

CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA EDUCAÇÃO E SAÚDE
GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA

SABRINA GUIMARÃES VIEIRA E SILVA

**TERAPIAS ANTIVIRAIS TESTADAS CONTRA A DOENÇA DO NOVO
CORONAVÍRUS (COVID-19) E SEUS MECANISMOS DE AÇÃO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado em formato de artigo científico ao UniCEUB como requisito final para a conclusão do curso de Bacharelado em Biomedicina sob a orientação da Prof.^a Dr.^a Maria Creuza do Espírito Santo Barros Ferreira.

BRASÍLIA

2021

AGRADECIMENTOS

Primeiramente gostaria de agradecer minha mãe e meu pai por sempre fazerem de tudo por mim.

Também sou muito grata a toda minha família que me incentiva e me apoia, em especial a minha irmã Fernanda por ser minha grande inspiração e companheira.

Obrigada para todos os meus professores que tive durante a vida e me incentivaram de todas as formas. Um agradecimento especial à minha orientadora professora Maria Creuza por todos os ensinamentos acadêmicos e da vida, pela oportunidade de ser monitora e passar momentos divertidos e de aprendizado.

Agradeço muito minhas amigas e amigo Amanda, Beatriz, Bianca, Diana, Gamal, Ingrid e Sabrina pelos dias de clube do livro e vídeo chamadas. Vocês me proporcionaram muitos momentos de grande alegria durante minhas semanas atribuladas.

Por fim, agradeço minhas parceiras de curso Ana Clara e Ana Karoline por tudo que passamos juntas.

Terapias antivirais testadas contra a doença do novo coronavírus (COVID-19) e seus mecanismos de ação

Sabrina Guimarães Vieira e Silva¹

Maria Creuza do Espirito Santo Barros Ferreira²

Resumo

Em 2020, a doença do novo coronavírus (COVID-19), causada pelo vírus Sars-CoV-2 gerou uma pandemia, causando muitos casos e mortes. É uma infecção respiratória que afeta principalmente os pulmões, pois o vírus possui afinidade com a enzima conversora de angiotensina-2 (ECA2), presente na superfície das células desse órgão. Diversos estudos clínicos estão em andamento com o objetivo de testar terapias antivirais que potencialmente possuem eficácia contra essa infecção. O principal foco dessas pesquisas são os fármacos antivirais devido aos seus mecanismos de ação, porém outras terapias antivirais também foram testadas, como os anticorpos monoclonais. Os fármacos com maior destaque são: o remdesivir, o favipiravir, a combinação lopinavir/ritonavir, o molnupiravir, o PF-07321332, o umifenovir e o REGN-COV2. Ainda não há resultados concretos, porém muitos estudos são promissores.

Palavras-Chave: antiviral, COVID-19, tratamento, mecanismo de ação e estudos clínicos

Antiviral therapies tested against new coronavirus disease (COVID-19) and their mechanisms of action

Abstract

In 2020, the new coronavirus disease (COVID-19), caused by the virus Sars-CoV-2 provoked a pandemic. It's a respiratory infection that mainly strikes the lungs, because the virus has affinity with the angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), present in the cell surface of this organ. Several clinical trials with antiviral therapies are in progress in order to test their efficiency against the infection. The main focus of these researches are the antiviral drugs, due to its mechanisms of action, nevertheless other antiviral therapy tested were the monoclonal antibodies. The most prominent drugs were: remdesivir, favipiravir, lopinavir/ritonavir, molnupiravir, PF-07321332, umifenovir and REGN-COV2. There are still no concrete results, but many studies are promising.

Key words: antiviral, COVID-19, treatment, mechanisms of action and clinical trials

¹ Acadêmica do curso de Biomedicina do UniCeub

² Professora Doutora do curso de Biomedicina do Uniceub

1 INTRODUÇÃO

No dia 11 de março de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou que a disseminação da doença do novo coronavírus (COVID-19) causada pelo Sars-CoV-2 tornou-se uma pandemia e, até o dia 3 de julho de 2021 foram confirmado 182.319.261 casos de COVID-19 mundialmente, com 3.954.324 mortes confirmadas. O Brasil é o segundo país mais afetado por essa pandemia, sendo que, até o mesmo dia, 3 de julho de 2021 foram registrados 18,557,141 casos e 518,066 mortes. Porém, o Sars-Cov-2 não é o primeiro coronavírus a causar danos em humanos em grande escala. Em 2002, o coronavírus Sars-CoV foi responsável por um surto de síndrome respiratória aguda grave (SARS) na China e em 2012, o coronavírus MERS-CoV causou a síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS) (CHEN, T. et al., 2020; OMS, 2020a).

A COVID-19 abrange diversos sintomas, principalmente respiratórios, tais como manifestações similares à gripe ou até mesmo à pneumonia. Os sintomas mais comuns abrangem a febre, a dispneia, a tosse e a alteração do olfato e do paladar, podendo também ser manifestações menos comuns, como: mialgia, produção de escarro, sintomas gastrointestinais, faringite, tontura, cefaleia e sintomas neurológicos, entre outras, e algumas sequelas permanecem de forma crônica mesmo após a cura da doença. O quadro da doença é amplo, portanto os pacientes podem chegar a extremos e serem assintomáticos ou apresentarem pneumonia grave ou choque séptico, por exemplo (CHEN, N. et al., 2020; WANG et al., 2020).

A classificação da doença ocorre de duas formas, sendo critérios da OMS e do Instituto Nacional da Saúde (NIH) dos Estados Unidos levados em consideração. Para a primeira, a doença pode ser leve, moderada, grave e crítica. A doença leve ocorre quando o paciente é sintomático para a COVID-19, mas não há sinal de pneumonia ou hipóxia. Já nas doenças moderada e grave, o paciente apresenta sinais de pneumonia, porém apenas na moderada não há evidência de pneumonia grave; A doença crítica é fundamentada na presença de síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), sepse ou choque séptico e até mesmo outras complicações como a embolia pulmonar aguda ou o acidente vascular encefálico (AVE) agudo, por exemplo. Pelo NIH, a classificação da COVID-19 é feita da seguinte forma: infecção assintomática ou pré-sintomática, doença leve, moderada grave e crítica (NIH, 2020; OMS, 2020b).

O diagnóstico engloba diversos elementos, sendo um deles os testes laboratoriais. Para a confirmação, o teste molecular é extremamente necessário, pois trata-se de uma reação em

cadeia da polimerase via transcriptase reversa em tempo real (RT-PCR) importante para detectar o RNA do vírus em questão, o Sars-CoV-2. Já o teste sorológico, que também está em uso, é mais usado para diagnosticar doença prévia ou saber se houve contato prévio com o patógeno, pois detecta anticorpos. Pode ser feita sorologia de anticorpos IgG para COVID-19, a detecção de anticorpos neutralizantes contra o Sars-CoV-2 e a detecção de anticorpos totais para a doença (BEECHING et al., 2020).

Tratando-se da epidemiologia da doença do novo coronavírus, muitas questões são importantes, como por exemplo os fatores de risco envolvidos. Fator de risco é conceituado como alguma situação ou fato que aumenta a chance de uma doença acontecer. Para a COVID-19, os maiores fatores de riscos comportamentais incluem viajar para locais com relato de transmissão e contato com casos positivos entre pessoas que moram juntas. Já outros fatores englobam a idade avançada, ser do sexo masculino e possuir comorbidades, tais como obesidade, hipertensão, diabetes, neoplasias, entre outras. Além dos fatores de risco, as complicações são outra questão muito abordada, sendo alguns exemplos o tromboembolismo, as lesões renal e hepática aguda e complicações cardiovasculares e neurológicas (BEECHING et al., 2020; MALTA et al., 2017).

Em geral, os coronavírus pertencem à família *coronaviridae*, apresentam RNA envelopado, o que proporciona uma maior resistência do vírus, e possuem a capacidade de causar doenças em animais e humanos, sendo, em geral, casos de infecções respiratórias leves ou graves. Especificamente sobre o agente causador da COVID-19, o Sars-CoV-2, pode-se ressaltar que é um beta coronavírus descoberto em 2019 em Wuhan, na China, sendo o sétimo coronavírus a atingir seres humanos. Foi identificado que o Sars-CoV-2 liga-se ao receptor da enzima conversora de angiotensina-2 (ECA2), assim como o Sars-CoV, porém com uma afinidade de ligação maior. Com isso, os órgãos mais suscetíveis a serem infectados por esse vírus são os pulmões, o esôfago, o coração, o íleo e os rins, pois possuem maior expressão da ECA2 (ZOU et al., 2020).

O principal modo de transmissão do Sars-CoV-2 acontece pelo contato com gotículas respiratórias ou salivares e secreções respiratórias de pessoas infectadas pelo ar, por aperto de mão ou, até mesmo, por contato com superfícies contaminadas. A propagação do vírus pode ocorrer de três formas distintas, sendo elas: sintomática, pré-sintomática e assintomática. A transmissão sintomática acontece por contato direto ou pelos elementos que transmitem de pessoas sintomáticas, a transmissão pré-sintomática ocorre da mesma forma porém o indivíduo transmite quando ainda está em seu período de incubação sem sintomas. Já a assintomática, com indivíduos que não apresentam nenhuma manifestação, é mais rara mas pode acontecer, o

que acaba sendo mais perigoso por não haver nenhum sinal da existência da doença. A chance de transmissão aumenta quando há contato com mucosas, seja nasal, oral ou ocular, por isso, recomenda-se o uso de máscaras como equipamento de proteção individual (NUNES et al., 2020).

Pela doença do novo coronavírus ser uma virose respiratória que gera muitos casos, mortalidade, sintomas e efeitos colaterais na vida dos que foram infectados e sobreviveram, e por ter se tornado uma pandemia, houve uma grande necessidade de procura por terapias para combater a COVID-19. Diversos ensaios clínicos foram e ainda estão sendo realizados com o objetivo de encontrar o melhor tratamento possível. Diferentes tipos de medicamentos foram testados e ainda estão sendo avaliados, sendo que os antivirais são uma das classes utilizadas. Muitos desses fármacos utilizados já foram estudados anteriormente na SARS e na MERS (LIU et al., 2020).

Os antivirais são uma classe de medicamentos ainda limitados devido aos vírus serem microorganismos obrigatoriamente intracelulares, ou seja, necessitam da célula infectada para se replicar, e com isso, são mais difíceis de serem atingidos. Geralmente, os antivirais possuem o objetivo de inibir a replicação viral por alguns mecanismos diferentes, mas eles podem também atuar impedindo a entrada do vírus na célula. Esses fármacos podem agir como inibidores nucleosídicos da transcriptase reversa, inibidores não nucleosídicos, inibidores da protease, inibidores da DNA-polimerase, entre outros. Nas pesquisas de fármacos antivirais sendo testados para a COVID-19, destacam-se o remdesivir, o favipiravir, a combinação lopinavir/ritonavir, o molnupiravir, o PF-07321332 e o umifenovir. Ademais, outra terapia antiviral com bastante destaque são os anticorpos monoclonais, como o coquetel REGN-COV2 (GONÇALVES et al., 2020; REGENERON, 2021).

Com isso, o objetivo deste trabalho foi descrever sobre as principais terapias antivirais testadas contra a COVID-19, assim como seus mecanismos de ação.

2 MÉTODO

O trabalho é uma revisão bibliográfica narrativa, portanto é um estudo mais amplo, no qual a seleção do material usado e sua interpretação podem estar sujeitas à subjetividade dos autores. É uma análise da literatura publicada em diferentes meios, levando em consideração a interpretação e análise crítica pessoal dos autores (UNESP, 2015).

A execução da pesquisa foi realizada a partir de busca de artigos científicos nas bases de dados Scientific Electronic Library Online (SciELO), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Public Medline (PubMed) para coleta de material, além de utilização de livros e sites de

organizações e órgãos públicos. As informações utilizadas foram publicadas entre os anos 2011 e 2021, nas línguas portuguesa e inglesa.

Por fim, as palavras chave utilizadas foram coronavírus, antivirais, COVID-19, tratamento e mecanismo de ação, sendo pesquisadas em português ou em inglês, juntas ou separadamente.

3 DESENVOLVIMENTO

3.1 O vírus e sua imunopatologia

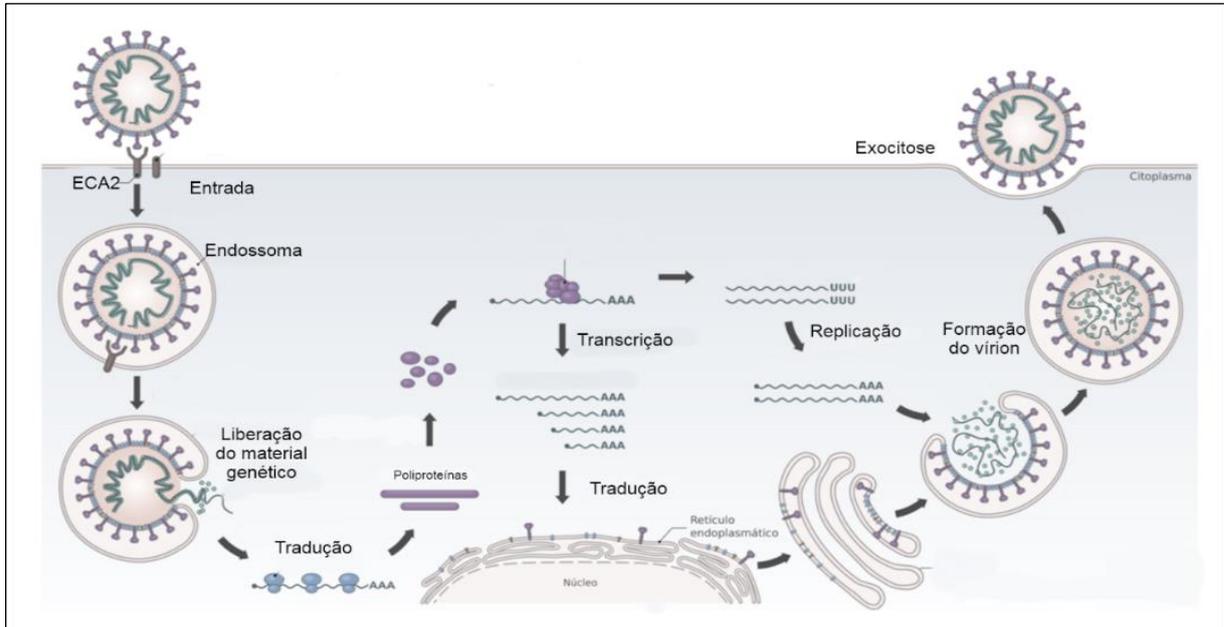
Para entender a ação de um medicamento que possui o objetivo de impedir algum tipo de microrganismo, é importantes conhecer sobre o patógeno em si. O vírus Sars-Cov-2, causador da doença do novo coronavírus (COVID-19), é classificado como um beta coronavírus de RNA positivo de fita simples (CERAOLO; GIORGI, 2020). Em relação à patogênese do vírus, destaca-se sua afinidade com células que possuem a enzima conversora de angiotensina-2 (ECA2) em sua superfície, ou seja, são essas células que o vírus infecta. Essa enzima apresenta muita expressão nas células do trato respiratório inferior, o que explica os sinais e sintomas respiratórios que a doença apresenta, a possibilidade de pneumonia e do desenvolvimento da síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) (BRITO et al., 2020).

A ativação das imunidades inata e adquirida faz parte da imunopatologia provocada pelo Sars-CoV-2, e em pacientes que apresentam infecção grave, a resposta inflamatória é descontrolada. Em geral, pode-se resumir esse processo com os principais eventos, sendo eles, a baixa de linfócitos T e B e células Natural Killer, a produção de anticorpos e a produção exacerbada de citocinas, chamada de tempestade de citocinas, que é umas das principais responsáveis pela SDRA e sua gravidade (YANG, 2020).

Em sua composição, os vírus apresentam proteínas e uma das proteínas mais importantes que o Sars-Cov-2 possui chama-se proteína Spike. É uma glicoproteína que consegue se ligar à ECA2, e essa ligação proporciona ao vírus sua entrada para a célula por endocitose. Dessa forma, o patógeno estará no interior da célula dentro de um endossomo, que é levado para o citoplasma, onde libera seu material genético. Os processos de replicação viral e de tradução de proteínas se iniciam, e por ser um vírus de RNA positivo a tradução de proteínas virais ocorre diretamente sem precisar passar por outras etapas. Essas proteínas traduzidas se encaminham para o retículo endoplasmático (RE), onde serão processadas e, em seguida, encaminhadas para a estrutura intermediária RE-Golgi junto do material genético replicado. Por fim, na estrutura intermediária, o vírus será completamente formado e estará pronto para sair da célula por brotamento e invadir a corrente sanguínea e todo esse processo

pode ser visto na figura 1. Levando isso em consideração, em geral, as terapias antivirais são consideradas para atuarem no impedimento em algum sítio desses processos (LI et al., 2020).

Figura 1: Ciclo do Sars-CoV-2



Legenda: A imagem mostra o ciclo viral do Sars-CoV-2 desde a sua entrada na célula até sua liberação no organismo. Após adsorção e fusão do vírus à célula e sua entrada na célula, acontecerá o desnudamento, que possibilita a liberação do material genético do vírus no citoplasma da célula hospedeira. Em seguida, o patógeno passa pelo processo de maturação para, por fim, formar novos vírus que sofrem exocitose para fora da célula. Fonte: Adaptado de NorArte, 2020.

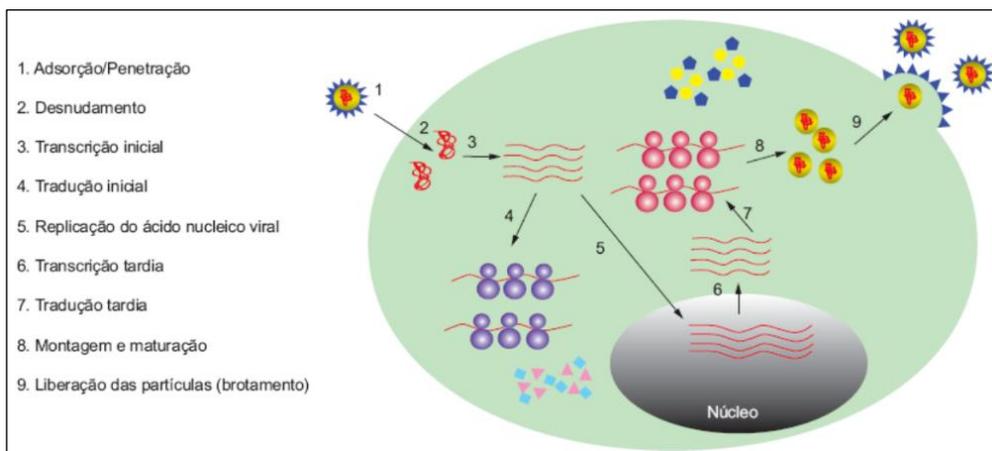
3.2 Antivirais e seus mecanismos de ação gerais

Ainda não existir um tratamento específico e eficaz contra a COVID-19 já é esperado, por se tratar de uma doença recente causada por um vírus que não era conhecido anteriormente. Os antivirais são uma classe de medicamentos considerada nova, sendo que a aprovação do primeiro antiviral ocorreu no final da década de 1960, cerca de 20 anos depois dos antibióticos. Esse fato é explicado principalmente porque os vírus são patógenos que só se replicam caso estejam dentro de células, sendo assim um alvo menos acessível. Com isso, em geral, esses fármacos possuem ação inibitória sobre diferentes sítios (OLIVEIRA; VILLELA; DUTRA, 2015).

Como pode ser observado na figura 2, os medicamentos antivirais têm potencial de atuar em etapas diferentes do ciclo de biossíntese viral, sendo os inibidores da replicação e maturação os que mais se destacam. Na inibição da replicação, as enzimas DNA-polimerase, RNA-polimerase ou transcriptase reversa podem ser o alvo, a depender do tipo de vírus em questão.

Já os inibidores da maturação estão relacionados às proteases, impedindo que essas enzimas cumpram seu papel no ciclo reprodutivo de alguns vírus. Outros mecanismos de ação incluem a interferência na adsorção do vírus, a inibição do desnudamento, da transcrição ou tradução e o bloqueio da liberação de novas partículas virais, o que também é visto na figura 2 (OLIVEIRA; VILLELA; DUTRA, 2015; KORSMAN et al, 2014).

Figura 2: Interferência dos antivirais nas etapas do ciclo de biossíntese de um vírus



Legenda: Os potenciais alvos dos agentes antivirais podem ser: (1) interferência na adsorção dos vírus, bloqueio de receptores celulares e fusão do envelope viral com a membrana da célula; (2) inibição do desnudamento dos vírus; (3) inibição da transcrição inicial, tendo como alvo algumas enzimas virais; (4) interferência na tradução e processamento de proteínas virais; (5) inibição da replicação de novos ácidos nucleicos virais; (6) inibição da transcrição tardia de ácidos nucleicos virais e integração do genoma do vírus no genoma da célula; (7) interferência na tradução e no processamento de proteínas virais estruturais, agindo no processo de clivagem ou na glicosilação; (8) interferência na montagem e maturação das proteínas virais; (9) inibição do brotamento. Fonte: OLIVEIRA; VILLELA; DUTRA, 2015

3.3 Antivirais e doenças respiratórias

Quando a epidemia da COVID-19 começou, para depois tornar-se uma pandemia, a doença foi muito comparada à gripe e aos resfriados, por também ser uma doença respiratória e inicialmente apresentar sinais e sintomas similares (WANG et al., 2020). A gripe é causada pelo vírus *influenza*, que é dividido entre A, B e C, sendo os dois primeiros de maior relevância. É um vírus sazonal e bastante contagioso, sendo sua transmissão a mesma do Sars-CoV-2, por contato com gotículas e superfícies contaminadas. Já o resfriado, é em geral causado por um adenovírus, e possui os sinais e sintomas mais leves que a gripe, porém as duas são caracterizadas como infecções das vias aéreas (BRASIL, 2011).

Em relação ao tratamento da gripe, inclui-se diferentes cuidados a serem tomados. Evitar a contaminação por tosse e espirro, repousar, administrar antitérmicos e cuidar da dieta são ações importantes para o manejo da doença e do doente e, além disso, a utilização de

antivirais também pode ser indicada. Esse tipo de medicamento introduzido de maneira precoce é muito efetivo, pois pode diminuir a duração e a gravidade da enfermidade e também das complicações relacionadas. Os antivirais mais aplicados em casos de gripe, são o fosfato de oseltamivir e o zanamivir, que atuam na inibição da neuraminidase viral, impedindo a liberação de novos vírus, porém não foram considerados para o tratamento da COVID-19 apesar da comparação inicial, pois muitas distinções foram feitas e comprovadas entre as duas infecções (BRASIL, 2018).

3.5 Principais terapias antivirais testadas contra a COVID-19 e seus mecanismos de ação

Em relação aos estudos com terapias antivirais testadas contra a COVID-19, as principais estão descritas no quadro 1. Todas já passaram pela fase pré-clínica e a maioria ainda passa pelas fases 1, 2 e 3 e não estão sendo administradas para o público em geral. É de extrema importância cumprir todas as etapas de um estudo clínico, pois elas demonstram principalmente a eficácia, a segurança, a toxicidade e a dose necessária dos fármacos testados, o que é essencial para a decisão da sua aprovação ou não (SBPPC, 2021).

Quadro 1: Resumo das principais terapias antivirais testadas contra a COVID-19: seus mecanismos de ação, via de administração, fase de estudo e eficácia

Terapias antivirais	Mecanismos de ação	Via de administração	Fase de estudo	Eficácia	Referências
Remdesivir	Análogo de Nucleosídeo	Via endovenosa	Fases 3 e 4	Diminuição no tempo de recuperação; melhora estado clínico.	FDA, 2020; Javorac, 2020
Favipiravir	Análogo de Nucleosídeo	Via oral	Fases 2 e 3	Diminuição da carga viral; não há mais evidências de eficácia <i>in vivo</i> .	Shiraki; Daikoku, 2020

Molnupiravir	Análogo de Nucleosídeo	Via oral	Fases 2 e 3	Diminuição da carga viral; não há mais evidências de eficácia <i>in vivo</i>	Fischer, 2021
Lopinavir-Ritonavir	Inibidor de protease	Via endovenosa	Fase 2	Não apresentou eficácia <i>in vivo</i> até o momento	Cao, 2020
Antiviral oral da Pfizer	Inibidor de protease	Via oral	Fase 1	Até o momento não há dados	Halford, 2021
Umifenovir	Inibidor da penetração viral	Via oral	Fase 2	Talvez tenha contribuição na melhora de alguns exames laboratoriais	Ahsan, 2020
REGN-COV2	Neutralização viral	Via endovenosa	Fase 3	Diminuição de sintomas; baixa da carga viral; diminuição de 70% no risco de hospitalização e morte,	Regeneron, 2021

Fonte: Próprio autor, 2021

3.5.1 Remdesivir

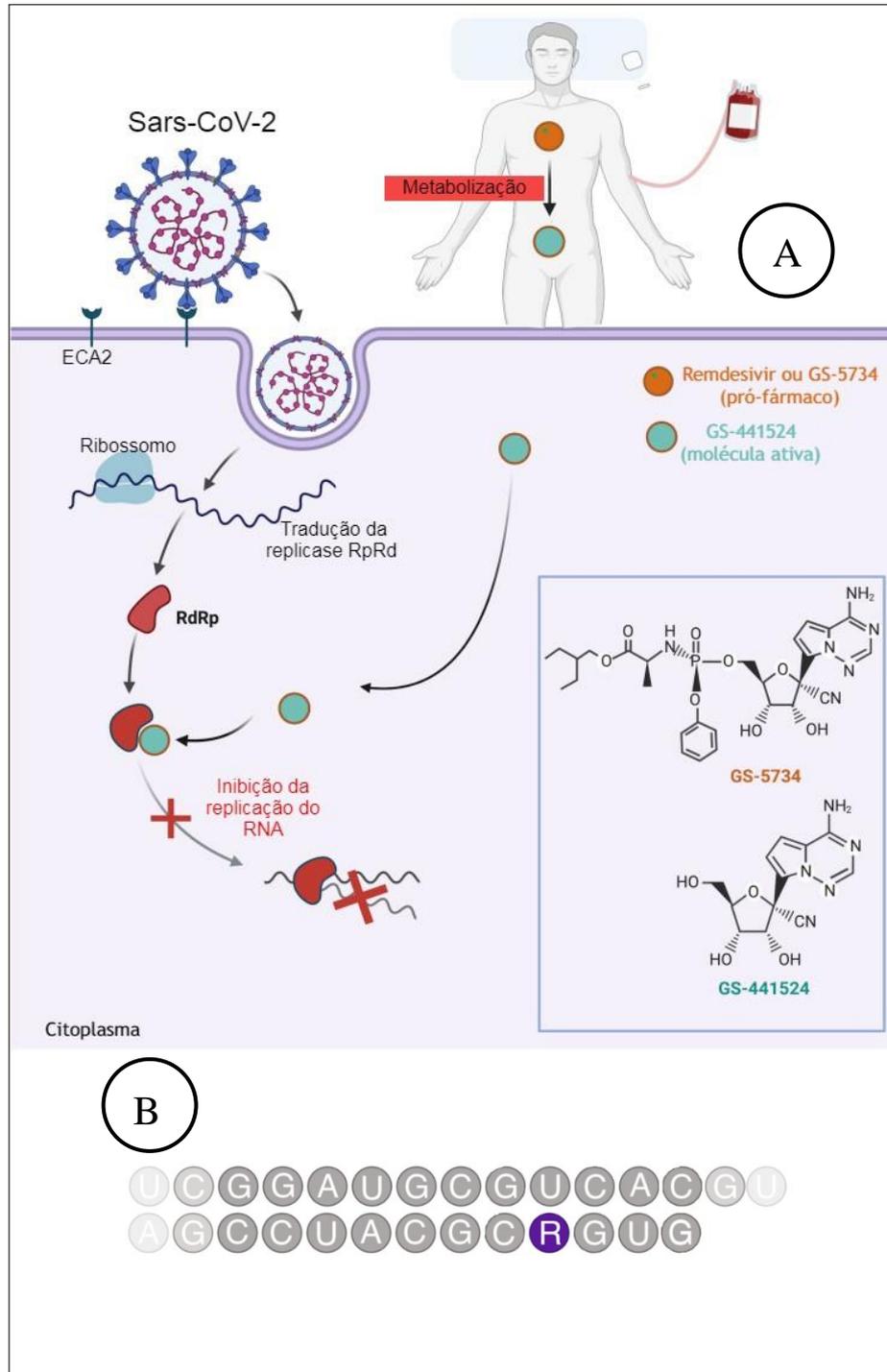
Sobre os antivirais testados contra a doença do novo coronavírus, o remdesivir é um medicamento que já foi utilizado em experimentos contra o ebola e ganhou bastante destaque no tratamento de COVID-19 grave (KIVRAK; ULAŞ; KIVRAK, 2021; MULANGU, 2019). Em outubro de 2020, a empresa Food and Drug administration (FDA), dos Estados Unidos, aprovou o uso dessa droga em pacientes hospitalizados infectados pelo Sars-CoV-2 e em março de 2021, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), também o aprovou no Brasil, sendo esse o primeiro remédio a ter recomendação em bula para pacientes com COVID-19 (FDA, 2020; FERRARI; BRIDI; MOREIRA, 2021). Essas aprovações foram de encontro com as recomendações da Organização Mundial da Saúde (OMS), que não indica o uso de remdesivir para pacientes com a doença do novo coronavírus (OMS, 2020).

Entretanto, a justificativa da FDA e da ANVISA engloba diferentes parâmetros da OMS em relação à aprovação. A OMS reconhece que a evidência de eficácia para o remdesivir é baixa, mas também não há provas concretas de que não traga benefícios, sendo que não apresentou efeito significativo na mortalidade ou na diminuição da necessidade de ventilação mecânica e com isso, estatisticamente, o resultado não é muito significativo. Já o FDA levou em consideração estudos que demonstraram uma diminuição do tempo de recuperação dos pacientes que receberam o fármaco comparando com pacientes que receberam placebo, sendo esse o mesmo critério usado pela ANVISA (FDA,2020; FERRARI; BRIDI; MOREIRA, 2021, WHOSTC, 2021).

O uso do remdesivir pode ser feito em paciente com mais de 12 anos de idade que pesam mais de 40kg e que apresentam pneumonia com necessidade de suplemento de oxigênio, sendo que ele não pode estar em ventilação mecânica ou extracorpórea. É indicado que sua aplicação dure de cinco a dez dias no máximo, sendo que no primeiro dia deve ser feita uma infusão intravenosa com dosagem de 200mg do medicamento e a partir do segundo dia deve haver uma diminuição para 100mg (FDA,2020; FERRARI; BRIDI; MOREIRA, 2021). Esse fármaco apresentou efeitos colaterais em alguns pacientes, sendo os mais observados o aumento de enzimas hepáticas, lesões renais, alergia e hipotensão, porém a OMS reconhece a segurança de sua administração a partir de evidências de testes clínicos controlados e, além disso, o medicamento também é considerado tolerável em doses repetidas (JAVORAC, 2020).

Ademais, sobre o mecanismo de ação do antiviral remdesivir, destaca-se que é um fármaco análogo de nucleosídeos de amplo espectro que age na inibição da síntese da enzima RNA polimerase dependente de RNA (RpRd) viral. A RpRd é uma replicase, portanto ela garante a replicação do material genético do Sars-CoV-2 para formação de novos vírus no organismo, e o medicamento é capaz de impedir sua eficácia. O pró-fármaco do remdesivir sofre metabolização, como mostra a figura 3, levando à formação da molécula ativa GS-441524 que atua como um “falso nucleotídeo” de adenosina sendo incorporado pela RpRd na cadeia de RNA que está sendo construída. Esse processo retarda o término da construção do novo material genético, sem interromper imediatamente a replicação, pois após a inserção da molécula ativa a RpRd é capaz de adicionar mais três nucleotídeos na cadeia. Sugere-se que isso ocorre devido a uma barreira que a enzima encontra que acontece devido a presença do grupo cianeto presente na molécula do fármaco (BRASIL, 2020; KOKIC, 2021).

Figura 3: Mecanismo de ação do remdesivir



Legenda: (A) O pró-fármaco GS-5734 sofre metabolização no organismo se transformando na molécula ativa GS-441524. Essa molécula ativa vai atuar na inibição da replicação viral ao interferir na RNA polimerase dependente de RNA (RpRd). (B) Ao ser inserido na cadeia de RNA pela RpRd, apenas mais três nucleotídeos são incorporados na cadeia, fazendo com que a replicação não se complete. Fonte: Adaptado de FREDIANSYAH, et al; KOKIC, 2021

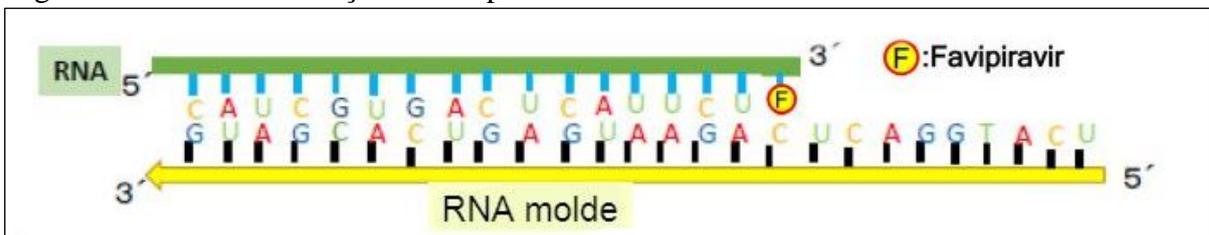
3.5.2 Favipiravir

O favipiravir, ou Avigan, é utilizado eficientemente contra a influenza, no Japão, desde 2014, e já foi testado contra o vírus da ebola, obtendo bons resultados em cobaias. Contra a

COVID-19, ensaios clínicos estão sendo realizados, porém ainda não há conclusões concretas de testes que estão em andamento e o que foi finalizado possuía uma amostra de pacientes muito pequena para chegar a um resultado com grande importância clínica (BRASIL2, 2020; ZHANG; XIE; HASHIMOTO, 2020). Esse estudo já terminado apresentou redução da depuração viral e pequenos efeitos colaterais nos pacientes quando comparado com o grupo controle, resultando em um futuro favorável para o fármaco contra o Sars-CoV-2, porém não é recomendado para grávidas por ter apresentado ação teratogênica em cobaias (CAI, 2020).

O favipiravir, assim como o remdesivir, é um antiviral de amplo espectro análogo de nucleosídeos que age em vírus de RNA, testado contra o novo coronavírus. É um análogo de purina e no organismo a molécula inicial desse medicamento sofre fosforilação, transformando-se em ribofuranosil trifosfato de favipiravir, molécula que vai inibir a RpRd competitivamente. Essa molécula será incorporada à cadeia de DNA, agindo como terminação de cadeia, ilustrado na figura 4, inibindo a replicação viral e a formação de novos vírus (DE ALMEIDA, 2020; SHIRAKI; DAIKOKU, 2020).

Figura 4: Mecanismo de ação do favipiravir



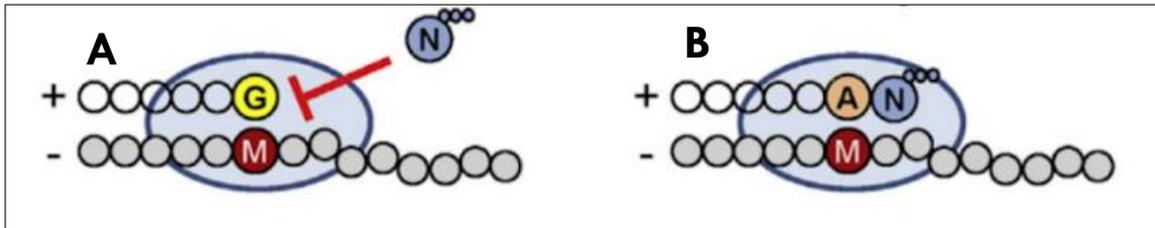
Legenda: A molécula do favipiravir atua como terminação de cadeia durante a replicação viral do Sars-CoV-2. Fonte: Adaptado de FUJIFILM Corporation, 2020

3.5.3 Molnupiravir

O molnupiravir, análogo de nucleosídeo β -D-N4-hidroxicitidina (NHC), também é um fármaco antiviral de amplo espectro que impede a replicação viral. O pró-fármaco de molnupiravir (EIDD-2801) é convertido em EIDD-1931 no plasma e depois distribuído pelos tecidos transformando-se em EIDD-1931, a molécula ativa 59-trifosfato (NHC trifosfato), que é usado como substrato pela RpRd e incorporado na cadeia de RNA. Essa molécula ativa pode estar presente em diferentes formas tautoméricas, sendo que dependendo da forma existente o molnupiravir pode agir como análogo de citosina (C), sendo esse caso o mais comum, ou como análogo de uracila (U). Essa variação pode afetar a ação do medicamento, pois quando ele for pareado com a adenina (A) a formação da cadeia de RNA será continuada e, ao ser pareado com a guanina (G), a cadeia será terminada, fenômeno demonstrado na figura 5 (GORDON et al., 2021). Estudo sugerem que esse medicamento possui ação mutagênica no RNA,

aumentando mutações de transição de G para A e citosina C para uracila U, e que essas substituições estão associadas a aumento no efeito antiviral no organismo, porém não há maior elucidação sobre o processo (KABINGER et al., 2021).

Figura 5: Mecanismo de ação do molnupiravir



Legenda: (A) Ao agir como análogo de citosina e permitir o pareamento com a guanina o molnupiravir possui sua ação preservada e, dessa forma, nenhum nucleotídeo é mais adicionado à cadeia e a replicação é interrompida. (B) Ao agir como análogo de uracila e permitir o pareamento com a adenina, o fármaco não impede a replicação e mais nucleotídeos são adicionados à cadeia de RNA. Fonte: Adaptado de GORDON et al., 2021

Testes em cobaias apontaram efetividade antiviral no molnupiravir com diminuição da carga viral e melhora da função pulmonar, mostrando também segurança (PAINTER, 2021). Testes clínicos em humanos que utilizam esse fármaco contra a COVID-19 se encontram nas fases 2 e 3, sendo que os resultados obtidos até o momento demonstram que o molnupiravir é seguro, não apresenta grandes efeitos adversos comparado com pacientes que receberam placebo e possui atividade antiviral ao diminuir a replicação do vírus e reduzir a carga viral. Com isso, também é um fármaco que dispõe de resultados promissores, mas é necessária a continuação dos estudos (FISCHER, 2021).

3.5.4. Lopinavir-ritonavir

A combinação lopinavir-ritonavir é um terceiro antiviral testado contra a doença do novo coronavírus, porém, diferentemente do remdesivir, do favipiravir e do molnupiravir, que são análogos de nucleosídeos, esse medicamento pertence à classe dos inibidores de protease. No caso do Sars-CoV-2, o alvo desse fármaco é a protease 3-quimotripsina (3CLpro), que se caracteriza como uma enzima viral mediadora da replicação e transcrição viral. Na fisiopatologia da COVID-19, a 3CLpro promove a clivagem proteolítica de poliproteínas não funcionais, e a partir dessas clivagens, proteínas virais funcionais são geradas. A partir da ação desse remédio, a intenção é que a 3CLpro seja inibida e não atue na síntese de proteínas virais funcionais, contribuindo para inibição da replicação viral (DE ALMEIDA, 2020; KIVRAK; ULAŞ; KIVRAK, 2021).

Desde o ano 2000, o lopinavir-ritonavir é usado e testado como inibidor de protease. Atualmente, é um medicamento utilizado no tratamento de infecção pelo vírus da

imunodeficiência humana (HIV) em combinação com outros medicamentos antirretrovirais pois é capaz de inibir a protease desse vírus, o que leva à formação de vírus imaturos e não infecciosos, ou seja, acaba impedindo a infecção de novas células (DE ALMEIDA, 2020; KIVRAK; ULAŞ; KIVRAK, 2021). Em relação à COVID-19, poucos testes foram realizados até o momento, porém um estudo feito em 199 pacientes hospitalizados com a doença do novo coronavírus grave demonstrou resultados pouco favoráveis. Não se observou melhora clínica significativa, redução de mortalidade e nem diminuição das taxas de RNA viral detectável, ou seja, não mostrou efeito antiviral, entretanto não é o suficiente para descartar o fármaco como um objeto de estudo. Apesar desses resultados, o grupo de pacientes que recebeu a combinação lopinavir-ritonavir apresentou menos efeitos adversos graves do que o grupo que recebeu tratamento padrão, mas não se sabe se isso se deve realmente à administração desse fármaco (CAO, 2020).

3.5.5. Antiviral oral desenvolvido pela Pfizer

Em março de 2021, a empresa farmacêutica Pfizer anunciou o início de um estudo clínico contra o Sars-CoV-2 com um novo antiviral oral nos Estados Unidos. De acordo com a multinacional, esse é o primeiro fármaco administrado de forma oral inibidor de protease específico para coronavírus e, segundo a empresa, para o manejo da pandemia, a prevenção por vacinas e um tratamento mais específico são essenciais. Assim como a combinação lopinavir-ritonavir, o antiviral oral da Pfizer age na protease viral 3CL, ligando-se a ela e impedindo a clivagem proteolítica e, conseqüentemente, a replicação viral (PFIZER, 2021).

Por ora, esse medicamento que se chama PF-07321332 e foi desenvolvido do zero durante a pandemia da COVID-19 demonstrou grande atividade antiviral *in vitro* na inibição da replicação do Sars-Cov-2 e de outros coronavírus. A Pfizer também relatou que o estudo se encontra em fase 1, onde tudo é feito de forma randomizada, com duplo-cego, controlado por placebo e com doses únicas e múltiplas em adultos saudáveis, para avaliar a segurança, tolerabilidade e farmacocinética do medicamento. Desde o primeiro anúncio da empresa não há atualizações acerca do teste clínico, da eficácia ou segurança do fármaco, o que é compreensível tratando-se de um estudo que leva tempo para se obter resultados (HALFORD, 2021).

3.5.6 Umifenovir

O umifenovir, também conhecido como Arbidol, é uma droga antiviral já usada como tratamento para influenza A e B e hepatite C. Contra o novo coronavírus, há poucos resultados oferecidos pelos estudos clínicos, pois já demonstrou efetividade *in vitro* e segurança, porém

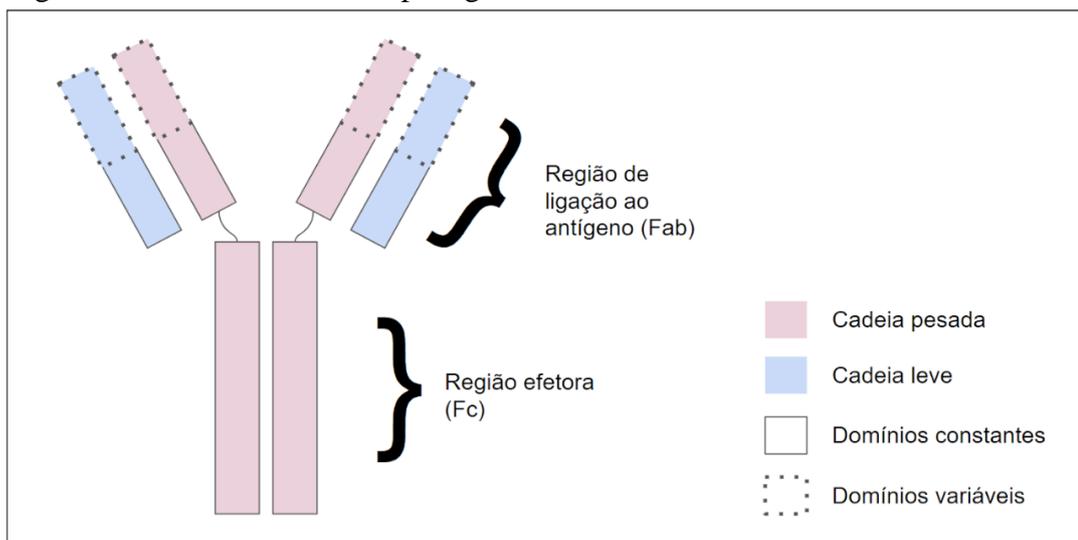
não há outras informações significativas sobre seu efeito no organismo diante da infecção pelo Sars-CoV-2 devido ao andamento dos testes clínicos. Pesquisas estão sendo feitas com uso combinado do umifenovir com o favipiravir ou com lopinavir-ritonavir (AHSAN, 2020).

Dois tipos de ação são associadas ao umifenovir, proporcionando para esse medicamento atividade de amplo espectro, e seu principal mecanismo de ação se caracteriza por interferir na penetração do vírus na célula hospedeira evitando a fusão da membrana lipídica do patógeno com a membrana plasmática. Além disso, consegue inibir a fusão do vírus com a membrana de endossomos, e também sugere-se que é capaz de interferir em outros estágios do ciclo de vida viral (NOJOMI, 2020).

3.5.7. Coquetel de anticorpos monoclonais da Roche e Regeneron

Os anticorpos, também chamados de imunoglobulinas, são glicoproteínas produzidas no organismo que desempenham um papel de extrema importância na defesa imune. Estruturalmente, essas moléculas são constituídas de duas cadeias pesadas e duas cadeias leves, sendo que cada uma possui domínios variáveis e constantes. Além disso, as imunoglobulinas possuem uma região de ligação ao antígeno (Fab) que é responsável pelo reconhecimento de antígenos e uma região efetora (Fc) que está envolvida na ação efetora que essas moléculas possuem, mostradas na figura 6. Existem cinco diferentes classes de anticorpos, porém a mais importante tratando-se de infecções virais é a classe IgG, que atua na neutralização de patógenos, por exemplo (ROITT, et al., 2018).

Figura 6: Estrutura dos anticorpos IgG



Legenda: A imagem mostra a estrutura dos anticorpos IgG e suas regiões de ligação ao antígeno (Fab) e efetora (Fc), assim como suas cadeias pesada e leve e seus domínios, constantes e variáveis. Fonte: Próprio autor, 2021.

Pelas suas propriedades, os anticorpos foram pensados como uma forma de imunoterapia, e a partir disso foram desenvolvidos os anticorpos monoclonais, produzidos através da técnica de hibridoma. Essa técnica é realizada *in vitro* pela fusão de linfócitos B isolados de camundongos anteriormente imunizados com o antígeno de interesse e de células de mieloma, formando o hibridoma, que terá herdado das células B sua capacidade de produzir anticorpos específicos e das células de mieloma sua capacidade de se multiplicar e de crescer indefinidamente. Após esse processo, é feito o isolamento da célula de interesse e sua clonagem. Os anticorpos monoclonais apresentam certa imunogenicidade por serem de origem murina, porém, a partir da tecnologia do DNA recombinante, essa técnica evoluiu para anticorpos quiméricos e humanizados (COELHO, 2014).

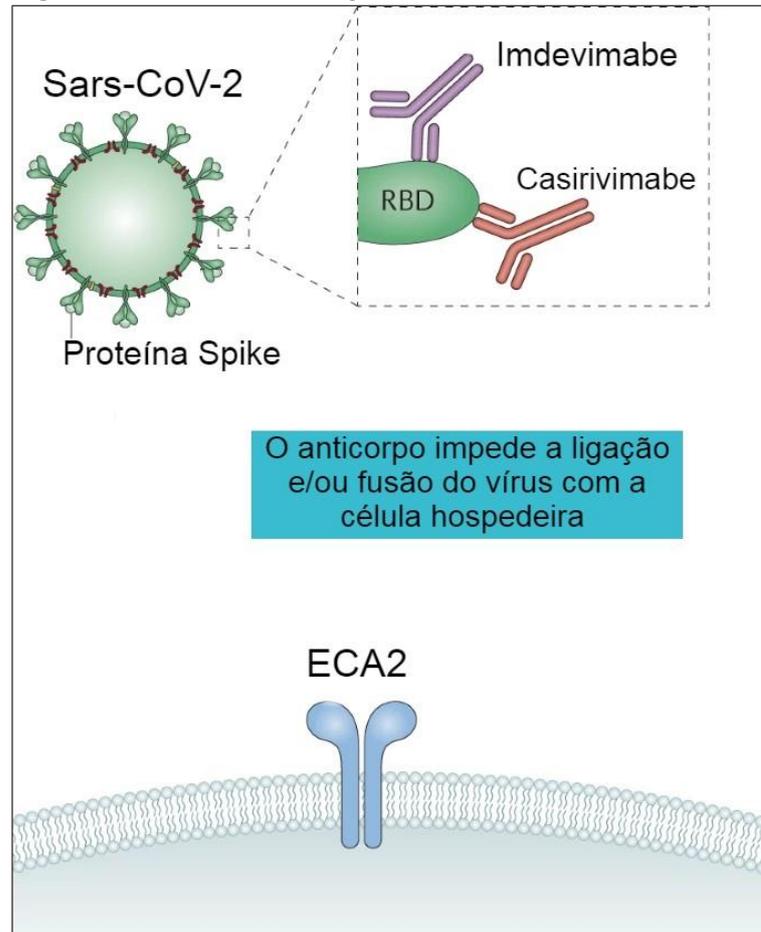
Em relação ao Sars-CoV-2, os anticorpos monoclonais foram uma das práticas pensadas para uso durante a pandemia da COVID-19 por possuírem potencial terapêutico e de prevenção (MAROVICH; MASCOLA; COHEN, 2020). As empresas farmacêuticas Roche e Regeneron desenvolveram o REGN-COV2, um coquetel composto pelos anticorpos monoclonais casirivimabe e imdevimabe, que atualmente passa pelas fases necessárias dos ensaios clínicos. Os resultados obtidos até o momento indicam menor duração dos sintomas, baixa da carga viral criando um efeito antiviral e uma diminuição de 70% no risco de hospitalização e morte, o que é considerado promissor, porém é necessária a continuidade de testes que verificam esses resultados, a dosagem correta e a segurança do uso desse coquetel (REGENERON, 2021; WEINREICH, 2021).

Apesar de ainda não ser um medicamento aprovado, o REGN-COV2 foi autorizado para uso emergencial pela FDA, nos Estados Unidos, e pela ANVISA, no Brasil. Esse uso é permitido para pacientes a partir dos 12 anos que apresentam quadros leves e moderados que não estão internados, com resultado positivo para a infecção confirmado por laboratório e alto risco de progredir para formas graves da doença. A administração é feita em ambiente hospitalar e por infusão intravenosa de preferência dentro de 10 dias a partir do início dos sintomas (ANVISA, 2021).

Os anticorpos monoclonais podem agir por diferentes mecanismos de ação, podendo atuar por ligação específica com o antígeno, por funções efetoras, como a citotoxicidade, ou por ativação do complemento (COELHO, 2014). O coquetel testado contra o Sars-CoV-2 age por neutralização, ou seja, a partir de sua ligação com um epítipo específico do vírus, como mostra a figura 7. Os epítipos são regiões dos antígenos que possuem potencial de gerar a resposta imune do hospedeiro, e no caso do novo coronavírus, seu epítipo mais importante é a proteína spike, o que faz com que sejam o alvo dos anticorpos monoclonais presentes no REGN-

COV2, mais especificamente, seus epítomos não sobrepostos do domínio de ligação ao receptor (RBD). A neutralização ocorre quando os anticorpos estão ligados à proteína spike, responsável pela entrada do vírus na células, pois isso impede a interação desse epítomo com a ECA2 e sua penetração na célula do hospedeiro, evitando assim sua replicação (MAROVICH; MASCOLA; COHEN, 2020; WEINREICH, 2021).

Figura 7: Mecanismo de ação do REGN-COV2



Legenda: Os anticorpos monoclonais presentes no coquetel REGN-COV2 possuem a capacidade de se ligarem ao domínio receptor obrigatório (RBD) da proteína Spike (S) do Sars-CoV-2. O Imdevimabe se liga à frente ou ao lado esquerdo do RBD da proteína S, enquanto o Casirivimabe se liga à parte do topo do RBD. Fonte: Adaptado de TAYLOR et al., 2021

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir dos dados obtidos pela revisão bibliográfica narrativa feita, destaca-se que a pandemia causada pelo novo coronavírus mobilizou a ciência no mundo todo, promovendo uma extensa quantidade de pesquisas em diferentes áreas, principalmente na busca e

desenvolvimento de um tratamento para a doença. Em relação às terapias antivirais, os fármacos antivirais foram os que receberam grande foco.

Sobre todas as terapias mencionadas, nenhuma apresentou até o momento ação específica ou grande eficácia contra a COVID-19, pois ainda estão em fase de estudo, sendo avaliados sobre sua eficácia, toxicidade, farmacocinética, segurança, dose necessária e efeitos colaterais. Passar por todas as etapas de uma pesquisa clínica é de extrema importância para todos os medicamentos, sendo que normalmente esses estudos se estendem por alguns anos. Como a infecção causada pelo Sars-CoV-2 é uma doença nova, é natural que ainda não exista resultados conclusivos sobre tratamentos completamente eficazes.

Além disso, grande parte dos resultados existentes pelas pesquisas levaram em consideração a ação do medicamento em atuar na depuração viral, sem prestar maior atenção no completo quadro dos pacientes, como os sinais e sintomas, por exemplo. Assim, mais análises devem ser realizadas e os estudos clínicos finalizados em todas as fases para que os resultados sejam completos e justificados.

Por fim, é importante enfatizar que a COVID-19 é complexa e muitas vezes tratada de diferentes formas, e que ela pode desencadear sequelas que vão além da infecção. Ademais, muitas terapias apresentaram grande efeito *in vitro*, por ser um ambiente mais controlado, e não apresentaram, até o momento, muita eficácia *in vivo*. Por esses motivos, faz-se relevante que todos os esforços voltados para o estudo dessa doença continuem, pois são essenciais, como o desenvolvimento de vacinas, por exemplo.

REFERÊNCIAS

AXFORS, C. et al. Mortality outcomes with hydroxychloroquine and chloroquine in COVID-19 from an international collaborative meta-analysis of randomized trials. **Nature Communications**, v. 12, n. 1, 2349, abr. 2021. Doi: 10.1038/s41467-021-22446-z

ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária). Saúde e Vigilância Sanitária. **Aprovado uso emergencial de anticorpos para tratamento de Covid-19**. Brasil, 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/aprovado-uso-emergencial-de-anticorpos-para-tratamento-de-covid-19> Acesso em: 20 jun. 2021

AHSAN, W. et al. Treatment of SARS-CoV-2: How far have we reached? **Drug Discoveries & Therapeutics**, v. 14, n. 2, p. 67-72, maio 2020. Doi: 10.5582/ddt.2020.03008

BEECHING, N. J. et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Straight to the point of care. **British Medical Journal Best Practice**, Reino Unido, out. 2020. Disponível em: <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-us/3000168> Acesso em: 27 out 2020

BRASIL. Ministério da Saúde Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde – DGITIS/SCTIE. **Favipiravir para tratamento de pacientes com Covid-19.** Brasília, 2020b. Disponível em: <http://antigo.saude.gov.br/images/pdf/2020/August/19/Nota-favipiravir-Covid.pdf> Acesso em: 15 maio 2021

BRASIL. Ministério da Saúde. **Influenza: aprender e cuidar.** Brasília, 2011 Disponível em: http://www.fmt.am.gov.br/layout2011/dam/h1n1/vademecum/Vademecum_Ampliado.pdf Acesso em: 22 abr. 2021

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria De Ciência, Tecnologia, Inovação E Insumos Estratégicos Em Saúde. **Remdesivir para tratamento de pacientes com COVID-19.** Brasília, 2020a. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/redemsevir-covid19-atualizacaob-1-pdf> Acesso em: 9 maio 2021

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Protocolo de tratamento de Influenza:** 2017. Brasília, 2018. Disponível em: https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_tratamento_influenza_2017.pdf Acesso em: 22 abr. 2021

BRITO, S. et al. Mecanismos imunopatológicos envolvidos na infecção por SARS-CoV-2. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, Rio de Janeiro, v. 56, e3352020, nov. 2020. Doi: 10.5935/1676-2444.20200056

CAI, Q. et al. Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. **Engineering**, v. 6, n. 10, p. 1192–1198, mar. 2020. Doi: 10.1016/j.eng.2020.03.007

CALY, L. et al. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. **Antiviral Research**, v. 178, p. 104787, jun. 2020. Doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104787

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, mar. 2020. Doi: 10.1056/NEJMoa2001282

CERAOLO, C.; GIORGI, F. Genomic variance of the 2019-nCoV coronavirus. **Journal of Medical Virology**, Estados Unidos, v. 92, n. 5, p. 522–528, fev. 2020. Doi: 10.1002/jmv.25700

CHEN, N. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. **The Lancet**, Reino Unido, v. 395, p. 507–513, fev. 2020. Doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7

CHEN, T. et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. **British Medical Journal**, Reino Unido, v.368, p.10-22, mar. 2020. Doi: 10.1136/bmj.m1091

COELHO, J. T. A. **Anticorpos Monoclonais**. 2014. Monografia (Mestrado em Ciências Farmacêuticas). Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2014. Disponível em: https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/4874/1/PPG_21755.pdf Acesso em: 20 jun. 2021

DE ALMEIDA, J.O. et al. COVID-19: Fisiopatologia e Alvos para Intervenção Terapêutica. **Revista Virtual de Química**, v. 12, n. 6, p. 1464-1497, set. 2020 Doi: 10.21577/1984-6835.20200115

FDA (Food and Drug Administration). U.S. Consumer Updates **Why You Should Not Use Ivermectin to Treat or Prevent COVID-19**. Maryland, 2021. Disponível em: <https://www.fda.gov/consumers/consumer-updates/why-you-should-not-use-ivermectin-treat-or-prevent-covid-19> Acesso em: 08 maio. 2021

FDA (Food and Drug Administration). U.S. **Press Announcements FDA Approves First Treatment for COVID-19** Maryland, 2020 Disponível em: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-treatment-covid-19> Acesso em 9 maio 2021

FERRARI, M.; BRIDI, C.; MOREIRA, R. Anvisa aprova uso do antiviral Remdesivir por pacientes com COVID-19. **CNN Brasil**, 15 mar. 2021 Disponível em: <https://www.cnnbrasil.com.br/saude/2021/03/12/anvisa-aprova-uso-do-antiviral-remdesivir-por-pacientes-com-covid-19> Acesso em: 9 maio 2021

FISCHER, W. et al. Molnupiravir, an Oral Antiviral Treatment for COVID-19. **medRxiv - The Preprint Server for Health Sciences**. Pré-publicação, jun. 2021. Doi: 10.1101/2021.06.17.21258639

FREDIANSYAH, A. et al. Remdesivir and its antiviral activity against COVID-19: A systematic review. **Clinical Epidemiology and Global Health**. v. 9 n. 1 p. 123-127, jan. 2021. Doi: j.cegh.2020.07.011

GONÇALVES, B.C. et al. Antiviral therapies: advances and perspectives. **Fundamental & Clinical Pharmacology**, v. 35, n. 2, p. 305–320, 2020. Doi:10.1111/fcp.12609

GORDON C.J. et al. Molnupiravir promotes SARS-CoV-2 mutagenesis via the RNA template **Journal of Biological Chemistry**, v. 297, n. 1, 100770, jul. 2021. Doi:10.1016/j.jbc.2021.100770

HALFORD, B. Pfizer unveils its oral SARS-CoV-2 inhibitor. **Chemical and Engineering News**, 7 abr. 2021 Disponível em: <https://cen.acs.org/acs-news/acs-meeting-news/Pfizer-unveils-oral-SARS-CoV/99/i13> Acesso em: 20 jun. 2021

JAVORAC, D. et al. An overview of the safety assessment of medicines currently used in the COVID-19 disease treatment. **Food and Chemical Toxicology**, v. 144, p. 111639, jul. 2020. Doi: 10.1016/j.fct.2020.111639

KABINGER, F. et al. Mechanism of molnupiravir-induced SARS-CoV-2 mutagenesis. **BioRxiv-The Preprint Server for Biology**. Pré-publicação, maio 2021. Doi: 10.1101/2021.05.11.443555

KIVRAK, A.; ULAŞ, B.; KIVRAK, H. A comparative analysis for anti-viral drugs: Their efficiency against SARS-CoV-2. **International Immunopharmacology**, Estados Unidos, v. 90, p. 107232, jan. 2021. Doi: 10.1016/j.intimp.2020.107232

KOKIC, G. et al. Mechanism of SARS-CoV-2 polymerase stalling by remdesivir. **Nature Communications**, Estados Unidos, 12:279, jan. 2021 Doi: 10.1038/s41467-020-20542-0

KORSMAN, S. N. J. et al. **Virologia**, 1ª edição. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014 p. 58 – 67

LI, X. et al. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. **Journal of Pharmaceutical Analysis**, China, v. 10, n. 2, p. 102–108, mar. 2020. Doi: 10.1016/j.jpha.2020.03.001

LIU, W. et al. Efficacy and safety of antiviral treatment for COVID-19 from evidence in studies of SARS-COV-2 and other acute viral infections: a systematic review and meta-analysis. **Canadian Medical Association**, Canadá, v.192, p.734-744, jul. 2020. Doi:10.1503/cmaj.200647

MALTA, D. C. et al. Fatores de risco relacionados à carga global de doença do Brasil e Unidades Federadas, 2015. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, São Paulo, v. 20, supl. 1, p. 217-232, maio. 2017. Doi: 10.1590/1980-5497201700050018

MULANGU, S. et al. A Randomized, Controlled Trial of Ebola Virus Disease Therapeutics. **New England Journal of Medicine**, v. 381, n. 24, p. 2293–2303, dez. 2019. Doi:10.1056/NEJMoa1910993

NIH (National Institutes of Health). U.S. Department of Health and Human Services **Coronavirus disease 2019 (COVID-19) treatment guidelines**. Maryland, 2020. Disponível em: <https://files.covid19treatmentguidelines.nih.gov/guidelines/covid19treatmentguidelines.pdf> Acesso em: 27 out. 2020

NOJOMI, M. et al. Effect of Arbidol (Umifenovir) on COVID-19: a randomized controlled trial. **Biomedical Central Infectious Diseases**, Estados Unidos, 20:954, dez. 2020. Doi: 10.1186/s12879-020-05698-w

NUNES, M. D. R. et al. Exames diagnósticos e manifestações clínicas da COVID-19 em crianças: revisão integrativa. **Texto Contexto Enfermagem**. Florianópolis, v.29, sem paginação, e20200156, ago. 2020. Doi:10.1590/1980-265X-TCE-2020-0156

OLIVEIRA, S.N.S.D.; VILLELA, R.M.T.; DUTRA, W.M. **Virologia Humana**, 3ª edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2015. p. 141-181.

OMS (Organização Mundial da Saúde) **Grupo de Desenvolvimento de Diretrizes da OMS desaconselha uso de remdesivir para COVID-19**. OMS, 2020. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/noticias/19-11-2020-grupo-desenvolvimento-diretrizes-da-oms-desaconselha-uso-remdesivir-para-covid> Acesso em: 9 maio 2021.

OMS (Organização Mundial da Saúde). **Clinical management of COVID-19**. OMS, 2020b. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/clinical-management-of-covid-19>. Acesso em: 27 out. 2020

OMS (Organização Mundial da Saúde). Painel de controle COVID-19. **Situação Global**. OMS, 2020a. Disponível em: <https://covid19.who.int/> Acesso em: 27 set. 2020

RCG (Recovery Collaborative Group) Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19, **The New England Journal of Medicine**, v. 383, n. 21, p. 2030–2040, nov. 2020. Doi:10.1056/NEJMoa2022926

PFIZER. Pfizer Initiates Phase 1 Study of Novel Oral Antiviral Therapeutic Agent Against SARS-CoV-2. **Pfizer News**, mar. 2021. Disponível em: <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-initiates-phase-1-study-novel-oral-antiviral> Acesso em: 20 jun. 2021.

PAINTER, W. P. et al. Human Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Molnupiravir, a Novel Broad-Spectrum Oral Antiviral Agent with Activity against SARS-CoV-2. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy Journal**. v. 65, n. 5, e02428-20, maio 2021. Doi: 10.1128/AAC.02428-20

REGENERON. Phase 3 Trial Shows Regen-Cov™ (Casirivimab With Imdevimab) Antibody Cocktail Reduced Hospitalization Or Death By 70% In Non-Hospitalized Covid-19 Patients. **News Room Regeneron** mar. 2021. Disponível em: <https://newsroom.regeneron.com/news-releases/news-release-details/phase-3-trial-shows-regen-covtm-casirivimab-imdevimab-antibody> Acesso em: 20 jun. 2021

ROITT, I.M. et al. **Fundamentos da Imunologia**, 13ª edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2018. p. 64-90

SBPPC (Sociedade Brasileira de Profissionais em Pesquisas Clínicas) **Quais as fases de uma pesquisa clínica?** Brasil, 2020. Disponível em: <https://www.sbppc.org.br/fases-de-uma-pesquisa-clinica> Acesso em: 16 jul. 2021

SHIRAKI, K.; DAIKOKU, T.. Favipiravir, an anti-influenza drug against life-threatening RNA virus infections. **Pharmacology & Therapeutics**, v. 209, p. 107512, fev. 2020. Doi: 10.1016/j.pharmthera.2020.107512

TAYLOR, C. P. et al. Neutralizing monoclonal antibodies for treatment of COVID-19. **Nature Reviews Immunology**, v. 21, p. 382-393, abr. 2021. Doi: 10.1038/s41577-021-00542-x

UNESP (Universidade Estadual Paulista), Faculdade de Ciências Agrônômicas. **Tipos de revisão de literatura**. Botucatu, 2015. Disponível em: <https://www.fca.unesp.br/Home/Biblioteca/tipos-de-evisao-de-literatura.pdf> Acesso em: 25 maio 2021.

WANG, D. et al. Clinical characteristics of 238 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. **Journal of the American Medical Association**, Estados Unidos, v. 323, p. 1061-1069, fev. 2020. Doi:10.1001/jama.2020.1585

WEINREICH, D. M. et al. REGN-COV2, a Neutralizing Antibody Cocktail, in Outpatients with Covid-19. **The New England Journal of Medicine**, 384:238-251, jan. 2021. Doi: 10.1056/NEJMoa2035002

WHOSTC (WHO Solidarity Trial Consortium) Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 — Interim WHO Solidarity Trial Results. **New England Journal of Medicine**, v. 384, n. 6, p. 497–511, fev. 2021. Doi: 10.1056/NEJMoa2023184

YANG, L. et al. COVID-19: immunopathogenesis and Immunotherapeutics. **Signal Transduction and Targeted Therapy**, v. 5, n. 1, sem paginação, jul. 2020. Doi: 10.1038/s41392-020-00243-2

ZHANG, J.; XIE, B. ; HASHIMOTO, K.. Current status of potential therapeutic candidates for the COVID-19 crisis. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 87, p. 59–73, jul. 2020. Doi: 10.1016/j.bbi.2020.04.046

ZOU, X. et al. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. **Front Med**, Estados Unidos, v.14, n. 2, p.185-192, abr. 2020. Doi: 10.1007/s11684-020-0754-0