

Patogênese e perspectivas de tratamento da Covid-19: uma revisão

Pathogenesis and treatment prospects for Covid-19: a review

Patogenia y perspectivas de tratamiento para Covid-19: una revisión

Recebido: 16/04/2020 | Revisado: 20/04/2020 | Aceito: 22/04/2020 | Publicado: 25/04/2020

Marcos Roberto Nascimento Sousa

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1634-5276>

Cristo Faculdade do Piauí, Brasil

E-mail: marcosrobertoenfpi@gmail.com

Sabrina Sousa Barros

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4517-0401>

Cristo Faculdade do Piauí, Brasil

E-mail: sabrinabarros1901@gmail.com

Marcelo Silva

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0421-1924>

Cristo Faculdade do Piauí, Brasil

E-mail: marcelwsilwa@gmail.com

Ana Paula Melo Oliveira

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3328-9624>

Cristo Faculdade do Piauí, Brasil

E-mail: apmelo98@gmail.com

Gabriel Mauriz Rocha

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1454-0414>

Cristo Faculdade do Piauí, Brasil

E-mail: mauriz45@hotmail.com

Guilherme Antônio Lopes de Oliveira

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3820-0502>

Cristo Faculdade do Piauí, Brasil

E-mail: guilhermelopes@live.com

Resumo

Objetivo: apresentar a forma de ação e interação do SARS-CoV-2 com as células humanas e descrever os principais estudos sobre o tratamento para a Covid-19. **Metodologia:** foi realizada uma revisão nas bases de dados Science Direct-Elsevier e PubMed com análise de trabalhos experimentais in vitro e in vivo, de revisão, de notas técnicas e registros de pesquisas clínicas. Os termos utilizados foram: Coronavírus, COVID-19, SARS-CoV-2 associadas com pathogenesis, clinical studies e treatment. **Resultados:** Muitos estudos estão em desenvolvimento para entender a patogênese do vírus e buscar terapias eficientes para conter a COVID-19, como a cloroquina, hidroxicloroquina, Arbidol, favipiravir, remdesivir, entre outros. **Conclusão:** Este artigo revisou mecanismos de ação do SARS-CoV-2 a fim de fornecer informações para o melhor entendimento das ações adotadas por diversos pesquisadores na terapia contra a COVID-19. Muitos medicamentos estão em fases clínicas de experimentação para saber se podem minimizar os graves efeitos do vírus na população. **Palavras-chave:** Patogênese; Tratamento farmacológico; Coronavírus.

Abstract

Objective: to present the form of action and interaction of SARS-CoV-2 with human cells and describe the main studies on the treatment for Covid-19. **Methodology:** a review was carried out in the Science Direct-Elsevier and PubMed databases with analysis of experimental works in vitro and in vivo, review, technical notes and clinical research records. The terms used were: Coronavirus, COVID-19, SARS-CoV-2 associated with pathogenesis, clinical studies and treatment. **Results:** Many studies are under development to understand the pathogenesis of the virus and to seek efficient therapies to contain COVID-19, such as chloroquine, hydroxychloroquine, Arbidol, favipiravir, remdesivir, among others. **Conclusion:** This article reviewed the mechanisms of action of SARS-CoV-2 in order to provide information for a better understanding of the actions taken by several researchers in therapy against COVID-19. Many drugs are undergoing clinical trials to see if they can minimize the serious effects of the virus on the population.

Keywords: Pathogenesis; Drug therapy; Coronavirus.

Resumen

Objetivo: presentar la forma de acción e interacción del SARS-CoV-2 con células humanas y describir los principales estudios sobre el tratamiento de Covid-19. **Metodología:** se realizó una revisión en las bases de datos Science Direct-Elsevier y PubMed con análisis de trabajos

experimentales in vitro e in vivo, revisión, notas técnicas y registros de investigación clínica. Los términos utilizados fueron: coronavirus, COVID-19, SARS-CoV-2 asociado a patogénesis, estudios clínicos y tratamiento. **Resultados:** Se están desarrollando muchos estudios para comprender la patogénesis del virus y buscar terapias eficientes para contener COVID-19, como cloroquina, hidroxicloroquina, Arbidol, favipiravir, remdesivir, entre otros. **Conclusión:** Este artículo revisó los mecanismos de acción del SARS-CoV-2 con el fin de proporcionar información para una mejor comprensión de las acciones tomadas por varios investigadores en la terapia contra COVID-19. Muchos medicamentos están siendo sometidos a ensayos clínicos para ver si pueden minimizar los efectos graves del virus en la población. **Palabras clave:** Patogenia; Tratamiento farmacológico; Coronavirus.

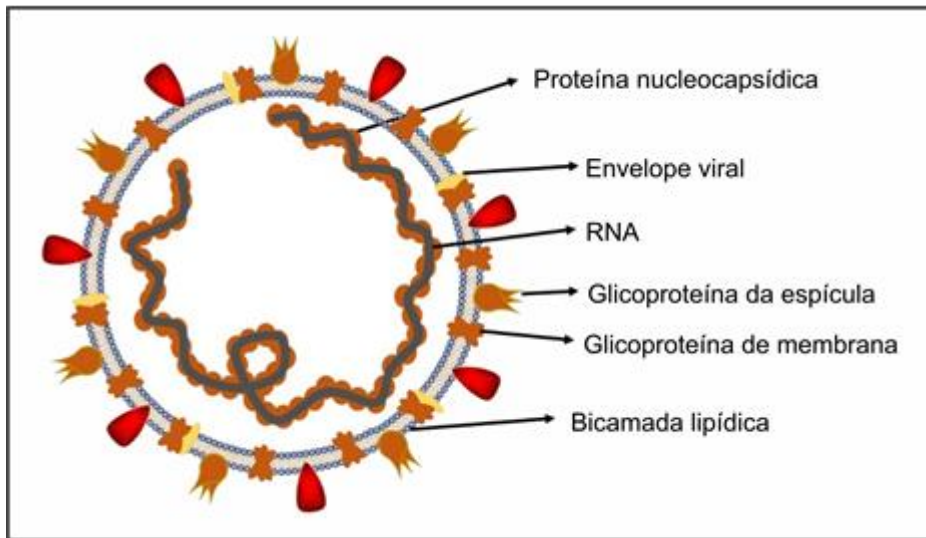
1. Introdução

Os primeiros coronavírus foram isolados em 1937, porém a denominação coronavírus foi descrita em 1965, por decorrência de sua morfologia microscópica, semelhante a uma coroa (Lu et al., 2020). Desde o surgimento repentino da doença ocasionada pelo vírus SARS-CoV-2, denominada COVID-19 na cidade de Wuhan (China), em pouco mais de dois meses, a epidemia se espalhou rapidamente por todo o mundo (Khan et al., 2020).

Em 11 de março de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou o surto pandêmico de COVID-19 (Elfiky, 2020). Até 30 de março, havia cerca de 583.000 casos confirmados, incluindo mais de 37.800 mortes em aproximadamente 150 países. Estudos indicam que cerca de 20% dos pacientes desenvolvem a fase grave da doença, principalmente idosos, com problemas de saúde subjacentes. Mostram ainda que uma minoria de pacientes apresentam sintomas graves que levam ao óbito (Fitzgerald, 2020; Zhang *et al.*, 2020).

O vírus é composto de RNA (Figura 1) e faz parte da família Coronaviridae, que é dividida em: alfa, beta, gama e delta, cujo quais são causadores de doenças com sintomas leves ou graves em humanos e animais. Em janeiro de 2020, o agente causador foi identificado como um novo beta-coronavírus sendo distinto de SARS-CoV e MERS-CoV (Elfiky, 2020). Na estrutura do vírus é encontrada a protease “3CL pro” que pode ser o alvo de medicamentos pois a inibição dessa protease bloqueia a replicação viral (Hilgenfeld, 2014; Catella-Lawson *et al.*, 2001). Os coronavírus podem causar infecções em animais e humanos, sendo nestes a evidência maior as infecções no trato respiratório, como a síndrome respiratória aguda grave (SARS).

Figura 1 – Estrutura do SARS-CoV-2.



Fonte: Shereen *et al.* (2020). Adaptado.

O SARS-CoV-2 apresenta lipídeos e glicoproteínas S no seu invólucro viral. A glicoproteína S é fundamental para a sua infectividade e virulência, além de direcionar onde e como o vírus entrará e ficará nas células humanas. Também é responsável pela ligação do vírus ao seu receptor celular e causa a fusão do envelope viral com a membrana celular, imprescindível para a penetração viral na célula hospedeira. O receptor para essa glicoproteína S é uma enzima chamada de ECA II (enzima conversora de angiotensina II), que é encontrada com maior expressividade no pulmão, por isso um dos principais sintomas é respiratório (Chen *et al.*, 2020).

O SARS-CoV-2 começou a ser disseminado pelo contato com carne de animais silvestres e depois entre humanos, em que a forma mais comum de contaminação é pelo ar, na qual a pessoa contaminada tosse ou espirra espalhando aerossóis que ao chegar em um hospedeiro fica incubado em média 5 dias, até aparecer os sintomas. Neste período pode acontecer a transmissão do vírus de forma imperceptível. Por volta de 80 a 85% dos casos são leves, geralmente em jovens e crianças, e não necessitam de hospitalização, devendo permanecer em isolamento domiciliar. No entanto, 15% necessitam de internação, dentre estes, a maioria idosos e pessoas que têm doença crônica (Wang *et al.*, 2020; Gao *et al.*, 2020).

Muitos estudos com medicamentos e outras substâncias químicas estão sendo realizados em vários países. Dentre essas pesquisas está a análise da hidroxiquina, um fármaco amplamente utilizado contra malária e doenças autoimunes. Alguns destas pesquisas demonstraram que este medicamento possui potencial como antiviral de amplo

espectro. A sua principal ação é elevar o pH intracelular, que resulta no impedimento da replicação viral (Apsen, 2020; Yan *et al.*, 2013).

Na França, pesquisadores relataram a eficiência da cloroquina em estudo *in vitro* com o SARS-CoV-2 e outros vírus. O baixo custo da cloroquina é um grande benefício para evitar sobrecargas nos sistemas de saúde do mundo (Savarino *et al.*, 2020; Huang *et al.*, 2020). Outro estudo recomendou a terapia com cloroquina em infecções graves mediante cuidados hospitalares. Nestes casos, o regime de uso do fármaco pode ser de 600mg, fracionado em 300mg, de 12 em 12 horas ao dia, via oral por 2-5 dias (Yang *et al.*, 2020). O objetivo desta revisão sistemática é apresentar a forma de ação e interação do SARS-CoV-2 com as células humanas e descrever os principais estudos sobre o tratamento para a Covid-19.

2. Metodologia

O estudo trata-se de uma revisão das bases de dados *Science Direct-Elsevier* e *PubMed* realizada de 1 a 30 de março de 2020, com a finalidade de encontrar artigos que contenham informações sobre o mecanismo de ação do SARS-CoV-2 no organismo humano e as principais formas de tratamento contra o vírus. Foi analisado trabalhos experimentais *in vitro* e *in vivo*, de revisão, notas técnicas e registros de pesquisas clínicas. A busca foi realizada com o uso dos termos em inglês: Coronavirus, COVID-19, SARS-CoV-2 associadas com *pathogenesis, clinical studies e treatment*.

3. Resultados e Discussão

Quadro 1 – Principais estudos encontrados sobre a patogênese do SARS-CoV-2 no organismo humano.

Autores	País/Ano	Tipo de estudo	Principais achados
KHAN, S. <i>et al.</i>	China / 2020	Estudo experimental <i>in vitro</i>	O estudo da estrutura sugere que o vírus entra nas células humanas através do receptor da enzima conversora de angiotensina 2. Demonstrou também a semelhança do SARS-CoV-2 com SARS-CoV e MERS-CoV.
HAN, Y.; YANG, H	China / 2020	Estudo de caso	Foi explicitado que o SARS-CoV-2 tem genoma de RNA e alto poder de infectividade, Além da presença de vírus viáveis em fezes de pacientes

			com COVID - 19 e a sugestão da transmissão do vírus por via oral-fecal.
LIU, J. <i>et al.</i>	China / 2020	Estudo experimental <i>in vitro</i>	Relataram que o genoma do SARS-CoV-2 é 96% idêntico ao genoma do coronavírus de morcego. Encontraram também informações de que a inoculação do SARS-CoV-2, em camadas superficiais do epitélio das vias aéreas humanas, causam efeitos citopáticos.
CHEN, J.	China / 2020	Artigo de revisão	Demonstrou que o SARS-CoV-2 usa o mesmo receptor de entrada celular do SARS-CoV para infectar humanos.
FUNG, S. <i>et al.</i>	China / 2020	Estudo experimental <i>in vitro</i>	Evidenciaram que a infectividade do SARS-CoV-2 é maior do que a SARS-CoV.

Fonte: Autoria própria (2020).

O Quadro 1 mostra a análise geral dos artigos com base nas informações dos autores, o país e o ano, o tipo de estudo e as evidências encontradas.

De acordo com Khan *et al.* (2020), foi realizada uma comparação entre SARS-CoV, SARS-CoV-2 e MERS-CoV, na qual é enfatizada a semelhança entre os vírus e a propriedade de causar patogênese através de mecanismos parecidos. O mesmo estudo relata também que o mecanismo de patogenicidade e o desenvolvimento de estratégias de tratamento ainda estão em pesquisa, e, em função do mecanismo de ação do SARS-CoV-2, está associado com o receptor de ECA II.

A pesquisa de Han & Yang (2020), foi realizada com casos disponíveis na China. A princípio, eles relataram assim como Khan *et al.* (2020), que a infectividade do SARS-CoV-2 se associa à enzima conversora de angiotensina II.

Liu *et al.* (2020), expuseram a patologia e a patogênese de três coronavírus (SARS-CoV, MERS-CoV e SARS-CoV-2). A análise genética revelou que o SARS-CoV-2 possui 79,0% de identidade nucleotídica para SARS-CoV e 51,8% para MERS-CoV. Ademais, o SARS-CoV-2 tem o genoma 96% idêntico ao coronavírus de morcegos.

Chen (2020) ressaltou em sua pesquisa a atualidade sobre a patogenicidade e transmissibilidade do SARS-CoV-2, onde compreendeu a origem animal e sua característica infecciosa. Também evidenciou, assim como Liu e colaboradores (2020), que o genoma do coronavírus é idêntico ao de morcego.

A análise de Fung *et al.* (2020) focou mais na origem zoonótica, nos hospedeiros animais, na alta transmissibilidade e patogenicidade do SARS-CoV-2. Muitas questões

importantes sobre a identidade e os mecanismos de infecção do vírus serão respondidas no decorrer do tempo.

Quadro 2 – Principais estudos com medicamentos utilizados no tratamento da COVID-19.

Autores	País/Ano	Tipo de estudo	Medicamento	Principal metodologia	Desfecho inicial
DONG, L.; HU, S.; GAO, J;	China / 2020	Ensaio clínico	Arbidol	Uso do medicamento por via oral na dose de 200 mg para adultos, 3 vezes / dia, durante 10 dias.	O arbidol pode inibir efetivamente a infecção por SARS-CoV-2.
DONG, L.; HU, S.; GAO, J;	China / 2020	Ensaio clínico	Favipiravir	Administração de Favipiravir em 40 pacientes.	O favipiravir inibe a atividade da RNA polimerase.
WANG, M. <i>et al.</i>	China / 2020	Ensaio <i>in vitro</i>	Remdesivir	Células foram infectadas com SARS-CoV-2 e depois tratadas com remdesivir	O remdesivir bloqueou de maneira potente a infecção por SARS-CoV-2 e apresentou alto índice de seletividade.
COLSON, P. <i>et al.</i>	França / 2020	Ensaio <i>in vitro</i> e clínico	Cloroquina	Ensaio em culturas de células infectadas e estudos clínicos com administração de 500 mg de cloroquina duas vezes ao dia em pacientes com COVID-19 grave.	A cloroquina reduziu a pneumonia e a duração dos sintomas.
GAO, J.; TIAN, Z.; YANG, X;	China / 2020	Ensaio clínico	Cloroquina	Ensaio clínico randomizado em hospitais da China	A administração de cloroquina foi capaz de inibir a pneumonia, comprovado com a melhora da imagem dos pulmões de doentes e diminuiu o curso da doença.
LIU, J. <i>et al.</i>	China / 2020	Ensaio <i>in vitro</i>	Hidroxicloroquina	Ensaio com culturas de células e a utilização de diferentes doses de hidroxicloroquina.	A hidroxicloroquina inibiu de forma eficiente a infecção por SARS-CoV-2 em diferentes doses.

GAUTRET, P. <i>et al</i>	França / 2020	Ensaio clínico	Hidroxicloroquina e Azitromicina	Participaram do estudo 36 pacientes que receberam por via oral uma associação de hidroxicloroquina e azitromicina.	A associação de hidroxicloroquina com azitromicina aumentou a eficácia da terapia medicamentosa.
CASADEVALL; PIROFSKI	Estados Unidos / 2020	Estudo de revisão	Terapia passiva com anticorpos	Os autores defendem o uso de plasma rico em imunoglobulinas de pacientes curados de COVID-19 para tratar pacientes em estado grave e até para prevenir os profissionais de saúde de contrair a doença.	O trabalho deixou claro a eficiência da técnica e alertou que pode ser útil em meio pandemia sem uma terapia certa.
SINGH, A. K. <i>et al.</i>	Índia / 2020	Estudo de revisão	Hidroxicloroquina	Os autores pesquisaram todos os estudos relacionados ao uso de hidroxicloroquina na base PubMed até a data de 21 de março de 2020.	Todos os estudos encontrados mostraram melhoras e até a cura da COVID-19.
ZHANG, W. <i>et al.</i>	China / 2020	Estudo de revisão	Glicocorticoides, antagonista da IL-6, inibidores de JAK e cloroquina / hidroxicloroquina	Os autores abordaram as características clínicas e imunológicas de pacientes graves, discutiram as evidências atuais e experiências no tratamento com esses medicamentos.	Relataram que os pacientes com sintomas graves de COVID19 tem comprometimento substancial do sistema imunológico e é fundamental equilibrar a relação risco/benefício antes de iniciar a terapia anti-inflamatória.

Fonte: Autoria própria (2020).

Em relação ao Quadro 2, é importante ressaltar que muitos dos artigos encontrados foram sobre pesquisas com medicamentos já existentes e comercializados. Isso explica a grande quantidade de experimentos clínicos em desenvolvimento em menos de 100 dias de pandemia.

Um grupo de pesquisadores da China revelou que o antiviral de amplo espectro arbidol, muito usado para tratar o vírus da gripe, pode ser eficaz no tratamento da COVID-19.

O medicamento age por meio da inibição da ligação da proteína do envelope viral às células hospedeiras e com isso impede a entrada do vírus. Diante dessa descoberta, o medicamento foi incluído na sexta edição do plano chinês de diagnóstico e tratamento de pacientes com COVID-19, lançado no dia 18 de fevereiro de 2020 (Liu *et al.*, 2020).

Outro medicamento em análise na China é o favipiravir, uma droga com ação comprovada contra o vírus ebola. De acordo com Wang *et al.* (2020) & Dong *et al.* (2020), a eficiência da droga na redução da infecção pelo SARS-CoV-2 é devido ao fato dela inibir a atividade da RNA polimerase.

Chen *et al.* (2020) compararam a ação do arbidol com o favipiravir no combate ao SARS-CoV-2 em um ensaio clínico randomizado com 240 pacientes internados em três hospitais da China. Os pacientes foram divididos em dois grupos, O grupo 1 foi tratado com anti-inflamatórios de rotina + favipiravir em duas doses de 800 mg no primeiro dia e duas doses de 600 mg por 6 dias. O grupo 2 foi tratado com anti-inflamatórios de rotina + arbidol 200 mg, 3 vezes ao dia, por 7 dias.

De acordo com o grupo de pesquisa a taxa de recuperação clínica dos pacientes com COVID-19 foi de 71,43% no grupo 1 e 55,86% no grupo 2. Nos pacientes com hipertensão e/ou diabetes o tempo de redução da febre e alívio da tosse no grupo 1 foi significativamente menor do que no grupo 2, mas não houve diferença estatística observada em pacientes na oxigenoterapia auxiliar ou ventilação mecânica não invasiva. Concluíram que o favipiravir tem melhor eficácia do que o arbidol no tratamento da COVID-19.

No estudo experimental *in vivo* desenvolvido por Sheahan *et al.* (2020) foi avaliado a eficácia de Remdesivir. O medicamento foi capaz de reduzir eficazmente a carga viral em ratos infectados com o vírus da MERS-CoV, além de diminuir o dano ao tecido pulmonar. Holshue *et al.* (2020) produziu resultados semelhantes ao usar o remdesivir no tratamento de um paciente com COVID-19 nos Estados Unidos.

Outro medicamento, muito pesquisado durante a pandemia é a cloroquina usada no tratamento de malária, como agente anti-inflamatório eficaz contra o lúpus eritematoso, artrite reumatoide e tem potenciais atividades antivirais de ampla ação. De acordo com Gao, Tian e Yang (2020) & Colson *et al.* (2020), a droga aumenta o pH endossômico necessário para a fusão do vírus com as células, bem como inibe a glicosilação dos receptores celulares de SARS-CoV-2. Dessa forma cloroquina pode ser eficaz para tratar a pneumonia nos casos graves de COVID-19.

Por outro lado, Casadevall e Pirofski (2020) propuseram o uso de plasma rico em anticorpos para tratar a infecção. De acordo com os pesquisadores a técnica pode ser administrado como medida profilática para prevenir a infecção em casos de alto risco, como em indivíduos vulneráveis em condições médicas e indivíduos expostos à casos confirmados de COVID-19. Esse tratamento pode ser uma alternativa para a terapia medicamentosa.

A partir do dia 23 de fevereiro de 2020, o número de registros de ensaios clínicos na plataforma chinesa aumentou de forma significativa. A maioria dos estudos propostos abordam tratamentos com cloroquina e hidroxicloroquina. Evocando a ideia de que estes compostos são fortes candidatos para tratar a COVID-19.

O estudo clínico realizado pela *University of the Mediterranean* (França), coordenado por Gautret *et al.* (2020) usou uma associação de hidroxicloroquina e azitromicina. O resultado mostrou que o uso da associação foi mais eficaz para tratar infecções secundárias associadas à COVID-19 e na eliminação do vírus.

4. Considerações Finais

Este artigo revisou mecanismos de ação do SARS-CoV-2 a fim de fornecer informações para o melhor entendimento das ações adotadas por diversos pesquisadores na terapia contra a COVID-19. O material analisado mostrou que vivemos tempos em que uma doença viral interrompeu a vida de todo o mundo, provocando sintomas leves como dor de garganta, tosse e febre até casos graves de síndrome respiratória aguda e pneumonia devido a interação do vírus com o sistema imunológico. Diante disso, acontece uma busca incessante por profilaxias e terapias que sejam capazes de conter a pandemia. Muitos medicamentos estão em fases clínicas de experimentação para saber se podem minimizar os graves efeitos do vírus na população. Enquanto isso, a educação em saúde pública sobre prevenção e efeitos da COVID-19 devem continuar, a fim de mitigar o pânico e mobilizar a população para combater a pandemia. Contudo, os dados de estudos clínicos provenientes de diversos locais do mundo são essenciais para o combate ao SARS-CoV-2.

5. Perspectivas

Até o momento da conclusão deste artigo, estudos experimentais demonstraram que o SARS-CoV-2, atua com mais intensidade em idosos portadores de comorbidades devido o sistema imunológico ser mais fraco (Wang; Tang; Wei, 2020 & Li *et al.*, 2020), o que permite

uma progressão rápida e agressiva da doença. Medicamentos já conhecidos e utilizados para outras doenças, apresentaram resultados promissores contra a infecção e sintomas da COVID-19, porém até a data de 30 de março de 2020, não existia nenhuma evidência conclusiva sobre a eficiência das substâncias químicas estudadas contra a COVID-19, no entanto, os estudos com cloroquina e a hidroxicloroquina são os mais avançados e com resultados promissores.

No dia 27 de março de 2020, no Brasil, foi liberado pela Anvisa a pesquisa com a hidroxicloroquina para o tratamento da COVID-19. A licença permitiu ao Hospital Israelita Albert Einstein realizar estudo aberto, controlado, com uso de hidroxicloroquina e azitromicina para prevenção de complicações em pacientes com infecção pelo SARS-CoV-2 e a avaliação da segurança e eficácia clínica da hidroxicloroquina associada à azitromicina em pacientes com pneumonia.

Nos Estados Unidos, estudos propuseram o uso de plasma rico em anticorpos com a finalidade profilática e terapêutica. Isso pode ser uma alternativa para a terapia medicamentosa que está sendo pesquisada. Sobre as alterações epidemiológicas da COVID-19, essas precisam continuar sendo monitoradas, levando em consideração as possíveis rotas de transmissão e infecções subclínicas, além da adaptação, evolução e disseminação do vírus entre humanos e animais.

Certamente, muitos estudos serão realizados para entender detalhes sobre a doença em diferentes grupos da população humana, além do comportamento do vírus em relação aos climas, entre outras perguntas. Enquanto isso, o mundo espera por resultados de estudos que possam ser aplicados de forma a conter a ameaça da pandemia de COVID-19.

Referências

Casadevall, A., & Pirofski, L. (2020). The convalescent sera option for containing COVID-19. *The Journal of Clinical Investigation*, 130 (4), 1545-1548.

Catella-Lawson, F. et al. (2001). Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *New England Journal of Medicine*, 345 (25), 1809-1817.

Chen, C. et al. (2020). Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *MedRxiv*, 3 (17), e20037432

Chen, J. (2020). Pathogenicity and transmissibility of SARS-CoV-2 quick overview and comparison with other emerging viruses. *Microbes and Infection*, 22 (2), 69-71.

Chen, N. et al. (2020). Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet*, 395 (10223), 507-513.

Colson, P. et al. (2020). Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 5 (41), e105932.

Dong, L., Hu, S., & Gao, J. (2020). Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Drug Discoveries & Therapeutics*, 14 (1), 58-60.

Elfiky, A. A. (2020). Ribavirin, Remdesivir, Sofosbuvir, Galidesivir, and Tenofovir against SARS-CoV-2 RNA dependent RNA polymerase (RdRp): A molecular docking study. *Life Sciences*, 2020.

Fitzgerald, G. A. (2020). Misguided drug advice for COVID-19, *Science*, 367 (6485) e1434.

Fung, S. et al. (2020). A tug-of-war between severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 and host antiviral defense: lessons from other pathogenic viruses. *Emerging Microbes & Infections*, 9 (1), 558-570.

Gao, J., Tian, Z., & Yang, X. (2020). Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Bioscience Trends*, 14 (1), 72-73.

Gautret, P. et al. (2020). Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *International Journal of Antimicrobial Agents*, e105949.

Han, Y., & Yang, H. (2020). The transmission and diagnosis of 2019 novel coronavirus infection disease (COVID-19): A Chinese perspective. *Journal of Medical Virology*, 1-6.

Hilgenfeld, R. (2014). From SARS to MERS: crystallographic studies on coronaviral proteases enable antiviral drug design, *The FEBS journal*, 281 (18), 4085-4096.

Holshue, M. L. et al. (2020). First case of 2019 novel coronavirus in the United States. *New England Journal of Medicine*, 382 (10), 929-936.

Huang C. et al. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, 15 (395), 497-506.

Khan, S. et al. (2020). The emergence of a novel coronavirus (SARS-CoV-2), their biology and therapeutic options. *Journal of Clinical Microbiology*.

Li, Q. et al. (2020). Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *New England Journal of Medicine*, 382 (13), 1199-1207.

Liu, C. et al. (2020). Research and Development on Therapeutic Agents and Vaccines for COVID-19 and Related Human Coronavirus Diseases. *ACS Central Science*, 6 (3), 315-331.

Liu, J. et al. (2020). Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Discovery*, 6 (1), 1-4.

Liu, J. et al. (2020). Overlapping and discrete aspects of the pathology and pathogenesis of the emerging human pathogenic coronaviruses SARS-CoV, MERS-CoV, and 2019-nCoV. *Journal of Medical Virology*, 92 (5), 491-494.

Lu, R. et al. (2020). Genomic characterization and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *The Lancet*, 95 (10224), 565-574.

Savarino, A., Boelaert, J.R., Cassone, A., Majori, G., & Cauda, R. (2003). Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases? *The Lancet Infectious Diseases*, 3 (11), 722-727.

Sheahan, T. P. et al. (2020). Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nature Communications*, 11 (1), 1-14.

Shereen, M. A. et al. (2020). COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *Journal of Advanced Research*, 24, 91-98.

Singh, A. K. et al. (2020). Chloroquine and hydroxychloroquine in the treatment of COVID-19 with or without diabetes: A systematic search and a narrative review with a special reference to India and other developing countries. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 14 (3), 241-246.

Wang, M. et al. (2020). Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (SARS-CoV-2) in vitro. *Cell research*, 30 (3), 269-271.

Wang, W., Tang, J., & Wei, F. (2020). Updated understanding of the outbreak of 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) in Wuhan, China. *Journal of Medical Virology*, 92 (4), 441-447.

Zhan, L. et al. (2020). Crystal structure of SARS-CoV-2 main protease provides a basis for design of improved α -ketoamide inhibitors. *Science*, eabb3405.

Zhang, W. (2020). The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): The Perspectives of clinical immunologists from China. *Clinical Immunology*, 214, e108393.

Porcentagem de contribuição de cada autor no manuscrito

Marcos Roberto Nascimento Sousa – 17%

Sabrina Sousa Barros – 17%

Marcelo Silva – 16%

Ana Paula Melo Oliveira – 17%

Gabriel Mauriz Rocha – 16%

Guilherme Antônio Lopes de Oliveira – 17%