

REMDESIVIR: CANDIDATO POTENCIAL NO COMBATE À COVID-19

*REMDESIVIR: POTENTIAL CANDIDATE IN THE FIGHT AGAINST
COVID-19*

REMDESIVIR: CANDIDATO POTENCIAL EN EL COMBATE AL COVID-19

Robert Mattos Silva¹
Eduardo Ricci Júnior²

Resumo

A COVID-19 é uma doença causada pelo novo coronavírus e pode evoluir para a Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV-2). O número de casos de pessoas contaminadas pelo SARS-CoV-2 cresceu vertiginosamente pelo mundo e o surto foi classificado como pandemia; assim, inúmeras estratégias são pesquisadas para controlar o avanço da COVID-19. Investiga-se, atualmente, uma vacina ou fármaco eficaz no combate à doença. Com o intuito de inibir a replicação do novo vírus, vários fármacos com atividade antiviral têm sido analisados e o mais promissor é o Remdesivir. O objetivo do trabalho é realizar uma revisão da literatura por meio de trabalhos que relatem a possível eficácia do medicamento. Para a seleção de artigos e estudos clínicos relevantes, publicados até maio de 2020, utilizou-se as seguintes bases de dados: PubMed, ScienceDirect, Lilacs, ClinicalTrial e OMS. Os termos de pesquisa empregados na busca foram: 2019-nCoV, SARS-CoV-2, SARS-CoV, MERS-CoV, COVID-19, e Remdesivir, em combinação ou isoladamente. Há diversos testes de fase III em andamento para avaliar o fármaco, com mais de 9.000 participantes envolvidos; entretanto, a administração deve ser feita com acompanhamento médico e mais investigações devem ser realizadas para comprovar sua eficiência.

Palavras-chave: Remdesivir. Covid-19. SARS-CoV-2. Pandemia.

Abstract

COVID-19 is a disease caused by the new coronavirus and can progress to Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS-CoV-2). The number of cases of infected people with SARS-CoV-2 has grown dramatically worldwide and the outbreak has been classified as a pandemic; thus, numerous strategies are researched to control the progress of COVID-19. A vaccine or drug that is effective in combating the disease is currently being investigated. To inhibit the replication of the new virus, several drugs with antiviral activity have been analyzed, and the most promising is Remdesivir. The objective of the work is to carry out a literature review through works that report the possible efficacy of the medicine. To select articles and relevant clinical studies, published until May 2020, the following databases were used: PubMed, ScienceDirect, Lilacs, ClinicalTrial and WHO. The search terms used in the search were: 2019-nCoV, SARS-CoV-2, SARS-CoV, MERS-CoV, COVID-19, and Remdesivir, in combination or alone. There are several phase III trials underway to evaluate the drug, with more than 9,000 participants involved; however, the administration should be done with medical monitoring and further investigations should be carried out to prove its efficiency.

Keywords: Remdesivir. Covid-19. SARS-CoV-2. Pandemic.

Resumen

Covid-19 es una enfermedad causada por el nuevo coronavirus y puede evolucionar para una Síndrome Respiratoria Aguda Grave (SARS-CoV-2). El número de casos de personas contaminadas por el SARS-CoV-2 ha crecido de forma vertiginosa por el mundo y la infección fue clasificada como pandemia; por ello, numerosas estrategias están siendo evaluadas para frenar el avance de la COVID-19. Se estudia, actualmente, una vacuna o un fármaco eficaz en el combate a la enfermedad. Con el propósito de inhibir la replicación del nuevo virus, varios fármacos con actividad antiviral han sido analizados y el más promisor es el Remdesivir. El objetivo de este trabajo

¹ Mestrado em Ciências Farmacêuticas. E-mail: mrobert@ufrj.br.

² Doutorado em Fármacos e Medicamentos. E-mail: ricci@pharma.ufrj.br.

es hacer una revisión de la literatura por medio de estudios que reporten la posible eficacia del medicamento. Para la selección de artículos y estudios clínicos relevantes, publicados hasta mayo 2020, se utilizaron las siguientes bases de datos: PubMed, ScienceDirect, Lilacs, ClinicalTrial y OMS. Los términos empleados en la búsqueda fueron: 2019-nCoV, SARS-CoV-2, SARS-CoV, MERS-CoV, COVID-19 y Remdesivir, combinados o solos. Hay varias pruebas en fase III para evaluar el fármaco, con más de 9.000 participantes; sin embargo, la administración debe ser hecha bajo la supervisión de un médico y mayor cantidad de investigaciones deben ser realizadas para comprobar su eficiencia.

Palabras-clave: Remdesivir. Covid-19. SARS-CoV-2. Pandemia.

1 Introdução

Pandemia é uma epidemia de doença infecciosa que se espalha entre a população de uma grande região geográfica, ou seja, pelos continentes. As pandemias no mundo datam desde 1918, com o surgimento da gripe espanhola que terminou em 1920. A contaminação ocorreu através do vírus da influenza H1N1 e causou inúmeras mortes — cerca de 50 milhões de óbitos. Entre os anos de 1956 e 1958, houve a segunda pandemia, a gripe asiática. Essa pandemia teve início na China e ocorreu através da contaminação pelo vírus da influenza H2N2, com um número aproximado de 1.5 milhões de óbitos. Em Hong Kong, no ano de 1968, ocorreu a terceira pandemia, a gripe de Hong Kong, com o aparecimento de uma nova variação maior do vírus Influenza A (H3N2) — que levou, aproximadamente, de 1 milhão de pessoas à morte. Em 2009, surgiu no México a gripe suína, designada depois como Gripe A. A duração dessa pandemia foi de 20 meses e envolveu, novamente, o já conhecido vírus da influenza A - subtipo H1N1 — que levou cerca de 300.000 pessoas à morte (LIU *et al.*, 2020).

Considera-se uma epidemia a rápida disseminação de uma doença sobre um grande número de pessoas — em uma determinada população e em um curto período de tempo. Entre o período das pandemias, algumas epidemias ocorreram; dentre essas epidemias, podemos destacar duas: a Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS) e Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS). A Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS) é uma doença respiratória viral causada pelo coronavírus SARS-CoV, detectada pela primeira vez no fim de 2002 na China. Entre 2002 e 2003, um surto da doença resultou em mais de 8000 casos e cerca de 800 mortes em todo o mundo. Já a Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS) é uma infecção respiratória viral causada pelo coronavírus (MERS-CoV). O primeiro caso identificado ocorreu em 2012 na Arábia Saudita e a maioria dos casos ocorreu na Península Arábica — com um total de 2.229 de pessoas foram infectadas e 791 mortes. A taxa de letalidade da síndrome foi bastante elevada, em torno de 36% (XIE; CHEN, 2019).

Em dezembro de 2019, houve um surto de pneumonia inexplicável na cidade de Wuhan, província de Hubei, China. Em janeiro de 2020, confirmou-se que um novo tipo de coronavírus

chamado Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV-2) havia emergido. A Organização Mundial da Saúde (OMS) nomeou a pneumonia Wuhan como Doença de Coronavírus-2019 (COVID-19) em 11 de fevereiro de 2020 (YANG *et al.*, 2020). Rapidamente, o novo coronavírus se espalhou pelo mundo e a COVID-19 se tornou uma pandemia. O número de casos relatados pela Organização Mundial de Saúde, até 16 de maio de 2020, foi de 4.434.653 contaminados e 302.169 mortes em mais de 200 países. A taxa de letalidade, até então, encontra-se em torno de 6,8%. Os Estados Unidos da América apresentam o maior número de casos, com 1.382.362 contaminados. O Brasil está na sexta posição em número de casos, com 202.918 contaminados e aproximadamente 14.000 mortes (WHO, 2020).

SARS-CoV, MERS-Cov e o SARS-CoV-2 pertencem ao *Coronaviridae*, uma família de vírus que possui um genoma de RNA único. Semelhante a outros vírus de RNA, essa família é caracterizada por uma variabilidade genética significativa e uma alta taxa de recombinação que permite que eles sejam facilmente distribuídos entre seres humanos e animais em todo o mundo (TU *et al.*, 2020). O SARS-CoV-2 possui RNA de fita única de sentido positivo, pertencente à subfamília *Orthocoronavirinae*, gênero *Coronavírus* e subgênero *betacoronavírus*.

Uma análise filogenética revelou que o SARS-CoV-2 está relacionado com o SARS-CoV, pois possui cerca de 79% de similaridade; no entanto, com o MERS-CoV, o SARS-CoV-2 tem apenas cerca de 50% de similaridade (LAI *et al.*, 2020). Tal como outros coronavírus, o SARS-CoV-2 tem quatro proteínas estruturais, conhecidas como: proteínas S (spike), E (envelope), M (membrana) e N (nucleocapsídeo). A proteína N contém o genoma RNA e em conjunto as proteínas S, E e M criam o envelope viral. A proteína S do vírus SARS-CoV-2 tem afinidade com os receptores de enzima conversora da angiotensina 2 (ACE2) nas células humanas, para as usar como mecanismo de penetração celular. O novo coronavírus infecta, principalmente, células epiteliais brônquicas ciliadas e pneumócitos (CUI *et al.*, 2020; SEAH *et al.*, 2020).

Os principais sintomas clínicos observados em indivíduos infectados foram febre seguido de tosse, dispneia, mialgia, dor de cabeça, diarreia e perda do olfato e paladar (CHIH *et al.*, 2020).

Até o presente momento, não há uma profilaxia ou tratamento eficaz contra a COVID-19; no entanto, inúmeros estudos clínicos com medicamentos já existentes e utilizados para outras doenças estão sendo avaliados. Numerosas estratégias preventivas e intervenções não farmacêuticas têm sido empregadas para mitigar a disseminação da doença, como isolamento e distanciamento social, utilização de máscaras e higienização das mãos. Apesar da

implementação estratégica dessas medidas, o número de novos casos relatados continua a crescer com uma taxa elevada. Isso afeta não apenas o sistema de saúde, mas também a economia mundial (NICOLA *et al.*, 2020).

Logo, é necessário, urgentemente, uma estratégia terapêutica para controlar o avanço da COVID-19; contudo, inúmeros medicamentos e vacinas vem sendo testados contra o SARS-CoV-2.

Recentemente, várias pesquisas têm demonstrado que o Remdesivir possui atividade eficaz contra a infecção causada pelo SARS-CoV-2. O Remdesivir é um análogo da adenosina e possui uma atividade antiviral de amplo espectro contra vários vírus, como o Ebola, MERS-CoV e SARS-CoV.

O presente trabalho tem como objetivo realizar uma revisão da literatura do Remdesivir, a fim de demonstrar sua potencial atividade contra a COVID-19 — para tentar impedir de forma eficaz a propagação da pandemia.

2 Metodologia

Trata-se de uma revisão da literatura, realizada a partir da busca por publicações científicas indexadas nas seguintes bases de dados: PubMed, ScienceDirect, Lilacs, ClinicalTrial e Organização Mundial de Saúde. O intuito era selecionar artigos científicos relevantes e estudos clínicos publicados até maio de 2020. Os termos de pesquisa incluíram 2019-nCoV, SARS-CoV-2, SARS-CoV, MERS-CoV, COVID-19 e Remdesivir, em combinação ou isoladamente. O método classificou a fase da pesquisa em que artigos se encontram: modelagem molecular, estudos *in vitro*, estudos *in vivo* e estudos clínicos em andamento.

3 Resultados e discussão

3.1 Remdesivir

O Remdesivir foi desenvolvido pela empresa Gilead Science Inc. para tratamento de ebola. O fármaco é um análogo de nucleosídeo inibidor da RNA polimerase dependente de RNA (Ko *et al.*, 2020). Ele é comercializado nos Estados Unidos da América e Europa e apresentado como: solução aquosa para perfusão; estéril; isenta de conservantes; transparente; incolor a ligeiramente amarelada; diluição em fluidos intravenosos, 5 mg/ml; e disponível em frascos de 20 ml (EUROPEAN MEDICINES AGENCY, 2020).

O SARS-CoV-2 entra nas células epiteliais respiratórias através da ligação da proteína S viral com o receptor ACE2, presente na superfície celular. O mecanismo de ação do remdesivir é fornecer dentro das células o análogo de nucleosídeo monofosfato GS-441524, o qual sofre conversão rápida para a forma trifosfato de nucleosídeo farmacologicamente ativo GS-443902. O trifosfato de nucleosídeo GS-443902 atua como um análogo do trifosfato de adenosina (ATP) e compete com o substrato natural de ATP, para inibir seletivamente a polimerase de RNA, dependente de RNA viral (RdRp). Em resumo, o remdesivir é um pró-fármaco e inibe as polimerases de RNA viral (SINGH *et al.*, 2020).

3.2 Farmacocinética e segurança do remdesivir

Em administração via intravenosa na dose de 10 mg/kg, o remdesivir se decompôs rapidamente no medicamento original (fosfato de nucleosídeo) em macacos rhesus. Em estudos farmacocinéticos *in vivo*, após a infusão intravenosa por 2h, ele mostrou farmacocinética dose-linear. Em 2h, o remdesivir distribuiu-se rapidamente nas células mononucleares do sangue periférico; logo depois, foi ativado no trifosfato de nucleosídeo para atingir um pico — com uma taxa de sobrevivência de 100%.

Em ensaios clínicos de fase I de infusões intravenosas não foram observadas citotoxicidade, toxicidade hepatorenal ou reações adversas graves relacionadas à medicação em experimentos. Os indivíduos foram tolerantes em estudos que repetiram 150 mg por via intravenosa, diariamente por 7 a 14 dias. O remdesivir não mostrou lesões renais em um estudo de doses múltiplas (CAO *et al.*, 2020).

3.3 Modelagem molecular do remdesivir contra SARS-CoV-2

Elfiky (2020), realizou um estudo de acoplamento molecular do remdesivir. Foi comprovado que o remdesivir pode se ligar ao SARS-CoV-2 RdRp, com energia de ligação de -7,6 kcal/mol; assim, esse medicamento foi capaz de se ligar firmemente à nova cepa de coronavírus RdRp.

3.4 Atividade *in vitro* contra SARS-CoV, MERS-CoV e SARS-CoV-2

Em um trabalho desenvolvido por Ko *et al.* (2020) em uma cultura de células primárias epiteliais das vias aéreas humanas no modelo *in vitro* de infecção pulmonar, o remdesivir

demonstrou inibir replicação de SARS-CoV — com concentração inibitória $IC_{50} = 0,069 \mu\text{M}$ e MERS-CoV $IC_{50} = 0,074 \mu\text{M}$.

A concentração efetiva EC_{90} nas células Vero E6 do remdesivir foi avaliada por Wang *et al.*, (2020), que atingiu $1,76 \mu\text{M}$. Os resultados demonstraram que o remdesivir inibiu efetivamente a infecção por vírus em uma linha celular humana (células Huh-7 de câncer de fígado humano), sensível à SARS-CoV-2.

Choy *et al.*, (2020) avaliaram o efeito antiviral *in vitro* do remdesivir contra o vírus SARS-CoV-2 em células Vero E6 e a concentração efetiva estimada de 50% foi de $23,15 \mu\text{M}$. Observou-se, também, a sinergia entre remdesivir e emetina; o remdesivir a $6,25 \mu\text{M}$ em combinação com a emetina a $0,195 \mu\text{M}$ pode atingir uma inibição de 64,9%, no rendimento viral. A terapia combinada pode ajudar a reduzir a concentração eficaz de compostos abaixo das concentrações plasmáticas terapêuticas e proporcionar melhores benefícios clínicos.

3.5 Atividade *in vivo* contra MERS-CoV

De Wit *et al.*, (2020) testaram a eficácia do remdesivir em um modelo de primatas da infecção por MERS-CoV, o macaco rhesus. O tratamento profilático iniciado 24 horas antes da inoculação impediu completamente a doença clínica induzida por MERS-CoV, inibiu fortemente a replicação de MERS-CoV nos tecidos respiratórios e impediu a formação de lesões pulmonares.

3.6 Eficácia em estudos clínicos contra SARS-CoV-2

Holshue *et al.*, (2019) analisaram um caso de um paciente diagnosticado com SARS-CoV-2 que iniciou o tratamento com remdesivir intravenoso no sétimo dia. No décimo segundo dia, a condição clínica do paciente melhorou e o oxigênio foi descontinuado. Seu apetite melhorou e ele era assintomático; ele estava afebril e todos os sintomas foram resolvidos, com exceção da tosse que diminuiu em gravidade.

Grein *et al.*, (2020) desenvolveram uma pequena pesquisa clínica. Eles analisaram 53 pacientes hospitalizados por Covid-19 grave, 22 nos Estados Unidos, 22 na Europa ou Canadá e 9 no Japão, tratados com remdesivir de uso compassivo. Em 36 dos 53 pacientes, observou-se uma melhora clínica (68%).

3.7 Ensaios clínicos do Remdesivir contra SARS-CoV-2 em andamento

A seguir, na Tabela 1, são apresentados os estudos experimentais em andamento de ensaio clínico do remdesivir, para a avaliação da eficácia e segurança contra o SARS-CoV-2.

Título do estudo	Número de participantes	Tipo de estudo	Posologia	Fase de estudo	Referência
Estudo para avaliar a segurança e a atividade antiviral do remdesivir em participantes com doença grave de coronavírus (COVID-19)	6.000	Intervencional Randomizado	<p>A: RDV* por 5 dias (sem ventilação mecânica). Os participantes receberão uma terapia padrão de cuidados em conjunto com RDV 200 mg no dia 1, seguido de RDV 100 mg nos dias 2, 3, 4.</p> <p>B: RDV por 10 dias (sem ventilação mecânica). Os participantes receberão uma terapia padrão de cuidados, juntamente com RDV 200 mg no dia 1, seguido de RDV 100 mg nos dias 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 e 10.</p> <p>C: RDV por 5 ou 10 dias (extensão). Após a parte A estar concluída. Os participantes receberão terapia continuada de tratamento padrão, juntamente com RDV 200 mg no dia 1, seguido de RDV 100 mg nos dias 2-10.</p> <p>D: RDV por 10 dias (ventilado mecanicamente). Os participantes receberão terapia continuada de tratamento padrão, juntamente com</p>	III	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04292899

<p>Estudo para avaliar a segurança e a atividade antiviral do remdesivir em participantes com doença moderada por coronavírus (COVID-19) em comparação com o tratamento padrão</p>	600	Intervencional Randomizado	<p>RDV 200 mg no dia 1, seguido de RDV 100 mg nos dias 2-10.</p> <p>A: RDV por 5 dias. Os participantes receberão terapia continuada de tratamento padrão juntamente com RDV 200 mg no dia 1, seguido por RDV 100 mg nos dias 2, 3, 4 e 5.</p> <p>B: RDV por 10 dias. Os participantes receberão terapia continuada de tratamento padrão, juntamente com RDV 200 mg no dia 1, seguido por RDV 100 mg nos dias 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 e 10.</p> <p>C: Tratamento de extensão, RDS por 5 ou 10 dias. Os participantes receberão terapia continuada de tratamento padrão, juntamente com RDV 200 mg no dia 1, seguido por RDV 100 mg nos dias 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 e 10.</p>	III	<p>https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04292730</p>
<p>Ensaio controlado multicêntrico,</p>	394	Intervencional Randomizado	<p>A: Comparador placebo: 200 mg de RDS placebo administrado no dia 1,</p>	III	<p>https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04280705</p>

adaptativo e randomizado, cego da segurança e eficácia da terapêutica investigativa para o tratamento de COVID-19 em adultos hospitalizados			seguido por uma dose de manutenção de 100 mg uma vez ao dia de RDS placebo enquanto hospitalizado por um período total de 10 dias. n = 286. B: Experimental: RDS 200 mg de RDS administrado no dia 1, seguido por uma dose de manutenção diária de 100 mg de RDS enquanto estiver hospitalizado por um período total de 10 dias. n = 286.		
Estudo multicêntrico, adaptativo e randomizado da segurança e eficácia dos tratamentos do COVID-19 em adultos hospitalizados.	620	Intervencional Randomizado	RDS será administrado com uma dose de 200 mg no dia 1, seguido por uma dose de manutenção de 100 mg uma vez ao dia durante a hospitalização até um curso total de 10 dias.	III	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04315948
Estudo multicêntrico, retrospectivo dos efeitos do remdesivir no tratamento de	200	Observacional	-	-	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04365725

infecções graves por
COVID-19.

Ensaio clínico
controlado,
multicêntrico,
adaptado,
randomizado, aberto,
sobre a segurança e
eficácia de
terapêuticas
investigativas para o
tratamento de
COVID-19 em
pacientes
hospitalizados
(Tratamentos
canadenses para
COVID-19), em
conjunto com o
Estudo público de
solidaridade de
Emergência em

440

Intervencional
Randomizado

RDS 200 mg no dia 1, seguido de
infusão diária de 100 mg por 9 dias,
mais cuidados de suporte otimizados.

II

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04330690>

Saúde (Organização Mundial da Saúde)					
Ensaio multicêntrico (norueguês) de solidariedade sobre a eficácia de diferentes fármacos antivirais em pacientes infectados com SARS-CoV-2	700	Intervencional Randomizado	O RDS será administrado por via intravenosa 100 mg por dia, durante o período de internação e até 10 dias no curso total. Uma dose de 200 mg na inclusão será administrada. Comparador: hidroxicloroquina.	III	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04321616
Estudo experimental do remdesivir em adultos com COVID-19 leve e moderado	308	Intervencional Randomizado	200 mg de RDV no dia 1, seguida de 100 mg intravenoso de dose de manutenção uma vez ao dia por 9 dias. Comparador: Placebo.	III	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04252664
Um estudo sobre o remdesivir em adultos com COVID-19 grave	452	Intervencional Randomizado	200 mg de RDV no dia 1, seguida de 100 mg intravenoso de dose de manutenção uma vez ao dia por 9 dias. Comparador: Placebo.	III	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04257656

Tabela 1. Estudos experimentais de ensaio clínico em andamento.

*RDS= Remdesivir

De acordo com os dados da Tabela 1, 9 estudos experimentais de ensaio clínico do remdesivir, para a avaliação da eficácia e segurança contra o SARS-CoV-2, encontram-se em andamento. Estão envolvidos cerca de 9.714 participantes. Quase 90% desse total estão em fase de estudo III. A grande maioria dos estudos é multicêntrico, e do tipo intervencional randomizado. Somente um estudo é do tipo observacional. Em grande parte dos estudos a dose inicial intravenosa de remdesivir para o tratamento no primeiro dia é de 200 mg, seguida de uma dose de manutenção de 100 mg nos dias posteriores.

4 Conclusão

Diante dos resultados, é possível afirmar que o remdesivir não apresentou citotoxicidade, toxicidade hepatorenal ou reações adversas graves. O fármaco demonstrou ser seguro durante a sua administração em pacientes, mas deve ser feita com acompanhamento médico durante todo o tratamento. Assim, o remdesivir provou sua eficácia contra SARS-CoV, MERS-CoV e SARS-CoV-2. No entanto, foram realizados poucos estudos clínicos e com um número pequeno de pacientes contra a SARS-CoV-2. Existem vários estudos clínicos de fase III em andamento, com mais de 9.000 participantes envolvidos; os resultados serão em breve disponibilizados para o meio científico. Comprovou-se que o remdesivir é um fármaco com grande potencial terapêutico para ser utilizado no combate contra a propagação da COVID-19, assim que os testes forem concluídos com êxito.

Agradecimentos

Agradecemos à CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior) pelo financiamento da bolsa de pesquisa.

Referências

- CAO, Y.; DENG, Q.; DAI, S. Remdesivir for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 causing COVID-19 : An evaluation of the evidence. **Travel Medicine and Infectious Disease**, v. 35, p. 1-6, May./Jun. 2020.
- CHIH CHENG, L. *et al.* Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 55, n. 3, p. 1–9, Jan. 2020.
- CHOY, K. T. *et al.* Remdesivir, lopinavir, emetine, and homoharringtonine inhibit SARS-CoV-2 replication in vitro. **Antiviral Research**, v. 178, Jun. 2020.

CUI, J; FANG, L. F.; ZHENG, L.S. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. **Nature Reviews Microbiology**, v. 17, p. 181-192, 2019.

DE WIT, E. *et al.* Prophylactic and therapeutic remdesivir (GS-5734) treatment in the rhesus macaque model of MERS-CoV infection. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 117, n. 12, p. 6771–6776, 2020.

ELFIKY, A. A. Ribavirin, Remdesivir, Sofosbuvir, Galidesivir, and Tenofovir against SARS-CoV-2 RNA dependent RNA polymerase (RdRp): A molecular docking study. **Life Sciences**, v. 253, p. 117592, Jul. 2020.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY. **EMA provides recommendations on compassionate use of remdesivir for COVID-19**. 2020. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/summary-compassionate-use-remdesivir-gilead_en.pdf. Acesso em: 19 maio 2020.

GREIN, J. *et al.* Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. **New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 24, p. 2327-2336, 2020.

HOLSHUE, M. L. *et al.* First case of 2019 novel coronavirus in the United States. **New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 10, p. 929–936, 2020.

KO, W. *et al.* Arguments in favour of remdesivir for treating SARS-CoV-2 infections. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 55, n. 4, p. 1-3, 2020.

LAI, C.C.; SHIH, T; KO, W.C; TANG, H.J; HSUEH, P.R. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): the epidemic and the challenges. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 55, n. 3, p. 105924, 2020.

LIU, Y.-C.; KUO, R.-L.; SHIH, S.-R. COVID-19: the First Documented Coronavirus Pandemic in History. **Biomedical journal**, v. 43, n. 4, p. 328-333, Ago. 2020.

NICOLA, M. *et al.* Evidence Based Management Guideline for the COVID-19 Pandemic - Review article. **International Journal of Surgery**, v. 77, p. 206–216, Mar. 2020.

SEAH, I.; SU, X.; LINGAM, G. Revisiting the dangers of the coronavirus in the ophthalmology practice. **Eye**, v. 34, n. 7, p. 1155-1157, Jul. 2020.

SINGH, A. K. *et al.* Remdesivir in COVID-19: A critical review of pharmacology, pre-clinical and clinical studies. **Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews**, v. 14, n. 4, p. 641–648, 2020.

Tu, Y. F. *et al.* A Review of SARS-CoV-2 and the Ongoing Clinical Trials. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 7, p. 1-19, 2020.

U.S. National Library of Medicine ClinicalTrials.gov. National Library of Medicine ClinicalTrials.gov. **Adaptive COVID-19 Treatment Trial (ACTT)**. 2020. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04280705>. Acesso em: 18 maio 2020.

U.S. National Library of Medicine ClinicalTrials.gov. National Library of Medicine

ClinicalTrials.gov. **A Trial of Remdesivir in Adults With Mild and Moderate COVID-19**. 2020. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04252664>. Acesso em: 18 maio 2020.

U.S. National Library of Medicine ClinicalTrials.gov. National Library of Medicine ClinicalTrials.gov. **A Trial of Remdesivir in Adults With Severe COVID-19**. 2020. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04257656>. Acesso em: 18 de maio 2020.

U.S. National Library of Medicine ClinicalTrials.gov. National Library of Medicine ClinicalTrials.gov. **Treatments for COVID-19: Canadian Arm of the SOLIDARITY Trial (CATCO)**. 2020. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04330690>. Acesso em: 18 maio 2020.

U.S. National Library of Medicine ClinicalTrials.gov. National Library of Medicine ClinicalTrials.gov. **Multicenter, Retrospective Study of the Effects of Remdesivir in the Treatment of Severe Covid-19 Infections (REMDECO-19)**. 2020. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04365725>. Acesso em: 18 maio 2020.

U.S. National Library of Medicine ClinicalTrials.gov. National Library of Medicine ClinicalTrials.gov. **Study to Evaluate the Safety and Antiviral Activity of Remdesivir (GS-5734™) in Participants With Severe Coronavirus Disease (COVID-19)**. 2020. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04292899>. Acesso em: 18 maio 2020.

U.S. National Library of Medicine ClinicalTrials.gov. National Library of Medicine ClinicalTrials.gov. **Study to Evaluate the Safety and Antiviral Activity of Remdesivir (GS-5734™) in Participants With Moderate Coronavirus Disease (COVID-19) Compared to Standard of Care Treatment**. 2020. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04292730>. Acesso em: 18 maio 2020.

U.S. National Library of Medicine ClinicalTrials.gov. National Library of Medicine ClinicalTrials.gov. **The Efficacy of Different Anti-viral Drugs in COVID 19 Infected Patients**. 2020. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04321616>. Acesso em: 18 maio 2020.

U.S. National Library of Medicine ClinicalTrials.gov. National Library of Medicine ClinicalTrials.gov. **Trial of Treatments for COVID-19 in Hospitalized Adults (DisCoVeRY)**. 2020. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04315948>. Acesso em: 18 maio 2020.

WANG, M. *et al.* Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. **Cell Research**, v. 30, p. 269–271, 2020.

WHO - World Health Organization. **Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard**. 2020. Disponível em: https://covid19.who.int/?gclid=EAIAIQobChMIufudlM3H6QIVFIXVCh23_wwrEAAYASA AEgKErFD_BwE. Acesso em: 16 maio 2020.

XIE, M.; CHEN, Q. Insight into 2019 novel coronavirus — An updated interim review and lessons from SARS-CoV and MERS-CoV. **International Journal of Infectious Diseases**, v.

94, p. 119–124, May 2020.

YANG, Y. *et al.* Traditional Chinese Medicine in the Treatment of Patients Infected with 2019-New Coronavirus (SARS-CoV-2): A Review and Perspective. **International Journal of Biological Sciences**, v. 16, p. 1708-1717, 2020.