

Imunopatogênese e Atualizações em COVID-19

Immunopathogenesis and Updates in COVID-19

Luísa Azevedo Abou Mourad ¹; Luiza Balthazar Conti ²; Victoria Pinho Tavares Rittershausen ³; Profa. Dra. Dionne da Encarnação Lorena ⁴ e Profa. Dra. Neide Lemos de Azevedo ⁵

Resumo: Pretende-se neste artigo abordar os aspectos imunológicos, clínicos e histopatológicos da COVID-19, visando demonstrar a importância destas para um bom diagnóstico de tal patologia. Trata-se de uma revisão bibliográfica baseada na literatura especializada através de consulta a artigos científicos e livros selecionados, com a intenção de fornecer uma melhor compreensão sobre os aspectos imunes e as estratégias terapêuticas que podem ser empregadas contra essa importante doença. **Palavras-chave:** COVID-19; sistema imune; imunopatogênese; complicações e estratégias terapêuticas.

Abstract: In this article it is intended to approach the immune, clinic and histopathological aspects of COVID-19, aiming to demonstrate the importance of these for a good diagnosis of this disease. It is about a bibliographic review based on the specialized literature by consulting scientific articles and selected books, with the intention to provide a better comprehension about the immune aspects and the therapeutic strategies that can be used against this important disease. **Keywords:** COVID-19; immune system; immunopathogenesis; complications and therapeutic strategies.

1 Graduanda do 3º ano do Curso de Medicina da Escola de Medicina Souza Marques e monitora de Histologia na disciplina de Morfologia Funcional I.

2 Graduanda do 2º ano do Curso de Medicina da Escola de Medicina Souza Marques e monitora de Histologia na disciplina de Morfologia Funcional I.

3 Graduanda do 6º ano do Curso de Medicina da Escola de Medicina Souza Marques e monitora de Histologia na disciplina de Morfologia Funcional I.

4 Profa. da Disciplina de Morfologia Funcional I. Doutora pela UERJ.

5 Profa. da Disciplina de Morfologia Funcional I. Doutora pela UFRJ.

Introdução

Reação imune patógeno-hospedeiro

O sistema imunológico é um fator importante para o controle e combate das infecções virais, como o coronavírus-2 da síndrome respiratória aguda grave (SARS-COV-2). São vírus envelopados com fita simples de RNA e polaridade positiva do gênero beta-coronavírus, em que suas complicações decorrem da falta de oxigênio e desregulação dos mecanismos de controle da inflamação. Seus fatores de virulência são as glicoproteínas em formato de taco presente na superfície do envelope; a proteína Spike, a qual sofreu mutações aumentando o nível de transmissão desse vírus, e a proteína de membrana M que funde o envelope com a membrana celular, sendo importante para a replicação viral [1].

A transmissão é feita de modo horizontal por aerossóis, de modo que o SARS-COV-2 se liga ao receptor ECA2 (enzima conservadora angiotensina 2) presente nas células epiteliais do trato respiratório superior através da proteína Spike. A partir dessa ligação, as enzimas Serina Protease Transmembrana 2 (TMPRSS2) e a Furina clivam o sítio polibásico de clivagem, permitindo a endocitose do vírus na célula [1]. Uma vez o vírus presente dentro da célula, os Receptores de Reconhecimento de Padrões (RRPs), como os receptores Toll-like, irão reconhecer o PAMP, liberado pela célula le-

sada, ativando o sistema imune inata, primeira linha de defesa do organismo [1].

O combate da infecção do COVID-19, inicia com a ação fagocítica dos macrófagos e células dendríticas, indução para a apoptose das células infectadas pelo linfócito natural killer, uma vez que essas células não apresentam o MHC de classe I, e a liberação de citocinas. Há a secreção dos interferons I e III pela célula infectada, que apresentam característica antiviral uma vez que inibem a replicação viral nas células vizinhas, ocasionando um controle na viremia do paciente [2], além da ativação do sistema complemento, complexo proteínas plasmáticas solúveis no sangue responsáveis por sinalizar um patógeno invasor para o sistema imunológico [3]. Ademais, há a liberação de Interleucina 1 (IL-1) pelo próprio macrófago para estimular a medula óssea a produzir mais monócitos; citocinas pró-inflamatórias atuando para atrair, por quimiotaxia, mais células de defesa e ativar o sistema imune adaptativo [3].

Os neutrófilos também são células importantes para a defesa inata do organismo, uma vez que são produzidos em grandes quantidades pela medula óssea e são os primeiros a chegarem no local acometido. Possuem mecanismos importantes para a contenção e eliminação de patógenos, como a fagocitose e a

produção de Armadilha de Neutrófilos Extracelulares (NETs), compostas por DNA, histonas, proteínas e alguns grânulos como elastase neutrofílica, mieloperoxidase neutrofílica e peptídeos antimicrobianos [4]. As NETs ocorrem por um processo de morte celular denominado netose, de modo que os neutrófilos se aderem ao endotélio, perdem seu formato arredondado e a cromatina se apresenta descondensada, além de ser caracterizado por lançar seus componentes para o meio extracelular, através da ruptura do neutrófilo, com o objetivo de capturar e neutralizar os vírus [5].

A imunidade adaptativa se inicia através da apresentação do antígeno, esta por sua vez possui duas vias de apresentação: MHC classe 1 e MHC classe 2. Em infecções virais como a COVID-19, é utilizada a MHC classe 1 a qual é processada, junto aos peptídeos do vírus, no citosol do vírus das células infectadas e se ligam ao TCR (receptor da célula T) dos linfócitos TCD8, para que este se ative completamente é necessário um segundo sinal que acontece pela ligação entre CD28 e B7 e CD40/CD40L [6]. Uma vez essas células ativadas, haverá a liberação das enzimas perforinas e granzimas induzindo a célula infectada à apoptose, ocasionado a resposta celular [6].

O controle da doença é feito principalmente pelos linfócitos cito-

tóxico e natural killer, no entanto, há também a ativação do linfócito B. Esse tipo de linfócito também é possível reconhecer o agente infeccioso ou ser apresentado pela célula TCD4, após o reconhecimento ele se torna em plasmócito, sua forma atividade que será capaz de produzir anticorpos, que têm a função de marcar as células infectadas pelo vírus para facilitar o combate feito pelas células citotóxicas e natural killer e impedir que haja ligação da proteína Spike com o receptor ECA2 [2]. No início da infecção, é possível ver a produção do anticorpo IgM, porém um tempo após a melhora da doença ele deixa de ser produzido e o plasmócito começa a liberar o IgG que desempenha uma função protetora. Outrossim, como o SARS-COV-2 tem o alvo na mucosa do trato respiratório, também a produção de IgA, sendo a COVID-19 uma doença mediada por esse anticorpo [1].

Em pacientes que adquiriram a COVID-19, foi constatado um quadro de linfopenia. Apesar de não se saber ao certo a causa para a queda do número de linfócitos, a expressão do receptor inibitório NKG2A é maior nas células natural killers e TCD8 das pessoas infectadas pelo coronavírus, levando a uma diminuição da sua ação e a exaustão dos linfócitos citotóxicos [1]. Portanto, o vírus SARS-COV-2 apresenta a capacidade de desregu-

lar a ação da imunidade viral como resposta no organismo humano à sua infecção [1].

O agravamento dos casos de COVID-19 ocorre por conta da hiperativação do sistema imune do hospedeiro, o que leva a um acometimento do parênquima pulmonar por causa da inflamação e da tempestade de citocinas. Além disso, as NETs também contribuem para o agravamento do caso, sob o viés que as estruturas intracelulares liberadas pelo “estouro” dos neutrófilos geram danos no tecido pulmonar e atraem mais células do sistema imune, por quimiotaxia, quando não eliminados corretamente [5]. O dano tecidual causado pela resposta imune leva o paciente a uma menor saturação do oxigênio, podendo ser fatal em alguns casos.

Efeitos sistêmicos: tempestade de citocina

Introdução às citocinas

As citocinas são polipeptídeos ou glicoproteínas extracelulares e hidrossolúveis e são produzidas por diversos tipos de células no local da lesão e por células do sistema imunológico através da ativação de proteínases ativadas por mitógenos [7]. Diferentemente dos hormônios clássicos, que são armazenados como moléculas preformadas, as citocinas atuam por mecanismos parácrino, ou seja, em células vizinhas, e autócrino, nas próprias células

produtoras [8].

Em relação a função das citocinas, sabe-se que elas atuam de forma parecida e que semelhantes podem ser desencadeadas por diferentes citocinas. Sendo assim, as citocinas influenciam a atividade, a diferenciação, a proliferação e a sobrevivência da célula imunológica, como também regulam a produção e a atividade de outras citocinas, que podem aumentar (pró-inflamatórias) ou atenuar (anti-inflamatórias) a resposta inflamatória [7].

Algumas citocinas podem ter ações pró-inflamatórias (Th1) como as interleucinas (IL) 1, 2, 6, 7 e FNT (fator de necrose tumoral) ou anti-inflamatórias (Th2), como por exemplo a IL-4, IL-10, IL-13 e $IFN\beta$ [9]. As citocinas são necessárias para conduzir a resposta inflamatória aos locais de infecção e lesão, favorecendo a cicatrização apropriada da ferida. Entretanto, a produção aumentada de citocinas pró-inflamatórias pode se manifestar sistemicamente com instabilidade hemodinâmica ou distúrbios metabólicos. Essa resposta aumentada e persistente de citocinas Th1 (pró-inflamatórias) pode contribuir para lesões em órgão-alvo, levando à insuficiência de múltiplos órgãos e à morte. Por outro lado, as citocinas Th2 podem minimizar alguns desses efeitos indesejáveis [7].

Tempestade de citocinas

O termo tempestade de citocinas, apesar de não estar associado apenas a COVID-19, podendo também estar presente em outras doenças infecciosas e não infecciosas, se popularizou graças à pandemia do novo coronavírus em 2019. Ele foi utilizado para definir a resposta explosiva, hiperativada e descontrolada do sistema imune decorrente da infecção do SARS-CoV-2, provocando as manifestações severas do paciente [10]. A associação entre a gravidade da doença e os níveis de citocina decorre dessa “Tempestade de Citocinas”, que também pode ser definida como uma resposta imune anormal e representada por concentrações elevadas de IL1 β , IL2, IL6, IL7, IL8, IL10, IL17, IFN- γ , MCP 1, G-CSF e TNF-alfa [1].

Sabe-se que, apesar de várias citocinas terem resultados positivos na promoção benigna da doença causada pela COVID-19, já que atuam modulando processos inflamatórios e facilitam o reparo dos tecidos, algumas outras são identificadas como biomarcadores que predizem quadros severos dessa doença [11] [1]. As expressões de IL-6, IL-10 e IP-10 são representantes da tríade da gravidade da inflamação, sendo a IL-6 apontada como o principal biomarcador inflamatório [1].

Dentre várias funções, esses mediadores inflamatórios apresentam a capacidade de induzir a ex-

pressão de moléculas quimioatraentes relacionadas à atração de neutrófilos e monócitos para o tecido pulmonar, resultando em uma infiltração excessiva e consequente lesão. A elevada concentração de citocinas, principalmente IFN- γ , atua na indução de apoptose de células endoteliais e epiteliais do pulmão, danificando as barreiras microvasculares e alveolares, levando a extravasamento vascular e edema alveolar, e consequentemente a um quadro de hipóxia [11]. Além disso, foi constatado que a produção aumentada de NET e IL1- β pode acelerar a descompensação respiratória, formação de microtrombos e respostas imunes exacerbadas. A ativação da IL-6, uma das citocinas mais importantes nesse processo, cria uma alça de retroalimentação positiva, o que aumenta sua expressão, estando fortemente associada a um estado pró inflamatório. Todos esses fatores levarão a uma inflamação progressiva e incontrolável [11].

Por fim, deve-se ressaltar a importância do eixo “Interleucina (IL)-6-STAT3”, um outro ponto fundamental para a amplificação dessa resposta inflamatória excessiva. O SARS-CoV-2, ao infectar células epiteliais e endoteliais, é capaz de induzi-las a realizar endocitose da ACE2, reduzindo a expressão dessa enzima nessas células, o que leva a um aumento dos níveis séricos de Angiotensina II, molécula

que, ao se associar ao receptor AT1R, apresenta efeitos prejudiciais aos tecidos. Esses processos contribuem, por sua vez, para a liberação de uma série de produtos pró-inflamatórios oriundos de genes alvos do NF-kB, o que intensifica a inflamação pulmonar, o aumento da permeabilidade vascular e, conseqüentemente, a insuficiência respiratória aguda, assim como também contribui para a exacerbação da tempestade de citocinas [1].

Efeitos sistêmicos da tempestade de citocinas

Além do que já foi discutido sobre os efeitos pulmonares da tempestade de citocinas, faz-se necessário incluir os demais efeitos sistêmicos causados por esse estado pró-inflamatório. As manifestações clínicas são variadas, desde pacientes assintomáticos até casos graves com falência múltipla de órgãos. Os sintomas mais comuns são febre, tosse, dor de cabeça, fadiga, dor de garganta, dispneia e mialgia. No entanto, uma parcela de pacientes progride com pneumonia, insuficiência respiratória e outros sinais de gravidade que tornam necessários os cuidados intensivos [11].

A expressão de mRNA da ACE2 em diversos tecidos, em especial no trato gastrointestinal, testículos, rins, coração, pulmão e no endotélio de artérias e veias, inclusive intracranianas, garante um aumen-

to da replicação viral em diversos órgãos, de maneira que a infecção e a resposta inflamatória não ficam restritas apenas aos pulmões [1].

A liberação, pelas células efetoras imunológicas inflamatórias (IFN α , IFN γ , IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-18, IL-33, TNF α , TGF β e quimiocinas (CXCL10, CXCL8, CXCL9, CCL2, CCL3, CCL5), precipita e sustenta uma resposta de processo inflamatório agressivo e aberrante, causando a síndrome da angústia respiratória grave (SARG), também chamado de síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), que pode progredir para falência múltipla dos órgãos, levando a um desfecho fatal [10]. A principal característica histológica da SARG é a alteração da permeabilidade da membrana alvéolo-capilar, que, em fases iniciais, resulta em um edema intra-alveolar, e, em fases mais avançadas é perceptível a proliferação de fibroblastos e formação de fibrose pulmonar, condição que altera a biomecânica e funcionalidade do pulmão desencadeada em resposta aos danos teciduais causados pela atividade inflamatória exacerbada, incluindo a tempestade de citocinas, nos casos mais graves da doença [1].

Ademais, o TNF e a IL-1 induzem o fator de tecido pró-coagulante (TF), ocasionando trombose imunomediada. Já a IL-6 promove uma síndrome de ativação macro-

fágica, desencadeando hipercetone-
mia pró-inflamatória e danos ao
epitélio pulmonar [12].

Dessa forma, conclui-se que, o
desequilíbrio imune, especialmente
de neutrófilos, associados a tempe-
stade de citocinas podem estar rela-
cionados com a gravidade da CO-
VID-19 [11], logo, a quantificação
precoce desses e de outros traços as-
sociados ao estado grave da doença
é de suma importância, já que estão
intimamente relacionados aos dife-
rentes prognósticos observados na
COVID-19 [1].

Terapêutica atual

O tratamento específico para
a COVID 19 ainda está em evolu-
ção. Os dados atuais sugerem um
benefício na mortalidade com o uso
de Dexametasona bem como o To-
colizumab e um possível benefício
clínico com o uso de Remdesevir
Com base na imunopatologia da
COVID, as abordagens que apre-
sentam como alvo a lesão direta no
vírus (por exemplo os antivirais)
têm maior probabilidade de funcio-
nar no início da infecção, enquanto
abordagens que modulam a respos-
ta inflamatória e imune (por exem-
plo, os glicocorticóides) apresentam
maiores impactos na fase tardia da
infecção modulando a resposta in-
flamatória [13].

O uso de glicocorticóides
(mais especificamente a dexameta-
sona) é recomendado em pacientes

gravemente doentes e que estejam
em uso de oxigênio suplementar ou
em suporte ventilatório. O seu uso
não é recomendado para prevenção
ou tratamento de casos de COVID
leve a moderado (pacientes sem uso
de oxigênio) [13].

O uso do Baracitinibe é uma
opção para pacientes que necessi-
tam de alto fluxo de oxigênio ou
ventilação não invasiva. Além disso,
este parece ser uma alternativa ra-
zoável ao Tocilizumabe (se este não
estiver disponível) em paciente com
uso de ventilação mecânica ou Oxi-
genação por membrana extracorpó-
rea. [13].

O Tocilizumabe representa
um inibidor de interleucina 6 e age
bloqueando a via inflamatória e
pode prevenir a progressão da do-
ença [14]. Sua recomendação de uso
recai como opção para pacientes
que necessitam de oxigênio de alto
fluxo ou suporte ventilatório inten-
sivo. Seu uso também pode ser ava-
liado caso a caso em pacientes com
suplementação de oxigênio em bai-
xo fluxo com piora clínica progres-
siva para altos fluxos, apesar do uso
de dexametasona, e sem sinais de
causas secundárias de descompensa-
ção clínica. O uso do Tocolizumabe
geralmente é reservado para paci-
entes que estão dentro das primei-
ras 96 horas de hospitalização ou
dentro de 24 a 48 horas do início
dos cuidados em CTI. Seu uso, no
entanto, é limitado a pacientes que

estão em uso de Dexametasona (ou outro glicocorticóide) e geralmente limitada a apenas uma única dose [13].

O Remdesivir é um análogo de nucleotídeo, que apresentou atividade *in vitro* contra síndrome respiratória aguda grave por COVID 19 [15]. Se disponível, é recomendado para pacientes hospitalizados com doença grave, sem uso de ventilação mecânica, apesar dos estudos ainda não demonstram de forma consistente um grande benefício clínico [16].

Existem estudos recentes a respeito do uso de anticorpos monoclonais anti SARS-CoV 2. No entanto, os resultados disponíveis até o momento não demonstraram benefício na maioria dos pacientes hospitalizados [17].

O uso de plasma convalescente também é uma alternativa sem evidências claras para uso em pacientes com doença grave, em virtude da falta de benefício evidente. Dados observacionais sugerem algum papel em pacientes imunocomprometidos, embora careçam de dados robustos em ensaios randomizados [18].

Em resumo, para pacientes com baixo fluxo de oxigênio suplementar, é sugerido o uso de baixas doses de Dexametasona e Remdesivir. Se houver aumento de marcadores inflamatórios e necessidade crescentes de oxigênio, apesar da

dexametasona, e estes estiverem dentro das 96 horas primeiras horas de hospitalização, é sugerido adicionar ao esquema terapêutico o Baricitinibe ou Tocilizumabe, avaliando-se caso a caso [13].

Para pacientes com alto fluxo de oxigênio suplementar ou ventilação não invasiva, é recomendado uso de dexametasona em baixa dose. Se estiverem dentro de 24 a 48 horas após a admissão em unidade intensiva, existe benefício no uso de baricitinibe ou tocilizumabe, além da dexametasona [13].

Para pacientes em uso de ventilação mecânica ou oxigenação por membrana extracorpórea, é recomendado também o uso de dexametasona em baixa dose. Para aqueles dentro de 24 a 48 horas de admissão em unidade intensiva, também é sugerido adição de tocilizumabe ao tratamento. Nessa população, é desencorajado o uso de Remdesivir [13].

Por fim, o uso de agentes “off-label” é desencorajado no tratamento da COVID 19. Em particular, é sugerido não usar Ivermectina para terapia contra COVID 19 em pacientes hospitalizados. É sugerido também evitar o uso plasma convalescente de forma rotineira em pacientes hospitalizados [13].

Referências Bibliográficas

- 1- SILVA, C.A., FREITAS, A.F.S., MARTINS, B.B., SÁ, E. de J., SILVA, G.H.D., BARROS, L.A.O., FALCÃO, S.O., KOIKE, B.D.V. **Imunopa-**

- toçênese no desenvolvimento da COVID-19.** Revista Saúde & Ciência Online, v. 9, n. 1, 2021. Disponível em: <<https://rsc.revistas.ufcg.edu.br/index.php/rsc/article/view/449>>. Acessado em agosto de 2022.
- 2- NASCIMENTO, C., MARCHIORI, M., CAMPO, V., ZINI, M. **SARS-CoV2 E COVID-19: aspectos fisiopatológicos e imunológicos, estratégias de diagnóstico e desenvolvimento de vacinas.** Revista Interdisciplinar de Saúde e Educação, 2020. Disponível em: <<https://periodicos.baraoedemaua.br/index.php/cse/article/view/131>>. Acessado em setembro de 2022.
- 3- REDAÇÃO GALILEU. **Mecanismo imunológico pode agravar casos de COVID-19, constata estudo.** Revista Galileu, 2020. Disponível em: <<https://revistagalileu.globo.com/Ciencia/Saude/noticia/2020/08/mecanismo-imunologico-pode-agravar-casos-de-covid-19-constata-estudo.html>>. Acessado em setembro de 2022.
- 4- SZTURMOWICZ M., DEMKOW, U. **Armadihas extracelulares de neutrófilos (NETs) na doença pulmonar grave por SARS-CoV-2.** International Journal of Molecular Sciences, 2021. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8396177/>>. Acessado em setembro de 2022.
- 5- DA-SILVA, J., FINOTTI, L. **Armadihas extracelulares dos neutrófilos: descrição e envolvimento em processos autoimunes.** Revista oficial da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia, 2019. Disponível em: <http://aaai-asbai.org.br/detalhe_artigo.asp?id=963>. Acessado em setembro de 2022.
- 6- MESQUITA JÚNIOR, D., ARAÚJO, J., CATELAN, T., SOUZA, A., CRUVINEL, W., ANDRADE, L., SILVA, N. **Sistema imunitário - parte II: fundamentos da resposta imunológica mediada por linfócitos T e B.** Revista Brasileira de Reumatologia, 2010. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbr/a/kPW8JNySRfRy7RkdZVjW3tw/abstract/?lang=pt>>. Acessado em setembro de 2022.
- 7- OLIVEIRA, C.M.B., SAKATA, R.K., ISSY, A.M., GEROLA, L.R., SALOMÃO, R. **Citocinas e dor.** Revista Brasileira de Anestesiologia, 2011. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/rba/a/xZBcm3rwxnkt94Gz9yq5Lq/?lang=pt&format=pdf>>. Acessado em agosto de 2022.
- 8- LIN, E., CALVANO, S., LOWRY, S. **Inflammatory cytokines and cell response in surgery.** Surgery, 2000. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10686974/>>. Acessado em setembro de 2022.
- 9- CURFS, H., MEIS F., HOOBKAMP-KORSTANJE, A. **A primer on cytokines: sources, receptors, effects, and inducers.** Clin Microbiol Rev, 1997. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9336671/>>. Acesso em setembro de 2022.
- 10- ANTÔNIO, M.V.N., IMPERADOR, C.H.L., JUNIOR, C.R.E., CHIN, C.M., BOSQUESI, P.L. **Tempestade de citocinas na COVID-19.** ULAKES Journal of Medicine, 2020. Disponível em: <<https://revistas.unilago.edu.br/index.php/ulakes/article/view/255/234>>. Acessado em setembro de 2022.
- 11- SORDI, L.H.S. de., MAGALHÃES, I.O., CASSELHAS, D.A., ANDRADE, M.C. **O papel da imunidade inata na COVID-19.** Revista Ciências em Saúde, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.21876/rcshci.v10i3.997>>. Acessado em agosto de 2022.
- 12- ALBUQUERQUE, A.C.B., ALBUQUERQUE, J.B., GOMES, V.M.O., MARTINS, D.R., WATANABE, A.S.A. **A tempestade de citocinas na COVID-19: uma revisão narrativa.** Edição Especial: Anais de Eventos, 2021. Disponível em: <<https://editoraime.com.br/revistas/index.php/rem/article/view/964>>. Acessado em agosto de 2022.
- 13- NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH. **Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines.** <https://covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
- 14- MEHTA, P., MCAULEY, D.F., BROWN, M., SANCHEZ, E., TATTERSALL, R.S., MANSON,

J.J. **COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression.** Lancet 2020; 395:1033.

15- [WANG, M., CAO, R., ZHANG, L., YANG, X., LIU, J., XU, M., SHI, Z., HU, Z., ZHONG, W., XIAO, G.](#) **Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro.** Cell Res 2020; 30:269.

16- INFECTIOUS DISEASES SOCIETY OF AMERICA GUIDELINES ON THE TREATMENT AND MANAGEMENT OF PATIENTS WITH COVID-19 <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/>

17- [LUNDGREN, J.D., GRUND, B.B.C.E., HOLLAND, T.L., GOTTLIEB, R.L., SANDKOVSKY, U., BROWN, S.M., KNOWLTON, K.U., SELE, W.H., FILES, D.C., JAIN, M. K., BENFIELD, T., BOWDISH, M.E., LESHNOWER, B.G., BAKER, J.V., JENSEN, J.U., GARDNER, E.M., GINDE, A.A., HARRIS, E.S., JOHANSEN, I.S., MARKOWITZ, N., MATTHAY, M.A., OSTEGAARD, L., CHANG, C.C., DAVEY, V.J., GOODMAN, A., HIGGS, E.S., MURRAY, D.D., MURRAY, T.A., PAREDES, R., PARMAR, M.K.B., PHILLIPS, A.N., REILLY, C., SHARMA, S., DEWAR, R.L., TEITELBAUM, M., WENTWORTH, D., CAO, H., KLEKOTKA, P., BABIKER, A.G., GELIJNS, A.C., KAN, V.L., POLIZZOTTO, M.N., TOMPSON, B.T., LANE, H.C., NEATON, J.D.](#) **A Neutralizing Monoclonal Antibody for Hospitalized Patients with COVID-19.** N Engl J Med 2021; 384:905.

18- [THOMPSON M.A., HENDERSON J.P., SHAH P.K., RUBINSTEIN, S.M., JOYNER M.J., CHOUERI, T.K., FLORA, D.B., GRIFFITHS, E.A., GULATI, A.P., HWANG, C., KOSHKIN, V.S., PAPADOPOULOS, E.B., ROBILOTTI, E.V., SU, C.T., WULFF-BURCHFIELD, E.M., XIE, Z., YU, P.P., MISHRA, S., SENEFELD, J.W., SHAH, D.P., WARNER, J.L.](#) **Association of Convalescent Plasma Therapy With Survival in Patients With Hematologic Cancers and COVID-19.** JAMA Oncol 2021.