



MINISTÉRIO DA ECONOMIA
INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

OBSERVATÓRIO DE TECNOLOGIAS ASSOCIADAS À COVID-19

FAVIPIRAVIR

Tratamento da COVID-19

Pedidos de Patentes Depositados no INPI

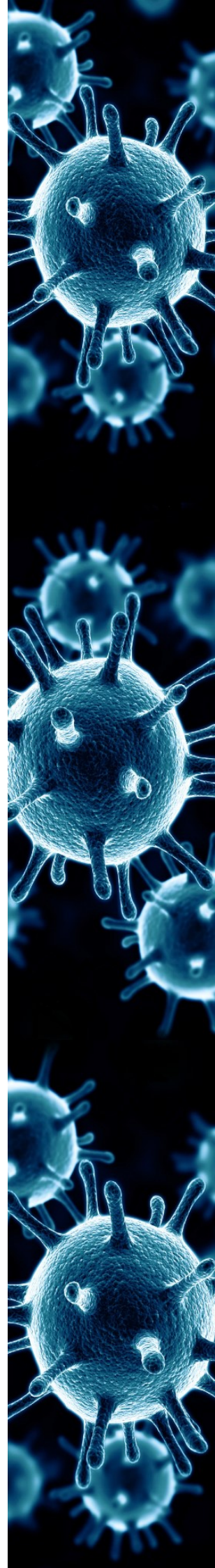
Autoras: Núbia Gabriela Benício Chedid
Leticia Galeazzi Ferraz
Tatiana Carestiato

Colaboradora:
Cristina d'Urso de Souza Mendes Santos

Nota de Copyright: Autorizada a reprodução desde que seja citada a fonte

Equipe Observatório COVID-19

Alexandre Lopes Lourenço
Cristina d'Urso de Souza Mendes
Irene von der Weid
Leticia Galeazzi Ferraz
Núbia Gabriela Benício Chedid
Tatiana Carestiato



FAVIPIRAVIR: Tratamento da COVID-19 e Pedidos de Patentes Depositados no INPI

1. INTRODUÇÃO

Medicamentos conhecidos para tratamentos de diferentes viroses são objetos de estudos clínicos que buscam encontrar alívio e/ou tratamento para a COVID-19 (Doença do Coronavírus 2019), provocada pelo vírus SARS-CoV-2 (Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave 2), que já acometeu mais de 3,5 milhões de pessoas no mundo e causou mais de 250.000 mortes (Organização Mundial da Saúde, (1)).

Favipiravir é um antiviral aprovado, desde 2014 no Japão, para tratamento da influenza resistente e com atividade de amplo espectro contra diferentes vírus RNA, como é o caso do SARS-CoV-2.

O objetivo deste trabalho é fornecer um panorama atual dos conhecimentos relacionados ao favipiravir. Particularmente, foi realizado um levantamento de pedidos de patentes e patentes concedidas no Brasil que tratam deste medicamento.

2. FAVIPIRAVIR

2.1 Farmacologia

O favipiravir (Avigan®, código numérico T-705, 6-fluoro-3-oxo-3,4-dihydropyrazine-2-carboxamide, figura 1, número registro CAS 259793-96-9) (2), também conhecido como favilavir, é análogo de pirazina modificado, inibidor da RNA polimerase RNA dependente viral. O composto inibe a síntese do RNA viral, o que impede a replicação viral.

O conhecimento da farmacologia do favipiravir é resultado, principalmente, de investigações realizadas em infecção pelo vírus de RNA.

Shiraki, K & Daikoku, T (3), sugerem que o favipiravir age como um “finalizador” da cadeia de RNA, reduzindo a carga viral

intracelular do vírus influenza. O favipiravir também é capaz de reduzir significativamente a liberação da citocina inflamatória TNF-alfa em células infectadas pelo vírus influenza, o que pode estar relacionado à eficácia do favipiravir no tratamento da infecção. Os autores discutem ainda, que outros antivirais, como oseltamavir (Tamiflu®), por não serem capazes de reduzir a carga viral intracelular, não são capazes de reduzir a liberação de citocinas inflamatórias. A administração de favipiravir em camundongos com influenza não provocou o aparecimento de cepas resistentes, o que é considerada uma importante vantagem no tratamento de doença viral com este medicamento.

Portanto, favipiravir é capaz de reduzir a carga viral intracelular e tem potencial para inibir a infecção por diferentes vírus RNA.



Figura 1 – Fórmula química estrutural da molécula do favipiravir ($C_5H_4FN_3O_2$) (2).

Diversos estudos em modelos animais descrevem a capacidade do favipiravir em inibir infecções virais, como aquelas causadas pelos vírus H5N1, Ebola, febre de Lassa, norovírus e raiva (3). Ou seja, o composto tem efeito de amplo espectro contra vírus RNA, com potencial para emprego em viroses sem tratamento conhecido.

O efeito do favipiravir na infecção por SARS-CoV-2 foi demonstrado em células Vero E6, embora a concentração

inibitória eficaz tenha sido relativamente alta (4).

Diante da gravidade da pandemia da COVID-19, vários estudos empregam a estratégia de reposicionamento de medicamentos conhecidos. Significa que fármacos já empregados clinicamente para outras doenças são testados no tratamento da COVID-19 (5). De particular relevância para a adoção do favipiravir como potencial antiviral para o combate ao SARS-CoV-2, podem ser listadas as seguintes características:

- Efeito anti-viral de amplo espectro contra diferentes vírus RNA;
- Ausência de cepas resistentes de vírus influenza após tratamento com favipiravir;
- Potencial em reduzir a produção da citocina inflamatória TNF- α , o que pode controlar os efeitos patogênicos causado por vírus no pulmão;
- Efeito inibitório na infecção por SARS-CoV-s *in vitro*.

2.2 Estudos Clínicos

O estudo de Chen *et cols.* (6) comparou os efeitos de arbidol (nome comum para umifenovir, antiviral aprovado para tratamento de influenza na China e Rússia) e favipiravir em ensaio clínico controlado, randomizado e multicêntrico com 240 pacientes com COVID-19. Pacientes tratados com favipiravir apresentaram menor latência para reversão da febre e tosse do que aqueles tratados com arbidol, mas não houve diferença na recuperação clínica em 7 dias nos dois grupos. O estudo discute observações pós-roc, evidenciando efeitos superiores do favipiravir em relação ao arbidol na melhora clínica em 7 dias, nos casos de COVID-19 leve. Nestes pacientes com COVID-19 leve tratados com favipiravir, foi também verificado menor necessidade de tratamento de suporte com oxigênio, além de redução de reincidência de dispneia.

Outro estudo clínico chinês aberto e não randomizado (7), realizado em pacientes com COVID-19, comparou o

tratamento com lopinavir/ritonavir e intereron- α (IFN- α ; 45 pacientes, considerado grupo controle) com favipiravir e IFN- α (35 pacientes). Os resultados demonstraram que no grupo tratado com favipiravir, o tempo de *clearance* viral foi menor e foi verificada melhora significativa em 14 dias nas imagens de tomografia de tórax em relação ao grupo controle. Adicionalmente, os autores relataram a observação de menos efeitos colaterais causados pelo tratamento com favipiravir quando comparado à combinação de lopinavir/ritonavir/IFN- α .

Desta forma, a partir da literatura, pode-se concluir que os dados obtidos com favipiravir no tratamento da COVID-19 sugerem efeito favorável do medicamento, porém estudos envolvendo um maior número de pacientes ainda são necessários para confirmação destes resultados.

Vale ressaltar ainda, a contra-indicação do medicamento favipiravir em mulheres grávidas, pelo seu efeito teratogênico em animais (3).

Os estudos clínicos em andamento no mundo com favipiravir para tratamento da COVID-19 foram identificados e listados no quadro 1.

Quadro 1: Ensaios clínicos com o medicamento favipiravir para o combate da COVID-19.

País	Código Identificador	Título	Fármacos testados	Nº de Participantes	STATUS	Data estimada para os resultados
EUA ¹	NCT04358549	Study of the Use of Favipiravir in Hospitalized Subjects With COVID-19	Favipiravir	~50	Recrutando	Dezembro 2020
EUA ¹	NCT04346628	Oral Favipiravir Compared to Standard Supportive Care in Subjects With Mild COVID-19	Favipiravir	120	Não Recrutando	Abril 2021
China ¹	NCT04310228	Favipiravir Combined With Tocilizumab in the Treatment of Corona Virus Disease 2019	Favipiravir + Tocilizumabe	150	Recrutando	Maio 2020
Egito ¹	NCT04349241	Efficacy and Safety of Favipiravir in Management of COVID-19 (FAV-001)	Favipiravir X Oseltamivir + Hidróxicloroquina	100	Não Recrutando	Dezembro 2020
Itália ¹	NCT04336904	Clinical Study To Evaluate The Performance And Safety Of Favipiravir in COVID-19	Favipiravir	100	Não Recrutando	Julho 2020
China ¹	NCT04319900	Clinical Trial of Favipiravir Tablets Combine With Chloroquine Phosphate in the Treatment of Novel Coronavirus Pneumonia	Favipiravir + Cloroquina	150	Recrutando	Junho 2020
Irã ¹	NCT04359615	Favipiravir in Hospitalized COVID-19 Patients (FIC)	Favipiravir + Hidroxícloquina	40	Não Recrutando	Maio 2020
Reino Unido ¹	NCT04373733	A Randomised Controlled Trial of Early Intervention in COVID-19: Favipiravir Verses Hydroxychloroquine & Azithromycin & Zinc vErsEs Standard CaRe (PIONEER)	Favipiravir X Hidroxícloquina + Azitromicina + Zn	450	Não Recrutando	Março 2021
China ¹	NCT04333589	Corona Virus Disease 2019 Patients Whose Nucleic Acids Changed From Negative to Positive	Favipiravir	210	Recrutando	Setembro 2020
Tailândia ¹	NCT04303299	Various Combination of Protease Inhibitors, Oseltamivir, Favipiravir, and Hidróxicloroquina for Treatment of COVID-19 : A Randomized Control Trial (THDMS-COVID-19)	Oseltamivir + Hidroxícloquina X LPV/RTV + Oseltamivir X Darinavir/RTV + Oseltamivir + Hidroxícloquina e LPV/RTV + Oseltamivir X Favipiravir + LPV/RTV X Darunavir/RTV + Oseltamivir + Hidroxícloquina X Favipiravir + Darunavir/RTV + Hidroxícloquina	320	Não Recrutando	Novembro 2020

País	Código Identificador	Título	Fármacos testados	Nº de Participantes	STATUS	Data estimada para os resultados
Egito ¹	NCT04351295	Efficacy of Faviprevir in COVID-19 Treatment	Favipiravir	40	Não Recrutando	Dezembro 2030
França ¹	NCT04356495	Treatments to Decrease the Risk of Hospitalization or Death in Elderly Outpatients With Symptomatic SARS-CoV-2 Infection (COVID-19) (COVERAGE)	Favipiravir X Vitaminas X Hidroxicloroquina X Imatinibe X Telmisartan	1057	Não Recrutando	Agosto 2020
Egito ¹	NCT04345419	A Real-life Experience on Treatment of Patients With COVID 19	Favipiravir X Cloroquina X Imatinibe X Nitazoxanida X Niclosamida	120	Não Recrutando	Dezembro 2029
China ²	ChiCTR2000029548	Randomized, open-label, controlled trial for evaluating of the efficacy and safety of Baloxavir Marboxil, Favipiravir, and Lopinavir-Ritonavir in the treatment of novel coronavirus pneumonia (COVID-19) patients	BaloxavirMarboxil X Favipiravir X Lopinavir + ritonavir	30	Não-recrutando	Junho 2020
China ²	ChiCTR2000029544	A randomized controlled trial for the efficacy and safety of Baloxavir Marboxil, Favipiravir tablets in novel coronavirus pneumonia (COVID-19) patients who are still positive on virus detection under the current antiviral therapy	BaloxavirMarboxil X Favipiravir	30	Não-recrutando	Maio 2020
Tailândia ²	TCTR20200514001	An Investigation of the Efficacy and Safety of Favipiravir in COVID-19 Patients without Pneumonia – An open-label randomized controlled study –	Favipiravir	96	Não-recrutando	Março 2021
Índia ²	CTRI/2020/05/025114	A Clinical Study on Favipiravir Compared to Standard Supportive Care in Patients With Mild to Moderate COVID-19.	Favipiravir	150	Não-recrutando	Maio 2021
Bahrein ²	NCT04387760	Favipiravir X Hidróxicloroquina in COVID -19	Hidroxicloroquina X Favipiravir	150	Não-recrutando	Agosto 2020

País	Código Identificador	Título	Fármacos testados	Nº de Participantes	STATUS	Data estimada para os resultados
Japão ²	JPRN-jRCTs041190120	Favipiravir for SARS-CoV-infected patients	Favipiravir	86	Recrutando	ND
China ²	ChiCTR2000030987	A Randomized Controlled Trial for Favipiravir Tablets Combine With Chloroquine Phosphate in the Treatment of Novel Coronavirus Pneumonia (COVID-19)	cloroquina + favipiravir X favipiravir X Placebo	150	Recrutando	Junho 2020
França ²	EUCTR2020-001435-27-FR	Home treatment of elderly patients with symptomatic SARS-CoV-2 infection (COVID-19) : a multiarm, multi-stage (MAMS) randomized trial to assess the efficacy and safety of several experimental treatments to reduce the risk of hospitalization or death	Hidroxicloroquina X Imatinib X Favipiravir X Telmisartan X Placebo	1057	Recrutando	Julho 2020
China ²	ChiCTR2000030894	Favipiravir Combined With Tocilizumab in the Treatment of novel coronavirus pneumonia (COVID-19) - A Multicenter, Randomized, Controlled Trial	Favipiravir + tocilizumabe X favipiravir X tocilizumabe	150	Recrutando	Maaio-2020
Irã ²	IRCT20151227025726N14	Evaluation the effects of Favipiravir in COVID-19 patients	Favipiravir X lopinavir + ritonavir	84	Recrutando	Julho 2020,
Irã ²	IRCT20150808023559N20	Efficacy of hydroxychloroquine plus favipiravir drug regimen in comparison with hydroxychloroquine plus kaletra in hospitalized patients with COVID-19	hidroxicloroquina + favipiravir X hidroxicloroquina + lopinavir + ritonavir	100	Recrutando	Julho 2020,
Japão ²	JPRN-JapicCTI-205238	Phase 3 Clinical Study of Favipiravir in Patients with COVID-19 Non-Severe Pneumonia	Favipiravir	96	Recrutando	Junho 2020
Irã ²	IRCT20200318046812N1	Comparison of the safety and efficacy of Favipiravir and kaletra in COVID-19	hidroxicloroquina + favipiravir x hidroxicloroquina + lopinavir + ritonavir	324	Recrutando	Junho 2020
China ²	ChiCTR2000030254	the Efficacy and Safety of Favipiravir for novel coronavirus-infected pneumonia: A multicenter, randomized, open, positive, parallel-controlled clinical study	Favipiravir X Umifenovir	240	Completo	Março 2020

País	Código Identificador	Título	Fármacos testados	Nº de Participantes	STATUS	Data estimada para os resultados
China ²	ChiCTR2000030113	Randomized controlled trial for safety and efficacy of Favipiravir in the treatment of novel coronavirus pneumonia (COVID-19) with poorly responsive ritonavir/ritonavir	Favipiravir X Ritonavir	30	Recrutando	Maio 2020
China ²	ChiCTR2000029996	A randomized, open-label, controlled trial for the efficacy and safety of Favipiravir Tablets in the treatment of patients with novel coronavirus pneumonia (COVID-19)	Favipiravir	60	Recrutando	Junho 2020,
Reino Unido ²	EUCTR2020-001449-38-GB	A Randomised Controlled Trial of Early Intervention in Patients Hospitalised with COVID-19: Favipiravir verses Hydroxychloroquine & Azithromycin & Zinc vErsEs Standard CaRe	Favipiravir X Hidroxicloroquina+ azitromicina + zinco	450	Recrutando	Novembro-2020
Japão ²	JPRN-jRCTs031200026	Combination therapy of Favipiravir and Nafamostat Mesilate in Patients with COVID-19 Pneumonia	Favipiravir + nafamostat mesilato X Favipiravir	160	Recrutando	ND

Legenda: 1 - <https://clinicaltrials.gov/> (8); 2 - <https://www.covid-nma.com/dataviz/> (9).

3. PEDIDOS DE PATENTE E PATENTES CONCEDIDAS

O medicamento chamado Avigan® possui o favipiravir como princípio ativo e é indicado para o tratamento da infecção pelo vírus influenza resistente a outros antivirais.

A primeira patente do composto favipiravir, JP03453362, foi concedida no Japão, em 2003. Esta patente tem como prioridade o pedido JP19980250441, de 1998 e sua equivalente no Brasil é a patente PI9913097-1, com vigência até 2023.

Após esta patente, outros pedidos foram depositados citando o composto favipiravir ou reivindicando formulações, métodos de tratamento, processos de síntese, entre outros, que envolvem o favipiravir isolado ou em conjunto com outros medicamentos.

Este trabalho visa identificar os pedidos de patente depositados no Brasil relacionados ao favipiravir e oferecer uma análise quanto a seu andamento no INPI.

3.1. Metodologia de busca

A busca dos pedidos de patente relacionados ao composto favipiravir foi realizada nas bases Cortellis®, da Clarivate Registry® e Caplus®, da American Chemical Society.

A base Registry® do STN foi utilizada para identificar o número do CAS referente à molécula da busca, favipiravir. Este número, a saber: 259793-96-9 (nome comercial Avigan®) foi utilizado nas bases Cortellis® da Clarivate e Caplus® da ACS para recuperar todas as famílias de patentes que citavam os compostos.

A busca no STN retornou 129 famílias de patente e a busca no Cortellis®, 28. Após cruzar os dados com a base do INPI e da Derwent Innovation®, foram recuperados 28 documentos de patentes equivalentes depositados Brasil.

As informações sobre os dados bibliográficos e o *status* dos 28 documentos foram obtidas na base do INPI. Outras informações importantes foram levantadas na base Derwent Innovation®, da Clarivate Analytics, que cedeu ao INPI suas informações para divulgação. A iniciativa da plataforma foi colaborar com o INPI nas ações que contribuam, de forma direta ou indireta, com a busca de soluções para o tratamento da COVID-19.

Uma planilha com as informações relevantes dos 28 pedidos de patente e patentes concedidas referentes ao medicamento favipiravir foi disponibilizada em formato Excel para melhor análise do usuário (anexo I). Na planilha, foram inseridas, dentre outras, as seguintes informações: número do pedido/patente concedida; data de depósito; depositante; título; *status* no INPI/Brasil em 27/05/2020; resumo e membros da família obtidos na Derwent Innovation®.

O *status* do pedido de patente no Brasil é uma importante informação, pois indica a situação da proteção da matéria contida no pedido de patente ou na patente concedida. Os *status* dos documentos citados nas tabelas receberam breve explicação no anexo I.

Cabe ressaltar que após a decisão final do INPI sobre a patenteabilidade de um pedido de patente, ainda há a possibilidade de acionamento do Poder Judiciário pelo requerente ou por terceiro interessado, através da ação de nulidade, o que pode levar à alteração do *status* do pedido ou da patente concedida. A Lei 9.279/96 prevê que a ação de nulidade poderá ser interposta a qualquer tempo da vigência da patente, pelo INPI ou por qualquer pessoa com legítimo interesse. Cabe ainda, a interposição de Ação contra ato de indeferimento do INPI por terceiro interessado.

Ressalta-se ainda, a possibilidade de pedidos de patente relacionados ao medicamento favipiravir encontrarem-se em sigilo, por terem sido depositados nos últimos 18 meses, conforme disposto no artigo 30 da Lei 9.279/96. Estes pedidos, não estão incluídos neste trabalho.

3.2 Pedidos de Patente e Patentes Concedidas no Brasil Relacionadas Especialmente ao Medicamento Favipiravir

Dos 28 documentos que citam o medicamento favipiravir no relatório descritivo e/ou no quadro reivindicatório, em 05 deles, o composto favipiravir é parte essencial da invenção. Estes documentos foram classificados no presente estudo como ESPECÍFICOS e devem ser considerados, particularmente, nas análises de risco de infração de patentes em caso de projetos e planos de compras e comercialização do medicamento.

Os 05 pedidos de patente e patentes concedidas relacionados especificamente ao medicamento favipiravir foram depositados no Brasil pela empresa japonesa Toyama Chemical Co. ou Fujifilm Toyama. São eles:

- PI9913097-1
- PI0807597-2
- PI0817305-2
- PI1013187-6
- BR112013011418-5

A patente PI9913097-1 foi concedida em 12/11/2013 com vigência de 10 anos a partir da data de concessão, conforme disposto no artigo 40, § único da Lei 9.279/96. Portanto, a patente está em vigor até 12/11/2023 e protege o composto favipiravir.

O pedido PI0807597-2 refere-se a uma composição farmacêutica que compreende o composto favipiravir e um inibidor de neuraminidase e o uso desta composição para preparar um medicamento para tratar infecção pelo

vírus influenza. O pedido PI0817305-2 pleiteia a proteção para o sal de amina orgânico do composto favipiravir.

Por solicitação do Ministério da Saúde, os dois pedidos, PI0807597-1 e PI0817305-2, seguem o trâmite prioritário no INPI (Resolução PR nº 239/2019, de 04/06/2019) e ainda serão examinados quanto à patenteabilidade pelo corpo técnico do INPI. Inicialmente, os pedidos foram encaminhados para ANVISA para fins de cumprimento do artigo 229-C da Lei 9.279/96. Ao retornar ao INPI com a análise de anuência pela ANVISA, será dado prosseguimento ao exame técnico.

A patente PI1013187-6 tem vigência até o ano de 2030 e protege uma composição sólida, comprimido, contendo o composto favipiravir como princípio ativo.

O pedido BR112013011418-5 pleiteia um processo de síntese do medicamento favipiravir. O pedido também foi encaminhado para ANVISA para fins de análise de prévia anuência, conforme disposto no artigo 229-C da Lei 9.279/96.

Os outros 23 pedidos de patentes e patentes concedidas identificados nas buscas realizadas pelo INPI referem-se ao medicamento favipiravir de forma inespecífica, ou seja, o composto não é essencial para a invenção, tendo sido apenas citado no relatório descritivo ou quadro reivindicatório em uma lista de possibilidades ou em comparações com outros fármacos.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo faz parte de uma série de publicações em desenvolvimento no INPI para relacionar tecnologias envolvidas em estratégias para condução e controle da epidemia da COVID-19. Particularmente, o estudo do favipiravir e de outros medicamentos tem por objetivo atualizar o panorama relacionado aos fármacos em investigação clínica para o tratamento da COVID-19, especialmente

quanto aos pedidos de patente/patentes concedidas no Brasil.

Neste sentido, o presente trabalho pode ser utilizado como fonte de informação técnica tanto por pesquisadores quanto por responsáveis por tomadas de decisões público e privado. Desta forma, espera-se que este e outros estudos do INPI possam ser utilizados como auxiliares na avaliação de decisões de comercialização, produção, compras e priorização de exame dos pedidos de patente e/ou licenciamento de patentes.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

(1) Portal do World Health Organization (Organização Mundial da Saúde). <https://covid19.who.int/>. Acesso em 06/05/2020.

(2) PubChem: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Favipiravir>. Acesso em 04/05/2020.

(3) Kimiyasu Shiraki, Tohru Daikoku: **Favipiravir, an anti-influenza drug against life-threatening RNA virus infections**. Pharmacol Ther. 2020 May; 209:107512. doi: 10.1016/j.pharmthera.2020.107512.

Acesso em 04/05/2020.

(4) Manli Wang, Ruiyuan Cao, Leike Zhang, Xinglou Yang, Jia Liu, Mingyue Xu, Zhengli Shi, Zhihong Hu, Wu Zhong & Gengfu Xiao: **Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) *in vitro***. Cell Res 30, 269–271 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0>. Acesso em 06/05/2020

(5) Jiancheng Zhang, Bing Xie, Kenji Hashimoto: **Current status of potential therapeutic candidates for the COVID-19 crisis**. Brain Behav Immun. 2020 Apr 22. doi: [10.1016/j.bbi.2020.04.046](https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.04.046).

Acessado em 05/05/2020.

(6) Chang Chen, Yi Zhang, Jianying Huang, Ping Yin, Zhenshun Cheng, Jianyuan Wu, Song Chen, Yongxi Zhang, Bo Chen,

Mengxin Lu, Yongwen Luo, Lingao Jjingyi Zhang, Xinghuan Wanget: **Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: A Randomized Clinical Trial** (2020). doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.17.20037432>.

Acesso em 04/05/2020.

(7) Qingxian Cai, Minghui Yang, Dongjing Liu, Jun Chen, Dan Shu, Junxia Xia, Xuejiao Liao, YuanboGu, Qie Cai, Yang Yang, Chenguang Shen, Xiaohe Li, Ling Peng, Deliang Huang, Jing Zhang, Shurong Zhang, Fuxiang Wang, Jiaye Liu, Li Chen, Shuyan Chen, Zhaoqin Wang, Zheng Zhang, Ruiyuan Cao, Wu Zhong, Yingxia Liu, Lei Liu: **Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study**. Engineering, <https://doi.org/10.1016/j.eng.2020.03.007>. Acesso em 04/05/2020.

(8) Registros de estudos clínicos dos EUA. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov>. Acesso em 04/05/2020.

(9) Living mapping and living systematic review of Covid-19 studies. <https://www.covid-nma.com/dataviz/>. Acesso em 27/05/2020.