; LOU, Y.H.; LIN, Y.T.; LAI, W.Y.; YANG, D.M.; CHOU, S.J.; YANG, Y.P.; WANG, M.L.; CHIOU, S.H. A Review of SARS-CoV-2 and the Ongoing Clinical Trials. **International Journal of Molecular Sciences**, v.21, n.2657, p.1–19, 2020. <DOI: 10.3390/ijms21072657>.
- VINCENT, M.J.; BERGERON, E.; BENJANNET, S.; ERICKSON, B.R.; ROLLIN, P.E.; KSIAZEK, T.G.; SEIDAH, N.G.; NICHOL, S.T. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. **Virology Journal**, v.2, p.1–10, 2005. <DOI: 10.1186/1743-422X-2-69>.
- WANG, M.; CAO, R.; ZHANG, L.; YANG, X.; LIU, J.; XU, M.; SHI, Z.; HU, Z.; ZHONG, W.; XIAO, G. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. **Cell Research**, v.30, n.3, p.269–271, 2020. <DOI: 10.1038/s41422-020-0282-0>.
- WARREN, T.K.; JORDAN, R.; LO, M.K.; RAY, A.S.; MACKMAN, R.L.; SOLOVEVA, V.; SIEGEL, D.; PERRON, M.; BANNISTER, R.; HUI, H.C.; LARSON, N.; STRICKLEY, R.; WELLS, J.; STUTHMAN, K.S.; VAN TONGEREN, S.A.; GARZA, N.L.;

DONNELLY, G.; SHURTLEFF, A.C.; RETTERER, C.J.; GHARAIBEH, D.; ZAMANI, R.; KENNY, T.; EATON, B. P.; GRIMES, E.; WELCH, L.S.; GOMBA, L.; WILHELMSSEN, CL.; NICHOLS, D.K.; NUSS, J.E.; NAGLE, E.R.; KUGELMAN, J.R.; PALACIOS, G.; DOERFFLER, E.; NEVILLE, S.; CARRA, E.; CLARKE, M.O.; ZHANG, L.; LEW, W.; ROSS, B.; WANG, Q.; CHUN, K.; WOLFE, L.; BABUSIS, D.; PARK, Y.; STRAY, K.M.; TRANCHEVA, I.; FENG, J.Y.; BARAUSKAS, O.; XU, Y.; WONG, P.; BRAUN, M.R.; FLINT, M.; MCMULLAN, L.K.; CHEN, S.S.; FEARNES, R.; SWAMINATHAN, S.; MAYERS, D.L.; SPIROPOULOU, C.F.; LEE, W.A.; NICHOL, S.T.; CIHLAR, T.; BAVARI, S. Therapeutic efficacy of the small molecule GS-5734 against Ebola virus in rhesus monkeys. **Nature**, v.531, n.7594, p.381–385, 2016. <DOI: 10.1038/nature17180>.

3/jac/dkaa114>.

WHO. Use of convalescent whole blood or plasma collected from patients recovered from Ebola virus disease for transfusion, as an empirical treatment during Outbreaks. **Interim Guidance for National Health Authorities and Blood Transfusion Services**, v.1, p.1–19, 2014.

WRAPP, D.; WANG, N.; CORBETT, K.S.; GOLDSMITH, J.A.; HSIEH, C.L.; ABIONA, O.; GRAHAM, B.S.; MCLELLAN, J.S. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. **Science**, v.367, n.6483, p.1260–1263, 2020. <DOI: 10.1126/science.abb2507>.

ZHOU, D.; DAI, S.M.; TONG, Q. COVID-19: A recommendation to examine the effect of hydroxychloroquine in preventing infection and progression. **The Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, p.1–4, 2020. <DOI: 10.109