

## TERAPIAS EM POTENCIAL PARA O TRATAMENTO DA COVID-19

Beatriz Gasser<sup>1\*</sup>, Ricardo Andres Ramirez Uscategui<sup>2</sup>

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

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

\*Autor correspondente: Via de Acesso Professor Paulo Donato Castellane S/N, 14884-900, Jaboticabal, São Paulo, Brasil. E-mail: [beatrizgasser@hotmail.com](mailto:beatrizgasser@hotmail.com).

DOI: 10.4025/rcvsp.v7i1.55502

### RESUMO

Desde a descoberta do novo coronavírus (SARS-CoV-2) em dezembro de 2019, a pneumonia viral originada em Wuhan, China espalhou-se rapidamente pelo mundo todo. Essa nova doença, chamada COVID-19, pode desencadear a Síndrome da Angústia Respiratória Aguda (SARA) devido a uma resposta inflamatória descontrolada semelhante a sepsis, que leva à falência de múltiplos órgãos e até à morte. Várias alternativas farmacoterapêuticas estão sendo testadas em todo o mundo, procurando os mais diversos medicamentos que possam combater a infecção. O objetivo deste artigo é revisar o desenvolvimento das principais técnicas farmacoterapêuticas, como remdesivir, cloroquina/hidroxicloroquina, lopinavir associado a ritonavir, interferon- $\beta$ , ivermectina, anticoagulantes, plasma de pacientes recuperados e vacina, atualmente em fase de testes clínicos para avaliar sua eficácia e segurança no combate ao COVID-19, tendo por características, possíveis efeitos adversos e principais resultados científicos de sua potencial ação. Em conclusão, algumas terapias apresentaram resultados promissores in-vitro ou no tratamento de alguns pacientes, no entanto, ensaios clínicos multicêntricos, cegos e controlados por placebo, são necessários para determinar sua eficácia, segurança, dosagem e melhor momento no tratamento.

**Palavras-chave:** antiviral, coronavírus, medicamentos, plasma de pacientes recuperados, SARS-CoV-2

### INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019, um surto de pneumonia viral causado por um novo coronavírus altamente patogênico começou em Wuhan, na China, e se espalhou rapidamente para o resto do mundo. Essa nova doença foi nomeada COVID-19 (Coronavirus Disease 2019) pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como uma síndrome respiratória aguda grave causada por um coronavírus-2 (SARS-CoV-2). Essa é a terceira emergência de um coronavírus altamente patogênico na população humana após o coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV) em 2002 e o coronavírus da Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV) em 2012 (LI et al., 2020). Foi demonstrado que a sequência genética do COVID-19 tem mais de 80% de identidade para SARS-CoV e 50% para o MERS-CoV (REN et al., 2020). Assim, com base na identidade da sequência genética e nos relatórios filogenéticos, o SARS-CoV-2 é suficientemente diferente do SARS-CoV e pode ser

considerado como um novo beta-coronavírus que infecta humanos (ROTHAN e BYRAREDDY, 2020).

Os coronavírus contêm um genoma de RNA de sentido positivo relativamente grande, de fita única e o revestimento viral é composto por proteínas estruturais, incluindo a espiga (S), envelope (E) e membrana (M) e a proteína nucleocapsídeo (N) que envolve o genoma viral (TU et al., 2020). A proteína S do coronavírus foi relatada como um determinante significativo da entrada do vírus nas células hospedeiras. As células alvo primárias da infecção por SARS-CoV são as células epiteliais respiratórias. Tanto o SARS-CoV, como o SARS-CoV-2, a glicoproteína S se liga ao receptor celular funcional do hospedeiro, a enzima conversora de angiotensina-2 (ECA-2) (GRONEBERG et al., 2005; ZHOU et al., 2020).

De acordo com Kuba et al. (2005), a ligação da proteína S viral à ECA-2 induz um ciclo de retroalimentação negativa que, em última análise, resulta na regulação negativa da ECA-2. A diminuição da ECA-2 subsequentemente direciona seu substrato angiotensina I para a enzima relacionada à ECA. O aumento da atividade da ECA resulta em níveis elevados de angiotensina II. Uma vez que a angiotensina II se liga ao seu receptor, AGTR1A, a permeabilidade vascular pulmonar aumenta.

Entre os sintomas relatados, a febre é a mais típica, no entanto, os pacientes podem apresentar fadiga, tosse seca, dispnéia etc., com ou sem congestão nasal. Em condições graves, pode haver falta de ar, estertores úmidos nos pulmões, sons respiratórios enfraquecidos, som maciço na percussão. As imagens da tomografia computadorizada (TC) revelam parênquima pulmonar em padrão vidro fosco bilateral e opacidades pulmonares consolidadas, às vezes com uma morfologia arredondada e uma distribuição pulmonar periférica (JIN et al., 2020; LI et al., 2020).

A disfunção respiratória causada pela infecção viral leva os pacientes com COVID-19 grave a atingir os critérios para o diagnóstico de sepse de acordo com a terceira definição do consenso internacional (Sepsis-3; SINGER et al., 2016). De acordo com Huang et al. (2020) a principal causa de morte em pacientes afetados pelo COVID-19 é a Síndrome da Angústia Respiratória Aguda (SARA) causada por uma resposta inflamatória sistêmica descontrolada resultante da liberação de grandes quantidades de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias, denominadas tempestade de citocinas. Essa tempestade de citocinas desencadeia um violento ataque tecidual pelo sistema imunológico, desenvolvendo SARA, falência de múltiplos órgãos e até morte, semelhante ao desenvolvimento nas infecções por SARS-CoV e MERS-CoV (GRONEBERG et al., 2005; LI et al., 2020).

Além disso, o COVID-19 pode predispor a doenças tromboembólicas venosas e arteriais devidos à inflamação excessiva, hipóxia, imobilização e Coagulação Intravascular Disseminada (CID) (THACHIL et al., 2020; TANG et al., 2020). De fato, uma alta incidência de complicações trombóticas foi relatada em pacientes críticos causada pela infecção por COVID-19 (KLOK et al., 2020).

Atualmente, não existe tratamento específico para COVID-19, no entanto, vários ensaios clínicos estão em andamento para testar possíveis terapias antivirais, com o objetivo de desenvolver ou redirecionar medicamentos que ajudam a reduzir a morbidade e/ou mortalidade desta doença (MAHASE, 2020). Com esses preceitos, o objetivo deste artigo é revisar as principais técnicas terapêuticas testadas para o tratamento do COVID-19.

## **DESENVOLVIMENTO**

As terapias, dependendo do alvo, podem ser divididas em duas categorias: a primeira é atuando diretamente no coronavírus, inibindo a enzima viral crucial responsável pela replicação do genoma ou bloqueando a entrada viral nas células humanas; e a segunda é

projetada para modular o sistema imunológico, aumentando a resposta inata ou inibindo os processos inflamatórios que causam lesão pulmonar (TU et al., 2020). A OMS lançou o estudo de solidariedade para investigar quatro tratamentos possíveis: remdesivir, cloroquina/hidroxicloroquina; lopinavir associado a ritonavir; e lopinavir mais ritonavir associado ao interferon- $\beta$ . Além do tratamento antiviral, a ivermectina, anticoagulantes e a terapia com plasma de pacientes recuperados também estão sendo considerados e estudados para o tratamento de pacientes graves.

### *Remdesivir*

O remdesivir age inibindo a replicação viral e está sendo investigado através de vários ensaios clínicos como um potencial tratamento para COVID-19 (MAHASE, 2020). O remdesivir é um análogo da adenosina, que se incorpora nas cadeias iniciais de RNAs virais e resulta em terminação prematura (WARREN et al., 2016). Foi reconhecido como um medicamento antiviral promissor contra uma ampla variedade de infecções por vírus RNA (incluindo SARS / MERS-CoV) em células cultivadas, camundongos e primatas não humanos (SHEAHAN et al., 2017). Wang et al. (2020) demonstraram in-vitro que o remdesivir funcionava em um estágio pós-entrada do vírus e alcançou uma concentração que sugere que ele funcionará em primatas não humanos e, de acordo com dados preliminares, também inibiu a infecção pelo vírus de maneira eficiente em uma linha celular humana.

Em janeiro de 2020, o primeiro caso de COVID-19 nos Estados Unidos foi tratado com remdesivir por via intravenosa sete dias após a hospitalização (dia 11 da doença) e não foram observados eventos adversos associados à administração (HOLSHUE et al., 2020). De acordo com Grein et al. (2020), 60% dos pacientes com COVID-19 que receberam remdesivir relataram eventos adversos durante o acompanhamento e 8% interromperam o tratamento com remdesivir. Os eventos adversos mais comuns incluem aumento das enzimas hepáticas, diarreia, erupção cutânea, insuficiência renal e hipotensão, que foram mais comuns em pacientes que receberam ventilação invasiva. No entanto, o perfil de segurança e efeitos colaterais do remdesivir em pacientes com COVID-19 exige avaliação adequada em estudos controlados por placebo.

Alguns ensaios clínicos randomizados, controlados por placebo, multicêntricos e de fase III foram descritos para serem lançados na China visando avaliar a eficácia e segurança deste medicamento em pacientes com COVID-19, com expectativa de conclusão até o final de abril de 2020 (DONG et al., 2020).

### *Chloroquine/hydroxychloroquine*

A cloroquina e a hidroxicloroquina (um metabólito menos tóxico da cloroquina) são medicamentos amplamente utilizados contra malária e doenças autoimunes, sendo relatado como um potencial medicamento antiviral de amplo espectro em 2006 (SAVARINO et al., 2020). Ambos os fármacos são considerados imunomoduladores, e não imunossupressores, são amplamente distribuídos em todo o corpo, inclusive no pulmão, após administração oral (ZHOU et al., 2020; WANG et al., 2020) e conhecidos por bloquear a infecção pelo vírus, aumentando o pH endossômico necessário para a fusão vírus/célula, além de interferir na glicosilação dos receptores celulares de SARS-CoV, sendo eficaz na prevenção da disseminação do SARS-CoV na cultura de células (VINCENT et al., 2005).

Um estudo in-vitro demonstrou que a cloroquina funcionou nos estágios de entrada e pós-entrada da infecção por SARS-CoV-2 em células Vero-E6. Além de sua atividade antiviral, a cloroquina possui uma atividade imunomoduladora, sugerindo que pode melhorar sinergicamente seu efeito antiviral in vivo (WANG, 2020). As características

imunomoduladoras da cloroquina e hidroxicloroquina são consideradas uma vantagem, pois não trazem riscos de complicações infecciosas (ZHOU et al., 2020).

Os efeitos adversos mais comuns desses medicamentos são alterações gastrointestinais, como vômitos e diarreia, e arritmia cardíaca. No entanto, a exposição prolongada à cloroquina pode causar efeitos colaterais graves, como retinopatia composta por defeitos circulares (ou maculopatia do olho de boi), defeitos diamétricos na retina e cardiomiopatia. Pacientes idosos e casos de sobredosagem (necessária para efeito antiviral) estão associados a toxicidades graves por suas margens de segurança limitadas. Por outro lado, a hidroxicloroquina tem um nível mais baixo de acúmulo nos tecidos, o que explica o fato de que a terapia prolongada com esse medicamento esteve associada a menos efeitos adversos que a cloroquina (SCHREZENMEIER e DÖRNER, 2020; ZHOU et al., 2020).

Além disso, a hidroxicloroquina é altamente recomendada para pacientes grávidas com doença auto-imune, pois impede o desenvolvimento de bloqueio cardíaco congênito devido a um potencial efeito inibitório da produção de interferon tipo I, enquanto a cloroquina pode causar vários efeitos colaterais graves no desenvolvimento fetal, portanto a hidroxicloroquina pode conferir um efeito antiviral semelhante nos estágios pré e pós-infecção, como encontrado com a cloroquina, tem menos efeitos colaterais e é seguro na gravidez (ZHOU et al., 2020).

É importante enfatizar que, até o momento, os ensaios clínicos indicam que nenhuma infecção aguda pelo vírus foi tratada com sucesso por cloroquina/hidroxicloroquina em humanos e nenhum benefício foi observado em modelos animais, destacando a necessidade de mais pesquisas para confirmar ou desaprovar a eficácia in-vitro desses medicamentos, antes de sua utilização como tratamento para COVID-19 (TOURET e DE LAMBALLERIE, 2020).

#### *Lopinavir e ritonavir (Kaletra)*

A combinação de lopinavir e ritonavir (Kaletra) é normalmente usada para tratar o vírus da imunodeficiência humana (HIV). O lopinavir foi identificado após o surto de SARS em 2003 como um tratamento potencial (MAHASE, 2020). Esses fármacos inibem a aspartil protease, uma enzima codificada pelo gene Pol do HIV que cliva os polipeptídeos precursores do HIV, inibindo seu ciclo de replicação (TU et al., 2020).

Os coronavírus codificam uma classe enzimática diferente de protease, a cisteína protease e, existem evidências teóricas de que o lopinavir associado ao ritonavir também podem inibir a coronaviral-3CL1pro-protease (CHU et al., 2004; DE WILDE et al., 2014). No entanto, nos ensaios clínicos realizados em pacientes graves com COVID-19, não foram observados benefícios dessa combinação medicamentosa além do tratamento padrão; além disso, os eventos adversos gastrointestinais foram mais comuns no grupo lopinavir – ritonavir, incluindo náusea, vômito e diarreia (CAO et al., 2020).

#### *Interferon-β 1a*

É uma molécula que faz parte do mecanismo de defesa do pulmão para combater infecções virais, formulada como uma droga inalada. Foi testado na fase II ensaios para pacientes com asma, demonstrando melhorar a função pulmonar. Na COVID-19, a produção de IFN-β pode ser suprimida pelos coronavírus, portanto, o IFN-β 1a poderia funcionar para prevenir ou diminuir os sintomas de doenças respiratórias graves, como pneumonia (MAHASE, 2020).

#### *Ivermectina*

A ivermectina é um agente antiparasitário aprovado pela FDA, que também demonstrou exercer atividades antivirais contra o HIV e o vírus da dengue (TU et al., 2020). Para testar a atividade antiviral da ivermectina em relação à SARS-CoV-2, Caly et al. (2020) infectaram células in-vitro com SARS-CoV-2 e demonstraram que a ivermectina possui ação antiviral contra o isolado clínico SARS-CoV-2 in-vitro, com uma dose única capaz de controlar a replicação viral dentro de 24-48 h em nosso sistema. A ivermectina tem um perfil de segurança estabelecido para uso humano e os efeitos adversos dependem da intensidade da infecção e das espécies parasitárias (CANGA et al., 2008), e são caracterizados por prurido, dor de cabeça e tontura e podendo estar associados a polimorfismos no gene *mdr-1* (CHANDLER, 2018). No entanto, são necessários ensaios clínicos para determinar a dosagem e a eficácia adequadas para o tratamento do COVID-19.

### *Anticoagulantes*

Klok et al. (2020) relataram a incidência de complicações trombóticas em pacientes críticos com infecções por COVID-19 em 31%. Essa incidência destaca a importância de investigar sinais de complicações trombóticas. A Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia propôs uma nova categoria que identifica uma fase precoce da CID associada à sepse chamada coagulopatia induzida por sepse (CIS) (IBA et al., 2019) e uma orientação foi criada para gerenciar a coagulopatia de COVID-19 (THACHIL et al., 2020).

Tang et al. (2020) estudaram a utilidade do escore CIS e outros parâmetros de coagulação, na triagem de pacientes que podem se beneficiar do tratamento com anticoagulante, por meio de análise retrospectiva. De acordo com seus resultados, apenas os pacientes que atendem aos critérios da CIS ou com dímero D marcadamente elevado podem se beneficiar da terapia anticoagulante, principalmente com heparina de baixo peso molecular (HBPM), enquanto pacientes não selecionados podem não se beneficiar dessa terapia. Os efeitos colaterais e contra-indicações incluem sangramento ativo e contagem de plaquetas abaixo de  $25 \times 10^9/L$ ; recomenda-se o monitoramento de insuficiência renal grave (THACHIL et al., 2020).

### *Plasma de pacientes recuperados*

Foi relatado que o uso de plasma convalescente (PC) ou imunoglobulinas de pacientes que se recuperaram da doença melhora a taxa de sobrevivência de pacientes com SARS (CHENG et al., 2005), Ebola (OMS, 2014) e foi estabelecido como parte do protocolo para o tratamento do coronavírus da Síndrome Respiratória do Oriente Médio (ARABI et al., 2015). O paciente geralmente desenvolve uma resposta imune primária entre os dias 10 e 14, seguida pela eliminação do vírus (CHENG et al., 2005).

Duan et al. (2020) compararam 10 pacientes graves com COVID-19 que, além do tratamento antiviral, receberam PC e 10 pacientes com a mesma idade, sexo e gravidade da doença que não recebeu PC, e descobriram que o grupo do plasma convalescente apresentou três casos com alta e sete casos com status muito melhorado e pronto para alta, em comparação com três óbitos, seis casos com status estabilizado e um caso com melhora no grupo controle.

O mesmo estudo mostrou que todos os pacientes investigados atingiram negatividade sérica do RNA do SARS-CoV-2 após a transfusão de PC, acompanhados por um aumento na saturação de oxigênio e na contagem de linfócitos, melhora da função hepática e da proteína C-reativa, sugerindo que a inflamação e a reação exagerada do sistema imunológico foram aliviadas por anticorpos contidos no PC. No entanto, o momento ótimo da transfusão parece ser um fator importante a ser considerado e investigado, uma vez que foi observado um melhor resultado do tratamento entre pacientes com SARS que receberam PC antes de 14 dias

após o início da doença e um paciente que recebeu apenas 14 dias após o início mostrou uma melhoria muito menos significativa.

Em outro estudo, também observaram um melhor resultado clínico em pacientes com SARS que receberam transfusão de plasma no início da doença (CHENG et al., 2005), destacando a importância da determinação do momento para instituir a terapia.

O risco desse tratamento são reações adversas (hipersensibilidade) e transmissão de infecções, incluindo HIV, hepatite B e C; no entanto, esses riscos são baixos, pois apenas sangue triado e compatível é utilizado para transfusão (OMS, 2014).

### *Vacina*

O desenvolvimento da vacina é uma estratégia à longo prazo para prevenir surtos de COVID-19 no futuro e depende da sequência do genoma da SARS-CoV-2 (TU et al., 2020). A caracterização da estrutura S de pré-fusão forneceria informações em nível atômico para orientar o design e o desenvolvimento da vacina. Wrapp et al. (2020) testaram três anticorpos monoclonais específicos do domínio de ligação a receptores SARS-CoV e descobriram que, apesar do grau relativamente alto de homologia estrutural entre o domínio de ligação do SARS-CoV-2 e o domínio do SARS-CoV, os anticorpos não possuem ligação apreciável ao SARS-CoV-2, sugerindo que a reatividade cruzada de anticorpos pode ser limitada entre os dois domínios de ligação. Portanto, os esforços futuros de isolamento de anticorpos e de design terapêutico se beneficiarão do uso das proteínas S do SARS-CoV-2 como sondas.

## CONCLUSÃO

Este artigo apresentou uma breve revisão dos atuais tratamentos farmacoterapêuticos potenciais do COVID-19. No entanto, é necessário entender que os ensaios clínicos para garantir a segurança e a eficácia dessas terapias, incluindo vacinas, exigirão vários meses. Mas existe uma luz, pois agentes terapêuticos como remdesivir, cloroquina/hidroxicloroquina; lopinavir, ritonavir, interferon- $\beta$ , ivermectina, anticoagulantes e plasma convalescente mostraram potencial para combater alguns estágios e complicações específicos do vírus, sem serem curas preventivas ou milagrosas. Enquanto isso, o distanciamento social e o tratamento de suporte (incluindo oxigenoterapia, controle de fluidoterapia e antibióticos para cobrir infecções bacterianas secundárias) continuam sendo a principal estratégia contra o COVID-19.

## REFERÊNCIAS

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.; LEPOR, 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.; KSIĄZEK, 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.; FEARN, 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>.

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**  
14>.

**Journal of Antimicrobial**  
**Chemotherapy**, p.1-4, 2020. <DOI:  
10.1093/jac/dkaa1

