

Abordagens farmacológicas para o tratamento da infecção ocasionada por SARS-CoV-2: Uma revisão integrativa**Pharmacological approaches for the treatment of infection caused by SARS-CoV-2: An integrative review**

DOI:10.34117/bjdv6n6-446

Recebimento dos originais:08/05/2020

Aceitação para publicação:19/06/2020

Jaqueline Barbosa de Souza

Graduanda em Farmácia, pelo Centro Universitário São Miguel - UNISÃO MIGUEL

Instituição: Centro Universitário UniSãoMiguel

Endereço: R. João Fernandes Viêira, 110 - Boa Vista, Recife - PE, 50050-200

E-mail: jaquelinebarbosadesouza@outlook.com

Paula Carolina de Alencar Farias

Graduanda em Farmácia, pelo Centro Universitário São Miguel - UNISÃO MIGUEL

Instituição: Centro Universitário UniSãoMiguel

Endereço: R. João Fernandes Viêira, 110 - Boa Vista, Recife - PE, 50050-200

E-mail: palencar.f@gmail.com

Fábio Henrique Portella Corrêa de Oliveira

Bacharel em Ciências biológicas, pelo Universidade de Pernambuco

Instituição: Centro Universitário UniSãoMiguel

Endereço: R. João Fernandes Viêira, 110 - Boa Vista, Recife - PE, 50050-200

E-mail: fportella@gmail.com

Jéssica Priscila Avelino Silva de Albuquerque

Bacharel em Farmácia, pela Universidade Federal de Pernambuco

Instituição: Centro Universitário UniSãoMiguel

Endereço: R. João Fernandes Viêira, 110 - Boa Vista, Recife - PE, 50050-200

E-mail: jp.avelino21@gmail.com

RESUMO

A síndrome respiratória aguda grave ocasionada pelo coronavírus 2 (SARS-CoV-2) têm estimulado a comunidade científica a desenvolver pesquisas com o objetivo de encontrar candidatos a serem utilizados como agentes terapêuticos. Diversos medicamentos já utilizados como antivirais em outros contextos de epidemias estão sendo testados in vivo e in vitro a fim de reduzir a carga viral do SARS-CoV-2. Sendo assim, o objetivo deste trabalho é identificar os resultados de estudos conduzidos com esse intuito, e evidenciar suas possíveis aplicações na terapêutica. Embora muitos deles tenham apresentados resultados promissores, os efeitos adversos são significativos, refletindo assim a necessidade de estudos mais robustos que comprovem não só a eficácia do seu uso, mas, também a segurança da sua administração em pacientes infectados por SARS-CoV-2.

Palavras-chave: SARS-CoV-2, propriedades antivirais, abordagens terapêuticas.

ABSTRACT

The severe acute respiratory syndrome caused by the coronavirus 2 (SARS-CoV-2) has stimulated the scientific community to develop research in order to find candidates to be used as therapeutic agents. Several drugs already used as antivirals in other contexts of epidemics are being tested in vivo and in vitro to reduce the viral load of SARS-CoV-2. Therefore, the objective of this work is to identify the results of studies conducted with this intention, and to highlight its possible applications in therapy. Although many of them have shown promising results, the adverse effects are significant, thus reflecting the need for more robust studies that prove not only the effectiveness of its use, but also the safety of its administration in patients infected with SARS-CoV-2.

Keywords: SARS-CoV-2, *antiviral properties, therapeutic approaches.*

1 INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019, em Wuhan, província de Hubei, na China, foi identificado um surto ocasionado por um novo coronavírus com perfil de contaminação mundial. Após estudos realizados a partir do isolamento do vírus, este foi nomeado como o novo coronavírus 2019 (2019-n-COV), que posterior ao sequenciamento genético foi renomeado pela Organização Mundial da Saúde por meio do Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus (ICTV) como vírus causador da síndrome respiratória aguda grave de coronavírus 2 (SARS-CoV-2) (Souza et al., 2020; Ul et al., 2020). Entretanto, este só foi declarado pela OMS como uma emergência de saúde pública de interesse internacional em 30 de janeiro de 2020 (Zhu et al., 2020).

O SARS-CoV-2 é um β -coronavírus, responsável por causar a COVID-19, apresentando como sítio principal de infecção as células pulmonares, através da ligação de glicoproteínas presentes nas espículas virais com o receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2), seguido de fusão do vírus com a membrana plasmática das células que serão infectadas (Shu et al., 2020; Ul et al., 2020). Após a elucidação da interface do SARS-CoV-2 e o receptor ACE2, esta foi considerada o principal determinante da alta transmissibilidade da doença. Geralmente, o curso clínico envolve insuficiência respiratória, sendo esta a principal causa de morte, linfo-histiocitose hemofagocítica secundária, que leva à falha de vários órgãos, febre, e aumento das citocinas inflamatórias (Hoffman et al., 2020; Mehta et al., 2020).

Quando comparado com o SARS-CoV, o agente causador do surto em 2003 na cidade de Guangdong na China, e a síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV), o SARS-CoV-2 apresenta uma capacidade de transmissibilidade mais pronunciada, refletindo assim a gravidade da sua disseminação mundial (Zheng et al., 2020; Mehta et al., 2020). As características clínicas da doença podem variar do grau leve ao grave. Achados de estudos

realizados na China apontam que mais da metade dos pacientes internados em estado grave apresentavam comorbidades associadas como diabetes mellitus, hipertensão arterial sistêmica e doenças cardiovasculares. Sendo assim, os indivíduos portadores dessas patologias são considerados grupo de risco para infecção (Xu et al., 2020; Rothan, Byrareddy, 2020).

Devido à rápida disseminação viral, e, por consequência, o aumento do número de casos e óbitos, há uma necessidade de abordagens terapêuticas com espectro de ação frente à infecção por SARS-CoV-2, que sejam passíveis de utilização e com atividade antiviral relevante. Sendo assim, há uma mobilização mundial para o desenvolvimento de estudos que objetivam essa avaliação, a fim de identificar a possibilidade de utilização de fármacos previamente aprovados para uso clínico, assim como novos fármacos (Zhang et al., 2020; Grimes, Grimes, 2020). Portanto, o presente estudo objetiva identificar os resultados de estudos conduzidos com esse intuito, e evidenciar suas possíveis aplicações na terapêutica da infecção do SARS-COV-2.

2 METODOLOGIA

Trata-se de um estudo descritivo, do tipo revisão integrativa da literatura, realizado a partir das seguintes etapas: identificação do tema e desenvolvimento da pergunta norteadora; estabelecimento dos critérios de inclusão e exclusão, análise e seleção dos estudos; interpretação dos dados e resultados; apresentação da revisão. A questão norteadora foi: “Quais as principais abordagens terapêuticas em estudo para o tratamento da infecção causada por SARS-CoV-2?”.

A busca literária ocorreu a partir de artigos indexados nas bibliotecas virtuais internacionais, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs), *U.S. National Library of Medicine* (PubMed), *ScienceDirect*, *Scientific Electronic Library Online* (SciElo). Os critérios de inclusão foram estudos completos, publicados nos idiomas inglês e português que tiveram relação com a temática proposta e estão indexados nos referidos bancos de dados, publicados até 29 de maio de 2020. Os critérios de exclusão foram os estudos repetidos, que não abordam o tema proposto, incompletos, duplicados, monografias, publicações de anais de eventos, e teses. Foram utilizados os seguintes descritores: SARS-CoV-2 or COVID-19, *antiviral properties* (propriedades antivirais), *therapeutic approaches* (abordagens terapêuticas).

Foram encontrados 50 artigos e, após inseridos os critérios de inclusão e exclusão, 41 foram artigos selecionados. A análise destes estudos possibilitou identificar variáveis,

observações e dados que permitiram o conhecimento sobre as prováveis abordagens terapêuticas para o tratamento da infecção por SARS-CoV-2.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 PATOGÊNESE DO SARS-CoV-2

A proteína S do SARS-CoV-2 é relatada na literatura como uma das principais determinantes da entrada viral nas células hospedeiras. A glicoproteína presente nas espículas virais se liga ao receptor celular ACE2 através de uma fusão direta do vírus na membrana plasmática, e o RNA viral é liberado no interior celular. Uma vez que o RNA é interiorizado este é traduzido em duas poliproteínas e proteínas estruturais, e após isso, este começa a se replicar (Grimes, Grimes, 2020; Li et al., 2020; Lu et al., 2020). As glicoproteínas presentes no envelope viral são inseridas na membrana do retículo endoplasmático, e o nucleocapsídeo é formado. Posteriormente, as vesículas que apresentam os vírus se fundem novamente com a membrana plasmática e o vírus é exocitado (Wit et al., 2016).

Quando o vírus invade as células, o antígeno é apresentado às células apresentadoras de antígeno, que, por sua vez, são apresentadas ao complexo principal de imunohistocompatibilidade (MHC), e reconhecido por linfócitos T citotóxicos (TCD8+) com especificidade para células virais (Li et al., 2020). Do ponto de vista clínico, essas células apresentam tamanho reduzido, com presença de grânulos citoplasmáticos tóxicos e são hiperativadas em pacientes graves, sugerindo uma alta resposta imune antiviral. Entretanto, também é evidenciado linfopenia, representando-se como um fator de forte relação com a mortalidade pela doença (Jin et al., 2020).

Assim como verificado em outras infecções virais, os anticorpos produzidos para combate à infecção são o IgM e IgG, sendo o IgM desaparecido no final da 12ª semana, e o IgG podendo permanecer por muito tempo, refletindo assim seu papel protetor (Li, Chen, Xu, 2003; Rockx et al., 2020). Um outro aspecto verificado em pacientes acometidos com a COVID-19 é a tempestade de citocinas (*cytokine storm*), que resulta da liberação de citocinas pró-inflamatórias tais como, IFN- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-18, IL-33, TNF- α , TGF β , e quimiocinas CCL2, CCL3, CCL5, CXCL8, CXCL9, CXCL10. Sendo assim, estas desencadeiam a síndrome aguda respiratória grave, e falência múltipla de órgãos, podendo resultar em óbito. Achados semelhantes a esses podem ser relevantes para o planejamento e desenvolvimento de terapêuticas contra o SARS-CoV-2 (Huang et al., 2020; Jin et al., 2020; Xu et al., 2020).

3.2 ABORDAGENS TERAPÊUTICAS

3.2.1 Cloroquina

A cloroquina (CQ) é uma 4-aminoquinolina sintetizada em 1934 pela Bayer® para fins antimaláricos. Entretanto, com o surgimento da resistência do *Plasmodium falciparum* teve seu uso descontinuado. Com o avanço das pesquisas, a CQ demonstrou propriedades imunomoduladoras, possibilitando, assim, sua aplicação como agente terapêutico no tratamento de doenças autoimunes tais como artrite reumatóide, uma vez que apresentou capacidade de retardar a progressão da doença (Savarino et al., 2003; Devaux et al., 2020).

No entanto, a sua atividade não é apenas limitada à aplicação como moduladora de processos inflamatórios, mas também com amplo espectro de aplicação frente a diversas infecções, tais como bacterianas, fúngicas e virais. Com a emergência de doenças virais como a imunodeficiência humana (HIV) e outros vírus como hepatite A, influenza A e B, ebola, dengue, e outros vírus, esta mostrou-se eficiente na inibição do ciclo de replicação viral (Boelaert, Piette, Sperber, 2001; Colson, Rolain, Raoult, 2020).

Com o advento da pandemia ocasionada pelo SARS-CoV-2, pesquisadores têm analisado a possibilidade de aplicação da CQ para a terapêutica desta infecção. Este fármaco atua na inibição da etapa de entrada do vírus na célula hospedeira, interferindo, assim, na ligação viral ao receptor ACE2 (Kwiek, Haystead, Rudolph, 2004), além disso, ela pode alcalinizar os endossomos de vírus envelopados, anulando a sua fusão viral levando à liberação do genoma viral no citosol e causando a sua desnaturação (Wang et al., 2008; Khan et al., 2010).

A síntese de achados relevantes da literatura com aplicação frente ao SARS-CoV-2 encontram-se descritos na tabela 1.

Tabela 1. Evidências científicas da atividade antiviral da CQ frente SARS-CoV-2.

Tipo de estudo	Resultados	Referência
<i>In vivo</i>	Cerca de 100 pacientes infectados tratados com cloroquina demonstraram um declínio da febre. Além disso, estes exigiram um tempo menor para se recuperar em comparação com os grupos controle.	Gao, Tian, Yang, 2020.
<i>In vitro</i>	EC ₅₀ 8,8 µM. Os resultados concluem que as concentrações plasmáticas de cloroquina são equivalentes às atingidas durante o tratamento da malária aguda.	Keyaerts et al., 2020
<i>In vitro</i>	EC ₅₀ 7,36 µM. Sugere-se que a CQ bloqueou o transporte de SARS-CoV-2 para os endossomos.	Liu et al., 2020
<i>In vitro</i>	EC ₅₀ da CQ contra o SARS-CoV-2 foi de 1,1µM. Conclui-se que é possível de ser utilizado na clínica em virtude dos achados corroboram com o evidenciado em pacientes que fazem uso de 500mg/dia de CQ para terapêutica da artrite reumatóide.	Wang et al., 2020.

EC₅₀: Concentração que induz metade do efeito máximo.

Embora os resultados evidenciados pelos autores listados na tabela 1 sejam consideráveis, um estudo observacional conduzido por Mehra et al. (2020), utilizando 96.032 pacientes distribuídos nos cinco continentes, hospitalizados entre 20 de dezembro de 2019 e 14 de abril de 2020, com SARS-CoV-2, dos quais 1.868 receberam o tratamento com a cloroquina, mostra que não houve evidências significativas quanto ao benefício do tratamento. Além disso, foi observado que há mais de cinco vezes a chance de desenvolvimento de arritmias cardíacas graves em pacientes que fazem uso deste fármaco.

Gerves et al. (2020) também citam os efeitos adversos do seu uso, tais como: I) Cardiopatias: taquicardia, cardiomiopatia, palpitações, parada cardíaca e bloqueio atrioventricular; II) Distúrbios gastrointestinais: vômitos, náusea, diarreia, e dor abdominal; III) Transtornos psiquiátricos: ansiedade, depressão, transtorno psicótico, alucinações, e insônia; IV) Distúrbios do sistema nervoso: cefaleia, tontura, convulsão, e neuropatia periférica. Sendo assim, evidencia-se que é necessário que além de grandes estudos randomizados, sejam desenvolvidos estudos em longo prazo, a fim de verificar a eficácia e,

principalmente, a segurança da sua utilização (Gerves et al., 2020; Mehra et al., 2020; Wang et al., 2020).

3.2.2 Hidroxicloroquina

A hidroxicloroquina (HCQ) é uma droga análoga da CQ, que após a adição do radical hidroxila à CQ demonstrou ser 40% menos tóxica. A princípio, assim como observado na CQ, sua aprovação era limitada para aplicação com agente terapêutico no tratamento da malária, em virtude que, na ocasião, o *P. falciparum* tornou-se resistente à ação da CQ. Entretanto, após pesquisas, notou-se que a HCQ exibiu atividade frente a doenças autoimunes, como a artrite reumatóide e lúpus eritematoso sistêmico, além de propriedades antivirais (Gautret et al., 2020; Zhou et al., 2020).

Apesar de existirem mais de vinte mecanismos de ação, os mais relatados na literatura são os que se referem à alcalinização do pH intracelular, que ocasiona a inibição da atividade dos lisossomos e complexo golgiense. Em 1990, houve a emergência de diversas doenças de característica viral, e assim a HCQ foi utilizada a fim de se descobrir uma provável aplicação da droga obtendo-se assim resultados significativos na inibição da infecção por HIV (Ornstein et al., 1996), Hepatite C (Vivekananthan et al., 2006), Dengue (Wang et al., 2015) e Zika vírus (Kumar et al., 2018).

Do ponto de vista antiviral, explica-se que, provavelmente, esta ocorre pela inibição dos estágios de entrada e pós-entrada viral, alterando a glicosilação de proteínas fundamentais para estabelecimento infeccioso, e inibição da funcionalidade dos lisossomos, causando assim, bloqueio na endocitose do vírus, e replicação de disseminação viral (Sanders et al., 2020; Souza et al., 2020).

Baseado nos resultados antivirais de pesquisas anteriores com a utilização da HCQ, e a emergência do SARS-CoV-2, houve o crescimento de estudos que avaliaram também sua aplicação frente a essa doença (Souza et al., 2020). Tem sido verificado a sua associação com a azitromicina, uma vez que esta também demonstrou ser ativa frente a vírus como o Ebola (Madrid et al., 2020) e Zika vírus (Retallack et al., 2016), além de ser efetiva para tratamento de infecções respiratórias (Gautret et al., 2020). Na tabela 2, encontram-se os resultados dos principais estudos que fizeram essa avaliação.

Tabela 2. Evidências científicas da atividade antiviral da HCQ frente ao SARS-CoV-2.

Tipo de estudo	Associação	Resultados	Referência
<i>In vivo</i>	Azitromicina	Demonstraram uma redução significativa do transporte viral, quando comparado com os controles, além de uma duração média de internamento muito menor do que a relatada na literatura por pacientes não tratados. A azitromicina adicionada à HCQ demonstrou ser eficiente na eliminação do vírus.	Gautret et al., 2020
<i>In vivo</i>	Azitromicina	Duzentos pacientes foram tratados com HCQ, dos quais, 119 receberam a associação com azitromicina. Entretanto, foram verificados efeitos pronunciados do ponto de vista cardiovascular. Sendo assim os autores recomendam que para aplicação deve ser realizada uma avaliação cardiovascular do paciente.	Saleh et al., 2020.
<i>In vitro</i>	Azitromicina	A combinação de 2µM de HCQ e 10µM de azitromicina demonstraram efeito sinérgico frente ao SARS-CoV-2.	Andreani et al., 2020.
<i>In vitro</i>	-	EC ₅₀ 12,96 µM. A HCQ inibiu efetivamente os estágios de entrada e pós-entrada do SARS-CoV-2. Além disso, a citotoxicidade foi inferior ao verificado na utilização da CQ.	Liu et al., 2020.
<i>In vitro</i>	-	EC ₅₀ 0,72 µM. Baseado nos resultados, os autores recomendam que a utilização de 400mg/dia de HCQ, seguida de 200mg duas vezes ao dia por 4 dias para manutenção da eficácia terapêutica.	Yao et al., 2020

EC₅₀: Concentração que induz metade do efeito máximo.

Mehra et al. (2020) também concluem que não há benefícios do seu uso de forma isolada ou associada com a azitromicina. Os autores mostram que os efeitos adversos cardiovasculares são proeminentes, necessitando de uma grande avaliação anterior ao seu uso. Além disso, por apresentar alta afinidade por órgãos que contém melanina como os olhos e a pele, além de órgãos parenquimatosos como o pulmão e o fígado, os efeitos adversos e a toxicidade devem ser bem avaliados (Zhao et al., 2018; Tsang et al., 2019).

3.2.3 Ivermectina

A ivermectina, com nome comum de 22,23-di-hidroavermectina B1, é um dos derivados semi-sintéticos da avermectina, e sintetizada em 1975. Trata-se de um potente antiparasitário endo e ectoparasitário, de amplo espectro, com aplicação convencional em

infecções ocasionadas por nematóides, sarna e piolhos. Embora sua aplicação antiparasitária esteja bem estabelecida, seu mecanismo de ação ainda não foi totalmente elucidado (Wagstaff et al., 2012; Croci et al., 2016).

Sabe-se, até o momento, que a ivermectina afeta a motilidade e alimentação de parasitas nematóides por meio do bloqueio nos canais do íon cloreto, especificamente os dependentes de glutamato. Dessa forma, causa supressão dos impulsos nervosos e, por consequência, a paralisia. Em virtude do canal de cloreto dependente de glutamato não se fazer presente em vertebrados, a sua aplicação em humanos é considerada segura (Chhaiya, Mehta, Kataria, 2012; Laing, Gillan, Devaney, 2017).

A aplicação antiviral já foi previamente avaliada em vírus como o causador da Dengue (Croci et al., 2016), HIV-1 (Wagstaff et al., 2012), Vírus da doença de Newcastle (Azeem et al., 2015), entre outros. O seu mecanismo antiviral é mediado pela inibição da importação nuclear do hospedeiro e das proteínas virais. Além disso, tem sido demonstrado que limita a infecção por retrovírus (Wulan, et al., 2015). Uma vez que o atual vírus causador da pandemia de COVID-19 se trata de um retrovírus, os achados da literatura sugeriram que a atividade inibitória da ivermectina poderia ser eficaz frente ao SARS-CoV-2 (Caly et al., 2020).

Caly et al. (2020), a fim de testar a atividade antiviral da ivermectina frente ao SARS-COV-2, infectaram células com isolados obtidos da Austrália, e posteriormente adicionaram 5 μ M de ivermectina. O EC_{50} da ivermectina foi estimado em 2,5 μ M. A partir dos resultados foi possível concluir que houve uma redução de 93% do RNA viral presente no sobrenadante, que indicaria a inibição da liberação de vírions, em comparação com o controle, além de mostrar que houve uma redução de 99,8% do RNA viral associado às células.

Apesar dos resultados promissores, a ivermectina pode ter como alvo cruzado o receptor de GABA presente no sistema nervoso central, e possivelmente causar neurotoxicidade. Embora exista a presença da barreira hematoencefálica que poderia impedir a ação sobre o SNC, em pacientes que apresentam um estado hiper inflamatório, como observado nos infectados por SARS-CoV-2, a permeabilidade endotelial pode estar aumentada, e, por consequência, causar a liberação de drogas no SNC e gerar possíveis danos. Além disso, a utilização simultânea com outras drogas antivirais pode aumentar a exposição à ivermectina, uma vez que a maioria dos envolvidos nessa classe são inibidores da enzima CYP450 3A4 principal responsável pela metabolização da ivermectina (Chandle, 2018; Chaccour et al., 2020).

3.2.4 Lopinavir + Ritonavir

O Lopinavir é inibidor da aspartato protease do vírus da imunodeficiência humana tipo 1 (HIV-1), e com atividade inibitória, *in vitro*, contra o SARS-CoV, o vírus que causa o SARS em humanos. Aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) em associação com o ritonavir, utilizado para aumentar a meia-vida plasmática através da inibição do citocromo P450 do hospedeiro que metaboliza o lopinavir (Cao et al, 2020; Choy et al, 2020). Além disso, essa combinação foi feita com o intuito de facilitar a administração, garantindo que os dois medicamentos sejam administrados como uma terapia combinada com outros agentes antirretrovirais (Cvetkovic, Goa, 2003).

Cao et al. (2020) concluíram que não foi observado benefício significativo com o tratamento utilizando lopinavir-ritonavir em pacientes adultos hospitalizados portadores de Covid-19 grave, visto que não obtiveram melhora clínica significativa ou redução da mortalidade, nem da carga viral. Entretanto, estes autores afirmam que estudos futuros de combinação com outros agentes antivirais podem melhorar os resultados clínicos. Por outro lado, para alguns autores como Dalerba et al. (2020), o abandono do uso de lopinavir-ritonavir é uma ação prematura, considerando que o mesmo demonstrou atividade contra a SARS-CoV-12, e está disponível para uso clínico imediato em muitos países.. Eles relatam que devido à falta de medicamentos alternativos, não se deve abandonar o uso do lopinavir + ritonavir, enquanto aguardam a conclusão do estudo da SOLIDARITY, que é uma ação da Organização Mundial de Saúde (OMS), para coletar rapidamente dados científicos robustos durante uma pandemia.

Outro aspecto que deve-se avaliar são os efeitos adversos. Dentre os mais comuns em adultos, pode-se encontrar distúrbios gastrointestinais (por exemplo, diarreia), dor de cabeça, erupções cutâneas e astenia (perda de força), enquanto em crianças, são observadas manifestações mais leves, como por exemplo, erupções cutâneas (Cvetkovic, Goa, 2003).

3.2.5 Heparina

A heparina é membro de uma família de polissacarídeos polianiônicos chamados glicosaminoglicanos, que além de suas propriedades anticoagulantes, possui também efeitos anti-inflamatórios, mostrando-se útil para o tratamento da COVID-19, devido a sua ação na diminuição dos níveis de biomarcadores inflamatórios. Entretanto, mais estudos são

necessários para elucidação integral de seu mecanismo de ação (Young, 2008; Thachil, 2020). Principalmente como medida profilática, a Heparina vem sendo usada no tratamento da COVID-19, visto que há evidências de que os pacientes mais graves podem apresentar coagulopatia induzida por sepse, além do período prolongado que ficam de repouso, aumentando o risco de tromboembolismo (Tang et al., 2020).

Mycroft-West et al. (2020) utilizaram a heparina em linhagens de células VERO, que representam a principal linhagem para avaliar atividade antiviral aprovada pela OMS, nas concentrações de 6,25 - 200 µg/mL e verificaram inibição da invasão por SARS-CoV-2 entre 44 e 80%, possivelmente, ocorreu por meio de alterações conformacionais no domínio de ligação ao receptor da proteína *spike*. Partidge, Green e Monk (2020) infectaram células de carcinoma de transição de bexiga urinária a fim de desenvolver um teste que explicasse a interação das células virais com as células hospedeira e a atividade antiviral da heparina não fracionada (HPN). Sendo assim, verificou-se que a HPN inibiu a ligação da proteína da espícula viral com o EC₅₀ de 0,05U/mL, sugerindo assim que esta pode ser considerada para utilização como agente redutor das manifestações clínicas por COVID-19.

Embora os resultados sejam relevantes, um outro aspecto que necessita ser avaliado são os efeitos adversos da sua utilização. Um dos efeitos relatados na literatura, e dotados de alta significância clínica em pacientes com COVID-19, é a trombocitopenia, representando um distúrbio mediado pelo sistema imune que promove diminuição da concentração de plaquetas no sangue (Greinacher, Warkentin, Chong, 2020).

3.2.6 Remdesivir

O remdesivir (RDV), um pró-fármaco análogo de nucleotídeo adenosina foi descoberto recentemente como uma droga antiviral promissora. Este fármaco se incorpora nas cadeias virais de RNA e inibe a RNA polimerase viral, resultando em uma terminação prematura da cadeia de RNA. Ele atua em um amplo espectro de infecções virais, incluindo o SARS/MERS-CoV (Coronavírus), como também o filovírus (Ebola) (Grein et al, 2020; Wang, et al, 2020).

Ensaio demonstram que o RDV funciona em um estágio pós-entrada do vírus nas células de camundongos com a Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS). Logo, o RDV pode ser utilizado tanto como agente profilático quanto terapêutico, uma vez que pode melhorar os resultados da doença em pacientes infectados por SARS-CoV-2, visto que em análises realizadas *in vivo* com agentes virais da mesma família, foram observadas melhoras

significativas na função pulmonar, além de reduzir a replicação viral (Sheahan et al., 2020; Wit et al, 2020).

Tabela 3. Evidências científicas da atividade antiviral do remdesivir frente ao SARS-CoV-2.

Tipo de estudo	Associação	Resultados	Referência
<i>In vitro</i>	Emetina	O RDV a 6,25 μ M em combinação com a emetina a 0,195 μ M pode atingir 64,9% de inibição do rendimento viral.	Choy et al, 2020
<i>In vitro</i>	-	EC ₅₀ 0,77 μ M. O autor relata que o RDV tem potencial para bloquear a infecção em baixa concentração.	Wang et al, 2020
<i>In vivo</i>	-	O autor relata que os pacientes que fizeram uso do RDV não obtiveram reduções significativas nas cargas de RNA de SARS-CoV-2, em comparação ao grupo de pacientes que utilizou placebo.	Wang et al, 2020
<i>In vivo</i>	-	Os animais tratados com RDV apresentaram redução de danos no tecido pulmonar e na carga viral, durante a necropsia, 7 dias após a administração.	Williamson et al, 2020
<i>In vivo</i>	-	De acordo com autor, ainda que seja comum o uso de glicocorticoides em pacientes com pneumonia grave causada por SARS, a eficácia permanece controversa, assim como o seu uso para tratamento de infecções por SARS-CoV-2.	Yang et al, 2020

EC₅₀: Concentração que induz metade do efeito máximo.

Estudos realizados *in vitro* e *in vivo* mostram que o RDV possui atividade contra a SARS-CoV-2, e aparenta ter um bom perfil de segurança (Yang et al., 2020; Wang et al., 2020).

3.2.7 Outros

Oseltamivir (OST) tem sido considerado um dos candidatos para tratamento adjuvante da SARS-COV-2. Trata-se de um potente e seletivo inibidor da glicoproteína da neuraminidase, essencial para replicação dos vírus influenza, sendo um medicamento antiviral de primeira linha comumente usados (McClellan, Perry, 2001; Tan, Jin, 2020). Em pacientes co-infectados com o vírus influenza e o SARS-CoV-2, apresenta eficácia apenas para a influenza, reduzindo significativamente a duração da doença sintomática, mantendo apenas os sintomas relacionadas à infecção por 2019-nCoV, necessitando assim, de uma combinação do OST junto à inalação de oxigênio e administração de antibióticos. Existem, ainda, estudos que

revelam que a ligação da molécula de OST com as moléculas de lopinavir e ritonavir, demonstram eficácia contra a protease do SARS-CoV-2 (Muralidharan et al, 2020; Vafaei et al., 2020).

A nitazoxanida (NTZ) também foi identificada como um candidato para terapêutica do COVID-19. É uma tiazolida de primeira classe, utilizada na prática clínica como antiparasitário, especialmente para erradicação de infecções ocasionadas por protozoários, sendo o primeiro medicamento com atividade frente ao *Cryptosporidium parvum* (Wang et al., 2016; Rajoli et al., 2020). Estudos posteriores identificaram que além da atividade já documentada, exibia perfil inibitório frente a vírus como o da Hepatite B e C (Korba et al., 2008), Chikungunya (Wang et al., 2016), HIV (Gekonge, Bardin, Montaner, 2015), entre outros. Em relação ao COVID-19, Wang et al. (2020) identificaram sua eficácia *in vitro* por meio da modulação do sistema imune inato mediada pelos interferons, com EC₅₀ de 2,2 µM, mas ressaltaram que são necessários estudos *in vivo* robustos para melhores conclusões.

O tocilizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado recombinante que atua como um antagonista do receptor da IL-6, se liga aos receptores de IL-6 solúveis e expressos em membrana, bloqueando a sinalização pró-inflamatória mediada por estas interleucinas. O tocilizumabe, em combinação com metotrexato é utilizado para tratamento de artrite reumatoide (Oldfield, Dhillon, Plosker, 2009; Schiff et al, 2011). Em pacientes com o COVID-19, encontra-se uma grande quantidade de linfócitos T e macrófagos mononucleares ativadas, produzindo citocinas como a IL-6, que se ligam ao receptor de IL-6 nas células-alvo, causando resposta inflamatórias graves nos pulmões. Xu et al. (2020) verificaram que o tocilizumabe melhora significativamente os sintomas clínicos e reprime a deterioração de pacientes graves portadores do COVID-19. A depender da dosagem, o tocilizumabe pode apresentar efeitos adversos transitórios e leves, como episódios de hipertensão arterial sistêmica, cefaléia e reações cutâneas; assim como reações de hipersensibilidade mais graves, que levaram à descontinuação do tratamento (Oldfield, Dhillon, Plosker, 2009).

Como ensaios clínicos demandam mais tempo para obter resultados significativos, opções paliativas têm sido bastante consideradas nesse contexto de pandemia. Dessa forma, medicamentos considerados adjuvantes, como a vitamina D (VtD), têm sido bastante estudados (Marik, Kory, Varon, 2020). A VtD atua como um hormônio capaz de modular as respostas imunes, tanto a inata quanto a adaptativa, e a sua deficiência é considerada fator de risco para inflamações exacerbadas e infecções do trato respiratório, tais como tuberculose e influenza (Ilie, Stefanescu, Smith, 2020). Uma vez que a deficiência da VtD estimula o

aumento da tempestade de citocinas características da COVID-19, ensaios clínicos foram desenvolvidos para avaliar essa correlação.

Ilie, Stefanescu e Smith (2020), verificaram que os níveis de VtD estão severamente baixos em países como a Espanha, Itália e Suíça. No estudo de Alipio (2020), realizado com 212 casos confirmados de COVID-19, os resultados de análises dos níveis de VtD em pacientes graves eram baixos, e nos leves, eram altos, levando os autores a concluir que esta pode ter correlação significativa para o desfecho clínico da doença. Entretanto, mais estudos randomizados devem ser realizados para avaliar essa recomendação.

4 CONCLUSÃO

Indubitavelmente, a pandemia causada pelo vírus SARS-COV-2 exigiu que pesquisadores de vários países concentrem seus estudos na busca de medidas terapêuticas para esta doença. O número crescente de mortes, muitas vezes, tem exigido, por parte da população e governos, uma resposta célere. Entretanto, deve-se considerar que para um medicamento seja utilizado para determinado tratamento, vários estudos *in vitro* e, principalmente, *in vivo*, devem ser realizados para garantir a eficácia e segurança do paciente. Neste contexto, vários medicamentos foram testados, entretanto, nenhum mostrou eficácia no tratamento do COVID-19 em pacientes, independente do grau da doença. Este trabalho mostra, portanto, que todas as alternativas devem ser ponderadas e consideradas parcimoniosamente pelos profissionais da saúde para garantir o melhor prognóstico do paciente e que novos estudos clínicos randomizados devem ser realizados a fim de melhorar o entendimento sobre a temática.

REFERÊNCIAS

- ALÍPIO, M. Vitamin D Supplementation Could Possibly Improve Clinical Outcomes of Patients Infected with Coronavirus-2019 (COVID-19). **Available at SSRN 3571484**, 2020.
- ANDREANIA, J. et al. *In vitro* testing of hydroxychloroquine and azithromycin on SARS-CoV-2 shows 1 synergistic effect 2. **lung**, v. 21, n. 1, p. 22-39, 2020.
- AZEEM, S. Evaluation of cytotoxicity and antiviral activity of ivermectin against Newcastle disease virus. **Pakistan journal of pharmaceutical sciences**, v. 28, n. 2, p. 597-602, 2015.
- GEKONGE, B.; BARDIN, M. C.; MONTANER, L. J. Nitazoxanide inhibits HIV viral replication in monocyte-derived macrophages. **AIDS research and human retroviruses**, v. 31, n. 2, p. 237-241, 2015.
- BOELAERT, J. R.; PIETTE, J.; SPERBER, K. The potential place of chloroquine in the treatment of HIV-1-infected patients. **Journal of clinical virology**, v. 20, n. 3, p. 137-140, 2001.

- CALY, L. The FDA-approved Drug Ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. **Antiviral research**, 104787, 2020.
- CAO, B. et al. A trial of lopinavir–ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. **New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 19, p. 1787-1799, 2020.
- CHANDLER, R. E. Serious Neurological Adverse Events after Ivermectin—Do They Occur beyond the Indication of Onchocerciasis?. **The American journal of tropical medicine and hygiene**, v. 98, n. 2, p. 382-388, 2018.
- CHACCOUR, C. et al. Ivermectin and Novel Coronavirus Disease (COVID-19): Keeping Rigor in Times of Urgency. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, 2020.
- CHHAIYA, S. B.; MEHTA, D. S.; KATARIA, B. C. Ivermectin: pharmacology and therapeutic applications. **International Journal of Basic & Clinical Pharmacology**, v. 1, n. 3, p. 132, 2012.
- CHOY, K. T. et al. Remdesivir, lopinavir, emetine, and homoharringtonine inhibit SARS-CoV-2 replication in vitro. **Antiviral research**, v. 178, n. 104786, 2020.
- COLSON, P.; ROLAIN, J. M.; RAOULT, D. Chloroquine for the 2019 novel coronavirus. **International journal of antimicrobial agents**, v. 55, n. 3, p. 105923, 2020.
- CROCI, R. et al. Liposomal systems as nanocarriers for the antiviral agent ivermectin. **International journal of biomaterials**, v. 2016, n. 1, p. 1-15, 2016.
- CVETKOVIC, R. S., GOA, K. L. Lopinavir/ritonavir. **Drugs**, v. 63, n. 8, p. 769-802, 2003;
- DALERBA, P.; LEVIN, B.; THOMPSON, J. L. A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Covid-19. **The New England journal of medicine**, v. 382, n. 21, 2020.
- DEVAUX, C. A. et al. New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19?. **International journal of antimicrobial agents**, n. 105938, 2020.
- GAO, J.; TIAN, Z.; YANG, X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. **Bioscience trends**, 2020.
- GAUTRET, P. et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. **International Journal of Antimicrobial Agents**, p. 105949, 2020.
- GEVERS, S. et al. Safety considerations of chloroquine and hydroxychloroquine in treatment of COVID-19. **Clinical Microbiology and Infection**, 2020.
- GREIN, J. et al. Compassionate use of remdesivir for patients with severe Covid-19. **New England Journal of Medicine**, 2020.
- GREINACHER, A., WARKENTIN, T. E., CHONG, B. H. Heparin-induced thrombocytopenia. **Platelets** v. 4, p. 741-767, 2019.
- GRIMES, J. M.; GRIMES, K. V. p38 MAPK inhibition: A promising therapeutic approach for COVID-19. **Journal of Molecular and Cellular Cardiology**, v. 144, n. 1, p. 63-65 2020.
- HOFFMANN, M. et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. **Cell**, v. 181, n. 2, p. 271-280, 2020.
- HUANG, C. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. **The lancet**, v. 395, n. 10223, p. 497-506, 2020.

- ILIE, P. C.; STEFANESCU, S.; SMITH, L. The role of vitamin D in the prevention of coronavirus disease 2019 infection and mortality. **Aging Clinical and Experimental Research**, v. 1, 2020.
- JIN, Y. et al. Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of COVID-19. **Viruses**, v. 12, n. 4, p. 372, 2020.
- KHAN, M. Assessment of in vitro prophylactic and therapeutic efficacy of chloroquine against *Chikungunya virus* in vero cells. **Journal of medical virology**, v. 82, n. 5, p. 817-824, 2010.
- KORBA, B. E. et al. Nitazoxanide, tizoxanide and other thiazolides are potent inhibitors of hepatitis B virus and hepatitis C virus replication. **Antiviral research**, v. 77, n. 1, p. 56-63, 2008.
- KWIEK, J. J.; HAYSTEAD, T. A.; RUDOLPH, J. Kinetic mechanism of quinone oxidoreductase 2 and its inhibition by the antimalarial quinolines. **Biochemistry**, v. 43, n. 15, p. 4538-4547, 2004.
- KUMAR, A. et al. Hydroxychloroquine inhibits Zika virus NS2B-NS3 protease. **ACS Omega**, v. 3, n. 12, p. 18132-18141, 2018.
- LI, G.; CHEN, X.; XU, A. Profile of specific antibodies to the SARS-associated coronavirus. **New England Journal of Medicine**, v. 349, n. 5, p. 508-509, 2003.
- LI, X. et al. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. **Journal of Pharmaceutical Analysis**, v. 10, n. 2, p. 102-108, 2020.
- LIU, J. et al. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. **Cell discovery**, v. 6, n. 1, p. 1-4, 2020.
- LU, R. et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. **The Lancet**, v. 395, n. 10224, p. 565-574, 2020.
- MADRID, P. B. et al. Evaluation of Ebola virus inhibitors for drug repurposing. **ACS infectious diseases**, v. 1, n. 7, p. 317-326, 2015.
- MARIK, P. E.; KORY, P.; VARON, J. Does vitamin D status impact mortality from SARS-CoV-2 infection?. **Medicine in Drug Discovery**, 2020.
- MCCLELLAN, K.; PERRY, C. M. Oseltamivir. **Drugs**, v. 61, n. 2, p. 263-283, 2001.
- MEHTA, P. et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. **The Lancet**, v. 395, n. 10229, p. 1033-1034, 2020.
- MEHRA, M. R. et al. Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. **The Lancet**, 2020.
- MURALIDHARAN, N. et al. Computational studies of drug repurposing and synergism of lopinavir, oseltamivir and ritonavir binding with SARS-CoV-2 Protease against COVID-19. **Journal of Biomolecular Structure and Dynamics**, p. 1-6, 2020.
- OLDFIELD, V.; DHILLON, S.; PLOSKER, G. L. Tocilizumab. **Drugs**, v. 69, n. 5, p. 609-632, 2009.
- PARTRIDGE, L. J.; GREEN, L. R.; MONK, P. N. Unfractionated heparin potently inhibits the binding of SARS-CoV-2 spike protein to a human cell line. **bioRxiv**, 2020.
- RAJOLI, R. K. et al. Dose prediction for repurposing nitazoxanide in SARS-CoV-2 treatment or chemoprophylaxis. **medRxiv**, 2020.

- RETALLACK, H. et al. Zika virus cell tropism in the developing human brain and inhibition by azithromycin. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 113, n. 50), p. 14408-14413, 2016.
- ROCKX, B. et al. Comparative pathogenesis of COVID-19, MERS, and SARS in a nonhuman primate model. **Science**, n. eabb7314, p. 1-10, 2020.
- ROTHAN, H. A.; BYRAREDDY, S. N. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. **Journal of autoimmunity**, p. 102433, 2020.
- SALEH, M. et al. The Effect of Chloroquine, Hydroxychloroquine and Azithromycin on the Corrected QT Interval in Patients with SARS-CoV-2 Infection. **Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology**, 2020.
- SANDERS, J. M.; MONOGUE, M. L.; JODLOWSKI, T. Z. Pharmacologic treatments for coronavirus disease 2019 (COVID-19) a review. **JAMA**, 2020.
- SAVARINO, A. et al. Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases. **The Lancet infectious diseases**, v. 3, n. 11, p. 722-727, 2003.
- SCHIFF, M. H. et al. Integrated safety in tocilizumab clinical trials. **Arthritis research & therapy**, v. 13, n. 5, R141, 2011.
- SHEAHAN, T. et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. **Nature Communications**, v. 11, n. 1, p. 1-14, 2020.
- SHU, C. et al. Exploring Potential Super Infection in SARS-CoV2 by Genome-Wide Analysis and Receptor-Ligand Docking. Preprints, n. 2020030310, 2020.
- SOUZA, J. B. et al. Hydroxychloroquine as an alternative for the treatment of infection caused by SARS-CoV-2: What is known so far?. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 3, n. 3, p. 4255-4273, 2020.
- TAN, Q.; JIN, Y. Ostavimvir is ineffective against COVID-19: in silico assessment, in vitro and retrospective study. **medRxiv**, 2020.
- TANG, N. et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. **J Thromb Haemost**, v. 18, n. 5, p. 1094-1099, 2020.
- TSANG, A. C. et al. The diagnostic utility of multifocal electroretinography in detecting chloroquine and hydroxychloroquine retinal toxicity. **American Journal of Ophthalmology**, v. 206, p. 132-139, 2019.
- THACHIL, J. The versatile heparin in COVID-19. **J Thromb Haemost**, v. 18, n. 5, p. 1020-1022, 2020.
- UL, Q. M. T. et al. Structural basis of SARS-CoV-2 3CLpro and anti-COVID-19 drug discovery from medicinal plants. **Journal of Pharmaceutical Analysis**, 2020.
- VAF AEI, S. et al. Spotlight of Remdesivir in Comparison with Ribavirin, Favipiravir, Oseltamivir and Umifenovir in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic. **The Lancet Infectious Diseases**, Manuscript Draft, 2020.
- VIVEKANANTHAN, S. C. et al. Preliminary report of anti-hepatitis C virus activity of chloroquine and hydroxychloroquine in huh-5-2 cell line. **Indian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 68, n. 4, 2006.

- WAGSTAFF, K. M. et al. Ivermectin is a specific inhibitor of importin α/β -mediated nuclear import able to inhibit replication of HIV-1 and dengue virus. **Biochemical Journal**, v. 443, n. 3, p. 851-856, 2012.
- WANG, H. et al. SARS coronavirus entry into host cells through a novel clathrin-and caveolae-independent endocytic pathway. **Cell research**, v. 18, n. 2, p. 290-301, 2008.
- WANG, L. F. et al. Hydroxychloroquine-inhibited dengue virus is associated with host defense machinery. **Journal of Interferon & Cytokine Research**, v. 35, n. 3, p. 143-156, 2015.
- WANG, M. et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. **Cell research**, v. 30, n. 3, p. 269-271, 2020.
- WANG, Y. et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. **The Lancet**, v. 395, n. 10236, p. 1569-1578, 2020.
- WANG, Y. M. et al. Antiviral activities of niclosamide and nitazoxanide against chikungunya virus entry and transmission. **Antiviral research**, v. 135, n.1, p. 81-90, 2016.
- WILLIAMSON, B. et al. Clinical benefit of remdesivir in rhesus macaques infected with SARS-CoV-2. **BioRxiv**, 2020.
- WIT, E. et al. Prophylactic and therapeutic remdesivir (GS-5734) treatment in the rhesus macaque model of MERS-CoV infection. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, v. 117, n. 12, p. 6771-6776, 2020.
- WIT, E. et al. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. **Nature Reviews Microbiology**, v. 14, n. 8, p. 523, 2016.
- WULAN, W. N. Nucleocytoplasmic transport of nucleocapsid proteins of enveloped RNA viruses. **Frontiers in microbiology**, v. 6, n. 1, p. 553-601, 2015.
- XU, X. et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, v. 117, n. 20, p. 10970-10975, 2020.
- XU, Z. et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. **The Lancet respiratory medicine**, v. 8, n. 4, p. 420-422, 2020.
- YANG, X. et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. **The Lancet Respiratory Medicine**, v. 8, n. 5, p. 475-481, 2020.
- YAO, X. et al. *In vitro* antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). **Clinical Infectious Diseases**, 2020.
- YOUNG, E. The anti-inflammatory effects of heparin and related com-pounds. **Thromb Res.**, v. 122, n. 6, p. 743-752, 2008.
- ZHANG, H. et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. **Intensive care medicine**, p. 1-5, 2020.
- ZHENG, Y. Y. et al. COVID-19 and the cardiovascular system. **Nature Reviews Cardiology**, v. 17, n. 5, p. 259-260, 2020.
- ZHAO, H. et al. Hydroxychloroquine-induced cardiomyopathy and heart failure in twins. **Journal of Thoracic Disease**, v. 10, n. 1, p. E70-E73, 2018.

Brazilian Journal of Development

ZHU, N. et al. China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. **New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 8, p. 727-733, 2020.

ZHOU, D.; DAI, S. M.; TONG, Q. COVID-19: a recommendation to examine the effect of hydroxychloroquine in preventing infection and progression. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, 2020.