

Terapia da Covid-19 com anticorpos monoclonais

Covid-19 therapy with monoclonal antibodies

Terapia Covid-19 con anticuerpos monoclonales

Recebido: 11/06/2022 | Revisado: 19/06/2022 | Aceito: 28/06/2022 | Publicado: 06/07/2022

Gerlane Guedes Delfino da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9094-9783>

Residência Multiprofissional em Saúde da Criança, Brasil

E-mail: gerlaneg6@gmail.com

Isabela Motta Felício

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1708-7339>

Residência Multiprofissional em Saúde da Criança, Brasil

E-mail: isabelamfelicio@gmail.com

Lucas Nóbrega de Oliveira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2656-6910>

Residência Multiprofissional em Saúde da Criança, Brasil

E-mail: lucasnobrega18@outlook.com

Aline Kely Felício de Sousa Santos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2720-3129>

Residência Multiprofissional em Saúde da Criança, Brasil

E-mail: alinekely.f@gmail.com

Cibério Landim Macêdo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0824-4056>

Residência Multiprofissional em Saúde da Criança, Brasil

E-mail: ciberiolandim@hotmail.com

Resumo

Em dezembro de 2019, na cidade de Wuhan, surgiu uma nova variante viral causadora de um surto de síndrome respiratória de origem desconhecida. Em paralelo a isto, foram desenvolvidas várias vacinas eficazes como também estão em andamento estudos de candidatos a fármacos capazes de limitar e prevenir a replicação do vírus. Esta revisão objetiva investigar na literatura científica o uso de possíveis estratégias de tratamento de anticorpos monoclonais contra infecção por SARS-CoV-2. Foi realizada uma revisão sistemática na literatura disponível nas bases de dados PubMed, Scielo e ScienceDirect, utilizando como descritores: *Covid-19*, *Monoclonal Antibodies* e *Immunotherapy* publicados nos idiomas português, inglês e espanhol, com intervalo de 2020 a 2022. Dos 638 estudos encontrados, 17 foram selecionados. As terapias de anticorpos monoclonais neutralizantes direcionadas ao SARS-CoV-2 foram consideradas terapias potenciais promissoras para o Covid-19, pertencentes a distintas classes farmacológicas tais como os inibidores da proteína spike, inibidores da IL-6, inibidores da IL-1- β , inibidores do ACE2, neutralizadores do NAMPT, anti-fator estimulador de granulócitos-macrófagos, anti-CD6 IgG1 porém sua produção em larga escala para aplicação clínica é trabalhosa, cara e custosa. Dessa forma, é notável os avanços dos tratamentos imunoterapêuticos mas também se faz necessário a projeção e desenvolvimento de plataformas avançadas de produção de proteínas afim de fornecer anticorpos monoclonais eficientes a um custo acessível em um curto espaço de tempo.

Palavras-chave: Covid-19; Anticorpo monoclonal; Imunoterapia.

Abstract

In December 2019, in the city of Wuhan, a new viral variant emerged causing an outbreak of respiratory syndrome of unknown origin. In parallel with this, several effective vaccines have been developed, as well as studies of drug candidates capable of limiting and preventing the replication of the virus are underway. This review aims to investigate in the scientific literature the use of possible treatment strategies of monoclonal antibodies against SARS-CoV-2 infection. A systematic review of the literature available in the PubMed, Scielo and ScienceDirect databases was carried out, using as descriptors: *covid-19*, *monoclonal antibodies* and *immunotherapy* published in Portuguese, English and Spanish, with a range from 2020 to 2022. Of the 638 studies found, 17 were selected. Neutralizing monoclonal antibody therapies targeting SARS-CoV-2 were considered promising potential therapies for Covid-19, belonging to different pharmacological classes such as spike protein inhibitors, IL-6 inhibitors, IL-1- β inhibitors, ACE2 inhibitors, NAMPT neutralizers, anti-granulocyte-macrophage stimulating factor, anti-CD6 IgG1, but its large-scale production for clinical application is laborious, expensive and costly. In this way, the advances in immunotherapeutic treatments are notable, but it is also necessary to design and develop advanced protein production platforms in order to provide efficient monoclonal antibodies at an affordable cost in a short time.

Keywords: Covid-19; Monoclonal antibody; Immunotherapy.

Resumen

En diciembre de 2019, en la ciudad de Wuhan, surgió una nueva variante viral que provocó un brote de síndrome respiratorio de origen desconocido. Paralelamente, se han desarrollado varias vacunas eficaces y se están realizando estudios de candidatos a fármacos capaces de limitar y prevenir la replicación del virus. Esta revisión tiene como objetivo investigar en la literatura científica el uso de posibles estrategias de tratamiento de anticuerpos monoclonales contra la infección por SARS-CoV-2. Se realizó una revisión sistemática de la literatura disponible en las bases de datos PubMed, Scielo y ScienceDirect, utilizando como descriptores: covid-19, anticuerpos monoclonales e inmunoterapia publicados en portugués, inglés y español, con un rango de 2020 a 2022. De los 638 estudios encontrados, se seleccionaron 17. Las terapias con anticuerpos monoclonales neutralizantes dirigidas contra el SARS-CoV-2 se consideraron terapias potenciales prometedoras para el Covid-19, pertenecientes a diferentes clases farmacológicas, como inhibidores de proteínas de punta, inhibidores de IL-6, inhibidores de IL-1- β , inhibidores de ACE2, neutralizadores de NAMP, anti -factor estimulador de granulocitos-macrófagos, anti-CD6 IgG1, pero su producción a gran escala para aplicación clínica es laboriosa, cara y costosa. De esta forma, los avances en tratamientos inmunoterapéuticos son notables, pero también es necesario diseñar y desarrollar plataformas avanzadas de producción de proteínas para proporcionar anticuerpos monoclonales eficientes a un coste asequible en poco tiempo.

Palabras clave: Covid-19; Anticuerpo monoclonal; Inmunoterapia.

1. Introdução

Em dezembro de 2019, na cidade de Wuhan, situada na província de Hubei, na China, foi relatado pelo governo um surto de síndrome respiratória de origem desconhecida. O mesmo se espalhou rapidamente de Wuhan para todas as províncias da China e pelo menos 24 países (Kang *et al.*, 2020).

Posteriormente, em janeiro de 2020, pesquisadores chineses identificaram um novo coronavírus, um vírus altamente contagioso, SARS-CoV-2, principal patógeno responsável pelo desenvolvimento do COVID-19, causador de pneumonias aguda graves (Cavalcante *et al.*, 2020). Além do SARS-CoV-2 há conhecimento de sete tipos de coronavírus humanos, sendo quatro deles os principais causadores de doenças pulmonares mais graves em humanos, sendo eles: o SARS-CoV, agente etiológico da síndrome respiratória aguda grave, que foi descoberto em 2002 e o MERS-COV, responsável pela síndrome respiratória do Oriente Médio, descoberto em 2012 (Silva & Oliveira, 2020).

Mundialmente foram relatados à OMS, até meados de abril de 2022, a confirmação de aproximadamente 507.501.771 casos de Covid-19 incluindo 6.220.390 mortes. Enquanto que no Brasil foram registrados 30.345.654 casos confirmados e 662.610 óbitos (OMS, 2022).

Os sintomas do Covid-19 variam de sintomas leves a graves, comumente está relacionada a febre e sintomas respiratórios, incluindo febre, tosse, falta de ar e pneumonia, podendo evoluir para complicações respiratórias, hepáticas, gastrointestinais e neurológicas que podem levar o indivíduo a óbito. Sinais e sintomas como inflamação, edema pulmonar e uma resposta imune exacerbada podem resultar em hipóxia, desconforto respiratório e danos pulmonares (Rogers *et al.*, 2020).

A transmissibilidade e a alta patogenicidade do novo vírus se dá de forma fácil de pessoa a pessoa e os sintomas podem aparecer entre o primeiro e o décimo segundo dia após exposição, e isto pode ocorrer por meio do contato direto, indireto ou próximo as pessoas infectadas através de secreções como saliva e ou gotículas respiratórias, que são expelidas quando um indivíduo infectado tosse ou espirra, e de forma geral tende a acometer mais gravemente portadores de comorbidades preexistentes (Luo *et al.*, 2020). Pacientes com doenças renais, cardiovascular, incluindo hipertensão, diabetes, cardiopatias, imunossuprimidos, idosos e portadores de câncer representam os indivíduos mais susceptíveis ao desenvolvimento de formas graves (Wu & Mcgoogan, 2020).

O mecanismo fisiopatológico da COVID-19 possui a capacidade de atravessar as membranas mucosas do ser humano a partir da aspiração de gotículas contaminadas, invade os pulmões através do trato respiratório e liga-se ao receptor da enzima conversora da angiotensina (ACE2) por meio da proteína spike (ECA-2). Posteriormente adentra nas células presente nos pulmões, replicando-se e infectando rapidamente pneumócitos e macrófagos no epitélio da mucosa respiratória e danificando a

mucosa brônquica (Hickamann *et al.*, 2020). Contudo, vale salientar que a resposta imunológica do indivíduo frente a infecção viral pode contribuir consideravelmente para a patogênese da doença.

Diversos empenhos têm sido realizados para desenvolver intervenções efetivas contra a infecção por coronavírus. Relevantes pesquisas têm se concentrado na identificação de moléculas antivirais direcionadas à proteína spike, pois ela medeia a entrada viral e seu potencial para induzir respostas imunes do hospedeiro além de induzir respostas protetoras de anticorpos em indivíduos infectados (Shanmugaraj *et al.*, 2020).

A terapia passiva com anticorpos pode ser considerada uma forma de limitar as epidemias de Covid-19 tendo em vista promove uma proteção imediata. O uso de anticorpos monoclonais pode ser considerado como uma nova era na prevenção de doenças infecciosas pela sua alta especificidade contra determinada doença e superação de muitas desvantagens associadas à soroterapia e preparações de imunoglobulinas intravenosas em termos de pureza, baixo risco de contaminação por patógenos transmitidos pelo sangue e segurança (Shanmugaraj *et al.*, 2020).

As opções de tratamento eficazes contra SARS-CoV-2 podem se basear no uso de medicamentos antivirais de amplo espectro ou no uso de moléculas terapêuticas específicas que podem interromper diretamente qualquer estágio do ciclo de vida viral ou do receptor proteínas localizadas na superfície da célula hospedeira para restringir a ligação do vírus, bloqueando assim a ligação e a entrada do mesmo. Isso pode ser alcançado utilizando anticorpos monoclonais neutralizantes anti-SARS-CoV-2 e anticorpos monoclonais anti-ACE2 que agem contra o domínio de ligação ao receptor (RBD) na proteína spike que é o principal componente antigênico responsável por induzir a resposta imune no hospedeiro ou o anticorpo específico que se liga ao ACE2 podendo efetivamente bloquear a entrada do vírus (Song *et al.*, 2020).

Diante deste contexto, em decorrência da alta prevalência de casos de Covid-19, bem como o elevado impacto causado na saúde pública e em conjunto com a inexistência de tratamento específico, esse estudo tem como objetivo investigar na literatura científica o uso de possíveis estratégias de tratamento da infecção por SARS-CoV-2, com o intuito de fornecer informações relevantes e atuais do potencial terapêutico e eficácia promissora de anticorpos monoclonais.

2. Metodologia

A revisão integrativa trata-se de uma alternativa para revisar, integrar e combinar estudos com diversas metodologias, avaliados de maneira sistemática, incluindo a análise de pesquisas relevantes que auxiliam no suporte para tomada de decisões e a melhoria da prática clínica nas diversas áreas, permitindo a síntese do conhecimento de determinado assunto como também possibilita descobrir lacunas que podem ser corrigidas com a realização de novos estudos (Mendes *et al.*, 2008).

Dessa forma, este estudo possui caráter qualitativo, em que foi elaborado baseando-se no método PRISMA no qual faz uso de uma série de verificação listadas que auxiliam na melhora da escolha dos relatos de revisões sistemáticas (Liberati *et al.*, 2009). A elaboração do estudo, pesquisa, seleção, extração e processamento dos dados foi feito aos pares, e após a finalização, houve discussão entre os revisores com o objetivo de escolher os trabalhos mais adequados para a ampliação da pesquisa, e quando necessário, um terceiro revisor foi solicitado para deliberação e resolução.

Para a pesquisa lançou mão de algumas bases de dados eletrônicas que foram sistematicamente explanadas entre março e abril de 2022, sendo elas a Scientific Electronic Library Online (SciELO), National Library of Medicine (PubMed) e ScienceDirect. Durante as buscas eletrônicas de dados usou-se combinações dos descritores e palavras-chave, *Covid-19*, *Monoclonal Antibodies e Immunotherapy*, no idioma inglês, adicionado o operador booleano AND. Vale salientar que dentre as bases de dados apenas a SciELO não possuía artigos selecionados com os filtros os demais artigos foram avaliados com a finalidade de confirmar se descreviam a terapia farmacológica de anticorpos monoclonais na terapia de Covid-19.

Com relação a inclusão optou-se por artigos na categoria original, disponibilizados na íntegra, publicados nos idiomas português, inglês e espanhol, com intervalo de tempo entre de 2019 e 2022. Os dados coletados dos documentos possuíam

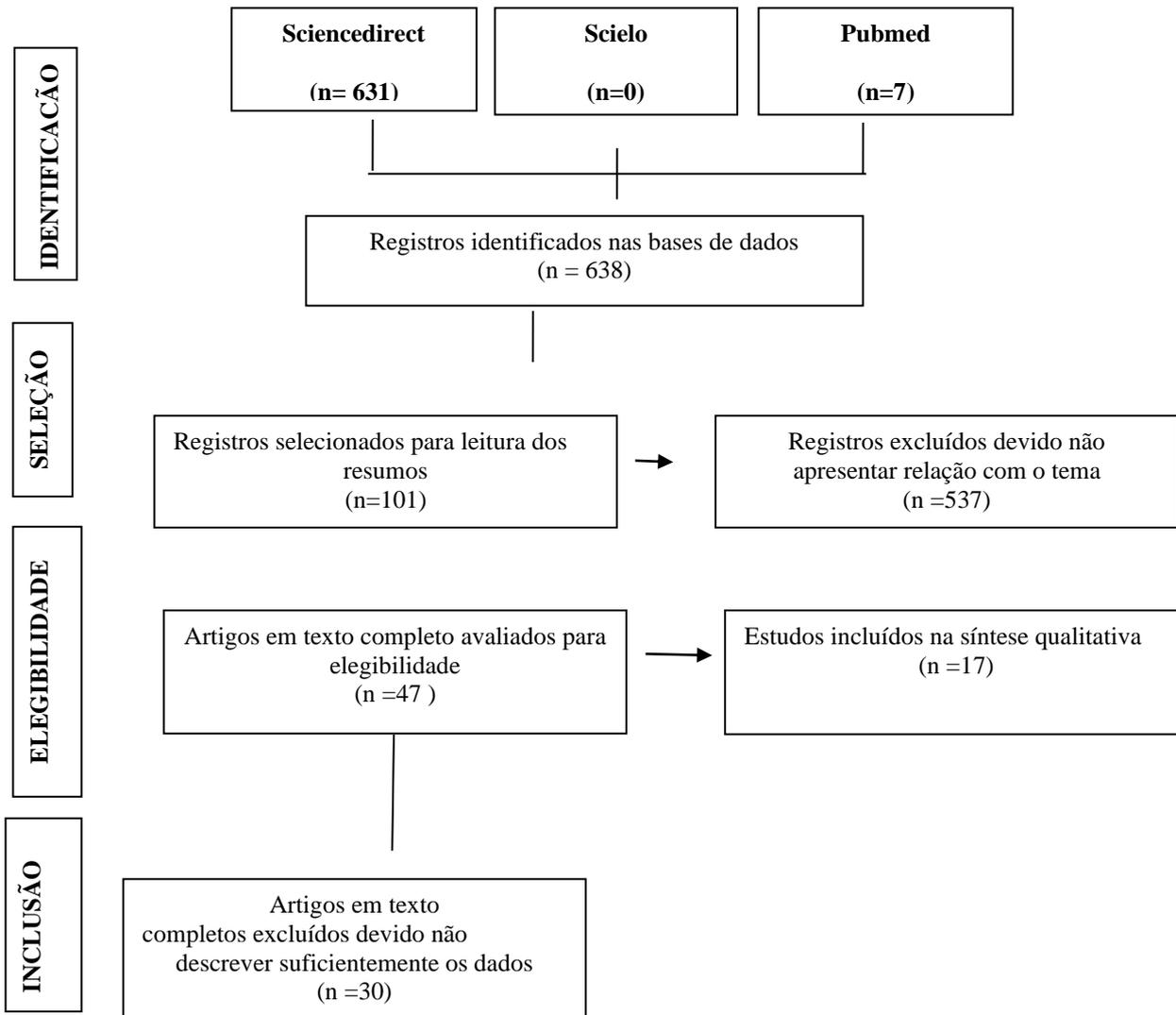
características de efetividade, eficácia, tolerabilidade e perfil de anticorpos em espaços profiláticos e terapêuticos, além de demonstrar suas aplicações clínicas potenciais no manejo da Covid-19.

Os estudos que não descreviam consideravelmente os dados, ou seja, não demonstram as variáveis desejáveis para o estudo, além daquela cuja relação com o tema desta revisão bibliográfica não era importante, foram excluídos. Juntamente, também foram eliminados notícias, editoriais, comentários e cartas de apresentação, bem como as duplicatas.

3. Resultados e Discussão

Foram inseridos nos bancos de dados os descritores *Covid-19*, *Monoclonal Antibodies* e *Immunotherapy*. Além disso, foi aplicado filtros para que fosse selecionados o período desejado e o tipo de estudo. Dessa forma, foi possível encontrar 638 artigos dos quais, após a seleção e exclusão dos estudos duplicados, 101 resumos foram analisados tendo em vista os critérios de inclusão e exclusão mencionados nesta metodologia. Após essa etapa, apenas 47 estudos foram selecionados para a leitura na íntegra. Por fim, após leitura cuidadosa e criteriosa, artigos 17 foram introduzidos nesta revisão, conforme a figura 1.

Figura 1: Fluxograma demonstrando o processo de seleção de artigos nas bases de dados utilizadas.



Fonte: Autoria própria.

Diante disto, pode-se observar no Quadro 1 a composição final dessa revisão, com a titulação dos trabalhos, além dos autores, ano e país, os objetivos e resultados dos estudos selecionados.

Quadro 1: Distribuição dos artigos selecionados.

Título, autor e país	Objetivos do estudo	Resultados
Monoclonal antibody as a potential anti-Covid-19. Jahanshahlu & Rezaei, N (2020) Irã	Avaliar a identificação da maioria dos anticorpos monoclonais para identificar o fragmento S1 do SARS-CoV e o domínio de ligação ao receptor (RBD) na subunidade S1 pois podem bloquear a interação do RBD e seu receptor ACE2	Os resultados mostraram-se muito promissores; os anticorpos B38, H4, 47D11 neutralizantes que bloqueiam o Covid-19, mostraram excelentes resultados na neutralização da nova infecção por coronavírus.
An Update To Monoclonal Antibody As Therapeutic Option Against Covid-19 Deb, et al (2021) Bangladesh	Avaliar o mecanismo de ação e atualizações de ensaios clínicos de diferentes anticorpos monoclonais usados para tratar Covid-19	Foi evidenciado nos estudos que os anticorpos monoclonais são eficazes contra Covid-19, como profilaxia pós-exposição para prevenir doenças ou complicações graves, principalmente em um pequeno grupo de pessoas, no tratamento de pacientes internados em unidades de terapia intensiva ou para aqueles que não responderam a uma vacina
Recent Updates In The Clinical Trials Of Therapeutic Monoclonal Antibodies Targeting Cytokine Storm For The Management Of Covid-19 Patel et al., (2020) India	Demonstrar a inibição de IL-6 através do promissor Tocilizumab que é considerado um potencial candidato para tratar a tempestade de citocinas associada ao Covid-19.	Os estudos clínicos relataram que relatados o tocilizumab é considerado o candidato mais promissor para o gerenciamento da tempestade de citocromos no Covid-19.
Effective Treatment Of Severe Covid-19 Patients With Tocilizumab Xu, X <i>et al.</i> , (2020) China	Objetivo de avaliar a a eficácia do tocilizumabe em pacientes graves com Covid-19 e buscar uma estratégia terapêutica.	Observou-se a redução em 90,5% da opacidade da lesão pulmonar dos pacientes em 5 dias; 75% dos pacientes reduziram a ingestão de oxigênio em 5 dias; nenhum evento adverso foi observado; 100% dos pacientes receberam alta em média 15,1 dias.
Advances in immunotherapy for Covid-19: a comprehensive review Masoomikarimi, <i>et al.</i> (2021) Irã	Destacar os estudos atuais e mais recentes para identificar os novos imunoterapêuticos para a doença Covid-19	Observou-se que a combinação de terapias anti-inflamatórias, incluindo tocilizumab e sarilumab, inibidores de IL-6, inibidores de JAK como Baricitinib pode ser mais adequado para o tratamento de pacientes com infecções por coronavírus da síndrome respiratória aguda grave
Immunotherapeutic Approaches To Curtail Covid-19 Ownji, <i>t al.</i> , (2020) Irã	Mostrar as melhores soluções imunológicas para analisar modos prevenção e recuperação de pacientes graves e de alto risco	Dada a especificidade dos anticorpos, propõe-se o uso de um coquetel de anticorpos monoclonais, que podem atingir o SARS-CoV-2 em vários locais, para evitar a entrada viral nas células hospedeiras de forma mais completa.
The Trinity Of Covid-19: Immunity, Inflammation And Intervention Tay, et al., (2020) Cingapura	Destacar as implicações das abordagens para potenciais intervenções terapêuticas que visam a infecção viral e/ou imunorregulação	Pode-se observar que as terapias que inibem a infecção viral e a regulação das respostas imunes disfuncionais podem sinergizar para bloquear patologias em várias etapas.
Treatment and prevention strategies for the COVID 19 pandemic: A review of immunotherapeutic approaches for neutralizing SARS-CoV-2 Baral, . et al., (2021) Canadá	Avaliar a eficácia, tolerabilidade e de anticorpos anti-SARS-CoV-2 em ambientes profiláticos e terapêutico	Estudos pré-clínico sem vários modelos animais indicam que o uso de anticorpos anti-SARS CoV-2 antes da exposição pode prevenir ou pelo menos reduzir a gravidade da doença em pessoas com alto risco de infecção

Successful Treatment Of Severe Covid-19 Pneumonia With Clazakizumab In A Heart Transplant Recipient: A Case Repor Vaidya, G. et al., (2020) California	Objetivou-se relatar um caso de um paciente transplantado cardíaco que apresentou pneumonia causada pela Covid-19 e recebeu como tratamento o clazakizumab	O estudo demonstrou que o clazakizumab pode ser uma opção segura e eficaz para o manejo da tempestade de citocinas característica da pneumonia grave por Covid-19, incluindo receptores de transplante.
Pulmonary Vascular Improvement In Severe Covid-19 Patients Treated With Tocilizumab Salvanti, L. et al., (2020) Itália	O estudo teve como objetivo avaliar a resposta clínica e de imagem após uma semana de tratamento com tocilizumabe em pacientes com Covid-19 grave que necessitam de terapia intensiva.	O tocilizumabe melhorou o gradiente Aa O ₂ e o escore radiológico vascular pulmonar de ue em um subconjunto de pacientes com Covid-19 grave apresentando hiperinflamação sistêmica, promovendo recuperação vascular pulmonar precoce.
Namilumab Or Infliximab Compared With Standard Of Care In Hospitalised Patients With Covid-19 (Catalyst): A Randomised, Multicentre, Multi-Arm, Multistage, Open-Label, Adaptive, Phase 2, Proof-Of-Concept Trial Fisher, B. <i>Et Al.</i> , (2022) Reino Unido	Avaliar a eficácia do namilumabe (um inibidor do fator estimulador de colônias de granulócitos-macrófagos) e do infliximabe (um inibidor do fator de necrose tumoral) em pacientes hospitalizados com Covid-19.	Constata-se que os inibidores direcionados de GM-CSF, como o namilumab, devem ser investigados em pacientes hospitalizados com covid-19 pois reduziu a inflamação medida pela concentração de PCR
Inflammation, Immunity And Potential Target Therapy Of Sars-Cov-2: A Total Scale Analysis Review Smail, et al., (2021) Iraque	Destacam-se as estratégias de tratamento imunoterápico de reaproveitamento disponíveis, elucidando acrosstalk entre o sistema imunológico e SARS-CoV-2.	Verificou-se que os tratamentos imunoterápicos são muito significativos para regular a resposta imune do hospedeiro contra o RNA infecção viral.
Interleukin-6 in SARS-CoV-2 induced disease: Interactions and therapeutic applications Majidpoor & Mortezaee, 2022 Irã	Baseou-se em determinar se a terapia de inibição de IL-6 é eficaz para esses pacientes ou não	Os inibidores de IL-6 apresentam resposta moderada em pacientes com doença induzida por SARS-CoV-2 e são eficazes para reduzir os efeitos adversos relacionados à terapia CAR-T.
The possible of immunotherapy for COVID-19: A systematic review. Int Immunopharmacol. 2020. Jafari & Ghasemi, (2020) Irã	Avaliar as evidências e experiências existentes relacionadas à imunoterapia para Covid-19	Constatou-se que imunoterapia é uma opção terapêutica eficiente de intervenção contra o Covid-19 e melhoraram os resultados clínicos em pacientes infectados com Covid-19.
Efficacy And Safety Of Two Neutralising Monoclonal Antibody Therapies, Sotrovimab And Brii-196 Plus Brii-198, For Adults Hospitalised With Covid-19 (Tico): A Randomised Controlled Trial. Self <i>et al.</i> , (2021) EUA	Avaliar a eficácia e segurança de duas terapias de anticorpos monoclonais neutralizantes sotrovimabe e BRII-196 mais BRII-198 para adultos internados no hospital por Covid-19	As terapias de anticorpos monoclonais neutralizantes direcionadas ao SARS-CoV-2 foram consideradas terapias potenciais promissoras para o Covid-19 desde o início da pandemia
Effect Of Bamlanivimab Vs Placebo On Incidence Of Covid-19 Among Residents And Staff Of Skilled Nursing And Assisted Living Facilities: A Randomized Clinical Trial Estados Unidos Cohen et al., (2021)	Determinar o efeito de bamlanivimab na incidência de Covid-19 entre residentes e funcionários de enfermagem..	O tratamento durante com monoterapia com bamlanivimab reduziu a incidência de infecção por Covid-19
A Two-Arm, Randomized, Controlled, Multi-Centric, Open-Label Phase-2 Study To Evaluate The Efficacy And Safety Of Itolizumab In Moderate To Severe Ards Patients Due To Covid-19 Kumar <i>et al.</i> , (2021) Índia	Avaliar a eficácia e segurança do Itolizumab, um mAb imunomodulador, no tratamento da síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) moderada a grave	Destaca o potencial do Itolizumab como uma terapia imunomoduladora promissora, segura e eficaz para o tratamento da RSC que leva à SDRA em pacientes com covid-19, com benefício de sobrevivência e recuperação.

Fonte: Autoria própria.

A Covid-19 tornou-se um problema de saúde pública em que se espalhou para todos os países do mundo de forma avassaladora, porém, por outro lado, ainda não há medicamentos específicos disponíveis para bloquear a infecção viral. Sua patogenicidade provoca uma hiperatividade de vários tipos de células imunes e mediadores inflamatórios incluindo interleucina IL-1, IL-6, IL-12, IL17, IL-18, IL-22, IL-33, fator de necrose tumoral (TNF) e fator estimulador de colônia de granulócitos-macrófagos (GM-CSF). Frente a desregulação das citocinas em causar essa hiperinflamação, especialmente nos pulmões, os medicamentos existentes direcionados a esses mediadores estão sendo reaproveitados para o

tratamento do COVID-19. Em vez de visar interromper o ciclo de vida do vírus, as moléculas do sistema imunológico do hospedeiro objetivam diminuir a tempestade de citocinas e inflamação (Jahanshahlu & Rezaei, 2020).

De acordo com alguns estudos o desenvolvimento de anticorpos monoclonais recombinante (mAb) pode ser uma boa alternativa de neutralizar o SARS-CoV-2 podendo ser categorizado em três grupos principais com base em seu alvo: anticorpos que inibem a ligação e entrada do vírus visando a estrutura do vírus ou os receptores do hospedeiro; anticorpos que interferem na replicação do vírus e transcrição, ou seja, são projetados para neutralizar a estrutura viral e anticorpos que impedem várias etapas da resposta do sistema imunológico (Owji *et al.*, 2020). Porém, o mecanismo de especificidade dos últimos dois grupos ainda não foi totalmente elucidado.

Provavelmente os anticorpos monoclonais auxiliam na redução da carga viral, impedindo a entrada do vírus em uma célula, ligando-se aos picos virais e, assim, interferindo na ligação do vírus aos receptores da superfície celular ou direcionando os receptores da célula hospedeira, tornando os locais de ligação do hospedeiro células indisponíveis para SARS-CoV-2 (Both *et al.*, 2013).

3.1 Inibidores da proteína spike

O alvo mais comum do SARS-CoV-2 são as proteínas spike (S) que se localizam na superfície da membrana celular gerando uma forma específica de 'coroa', facilitando a fusão com a proteína ACE2 no hospedeiro e entrada do vírus. A patogênese é iniciada através da ligação do domínio de ligação ao receptor (RBD), localizado na subunidade S1 da proteína S, com ACE2. Assim, as proteínas S são consideradas a parte mais antigênica do vírus com a principal responsabilidade pelas respostas imunes do hospedeiro e inibir este segmento antigênico através dos anticorpos monoclonais é bloquear a ligação da proteína do pico viral ao receptor ACE2 humano provocando uma potente forma de neutralização (Tay *et al.*, 2020).

Existem diversos anticorpos monoclonais em distintas fases de ensaios clínicos em diferentes países, por exemplo, foi realizado a autorização de uso emergencial para anticorpos monoclonais, como bamlanivimab, casirivimab e imdevimab – mAbs direcionados à proteína spike do vírus SARS-CoV-2. Tratando-se do bamlanivimab, cujo alvo é a proteína spike SARS-CoV-2, foi derivado da amostra de sangue retirada de um dos primeiros pacientes dos EUA que se recuperaram do Covid-19, sendo recomendado para uso dentro de 10 dias após o início dos sintomas e o diagnóstico virológico; demonstrou-se em ensaios clínicos reduzir a hospitalização relacionada ao Covid-19 em pacientes com alto risco de progressão da doença (Petel *et al.*, 2020).

3.2 Inibidores da IL-6

A formação de IL-6 ocorre frente a uma resposta tanto à infecção quanto à lesão tecidual, e age auxiliando em defesa do hospedeiro por meio da indução de proteínas de fase aguda, hematopoese e inflamação, dessa forma, esta citocina chave está relacionada à gravidade e mortalidade da doença induzida por SARS-CoV-2. Em relação a um medicamento inibidor de IL-6, tem-se o tocilizumab, um anticorpo monoclonal recombinante humanizado que se liga especificamente a receptor de IL-6, através das porções mIL-6R e sIL-6R existentes de IL-6 inibindo a sua via de transdução de sinal; é aprovado pelo FDA sendo considerado o fármaco de primeira linha de tratamento da síndrome de liberação de citocinas associada a diversas doenças inflamatórias e autoimunes como artrite reumatoide (Petel *et al.*, 2020).

Em um estudo observacional retrospectivo realizado na Itália, tratou com tocilizumabe vinte pacientes em estado grave com níveis elevados de marcadores inflamatórios, principalmente IL-6 que necessitavam de terapia intensiva, foram comparados com treze pacientes que também tinham Covid-19 mas que receberam apenas o placebo. O estado clínico respiratório, os marcadores inflamatórios e o escore radiológico vascular melhoraram após uma semana da administração de tocilizumabe (Petel *et al.*, 2020).

Estudos preliminares com pacientes acometidos pelo Covid-19 mostraram que a IL-6 produz monócitos inflamatórios CD14⁺ CD16⁺, podendo causar respostas inflamatórias graves e síndrome do desconforto respiratório agudo, pois a IL-6 é uma pequena glicoproteína que possui propriedades anti-inflamatórias e pró-inflamatórias significativas e associam-se à resposta inflamatória, insuficiência respiratória, necessidade de ventilação mecânica e/ou intubação e mortalidade em pacientes com Covid-19. Além disso, foi relatado que o tocilizumabe melhora os resultados clínicos em pacientes com Covid-19 graves a gravemente doentes, sem provocar reações adversas observadas. (Deb *et al.*, 2021).

Um grupo de pesquisadores realizaram um tratamento de pneumonia grave por Covid-19 em um paciente transplantado cardíaco que apresentou em seus exames laboratoriais elevações significativas da proteína C reativa e da interleucina-6. Diante da falta de diretrizes claras de manejo, inicialmente o paciente foi tratado sintomaticamente e recebeu clazakizumab, trata-se de um anticorpo monoclonal IgG₁ humanizado dirigido contra IL-6 humana, com uma dose 25 mg por via intravenosa em dose única. Após 24 horas, ele apresentou melhora significativa dos sintomas, achados radiológicos e marcadores inflamatórios. Houve uma leucopenia transitória que melhorou em quatro dias e no décimo primeiro dia recebeu alta (Vaidya *et al.*, 2020).

Um estudo observacional foi realizado em pacientes com Covid-19 considerados graves em que os níveis de citocinas pró-inflamatórias se encontraram muito elevados, concorrendo para piores desfechos clínicos, destacando-se nesse processo hiperinflamatório a IL-6 e após a administração de tocilizumabe houve redução na PCR e na suplementação de oxigênio, e que em um espaço de 14 dias após o tratamento a maioria dos pacientes recebeu alta. Outro estudo realizado na China conseguiu recrutar um total de 21 pacientes em que fizeram uso de tocilizumabe e apresentaram uma redução da necessidade de oxigênio em 75% dos pacientes, absorção da opacidade da lesão pulmonar em 90,5% dos pacientes e correção dos níveis de linfócitos e proteína C reativa. (Xu, *et al.*, 2020).

Foi relatado em um estudo o uso de sarilumab na dosagem de 400mg em pacientes críticos relacionada ao SARS-CoV-2 e observou-se uma consolidação pulmonar inferior a 17% que é um marcador preditivo de melhora clínica e compararam os resultados com os do grupo de tratamento padrão. Constatou-se que não houve diferenças significativas na melhora clínica em pacientes tratados com sarilumabe, contudo demonstram uma recuperação mais rápida, representada por um tempo mais curto para atingir os critérios de consolidação pulmonar. Além disso, houve uma melhora superior de sobrevida para sarilumabe apenas em pacientes em UTI ou sob suporte respiratório, o que é indica o benefício da imunomodulação principalmente de pacientes em estado grave (Majidpoor & Mortezaee, 2022).

3.3 Inibidor da IL-1-β

Um estudo de coorte retrospectivo em pacientes acometidos com Covid-19, SDRA e hiperinflamação receberam o medicamento antagonista do receptor de interleucina IL-1-β, a Anakinra, e verificou-se que o tratamento com altas doses foi associado à redução da proteína C reativa sérica e melhorias em cerca de 72% na função respiratória e a taxa de sobrevida entre os pacientes foi de 90% (Maomikarim *et al.*, 2021). Este medicamento possui duas características que o tornaram combatente da Covid-19: raramente consegue desenvolver infecção bacteriana oportunista e possui meia-vida curta o que lhe permite imediata interrupção e depuração sanguínea.

3.4 Neutralizadores do NAMPT

Uma análise conseguiu demonstrar que o estresse físico, como o estresse mecânico excessivo causado por ventiladores, aumenta a expressão de um gene, chamado nicotinamida fosforibosiltransferase (NAMPT), que age como uma molécula de alerta. À medida que a biodisponibilidade de NAMPT aumenta, o receptor Toll-like 4, que é responsável pela

inflamação pulmonar é ativado. Dessa forma, a neutralização do NAMPT circulante por anticorpos monoclonais pode ser outra abordagem viável na prevenção da lesão pulmonar causada por Covid-19 (Bayat *et al.*, 2021).

3.5 Inibidor da ACE2

Em outro cenário na Coreia do Sul foi desenvolvido o CT-P59, trata-se de um anticorpo monoclonal humano (mAb) derivado das células mononucleares do sangue periférico de um paciente convalescente, age através do bloqueio das regiões de interação do SARS-CoV2 RBD para o receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) e possui a capacidade de reduzir o risco de hospitalização e oxigenação relacionadas ao Covid-19 até o dia vigésimo oitavo dia como também a taxa de progressão para a forma grave da doença em 54% para sintomas leves a normais e 68% para pacientes moderados com 50 anos ou mais. Quando comparada ao placebo, essa terapia com anticorpos reduz significativamente o tempo de recuperação clínica, variando de 3,4 a 6,4 dias (Baral *et al.*, 2021).

3.6 Anti-fator estimulador de colônias de granulócitos-macrófagos (GM-CSF)

Foi conduzido em alguns hospitais do Reino Unido um estudo randomizado, multicêntrico, aberto, adaptativo onde dividiu os pacientes em dois grupos, alguns foram designados a receberem namilumabe em dose única de forma intravenosa de 150 mg administrada durante uma hora. E os outros participantes designados para infliximabe receberam uma dose intravenosa única de 5 mg/kg administrada durante 2 horas. Tendo um acompanhamento durante vinte e oito dias. Passado esse período, constatou-se que houve menos mortes e mais altas no grupo de namilumabe do que no grupo de tratamento usual sozinho; 78% receberam alta, 11% ainda estavam no hospital e 11% morreram de um total de cinquenta e cinco pessoas. Além disso, observaram benefício na redução da concentração de PCR com o uso do namilumab em comparação ao infliximabe (Fisher *et al.*, 2022).

O namilumabe é um anticorpo monoclonal anti-fator estimulador de colônias de granulócitos-macrófagos (GM-CSF) que é uma citocina multifuncional e apresenta uma boa segurança até a fase 2 de tratamento e consegue impulsionar a ativação, maturação, sobrevivência e circulação de macrófagos oriundos de monócitos e sua polarização em direção a um fenótipo mais inflamatório. Dessa forma, os níveis elevados de GM-CSF podem estar intimamente associados à gravidade da doença em COVID-19 (Fisher *et al.*, 2022).

3.7 Anticorpos monoclonais IgG neutralizantes

Em outro cenário, foi realizado um ensaio clínico multinacional, duplo-cego, controlado por placebo e randomizado, em que utilizou os anticorpos monoclonais neutralizantes anti-SARS-CoV-2 sotrovimab e B212-196 mais B212-198 que agem através da inibição da replicação do SARS-CoV-2. Os participantes da pesquisa foram selecionados aleatoriamente para usar uma das duas terapias ou o placebo. Os pacientes aleatoriamente designados para o grupo sotrovimab receberam uma dose única de 500 mg de sotrovimabe e os pacientes aleatoriamente escolhidos para o grupo B212-196 mais B212-198 receberam 1.000 mg imediatamente seguidos por 1.000 mg de B212-198. Essas posologias de ambos anticorpos foram selecionadas com base em dados de modelos animais *in vitro* e *in vivo*, sugerindo que essas doses forneceriam concentrações pulmonares com atividade antiviral máxima por pelo menos 3 semanas. Contudo, diferentemente de outros estudos, após as análises observacionais não houve eficácia em relação ao placebo para melhorar os resultados clínicos entre adultos hospitalizados com Covid-19 como também não houve melhora do estado pulmonar no quinto dia, que foi o tempo de recuperação clínica de outros resultados clínicos em comparação com o placebo. Ambas as terapias tiveram resultados tranquilizadores para a segurança (Self *et al.*, 2021).

Em outros ensaios clínicos, os anticorpos testados mostraram eficácia para reduzir a progressão da doença para hospitalização ou morte entre pacientes ambulatoriais com COVID-19 leve ou moderado quando o tratamento foi administrado em 5 dias (sotrovimabe) ou 10 dias (BRII-196 mais BRII-198) do início dos sintomas. Da mesma forma, outras terapias de anticorpos monoclonais neutralizantes anti-SARS-CoV-2, incluindo bamlanivimab mais etesevima e casirivimab mais imdevimab, exibiram benefícios entre pacientes ambulatoriais com Covid-19 precoce em estudos revisados por pares e em pré-impressão. Isso resultou na autorização de uso emergencial pela Food and Drug Administration dos bamlanivimab mais etesevima, e casirivimabe mais imdevimabe para o tratamento de pacientes ambulatoriais com Covid-19 (Self *et al.*, 2021).

3.8 Anti-CD6 IgG1

Um outro estudo realizado em quatro hospitais da Índia, randomizado, controlado, multicêntrico objetivou avaliar a eficácia e segurança de itolizumab em pacientes com SDRA moderada a grave devido a covid-19. O anticorpo itolizumab é anti-CD6 igG1 kappa humanizado que se liga ao domínio 1 do CD6 humano. Age seletivamente na via cd6-alcam, resultando em níveis diminuídos de IFN- γ , IL-6 E TNF-A através da via TH-1 E IL-17, IL-6, TNFA através da via TH-17. Assim, o itolizumab leva a uma redução na infiltração de células T nos locais de inflamação, sem induzir a depleção de células T ou B, desse modo, essa imunoterapia mostrou bastante promissora, segura e eficaz para o tratamento da SDRA por liberação de citocinas em pacientes com Covid-19, com sobrevida e recuperação-benefício (Jafari & Ghasemi, 2020).

3.9 Uso profilático

Além do uso curativo contra a Covid-19, foi testado como tratamento profilático o anticorpo monoclonal, bamlanivimab em uma única infusão intravenosa de 4200 mg. Este ensaio clínico, fase 3, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo contou com a participação de 966 participantes residentes e funcionários de instalações de enfermagem nos EUA e buscou avaliar a eficácia e segurança do medicamento na prevenção da infecção por Covid-19 e SARS-CoV-2. A partir dos resultados do estudo foi demonstrado que o bamlanivimab foi eficaz na redução da incidência de Covid-19 leve ou pior em residentes e participantes com alto risco de Covid-19 grave além de proporcionar menores taxas de infecção nos participantes de alto risco. Porém, os que adquiriram SARS-CoV-2 tiveram cargas virais de linha de base mais baixas e menor tempo de eliminação viral em comparação com os participantes que receberam placebo. Tendo em vista que cargas virais mais altas podem estar associadas com elevado grau de infecciosidade, a diminuição da carga viral por meio da profilaxia poderia retardar a propagação da doença (Cohen *et al.*, 2021).

É possível observar que há muitos resultados promissores com anticorpos monoclonais que usados em associação ou sozinhos consegue reconhecer diferentes epítomos na superfície viral e aumentar a eficácia da neutralização do vírus. Contudo, apesar do promissor progresso no desenvolvimento de imunoterapia passiva baseada em anticorpos monoclonais para infecção por coronavírus, não há muitos anticorpos monoclonal comercializados, apenas pré-qualificado, como por exemplo, o tocilizumabe.

Diante disto, pode-se esclarecer a ocorrência de uma limitação no uso de anticorpos, tendo em vista que a produção em larga escala para aplicação clínica é trabalhosa, cara e custosa. Sendo assim, é necessário a projeção e desenvolvimento de plataformas avançadas de produção de proteínas e sistemas de expressão urgente afim de fornecer anticorpos monoclonais eficientes a um custo acessível em um curto espaço de tempo.

4. Conclusão

Atualmente há diversos ensaios clínicos em andamento para avaliar a eficácia, tolerabilidade e perfil de anticorpos anti-SARS-CoV-2 em espaços profiláticos e terapêuticos. Porém, além do surgimento da resistência ao vírus, outra relevante

barreira significativa para utilização destes anticorpos em ambientes clínicos em grande escala é o alto custo de fabricação. É importante destacar que diante da gravidade e patogenicidade do Covid-19, é preciso entender a fisiopatologia da doença e a resposta do sistema imunológico do hospedeiro para melhorar projetar opções terapêuticas eficazes, específicas e seguras, dessa forma, o tratamento com imunoterapia visa regular a resposta do hospedeiro contra o vírus, além disso, é preciso destacar os avanços dos possíveis tratamentos imunoterapêuticos.

Apesar da diversidade de estudos relacionados ao tratamento da Covid-19 é necessário que aja a realização de constantes pesquisas mais específicas e objetivas no que tange o bloqueio da replicação viral para que os antivirais sejam mais seguros e eficazes nos seres humanos, neste sentido é importante que novos estudos sejam feitos para que possam acompanhar e relatar a eficácia do desenvolvimento dos tratamentos que possam surgir contra a Covid-19.

Referências

- Baral, P. K., Yin, J. & James, N. G. (2021). Treatment and prevention strategies for the COVID 19 pandemic: A review of immunotherapeutic approaches for neutralizing SARS-CoV-2. *International Journal of Biological Macromolecules*. 186(1), 490-500.
- Bayat, M., Asemani, A., Mohammandi, M. R. & Sanei, M. (2021). An overview of some potential immunotherapeutic options against COVID-19. *International Immunopharmacology*. 95. 107516.
- Both, L., Ashkey, C., Banyard, C. D., Wright, E., Ma, J. K. C., & Fooks, A. R. (2013). Monoclonal antibodies for prophylactic and therapeutic use against viral infections. *Vaccine*. 31. 1553-1559.
- Cavalcante, J. R., Cardoso-dos-Santos, A. C., Bremm, J. M., Lobo, A. P., Macário, E. M., Oliveira, W. K., & França, G. V. A. (2020). COVID-19 in Brazil: evolution of the epidemic up until epidemiological week 20 of 2020. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*. 29(4), 1-13.
- Cohen, M. S., Nirula, A., Mulligan, M. J., Novak, R. M., Marovich, M., Yen, C., Stemer, A., Mayer, S. M., Wohl, D., & Brengle, B. (2021). Effect of Bamlanivimab vs Placebo on Incidence of COVID-19 Among Residents and Staff of Skilled Nursing and Assisted Living Facilities. *Jama*. 326(1), 46-55.
- Deb, P., Maruf, Md., Molla, A., & Saif-ur-rahman, K. M. (2021). An update to monoclonal antibody as therapeutic option against COVID-19. *Biosafety and Health*. v. 3, 87-91.
- Fisher, B., Veenith, T., Slade, D., Gaskell, C., Rowland, M., Whitehouse, T., Scriven, J., Parekh, D., Balasubramaniam, M., & Cooke, G. (2022). Namilumab or infliximab compared with standard of care in hospitalised patients with COVID-19 (CATALYST): a randomised, multicentre, multi-arm, multistage, open-label, adaptive, phase 2, proof-of-concept trial. *The Lancet Respiratory Medicine*. 10, 255-266.
- Hickmann, M. F. G., Alexandre, R. C. V., Morra, R. O. G., Pereira, T. V. P., Barros, S. P. C., Neto, M. L., & Alexandre, P. C. B. (2020). Fisiopatologia da COVID-19 e alvo farmacológico tromboimunológico. *Vitalle –Revista de Ciências da Saúde*. 32, 30-34.
- Jafari, A., & Ghasemi, S. (2020). The possible of immunotherapy for COVID-19: A systematic review. *Int Immunopharmacol*. v.83, 106455.
- Jahanshahlu, L., & Rezaei, N. (2020). Monoclonal antibody as a potential anti-COVID-19. *Biomed Pharmacother*. 129, 110337.
- Liberati, A., Altman, D. G., Tetzlaffe, J., Mulrow, C., Gotzsche, P. C., Ioannidis, J. P. A., Clarke, M., Devereaux, P. J., Kleijnen, J., & Moher, D. (2009). The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *Research methods & reporting*. v. 339, 2700.
- Luo, L., Liu, D., Liao, X., Wu, X., Jing, Q., Zhen, J., Liu, F., Yang, s., Bi, H., Li, Z., Liu, J., Song, W., Zhu, W., Wang, Z., Zhang, X., Huang, Q., Chen, P., Liu, H., Cheng, X., Cai, M., Yang, P., Yang, X., Han, Z., Tang, J., Ma, Y., & Mao, C. (2020). Modes of Contact and Risk of Transmission in COVID-19. A Prospective Cohort Study 4950 Close Contact Persons in Guangzhou of China. *Ann Intern Med*. V. 73(11), 879-887.
- Kang, L., Li, Y., Hu, S., Chein, M., Yang C., Yang, B. X., Wang, Y., Hu, J., Lai, J., Ma, X., Chen, J., Guan, L., Wang, G., Ma, H., & Liu, Z. (2020). The mental health of medical workers in Wuhan, China dealing with the 2019 novel coronavirus. *The Lancet Psychiatry*. 7, 3-14.
- Kumar, S., Souza, R., Nadkar, M., Guleria, R., Trikha, A., Joshi, S. R., Loganathan, S., Vaidyanathan, S., Marwah, A., & Athalye, S. N. (2021). A two-arm, randomized, controlled, multi-centric, open-label phase-2 study to evaluate the efficacy and safety of Itolizumab in moderate to severe ARDS patients due to COVID-19. *Expert Opinion On Biological Therapy*. 21, 675-686.
- Majidpoor, J. & Mortezaee, K. (2022). Interleukin-6 in SARS-CoV-2 induced disease: Interactions and therapeutic applications. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. v. 145, 112419.
- Masoomikarimi, M., Garmabi, B., Alizadeh, J., Kazemi, E., Jafari, A. A., Mirmoenei, S., Dargahi, M., Taheri, N., & Jafari, R. (2021). Advances in immunotherapy for COVID-19: a comprehensive review. *Imunofarmacologia Internacional*. 93, 107409.
- Mendes, K. D. S., Silveira, R. C. C. P., & Galvão, C.M. (2008). Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto & Contexto Enfermagem*. v. 17(4), 758-64.
- Organização Mundial Da Saúde. (2022). WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. <https://covid19.who.int/>.

- Owji, H., Negahdaripour, M., & Hajughahram, A. (2020) Immunotherapeutic approaches to curtail COVID-19. *International Immunopharmacology*. v. 88, 106924.
- Patel, S., Saxena, B., & Mehta, P. (2021). Recent updates in the clinical trials of therapeutic monoclonal antibodies targeting cytokine storm for the management of COVID-19. *European Journal of Medical Research*. v. 7, 1-15.
- Rogers, C. J., Harman, R. J., Bunneell, B. A., Schreiber, M. A., Xiang, C., Wang, F. S., Santidrian, A. F., & Mineyi, B. R. (2020). Rationale for the clinical use of adipose-derived mesenchymal stem cells for COVID-19 patients. *Journal of translational medicine*, 18(1), 203.
- Salvati, L., Occhipinti, M., Gori, L., Ciani, L., Mazzoni, A., Maggi, L., Capone, M., Parronchi, P., Liotta, F., Miele, V., Annuziato, F., Lavorni, F., & Cosmi, L. (2020). Pulmonary vascular improvement in severe COVID-19 patients treated with tocilizumab. *Immunology Letters*. v. 228, 122-128.
- Self, W. H., Sandkovsky, U., Reilly, C. S., & Vock, D. M. (2021). Efficacy and safety of two neutralising monoclonal antibody therapies, sotrovimab and BRII-196 plus BRII-198, for adults hospitalised with COVID-19 (TICO): a randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis*. v. 22(5), 622–35.
- Silva, F. D. & Oliveira, C. M. L. (2020). Epidemiologia da COVID-19: comparação entre boletins epidemiológicos. *Com. Ciências Saúde*. v. 31, 61-74.
- Song, Z., Xu, Y., Bao, L., Zhang, L., Yu P., Qu Y., Zhu, H., Zhao, W., Han, Y., Qin, C. (2019). From SARS to MERS, Thrusting Coronaviruses into the Spotlight. *Viruses*. v. 14, 11-59.
- Shanmugaraj, B., Siriwattananon, K., Wangkanont, K., & Phoolcharoen, W. (2020). Perspectives on monoclonal antibody therapy as potential therapeutic intervention for Coronavirus disease-19 (COVID-19). *Asian Pac J Allergy Immunol*. v.38, 10-18.
- Tay, M. Z., Poh, C. M., Rénia, L., Macary, P. A., Ng, L. F. P. (2020). The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nature Reviews Immunology*. v. 20, p. 363-374.
- Liberati, A., Altman, D. G., Tetzlaff, J., Mulrow, C., Gotzsche, P. C., Ioannidis, J. P. A., Clarke, M., Devereaux, P. J., Kleijnen, J., & Moher, D. (2009). The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ*, 339, b2700.
- Vaidya, G., Czer, L. C. S., Kobashigawa, J., Kittleson, M., Patel, J., Chang, D., Kransdorf, D. C., Shikhare, A., Tran, H., Ammerman, N., Huang, E., Zabner, R., & Jordan, S. (2020). Pneumonia With Clazakizumab in a Heart Transplant Recipient: A Case Report. *Transplantation Proceedings*. 52, 2711-2714.
- Xu, X., Han, M., Li, T., Sun, W., Wang, D., Fu, B., Zhou, Y., Zheng, X., Yang, Y., Li, X., Zhang, X., Pan, A., & Wei, H. (2020). Effective treatment of critically ill patients with COVID-19 with tocilizumab. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. v.117 (20), 10970-10975.
- Wu, Z. & Mcgoogan, J. M. (2020) Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 323(13), 1239-1242.