



Tramitação Editorial:

ISSN: **2595-1661**

Data de submissão: **21/10/2020**

Data de reformulação: **27/10/2020**

Data do aceite: **02/11/2020**

DOI: <http://doi.org/10.5281/zenodo.4245243>

Publicado: **2020-11-04**

OPÇÕES TERAPÊUTICAS EMPREGADAS NO TRATAMENTO DA COVID – 19: UMA REVISÃO LITERÁRIA

THERAPEUTIC OPTIONS USED IN THE TREATMENT OF COVID – 19: A LITERARY REVIEW

*João Lucas Gaspar Barbosa¹
Ludmila Aparecida Pereira Gomes²
Jórdan Barros da Silva³*

RESUMO

Um novo tipo de coronavírus surgiu na cidade de Wuhan na China em 2019. SARS-COV-2 é um vírus de RNA de fita simples senso positivo, envolto por quatro proteínas, denominadas Spike (S), Envelope (E), Membrana (M) e Nucleocapsídeo (N). O novo coronavírus vem sendo um desafio para os profissionais da saúde devido à falta de tratamento eficaz contra a doença. O objetivo do presente estudo foi buscar informações a respeito das principais opções terapêuticas atualmente empregadas no tratamento Covid-19. Assim, foi possível identificar que vários destes medicamentos para o tratamento da SARS-CoV-2 apresentam resultados promissores, porém ainda carecem de mais informações e estudos, não havendo, portanto, um tratamento seguro e eficaz.

Palavras – Chaves: Covid, Tratamento, Medicamentos, Plasma Convalescente, Dexametasona, Remdesivir, Prevenção, Sars-Cov-2.

¹ Acadêmico do Curso de Farmácia Bacharelado da Faculdade de Ciências e Educação Sena Aires.

² Acadêmica do Curso de Farmácia Bacharelado da Faculdade de Ciências e Educação Sena Aires.

³ Msc. em Ciências Genômicas e Biotecnologia, Biomédico e Professor na Faculdade de Ciências e Educação Sena Aires.

ABSTRACT

A new type of coronavirus appeared in the city of Wuhan in China in 2019. SARS-CoV-2 is a single-stranded positive sense RNA virus, surrounded by four proteins, called Spike (S), Envelope (E), Membrane (M) and Nucleocapsid (N). The new coronavirus has been a challenge for healthcare professionals due to the lack of effective treatment against the disease. The aim of the present study was to seek information about the main therapeutic options currently employed in Covid-19 treatment. Thus, it was possible to identify that several of these drugs for the treatment of SARS-CoV-2 show promising results, but they still lack more information and studies, therefore, there is no safe and effective treatment.

Keywords: Covid, Treatment, Medicines, Convalescent Plasma, Dexamethasone, Prevent, SARS-CoV-2.

INTRODUÇÃO

O Coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2) é um vírus de RNA de fita simples senso positivo (ssRNA+), envolto por quatro proteínas, denominadas Spike (S), Envelope (E), Membrana (M) e Nucleocapsídeo (N). Ele infecta as células alvo através da proteína S, que se liga ao receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) e, em seguida, a partícula do viral usa uma serina protease transmembranar do tipo 2 do hospedeiro (TMPRSS2) que facilita a entrada nas células hospedeiras. Assim, após atingir o citoplasma da célula infectada, a partícula viral usa a maquinaria celular para sintetizar poliproteínas virais que codificam o complexo replicase-transcriptase. O vírus então sintetiza o RNA através de sua RNA polimerase dependente de RNA e as proteínas estruturais são sintetizadas, levando à conclusão do ciclo de replicação do vírus.¹

Além do SARS-CoV-2, existem mais duas cepas de coronavírus antecessores a esta, conhecidos como coronavírus da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV) e o coronavírus da síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV). O SARS-CoV surgiu na China no ano de 2002 e o MERS-CoV, no Oriente Médio em 2012². No final do ano de 2019, uma nova mutação do coronavírus surgiu na cidade de Wuhan, na China, que inicialmente provocou um pequeno surto local. A transmissão do vírus ocorreu de forma rápida e, em poucos dias, o vírus começou a se espalhar em todo o território chinês, resultando em uma epidemia designada (*Coronavirus disease 19*). Infelizmente o governo local não conseguiu conter o avanço do vírus e, no dia 11 de março de 2020, a Organização Mundial da Saúde classificou a Covid-19 como uma Pandemia, uma vez que houve um número crescente de casos em outros países do mundo.²

A doença apresenta sintomas variados e semelhantes aos da gripe, afetando principalmente as vias respiratórias. Segundo dados da OMS, os principais sintomas clínicos da COVID são: tosse, febre alta, cefaleia, coriza, dispneia e mal-estar. Toda a população está vulnerável ao vírus, porém os idosos, pacientes com doenças respiratórias, hipertensos, diabéticos, fumantes, pacientes com problemas cardiovasculares e com o sistema imunológico comprometido estão mais propensos a se infectar e são considerados grupo de risco. Embora existam muitas pesquisas em curso, até o momento não existe tratamento eficaz e nem vacinas para o Covid-19. Dessa forma, o paciente que testam positivo recebem apenas orientações simples, como repouso, hidratação

e medidas adotadas para aliviar a sintomatologia. Nos casos graves, os pacientes podem chegar a ser hospitalizados para receber suporte ventilatório.²

No momento, nenhum medicamento antiviral mostrou-se eficaz no tratamento da Covid-19. Ainda que alguns estudos relatem alguns fármacos promissores, como o Remdesivir, ou outros tratamentos, como o a terapia com Plasma Convalescente, a maioria dessas terapias só mostrou potencial *in vitro* e, portanto, seu potencial *in vivo* ainda é incerto.⁵ Há também uma variedade de terapias medicamentosas aprovadas para o tratamento de outras enfermidades que vem sendo estudadas ou propostas para o tratamento da Covid-19. Os corticoides, por exemplo, têm sido utilizados no tratamento de pacientes com pneumonia por possuírem poder inibitório dos fatores inflamatórios e, aparentemente, tem apresentado resultados promissores. Contudo, experiências prévias em outros coronavírus, como SARS-CoV e MERS-CoV, sugerem que o medicamento não tem efeito sobre a redução de mortalidade e que retarda o *clearance viral*.

Assim, considerando a necessidade de identificar um tratamento eficaz e seguro para Covid-19, além das crescentes discussões sobre o emprego de corticoides para o tratamento da doença, faz-se necessário avaliar as evidências disponíveis desta terapêutica.⁶ Logo, diante do cenário de indefinição acerca do tratamento da Covid-19, o presente trabalho tem como objetivo levantar os dados atuais a respeito de algumas opções terapêuticas que estão sendo testadas no combate ao coronavírus e comparar as vantagens e desvantagens dos métodos de tratamento.

MATERIAIS E MÉTODOS

Para a execução do presente trabalho acerca do tratamento para a Covid-19, foi realizado um levantamento nas principais bases de dados em saúde mundiais (PubMed, Scielo, MEDLINE e LILACS), utilizando termos como “covid-19”, “dexamethasone”, “treatment”, “plasma convalescent”, “clinical trials”, “prevention”, e suas respectivas traduções para o português.

Assim, o levantamento de dados nas principais bases retomou um total de 992 artigos, dentre os quais 42 versavam acerca do tema e foram lidos na íntegra por se encaixarem nos critérios de inclusão estabelecidos.

Tendo visto o volume de dados publicados nos últimos meses, os critérios de inclusão desta revisão bibliográfica foram artigos de estudos clínicos randomizados, estudo caso-controle e ensaios multicêntricos que abordassem estas opções terapêuticas, uma vez que apenas esses estudos são capazes de demonstrar eficácia do tratamento. Ainda, apenas foram incluídos os artigos publicados no período de março a agosto de 2020, uma vez que neste período a fisiopatologia da doença já estava melhor esclarecida e, portanto, permitia melhores análises a respeito das terapias em questão.

Em contrapartida, os critérios de exclusão do estudo foram todos os outros estudos, como as publicações pré-print, capítulos de livro, artigos de fontes desconhecidas, revisões bibliográficas, estudos de caso isolado, bem como as publicações fora do período estabelecido. Por fim, estes métodos terapêuticos foram escolhidos por estarem em ênfase nos veículos de comunicação científica e serem, segundo esses veículos, os medicamentos mais promissores para o tratamento do Covid-19.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Em concordância com a metodologia citada anteriormente, os 42 artigos foram lidos em sua íntegra, onde 33 artigos foram excluídos por não se encaixarem nos critérios de inclusão do presente estudos. Dessa forma, foram selecionados 07 artigos que se enquadravam nos critérios estabelecidos e atenderam aos objetivos necessários para a construção final deste trabalho. Os artigos incluídos no estudo estão apresentados na tabela abaixo (Tabela 1).

Tabela 1. Estudos analisados a respeito das opções terapêuticas utilizadas no COVID-19.

| TÍTULO | AUTOR | ANO DE PUBLICAÇÃO | OBJETIVO |
|---|------------------------|-------------------|--|
| Dexametasona em pacientes hospitalizados com Covid-19 – Relatório Preliminar. | Peter Horby et.al | 2020 | O objetivo deste estudo foi avaliar uma gama de tratamentos para o Covid-19, foram escolhidos aleatoriamente pacientes para utilizar dexametasona oral e intravenosa por 10 dias e os outros pacientes para receber os cuidados habituais. |
| Efeito da dexametasona nos dias de vida e sem ventilação em pacientes com síndrome da angústia respiratória aguda moderada ou grave e Covid-19: o ensaio clínico randomizado CoDEX. | Bruno M Tomazini et.al | 2020 | O objetivo deste estudo é explorar a eficácia e a segurança do tratamento com dexametasona em altas doses para a Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo secundário à pneumonia por SARS-Cov-2. |
| Uso compassivo de Remdesivir para pacientes com Covid-19 grave | Jonathan Grein et.al | 2020 | O objetivo deste artigo foi utilizar um medicamento antiviral para tratar pacientes com Covid-19. É verificar a eficácia do medicamento comparado a outros. |
| Remdesivir em adultos com Covid-19 grave: um ensaio multicêntrico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo. | Yeming Wang et.al | 2020 | O objetivo deste artigo foi utilizar um medicamento antiviral para tratar pacientes com Covid-19. É verificar a eficácia do medicamento, alguns pacientes receberam o medicamento e outros receberam um placebo. |
| Tratamento com plasma para pacientes com Covid-19 em Wuhan,China. | Mingxiang Ye et.al | 2020 | O objetivo deste estudo foi determinar se a transfusão de plasma convalescente pode ser benéfica no tratamento de |

| | | | |
|--|-----------------------|------|---|
| | | | pacientes criticamente enfermos com Covid-19. |
| Tratamento de cinco pacientes criticamente enfermos com Covid-19 com plasma convalescente. | Chenguan g Shen et.al | 2020 | O objetivo deste estudo foi determinar se a transfusão de plasma convalescente pode ser benéfica no tratamento de pacientes criticamente enfermos com Covid-19. |
| Eficácia da terapia de plasma convalescente em pacientes graves com Covid-19 | Kai Duan et.al | 2020 | O objetivo deste estudo foi determinar se a transfusão de plasma convalescente pode ser benéfica no tratamento de pacientes criticamente enfermos com Covid-19. |

Como é de conhecimento de toda a comunidade científica, até o presente momento não existem agentes antivirais específicos para o tratamento do coronavírus. Assim, Mingxiang Ye e cols. (2020) realizaram um estudo clínico descritivo em um hospital na cidade de Wuhan, China, que foi o epicentro inicial da pandemia. O objetivo do estudo foi testar a utilização de plasma convalescente (plasma de pacientes recuperados da Covid-19) para o tratamento dos enfermos confirmados com a doença.

Foram escolhidos seis pacientes confirmados com Covid-19 para serem incluídos no estudo e estes receberam uma transfusão de plasma convalescente compatível com seu tipo sanguíneo. A transfusão de plasma convalescente levou à resolução das opacidades em vidro fosco e consolidação em 83% dos sujeitos da pesquisa. Ainda, 33% dos pacientes apresentaram swab nasofaríngeo positivo antes da transfusão e, após a terapia, não foram identificados fragmentos do vírus nos pacientes. Ainda, a análise sorológica indicou um aumento substancial nos títulos de anticorpos anti-SARS-CoV-2 nos pacientes em 33% dos pacientes, porém não foi identificada imunização em 16% dos pacientes.

No mesmo período, Chenguang Shen e cols. (2020), do departamento de doenças infecciosas do Shenzhen Third People's, em Shenzhen, China, realizaram, no período de janeiro a março de 2020, um estudo semelhante em cinco pacientes que estavam hospitalizados em decorrência da infecção por Covid-19. No entanto, no estudo em questão, os pesquisadores definiram como critério de inclusão no estudo os pacientes que apresentavam um quadro de pneumonia grave e com progressão rápida, além de carga viral continuamente alta e Pao2/Fio2 <300, com suporte ventilatório. Os pacientes que se encaixaram no perfil foram então submetidos a uma transfusão de plasma convalescente e, após a realização do procedimento, observou-se que 80% dos pacientes em questão apresentaram importante queda na temperatura corporal em um período máximo de três dias. Além disso, o escore SOFA diminuiu e o Pao2/Fio2 aumentou em um espaço de tempo de 12 dias (variação, 172-276 antes e 284-366 depois).

Ainda, as cargas virais também diminuíram e se tornaram negativas em até 12 dias após a transfusão e os títulos de ELISA, específico para SARS-CoV-2 e também de anticorpos neutralizantes aumentaram após a transfusão (variação, 40-60 antes e 80-320 no dia 7). Nos mesmos 12 dias, a SDRA foi

resolvida em 80% dos pacientes e 60% deles foram retirados da ventilação mecânica dentro de duas semanas de tratamento. Por fim, 60% dos receberam alta do hospital (tempo de internação: 53, 51 e 55 dias) após o tratamento.

Kai Duan e cols. (2020) realizaram um estudo com plasma convalescente em dez pacientes graves com a Covid-19. Em seus resultados, os pesquisadores observaram que 50% dos pacientes apresentaram um abrupto aumento do nível de anticorpos neutralizantes, enquanto o restante dos pacientes se manteve em um nível menor, porém satisfatório. Ainda, os sintomas clínicos do grupo melhoraram em até três dias e a carga viral se tornou indetectável após a transfusão em 70% dos pacientes com viremia anterior. Além disso, não foram observados efeitos adversos graves em nenhum dos sujeitos da pesquisa e que a terapia com CP foi bem tolerada por todos os pacientes. Dessa forma, os dados apresentados pelo grupo corroboram com os encontrados por Chenguang Shen et.al (2020) e por Mingxiang Ye et.al (2020), que obtiveram uma taxa de sucesso alta, onde a maior parte dos pacientes apresentaram importante regressão da doença.

Durante o período da pandemia, alguns estudos realizados tiveram como objetivo avaliar a eficácia de terapias farmacológicas. Peter Horby e cols. (2020) realizaram um estudo clínico randomizado comparando uma gama de tratamentos para a SARS-CoV-2. No desenho experimental do estudo, eles separaram um grupo de pacientes hospitalizados para receber uma dose de dexametasona oral ou intravenosa equivalente a 6 mg uma vez ao dia por até 10 dias, enquanto um grupo controle recebeu os cuidados habituais para a doença. Um total de 2.104 pacientes foi designado para receber dexametasona e 4321 para receber os cuidados habituais. No geral, 482 pacientes (22,9%) no grupo de dexametasona e 1110 pacientes (25,7%) no grupo de tratamento usual morreram dentro de 28 dias após a randomização (razão da taxa ajustada por idade, 0,83; intervalo de confiança de 95% [IC], 0,75 a 0,93; $P < 0,001$).

As diferenças proporcionais e absolutas entre os grupos na mortalidade variaram consideravelmente de acordo com o nível de suporte respiratório em que os pacientes estavam recebendo no momento da randomização. Assim, no grupo que recebeu a dexametasona, a incidência de morte foi menor do que no grupo de tratamento usual entre os pacientes que receberam ventilação mecânica invasiva (29,3% vs. 41,4%; taxa de razão, 0,64; IC 95%, 0,51 a 0,81) e entre aqueles que receberam oxigênio sem ventilação mecânica invasiva (23,3% vs. 26,2%; relação de taxa, 0,82; IC de 95%, 0,72 a 0,94), mas não entre aqueles que não estavam recebendo suporte respiratório na randomização (17,8% vs. 14,0%; razão de taxas, 1,19; IC de 95%, 0,91 a 1,55).

Outra opção terapêutica avaliada foi uma medicação antiviral que vem apresentando bons resultados no tratamento do coronavírus. Em um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo e multicêntrico realizado em dez hospitais em Huber, China, entre fevereiro a março de 2020, Yeming Wang e cols. (2020) utilizaram o antiviral Remdesivir em 158 pacientes adultos internados com infecção por SARS-CoV-2 confirmados em laboratório e placebo em outros 79 pacientes. Os pacientes foram distribuídos aleatoriamente em uma proporção de 2:1 para Remdesivir intravenoso (200 mg no dia 1 seguido de 100 mg nos dias 2-10 em infusões diárias únicas) ou o mesmo volume de infusões de placebo por 10 dias. O desfecho primário foi o tempo de melhora clínica até o vigésimo oitavo dia, definido como o tempo (em dias) desde a randomização até o ponto de declínio de dois níveis em uma escala ordinal de seis pontos do

estado clínico (de 1 = alta a 6 = morte) ou alta do hospital com vida, o que ocorrer primeiro.

O uso de Remdesivir não foi associado a uma diferença no tempo até a melhora clínica (razão de risco 1-23 [IC 95% 0 - 87-1 75]). Embora o resultado não seja estatisticamente significativo, os pacientes que receberam Remdesivir tiveram um tempo numericamente mais rápido para melhora clínica do que aqueles que receberam placebo entre os pacientes com duração dos sintomas de 10 dias ou menos (razão de risco 1 · 52 [0 · 95-2 · 43]). No entanto, os eventos adversos foram relatados em 102 (66%) de 155 receptores de Remdesivir versus 50 (64%) de 78 receptores de placebo.

Em um período próximo, Jonathan Grein e cols. (2020) também realizaram um estudo utilizando o Remdesivir para o tratamento da Covid-19. No caso, o estudo foi realizado em 61 pacientes e o critério de inclusão no estudo foram pacientes que apresentavam o quadro de saturação de oxigênio em 94% ou menos, e dentro desse grupo, os pacientes que conseguiam respirar ar ambiente e os que estavam com ventilação mecânica. Assim, os pacientes receberam uma dose de 200 mg de Remdesivir via intravenosa no dia 1, seguidos de 100 mg por dia durante 9 dias. Este estudo foi realizado no período de janeiro a março de 2020.

Dos 61 pacientes que receberam pelo menos uma dose de Remdesivir, os dados de 8 não puderam ser analisados (incluindo 7 pacientes sem dados pós-tratamento e 1 com erro de dosagem). Dos 53 pacientes cujos dados foram analisados, 22 estavam nos Estados Unidos, 22 na Europa ou Canadá e 9 no Japão. No início do estudo, 30 pacientes (57%) estavam recebendo ventilação mecânica e 4 (8%) estavam recebendo oxigenação por membrana extracorpórea. Durante um acompanhamento médio de 18 dias, 36 pacientes (68%) tiveram uma melhora na classe de suporte de oxigênio, incluindo 17 de 30 pacientes (57%) em ventilação mecânica que foram retirados da ventilação. Um total de 25 pacientes (47%) teve alta e 7 pacientes (13%) morreram; a mortalidade foi de 18% (6 de 34) entre os pacientes que receberam ventilação invasiva e 5% (1 de 19) entre aqueles que não receberam ventilação invasiva.

Assim, os pesquisadores estimaram em 68% a taxa de eficácia da terapia, onde 36 de 53 pacientes obtiveram uma melhora no seu quadro clínico após utilizar o Remdesivir. Os resultados encontrados corroboram parcialmente com os encontrados por Yeming Wang e cols. (2020), que também encontraram uma alta taxa de eficácia em seu estudo. Porém, no estudo de Yeming Wang e cols., os pesquisadores relataram que 66% dos seus pacientes apresentaram efeitos colaterais. Estes dados não corroboram com o estudo de Jonathan Grein e cols., uma vez que os pesquisadores não encontraram efeitos adversos com o tratamento. Assim, supõe-se que a taxa de efeitos adversos não está diretamente relacionada com a utilização do medicamento e sim com fatores inerentes a fisiopatologia da doença ou outras comorbidades.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Após o levantamento bibliográfico e análise dos estudos apresentados, foi possível concluir que:

- Ambos os tratamentos para a SARS-CoV-2 possuem taxas de eficácia consideráveis. Porém, nenhuma delas apresentou unanimidade;
- Ainda que as evidências relacionadas ao tratamento com o plasma convalescente indiquem que essa seja a melhor terapia para o tratamento da

Covid-19, uma vez que os estudos apresentaram dados satisfatórios e eficazes para a eliminação do SARS-CoV-2, o número amostra dos estudos avaliados é baixo. Assim, a análise dos dados fica limitada e impacta diretamente na relevância do estudo. Dessa forma, é importante que estudos maiores, multicêntricos, sejam realizados para melhores conclusões acerca da terapia;

- Em relação ao estudo a respeito da dexametasona, ainda que os resultados tenham sido muito satisfatórios e com um número amostral expressivo, o grupo estudado foi bastante específico em suas análises. Assim, devido à escassez de estudos publicados a respeito dessa terapia para o SARS-CoV-2 em outros grupos de pacientes, a análise e comparação dos dados ficam bastante limitadas. Logo, é necessário que os resultados apresentados pelos pesquisadores sejam confirmados por outros estudos do mesmo gênero;

- Por fim, através do presente estudo, foi possível perceber que as terapias avaliadas por nosso estudo ainda se mostram limitadas e incapazes de resolver a pandemia por completo. Os dados não são capazes de determinar uma terapia muito promissora para tratamento da Covid-19, ficando a decisão por conta do clínico responsável pelo paciente, que deve sempre buscar uma abordagem mais plural possível, levando em conta todos os fatores limitantes apresentados tanto pelos pacientes quanto pelo vírus e suas inúmeras mutações até aqui publicadas.

REFERÊNCIAS

1. SANDERS .M, JAMES. Et al. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *Jama*. 12 de Maio de 2020. 323(18):1824-1836.
2. ANANIAS ALVES CRUZ, et al. Considerações sintomáticas e medicamentosa a respeito do no coronavírus: Uma revisão da literatura sobre farmacologia, efeitos adversos, fisiopatogenia e formas de tratamento do COVID-19. Amazonas. 2020.
3. World Health Organization. Afirma que COVID-19 é agora caracterizada como pandemia. 11 de março de 2020. (Acessado em: 05 de março de 2020) https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=6120:oms-afirma-que-covid-19-e-agora-caracterizada-como-pandemia&Itemid=812.
4. WANG, YEMING. ZHANG DINGYU. GUANHUA. RONGH. JIN, YANG. HU, YI. Remdesivir em adultos com COVID-19 grave: um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo. *Pequim*. 2020
5. CHEN, LONG. XION, JING. BAO, LEI. SHI, YANG. Plasma convalescente como terapia potencial para COVID-19. 2020.
6. COLPANI, V. STEIN, C. PAGANO, CGM. GRAF, DD. MATUOKA, JY. MEDEIROS, FC. BRITO, GV. MARRA, LP. PARREIRA, PCL. BAGATINNI, AM. PACHITO, DV. OLIVEIA, Jr HÁ. RIEIRA R. FALAVIGNA M. Corticoides para infecção por SARS-Cov-2 (Covid 19). Revisão sistemática rápida. Disponível em: <https://oxfordbrazilebm.com/index.php/2020/05/18/corticoides-para-infeccao-por-sars-cov-2-covid-19-revisao-sistematica-rapida/>. (Acessado em: 06 de março de 2020).

7. HORBY, PETER. et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report. *N Engl J Med*. Julho de 2020. Volume 17.
8. M TOMAZINI, BRUNO. et.al. Effect of Dexamethasone on Days Alive and Ventilator-Free in Patients With Moderate or Severe Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19: The CoDEX Randomized Clinical Trial. *Jama*. Setembro de 2020. Volume 1701.
9. GREIN, JONATHAN. Et al. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. Junho de 2020. Volume 11;382(24):23.
10. WANG, YEMING. Et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. Maio de 2020. Volume 16;395(10236):15.
11. YE, MINGXIANG. Treatment with convalescent plasma for COVID-19 patients in Wuhan, China. *J Med Virol*. Abril de 2020. Volume 15; 10.1002.
12. CHENGUANG, SHEN. Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma. *Jama*. Abril de 2020; 323(16): 1582-1589.
13. DUAN, KAI. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *Proc Natl Acad Sci USA*. Abril de 2020; 117(17): 9490-9496.