



UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO  
ESCOLA DE FARMÁCIA



EFICÁCIA E SEGURANÇA DE DROGAS ANTIVIRAIS  
TESTADAS PARA O TRATAMENTO DA COVID-19

RAYANE APARECIDA GOMES FAGUNDES

OURO PRETO  
2022

RAYANE APARECIDA GOMES FAGUNDES

**EFICÁCIA E SEGURANÇA DE DROGAS ANTIVIRAIS TESTADAS  
PARA O TRATAMENTO DA COVID-19**

Projeto apresentado à Universidade Federal de Ouro Preto como parte das exigências do Trabalho de Conclusão de Curso para obtenção do título bacharel em Farmácia.

Orientadora: Nancy Scardua Binda

OURO PRETO

2022

## **SISBIN - SISTEMA DE BIBLIOTECAS E INFORMAÇÃO**

F156e Fagundes, Rayane Aparecida Gomes.  
Eficácia e segurança de drogas antivirais testadas para o tratamento da  
COVID-19. [manuscrito] / Rayane Aparecida Gomes Fagundes. - 2022.  
55 f.: il.: gráf., tab..

Orientadora: Profa. Dra. Nancy Scardua Binda.  
Monografia (Bacharelado). Universidade Federal de Ouro Preto.  
Escola de Farmácia. Graduação em Farmácia .

1. COVID-19 (Doença). 2. Coronavírus. 3. SARS-CoV-2. 4. Agentes  
antivirais. I. Binda, Nancy Scardua. II. Universidade Federal de Ouro Preto. III.  
Título.

CDU 616-022.6:578.834

Bibliotecário(a) Responsável: Soraya Fernanda Ferreira e Souza - SIAPE: 1.763.787



**MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO**  
Universidade Federal de Ouro Preto – UFOP  
**Escola de Farmácia**



ATA DA SESSÃO DE DEFESA DA 548ª MONOGRAFIA DO CURSO DE FARMÁCIA DA ESCOLA DE FARMÁCIA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO. Aos 10 dias do mês de março de 2022, quinta-feira, realizou-se a partir das 14 horas, por videoconferência, a sessão de defesa de monografia do candidato ao grau de Farmacêutico Generalista, **Rayane Aparecida Gomes Fagundes, matrícula 16.2.2235**, intitulada **“EFICÁCIA E SEGURANÇA DE DROGAS ANTIVIRAIS TESTADAS PARA O TRATAMENTO DA COVID-19”**. A banca examinadora foi constituída pelo Prof. Dr. Wander de Jesus Jeremias (UFOP), pela MSc. Luana Amaral Pedroso (UFOP) e pela orientadora Profa. Dra. Nancy Scardua Binda (DEFAR/UFOP). De acordo com o regulamento do curso, o orientador, presidente da banca, abriu a sessão, passando a palavra ao candidato, que fez a exposição do seu trabalho. Em seguida, foi realizada a arguição pelos examinadores na ordem registrada acima, com a respectiva defesa do candidato. Finda a arguição, a Banca Examinadora se reuniu, sem a presença do candidato e do público, tendo deliberado pela sua **APROVAÇÃO** com a **NOTA 9,8**. Comunicou-se ao candidato que essa nota somente será liberada para a PROGRAD, após a entrega do exemplar definitivo de acordo com as normas estabelecidas pelo Sistema de Bibliotecas e Informação (Sisbin), com as devidas correções sugeridas pela banca e como aval escrito do orientador. Nada mais havendo para constar, a presente ata foi lavrada e após a leitura pública seguirá assinada pelo orientador e pelo presidente do Colegiado. Ouro Preto, 10 de março de 2022.

NANCY SCARDUA  
BINDA:09485806744

Assinado de forma digital por  
NANCY SCARDUA  
BINDA:09485806744  
Dados: 2022.03.26 17:39:27 -03'00'

Prof. Dra. Nancy Scardua Binda  
(Orientadora)

NANCY SCARDUA  
BINDA:09485806744

Assinado de forma digital por  
NANCY SCARDUA  
BINDA:09485806744  
Dados: 2022.03.26 17:39:57 -03'00'

Prof. Dra. Nancy Scardua Binda  
(Coordenadora do Colegiado de Farmácia)

## AGRADECIMENTOS

Esta fase da minha vida é muito especial e não posso deixar de agradecer à Deus por ter aberto as portas para mim e ter me proporcionado toda força, ânimo e coragem necessários para que fosse possível que eu chegasse até aqui.

Um agradecimento especial à minha família, as palavras não podem expressar o quão grata sou a todos vocês, suas orações me deram força para continuar. Meu agradecimento aos meus pais, em especial à minha mãe, por ser o meu pilar e estar sempre ao meu lado me fazendo acreditar que tudo daria certo. Aos meus irmãos Carlos, Samla e Laryssa, aos meus sobrinhos Camilla, Ana Luíza, Pedro e Augusto que me incentivaram nos momentos difíceis por todo esse período, vocês são o motivo do meu empenho e dedicação. Ao meu amor, Tullio por todo carinho, paciência e compreensão nessa trajetória, permitindo-me compartilhar todos os sentimentos envolvidos.

Agradeço aos amigos que fiz, que foram muitos, mas em especial Marcus, Mayra e Gustavo por tornarem a caminhada mais suportável e por compartilharem comigo as expectativas de nossa formação, que caminho lindo trilhamos! Agradeço também à minha comadre Paloma, as minhas pequenas Jussara e Aurora por toda compreensão e companheirismo, e por fim agradeço às minhas cunhadas Thailane e Thaís pelo apoio incondicional.

Este trabalho não seria possível sem minha orientadora, a Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Nancy Scardua Binda, cuja dedicação e conhecimento foram fundamentais para a conclusão deste projeto.

## RESUMO

A COVID-19 é causada pelo vírus SARS-CoV-2, pertencente à família *Coronaviridae* e foi declarada como uma pandemia pela Organização Mundial da Saúde no dia 11 de março de 2020. A pandemia causada pela COVID-19 trouxe impactos sociais, econômicos, culturais e políticos em todo o mundo. Em virtude desses impactos, foi iniciada uma busca por fármacos que poderiam ser utilizados como forma de tratamento para contê-la, diante disso, foi elaborada uma busca com o objetivo de identificar e sumarizar os ensaios clínicos com uso de fármacos antivirais como possíveis opções de tratamentos aos pacientes infectados, analisando assim suas respectivas eficácia e segurança. Para isso foi realizada uma revisão sistemática da literatura conduzida de acordo com as diretrizes metodológicas internacionais, denominadas Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses – PRISMA, ao qual recuperou 90 artigos que foram selecionados conforme critérios pré-estabelecidos de inclusão e exclusão, dentre os critérios de inclusão: 1) Antivirais aplicados à COVID-19; 2) Estudos clínicos com maiores de 18 anos; 3) Eficácia e/ou Segurança dos antivirais e foram considerados critérios de exclusão: 1) estudos em duplicata; 2) resumos publicados em anais de congressos e comunicações curtas; 3) relatos/estudos de casos; 4) estudos envolvendo animais; 5) revisões de literatura; 6) estudos envolvendo doses tóxicas/overdose dos medicamentos utilizados. Ao final, a pesquisa recuperou 23 artigos, dentre eles, alguns analisaram mais de um fármaco, resultando numa avaliação final de 39 estudos. Foram encontradas 12 substâncias, sendo o fármaco com o maior número de estudos encontrados o tocilizumab com 8 análises e o interferon-beta com 6 análises. A avaliação de segurança consistiu numa análise dos efeitos colaterais e suas gravidades e a análise de eficácia, baseou-se no tempo médio de internação e de recuperação dos pacientes, redução da carga viral e a necessidade de ventilação e intubação dos pacientes. O fármaco que apresentou a maior proporção de efeitos colaterais foi a combinação daclatasvir com sofosbuvir, assim como o novaferon, sendo considerados leves, quanto a gravidade e o fármaco com o maior número de efeitos adversos graves foi o remdesivir. Os fármacos que apresentaram maior eficácia foi o remdesivir e o interferon. Já o fármaco que apresentou maior segurança foi o umifenovir. Essa revisão demonstra que o fármaco interferon possui uma alta taxa de eficácia associada a uma alta taxa segurança.

Palavras-chave: COVID-19. Coronavirus. Antivirais. Sars-cov-2.

## RESUME

COVID-19 is caused by the SARS-CoV-2 virus, belonging to the Coronaviridae family and was declared as a pandemic by the World Health Organization on March 11, 2020. The pandemic caused by COVID-19 brought social, economic, cultural and political world. Due to these impacts, a search was started for drugs that could be used as a form of treatment to contain it, before that, a search was prepared with the objective of identifying and summarizing clinical trials using antiviral drugs as possible options for treatment. treatments to infected patients, thus analyzing their respective efficacy and safety. For this, a systematic review of the literature was carried out in accordance with international methodological guidelines, called Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses - PRISMA, which retrieved 90 articles that were selected according to pre-established inclusion and exclusion criteria, among the inclusion criteria: 1) Antivirals applied to COVID-19; 2) Clinical studies with people over 18 years old; 3) Efficacy and/or Safety of antivirals and exclusion criteria were considered: 1) duplicate studies; 2) abstracts published in conference proceedings and short communications; 3) case reports/studies; 4) studies involving animals; 5) literature reviews; 6) studies involving toxic doses/overdose of the drugs used. In the end, the search retrieved 23 articles, among them, some analyzed more than one drug, resulting in a final evaluation of 39 studies. Twelve substances were found, with the drug with the highest number of studies being tocilizumab with 8 analyzes and interferon-beta with 6 analyzes. The safety assessment consisted of an analysis of side effects and their severity, and the analysis of efficacy was based on the patients' mean length of stay and recovery, reduction in viral load, and patients' need for ventilation and intubation. The drug that presented the highest proportion of side effects was the combination daclatasvir with sofosbuvir, as well as novaferon, being considered mild in terms of severity and the drug with the highest number of serious adverse effects was remdesivir. The drugs that showed greater efficacy were remdesivir and interferon. The drug with the highest safety was umifenovir. This review demonstrates that the drug interferon has a high rate of efficacy associated with a high rate of safety.

Keywords: COVID-19. Coronavirus. Antivirals. SARS-CoV-2.

## **LISTA DE QUADROS E TABELAS**

Quadro 1 – Estratégia de busca estabelecida para o Medline .....	26
Quadro 2 – Principais características dos estudos elegidos .....	30
Tabela 1 – Quantificação dos ensaios clínicos de acordo com o princípio ativo analisado .....	33
Tabela 2 – Proporção de pacientes que necessitaram de suporte de oxigênio .....	40
Tabela 3 – Proporção de pacientes que necessitaram de intubação por medicamento .....	42
Quadro 3 – Efeitos colaterais por substância .....	45

## LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Tempo Médio De Internação por substância .....	35
Gráfico 2 – Tempo Médio Para recuperação .....	36
Gráfico 3 – Tempo médio de ventilação por substância (dias) .....	39
Gráfico 4 – Tempo médio de intubação por substância (dias) .....	41
Gráfico 5 – Proporção de efeitos colaterais considerando número de pacientes .....	43
Gráfico 6 – Proporção de efeitos colaterais graves considerando o número total de efeitos colaterais registrados .....	44

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	<b>11</b>
<b>2. REFERENCIAL TEÓRICO</b> .....	<b>13</b>
2.1 Vírus.....	13
2.2 SARS-CoV-2 .....	13
2.3 Diferenças Entre SARS COV X SARS COV 2.....	15
2.4 COVID-19 .....	15
2.5 Epidemiologia.....	16
2.6 Antivirais .....	17
2.7 Farmacologia Dos Principais Antivirais Em Teste Para Tratar O Covid-19.....	18
2.8 Vacinas.....	24
<b>3.0 OBJETIVOS</b> .....	<b>25</b>
3.1 Objetivos Gerais .....	25
3.2 Objetivos Específicos .....	25
<b>4.0 METODOLOGIA:</b> .....	<b>26</b>
4.1 Estratégia de busca.....	26
4.2 Elegibilidade .....	26
4.3 Seleção .....	26
<b>5.0 RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	<b>28</b>
5.1 Seleção dos artigos.....	28
5.2 Identificação dos antivirais testados para o tratamento da COVID-19 .....	30
5.3 Análise da eficácia dos antivirais testados para o tratamento da COVID-19.....	33
5.4 Análise Da Segurança Dos Antivirais Testados Para O Tratamento Da COVID-19. ....	42
<b>6. CONCLUSÃO</b> .....	<b>46</b>
<b>7. REFERÊNCIAS</b> .....	<b>47</b>

## 1. INTRODUÇÃO

No Final do ano de 2019, na cidade de Wuhan na China, surgiram vários casos de pneumonia de origem desconhecida. Por meio de sequenciamento genético foi identificado o vírus SARS-CoV-2 (anteriormente denominado como 2019-nCoV). O surto espalhou-se pela China rapidamente e alcançou outros países. Em 30 de janeiro de 2020, a Organização Mundial de saúde (OMS) declarou que o surto do novo coronavírus constitui uma Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional, o mais alto nível de alerta da Organização, conforme previsto no Regulamento Sanitário Internacional. Este decreto visou aprimorar a coordenação, a cooperação e a solidariedade global para interromper a propagação do vírus (WHO, 2020). Devido a ampla distribuição geográfica da doença, em 11 de março de 2020, a COVID-19 foi caracterizada pela OMS como uma pandemia.

O SARS-CoV-2 é a sigla em inglês de “*Severe Acute Respiratory Syndrome caused by coronavirus*” que acarreta a COVID-19. Já a sigla COVID *significa Corona Virus Disease* (Doença do Coronavírus), enquanto “19” se refere a 2019, quando foram relatados os primeiros casos da doença. O SARS-CoV-2 é um vírus da família *Coronaviridae* e subfamília *Letovirinae*, que morfológicamente se apresenta com partícula esférica coberto de proteínas de pico, conhecidas como proteína *Spike* (S) que, a partir de suas projeções, lhe proporcionam a forma parecida com uma ‘coroa’. Esse vírus possui tropismo pelas vias aéreas, notoriamente pela enzima conversora de angiotensina 2.

Os pacientes acometidos pelo vírus SARS-CoV-2 podem ter respostas clínicas variadas, desde não apresentar sintomas, ter sintomas leves como febre, tosse e mialgia ou desenvolver quadros graves da doença, podendo desenvolver insuficiência respiratória aguda que pode levar ao óbito (UMAKANTHAN et al., 2020).

A maioria das pessoas (cerca de 80%) se recupera da doença sem precisar de tratamento hospitalar. Uma em cada seis pessoas infectadas por COVID-19 fica gravemente doente e desenvolve síndrome respiratória aguda grave. As pessoas idosas e as que têm outras condições de saúde como pressão alta, problemas cardíacos pulmonares, diabetes ou câncer, têm maior risco de ficarem gravemente doentes. No entanto, qualquer pessoa pode pegar a COVID-19 e ficar gravemente doente (OPAS, 2020).

Diferentemente de outros medicamentos que tratam doenças infecciosas, como doenças causadas por bactérias, há poucos antivirais conhecidos. A maioria dos tratamentos antivirais existentes ainda é dirigida a relativamente poucos membros de mais de 15 famílias de vírus que

causam infecções em humanos (FIELD e WAINBERG, 2011). Os principais objetivos de agentes antivirais são para minimizar os danos ao sistema hospedeiro e erradicar doenças virais (BULE et al, 2019).

Há vários desafios para o desenvolvimento de uma terapia antiviral, um dos aspectos dificultantes é o fato dos vírus serem patógenos intracelulares obrigatórios, ou seja, os vírus mesmo possuindo toda informação genética necessária, eles não são capazes de autorreplicar-se necessitando das células do hospedeiro, diante disso, tornou-se fundamental desenvolver antivirais que não interfiram no metabolismo celular humano (Santos, Romanos E Wigg 2015). Um outro fator é por serem parasitas intracelulares obrigatórios, uma vez dentro do corpo humano, rapidamente tentam invadir e se estabelecer nas células pelas quais nutrem afinidade. Além disso, alguns vírus são tão pequenos e simples que acabam por oferecer alguns poucos alvos bioquímicos possíveis para um fármaco atuar (FRANKE, 2020).

É notável que a escassez de antivirais eficazes para o vírus Sars-CoV-2, o que dificulta o combate ao vírus e o tratamento dos doentes. Devido aos impactos da pandemia na sociedade, é de grande importância a descoberta de fármacos antivirais que consigam controlar a doença.

Nesse contexto busca-se através dessa revisão, conhecer os antivirais que estão sendo testados para o combate da COVID-19, sendo necessários para a melhora do prognóstico dos pacientes, diminuição da mortalidade, contenção da propagação do vírus e o declive no número de complicações. O objetivo desta revisão de literatura é avaliar a eficácia e a segurança dos antivirais candidatos para combater o Sars-CoV-2.

## **2. REFERENCIAL TEÓRICO**

### **2.1 Vírus**

Os vírus são pequenos seres parasitas cujo tamanho pode variar entre 18 e 300 nanômetros, trata-se de um genoma de ácido nucleico que pode ser composto por RNA ou DNA, ao qual é envolvido por uma cobertura proteica conhecida como capsídeo ou por uma membrana que é chamada de envelope, que servem como proteção e como veículo de liberação durante a transmissão. Ele pode contar ou não com enzimas que podem ajudá-lo inicialmente na adaptação dentro da célula do hospedeiro (MURRAY, ROSENTHAL, PFALLER, 2014).

Segundo Rang (2016), os vírus não contam com a organização metabólica própria, necessitando assim que essas funções sejam executadas pelas células do hospedeiro. Para penetrar nessas células, ele interage com os receptores das membranas a fim de conseguir realizar a ligação polipeptídica, utilizando de seu sistema metabólico para replicar-se, o que os torna seres intracelulares obrigatórios.

A estrutura do genoma depende se o vírus é RNA ou DNA, pois o DNA apresenta os nucleotídeos citosina, guanina, adenosina e timina, enquanto o RNA possui a uracila no lugar da timina. O genoma de RNA ou DNA pode ser constituído por uma única fita (ss) ou por duas fitas (ds). Fitas positivas de RNA são fitas que contém o código a ser traduzido pelos ribossomos. Fitas positivas de DNA são fitas que contém a mesma base sequencial do RNA mensageiro. Fita negativa de RNA ou DNA é a fita com base sequencial complementar fita positiva (STEPHENS, et al. 2009).

De acordo com Santos, Romanos e Wigg (2015) os vírus que possuem transmissão através das vias respiratórias, tem sua propagação facilitada, como é o caso do SARS-CoV-2. Além disso, os vírus de RNA positivo sequestram proteínas que estão envolvidas na tradução celular, direcionando-as para a produção de proteínas virais, sendo considerado um mecanismo muito eficaz dos vírus. Outro ponto explorado, é a sua facilidade de mutação e recombinação que permite que ele se adapte ao hospedeiro, podendo aumentar a sua virulência.

### **2.2 SARS-CoV-2**

“O SARS-CoV-2 é uma partícula esférica ou pleomórfica com envelope contendo RNA de fita simples (sentido positivo) associado a uma nucleoproteína dentro de um capsídeo composto por proteína da matriz. O envelope apresenta projeções de glicoproteínas em forma de coroa” (MOUSAVIZADEH e GHASEMI, 2020).

De acordo com o Comitê Internacional de Taxonomia dos Vírus (ICTV), a taxonomia do SARS-CoV-2 é um “coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave”, pertencente à família *Coronaviridae* e subfamília *Letovirinae*, seu gênero é Betacoronavírus, sendo este o vírus de maior RNA que foram identificados até o momento presente. Ele foi apontado como sendo o causador da doença COVID-19, o qual foi determinado pela Organização Mundial de Saúde (OMS).

A glicoproteína responsável pelo formato de coroa, é a proteína Spike (S) que tem a função promover a interação com a célula-alvo que resultará na entrada viral. Faz-se necessária a ativação da proteína S por proteases celulares, clivando-a, proporcionando a fusão entre as membranas da célula-alvo e da estrutura viral (HOFFMAN et al., 2020).

O ciclo replicativo do vírus SARS-CoV-2 é dividido em 6 etapas. A primeira etapa é a adsorção que é a ligação do RBD (do inglês, *Receptor Binding Domain*) da proteína Spike com o receptor da enzima conversora de angiotensina 2, que fica localizada na superfície da membrana da célula-alvo. A proteína S sofre variações conformacionais de forma a expor ou esconder os seus domínios, controlando assim a sua interação com a enzima. Essa interação não garante a entrada viral, visto que a glicoproteína S ainda necessita ser ativada, caracterizando assim a segunda etapa. A clivagem entre as subunidades S1/S2 leva a ativação, iniciando um rearranjo estrutural na subunidade S2 onde ela se projeta para a membrana, ocorrendo sua fixação, as proteases envolvidas neste processo são principalmente a furina e a TMPRSS2 (serina-serina protease transmembranar). A próxima etapa é a penetração que pode ocorrer via fusão entre as membranas através da interação dos fosfolípidios da membrana viral com os fosfolípidios da membrana plasmática ou pela via de endocitose viral, culminado na quinta etapa que é o desnudamento pela atividade das proteases lisossomais mediante acidificação endossomal levando ao desnudamento viral que é a entrada do RNA viral. Em seguida, inicia-se a replicação em si, através da transcrição e produção de novos RNAs genômicos para a formação de novos vírions, sendo liberados por exocitose (DE ALMEIDA, J. O. et al., 2020).

A proteína S determina o grau de infecção e sua transmissibilidade ao hospedeiro, e por ser a principal indutora de resposta imune, as vacinas que estão sendo desenvolvidas são direcionadas a ela, mesmo que já tenham sido registrados a presença de variantes do vírus relacionadas à essa proteína, o que pode proporcionar ao vírus novos mecanismos de escape do sistema imunológico e aumento da taxa de letalidade e na taxa de infectividade (LI, et al. 2020).

O rastreamento do SARS-CoV-2, como descrito por Li e colaboradores (2020), é realizado através da PCR quantitativa com transcrição reversa (RT-qPCR), podendo ser detectado o ácido

nucleico viral ou o sequenciamento dos genes virais por meio da coleta de amostra com utilização dos swabs nasofaríngeos.

Como aponta Heng et al., (2020), o período de incubação do vírus varia de 3 a 7 dias, podendo variar até 14 dias, sendo transmitido através de gotículas respiratórias por meio do contato com olhos, nariz e boca. Por ser um vírus emergente, toda população é considerada susceptível.

### **2.3 Diferenças Entre SARS COV X SARS COV 2**

O vírus SARS-CoV foi identificado no ano de 2003 quando intercorreu uma epidemia na província de Guangdong. Os SARS-CoV-2 e o SARS-CoV possuem sequência de aminoácidos com 90% de equivalência nos domínios, ambos pertencem à mesma família, subfamília e ordem, sendo classificados como espécies do tipo SARS, eles possuem 79,5% de homologia, estabelecendo uma distância genética, além de possuir estrutura da proteína S diferentes, com homologia relativamente baixa, em 76,5%. Em relação ao período de incubação o SARS-CoV varia entre 2 e 10 dias, sendo uma média de 4 e 7 dias, em contrapartida o SARS-CoV-2 tem o período de incubação de até 14 dias, sendo a média entre 3 e 4 dias. O SARS-CoV-2 propaga-se com maior facilidade, tendo uma menor taxa de letalidade que é de cerca de 2,3% enquanto a do SARS-CoV essa taxa é de 9,6%, podendo chegar em 50% no caso de pacientes idosos. Outro ponto destacado é o aumento da afinidade do SARS-CoV-2 em relação ao SARS-CoV da proteína S pelas enzimas conversoras de angiotensina 2 (YANG, et al., 2020).

### **2.4 COVID-19**

COVID-19 é a “doença do coronavírus 2019”. Li et al., (2020) traz informações que a doença foi descoberta a partir do aparecimento de casos de pneumonia de etiologia não conhecida em Wuhan, província de Hubei, China. Na época, o sequenciamento genético indicou que o causador era o SARS-CoV-2.

A fisiopatologia da COVID-19 inclui uma série de respostas de lesões à múltiplos órgãos, visto que, a enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) é expressa extensamente em diversos endotélios, como por exemplo, nos pulmões compreendendo as vias respiratórias superiores e inferiores. Essa enzima está presente também nos rins, no miocárdio e na mucosa gastrointestinal. Do ponto de vista funcional, a ECA2 é uma enzima que possui um papel essencial na manutenção da pressão arterial através do sistema Renina-Angiotensina-

Aldosterona, decompondo angiotensina II em angiotensina I e metabólitos que atuam no organismo como vasodilatadores (YANG, et al., 2020; SHOLZ, et al., 2020).

Conforme a resposta induzida relacionada aos órgaos afetados, a doença pode ser classificada como assintomática, leve, moderada, grave ou crítica. Sendo os principais sintomas apresentados pelos pacientes acometidos foram: fadiga, febre, mialgia e dispneia, alguns pacientes apresentaram outros sintomas que foram menos comuns como vômitos e diarreia. Segundo a Organização Mundial de Saúde (WHO, 2020), entre os pacientes sintomáticos aproximadamente 80% recuperam-se sem que seja necessário tratamento hospitalar, enquanto cerca de 15% apresentam sintomas mais graves como dificuldade para respirar, temperatura elevada, dor persistente ou pressão no peito e confusão, necessitando assim de internação hospitalar e suporte de oxigênio. Além disso, estima-se que 5% ficam gravemente doentes, carecendo de cuidados intensivos, podendo desenvolver complicações que podem culminar em morte, as quais podem incluir: insuficiência respiratória, síndrome respiratória aguda grave, sepse e choque séptico, tromboembolismo e/ou insuficiência multi-órgão, incluindo lesão do coração, fígado ou rins (WHO, 2020).

A partir da observação de pacientes acometidos pela COVID-19, foram demonstrados em seus exames alterações patológicas, aos quais incluem: pneumonia intersticiacional patológica e edema pulmonar proeminente, com exsudação de proteínas e infiltração de células inflamatórias menores, além disso foram observados danos alveolares difusos (YANG, et al 2020). Nos pulmões, o SARS-CoV-2 leva a danos alveolares, aumentando inclusive o risco de tromboembolismo, ao qual uma das possibilidades discutidas é a ativação anormal do complexo renina-angiotensina, ao qual está intimamente ligada ao mecanismo de coagulação. Essa ativação anormal pode ocasionar o aumento da adesão e agregação plaquetária, levando a formação de trombos sendo este um grande fator de risco que pode levar o paciente ao desenvolvimento de doença grave (BATSHAUER, JOVITA, et al., 2020).

## **2.5 Epidemiologia**

Conforme Vicent et al., (2020), o SARS-CoV-2 teve uma transmissão eficiente de pessoa a pessoa, culminando disseminação mundial. Além disso, as manifestações variam de pessoa a pessoa e a falta dessas manifestações mais graves e até mesmo por alguns indivíduos permanecerem assintomáticos, dificultou a contenção do vírus e o rastreamento de infectados.

Güner, Hasanoğlu E Aktaş (2020), trazem a importância da prevenção da disseminação do SARS-CoV-2, visto que ainda não há nenhuma terapia que tenha eficácia comprovada contra

o vírus. Dentre as formas de conter a propagação são citados o rastreamento, diagnóstico e isolamento. Além disso, há as medidas que são destinadas à população em geral dentre elas a higiene constante das mãos, distanciamento social evitando aglomerações especialmente em locais de pouca ventilação e a utilização de máscaras de proteção.

O rastreamento do SARS-CoV-2, como descrito por Li et al., (2020), é realizado através da PCR quantitativa com transcrição reversa (RT-qPCR), podendo ser detectado o ácido nucleico viral ou o sequenciamento dos genes virais por meio da coleta de amostra com utilização dos swabs nasofaríngeos.

Em 25 de fevereiro de 2022, já haviam sido registrados globalmente 432.387.424 casos confirmados com 5.950.051 óbitos, segundo a Johns Hopkins University e Medicine. No Brasil foram registrados no mesmo período, segundo a Organização Mundial da Saúde 28.580.995 casos confirmados e 647.486 mortes (WHO, 2021).

## **2.6 Antivirais**

Como os vírus sequestram muitos dos processos metabólicos da célula do hospedeiro, é difícil encontrar fármacos que sejam seletivos para o patógeno. Todavia, há algumas enzimas que são específicas do vírus, e estas se tornaram alvos úteis para o desenvolvimento de fármacos (RANG, et al.; p. 1503).

O antiviral ideal, deve ser capaz de penetrar nas células infectadas e interferir na capacidade do vírus de se ligar às células do hospedeiro estimulando, assim, a resposta do sistema imunológico do organismo, agindo em consonância com o mesmo para eliminar ou suprimir a atividade viral. Segundo Bule, Khan e Niaz (2019), o desenvolvimento de uma droga antiviral, deve-se estar empenhado em encontrar alvos farmacológicos mais seletivos que não afetem as funções celulares do hospedeiro, levando em conta o risco de toxicidade, garantindo que ocorram poucos efeitos colaterais. Tais características citadas faz com que a maioria dos antivirais tenham um índice terapêutico estreito.

Para a elaboração nova droga antiviral, deve-se considerar 3 passos, o primeiro deles é identificar o receptor ou enzima, que possam atuar como alvo farmacológico, em seguida, reconhecer sua estrutura e sua função para então a partir dessas informações, iniciar o desenvolvimento do fármaco antiviral.

Uma alternativa, citada por Bula, Khan e Niaz (2019) refere-se ao reposicionamento de drogas, no que concerne na atribuição de uma nova indicação para um fármaco já existente,

podendo ser utilizado com a mesma posologia ou com mudança na mesma, sendo provavelmente uma opção com um custo inferior quando se comparado ao desenvolvimento de uma nova droga e com um menor risco, visto que, eles já possuem estudos sobre seus efeitos farmacológicos e colaterais. No contexto atual, observa-se que essa alternativa tem sido amplamente utilizada na busca de um fármaco que seja seguro e eficaz no tratamento da COVID-19.

Um importante processo a ser considerado na busca do tratamento é o bloqueio da entrada do vírus nas células, para isso é necessário conhecer as estruturas componentes do vírus e os mecanismos nos quais ele utiliza para interagir com as células do hospedeiro. Esses mecanismos poderão proporcionar uma forma para a prevenção da invasão (YANG et al., 2020). Levando em consideração este aspecto, Hoffman, et al. (2020) esclarece que a entrada do vírus SARS-CoV-2 às células-alvo depende do reconhecimento do domínio de ligação da proteína 'S' e do receptor da enzima conversora de angiotensina-2, possibilitando a entrada do vírus na célula, caracterizando-se como um alvo farmacológico. Outro alvo a ser considerado, é a serina protease TMPRSS2 que é essencial para a disseminação viral, sendo um fármaco inibidor uma outra opção de tratamento.

## **2.7 Farmacologia Dos Principais Antivirais Em Teste Para Tratar O Covid-19**

### **2.7.1 Remdesivir**

Conter o surto de SARS-CoV-2 é o objetivo estabelecido mundialmente desde o final de 2019. Estão sendo investidos esforços para refrear o surto e medicamentos antivirais estão sendo testados para o combate ao vírus, dentre eles estão o remdesivir que é “um pró-fármaco de nucleotídeo cujo metabólito ativo inibe as RNA polimerases dependentes de RNA virais, enzimas estruturalmente conservadas que desempenham um papel fundamental na replicação de uma ampla gama de vírus, incluindo Corona” (SPINNER et al., 2020).

O remdesivir foi desenvolvido para o tratamento do Ebola, porém não demonstrou eficácia e seus teste foram interrompidos quando apresentou uma taxa de mortalidade maior que o tratamento padrão utilizado (MDS, 2020).

Ele é um inibidor da transcriptase reversa, análogo nucleosídeo da adenosina, portanto ao ser administrado, ocorre sua incorporação no material genético do vírus que está sendo produzido, inibindo a atividade da RNA polimerase resultando na finalização do processo da

síntese de RNA viral precocemente. Anteriormente, o remdesivir havia sido testado para o tratamento do SARS-CoV-1 e do MERS-CoV in vitro, ao qual inibiu a replicação viral demonstrando atividade anti-CoV em modelo camundongo em terapia precoce. Diante disso, ele foi considerado um fármaco em potencial para o tratamento do SARS-CoV-2, sendo inicialmente testado in vitro onde inibiu a replicação viral, seguindo assim para os testes in vivo. Devido a possível observação da inibição da replicação do SARS-CoV-2 foi concedida a autorização para uso emergencial pela FDA (MDS, 2020; WANG, et al., 2020; BEIGEL, et al., 2020; SHEAHAN, et al., 2017) e pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária, além do registro sanitário (ANVISA, 2020).

### 2.7.2 Tocilizumab

A citocina IL-6 é uma citocina pró-inflamatória secretada por células T e pelos macrófagos para iniciar uma resposta imune, porém ela pode se associar à patologia sendo capaz de induzir à febre e uma resposta inflamatória aguda. Ela tem seu papel no controle da infecção viral ao produzir óxido nítrico e mediadores reativos de oxigênio que são capazes de inibir a replicação viral, níveis baixos na produção desta citocina estão associados a uma resposta mais tênue, o que culmina em um controle viral mais lento. Quando a infecção viral atinge um limiar, desenvolve-se uma resposta mais severa e ampla, caracterizada como resposta global bloqueando rapidamente a infecção, caso essa resposta não seja proporcional, ela pode causar sérios danos ao hospedeiro, o que justifica a sua associação com a patologia. Diante disso, ela pode ser dosada de modo a avaliar a progressão da infecção (SANTOS; ROMANOS; WIGG 2015).

“Desse modo, a compreensão da resposta do hospedeiro é essencial não apenas para entender os diversos fatores associados à patogênese da mesma, mas também para definir estratégias de diagnóstico e de prevenção e/ou controle por meio de vacinação” (SANTOS; ROMANOS; WIGG 2015).

Os pacientes acometidos pela COVID-19 em sua forma grave, tendem a desenvolver uma liberação excessiva de citocinas pró-inflamatórias que pode gerar a síndrome respiratória aguda grave e lesões graves em múltiplos órgãos. Sendo observado em estudo (XIÃO, et al. 2021), o aumento dessas citocinas está associado a uma maior gravidade da doença. Diante disso, o tocilizumab passou a ser testado para o controle dessa “tempestade de citocinas”, sendo considerado um potencial fármaco para o controle da resposta imunológica, por ser um

“anticorpo monoclonal humanizado antirreceptor de IL-6 humana da subclasse das imunoglobulinas (Ig) IgG1. O Tocilizumabe liga-se aos receptores de IL-6 solúveis e de membrana (Sil-6R e Mil-6R) e inibe a sinalização intracelular mediada pelos complexos Sil-6R e Mil-6R” (ROCHE, 2019).

Estudos trazem a hipótese que através do bloqueio do receptor de IL-6, poderia resultar em um abrandamento da resposta imune, levando à diminuição das lesões graves nos órgãos. (STONE, et al., 2021; HERMINE, et al., 2021; IRIE, et al., 2021; DASTAN, et al., 2020; MALEKZADH, et al., 2020; VEIGA, et al., 2021).

### 2.7.3 Ritonavir/Lopinavir

A combinação de fármacos pode ser utilizada a fim de trazer uma resposta melhor ao tratamento farmacológico, tendo potencial sinérgico ou aditivo, sendo capaz de levar a diminuição dos efeitos colaterais, sendo uma abordagem ideal em algumas conjunturas (BRUNTON, 2012). Este é o contexto de abordagem da combinação lopinavir-ritonavir, visto que, como relatado por Katzung (2017) o ritonavir é inibidor da enzima CYP3A que, por sua vez, metaboliza o lopinavir. Essa inibição permite uma maior exposição do lopinavir, garantindo uma melhor atuação no organismo.

No ciclo de vida dos vírus de RNA, “o RNAm transcrito a partir do provírus é traduzido em duas poliproteínas bioquimicamente inertes. Uma protease específica do vírus, então, converte as poliproteínas em várias proteínas estruturais e funcionais pela clivagem nas posições apropriadas” (RANG, et al.; p. 1506). Ainda, segundo Rang as proteases virais constituem um bom alvo terapêutico, já que elas não estão presentes nas células do hospedeiro.

O ritonavir e o lopinavir, semelhante ao tocilizumab são utilizados como tratamento *off label*, por serem fármacos estabelecidos para o tratamento antirretroviral, fazendo parte da classe dos inibidores de proteases. O lopinavir liga-se às proteases inativando-as, essa inativação impede que a poliproteína produzida se transforme em proteína funcional, levando a formação de um vírus imaturo o qual é inapto à replicação, sendo geralmente associado ao ritonavir (ABBVIE, 2020). O seu mecanismo de ação no tratamento da COVID-19 ainda não está bem elucidado.

### 2.7.4 Favipiravir

O favipiravir é um fármaco inibidor da enzima RNA polimerase que realiza a síntese do RNA viral produzindo seu material genético, com sua inibição a replicação viral é impedida visto que ele age como um “finalizador” da cadeia de RNA, culminando na redução da carga viral, indicada em teste realizados relacionados à influenza.

O fármaco foi considerado uma opção de tratamento para a COVID-19 devido ao seu efeito de amplo espectro contra vírus de RNA, observado em estudos de modelo animal, contra o Ebola e H1N5. Além disso, foi demonstrado que ele diminuiu a produção de TNF-alfa em pacientes com influenza o que permite diminuir as lesões pulmonares. Com essas perspectivas foram realizados testes *in vitro* para testá-lo como possível tratamento para a COVID-19, ao qual foi demonstrado atividade inibitória, porém vale ressaltar que foi necessária uma concentração relativamente alta para o alcance da mesma (BRASIL, 2016). Desse modo o medicamento ainda não tem testes clínicos conclusivos para a COVID-19.

#### 2.7.5 Interferon

Os interferons fazem parte da resposta inata do sistema imunológico, dispendo de ação antiviral e favorecimento da expressão de MHC classe I, tendo a capacidade de coibir a disseminação viral ao interferir em seu processo replicativo e facilitando a identificação das células infectadas pelos efetores citotóxicos. Além disso, eles são capazes de conter a destruição das células quando se estabelece a resposta imune citotóxica, culminando numa menor destruição de tecidos (BARUTO, et al. 2009).

##### 2.7.5.1 Interferon beta-1b e Interferon beta-1<sup>a</sup>

O interferon beta-1b, bem como o interferon beta-1<sup>a</sup> são indicados para o tratamento esclerose múltipla, tais mecanismos de ação não são bem elucidados, mas sabe-se que seus efeitos biológicos se sobrepõem apesar de terem alguns efeitos distintos. A atuação como moduladores de resposta imunológica baseia-se na ligação com receptores específicos contidos na superfície celular que geram produtos de genes aos quais produzem a modulação da resposta biológica (Bula do Profissional do Medicamento Extavia®).

É indicado que a aplicação do medicamento seja realizada em regime de titulação de forma a melhorar a tolerabilidade, reduzindo possíveis efeitos colaterais como febre, calafrios e dor nas articulações (Bula do Profissional do Medicamento Extavia®). O seu mecanismo de ação relacionado ao COVID-19 ainda não está elucidado.

#### 2.7.5.2 Novaferon

Indicado para o tratamento da Hepatite B, Novaferon é uma molécula produzida em laboratório semelhante ao interferon, tendo sido criado na China, ele apresenta propriedades biológicas antivirais e antiproliferativas mais aprimoradas que o HuIFN-a2b que é produzida pelo organismo, compartilhando 93% da sua sequência de identidade no nível nucleotídeo e 87% no nível aminoácido, tendo uma atividade proteica até 12,5 vezes maior, esperando-se que esse aumento na potência lhe permita um espectro de atuação maior (WANG et al., 2011).

Neste contexto foi observada a atividade inibidora da replicação do Sars-CoV-2 *in vitro*, além de impedir a entrada do vírus na célula. Diante disso, ele passou a ser considerado uma opção de tratamento para COVID-19. Sendo iniciado o teste em pacientes onde foi constatado uma taxa de liberação viral maior em relação ao grupo controle (ZHENG, et al., 2020).

#### 2.7.6 Sofosbuvir

O sofosbuvir é um análogo nucleosídeo inibidor da RNA polimerase utilizado em associação com outros fármacos para o tratamento da Hepatite C. Assim como outros fármacos ele é incorporado na cadeia de RNA nascente levando a um término precoce do alongamento, resultando no declínio da carga viral. O sofosbuvir é metabolizado para 2'-deoxy-2'-alfa-fluoro-beta-C-metiluridine-5'-monofosfate, que é então convertido no aminoácido triptofato ativo que inibe a polimerase NS5B, impedindo assim a replicação viral (SOBOSFUVR SUBSTANCE SUMMARY, 2010).

A SARS-CoV-2 nsp12, sua RNA polimerase, compartilha a homologia no canal de captação de nucleotídeos com a enzima ortóloga HCV NS5. Além disso, a enzima HCV NS5A possui atividades pleiotrópicas, como a ligação de RNA, que são compartilhadas com várias proteínas SARS-CoV-2" (SACRAMENTO, et al., 2021). Essa semelhança justifica a adoção do Sofosbuvir como potencial fármaco para o tratamento da Covid-19.

#### 2.7.7 Daclatasvir

Assim como o sofosbuvir ele é indicado para o tratamento da hepatite C, seu mecanismo de ação não está totalmente elucidado, mas sabe-se que ele atua inibindo a NS5A, interrompendo assim a replicação viral. Sendo da classe dos bifenilos, seu uso geralmente é

feito associado com o sofosbuvir ou com ribavirin, sua meia-vida varia de 12 a 15 horas (DACLATASVIR SUBSTANCE SUMMARY, 2009).

O daclatasvir e o sofosbuvir são utilizados juntos, atuando ambos no mesmo alvo farmacológico, SARS-CoV-2 RdRp, seus mecanismos são diferentes, enquanto o sofosbuvir é incorporado à fita de RNA, o daclatasvir age inibindo a formação da RdRp apropriada, impedindo a síntese do RNA, uma outra possibilidade é a atuação dele desestabilizando estruturas essenciais para a replicação do genoma (SACRAMENTO, et al., 2021).

#### 2.7.8 Ribavirin

É um análogo nucleosídeo de ribofuranose, tendo ação de amplo espectro, combatendo tanto vírus de DNA como vírus de RNA. No caso de vírus de RNA, como o da Hepatite C ao qual ele é indicado, ele atua sendo adicionado a fita de RNA levando a alterações genômicas que inibem a replicação viral. Sua meia-vida é longa variando de 120 a 170 horas (RIBAVIRIN SUBSTANCE SUMMARY, 2005).

#### 2.7.9 Baloxavir Marboxil

O baloxavir marboxil é um pró-fármaco inibidor da enzima endonuclease que ao ser metabolizado é convertido em sua forma ativa, seu metabólito ácido baloxavir, inibindo a transcrição de gene (LOU, et al., 2020).

Baloxavir atua na endonuclease dependente de cap (CEN), uma enzima específica do vírus influenza na subunidade polimerase acídica (PA) do complexo RNA polimerase viral, inibindo, desta forma, a transcrição dos genomas do vírus influenza, o que resulta na inibição da replicação do vírus influenza (ROCHE, 2021).

Considerando que assim como o vírus da influenza, o SARS-CoV-2 é um vírus de RNA, o baloxavir marboxil passou a ser uma opção de tratamento farmacológico sendo iniciado um estudo sobre a sua possível eficácia (LOU, et al., 2020).

#### 2.7.10 Umifenovir

Umifenovir ou arbidol é um antiviral utilizado no tratamento da *Influenza* da classe dos inibidores de fusão do envelope viral com a membrana celular, bloqueando assim a infecção viral. É um antiviral considerado de amplo espectro por agir tanto em vírus de RNA quanto em vírus de DNA, envoltos ou não. Além disso, ele possui atividade anti-inflamatória suprimindo

a produção de citocinas pró-inflamatórias e fator de necrose tumoral alfa e estimula a expressão de IL-10.

Diante disso, ele é considerado um fármaco potencial para o tratamento do SARS-CoV-2, tendo sido demonstrado por Nojomi, e colaboradores (2020) que ele poderia interferir na liberação das vesículas intracelulares do SARS-CoV-2 e sua atividade anti-inflamatória seria de extrema utilidade, visto que, foi observado em estudos que pacientes graves com COVID-19 uma taxa elevada de citocinas pró-inflamatórias que foram associadas à gravidade do quadro clínico apresentado (ARBIDOL SUBSTANCE SUMMARY, 2005; STONE, et al., 2021; HERMINE, et al., 2021; IRIE, et al., 2021; DASTAN, et al., 2020; MALEKZADH, et al., 2020; VEIGA, et al., 2021).

Umifenovir é considerado seguro por não terem sido relatados efeitos colaterais graves até o momento e possuir uma grande janela terapêutica (ARBIDOL SUBSTANCE SUMMARY, 2005).

## **2.8 Vacinas**

Diante da gravidade da situação, destaca-se a importância no desenvolvimento de acelerado de vacinas, como mais uma opção para se seja possível prevenir e conter a transmissão da doença visando diminuir o impacto causado pela pandemia. De acordo com a Organização Mundial da Saúde até o dia 16 de fevereiro de 2021, ao menos 7 vacinas desenvolvidas para o combate ao SARS-CoV já haviam iniciado a aplicação em alguns países (WHO, 2021), até o dia 31 de março de 2021, haviam sido identificadas mundialmente 331 vacinas em desenvolvimento, das quais 244 estavam na fase pré-clínica e 87 na fase clínica, tendo ao menos 5 vacinas aprovadas para o uso emergencial no Brasil (BRASIL, 2021). Ainda assim, apesar do surgimento das vacinas, ainda há pessoas que não podem se imunizar devido a presença de alergias à componentes da vacina, além das pessoas que desenvolverão a forma grave mesmo com o ciclo vacinal completo, outro fator preocupante que deve ser levado em conta é a cobertura vacinal, com isso, até o momento, as medidas preventivas continuam como uma importante estratégia para limitar a disseminação dos casos, além do rastreamento precoce, o diagnóstico e o isolamento.

As estratégias preventivas estão focadas no isolamento dos pacientes e no controle cuidadoso da infecção, incluindo medidas adequadas a serem adotadas durante o diagnóstico e a prestação de cuidados clínicos a um paciente infectado (GUNER, HASANOGLU, AKTAS 2020).

## **3.0 OBJETIVOS**

### **3.1 Objetivos Gerais**

Identificar e sumarizar os ensaios clínicos com o uso de fármacos antivirais apontados como possíveis tratamentos em pacientes infectados pela COVID-19.

### **3.2 Objetivos Específicos**

Identificar os antivirais que estão sendo testados em ensaios clínicos no tratamento da COVID-19 até a data da busca bibliográfica (25 de junho de 2021).

Avaliar a eficácia dos antivirais testados para o tratamento da COVID-19.

Avaliar a segurança dos antivirais testados para o tratamento da COVID-19.

## 4.0 METODOLOGIA:

### 4.1 Estratégia de busca

A revisão sistemática da literatura foi conduzida de acordo com as diretrizes metodológicas internacionais, denominadas *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* – PRISMA.

Foram selecionados estudos nas bases de dados MEDLINE (PubMed). A estratégia de busca utilizou a combinação de termos livres e de indexação, desenvolvida primeiramente para o MEDLINE. A estratégia de busca desenvolvida para o MEDLINE encontra-se representada no quadro 1.

<b>Quadro 1 – ESTRATÉGIA DE BUSCA ESTABELECIDADA PARA O MEDLINE</b>
---

((COVID-19[MeSH Terms]) OR (COVID-19[Title/Abstract])) OR (SARS-COV-19[Title/Abstract])) OR (SARSCOV19[Title/Abstract])) OR (2019-NCOV[Title/Abstract])) OR (2019NCOV[Title/Abstract])) AND (ANTIVIRALAGENTS[MeSH Terms])) OR (ANTIVIRALAGENTS[Title/Abstract])) OR (ANTIVIRALDRUGS[Title/Abstract])) OR (ANTIVIRALS[Title/Abstract])) OR (REMDESIVIR[Title/Abstract])) OR (LOPINAVIR[Title/Abstract])) OR (LOPINAVIR RITONAVIR[Title/Abstract])) OR (FAVIPIRAVIR[Title/Abstract])) OR (Tocilizumab[Title/Abstract])
--

### 4.2 Elegibilidade

Os critérios de elegibilidade ou de inclusão utilizados foram: 1) Antivirais aplicados à COVID-19; 2) Estudos clínicos com maiores de 18 anos; 3) Eficácia e/ou Segurança dos antivirais e foram considerados critérios de exclusão: 1) estudos em duplicata; 2) resumos publicados em anais de congressos e comunicações curtas; 3) relatos/estudos de casos; 4) estudos envolvendo animais; 5) revisões de literatura; 6) estudos envolvendo doses tóxicas/overdose dos medicamentos utilizados.

### 4.3 Seleção

A seleção dos estudos aconteceu em três etapas, seguindo os critérios de elegibilidade. Primeiramente os estudos foram selecionados pela leitura do título, e posteriormente desses,

pela leitura dos resumos. A leitura do texto completo foi realizada para os artigos dos resumos selecionados.

#### **4.4 Análise de eficácia e segurança**

A avaliação da eficácia de um fármaco consiste em analisar a capacidade de um fármaco de produzir o resultado esperado do tratamento, ao qual estão dentre eles: cura ou alívio de sintomas, prolongamento da vida, melhora na qualidade de vida, entre outros (LYNCH, 2019).

Para definir a eficácia e a segurança de um fármaco é indispensável analisar o perfil farmacológico por meio do índice terapêutico, que é a razão da concentração tóxica mínima para a concentração média efetiva, ou seja, ele define a dose segura para obter o efeito pretendido, estabelecido pela curva dose-resposta, reduzindo a possibilidade de toxicidade e efeitos colaterais indesejados (FARINDE, 2019).

Ao se ligar em um receptor, a molécula do fármaco pode ou não o ativar, sendo assim, a eficácia é a capacidade do fármaco de se ligar ao receptor, gerando uma resposta tecidual. (RANG, 2016). Fatores como as características dos fármacos, a idade do paciente e mutações genéticas, por exemplo, podem alterar a interação fármaco-receptor, sendo capaz de diminuir ou aumentar a afinidade do fármaco com o receptor, além da variação que pode ocorrer de tecido para tecido (FARINDE, 2019).

Diante destas atribuições, foram considerados para comprovação da eficácia a diminuição do tempo médio de internação hospitalar, tempo médio para alta hospitalar, o tempo para diminuição da carga viral e a avaliação da necessidade de ventilação/intubação e o tempo necessário demandado pelos pacientes.

A avaliação de segurança de um fármaco permite identificar a margem que delimita a dose eficaz de um fármaco e a dose tóxica que pode culminar em efeitos colaterais colocando em risco à vida do paciente (LYNCH, 2019).

Para ser seguro um fármaco tem que ser seletivo, tendo mínimas interações, devendo sempre observar o seu índice terapêutico, a fim de evitar toxicidade e efeitos colaterais indesejados. A seletividade é um importante parâmetro que demonstra a atividade farmacológica em um determinado tecido e/ou célula em relação a outros. Sua especificidade é determinada por sua estrutura química, podendo ser altamente específico quando interage com apenas um ou poucos receptores aos quais são expressos em apenas alguns tipos celulares ou amplamente específico quando interage com muitos receptores, o que pode permitir uma utilização mais abrangente e em contra partida pode aumentar o risco de efeitos colaterais

sistêmicos por possuir uma ação mais disseminada pelo organismo. (FARINDE, 2019; BRUNTON, 2012)

Conhecendo a farmacocinética que é o caminho percorrido pelo fármaco no organismo, ao qual engloba a distribuição, absorção, metabolização e excreção, e a farmacodinâmica que se refere à atuação do fármaco no organismo, compreendendo o mecanismo de ação, possibilitando prever precocemente possíveis efeitos colaterais e tóxicos dos fármacos, sendo de extrema importância para garantir a segurança e a conclusão do tratamento (BRUNTON, 2012).

Neste estudo a segurança foi analisada a partir dos dados clínicos descritos nos ensaios clínicos randomizados.

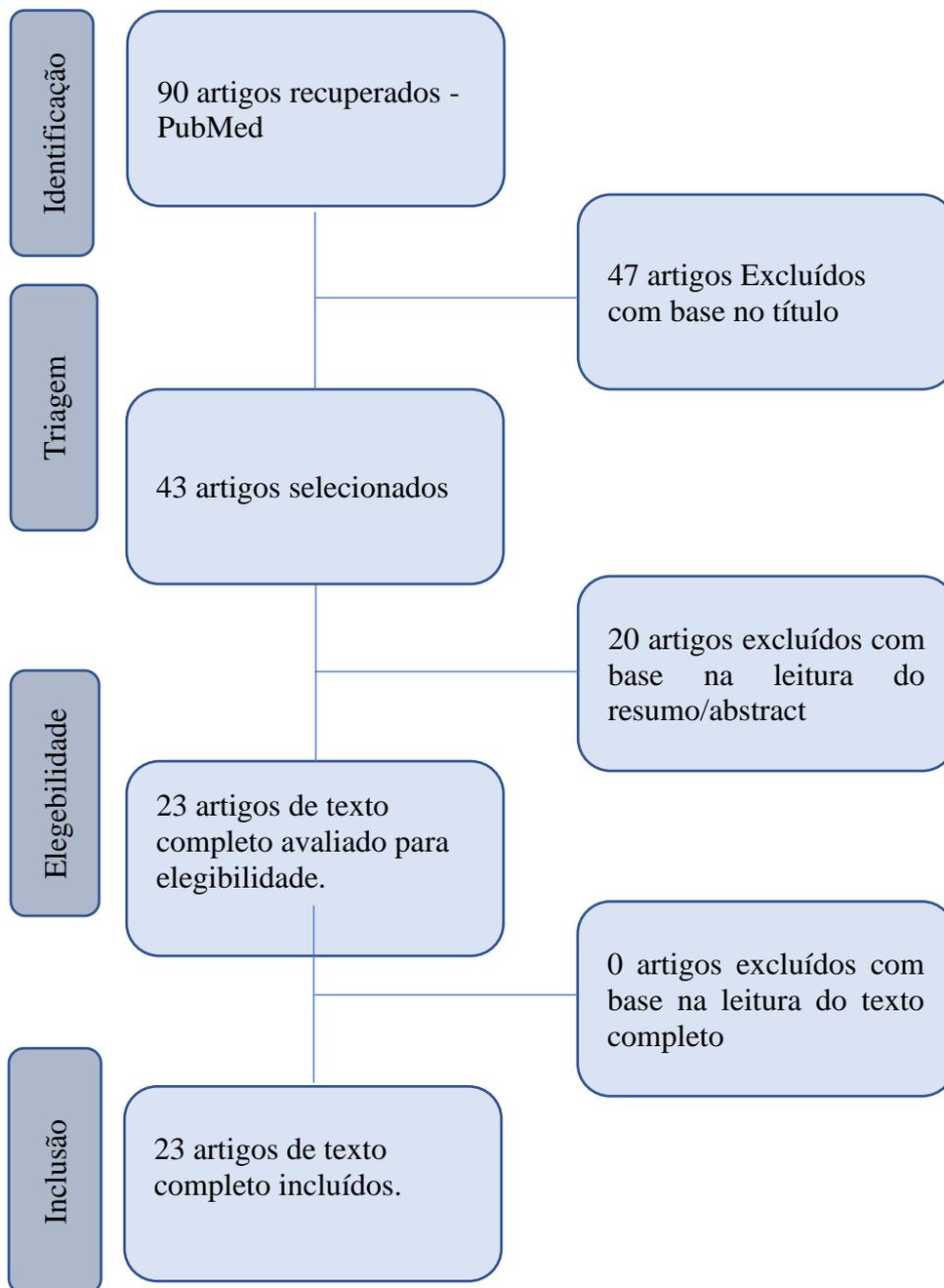
Os gráficos a seguir demonstram essa relação entre os fármacos administrados e os efeitos colaterais, sendo o principal parâmetro aqui avaliado para se atestar a segurança, possibilitando observar que os fármacos com maior proporção de efeitos colaterais, considerando a razão entre o número de pacientes afetados e o número total de pacientes.

## **5.0 RESULTADOS E DISCUSSÃO**

### **5.1 Seleção dos artigos**

O processo de busca recuperou 90 artigos, onde 43 artigos foram selecionados para a leitura dos resumos dentro dos critérios de elegibilidade por fim foram selecionados 23 artigos. Os 67 artigos que foram excluídos referem-se a estudos clínicos realizados que incluíam adolescentes, adultos saudáveis não contaminados pelo SARS-CoV-2 e alguns por não terem sido finalizados.

Fig. 1. Diagrama de fluxo PRISMA dos estudos incluídos na revisão clínica.



## 5.2 Identificação dos antivirais testados para o tratamento da COVID-19

Para a realização deste estudo foi efetuada uma pesquisa na base de dados MEDLIDE (PubMed) sendo recuperados ao final de seleção 23 artigos seguindo critérios que foram definidos para seleção e exclusão. Alguns artigos analisaram mais de um fármaco, com isso o número total de estudos foi de 39. Os medicamentos testados para o tratamento da COVID-19 até 25 de junho de 2021 e a relação de estudos de cada um foram: Tocilizumabe (8/39) 20,53%, Interferon (6/39) 15,40%, Lopinavir (5/39) 12,82%, Ritonavir (5/39) 12,82%, Remdesivir (4/39)10,25%, Favipiravir (4/39)10,25%, Ribavirin (2/39) 5,13%, Novaferon (1/39) 2,56%, Baloxavir (1/39) 2,56%, Sofosbuvir (1/39) 2,56%, Daclatasvir (1/39) 2,56%, e Umifenovir (1/39) 2,56%, concedendo uma amostra de 14.880 pacientes assistidos, sendo 62,06% do sexo masculino com idade mediana de 57 anos aos quais foram acompanhados por uma média de 26 dias.

Quadro 2: Principais características dos estudos elegidos.

Nome do estudo	Autor principal	Ano de realiza	Desenho do estudo	Medicamentos testados	Dose em mg	Tempo médio de uso do medicamento	Tamanho da amostra	Número de pacientes por grupo
Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report.	John H. Beigel, M.D, et al.	2020	duplo-cego, randomizado, controlado por placebo	remdesivir	200 mg no dia 1, seguido por 100 mgs diariamente pelos dias adicionais	10 dias	1062 pacientes	GRUPO 1: 541 (grupo que recebeu remdesivir) GRUPO 2: 521 (placebo)
A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19.	Bin Cao, et al.	2020	ensaio randomizado, controlado e de rótulo aberto	Lopinavir-Ritonavir	400 mgs e 100 mgs, respectivamente	14 dias (2x ao dia)	199 pacientes	GRUPO 1: 99 (lopinavir-ritonavir) GRUPO 2: 100 (cuidados padrões)
Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial.	Yeming Wang, et al.	2020	ensaio randomizado, duplo-cego, controlado por placebo	remdesivir	200 mg no dia 1 seguido por 100 mgs nos dias 2-10	10 dias	237 pacientes	GRUPO 1: 158 pessoas (remdesivir) GRUPO 2: 79 pessoas (placebo)
Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir-ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial.	Ivan Fan-Ngai Pendurado, et al.	2020	teste multicêntrico, prospectivo, de marca aberta, randomizado	interferon beta-1b combinado, lopinavir-ritonavir e ribavirin ( grupo controle receberam apenas lopinavir oral-ritonavir (lopinavir 400 mgs e ritonavir 100 mg) a cada 12h durante 14 dias.)	lopinavir 400 mgs ritonavir 100 mgs, ribavirin 400 mgs e três doses de 8 milhões de unidades internacionais de interferon beta-1	14 dias em dias alternados, dependendo do dia do início da droga (se iniciado no dia 1-2 do início dos sintomas, o paciente recebeu todas as três doses de interferon beta-1b; se iniciado no dia 3-4, o paciente recebeu duas doses; se iniciado no dia 5-6, o paciente recebeu uma dose)	127 pacientes	GRUPO 1: 86 pessoas GRUPO 2: 41 pessoas (controle)
Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19.	John H. Stone	2020	ensaio randomizado, duplo-cego, controlado por placebo	tocilizumabe	8 mg por quilograma de peso corporal	Dose única	243 pacientes	GRUPO 1: 161 pessoas (tocilizumabe) GRUPO 2: 81 pessoas (placebo)
Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 - Interim WHO Solidarity Trial Results.	WHO Solidarity Trial Consortium, et al	2020	rótulo aberto, randomizado	remdesivir, hidroxicloroquina, lopinavir e interferon beta-1a	O regime de remdesivir (endovenoso) foi de 200 mgs nos dias 0 e 100 mgs nos dias 1 a 9 200 mg de lopinavir (mais 50 mg de ritonavir, para retardar a folga hepática do lopinavir) 44 µg de interferon subcutâneo	Remdesivir 9 dias lopinavir 14 dias	11.330 pacientes	GRUPO 1: 2750 pacientes (remdesivir) GRUPO 2: 954 pacientes (hidroxicloroquina) GRUPO 3: 1411 pacientes lopinavir (sem interferon), GRUPO 4: 2063 pacientes interferon (incluindo 651 para interferon mais lopinavir), e GRUPO 5: 4088 para nenhuma droga experimental
Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia.	Salama C, et al.	2020	ensaio randomizado, duplo-cego, controlado por placebo	tocilizumabe	8 mg por quilograma de peso corporal	Dose única	377 pacientes	GRUPO 1: 249 pacientes (tocilizumabe mais cuidados padrão) GRUPO 2: 128 pacientes (placebo mais cuidados padrão) <b>GRUPOS DE SEGURANÇA</b> GRUPO 3: 250 pacientes GRUPO 4: 127 pacientes
Compassionate remdesivir treatment of severe Covid-19 pneumonia in intensive care unit (ICU) and Non-ICU patients: Clinical outcome and differences in post-treatment hospitalisation status.	Spinello Antinori, et al.	2020	estudo prospectivo (compassivo), de rótulo aberto	remdesivir	200 mgs no dia 1, seguida por uma dose intravenosa de 100 mg/dia do dia 2 ao dia 10	10 dias	35 pacientes	GRUPO 1: 18 pacientes (UTI) GRUPO 2: 17 pacientes (IDW)
Effect of Tocilizumab vs Usual Care in Adults Hospitalized With COVID-19 and Moderate or Severe Pneumonia: A Randomized Clinical Trial.	Olivier Hermine, et al.	2020	randomizado, iniciado por coorte, multicêntrico, de rótulo aberto	tocilizumab	8 mg/kg	Dose única	130 pacientes	GRUPO 1: 64 pacientes GRUPO 2: 67 pacientes (controle)
A Randomized Clinical Trial of the Efficacy and Safety of Interferon beta-1a in Treatment of Severe COVID-19.	Effat Davoudi-Monfared, et al.	2020	ensaio clínico randomizado	IFN β-1a	44-µg/ml (12 milhões de UI/ml)	3x por semana (duas semanas seguidas)	92 pacientes	GRUPO 1: 42 pacientes IFN e grupo 2: 39 pacientes (controle)
Effect of Tocilizumab vs Standard Care on Clinical Worsening in Patients Hospitalized With COVID-19 Pneumonia: A Randomized Clinical Trial.	Carlo Salvarani, et al.	2020	ensaio clínico prospectivo, de rótulo aberto e randomizado	Tocilizumab	8 mg/kg até um máximo de 800 mgs	2 doses	123 pacientes	GRUPO 1: 60 pacientes GRUPO 2: 63 pacientes (controle)
SARS-CoV-2 clearance in COVID-19 patients with Nofaferon treatment: A randomized, open-label, parallel-group trial.	Fang Zheng, et al.	2020	ensaio randomizado, de rótulo aberto, em grupo paralelo.	Novaferon, Lopinavir/Ritonavir,	Novaferon 40 µg/dia (2x) 200 mg de Lopinavir e 50 mg de Ritonavir (2x ao dia)	7 a 10 dias	89 pacientes	GRUPO 1: 30 pacientes (Novaferon) GRUPO 2: 30 pacientes (Novaferon + Lopinavir/Ritonavir,) GRUPO 3: 29 pacientes (Lopinavir/Ritonavir)

Tocilizumab combined with favipiravir in the treatment of COVID-19: A multicenter trial in a small sample size.	Hong Zhao, et al.	2020	teste multicêntrico em adultos	tocilizumabe e favipiravir	favipiravir foi de 1600 mgs, duas vezes por dia no primeiro dia, e 600 mgs, duas vezes por dia do segundo dia ao sétimo dia Tocilizumab: primeira dose foi de 4-8 mg/kg (recomendado 400 mgs) e adicionada a 100 mL 0,9% de soro fisiológico normal	Favipiravir: 7 dias Tocilizumab: dose única	26 pacientes	GRUPO 1: 14 pacientes (combinação) GRUPO 2: 7 pacientes (favipiravir) GRUPO 3: 5 pacientes (tocilizumab)
Promising effects of tocilizumab in COVID-19: A non-controlled, prospective clinical trial.	Farzaneh Dastan, et al.	2020	estudo prospectivo e não controlado	Tocilizumab	400 mgs	Dose única	42 pacientes	GRUPO ÚNICO: 42 pacientes
The impact of sofosbuvir/daclatasvir or ribavirin in patients with severe COVID-19.	Gholamali Eslami	2020	ensaio de rótulo aberto	sofosbuvir daclatasvir ribavirin	400 mg de sofosbuvir 60 mg de daclatasvir 600mg ribavirin	Período máximo 14 dias	62 pacientes	GRUPO 1: 35 pacientes (sofosbuvir/daclatasvir) GRUPO 2: 27 pacientes (ribavirin).
Clinical Outcomes and Plasma Concentrations of Baloxavir Marboxil and Favipiravir in COVID-19 Patients: An Exploratory Randomized, Controlled Trial.	Yan Lou, et al.	2020	centro exploratório único, de rótulo aberto, randomizado, controlado	Favipiravir e baloxavir/marboxil	Favipiravir: A primeira dose foi de 1600 mgs ou 2200mg oralmente, seguida por 600 mg cada vez, três vezes por dia. baloxavir marboxil: 80 mgs uma vez por dia oralmente no dia 1 e dia 4.	Favipiravir: máx 14 dias baloxavir/marboxil: max 7 dias CONTROLE: lopinavir/ritonavir (400 mg/100 mgs, bid, po.) ou darunavir/cobicistat (800 mg/150 mgs, qd, po.) e arbidol (200 mgs, tid, po.)	29 pacientes	Grupo: Baloxavir marboxil (n=10)☐ Grupo Favipiravir (n=9)☐ Grupo de Controle (n=10)
Efficacy and safety of favipiravir, an oral RNA-dependent RNA polymerase inhibitor, in mild-to-moderate COVID-19: A randomized, comparative, open-label, multicenter, phase 3 clinical trial.	Zarir F Udwadia, et al.	2020	randomizado, rótulo aberto, braço paralelo, multicêntrico, fase 3	favipiravir	dia 1: 1800 mg BID e dias 2-14: 800 mg BID	14 dias	147 pacientes	GRUPO 1 : 72 pacientes (favipiravir) GRUPO 2: 75 pacientes (controle)
Subcutaneous administration of interferon beta-1a for COVID-19: A non-controlled prospective trial.	Dastan F. et al.	2020	teste prospectivo não controlado	IFN-β-1a	44 µg subcutaneamente	1 dose a cada 2 dia/10 dias	20 pacientes	GRUPO 1: 20 pacientes
Interferon beta-1b in treatment of severe COVID-19: A randomized clinical trial.	Hamid Rahmani, et al.	2020	ensaio clínico aberto e randomizado	IFN β-1b	250 mcg	1 dose a cada 2 dia/14 dias	66 pacientes	GRUPO 1: 33 pacientes GRUPO 2: 33 pacientes (controle)
Effect of Arbidol (Umifenovir) on COVID-19: a randomized controlled trial.	Nojomi M, et al.	2020	ensaio controlado randomizado de marca aberta	Umifenovir (arbidol) + hidrocloroquina ou lopinavir/ritonavir	ARB: 200mg hidroxicloroquina (400 mg no primeiro dia) seguidos por 400 mg DE KALETRA (Lopinavir/ritonavir) BD ou Hidroxicloroquina (400 mg BD no primeiro dia)	7 a 14 dias	100 pacientes	GRUPO 1: 50 pacientes GRUPO 2: 50 pacientes
Randomized controlled open label trial on the use of favipiravir combined with inhaled interferon beta-1b in hospitalized patients with moderate to severe COVID-19 pneumonia.	Nojomi M, et al.	2020	ensaio randomizado controlado por rótulo aberto	favipiravir + interfon beta-1b (tratamento padrão: HCQ 400 mg )	favipiravir 1600 mgs no dia 1 seguido de 600 mgs duas vezes por dia interferon beta-1b a uma dose de 8 milhões de UI (0,25 µg) duas vezes por dia	Favipitavir 10 dias Interferon beta-1b 5 dias Padrão: 7 dias	89 pacientes	GRUPO 1: 44 pacientes GRUPO 2: 45 pacientes (controle)
Subcutaneous tocilizumab in adults with severe and critical COVID-19: A prospective open-label uncontrolled multicenter trial.	Malekzadeh R, et al.	2020	estudo multicêntrico, prospectivo, de marca aberta e descontrolada	tocilizumabe	uma dose de 324 mgs (<100 kg de peso corporal) ou 486 mgs (≥100 kg de peso corporal)	Dose única	126 pacientes	GRUPO 1: 86 pacientes (doença grave) GRUPO 2: 40 pacientes (doença crítica)
Effect of tocilizumab on clinical outcomes at 15 days in patients with severe or critical coronavirus disease 2019: randomised controlled trial.	Veiga VC, et al.	2020	Randomizado, teste de rótulo aberto.	tocilizumab (+ cuidado padrão)	infusão intravenosa única de 8 mg/kg	Dose única	134 pacientes	GRUPO 1: 67 pacientes GRUPO: 64 pacientes (cuidado padrão)

Tabela 1: Quantificação dos ensaios clínicos de acordo com o princípio ativo analisado.

<b>Princípio Ativo</b>	<b>Número de Testes</b>
Tocilizumab	8
Interferon Beta	6
Lopinavir	5
Ritonavir	5
Remdesivir	4
Favipiravir	4
Ribavirin	2
Novaferon	1
Baloxavir	1
Sofosbuvir	1
Daclatasvir	1
Umifenovir	1
Total de testes	39

Fonte: Autor (2022)

### 5.3 Análise da eficácia dos antivirais testados para o tratamento da COVID-19.

O tempo médio de internação variou em geral entre 5 e 17,2 dias entre os fármacos.

O fármaco com maior diminuição do tempo de internação comparado ao grupo placebo é o tocilizumab que foi testado nas doses de 8mg/kg, 400mg, 324mg (<100Kg) e 486mg (≥100kg), sendo administrado em dose única, com exceção de um estudo que permitiu a aplicação de duas doses, caso necessário, no total cerca de 786 pacientes fizeram o uso do tocilizumab em caráter de estudo, com isso a diminuição no tempo de internação foi cerca de 9,2 dias (STONE, J., et al., 2020; SALAMA C., et al., 2020; VEIGA, C.V., et al., 2020), outros estudos não avaliaram esse parâmetro (SALVARANI, C., et al., 2020; ZHÃO, H., et al., 2020; HERMINE, O., et al., 2020). O estudo testando o tocilizumab, realizado por Dastan e colaboradores (2020), não apresentou grupo placebo para comparação, apresentando grupo único de teste ao qual teve a duração da internação de 15 dias. Em um outro estudo testando o tocilizumab, realizado por Malekzadeh, *et al.*, (2020), ao qual os pacientes foram divididos em dois grupos conforme a gravidade da doença, se grave ou se crítica, utilizando a mesma dose do fármaco, ocorreu a diminuição em 2 dias no tempo de internação em ambos os grupos, demonstrando não haver diferença na diminuição do tempo de internação quanto à gravidade da doença.

O sofosbuvir e o daclatasvir (Gráfico 3) foram testados nas doses de 400mg e 60mg, respectivamente, por um período máximo de 14 dias, sendo experimentados em um grupo único de 35 pacientes que tiveram diminuição de 5 dias no tempo de internação. Eles foram utilizados em combinação e comparados ao ribavirin 600mg, que teve duração média de internação 11 dias em um grupo de 27 pacientes (ESLAMI, G., et al., 2020).

A dose de baloxavir marboxil testada foi de 80mg, 1 vez ao dia no 1º e no 4º dia por no máximo 7 dias num total de 10 pacientes. O medicamento havia tido sua eficácia testada *in vitro*, antes do início dos experimentos *in vivo*, demonstrando ser necessário a concentração efetiva semi-máxima (CE<sub>50</sub>) de 5,48 Mm para se alcançar a atividade antiviral pretendida. No decorrer do estudo realizado, as concentrações aos quais foram dosadas no dia 04 e no dia 07 foram muito inferiores à necessária demonstrada *in vitro*, sendo de  $0,024 \pm 0,019 \mu\text{g}/\text{Ml}$  e  $0,020 \pm 0,013 \mu\text{g}/\text{Ml}$ , respectivamente, o que culminou no aumento em 1 dia no tempo de internação dos pacientes, 15 vs 14 dias no grupo controle (LOU, Y., et al., 2020).

O arbidol foi testado na dose de 200mg em um período de 7 a 14 dias em aproximadamente 100 pacientes, foi avaliado por Nojomi M, et al., (2020) ele apresentou diminuição no tempo de internação tendo sido comparado com a utilização do Kaletra (lopinavir e ritonavir), a duração da internação no grupo ARB foi significativamente menor que o braço Kaletra (7,2 versus 9,6 dias). Os antivirais lopinavir e ritonavir, utilizados de forma associada e/ou inseridos nos cuidados padrões da (maioria dos estudos), além disso, foram testados nas doses lopinavir 400mg e 200mg e ritonavir 100mg e 50mg, sendo realizado um tratamento com duração entre 7 e 14 dias, sendo utilizados por aproximadamente 2356 pacientes inscritos no estudo.

O favipiravir utilizou diferentes regimes de doses. Dose de 1600mg duas vezes no primeiro dia e 600mg nos dias seguintes por até 7 dias ou a primeira dose de 1600 mgs ou 2200mg oralmente, seguida por 600 mg cada vez, três vezes por dia, e a duração da administração não foi superior a 14 dias ou 1800mg no primeiro dia e 800mg nos dias seguintes por até 10 dias. Os estudos envolveram aproximadamente 132 pacientes e quando avaliado individualmente resultou na diminuição de 1 dia no tempo médio de internação (9 vs 10 dias), da mesma forma quando testado em combinação com o baloxavir/marboxil (15 vs 14 dias). Quando combinado com interferon beta-1b, não houve diferenças no tempo de internação tendo ambos registrados uma média de 7 dias, em combinação com tocilizumab este parâmetro não foi avaliado (ZHÃO, H., et al., 2020; LOU, Y., et al., 2020; UDWADIA, Z., et al., 2020; NOJOMI, M., et al., 2020).

O interferon foi utilizado individualmente e de forma combinada, sendo testadas as doses 8 milhões UI/MI, 12 UI/MI ou 250mcg, variado o período de utilização de 5 a 14 dias, sendo utilizado por aproximadamente 2288 pacientes e diminuiu em 1,2 dias o tempo médio de internação comparado ao grupo placebo (DAVOUDI-MONFARED, E., et al., 2020; RAHMANI, H., et al., 2020). Quando combinado com lopinavir-ritonavir e ribavirin houve uma queda de 5,5 dias no tempo de internação (9 vs 14,5) (PENDURADO, I., et al., 2020). Dastan, et al., (2020) não apresentou grupo placebo e o grupo teste apresentou uma média de 16,8 dias de internação.

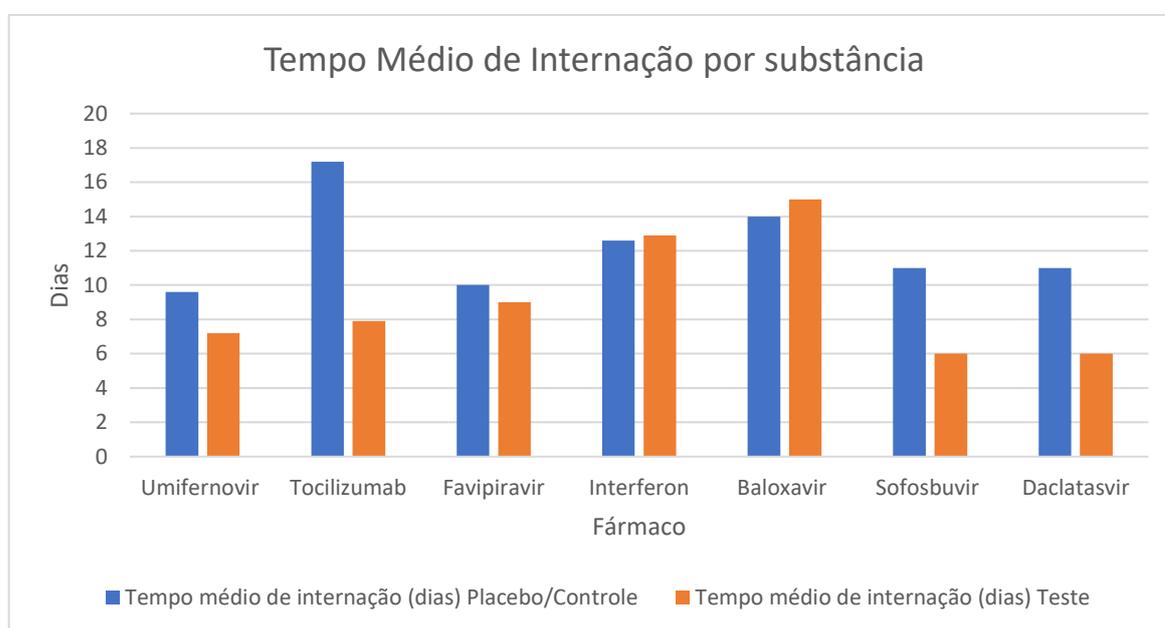


Gráfico 1 – Tempo Médio de Internação: Análise comparativa da redução do tempo médio de internação entre os grupos tratados e placebo.  
Fonte: autor (2022)

Outro parâmetro a ser avaliado para que seja possível atestar a eficácia é o tempo médio para recuperação do paciente. Conforme é possível conferir no gráfico 2, o medicamento que registrou uma taxa maior de redução de tempo para alta hospitalar foi a combinação de sofosbuvir e daclatasvir, ao diminuir em 5 dias, quando comparado ao grupo controle, seguido pelo remdesivir que reduziu em 3,5 dias a média, o umifernovir em 2,4 dias, a combinação lopinavir e ritonavir em 2 dias, o tocilizumab em 1,7 dias, o favipiravir 1 dia. O único fármaco que não apresentou nenhum efeito sobre este parâmetro foi o ribavirin, tendo registrado um tempo médio maior em 5 dias em relação ao grupo controle (11 vs 6 dias).

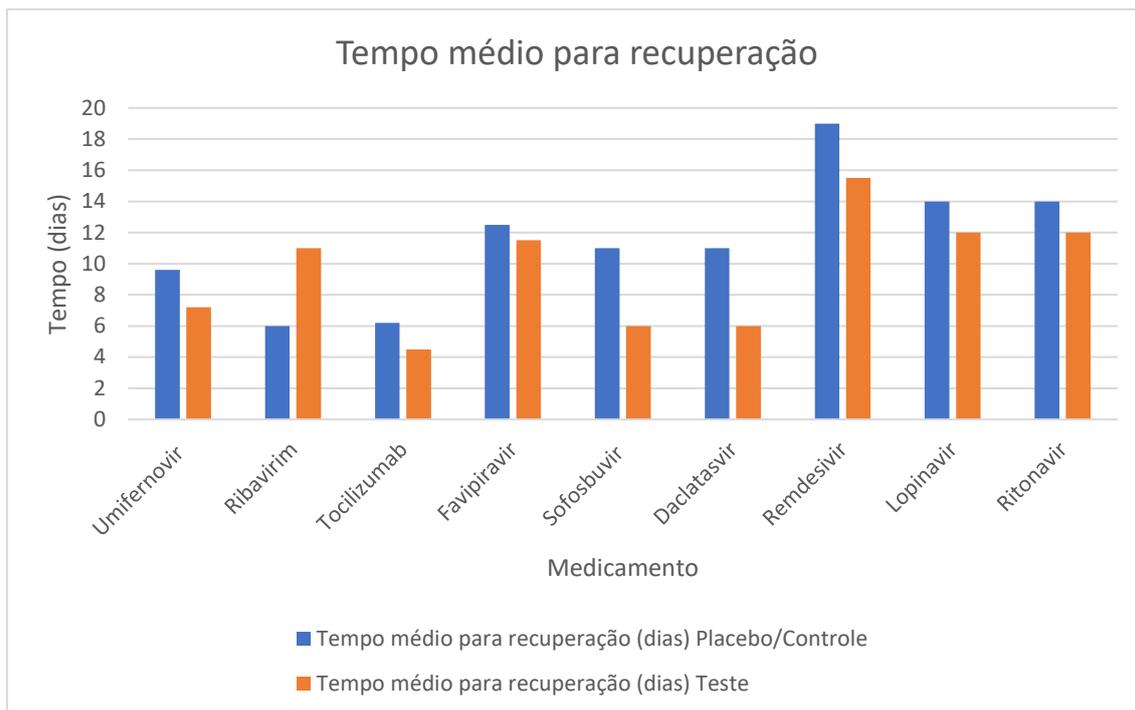


GRÁFICO 2 – Tempo Médio para recuperação: Análise comparativa da redução do tempo para recuperação médio entre os grupos tratados e placebo.

Fonte: Autor (2022)

Além dos parâmetros já citados acima, outra análise realizada foi em relação a diminuição no tempo da redução da carga viral, aqui analisada pelo exame RT-PCR.

A avaliação do medicamento novaferon que foi testado na dose 40 µg/dia sendo administrado duas vezes ao dia durante o período que variou entre 7 e 10 dias em 60 pacientes, em relação às taxas de negatização da carga viral, ao qual foi analisada através de exames de RT-PCR nos dias 3, 6 e 9. Os pacientes foram separados em 3 grupos, o novaferon individualmente, em combinação com o lopinavir/ritonavir e o terceiro grupo apenas lopinavir e ritonavir. Tendo sido registrados no dia 3, 16,7% (5/30) de pacientes que testaram negativo no grupo novaferon, 36,7% (31/30) em novaferon mais lopinavir/ritonavir e 10,3% (3/29) no grupo lopinavir/ritonavir. No sexto dia, os testes negativos para SARS-CoV-2 no grupo novaferon e no grupo novaferon mais lopinavir/ritonavir atingiram 50,0% (15/30) e 60,0% (18/30), respectivamente, e foram significativamente maiores do que no grupo lopinavir/ritonavir (24%). No nono dia, as taxas foram de 56,7% (17/30) no grupo Novaferon, 70,0% (21/30) no grupo novaferon mais lopinavir/ritonavir e 51,7% (15/29) no grupo lopinavir/ritonavir. O tempo médio para a depuração viral foi de seis dias, seis dias e nove dias para três grupos, respectivamente (ZHENG, F., et al., 2020).

O favipiravir diminuiu em 2 dias o tempo para o resultado negativo da RT-PCR (UDWADIA, Z., et al., 2020), já na avaliação de Lou e colaboradores, a avaliação foi realizada no dia 14, momento em que o grupo controle registrou 100% dos pacientes com carga viral negativa enquanto os pacientes que estavam utilizando favipiravir registrou 77%. Os outros estudos não registraram este parâmetro (ZHÃO, H., et al., 2020; NOJOMI, M., et al., 2020). O interferon-beta ao ser combinado com lopinavir-ritonavir e ribavirin diminuiu 5 dias o tempo para negatificação do exame RT-PCR, 12 vs 7 dias para o grupo teste e o grupo controle respectivamente (PENDURADO, I., et al., 2020). Já outro estudo registrou o período de 10 dias para negatificação, porém não houve grupo placebo para comparação (DASTAN, F., et al., 2020). Com essa exceção de diminuição de 5 dias ao ser administrado em combinação com outros fármacos, o ritonavir com lopinavir, diminuiu em 1 dia o tempo para depuração viral quando administrado individualmente.

O umifenovir não apresentou diferença tanto quanto testado em combinação com o lopinavir/ritonavir, quanto testado junto com a hidroxicloroquina, que era o tratamento padrão especificado no Irã quando foram realizados os testes (NOJOMI, M., et al., 2020).

O antiviral remdesivir foi testado de forma padronizada em todos os estudos elegidos com a dose de 200mg no primeiro dia e 100mg nos dias seguintes, tendo um tratamento com a duração média de 9,5 dias e totalizando uma amostra de 3484 pacientes. Antinori e colaboradores (2020), realizaram um estudo em que os dois grupos, um grupo de pacientes que estavam internados na Unidade de Tratamento de Intensivo (UTI) e o segundo grupo eram pacientes internados na Enfermaria de Doenças Infecciosas, ambos receberam a mesma dose de remdesivir ao qual levaram um período médio de 12 dias para negatificação da carga viral. Em outro estudo, realizado por Wang, et al., (2020), o teste foi realizado no 28º dia, onde 153 de 196 pacientes (78%) não havendo RNA viral detectável em esfregaços nasofaríngeos e orofaríngeos, sendo a proporção negativa entre o grupo teste e o grupo placebo semelhantes. Diante disso, O remdesivir não demonstrou diferença no tempo de depuração de carga viral.

A análise do fármaco baloxavir foi realizada em 14 dias, onde foram registrados que 70% dos pacientes haviam se tornado virais negativos, enquanto o grupo controle havia registrado 100% dos pacientes com carga viral negativa (LOU, Y., et al., 2020).

Os fármacos tocilizumab, daclatasvir, sofosbuvir, não tiveram avaliação deste parâmetro.

O suporte de oxigênio demonstrou ser uma ferramenta bastante importante no auxílio aos pacientes, sendo aqui subdividida em duas análises, a necessidade de ventilação e a necessidade de intubação.

A ventilação condiz em pacientes aos quais necessitaram de suporte de oxigênio de formas não invasivas, como a cânula nasal, por exemplo.

O tempo médio de ventilação por substância variou entre os medicamentos no geral, entre 3,9 e 13,5 dias, tendo registrado uma maior queda nesse tempo o interferon tendo diminuído em 7 dias o tempo médio de ventilação quando comparado ao placebo (PENDURADO, I., et al., 2020). Outro estudo que analisou o interferon foi o realizado por Davoudi-Monfared, e colaboradores, (2020) ao qual realizou as análises nos dias 0, 7, 14 e 28, o dia 0 representa o início do estudo onde 32 pacientes do grupo teste necessitavam de oxigênio suplementar, exigindo cânula nasal de alto fluxo ou ventilação mecânica não invasiva e no grupo controle eram 28 pacientes com necessidade. Após 7 dias, o número de pacientes com necessidade de oxigênio suplementar baixou em ambos os grupos, de 32 para 22 pacientes no grupo teste e de 22 para 12 no grupo controle. Aos 14 dias, nos dois grupos haviam 6 pacientes necessitando de suporte e finalmente aos 28 dias, no grupo placebo não havia nenhum paciente, enquanto 1 paciente no grupo teste ainda necessitava do oxigênio de apoio.

O favipiravir reduziu o tempo em 2 dias (LOU. Y., et al., 2020; UDWADIA, Z., et al., 2020), o baloxavir e o remdesivir reduziram em 1 dia (LOU. Y., et al., 2020; WANG, Y., et al., 2020; BEIGEL, J., et al., 2020) a combinação lopinavir com ritonavir reduziu em 0,5 dia (CAO, B., et al., 2020) e o tocilizumab praticamente não obteve eficácia nesse parâmetro. Os medicamentos umifernovir, ribavirin, sofosbuvir, daclatasvir e o novaferon não registraram o tempo de ventilação dos pacientes.

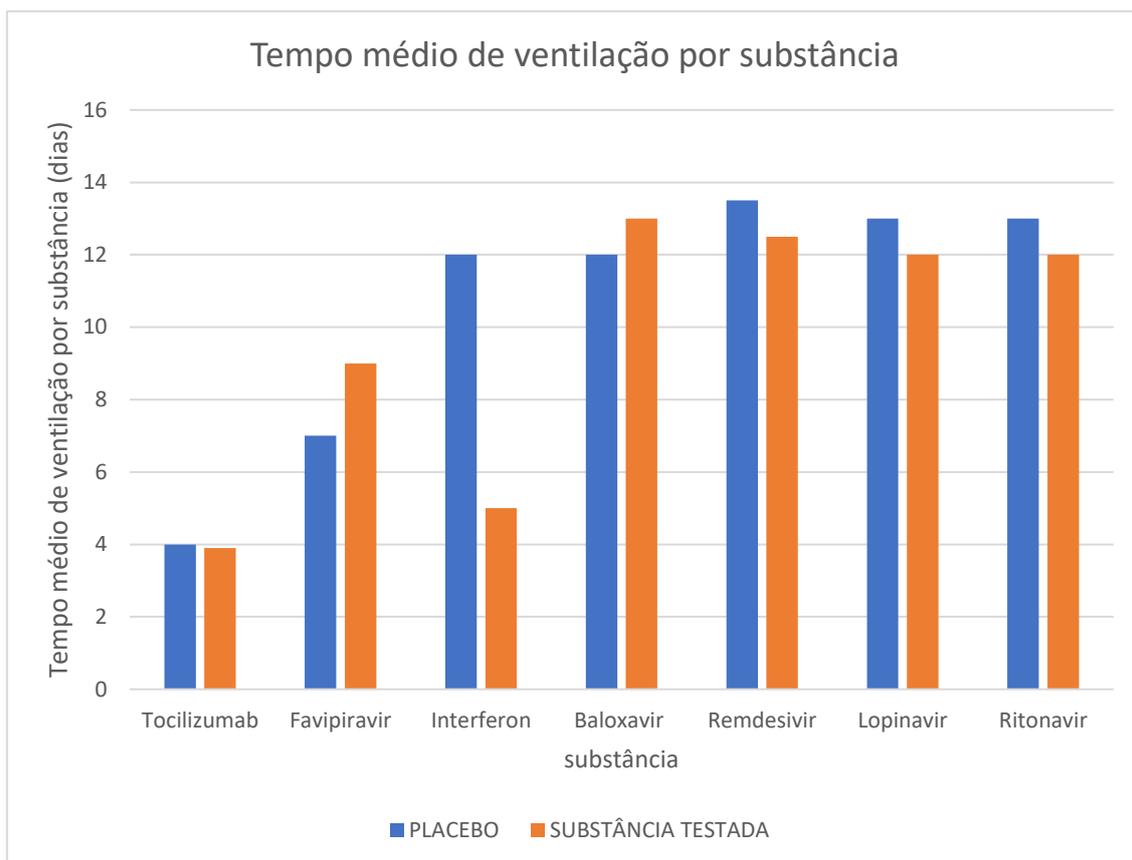


Gráfico 3 – Tempo médio de ventilação por substância (dias): Análise comparativa da redução do tempo médio de ventilação entre os grupos tratados e placebo.

Fonte: Autor (2022)

A proporção de pacientes que necessitaram de suporte de oxigênio, pode ser conferida na tabela abaixo, que demonstra que apenas os fármacos baloxavir e interferon registraram efeito sobre essa proporção, tendo sido registrado pelo baloxavir uma diferença de 10% e o interferon de 8,23%.

Tabela 2 – Proporção de pacientes que necessitaram de suporte de oxigênio

Medicamento	Placebo/Controle	Grupo Teste
Favipiravir	8,24%	9,87%
Remdesivir	10,30%	10,65%
Lopinavir	13,11%	13,21%
Ritonavir	13,11%	13,21%
Baloxavir	40%	30%
Interferon	44,25%	36,02%

Fonte: Autor (2022)

Os fármacos umifernovir, ribavirin, tocilizumab, sofosbuvir, daclatasvir e novaferon não registraram o número de pacientes que necessitaram de intervenção quanto à suporte de oxigênio.

A intubação consiste no suporte de oxigênio invasivo, seja por ECMO que é a oxigenação por membrana extracorpórea, por meio de tubo endotraqueal ou traqueostomia.

O remdesivir foi o medicamento que registou uma maior queda no tempo médio de intubação, tendo reduzido em 5,7 dias este período (WANG, Y., et al., 2020; BEIGEL, J., et al., 2020), conforme apresentado no gráfico 6. O Interferon diminuiu em 4,6 dias (DAVOUDI-MONFARED, E., et al., 2020; PENDURADO, I., et al., 2020), e o baloxavir diminuiu em 2 dias (LOU, Y., et al., 2020). A combinação lopinavir e ritonavir diminuíram em 1 dia (5 vc 4 dias) o tempo de intubação dos pacientes (CAO, B., et al., 2020),

Os medicamentos umifernovir, ribavirin, tocilizumab, sofosbuvir, daclatasvir, favipiravir e novaferon não registraram o número de pacientes que necessitaram de intervenção quanto à suporte invasivo de oxigênio.

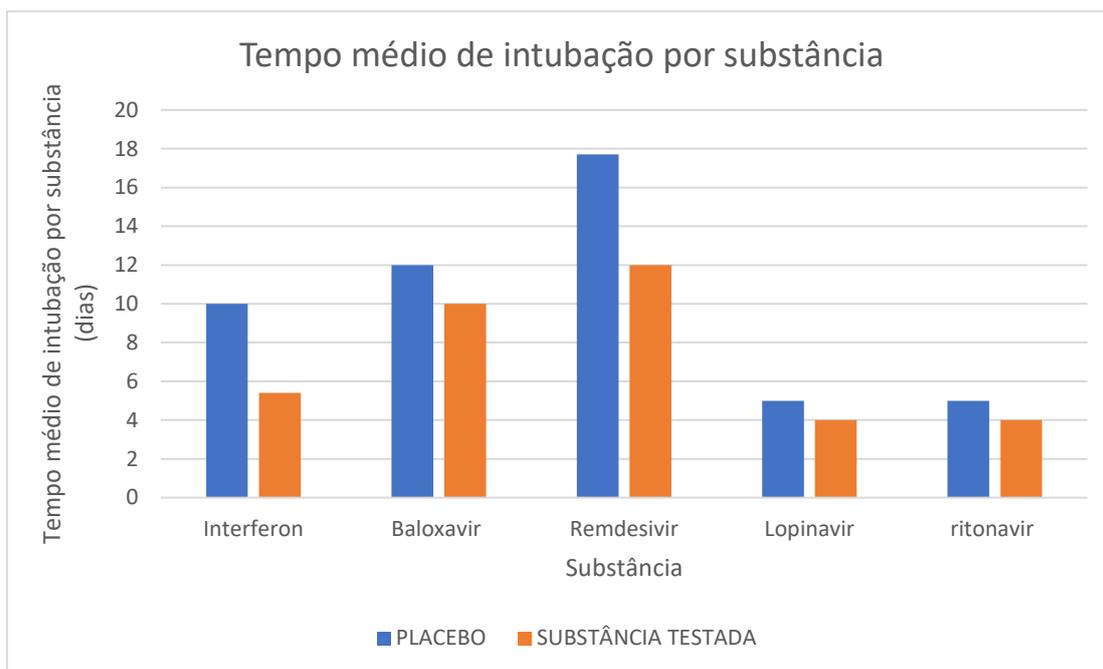


Gráfico 4 – Tempo médio de intubação por substância (dias): Análise comparativa da redução do tempo médio de intubação entre os grupos tratados e placebo.

Fonte: Autor (2022)

A Proporção dos pacientes que necessitaram de ventilação mecânica invasiva pode ser observada na tabela 2. O único fármaco que demonstrou efeito sob a proporção de pacientes que necessitaram de intubação foi o tocilizumab, ao qual registrou uma proporção menor entre grupo teste e controle, 11,87% e 19,75% respectivamente.

Tabela 3 – Proporção de pacientes que necessitaram de intubação por medicamento.

Medicamento	Grupo Controle	Grupo Teste
Baloxavir	0%	10%
Lopinavir	0,27%	0,40%
Ritonavir	0,27%	0,40%
Interferon	0,89%	11,8%
Remdesivir	2,90%	3,82%
Favipiravir	3,53%	6,17%
Umifernovir	8%	12%
Tocilizumab	19,75%	11,87%

Fonte: Autor (2022)

### 5.3 Análise Da Segurança Dos Antivirais Testados Para O Tratamento Da COVID-19.

O sofosbuvir e o daclatasvir, ao qual foram testados em apenas um estudo sendo administrados em combinação ao qual 30 dos 35 pacientes (85,71%) sofreram efeitos colaterais, sendo o mais frequente a leucopenia, além das desordens gastrointestinais, não sendo necessária a interrupção do tratamento (ESLAMI, et al., 2020). Outro fármaco que demonstrou proporção parecida foi o novaferon, quando 50 dos 60 pacientes (83,30%) apresentaram efeitos colaterais quanto ao uso do medicamento. O novaferon foi testado anteriormente *in vitro* incubado com células vero E6 infectadas com o vírus da COVID-19, demonstrando um possível efeito preventivo ao impedir a entrada do SARS-CoV-2 nas células. Neste estudo já foi constatando que na CE<sub>50</sub> verificou-se citotoxicidade mínima (ZHENG, et al., 2020), corroborando os resultados encontrados nos estudos *in vivo*. Apesar dos três fármacos possuírem alta proporção de efeitos colaterais, todos foram considerados leves.

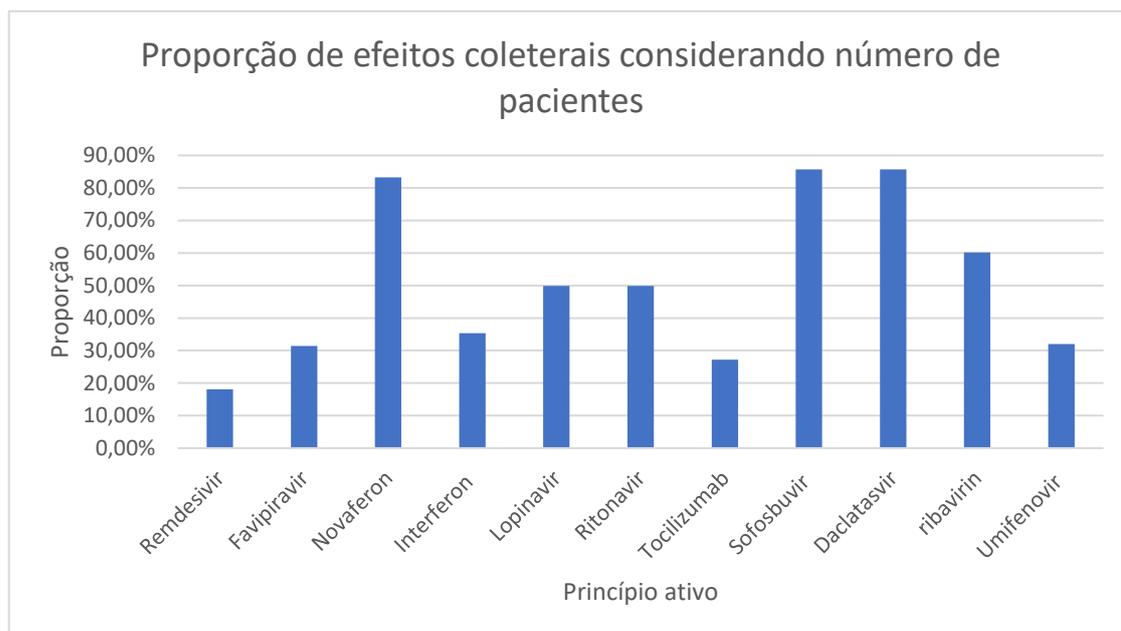


Gráfico 5 – Proporção de efeitos colaterais considerando número de pacientes  
 Fonte: autor (2022)

Medicamentos como o remdesivir, tocilizumab, favipiravir e ribavirin apresentaram uma proporção menor de efeitos colaterais conforme observado no gráfico 1, porém em oposição aos outros fármacos que relataram apenas efeitos colaterais leves, eles quantificaram efeitos colaterais graves (Gráfico 6).

O remdesivir registrou 149 efeitos colaterais graves (Gráfico 6), que resultaram em descontinuação do tratamento em alguns pacientes, principalmente devido à lesão renal aguda e devido ao aumento de grau 3-4 nos níveis de transaminases que culminou em hepatotoxicidade. Neste grupo de 4 pacientes, 3 deles vieram à óbitos. O remdesivir foi o único fármaco a registrar possíveis mortes associadas ao uso. Além disso, houve um paciente que desenvolveu erupção maculo-popular grave (ANTINORI, et al., 2020; WANG, et al., 2020; BEIGEL, et al., 2020).

O tocilizumab foi analisado em pelo menos 8 estudos, sendo o fármaco que apresentou o maior número de ensaios realizados com uma proporção de efeitos colaterais de 27,18% e 64 efeitos colaterais graves (Gráfico 6), mesmo sendo utilizada a dose indicada para o tratamento de artrite reumatoide que é de 4-8 mg/kg, ao qual já possui segurança atestada quanto à citotoxicidade (ZHÃO, et al., 2020). O tocilizumab foi testado em monoterapia, com os cuidados padrões utilizados conforme os locais de teste, ou em combinação com o favipiravir, aplicado por via subcutânea ou via intravenosa. Os efeitos colaterais mais comuns foram o aumento no nível de aminotransferase alanina e a diminuição da contagem de neutrófilos, aos quais ambos estavam descritos na bula (ROCHE, 2021). Assim como o remdesivir, o tratamento

teve que ser descontinuado em alguns pacientes e inclusive um estudo necessitou ser interrompido em todos pacientes, após 15 dias de uso, devido a excesso de óbitos no grupo que fazia a utilização do fármaco (VEIGA, et al., 2021). Apesar disso, nos estudos aos quais o tocilizumab foi utilizado em combinação com o favipiravir e em pacientes que tiveram a administração realizada por via subcutânea não foram registrados efeitos colaterais graves, demandando mais estudos sobre essas relações (ZHÃO, et al., 2020; MALEKZADEH, et al., 2020).

O favipiravir e o ribavirin registraram apenas um efeito adverso grave cada. Cerca de 31,38% dos pacientes que fizeram do favipiravir apresentaram efeitos colaterais (UDWADIA, et al., 2020; LOU, et al., 2020; ZHÃO, et al., 2021). Já o ribavirin apresentou um caso de paciente com síndrome grave de Stevens-Johnson (efeito adverso grave), levando à suspensão do tratamento, pela chance da síndrome ter sido gerada pelo uso do fármaco. Cerca de 60,17% dos pacientes que fizeram do ribavirin apresentaram efeitos colaterais, que foram registrados, quase na sua totalidade, como leves ou moderadas (RIBAVIRIN, ano; ESLAMI, et al., 2020; PENDURADO, et al., 2020).

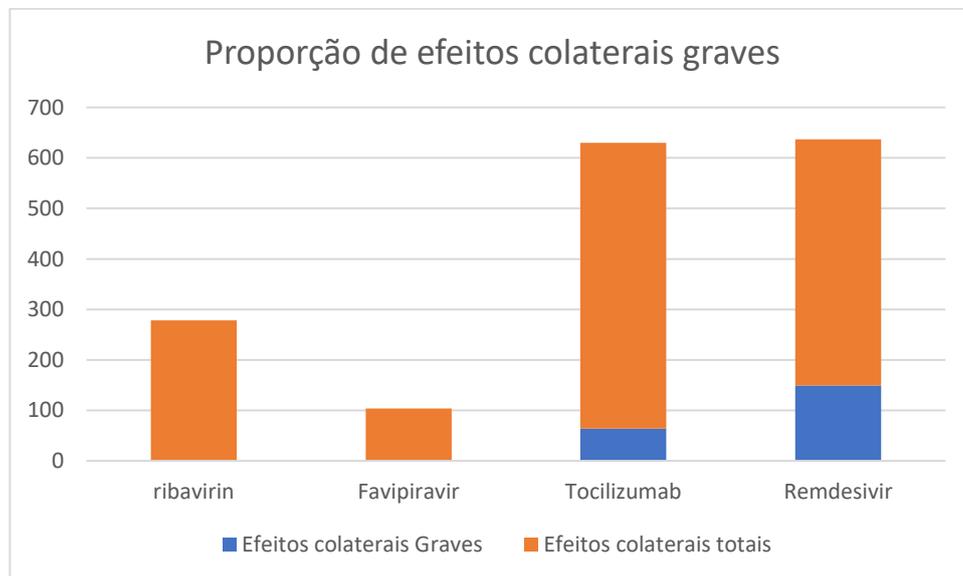


Gráfico 6 – Proporção de efeitos colaterais graves considerando o número total de efeitos colaterais registrados.

Fonte: autor (2022)

Na tabela 3, estão descritos os efeitos colaterais mais comuns descritos nos estudos analisados. Os efeitos comuns a todos os fármacos foram: hipertransaminasemia, desordens no trato gastro intestinal, linfopenia, leucopenia e febre.

QUADRO 3: Efeitos colaterais por substância

<b>Princípio Ativo</b>	<b>Efeitos Colaterais mais comuns</b>
Remdesivir	Insuficiência respiratória grave, hipertransaminasemia, lesão renal aguda.
Favipiravir	aumento do ácido úrico no sangue, testes anormais de função hepática e pneumonia viral
Novaferon	infetonia e perda de apetite
Interferon	Diarreia, febre, náuseas, aumento no nível de transaminase alanina, dor abdominal.
Lopinavir	Diarreia, febre, náuseas, aumento no nível de transaminase alanina, linfopenia e vômito
Ritonavir	Diarreia, febre, náuseas, aumento no nível de transaminase alanina, linfopenia e vômito
Tocilizumab	aumento do nível de aminotransferase alanina e a diminuição da contagem de neutrófilos
Baloxavir	elevação de triglicerídeos, anormalidade da função, erupção cutânea
Sofosbuvir	Leucopenia
Daclatasvir	Leucopenia
ribavirin	desordens de anemia e gastrointestinal (GI) (incluindo náusea, vômito, diarreia, dor abdominal e desconforto, sangramento de GI e diminuição do apetite) e síndrome grave de Stevens-Johnson
Umifenovir	náusea/vômito

Fonte: autor (2022)

## 6. CONCLUSÃO

O presente estudo listou um total de 12 fármacos aos quais estavam em teste para um possível tratamento contra a COVID-19, sendo eles: remdesivir, favipiravir, novaferon, interferon, lopinavir, ritonavir, tocilizumab, baloxavir, sofosbuvir, daclatasvir, ribavirin e umifenovir.

Concluindo que, a partir dos parâmetros pré-estabelecidos o fármaco que demonstrou maior eficácia foi o remdesivir e interferon, visto que nos 5 parâmetros clínicos testados, os pacientes tratados apresentaram reduções no tempo médio de recuperação, tempo médio de ventilação e tempo médio de intubação. O fármaco que demonstrou maior segurança foi o umifenovir, devido à sua baixa proporção de efeitos colaterais causados, sendo todos eles de grau leve, geralmente relacionados ao trato gastrointestinal como náuseas e vômitos. Além disso, os fármacos que apresentaram a maior proporção de efeitos colaterais foi a combinação daclatasvir com sofosbuvir, assim como o novaferon, aos quais foram classificados como efeitos colaterais leves, quanto a gravidade, o fármaco com o maior número de efeitos colaterais graves foi o remdesivir. Já o interferon demonstrou bons resultados ao possuir uma alta taxa de eficácia, associada há uma boa taxa de segurança, ao quais, garantem um bom efeito no tratamento ao diminuir a proporção de pacientes e o tempo da ventilação mecânica não invasiva, além de ter uma expressiva diminuição no tempo de intubação e uma redução de 5 dias no tempo de negatificação da carga viral, tendo também uma baixa proporção de efeitos colaterais, considerados de natureza leve.

## 7. REFERÊNCIAS

1. ABBVIE. Bula profissional do Medicamento KALETRA®. Disponível em: <[https://docs.google.com/gview?url=https://uploads.consultaremedios.com.br/drug\\_leaflet/Bula-Kaletra-Paciente-Consulta-Remedios.pdf?1592948948&embedded=true](https://docs.google.com/gview?url=https://uploads.consultaremedios.com.br/drug_leaflet/Bula-Kaletra-Paciente-Consulta-Remedios.pdf?1592948948&embedded=true)> Acesso em: 15 mai. 2021
2. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Medicamentos aprovados para o tratamento da COVID-19. 2020. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/paf/coronavirus/medicamentos> Acesso em: 09 jan. 2022
3. ANTINORI, S., *et al.* Compassionate remdesivir treatment of severe Covid-19 pneumonia in intensive care unit (ICU) and Non-ICU patients: clinical outcome and differences in post-treatment hospitalisation status. **Pharmacological Research**, [S.L.], v. 158, p. 104899, ago. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104899>
4. ARBIDOL SUBSTANCE SUMMARY. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 131411, Arbidol. Disponível em: <<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Arbidol>>. Acesso em: 18 mai. 2021
5. BARUTO, J. A. *et al.* **Imunologia Clínica na Prática Médica**. (autor do livro) Imunologia Clínica na Prática Médica. 1ª Ed. [S.I], Atheneu, 2009, 1, P. 3-26.
6. BATSCHAUER, Anna Paula de Borba; JOVITA, Heric Witney. Hemostasia e COVID-19: fisiopatologia, exames laboratoriais e terapia anticoagulante. *Revista Brasileira de Análises Clínicas*, [S.L.], v. 52, n. 2, p. 138-142, 2020. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**. Disponível em: <http://www.rbac.org.br/wp-content/uploads/2020/10/RBAC-vol-52-2-2020-revista-completa.pdf#page=35> Acesso em: 21 set. 2021
7. BEIGEL, J. H., *et al.* Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Final Report. **New England Journal Of Medicine**, [S.L.], v. 383, n. 19, p. 1813-1826, 5 nov. 2020. Massachusetts Medical Society. <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa2007764>.
8. BIOGEN. Bula do Profissional do Medicamento Avonex®. Disponível em: <Avonex: Bula original, extraída manualmente da Anvisa | CR (consultaremedios.com.br)> Acesso em: 17 mai. 2021
9. BRASIL 2016. MINISTÉRIO DA ECONOMIA Instituto Nacional Da Propriedade Industrial Observatório De Tecnologias Associadas À Covid-19 – Favipiravir. Disponível em: <Doc de impressora redirecionado da Área de trabalho remota (www.gov.br)> Acesso em: 15 Mai. 2021
10. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Ciência e Tecnologia. **Vacinas em**

- desenvolvimento contra Covid-19.** 09 de abril de 2021. Brasília: Ministério da Saúde, 2021.
11. BRUNTON, L.L. Goodman & Gilman: **As Bases Farmacológicas da Terapêutica.** 12<sup>a</sup> ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2012.
  12. BULE, M. et al. Antivirals: past, present and future. **Recent Advances In Animal Virology**, [S.L.], p. 425-446, 2019. Disponível em: <[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7120554/pdf/978-981-13-9073-9\\_Chapter\\_22.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7120554/pdf/978-981-13-9073-9_Chapter_22.pdf)> Acesso em: 05 abr. 2021.
  13. CAO, B., *et al.* A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. **New England Journal Of Medicine**, [S.L.], v. 382, n. 19, p. 1787-1799, 7 maio 2020. Massachusetts Medical Society. <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa2001282>.
  14. DACLATASVIR SUBSTANCE SUMMARY. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 25154714, Daclatasvir. 2009. Disponível em: <<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Daclatasvir>>. Acesso em: 18 Mai. 2021
  15. DASTAN, F., *et al.* Promising effects of tocilizumab in COVID-19: a non-controlled, prospective clinical trial. **International Immunopharmacology**, [S.L.], v. 88, p. 106869, nov. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106869>.
  16. DASTAN, F., *et al.* Subcutaneous administration of interferon beta-1a for COVID-19: a non-controlled prospective trial. **International Immunopharmacology**, [S.L.], v. 85, p. 106688, ago. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106688>.
  17. DAVOUDI-MONFARED, Effat *et al.* A Randomized Clinical Trial of the Efficacy and Safety of Interferon  $\beta$ -1a in Treatment of Severe COVID-19. **Antimicrobial Agents And Chemotherapy**, [S.L.], v. 64, n. 9, 20 ago. 2020. American Society for Microbiology. <http://dx.doi.org/10.1128/aac.01061-20>.
  18. DE ALMEIDA, J. O., *et al.* COVID-19:: fisiopatologia e alvos para intervenção terapêutica. **Revista Virtual de Química**, Rio de Janeiro, v. 12, n. 6, p. 1-34, set. 2020. Disponível em: <http://static.sites.sbq.org.br/rvq.sbq.org.br/pdf/RVq170920-a4.pdf>. Acesso em: 02 maio 2021.
  19. DE GROOT, R.J. **Coronaviridae.** 2011. Disponível em: [https://talk.ictvonline.org/ictv-reports/ictv\\_9th\\_report/positive-sense-rna-viruses-2011/w/posrna\\_viruses/222/coronaviridae](https://talk.ictvonline.org/ictv-reports/ictv_9th_report/positive-sense-rna-viruses-2011/w/posrna_viruses/222/coronaviridae). Acesso em: 10 out. 2020.
  20. ESLAMI, G., *et al.* The impact of sofosbuvir/daclatasvir or ribavirin in patients with severe COVID-19. **Journal Of Antimicrobial Chemotherapy**, [S.L.], v. 75, n. 11, p. 3366-3372, 19 ago. 2020. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkaa331>.
  21. FARINDE, Abimbola. **Interações fármaco-receptor.** 2019. Disponível em: <https://www.msdmanuals.com/pt-br/profissional/farmacologia->

- cl%C3%ADnica/farmacodin%C3%A2mica/intera%C3%A7%C3%B5es-f%C3%A1rmaco-receptor?query=A%C3%A7%C3%A3o%20farmacol%C3%B3gica. Acesso em: 10 maio 2021.
22. FARINDE, Abimbola. **Relações dose-resposta**. 2019. Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt-br/profissional/farmacologia-cl%C3%ADnica/farmacodin%C3%A2mica/rela%C3%A7%C3%B5es-dose-resposta>. Acesso em: 10 maio 2021.
23. FAVIPIRAVIR SUBSTANCE SUMMARY. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 492405, Favipiravir. 2005. Disponível em: <<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Favipiravir>>. Acesso: 18 mai. 2021
24. FIELD, H. J; A WAINBERG, M. Antiviral drug development. **Future Virology**, [S.L.], v. 6, n. 5, p. 545-547, maio 2011. Disponível em: Antiviral drug dev <<https://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/fvl.11.36elopment>> Acesso em: 05 abr. 2021
25. FRANKE, F. S. **Antivirais**: a ilusória simplicidade que esconde um longo caminho pela frente. a ilusória simplicidade que esconde um longo caminho pela frente. 2020. Disponível em: <<https://www.ufrgs.br/farmacologica/2020/08/07/antivirais-a-ilusoria-simplicidade-que-esconde-um-longo-caminho-pela-frente/>> Acesso em: 05 abr. 2021.
26. GÜNER, R.; HASANOĞLU, İ.; AKTAŞ, F. COVID-19: prevention and control measures in community. **Turkish Journal Of Medical Sciences**, [S.L.], v. 50, n. -1, p. 571-577, 21 abr. 2020. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7195988/#!po=3.84615>> Acesso em: 21 ago. 2020
27. HERMINE, Olivier *et al.* Effect of Tocilizumab vs Usual Care in Adults Hospitalized With COVID-19 and Moderate or Severe Pneumonia. **Jama Internal Medicine**, [S.L.], v. 181, n. 1, p. 32, 1 jan. 2021. American Medical Association (AMA). <http://dx.doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.6820>.
28. HOFFMAN, M.; et al., SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. **Cell**. [S.L.] v. 181, n. 2, Abr. 2020 Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867420302294>> Acesso em: 30 jul. 2020
29. HUNG, I. F. N., *et al.* Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir–ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial. **The Lancet**, [S.L.], v. 395, n. 10238, p. 1695-1704, maio 2020. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)31042-4](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(20)31042-4).
30. JIANG, F. et al. Review of the Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). **Journal Of General Internal Medicine**, [S.L.], v. 35, n. 5, 4 mar. 2020 Disponível em:

- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7088708/#!po=4.54545> Acesso: 25 ago. 2020
31. JOHNS HOPKINS UNIVERSITY E MEDICINE. **Coronavirus Resource Center**. Disponível em: <<https://coronavirus.jhu.edu/>> Acesso: 30 jul. 2020
  32. KATZUNG, B.G. *Farmacologia Básica e Clínica*. 13ª ed. Rio de Janeiro: Artmed/McGraw-Hill, 2017.
  33. KHAMIS, F.I *et al.* Randomized controlled open label trial on the use of favipiravir combined with inhaled interferon beta-1b in hospitalized patients with moderate to severe COVID-19 pneumonia. **International Journal Of Infectious Diseases**, [S.L.], v. 102, p. 538-543, jan. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2020.11.008>.
  34. LI, H. et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): current status and future perspectives. **International Journal Of Antimicrobial Agents**, [S.L.], v. 55, n. 5, mai. 2020.
  35. Disponível: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7139247/>> Acesso: 22 ago. 2020
  36. LI, Q. et al. The Impact of Mutations in SARS-CoV-2 Spike on Viral Infectivity and Antigenicity. **Cell**, [S.L.], v. 182, n. 5, p. 1284-1294, set. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2020.07.012>. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7366990/>>. Acesso em: 20 mar. 2021
  37. LOU, Y., *et al.* Clinical Outcomes and Plasma Concentrations of Baloxavir Marboxil and Favipiravir in COVID-19 Patients: an exploratory randomized, controlled trial. **European Journal Of Pharmaceutical Sciences**, [S.L.], v. 157, p. 105631, fev. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejps.2020.105631>.
  38. MALEKZADEH, R., *et al.* Subcutaneous tocilizumab in adults with severe and critical COVID-19: a prospective open-label uncontrolled multicenter trial. **International Immunopharmacology**, [S.L.], v. 89, p. 107102, dez. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.intimp.2020.107102>.
  39. MANUAL MERCK ON-LINE. Disponível em: <<https://www.msmanuals.com/pt/profissional/news/editorial/2020/05/13/19/42/remdesivir-research-update>> Acesso em 01 mai. 2021
  40. MOUSAVIZADEH, L.; GHASEMI, S. Genotype and phenotype of COVID-19: their roles in pathogenesis. **Journal Of Microbiology, Immunology And Infection**, [S.L.], mar. 2020. Elsevier BV Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7138183/>> Acesso em: 29 jul. 2020
  41. MURRAY, P. R.; ROSENTHAL, K.S.; PFALLER, M. A.. **Microbiologia Médica**. 7ª ed. Rio De Janeiro: Editora Elsevier Ltda, 2014
  42. NOVARTES. Bula do Profissional do Medicamento Extavia®. Disponível em: <<https://consultaremedios.com.br/betainterferona-1b/bula>> Acesso em: 17 mai. 2021

43. NOJOMI, M., *et al.* Effect of Arbidol (Umifenovir) on COVID-19: a randomized controlled trial. **Bmc Infectious Diseases**, [S.L.], v. 20, n. 1, p. 0-0, dez. 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s12879-020-05698-w>.
44. Organização Pan-Americana de Saúde. Folha informativa sobre COVID-19.OPAS 2020. Disponível em: <<https://www.paho.org/pt/covid19>> Acesso em: 05 abr. 2021
45. PETO, R., *et al.* Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 — Interim WHO Solidarity Trial Results. **New England Journal Of Medicine**, [S.L.], v. 384, n. 6, p. 497-511, 11 fev. 2021. Massachusetts Medical Society. <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa2023184>.
46. RAHMANI, Hamid *et al.* Interferon  $\beta$ -1b in treatment of severe COVID-19: a randomized clinical trial. **International Immunopharmacology**, [S.L.], v. 88, p. 106903, nov. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106903>.
47. RANG, H.P.; DALE, M.M.; RITTER, J.M. **Farmacologia**. 8ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016. p. 1493
48. **Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 — Interim WHO Solidarity Trial Results. New England Journal Of Medicine**, [S.L.], v. 384, n. 6, p. 497-511, 11 fev. 2021. Massachusetts Medical Society. <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa2023184>.
49. RIBAVIRIN SUBSTANCE SUMMARY. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 37542, Ribavirin. 2005. Disponível em: <<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Ribavirin>>. Acesso em 18 mai. 2021.
50. RITONAVIR. Modelo De Bula Para O Profissional De Saúde. Pernambuco: Laboratório Farmacêutico Do Estado De Pernambuco – LAFEPE. Disponível em: <Recife, (lafepe. [https://www.lafepe.pe.gov.br/wp-content/uploads/2018/08/Ritonavir\\_bula\\_profissional.pdf](https://www.lafepe.pe.gov.br/wp-content/uploads/2018/08/Ritonavir_bula_profissional.pdf))> Acesso em: 30 Ago. 2021
51. ROCHE. Bula do profissional do medicamento Actemra. Disponível em: <<https://www.dialogoroche.com/content/dam/brasil/bulas/a/actemra/Bula-Actemra-Profissional.pdf>> Acesso em: 30 Abr. 2021
52. ROCHE. Resumo Das Características Do Medicamento. Disponível em: <[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xofluza-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xofluza-epar-product-information_pt.pdf)> Acesso em: 16 mai. 2021
53. SACRAMENTO, C. Q., *et al.* Atividade antiviral in vitro dos medicamentos anti-HCV daclatasvir e sofosbuvir contra SARS-CoV-2, o agente aetiológico do COVID-19. **Journal Of Antimicrobial Chemotherapy**. [Si], p. 1-12. 21 abr. 2021. Disponível em: <<https://academic.oup.com/jac/advance-article/doi/10.1093/jac/dkab072/6242737>>. Acesso em: 17 mai. 2021.

54. SALAMA, C., *et al.* Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. **New England Journal Of Medicine**, [S.L.], v. 384, n. 1, p. 20-30, 7 jan. 2021. Massachusetts Medical Society. <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa2030340>.
55. SALVARANI, C., *et al.* Effect of Tocilizumab vs Standard Care on Clinical Worsening in Patients Hospitalized With COVID-19 Pneumonia. **Jama Internal Medicine**, [S.L.], v. 181, n. 1, p. 24, 1 jan. 2021. American Medical Association (AMA). <http://dx.doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.6615>.
56. SANTOS, N. S. O.; ROMANOS, M. T. V.; WIGG, M. D.. **Virologia Humana**. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan Ltda., 2015. 1308 p.
57. SCHOLZ, Jaqueline Ribeiro et al. COVID-19, Sistema Renina-Angiotensina, Enzima Conversora da Angiotensina 2 e Nicotina: qual a inter-relação?. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, [S.L.], v. 115, n. 4, p. 708-711, out. 2020. Sociedade Brasileira de Cardiologia. <http://dx.doi.org/10.36660/abc.20200653>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abc/a/5cPmRF6Dr7FDmyQhpfqwB9f/?lang=pt>. Acesso em: 21 set. 2021.
58. SHEAHAN, Timothy P. et al. Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. **Science Translational Medicine**, [S.L.], v. 9, n. 396, p. 0-0, 28 jun. 2017. American Association for the Advancement of Science (AAAS). <http://dx.doi.org/10.1126/scitranslmed.aal3653>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5567817/>. Acesso em: 23 set. 2021.
59. SOBOSFUVIR SUBSTANCE SUMMARY. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 45375806. 2010. Disponível em: <<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/sofosbuvir>> Acesso em: 18 mai. 2021
60. SPINNER, C. D. et al. Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients With Moderate COVID-19. **Jama**, [S.L.], v. 324, n. 11, p. 1048, 15 set. 2020. American Medical Association (AMA). <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.16349>. Disponível em: <<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2769871?appid=scweb>>. Acesso em: 20 mar. 2021.
61. STEPHENS, P. R. S.. et al. **Virologia: Conceitos e Métodos para a Formação de Profissionais em Laboratórios de Saúde**. 1ª edição. Rio de Janeiro, v. 2, p.125-220. 2009. Disponível em: <[https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/13725/2/Conceitos%20e%20Metodos%20V4\\_Virologia.pdf](https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/13725/2/Conceitos%20e%20Metodos%20V4_Virologia.pdf)> Acesso em: 01 set. 2020
62. STONE, J. H. *et al.* Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19. **New England Journal Of Medicine**, [S.L.], v. 383, n. 24, p. 2333-2344, 10 dez. 2020. Massachusetts Medical Society. <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa2028836>.
63. UDWADIA, Z. F., *et al.* Efficacy and safety of favipiravir, an oral RNA-dependent RNA polymerase inhibitor, in mild-to-moderate COVID-19: a randomized, comparative, open-label, multicenter, phase 3 clinical trial. **International Journal Of**

- Infectious Diseases**, [S.L.], v. 103, p. 62-71, fev. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2020.11.142>
64. UMAKANTHAN, S. et al. Origin, transmission, diagnosis and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19). **Graduação Medical Journal**, [s. l.], v. 96, p. 753-758, jun. 2020. Disponível em: <<https://pmj.bmj.com/content/96/1142/753>>. Acesso em: 20 mar. 2021.
65. VEIGA, V. C.; et al. Effect of tocilizumab on clinical outcomes at 15 days in patients with severe or critical coronavirus disease 2019: randomised controlled trial. **Bmj**, [S.L.], p. 84, 20 jan. 2021. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.n84>.
66. VICENT, M. J.; et al., A Novel Coronavirus Emerging in China — Key Questions for Impact Assessment. **The New England Journal Of Medicine**. [S.L.], v. 382, n. 8, p. 692-694, 20 fev. 2020. Disponível em: <[https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMp2000929?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori%3Arid%3Acrd.org&rfr\\_dat=cr\\_pub++0pubmed](https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMp2000929?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrd.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed)> Acesso em: 31 jul. 2020
67. WANG, H., et al. **Similar recombinant human proteins**. . US n. US7867482B2. Depósito: 18 jun. 2007. Concessão: 11 jan. 2011.
68. WANG, Y., et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. **The Lancet**, [S.L.], v. 395, n. 10236, p. 1569-1578, maio 2020. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)31022-9](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(20)31022-9).
69. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Read the 19 March 2021 Statement of the WHO Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS) COVID-19 subcommittee on safety signals related to the AstraZeneca COVID-19 vaccine. [S.I.]. WHO; 2021. Disponível em: <<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/covid-19-vaccines>> Acesso em: 20 mar. 2021
70. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Director-General's statement on IHR Emergency Committee on Novel Coronavirus (2019-nCoV). WHO; 2020. Disponível em: [https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-statement-on-ihr-emergency-committee-on-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-statement-on-ihr-emergency-committee-on-novel-coronavirus-(2019-ncov)) Acesso em: 01 set. 2020
71. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Coronavirus disease (COVID-19). WHO; 2020. Disponível em: <<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/question-and-answers-hub/q-a-detail/coronavirus-disease-covid-19>> Acesso em: 26 jul. 2021
72. WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO. Coronavirus (COVID-19) Dashboard. WHO; 2021. Disponível em: <https://covid19.who.int/> Acesso em: 18 out. 2021
73. XIAO, Na. et al. Integrated cytokine and metabolite analysis reveals immunometabolic reprogramming in COVID-19 patients with therapeutic implications. **Nature Communications**, [S.L.], v. 12, n. 1, p. 1-13, 12 mar. 2021. Springer Science and

Business Media LLC.. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/s41467-021-21907-9>>. Acesso em: 30 abr. 2021

74. YANG, Y.; et al. SARS-CoV-2: characteristics and current advances in research. **Virology Journal**, [S.L.], v. 17, n. 1, 29 jul. 2020. Disponível: <<https://virologyj.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12985-020-01369-z#ref-CR1>> Acesso em: 30 jul. 2020
75. ZHAO, H., *et al.* Tocilizumab combined with favipiravir in the treatment of COVID-19: a multicenter trial in a small sample size. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, [S.L.], v. 133, p. 110825, jan. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110825>
76. ZHENG, F., *et al.* SARS-CoV-2 clearance in COVID-19 patients with Novaferon treatment: a randomized, open-label, parallel-group trial. **International Journal Of Infectious Diseases**, [S.L.], v. 99, p. 84-91, out. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2020.07.053>.

