



**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CEILÂNDIA
CURSO DE FARMÁCIA**

BEATRIZ ALENCAR SANTOS

**ANTIVIRAIS FAVIPRAVIR, REMDESIVIR E LOPINOVIR/RITONAVIR: O QUE É
PROMISSOR NO TRATAMENTO DA COVID-19?**

BRASÍLIA, 2021

BEATRIZ ALENCAR SANTOS

**ANTIVIRAIS FAVIPIRAVIR, REMDESIVIR E LOPINOVIR/RITONAVIR: O
QUE É PROMISSOR NO TRATAMENTO DA COVID-19?**

Monografia de Conclusão de Curso
apresentada como requisito parcial para
obtenção do grau de Farmacêutico,
Faculdade de Ceilândia, Universidade de
Brasília.

Orientadora: Prof. Dra. Carine Royer

BRASÍLIA, 2021

Ficha catalográfica elaborada automaticamente, com
os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

AB369a Alencar Santos, Beatriz
ANTIVIRAIS FAVIPRAVIR, REMDESIVIR E
LOPINOVIR/RITONAVIR: O QUE É PROMISSOR NO TRATAMENTO DA
COVID-19? / Beatriz Alencar Santos; orientador Carine
Royer. -- Brasília, 2021.
56 p.

Monografia (Graduação - Farmácia) -- Universidade de
Brasília, 2021.

1. ANTIVIRAIS. 2. CORONAVÍRUS. 3. COVID-19. 4.
TRATAMENTO. I. Royer, Carine, orient. II. Título.

BRASÍLIA, 2021

BEATRIZ ALENCAR SANTOS

**ANTIVIRAIS FAVIPIRAVIR, REMDESIVIR E LOPINOVIR/RITONAVIR: O
QUE É PROMISSOR NO TRATAMENTO DA COVID-19?**

BANCA EXAMINADORA

Orientador(a): Prof(a). Dra. Carine Royer

(Universidade de Brasília – Faculdade de Ceilândia – UnB/FCE)

Prof(a). Dra. Flávia da Silva Nader Motta (Universidade de
Brasília – Faculdade de Ceilândia – UnB/FCE)

Prof(a). Dra. Fabiane Hiratsuka Veiga de Souza
(Universidade de Brasília – Faculdade de Ceilândia –
UnB/FCE)

Sumário

1- Introdução	12
2- Revisão Bibliográfica	16
2.1- Coronavírus	16
2.2- Antivirais	19
2.2.1- Favipiravir	21
2.2.2- Remdesivir	24
2.2.3- Lopinovir-Ritonavir	27
3- Justificativa	29
4- Objetivo.....	29
4.1- Objetivo Geral	29
4.2- Objetivo Específico.....	29
5- Metodologia	29
5.1- Formulação da Pergunta	29
5.2- Base de dados	30
5.3- Seleção e avaliação da elegibilidade dos estudos	30
5.4- Processo de extração de informações e consolidação dos resultados encontrados	32
6- Resultados e Discussão	32
6.1- Favipiravir.....	42
6.2- Remdesivir	44
6.3- Lopinovir-Ritonavir	49
7- Conclusão.....	51
8- Referências Bibliográficas	52

RESUMO

A COVID-19, causa da síndrome respiratória aguda grave por SARS-CoV-2, veio a conhecimento no fim do ano de 2019. O vírus SARS-CoV-2 já é o terceiro tipo de coronavírus que se espalhou globalmente e causou doenças graves nos seres humanos nos últimos 20 anos. Com a urgência causada pela COVID-19, os cientistas do mundo todo mobilizaram-se para buscar um novo medicamento ou reposicionar fármacos já existentes como uma forma mais viável e segura de tratamento. Favipiravir e Remdesivir são análogos de nucleotídeos, enquanto Lopinovir-Ritonavir são inibidores de protease, é são alvos desse estudo. Os instrumentos de pesquisa foram as bases PubMed e Periódico CAPES. Os descritores usados nas pesquisas foram: 1- (COVID-19) AND (SARS-CoV-2) AND (favipiravir); 2- (COVID-19) AND (SARS-CoV-2) AND (remdesivir) 3- (COVID-19) AND (SARS-CoV-2) AND (lopinovir/ritonavir). Os achados dos estudos de Favipiravir mostraram ser promissor no tratamento da COVID-19, pois pode diminuir a necessidade de ventilação mecânica e o tempo de internação. Enquanto o Remdesivir mostrou que pode prevenir a progressão da doença para a forma mais grave, a ANVISA aprovou o uso emergencial de Remdesivir para o tratamento da COVID-19, com a mesma posologia dos estudos abordados, sendo o tratamento de pelo menos 5 dias e não podendo ultrapassar os 10 dias. Os estudos de Lopinovir-Ritonavir mostraram que o uso do fármaco não foi associado a melhora clínica, porém existem ainda alguns estudos pelo mundo usando esses medicamentos em conjunto com outros.

Palavras-chaves: Antivirais, COVID-19, Tratamento.

ABSTRACT

COVID-19 disease, the cause of severe SARS-CoV-2 acute respiratory syndrome, became known at the end of 2019. The SARS-CoV-2 virus is already the third type of coronavirus that has spread globally and caused diseases serious in humans over the past 20 years. With the urgency caused by COVID-19, scientists around the world have mobilized to search for a new drug or to reposition existing drugs as a more viable and safer way of treatment. Favipiravir and Remdesivir are nucleotide analogues, while Lopinovir-Ritonavir are protease inhibitors, are the target of this study. The research instruments were the PubMed and Periodical CAPES databases. The descriptors used in the research were: 1- (COVID-19) AND (SARS-CoV-2) AND (favipiravir); 2- (COVID-19) AND (SARS-CoV-2) AND (remdesivir) 3- (COVID-19) AND (SARS-CoV-2) AND (lopinovir / ritonavir). The findings from studies of Favipiravir have shown promise in the treatment of COVID-19, as it may decrease the need for mechanical ventilation and the length of hospital stay. While Remdesivir has shown that it can prevent the disease from progressing to the most severe form, ANVISA has approved the emergency use of Remdesivir for the treatment of COVID-19, with the same dosage as the studies addressed, with the treatment being at least 5 days and not exceeding 10 days. Lopinovir-Ritonavir studies have shown that the use of the drug has not been associated with clinical improvement, but there are still some studies around the world using these drugs in conjunction with others.

Keywords: Antivirals, COVID-19, Treatment.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Estrutura do vírus da COVID-19.

Figura 2- Molécula do Favipiravir (T-705).

Figura 3- Mecanismo de ação do favipiravir (T - 705) contra o vírus. O favipiravir é incorporado nas células e convertido em favipiravir-RTP pelas células hospedeiras. A forma trifosfato, favipiravir-RTP, inibe a atividade da RNA polimerase dependente de RNA (RdRp) de vírus de RNA.

Figura 4- O SARS-CoV-2 entra nas células-alvo ligando-se à proteína S ao receptor ECA2 na superfície celular; O Remdesivir age como inibidores de RdRp, fornecendo um esquema para bloquear a replicação do RNA.

Figura 5- Molécula do Remdesivir (GS-5734).

Figura 6- Molécula do Lopinavir e Ritonavir respectivamente.

Figura 7- Identificação, seleção e elegibilidade dos artigos do fármaco Favipiravir, Remdesivir e Lopinavir-Ritonavir.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Estratégia de busca.

Tabela 2- Ficha padrão de extração de dados.

Tabela 3- Descrição de dose e tratamento comparado.

LISTA DE ABREVIATURA

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

CAPES – Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior

CD26- Cluster de diferenciação 26

COVID-19 - Doença do Coronavírus de 2019

DNA – Ácido desoxirribonucleico (Deoxyribonucleic acid)

ECA2 - Enzima conversora de angiotensina 2

EUA – Estados Unidos (United States)

IC – Intervalo de confiança

MEDLINE – Sistema Online de Análise e Recuperação de Literatura Médica (Online System for Analysis and Recovery of Medical Literature)

OMS – Organização Mundial da Saúde (World Health Organization)

P&D - Pesquisa e Desenvolvimento

PCR – Reação da cadeia polimerase (Polymerase chain reaction)

PubMed – Serviço de Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos para acesso gratuito ao Medline (United States National Library of Medicine service for free access to Medline)

RdRp - Polimerase RNA dependente do RNA (RNA-dependent RNA polymerase)

RNA – Ácido ribonucleico (Ribonucleic acid)

RT-PCR - Reação de Cadeia de Polimerase de Transcriptase Reversa (Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction)

SARS - Síndrome respiratória aguda grave (Severe Acute Respiratory Syndrome)

TMPRSS2- serina protease transmembrana tipo 2 (transmembrane serine protease type 2)

AGRADECIMENTO

A Deus por me proporcionar perseverança durante toda a minha vida, por ter me mantido na trilha certa durante este projeto de pesquisa com saúde e forças para chegar até o final.

Aos meus pais Raimunda Rita e Rosinaldo Alencar pelo apoio e incentivo que serviram de alicerce para as minhas realizações, por sempre me incentivarem e acreditarem que eu seria capaz de superar os obstáculos que a vida me apresentou, pela sua presença e amor incondicional na minha vida sempre. Esta monografia é a prova de que os esforços deles pela minha educação não foram em vão e valeram a pena.

A minha irmã Byanka Alencar e minha cunhada Luana Lisboa que é como uma irmã para mim, por estarem ao meu lado e por me fazerem ter confiança nas minhas decisões, pela amizade e atenção dedicadas quando sempre precisei.

Ao meu namorado Victor Lisboa que sempre esteve ao meu lado durante o meu percurso acadêmico e que me ajudou nos piores momentos sempre me colocando para cima e acreditando em mim quando eu não acreditava.

A minha orientadora Prof(a). Dra. Carine Royer, pelas valiosas contribuições dadas durante todo o processo, pela sua dedicação e paciência durante o projeto. Seus conhecimentos fizeram grande diferença no resultado deste trabalho.

A todos os meus amigos do curso de graduação Gabriela Oliveira, Lais Manuela, Elaine Viegas, Tales Mateus, Ana Micaele, Pedro Sepulveda, Amanda Monici que compartilharam dos inúmeros desafios que enfrentamos, sempre com o espírito colaborativo, eu não conseguiria passar por metade do que passamos se não tivéssemos juntos. A minha amiga de vida Thauany Sena, minha prima Isabella Alencar e minha madrinha Rosineide Alencar que sempre estavam ao meu lado quando precisei e pelo apoio que sempre me deram durante toda a minha vida.

Também quero agradecer à Universidade de Brasília e o seu corpo docente que demonstrou estar comprometido com a qualidade e excelência do ensino.

1- Introdução

A COVID-19, síndrome respiratória aguda grave por SARS-CoV-2, veio a conhecimento no fim do ano de 2019, quando se percebeu que um grupo de pacientes contraíram pneumonia sem causa conhecida na cidade de Wuhan na China, uma das mais populosas do país. O SARS-CoV-2 já é o terceiro tipo de coronavírus que se espalhou globalmente e causou doenças graves nos seres humanos nos últimos 20 anos (WIERSINGA et al., 2020). A transmissão do vírus se dá principalmente por meio de gotículas respiratórias no contato próximo de face a face, e em menor quantidade, por superfícies contaminadas. Há estimativa é que entre 48 a 62% das transmissões são por meio dos portadores pré-sintomáticos (GATTINONI et al., 2020). A infecção pode ter portadores assintomáticos, pré-sintomáticos e sintomáticos, e, após a exposição ao agente, os sintomas podem aparecer em média após 5 dias (WIERSINGA et al., 2020). Os sintomas comuns são febre e falta de ar, podendo incluir fraqueza, mal-estar, dificuldade respiratória, dor muscular, dor de garganta, perda de paladar e olfato (ESAKANDARI et al., 2020).

Os coronavírus são vírus de RNA de fita-simples que podem ser encontrados em humanos e outros animais, como cachorros, gatos, bovinos, pássaros, morcegos, suínos e frangos (ZHU et al., 2020). Os vírus do tipo coronavírus, tem entre 60-140 nm de diâmetro e picos distintos, variando de 9 a 12 nm, deixando os virions com a aparência semelhante a de uma coroa solar, de onde origina seu nome (GOLDSMITH et al., 2004). O alvo do SARS-CoV2, a princípio, são as células epiteliais nasais, brônquicas e pneumócitos (WIERSINGA et al., 2020). O vírus utiliza seu pico estrutural viral (S) para se ligar ao receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) da célula hospedeira (ZHOU et al., 2020). A serina protease transmembrana tipo 2 (TMPRSS2), presente na célula hospedeira, promove a captação do vírus ao clivar a ECA2 e ativar a proteína S do vírus (DJOMKAM et al., 2020). A TMPRSS e ECA2 estão presentes principalmente nas células epiteliais alveolares tipo II (DJOMKAM et al., 2020).

A maioria dos diagnósticos de COVID-19 é feito com base nas manifestações clínicas, diagnóstico molecular do genoma viral (RT-PCR), pesquisa de anticorpo ou proteína viral, tomografia ou raio/x do tórax e exames de sangue (ESAKANDARI et al., 2020). As anomalias mais encontradas nos exames laboratoriais com o RT-PCR positivo são linfopenia, leucopenia, trombocitopenia, PCR elevada e marcadores

inflamatórios, biomarcadores cardíacos elevados, albumina diminuída e função renal e hepática anormais (ESAKANDARI et al., 2020).

A maioria dos portadores do vírus irão passar pela doença sem necessitar de nenhuma terapia medicamentosa, porém esperar até que o paciente precise de um tratamento não é uma opção perspicaz, já que se perde uma janela de terapia precoce, a qual poderia mudar o curso da doença em casos mais graves (ŞİMŞEK YAVUZ; ÜNAL, 2020). O uso combinado de fármacos antivirais para a COVID-19 tem que ser considerado como uma possível saída, assim como suas reações adversas e interações medicamentosas (ŞİMŞEK YAVUZ; ÜNAL, 2020). Os agentes antivirais mais usados para esse fim, incluindo a Cloroquina, Hidroxicloroquina, Ivermectina, é Lopinavir/Ritonavir, Favipiravir e Remdesivir (ŞİMŞEK YAVUZ; ÜNAL, 2020).

O número de casos de morte pela Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV-2) no Brasil, principal causa de óbitos pela COVID-19, é maior do que o notificado. Sendo que o total estimado até o dia 28 de fevereiro de 2021 é 365217 mortes, que vai ao encontro com os dados passados pelo Ministério da Saúde no dia 2 de março de 2021 que só está contabilizado 257361 mortes. Os fatores que podem explicar isso, são: a demora para realizar o teste após a morte podendo causar um falso negativo, ou até mesmo a não realização do teste em muitos casos (BOCAN et al., 2021).

Do dia 27/03/2020 até o dia 25/04/2021 havia por volta de 12 milhões de recuperados da COVID-19 no BRASIL, e em volta de 390 mil mortes, sendo 186 mortes por 100 mil habitantes. Os casos acumulados durante esse período chegam a 14 milhões, tendo por volta de 6 mil casos por 100 mil habitantes. O Brasil já chegou a marca de mais de 4 mil mortes e 87 mil casos novos em um único dia, logo no início da chamada “Segunda Onda” (MINISTERIO DA SAÚDE, 2021). Sendo assim, é de extrema importância termos um tratamento efetivo para diminuir a mortalidade dos pacientes infectados.

Fármaco ou princípio ativo é o componente principal de uma formulação farmacêutica, na maioria das vezes uma molécula pequena, podendo ser de origem natural ou sintética. Tem sempre sua estrutura química bem definida, e tem a capacidade de modificar ou ajustar funções fisiológicas de organismos vivos, podendo ser usada para curar, prevenir e tratar doenças (WERMUTH et al., 1998). Porém até

chegar na sua aprovação para uso em humanos, esse fármaco tem um grande caminho pela frente, passando por várias etapas de estudos até finalmente conseguir chegar na comercialização. Esse processo se chama Pesquisa e Desenvolvimento (P&D) que tem investimentos e riscos elevados (FERREIRA; ANDRICOPULO, 2020).

Neste processo de P&D, quando se trata de moléculas pequenas, tem duas fases fundamentais, a fase pré-clínica e a clínica. Seu objetivo é potencializar e aprimorar as características farmacocinéticas (administração, distribuição metabolismo e excreção), farmacodinâmicas (potência, afinidades e seletividade), e toxicológicas (DOWDEN; MUNRO, 2019). A fase de descoberta (pré-clínica) pode levar de dois a seis anos, e dentro dela existe várias etapas necessárias, como: identificação e validação das proteínas-alvo; realização de triagens biológicas e computacionais; planejamento, síntese e avaliação *in vitro* dessas novas moléculas; otimização de propriedades como potência, seletividade e a farmacocinética; e vai até a investigação dos compostos mais promissores em modelos experimentais em animais (DOWDEN; MUNRO, 2019).

Quando essa fase chega ao fim, há a descoberta de um candidato a novo fármaco, que é chamado de entidade química (NCE, New Chemical Entity), quando é entidade é aprovado por uma agência reguladora pode se dar o início a fase clínica (ZELIKIN; EHRHARDT; HEALY, 2016). A fase clínica é composta por 3 fases. Na fase 1 são avaliados voluntários saudáveis para se ter uma relação de segurança sobre a dosagens do fármaco candidato. Na fase 2, este candidato a novo fármaco é administrado em pacientes para avaliar a eficácia e segurança. Na fase 3 que é responsável por aumentar a quantidade de pacientes para os testes de eficácia e segurança, com cobertura mundial, com os protocolos de formulação e produção industrial bem estabelecidos. No final, é a hora de revisar os dados das triagens clínicas para se avaliar a aprovação do registro desse novo fármaco. Dois exemplos dessas agências pelo mundo são, nos Estados Unidos a Administração de Alimentos e Medicamentos (FDA, Food and Drug Administration) e no Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Após, a comercialização do novo medicamento tem início a fase clínica 4, que é a monitorização das reações adversas inesperadas a longo prazo, e perceber como foi o impacto gerado na saúde com o novo medicamento (ZELIKIN; EHRHARDT; HEALY, 2016).

Com a urgência causada pela COVID-19, os cientistas do mundo todo mobilizaram-se para buscar um novo medicamento ou reposicionar fármacos já existentes como uma forma mais viável e segura (FERREIRA; ANDRICOPULO, 2020). Reposicionar fármacos é uma busca de identificar novas indicações para fármacos que já estão no mercado ou candidatos em pesquisa clínica avançada, as vantagens desse processo comparado ao tradicional é tempo e custo bem menores, porque os protocolos de formulação, testes de segurança e produção em larga escala já estão estabelecidos (FERREIRA; ANDRICOPULO, 2016).

Essa estratégia não tem nada de revolucionário, pelo contrário, já foi adotada várias vezes na história, como por exemplo a Zidovudina que foi desenvolvida originalmente como agente anticâncer, e que foi aprovada como o primeiro antiviral para o tratamento da AIDS (síndrome da imunodeficiência adquirida) (FERREIRA; ANDRICOPULO, 2020). Outro exemplo foi a sildenafil, conhecido como Viagra, que foi desenvolvida para tratar doenças cardíacas, porém foi aprovada para disfunção erétil (GHOFRANI; OSTERLOH; GRIMMINGER, 2006). As desvantagens desse processo de reposicionamento de fármacos é a limitação de tentativa e erro, principalmente para doenças que envolvem novas vias bioquímicas e novos alvos moleculares, sendo esse o caso da COVID-19. As triagens fenotípicas nesse caso é usar células infectadas pela SARS-CoV-2 e colocar na presença de medicamentos, na esperança de que algum fármaco consiga bloquear a proliferação do vírus (FERREIRA; ANDRICOPULO, 2020).

Quando se pensa em obter um fármaco para tratar doenças relacionadas a microrganismos, como vírus, as estratégias usadas na maioria das vezes é traçar o modelo da molécula antiviral para conseguir atuar de maneira mais específica contra esses agentes biológicos (WU et al., 2020). Os alvos para o desenho racional de fármacos regularmente são: **a)** Enzimas ou proteínas fundamentais para a replicação viral; **b)** Proteínas da estrutura do vírus que impossibilitam a ligação a receptores da célula alvo ou seu processo de montagem; **c)** Algum fator do vírus que ative a imunidade intrínseca do hospedeiro; **d)** Receptores ou enzimas exclusiva do hospedeiro que não deixa haver entrada do vírus na célula alvo (WU et al., 2020).

O Favipiravir é um pró-fármaco, que, para atuar como sua forma ativa, precisa ser fosforilado e ribosilado, para se tomar Favipiravir-RTP (MADELAIN et al., 2016).

Estudos comprovaram que o SARS-CoV-2 foi no mínimo 10 vezes mais ativo em sua replicação que qualquer outro vírus de Polimerase RNA dependente do RNA (RdRp), por conta disso fármacos que inibem essa enzima podem ser mais promissor para o tratamento da COVID-19. Como o Favipiravir age inibindo essa enzima, sendo substrato para ela e confundido com uma purina, foi concluído que os análogos de nucleotídeos podiam ser um tratamento promissor para a COVID-19 (AGRAWAL; RAJU; UDWADIA, 2020).

O Remdesivir é um pró-fármaco que, em sua forma ativa, age competindo com o trifosfato de adenosina na RdRp do vírus. O mecanismo que o vírus utiliza para correção na replicação suspostamente não funciona quando se tem a forma ativa desse medicamento (ZHOU et al., 2020).

Já o Lopinavir-Ritonavir, ao contrário dos fármacos abordados anteriormente, é um inibidor de protease, comumente utilizado para o tratamento do HIV (CHU et al., 2004). Estudos *in vitro* mostraram que esses medicamentos tiveram efeito sobre o vírus da COVID-19 (CHOY et al., 2020).

Mesmo com a vacina já sendo utilizada no mundo todo, a terapia medicamentosa também é uma medida importante para prevenir e controlar o vírus, principalmente quando se sabe que nenhuma vacina tem total eficácia (YANG et al., 2020). Até agora nenhum fármaco se mostrou ser totalmente eficaz contra essa doença, o que mostra que os pesquisadores e os profissionais da saúde ainda têm um árduo caminho pela frente, a busca por fármacos que já existam também é uma preferência porque conseguiria adiantar muitos trâmites burocráticos (YANG et al., 2020). Para conseguir superar esse desafio sem precedentes da pandemia e derrotar o SARS-CoV-2, esta revisão de literatura resume e avalia as evidências atuais sobre os principais antivirais que estão sendo utilizados e pesquisados no mundo para o tratamento da COVID-19, fornecendo informações para os profissionais de saúde e pesquisadores.

2- Revisão Bibliográfica

2.1- Coronavírus

A incorporação da imunologia e da biologia molecular moderna ajudou a dar novos olhares para explicar melhor os vírus e as patogêneses que são causadas por

eles (WEINER et al., 1987). Quando se começou a estudar os coronavírus, foi visto bastante interesse de médicos veterinários, médicos e cientistas em torno da virulência e da maneira como esse vírus ataca vários sistemas do corpo dos infectados. As primeiras percepções acerca desse vírus foram feitas por dois pesquisadores ao observar os sintomas em uma galinha. Baudette e colaboradores (1933) descreveram essa doença como "doença da respiração ofegante", e foi vista como uma doença mortal (BAUDETTE et al., 1933). O Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus no ano de 1975, nomeou uma nova família de vírus com um gênero de *Coronaviridae* (MASTERS, 2006).

A células atacadas por esse vírus, na maioria das vezes são os macrófagos e células dendríticas (BUKREYEV et al., 2020). Quando se tem uma infecção nessas células elas liberam citocinas que podem levar aos sintomas da doença (BUKREYEV et al., 2020). A maneira exata como se dão os danos da COVID-19 ainda não foi comprovada, porém, o que se sabe com base em dados hospitalares é que o período de incubação pode ser de 5 a 14 dias (BUKREYEV et al., 2020). Antes do primeiro surto de SARS-CoV, o que se pensava era que esse vírus causavam uma gripe de sintomas leves e que poderia ser tratada em casa. Esses vírus conseguem variar em sua susceptibilidade genética, como por exemplo, um vírus da mesma região que é isolado em anos diferentes, tem uma mudança em seu genoma muito significativa (CHIBO; BIRCH, 2006).

Similar ao SARS-CoV, o domínio de ligação ao receptor (RBD) da proteína S na superfície do SARS-CoV-2 liga-se ao receptor ECA2 na superfície celular para facilitar a entrada do vírus na célula hospedeira; então, o vírus expõe seu RNA, traduz seu RNA replica-se e forma um complexo RNA replicase-transcriptase. Pela transcrição e replicação, o complexo forma fitas negativas de RNA que serão depois traduzidas para as proteínas estruturais do vírus. Logo após, as proteínas estruturais e o RNA no citoplasma se juntam em novas partículas virais, que são liberadas das células infectadas por exocitose para infectar outras células (CAO; DENG; DAI, 2020)

Os coronavírus, podem causar doenças neurológicas, hepáticas, entéricas e respiratórias (ESAKANDARI et al., 2020). São divididos em 4 subfamílias que são α , β , γ e δ -CoVs. Os β -coronavírus são também nomeados de coronavírus de morcego (ESAKANDARI et al., 2020). A análise bioinformática mostrou que a sequência de

RNA do vírus da COVID-19 é mais de 90% semelhante com a do coronavírus de morcego (RaGT13) (ESAKANDARI et al., 2020). Foi visto que os β -coronavírus causam as doenças mais graves, por outro lado os α -coronavírus causam as mais brandas e simples de serem tratadas podendo ser assintomáticas ou com leves sintomas (ESAKANDARI et al., 2020).

O SARS-CoV-2, sendo um β -CoVs, tem seu virion com um tamanho de genoma de 29,9 kb, ele possui um nucleocapsídeo composto de RNA genômico e proteína fosforilada do nucleocapsídeo (N), este N está cravado dentro dessa bicamada de fosfolipídios e está tampado por duas diferentes proteínas de pico: a glicoproteína de pico (S) que está sempre presente nos vírus CoVs, e a hemaglutinina-esterase (HE) que está presente em alguns desses vírus (**FIGURA 1**) (ESAKANDARI et al., 2020). O genoma completo do vírus foi sequenciado e guardado no NCBI (GenBank: MN908947.3), isso foi muito importante para determinar a sequência dos aminoácidos e a estrutura das proteínas do vírus para depois se conseguir entender suas interações com as células hospedeiras (ESAKANDARI et al., 2020). O envelope esférico do vírus contém proteínas estruturais: Glicoproteína de Pico (S), envelope (E) e membrana (M) dentro do envelope (**FIGURA 1**) (GORDON et al., 2020). Os estudos revelaram que a glicoproteína de pico (S) da membrana externa do vírus é o principal fator de adesão à célula alvo, sendo os fatores de adesão da célula hospedeira ao vírus a ECA2, Ezrin, CD26, ciclofilinas (ESAKANDARI et al., 2020).

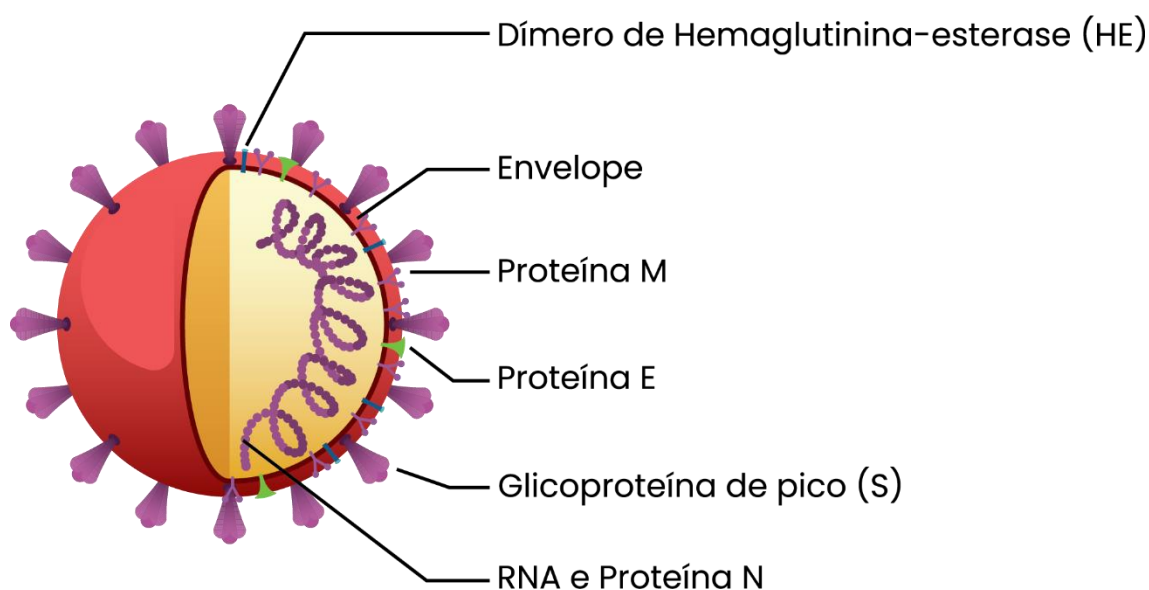


Figura 1- Estrutura do vírus da COVID-19. Fonte: Adaptado de ESAKANDARI et al., 2020.

A enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) é encontrada em muitos tipos de células e tecidos do corpo humano, como pulmões, vasos sanguíneos, coração, fígado, rins e trato gastrointestinal. Também se encontra no epitélio que reveste o pulmão, o nariz e a boca, e é abundante no pneumócitos tipo 2 (CHU et al., 2004).

A ECA2 é utilizada pelo vírus SARS-CoV-2 como porta de entrada nas células do hospedeiro, sendo que o local de ligação usado pelo vírus é a proteína S (Figura 1) (ESAKANDARI et al., 2020). Essa proteína é localizada na superfície do envelope viral, é formada pelas subunidades S1 e S2, sendo ela revestida por polissacarídeos que tem a função de camuflar o vírus e facilitar a sua evasão do sistema imunológico (HUANG et al., 2020). Esta proteína existe em uma estrutura de pré-fusão metaestável que passa por um rearranjo para conseguir se juntar à membrana viral com a membrana da célula alvo (ESAKANDARI et al., 2020). Isso é provocado pela subunidade dessa estrutura, conhecida como S1, e pela ligação que acontece com o receptor da célula hospedeira, que faz com que a estrutura metaestável de pré-fusão seja desarranjada, o que resulta na saída da subunidade S1 e na mudança da subunidade S2 para uma estrutura pós-fusão que acaba sendo altamente estável (ESAKANDARI et al., 2020).

O que as evidências estruturais e biofísicas demonstraram foi que a proteína S provavelmente se liga a enzima conversora de angiotensina humana com afinidade 10 a 20 vezes maior que qualquer proteína de outros tipos de coronavírus (ESAKANDARI et al., 2020). Essa proteína S também está sendo utilizada como base para desenvolvimento de fármacos específicos para a SARS-Cov-2, sendo que a principal estratégia é o planejamento de anticorpos monoclonais. São eles o LY-CoV555 e LY-CoV016 anticorpos monoclonais neutralizantes, eles se ligam a diferentes epítomos da proteína S e bloqueiam a entrada do Sars-CoV-2 na célula do hospedeiro (HUANG et al., 2020).

2.2 – Antivirais

A pesquisa de agentes antitumorais na década de 50 causou o surgimento de fármacos que inibiam a síntese do DNA, dando assim uma nova importância e uso desses fármacos que seria de inibir a proliferação de vírus. Porém, os primeiros estudos e ensaios clínicos usando a administração sistêmica de antivirais foi desanimadora devido à alta toxicidade ao organismo humano. No início da década de

80, com a explosão de casos de infecção pelo HIV, vírus causador da AIDS, houve o estímulo necessário para o investimento nessa classe de fármaco com o intuito do desenvolvimento de fármacos seguros e efetivos contra os vírus em geral (NETO; BARONE, 1981).

Uma grande parte das infecções virais provocam respostas na célula hospedeira que incluem apoptose, autofagia, ativação da resposta imune inata e ação contra o estresse (TAYLOR; CULLEN; MARTIN, 2008). No entanto quando se fala da SARS-CoV-2, a resposta contra os vírus é mais fraca em idosos ou pacientes com imunodeficiência, pacientes com problemas pulmonares, cardiovasculares, hipertensos, diabéticos e obesos (FUNG; LIU, 2019). Essa resposta imune enfraquecida e a incapacidade de conter o aumento da carga viral, leva ao aumento da secreção das citocinas inflamatórias no fluido bronquioalveolar e uma resposta inflamatória e de estresse oxidativo severas (FUNG; LIU, 2019). Considerando a angústia respiratória aguda, os protocolos de tratamento incluem terapia antiviral, antibióticos, corticosteroide e anti-inflamatórios (GATTINONI et al., 2020).

A maioria dos protótipos de fármacos contra o SARS-CoV são baseados em imunomoduladores (como corticosteroides e interferons), produção de anticorpos monoclonais, e antivirais inibidores de proteinases, helicases e polimerases (ZUMLA et al., 2016). Entretanto, até o momento, nenhum tratamento antiviral foi aprovado para a COVID-19 (LU, 2020).

A disponibilidade de fármacos antivirais possíveis para o tratamento da COVID-19 inclui Favipiravir, Remdesivir, Lopinavir/Ritonavir, entre outros (ŞİMŞEK YAVUZ; ÜNAL, 2020). Esses fármacos serão objeto de estudo do presente trabalho.

2.2.1- Favipiravir

Os análogos de nucleotídeos na maioria das vezes interferem com a síntese de nucleotídeos celular, e fazem com que ao final da replicação de genoma dos vírus haja um acúmulo de mutações que impossibilita a entrada de nucleotídeos normais que se colocariam naquele local. Esse tipo de fármaco tem como sua molécula alvo a polimerase de RNA dependente de RNA, por conta de ser uma das principais peças na replicação viral (LEYSSSEN et al., 2005; WANG et al., 2016).

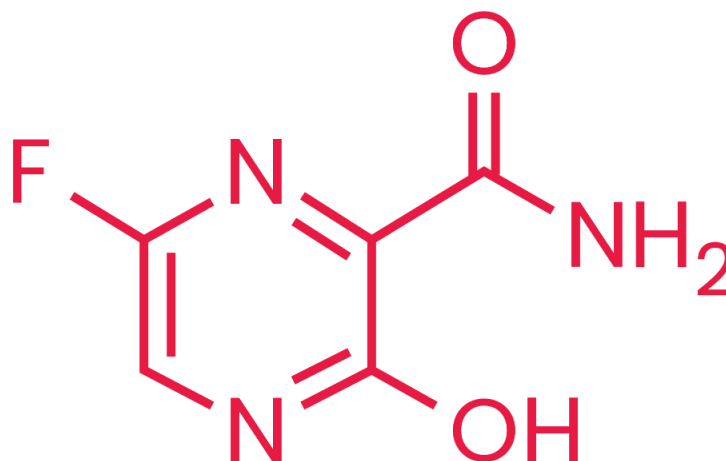


Figura 2- Molécula do Favipiravir (T-705). Fonte: Adaptado de AHN et al., 2020.

O Favipiravir (**figura 2**), como um análogo de guanina, que é aprovado para o uso no tratamento de doenças causadas por vírus, como por exemplo a Ebola, onde ele diminui efetivamente a replicação do vírus (DE CLERCQ, 2019). A molécula 6-fluoro-3-hidroxy-2-pyrazinecarboxamida é um medicamento antiviral de amplo espectro, que foi aprovado no Japão até para o tratamento da gripe. O Favipiravir é um pró-fármaco, que para conseguir se transformar em seu metabólito ativo tem que ser ribosilado e fosforilado e se transforma em Favipiravir ibofuranosyl-5'-triphosphate (T-705-RTP). O metabólito ativo compete com os nucleotídeos de purina e com isso acaba interferindo na incorporação ao RNA do vírus, e interferindo diretamente na polimerase RNA dependente de RNA dos vírus RNA (RdRp) (**Figura3**). O T-705-RTP precisa de uma concentração de (IC₅₀) de 0,022µg/mL *in vivo*, porém não afeta as polimerases de DNA humano até a concentração 100 µg/mL, observa-se que é necessário usar 50 vezes mais da dose terapêutica para afetar a enzima humana. O vírus da gripe não é o único que o Favipiravir inibe, existe uma gama de vírus de RNA como por exemplo o arenavírus, bunyvírus, flavivírus e *Filoviridae* (FURUTA, Y., KOMENO, T., & NAKAMUBA, 2017).

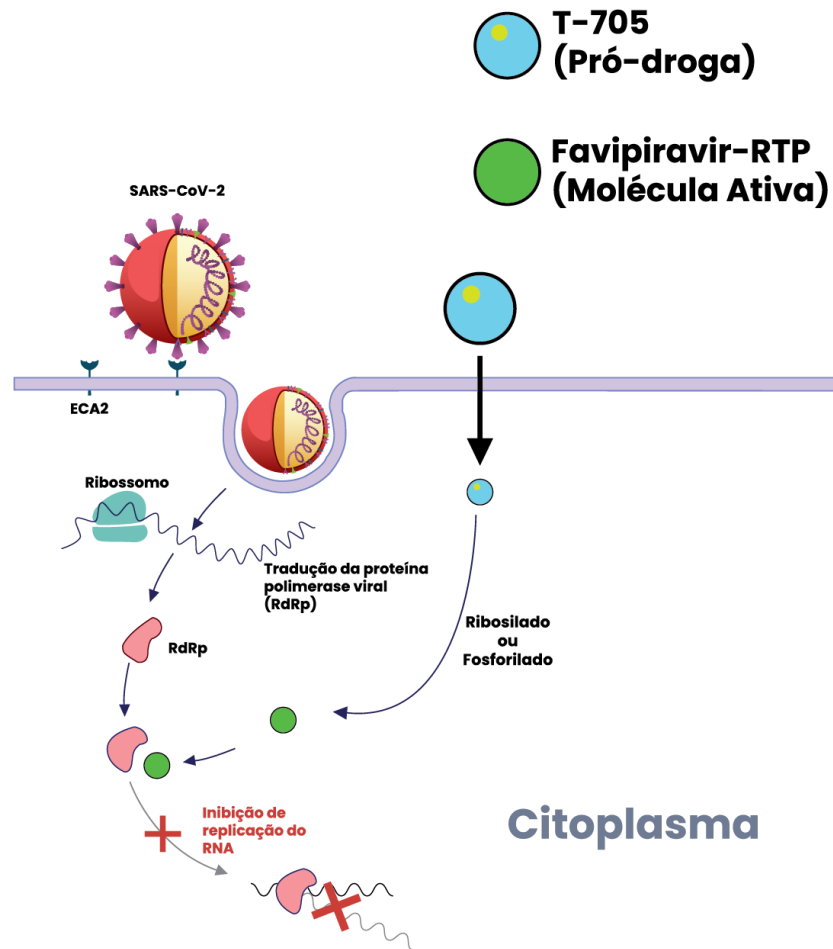


Figura 3- Mecanismo de ação do favipiravir (T - 705) contra o vírus. O favipiravir é incorporado nas células e convertido em favipiravir-RTP pelas células hospedeiras. A forma trifosfato, favipiravir-RTP, inibe a atividade da RNA polimerase dependente de RNA (RdRp) de vírus de RNA. Fonte: Adaptado de FURUTA, KOMENO, NAKAMUBA, 2017.

Os estudos clínicos foram feitos em japoneses sem o vírus da gripe e mostraram que a concentração máxima no plasma de Favipiravir aconteceu em 2 horas depois da administração oral, com tempo de meia-vida de 2 a 5 horas (SMITHER et al., 2014). Já a sua ligação com proteína plasmática foi de 54%, dessa porcentagem com as albuminas do sangue humano vinculadas ao Favipiravir é de 65% e 6.5% de glicoproteína α 1-ácido (MENTRÉ et al., 2015). O fármaco na sua fórmula ativa é metabolizado no fígado, particularmente pela enzima aldeído oxidase (AO) e ainda um pouco pela xantina oxidase, e ao final se produz o metabólito inativo nominado de T-705M1, que vai para os rins para ser excretado. A ligeira metabolização do Favipiravir, com seu rápido surgimento no fígado, logo após na vesícula biliar e seguindo pelo trato intestinal depois da injeção intravenosa, propõe uma excreção rápida pelos camundongos A129 IFN α / β receptor, que é um tipo de

camundongo com um tipo específico de receptor foram testados (SMITHER et al., 2014). Quando se foi para testes experimentais em pacientes, foram escolhidas 66 pessoas e foi indicado que a concentração mínima no estado estacionário diminuiu bastante no dia 4 chegando a 25,9 µg /mL em comparação ao dia 2 que ficou com 46,1 µg/mL no sangue, e isso mostrou que o fármaco suporta uma diminuição na dose se for de uso contínuo (PRIMATES; VIRUSES, 2017).

Quando se fala sobre a biodistribuição do Favipiravir *in vivo* e sua captação e depuração após uma única dose e repetida, foi criado um Favipiravir radio marcado com ¹⁸F ([¹⁸F] Favipiravir) e foi observada por tomografia dinâmica de emissão de pósitrons, por varredura e contagem gama em camundongos sem a administração prévia do fármaco e com camundongos pré-administrados com o fármaco. Foi utilizada administração oral, com dose de ataque de 250mg/kg, sendo a dose de manutenção de 150 mg/kg duas vezes ao dia por 3 dias. Nos camundongos sem a administração prévia do fármaco, a injeção venosa foi feita na cauda e resultou na rápida eliminação do fármaco nos rins, intestino e no fígado. Em comparação, nos ratos que receberam a dose anteriormente, a concentração plasmática do medicamento em questão diminuiu 25 a 50%, já a quantidade que chegou nos tecidos (fígado, estômago, cérebro e tecido muscular) teve um aumento de 2 a 5 vezes. Logo começou a suposição de que a forma que o Favipiravir se encontrava podia interferir na sua retenção nos tecidos, sendo ele ribosilada ou fosforilada. O que se pressupõem é que uma pré-dose ou uso crônico possa levar ao aumento da captação celular e garantir sua eficácia (BOCAN et al., 2019).

Um estudo clínico randomizado multicêntrico (ChiCTR200030254) propôs que o Favipiravir foi eficaz no controle da COVID-19. Para pacientes sem nenhuma doença crônica, a taxa de recuperação de 7 dias aumentou de 55,86% para 71,43% com o uso do Favipiravir. Já o tempo de redução de febre e alívio da tosse, tanto nos pacientes com ou sem doenças crônicas, diminuiu significativamente (CHEN et al., 2020). Isso indica que o Favipiravir pode ter efeito promissor no tratamento da COVID-19.

2.2.2- Remdesivir

Remdesivir é um análogo do nucleotídeo de adenina que atua como inibidor da atividade da RNA polimerase dependente de RNA viral (RdRp) e que promove a saída

da correção feita por exoribonuclease viral, que leva à inibição da síntese de RNA viral, por conta disso é mais utilizado no início da infecção viral (AGOSTINI et al., 2018). O GS-5734 tem uma grande atividade antiviral e é um tratamento eficaz para o tratamento do Ebola e Nipah em primatas não humanos. Sendo um inibidor de RNA polimerase depende de RNA (RdRp), ela consegue inibir vários tipos de coronavírus nas células epiteliais respiratórias (FIGURA 4) (CAO; DENG; DAI, 2020a).

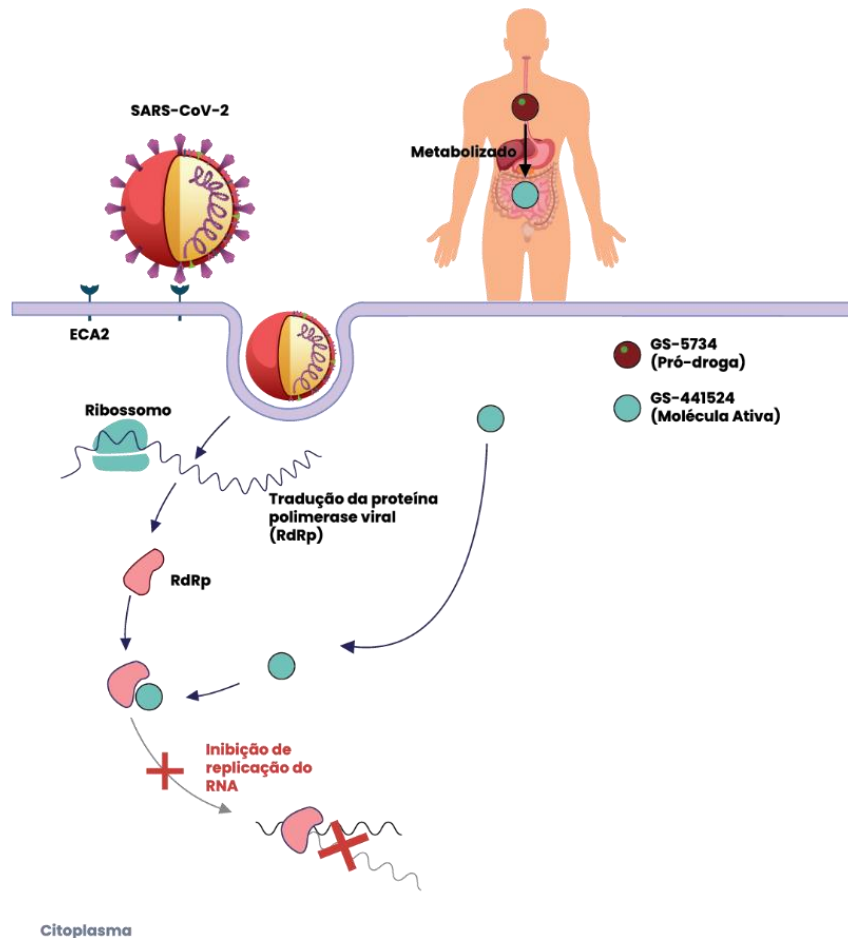


Figura 4- O SARS-CoV-2 entra nas células-alvo ligando-se à proteína S ao receptor ECA2 na superfície celular; O Remdesivir age como inibidores de RdRp, fornecendo um esquema para bloquear a replicação do RNA. Fonte: Adaptado de CAO; DENG; DAI, 2020.

O medicamento Remdesivir (GS-5734) (**Figura 5**) foi desenvolvido para o tratamento do vírus causador da Ebola (WARREN et al., 2016). Sua eficácia terapêutica comprovada em estudo clínico nível 3, e, nos dias atuais também se mostrou eficaz em células epiteliais das vias aéreas humanas contaminadas pelos vírus MERS-CoV e SARS-CoV (MULANGU et al., 2019). Sua fórmula química quando a molécula ainda está como pró-fármaco é $C_{27}H_{35}N_6O_8P$, e após sua bio-ativação ela

muda para a conhecida GS-441524, que tem sua fórmula $C_{12} H_{13} N_5 O_4$ (ZHOU et al., 2020).

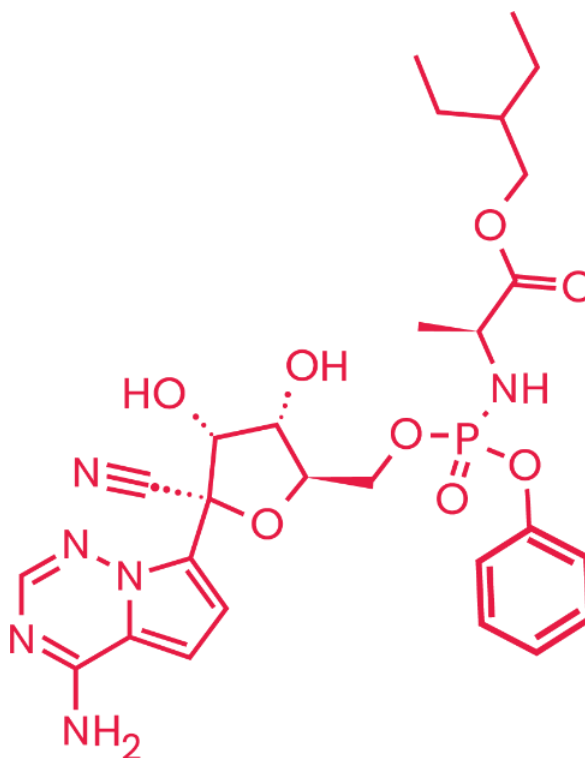


Figura 5- Molécula do Remdesivir (GS-5734). Fonte: Adaptado de AHN et al., 2020.

Quando se iniciaram os experimentos farmacocinéticos com o Remdesivir foram usados macacos do gênero *Cynomolgus*. Os resultados obtidos foram que os efeitos de primeira passagem, quando administrado via oral, deram uma baixa biodisponibilidade para o medicamento. Já quando foi usado a via intramuscular com a concentração de 3mg/kg houve uma melhor taxa de sobrevivência do fármaco, chegando a 50% quando se comparou ao grupo controle. Quando administrado pela via intravenosa nos macacos do gênero *Rhesus* uma dose de 10 mg/kg, ele se transformou rapidamente do fármaco ativo, logo após 2 horas ele se distribuiu muito depressa pelas células mononucleares do sangue periférico (PBMCs) e em seguida foi ativado conseguindo assim atingir seu pico, e conseguiu ter uma taxa de 100% de sobrevivência (MALONE et al., 2017).

Já nos estudos em humanos, houve uma infusão intravenosa da solução do Remdesivir em dose única na concentração de 3-225 mg por 2h, e os resultados foram uma dose-linear (MULANGU et al., 2019). Em outro teste, quando a infusão

intravenosa foi de 150 mg por 1 h ela também se mostrou linear durante 14 dias. (MULANGU et al., 2019). Uma percepção bem interessante é que a infusão intravenosa de 75 mg do fármaco durante 30 min equivale uma exposição do fármaco pela mesma dose ao longo de 2 h, logo após isso o fármaco vai entrar no metabolismo celular e se transformar na sua forma ativa GS-443902 (MULANGU et al., 2019). As frequências da exposição das PBMCs do fármaco na forma ativa são maiores do que aquelas da infusão intravenosa de 150 mg por 2 h (MULANGU et al., 2019). Os estudos nas células PBMCs, revelaram que a meia-vida do GS-443902 ativo é maior que 35 h, quando a administração for diária a substância ativa tende-se a acumular *in vivo* (MULANGU et al., 2019). Essa informação foi usada em ensaios clínicos com grande escala, onde foi administrada a primeira dose de 200 mg, e a dose seguinte de 100 mg para afirmar que a concentração *in vivo* continue adequada (MULANGU et al., 2019).

Nos estudos clínicos de fase I com as infusões intravenosas mostrou que o Remdesivir tem boas características de farmacocinética e segurança, além disto não teve toxicidade hepatorenal e nenhuma reação adversa grave com base na dosagem do experimento, e sem citotoxicidade (MULANGU et al., 2019). O Remdesivir não expôs danos renais nos estudos de multidosagem (MULANGU et al., 2019). Nos estudos os indivíduos foram tolerantes as doses de 150 mg pelo período de 7 a 14 dias por via intravenosa (MULANGU et al., 2019). Já nos ensaios clínicos de fase II, os pacientes foram os já infectados por Ebola (MULANGU et al., 2019). Nos ensaios clínicos com medicamentos anti-Ebola a taxa de letalidade dos pacientes que usaram Remdesivir foi de 53%, porém sua eficácia foi baixa em comparação com os anticorpos monoclonais MAb114, onde a taxa de letalidade foi de 33% e REGN-EB3 com taxa de letalidade de 35% (MULANGU et al., 2019).

O mecanismo de ação do Remdesivir conseguiu demonstrar eficácia *in vivo* contra os vírus SARS-CoV, vírus Ebola e MERS-CoV (MCKEE et al., 2020). Um dos estudos recentes foram utilizadas as culturas das células Vero E6 e de símio infectadas pela SARS-CoV-2 e se concluiu que o Remdesivir é sim um inibidor da infecção. A concentração usada foi de EC₉₀ de 1,76 µM, e conseguiu ser alcançada *in vivo* em primatas não humanos (WANG et al., 2020).

2.2.3- Lopinavir/Ritonavir

O Lopinavir e o Ritonavir são inibidores de protease que foram aprovados como medicamentos para o HIV, e foi relatado em vários estudos suas possíveis atividades antivirais contra a SARS e MERS (CHU et al., 2004).

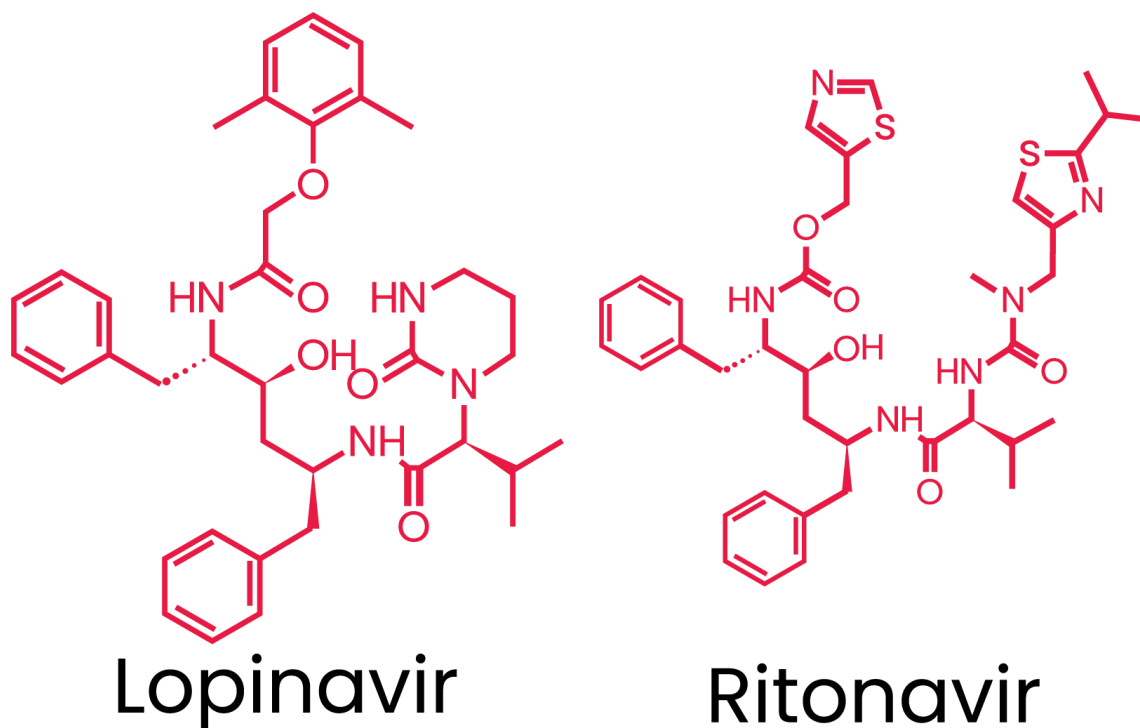


Figura 6- Molécula do Lopinavir e Ritonavir, respectivamente. Fonte: Adaptado de AHN et al., 2020.

A co-formulação de Lopinavir e Ritonavir é de dois fármacos antirretrovirais inibidores da enzima protease do vírus HIV, que tem suas estruturas bem relacionadas. O Lopinavir é muito seletivo e bastante potente para protease do vírus do HIV-1, sendo que essa enzima é de muita importância para replicação do vírus nas células. A protease é uma enzima extremamente essencial para o vírus HIV, pois ela processa as poliproteínas virais em enzimas estruturais funcionais e proteínas (SOUZA; ALMEIDA, 2003). A ação do fármaco impede a maturação do HIV-1, assim não o deixando infectar novas células. Sabendo disso, é perceptível que o Lopinavir é efetivo em prevenir novas infecções em células suscetíveis, não tendo assim efeito em células já infectadas. Em comparação ao Ritonavir, o Lopinavir tem uma atividade *in vitro* praticamente 10 vezes maior, já *in vivo* essa atividade é diminuída pelo alto metabolismo de primeira passagem no fígado. O Ritonavir em doses baixas e

administrado juntamente com o Lopinavir bloqueia a inativação metabólica que o Lopinavir sofreria, sendo assim só é usado como um potencializador farmacocinético. Com isso, a ação antirretroviral dessa co-formulação se dá apenas das concentrações do Lopinavir. A sua posologia é de 400/100mg 2 vezes ao dia. Esses fármacos combinadas em baixas doses conseguem concentrações que ultrapassam bastante aquelas necessárias para suprimir em 50% a replicação viral, tanto *in vivo* quanto *in vitro* das células T CD4+ e os macrófagos e monócitos que são reservatórios do vírus no corpo humano (CROXTALL; PERRY, 2010).

Já quando falamos da biodisponibilidade absoluta desses fármacos, ela ainda não foi determinada. Sua farmacocinética na dose de 400/100mg 2 vezes ao dia era estável nos indivíduos adultos que nunca tomaram o medicamento. A concentração mínima de Lopinavir alcançados com a co-formulação foi em média 84 vezes maior comparando a concentração efetiva de 50% ajustada para ligação as proteínas de Lopinavir sozinho, isso foi testado em pacientes com HIV-1 que nunca se submeteram à terapia anti-retroviral. Em seu estado estacionário, sua ligação a proteínas plasmáticas é de 98-99%, ou seja, sua fração farmacologicamente ativa depende da concentração plasmática. Os dois fármacos em questão têm baixa penetração no líquido cefalorraquidiano e no trato genital humano. Os ensaios mostraram que a farmacocinética do Lopinavir é semelhante em crianças e adultos. Sua meia-vida é de em média 4-6h para eliminação e 6-7h para depuração oral. Apenas 3% do Lopinavir é excretado de forma inalterada na urina, e 20% nas fezes (CROXTALL; PERRY, 2010).

Um dos recentes ensaios clínicos randomizados feitos com pacientes adultos hospitalizados em Wuhan/China com confirmação de infecção pela SARS-CoV-2 e pneumonia, revelou resultados negativos, pois o tratamento não foi associado a uma diferença no tempo de melhora e mortalidade. Também não conseguiu diminuir a carga de RNA viral ou sua detecção quando comparado ao tratamento padrão. Porém a quantidade de pacientes que tiveram complicações graves ou que precisaram de ventilação mecânica invasiva ou não invasiva foi menor que aqueles que não receberam o tratamento com o Lopinavir/Ritonavir. Isso demonstrou que se precisa de mais estudos, para se determinar em que estágio da doença estes medicamentos possam ser administrados para diminuir as complicações dos pacientes (MCKEE et al., 2020).

3-Justificativa

A princípio esse estudo foi pensado por conta de todos os esforços científicos do mundo no momento de pandemia, que é encontrar um possível tratamento para a COVID-19 que está causando este caos mundial e levando com si incontáveis vidas. Somente no Brasil já estamos chegando à marca de 400 mil mortes em maio de 2021, e o mundo já conta com a perda de 3 milhões de vidas (MINISTERIO DA SAÚDE, 2021). Foi pensando nisso, e na possibilidade de um remanejamento de fármaco já conhecido para tratar outras doenças, que poderiam ter um possível efeito sobre a SARS-CoV-2 que veio a ideia da pergunta desse estudo.

4- Objetivos

4.1- Objetivo Geral

Determinar qual dos antivirais selecionados para essa revisão integrativa, Favipiravir, Remdesivir e Lopinavir/Ritonavir, mostraram os melhores resultados em estudos clínicos randomizados realizados em todo o mundo.

4.2- Objetivos específicos

- Realizar uma busca estruturada de artigos sobre os fármacos escolhidos que são: Favipiravir, Remdesivir e Lopinavir/Ritonavir;
- Avaliar os estudos clínicos desses medicamentos concluídos;
- Comparar as informações encontradas a respeito desses antivirais para a COVID-19.

5- Metodologia

Nesta revisão integrativa foi adotado uma metodologia predefinida. Essa metodologia foi realizada com as seguintes etapas: Formular a pergunta de pesquisa que foi estruturada com o acrônimo PICO (Paciente, Intervenção, Comparação e “Outcomes” ou Desfecho), as bases de dados onde se realizaria a pesquisa, a seleção dos artigos (critérios de inclusão e exclusão), avaliação da elegibilidade (leitura do texto completo), processo de extração das informações dos artigos, avaliação da qualidade das informações, e consolidar os resultados encontrados.

5.1 Formulação da Pergunta

Esse trabalho visa responder a seguinte pergunta, Antivirais Favipiravir, Remdesivir e Lopinovir/Ritonavir: O que é promissor no tratamento da COVID-19? A estratégia da pergunta foi a seguinte, foi pensada através do protocolo PICO, onde a população escolhida são pacientes com diagnóstico confirmado de infecção pela COVID-19 podendo ser por diagnóstico clínico ou laboratorial, a intervenção em questão vai ser os fármacos (Favipiravir, Remdesivir e Lopinovir/Ritonavir) , o comparador podendo ser um placebo ou o tratamento realizado como protocolo tradicional, o desfecho de interesse seria uma melhora clínica ou menor tempo de internação.

5.2- Base de Dados

A busca de artigos na base de dados foi realizada de outubro de 2020 até março de 2021, e os instrumentos de pesquisa foram as bases PubMed e Periódico CAPES. O operador booleano usado para garantir que nenhuma evidência em potencial fique fora da pesquisa foi AND, que foi usado ao fim de combinar os termos de busca. Os descritores usados nas pesquisas foram: 1- (COVID-19) AND (SARS-CoV-2) AND (favipiravir); 2- (COVID-19) AND (SARS-CoV-2) AND (remdesivir) 3- (COVID-19) AND (SARS-CoV-2) AND (lopinovir/ritonavir) como visto na **TABELA 1**.

5.3- Seleção e avaliação da elegibilidade dos estudos

Nesta etapa, foi vista a elegibilidade dos artigos encontrados com base no título e no seu resumo. Onde foi levado em consideração se no título do estudo tinha o fármaco em questão em cada busca, e no resumo se procurava informações sobre o ensaio clínico realizado. Logo após foi realizado a leitura do texto completo para avaliar com base nos critérios de inclusão e exclusão citados logo abaixo, assim descartar artigos que não adentram nos critérios escolhidos.

Critérios de inclusão: Ser um estudo clínico relacionado aos antivirais escolhidos (Favipiravir, Remdesivir, Lopinovir/Ritonavir), ter o nome do fármaco no título.

Critérios de exclusão: Estudo de meta-análise ou revisão sistemática, estudos duplicados, estudos anteriores ao ano de 2019, estudos clínicos em crianças.

Tabela 1- Estratégia de busca.

Base de dados	Favipiravir	Remdesivir	Lopinovir/Ritonavir
PubMed	Descritores Usados: (COVID-19) and (Favipiravir) and (SARS-CoV-2) Anos: 2016-2021 Artigos achados: 312 Filtros: Ensaios clínicos; O nome do fármaco no título. Resultados: 7 artigos	Descritores Usados: (COVID-19) and (Remdesivir) and (SARS-CoV-2) Anos: 2016-2021 Artigos achados: 1.063 Filtros: Ensaios clínicos; O nome do fármaco no título. Resultados: 6 artigos	Descritores Usados: (COVID-19) and (Lopinovir/Ritonavir) and (SARS-CoV-2) Anos: 2016-2021 Artigos achados: 840 Filtros: Ensaios clínicos; O nome do fármaco no título. Resultados: 3 artigos
Portal Capes	Descritores Usados: (COVID-19) and (Favipiravir) and (SARS-CoV-2) Anos: 2016-2021 Artigos achados: 1.105 Filtros: excluindo o nome de outros fármacos como: Hydrocloroquine, remdesivir, Vaccines, Review; e incluindo o nome do Favipiravir e <i>Clinical Trials, Antiviral Agents; Com Trials e Clinical Trials Week</i> no título do artigo Resultados: 8 artigos	Descritores Usados: (COVID-19) and (Remdesivir) and (SARS-CoV-2) Anos: 2016-2021 Artigos achados: 2.368 Filtros: exclusão de nomes: <i>Hydroxychloroquine, Chloroquine, Vaccines, Review;</i> incluindo <i>Clinical Trials</i> e Remdesivir Resultados: 25 artigos	Descritores Usados: (COVID-19) and (Lopinovir/Ritonavir) and (SARS-CoV-2) Anos: 2016-2021 Artigos achados: Nenhum artigo encontrado

Fonte: Próprio autor.

5.4- Processo de extração de informações e consolidação dos resultados encontrados

Quando chegou nessa parte do trabalho, foi feita uma tabela no *Excel* com os artigos selecionados, contendo algumas informações importantes para o controle desse processo, que foram:

- Título;
- Autor;
- Ano da publicação.

Logo após foi realizado a extração **(TABELA 2)** seguindo uma ficha de informações no qual teria que se retirar de cada estudo em questão:

1. Título;
2. Ano;
3. País do estudo;
4. Metodologia;
5. Objetivo do estudo;
6. Número de pacientes do estudo;
7. Fármaco estudado;
8. Principal resultado.

6- Resultados e Discussão

Quando se finalizou a etapa de busca, que foi pré-determinada na metodologia desse trabalho, foram encontrados o quantitativo de artigos para as pesquisas realizadas.

Depois de feita essas pesquisas, chegou a hora de excluir ou incluir os artigos no estudo, nesta primeira parte foi feita a leitura dos títulos e dos resumos, que deveriam conter como item obrigatório o nome do fármaco da pesquisa no título e ser um estudo clínico em humanos.

Foi realizada uma triagem, com base na leitura completa dos artigos. Ao se fazer a leitura se procurava o método do ensaio clínico e se usava como intervenção o uso do fármaco em questão. Isso resultou em 9 artigos no total, sendo 3 sobre Favipiravir, 4 sobre Remdesivir e 2 sobre Lopinovir/Ritonavir, conforme figuras abaixo:

- (COVID-19) AND (SARS-CoV-2) AND (favipiravir): 7 referências na base de dados PubMed, 8 referências na base da dos CAPES. (FIGURA 7)

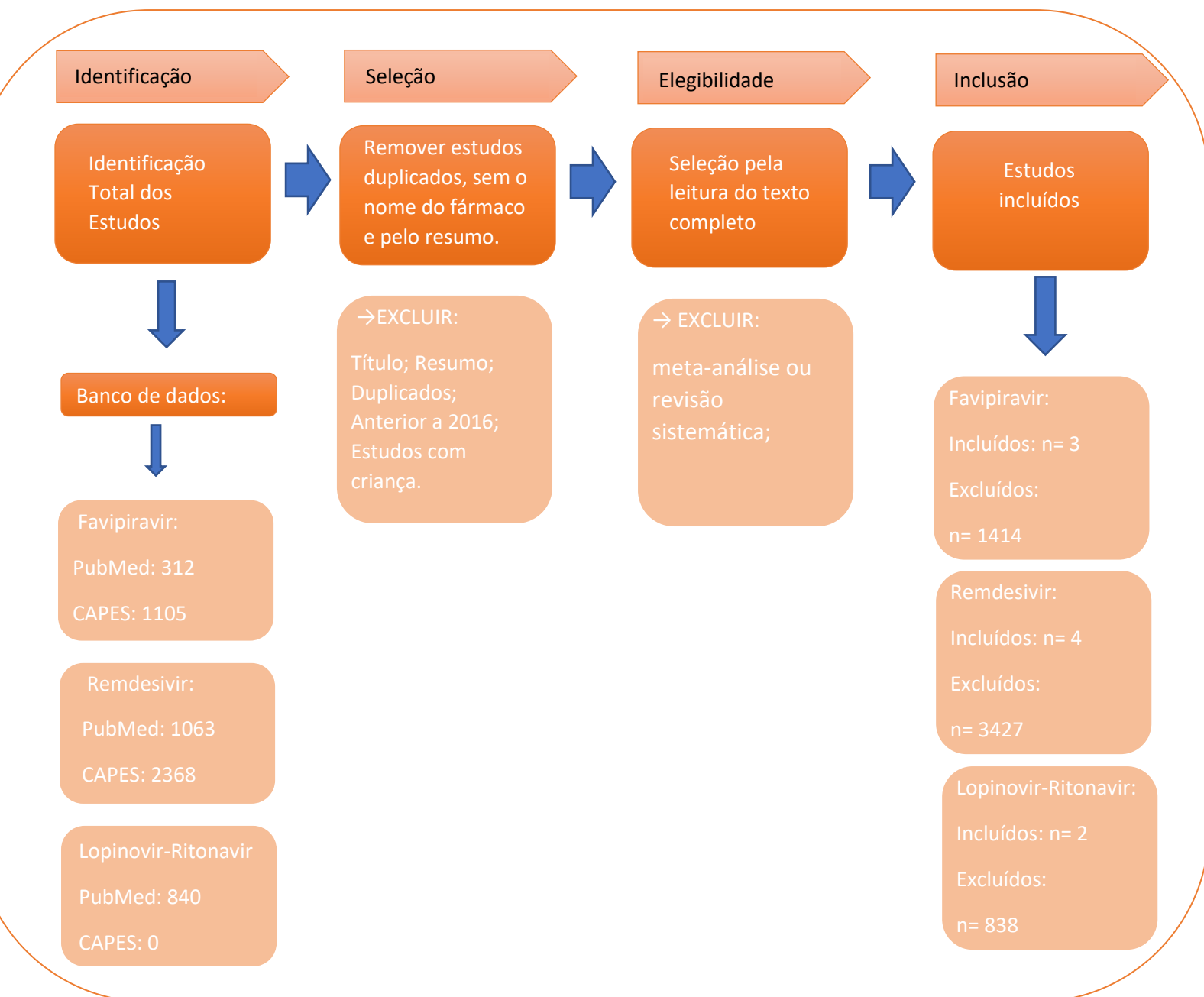


Figura 7- Identificação, seleção e elegibilidade dos artigos dos fármacos Favipiravir, Remdesivir e Lopinovir-Ritonavir. Fonte: Próprio autor.

- (COVID-19) AND (SARS-CoV-2) AND (remdesivir): 6 referências na base de dados PubMed, 25 referências na base da dos CAPES. (FIGURA 7)
- (COVID-19) AND (SARS-CoV-2) AND (lopinovir/ritonavir): 3 referências na base de dados PubMed, nenhuma foi encontrada na base da dos CAPES (FIGURA 7).

Os dados extraídos de cada artigo com base na ficha padrão está descrito na **Tabela 2**, que continham título, ano, país do estudo, metodologia, objetivo do estudo, número de pacientes do estudo, fármaco estudado e principal resultado. Onde tratamento padrão significa: oxigênio suplementar, ventilação não invasiva e invasiva, antibióticos, anti-inflamatórios, suporte vasopressor, terapia de substituição renal e oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO).

A **Tabela 3** detalha novamente o nome do artigo, junto com a dose do medicamento usada no estudo, o tratamento que ao fármaco foi comparado, e o valor de P de cada estudo.

Tabela 2- Ficha padrão de extração de dados.

Título	Ano	País de Estudo	Metodologia	Objetivo do estudo	Nº de Pacientes	Fármaco estudado	Principal resultado
A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19	2020	China	Ensaio clínico randomizado, controlado e aberto	Saber se a melhora no resultado obtido através do uso de lopinovir/ritonavir em pacientes hospitalizados.	199	Lopinovir ritonavir	O tratamento com lopinavir-ritonavir não foi associado a uma diferença do tratamento padrão no tempo até a melhora clínica.
Lopinavir-ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial	2020	Reino Unido	Ensaio clínico randomizado, controlado, aberto	Analisar a eficácia do tratamento com lopinovir/ritonavir com COVID-19.	1.616	Lopinovir ritonavir	Não foi observada a diferença significativa no tempo até a alta hospitalar com vida ou a proporção de pacientes que receberam alta hospitalar com vida em 28 dias.

Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report	2020	Multi-país	Ensaio clínico duplo-cego, randomizado e controlado.	Avaliar o tratamento com remdesivir em comparação com o placebo	1.062	Remdesivir	Mostram que o remdesivir foi superior ao placebo na redução do tempo de recuperação em adultos hospitalizados com Covid-19 e com evidência de infecção do trato respiratório inferior.
Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial	2020	China	Estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo e multicêntrico	Avaliar o efeito do remdesivir intravenoso em adultos hospitalizados com COVID-19 grave	237	Remdesivir	Não foi associado a benefícios clínicos estatisticamente significativos. No entanto, a redução numérica no tempo para melhora clínica naqueles tratados anteriormente requer confirmação em estudos maiores.
Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19	2020	Multi-país	Ensaio clínico randomizado, aberto, de fase 3	Avaliar a eficácia e a segurança do tratamento com remdesivir por 5 ou 10 dias em pacientes com COVID-19 grave.	397	Remdesivir	Em pacientes com COVID-19 grave sem necessidade de ventilação mecânica, nosso estudo não mostrou uma diferença significativa entre um curso de 5 dias e um curso de remdesivir de 10 dias.

Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients With Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial	2020	Multi-país	Ensaio clínico randomizado e aberto de fase 3.	para determinar a eficácia de 5 ou 10 dias de tratamento com remdesivir em comparação com o tratamento padrão no estado clínico no dia 11 após o início do tratamento.	584	Remdesivir	Pacientes hospitalizados com COVID-19 moderado randomizados para um curso de 5 dias de remdesivir tiveram um estado clínico estatisticamente significativamente melhor em comparação com aqueles randomizados para tratamento padrão 11 dias após o início do tratamento, mas a diferença era de importância clínica incerta.
A Prospective, Randomized, Open-Label Trial of Early versus Late Favipiravir Therapy in Hospitalized Patients with COVID-19	2020	Japão	Estudo prospectivo, randomizado, aberto e multicêntrico.	Avaliar a eficácia do favipiravir na obtenção de eliminação viral em pacientes com infecção por COVID-19 assintomática a levemente sintomática e melhora clínica entre aqueles que apresentam sintomas.	89	Favipiravir	Não melhorou significativamente a depuração viral nos primeiros 6 dias, mas houve uma tendência de depuração viral mais precoce com o agente. Nenhum dos pacientes apresentou progressão da doença ou morte. Mais estudos são necessários para demonstrar se esse efeito se traduz em prevenção da progressão da doença e mortalidade.

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	2020	Índia	Estudo randomizado, aberto, de braço paralelo, multicêntrico, de fase 3.	Avaliar a eficácia e segurança do favipiravir em adultos com doença coronavírus leve a moderada 2019 (COVID-19).	150	Favipiravir	A melhora significativa no tempo de cura clínica sugere que o favipiravir pode ser benéfico no COVID-19 leve a moderado.
Efficacy of favipiravir in COVID-19 treatment: a multi-center randomized study	2021	Egito	Estudo multicêntrico, randomizado, intervencionist a fase 2 / fase 3	Avaliar a eficácia do favipiravir no tratamento do COVID-19.	96	Favipiravir	O favipiravir é um fármaco promissor para o tratamento da COVID-19 que pode diminuir o tempo de internação e a necessidade de ventilação mecânica.

Fonte: Próprio autor.

Tabela 3- Descrição de dose e tratamento comparado.

Título	Dose	Tratamento comparado	P =
A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19	Lopinavir-ritonavir (400 mg e 100 mg, respectivamente) duas vezes ao dia por 14 dias, além do tratamento padrão, ou apenas o tratamento padrão.	Tratamento Padrão	0,09
Lopinavir–ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial	Tratamento padrão usual mais lopinavir-ritonavir (400 mg e 100 mg, respectivamente) por via oral por 10 dias ou até a alta.	Tratamento Padrão	0,53
Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report	Dose de ataque de 200 mg no dia 1, seguido de 100 mg por dia por até 9 dias adicionais ou até a alta hospitalar ou morte.	Placebo	0,001
Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial	200 mg no dia 1 seguido por 100 mg nos dias 2–10 em infusões diárias únicas	Placebo	0,0672
Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19	200 mg de remdesivir no dia 1 e 100 mg uma vez ao dia nos dias subsequentes, por 5 ou 10 dias.	Quantidade de dias utilizando o fármaco.	0,14

Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients With Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial	200 mg no dia 1 seguido por 100 mg/d, por 5 ou 10 dias.	Tratamento Padrão	0,18
A Prospective, Randomized, Open-Label Trial of Early versus Late Favipiravir Therapy in Hospitalized Patients with COVID-19	1.600 mg duas vezes seguidos por 600 mg duas vezes ao dia, por 28 dias.	Tratamento precoce e tardio com o fármaco.	0,048
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	dia 1: 1800 mg duas vezes ao dia e dias 2-14: 800 mg duas vezes ao dia.	Tratamento padrão.	Cessaçãoda eliminaçãoviral: 0,129 cura clínica: 0,030
Efficacy of favipiravir in COVID-19 treatment: a multi-center randomized study	1600 mg de favipiravir duas vezes ao dia no primeiro dia e 600 mg duas vezes ao dia do segundo ao décimo dia.	Cloroquina	0,129

Fonte: Próprio autor.

6.1- Favipiravir

Os ensaios clínicos selecionados sobre Favipiravir usaram doses e comparadores diferentes entre si. O estudo realizado no Japão e outro realizado na Índia utilizaram 1.800 mg duas vezes por via oral com pelo menos 4 h de intervalo no primeiro dia, seguido de 800 mg (DOI et al., 2020; DABBOUS et al., 2021). O estudo que se passou no Egito utilizou a dose de 1600 mg de favipiravir duas vezes ao dia no primeiro dia e 600 mg duas vezes ao dia do segundo ao décimo dia (UDWADIA et al., 2021).

O estudo realizado no Japão randomizou pacientes de 25 hospitais da região, sendo esses pacientes adultos e adolescentes estando assintomáticos ou com sintomas leves da COVID-19. Foram separados em uso precoce ou tardio de Favipiravir. Desses 89 pacientes, 44 foram para o grupo de tratamento precoce e 45 para o grupo de tratamento tardio. A média de idade foi de 50 anos, dentro dos dois grupos, e eram bem iguais em questão da clínica e demográficas. Não houve diferença na eliminação do vírus no dia 6 em nenhum dos grupos de tratamento, a mudança na carga viral na população infectada foi mais negativa no grupo de tratamento inicial do que no grupo de tratamento tardio, mas a diferença não foi estatisticamente significativa. Não houve agravamento da doença e não houve morte de nenhum dos pacientes do estudo durante o tratamento de 28 dias. O evento adverso mais comum entre os tratados foram hiperuricemia, que ocorreu em 69 dos participantes. O favipiravir não melhorou significativamente a eliminação viral medida por RT-PCR no dia 6, mas foi associado à redução numérica no tempo de diminuição da febre (DOI et al., 2020).

No ensaio clínico na Índia, os pacientes foram divididos igualmente, sendo 75 para o grupo Favipiravir e 75 para o grupo controle. Os pacientes foram adultos com RT-PCR positivo 48h antes da randomização, o início dos sintomas até a randomização não deveria ser superior a 7 dias para doença leve e 10 dias para doença moderada. O teste RT-PCR em *swabs* orofaríngeos e nasofaríngeos foram feitos na triagem e diariamente durante os dias 2–28 até que 2 resultados negativos consecutivos fossem alcançados, e na alta hospitalar. O tempo médio da eliminação do vírus oral foi de 5 dias para o grupo do Favipiravir e 7 dias para o grupo controle. O tempo médio para a cura clínica entre os pacientes sintomáticos no início do estudo foi significativamente mais rápido com favipiravir em comparação com o controle,

sendo 3 e 5 dias respectivamente. Entre os pacientes que precisam de oxigenoterapia de suporte, o tempo médio para o primeiro uso foi de 5 dias no grupo do favipiravir em comparação com 2 dias no grupo controle. Ao final do estudo se percebeu que as análises do tempo até parar a disseminação viral, tempo até a cura clínica e tempo até a alta hospitalar favoreceram numericamente o Favipiravir em comparação com o controle em todos os casos, independentemente da gravidade da doença. No entanto, apenas a análise do tempo para a cura clínica em pacientes com doença moderada no início do estudo alcançou significância estatística (UDWADIA et al., 2021).

No estudo realizado no Egito, onde o fármaco comparativo com Favipiravir foi a Cloroquina, 96 pacientes foram incluídos e divididos igualmente dentro dos grupos. O grupo da Cloroquina incluiu 48 pacientes que receberam comprimidos de 600 mg de cloroquina duas vezes ao dia, adicionados à terapia padrão por 10 dias, enquanto o grupo de Favipiravir incluiu 48 pacientes que receberam 1600 mg de favipiravir duas vezes ao dia no primeiro dia e 600 mg duas vezes ao dia do segundo ao décimo dia, adicionados à terapia padrão por 10 dias. O grupo do Favipiravir teve um tempo médio de internação menor que o grupo da Cloroquina, embora não foi estatisticamente significativo. Dois pacientes do grupo da Cloroquina e um do grupo Favipiravir morreram. Quatro pacientes do grupo da Cloroquina necessitaram de ventilação mecânica e receberam metilprednisolona, pois houve piora no quadro, enquanto nenhum paciente do grupo do Favipiravir precisou de ventilação mecânica e não apresentou saturação de oxigênio inferior a 90%. O resultado visto nesse estudo foi que o fármaco Favipiravir é promissor no tratamento da COVID-19 pois pode diminuir a necessidade de ventilação mecânica e o tempo de internação (DABBOUS et al., 2021).

Sobre o Favipiravir, os estudos tiveram uma quantidade de amostras relativamente pequenas. Tendo a maioria dos achados nenhuma diferença estatística significativa, como nos resultados de eliminação do vírus SARS-CoV-2. Já numericamente tivemos algumas diferenças em relação ao uso do Favipiravir, como tempo médio da eliminação do vírus oral foi de 5 dias para o grupo do Favipiravir e 7 dias para o grupo controle, o tempo médio de cura clínica do Favipiravir foi de 3 dias e do controle foi 5 dias, o tempo médio para o primeiro uso de oxigenoterapia de suporte foi de 5 dias no grupo do favipiravir em comparação com 2 dias no grupo controle. Os achados mostram que o Favipiravir pode ser promissor no tratamento da

COVID-19, pois pode diminuir a necessidade de ventilação mecânica e o tempo de internação. Porém há necessidade de mais estudos e com maior número de amostras para comprovar estes resultados.

A revisão de SHERESTHA e colaboradores (2020) que comparou o Favipiravir com outros antivirais ou com o tratamento padrão, apontou que o grupo que usou Favipiravir teve uma melhora significativa entre o 7º e 14º dia de tratamento. Também mostrou que não obteve diferença estatística significativa de eliminação viral, como também foi mostrado nesta revisão (SHRESTHA et al., 2020). Já PRAKASH e colaboradores (2020) viram que não houve diferença significativa na melhora clínica e a cura virológica. Foi vista uma ajuda em relação à redução do tempo para a eliminação do vírus quando comparado com o uso de Lopinovir-Ritonavir (PRAKASH, A. et al., 2020).

Visto tudo isso, é importante determinar uma dose que seja apropriada e a duração do tratamento, já que a terapia com doses baixas é considerada um dos fatores de mau prognóstico da melhora clínica, e essa variação da duração entre os estudos também atrapalha para se ter resultados mais concisos (IRIE et al., 2020).

6.2- Remdesivir

Dos quatro estudos selecionados para o fármaco Remdesivir, dois compararam os resultados com placebo em pacientes hospitalizados, um deles comparou com a quantidade de dias utilizando o próprio medicamento e outro comparou com o tratamento padrão (oxigênio suplementar, ventilação não invasiva e invasiva, antibióticos, anti-inflamatórios, suporte vasopressor, terapia de substituição renal e oxigenação por membrana extracorpórea) (BEIGEL et al., 2020; GOLDMAN et al., 2020; SPINNER et al., 2020; TANG et al., 2020). Todos os estudos utilizaram a mesma dose, sendo ela 200 mg no primeiro dia do tratamento e 100 mg até o fim do estudo, eles alternaram entre si apenas quantos dias de uso do medicamento seria feito, estando descrito na TABELA 3 (BEIGEL et al., 2020; GOLDMAN et al., 2020; SPINNER et al., 2020; TANG et al., 2020).

No estudo de BEIGEL e colaboradores (2020) foram selecionados 1.062 pacientes, dos Estados Unidos, Dinamarca, Reino Unido, Grécia, Alemanha, Coreia, México, Espanha, Japão e Cingapura. A idade média do estudo foi de 58,9 anos e mais da metade dos participantes eram do sexo masculino. Os pacientes que foram

tratados com Remdesivir e estavam com a forma grave da doença tiveram um menor tempo de recuperação em comparação ao placebo, que foi de 11 dias e 18 dias, respectivamente. O Remdesivir se mostrou mais benéfico quando administrado no começo da doença, pois os pacientes que foram submetidos ao uso durante os primeiros 10 dias após o início dos sintomas tiveram uma razão de taxa de recuperação de 1,37 (IC 95%, 1,14 a 1,64), enquanto os pacientes que foram submetidos à randomização mais de 10 dias após o início dos sintomas tiveram uma razão de taxa para recuperação de 1,20 (IC de 95%, 0,94-1,52) (BEIGEL et al., 2020). O resultado foi que o Remdesivir é uma terapia antiviral benéfica no tratamento da COVID-19, já que os pacientes tratados com o fármaco tiveram tempo de recuperação menor, taxa de recuperação maior e tiveram uma probabilidade alta de melhora, comparado aos pacientes que utilizaram placebo. O estudo também cita que os resultados transparecem que o medicamento previne a progressão da doença para a forma mais grave, que foi mostrado pela menor proporção de eventos adversos graves por insuficiência respiratória entre os pacientes do grupo Remdesivir, bem como uma menor incidência de novo uso de oxigênio entre os pacientes que não estavam recebendo oxigênio no momento do início do estudo e uma proporção menor de pacientes que precisam de níveis mais elevados de suporte respiratório durante o estudo. Os achados desse estudo mostram também que o tratamento com remdesivir pode não apenas reduzir a carga da doença (é uma medição complementar das estatísticas tradicionais de saúde, mortalidade e caracterização da produção hospitalar, que não traduzem o impacto de desfechos não fatais da doença ou lesão ao longo da vida) mas também diminuir o uso de recursos escassos de saúde durante esta pandemia (BEIGEL et al., 2020).

Outro estudo sobre Remdesivir, que foi realizado na China, contou com 237 participantes (TANG et al., 2020). A idade média foi de 65 anos e mais pacientes no grupo de controle do que no grupo de remdesivir eram sintomáticos por 10 dias ou menos no momento do início do tratamento com remdesivir ou placebo, e uma proporção maior de receptores de Remdesivir tinha frequência respiratória de mais de 24 respirações por minuto. Quando falado sobre a melhora clínica, não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos. No critério de mortalidade dentre os dois grupos não se obteve diferença estatística significativa, porém numericamente obteve mais óbitos no grupo placebo quando comparado ao uso de

Remdesivir precocemente. Já no uso tardio do fármaco obteve mais mortes no grupo que recebeu o medicamento (TANG et al., 2020). Não se obteve diferença na diminuição da carga viral em nenhum dos grupos (precoce e tardio). Os eventos adversos mais comuns no grupo do remdesivir foram constipação, hipoalbuminemia, hipocalemia, anemia, trombocitopenia e aumento da bilirrubina total; e no grupo placebo, os mais comuns foram hipoalbuminemia, constipação, anemia, hipocalemia, aumento da aspartato aminotransferase, aumento dos lipídios no sangue e aumento da bilirrubina total (TANG et al., 2020). O Remdesivir não foi um fator significativo, mas foi associado a uma redução numérica de 5 dias no tempo médio para melhora clínica, porém o estudo não atingiu sua meta de inscrição porque as rigorosas medidas de saúde pública usadas em Wuhan levaram a reduções marcantes no aparecimento de novos pacientes para a pesquisa (TANG et al., 2020).

No ensaio clínico de GOLDMAN e colaboradores (2020), onde sua amostra foi de 397 pacientes maiores de 12 anos e foram inscritos 55 hospitais nos Estados Unidos, Itália, Espanha, Alemanha, Hong Kong, Cingapura, Coreia do Sul e Taiwan. Dos 397 pacientes incluídos 200 foram para o braço de estudo de uso de 5 dias do Remdesivir, 197 para o grupo de 10 dias de uso. Houve um equilíbrio entre os grupos dos pacientes de casos mais graves. Ao final, 65% dos pacientes que receberam um curso de 5 dias de remdesivir mostraram uma melhora clínica, em comparação com 54% dos pacientes que receberam um curso de 10 dias. Numericamente, mais pacientes receberam alta hospitalar no grupo de 5 dias do que no grupo de 10 dias, 60% e 52% respectivamente, e a mortalidade foi numericamente menor. Os eventos adversos foram semelhantes nos dois grupos, sendo 70% no grupo de 5 dias e 74% no grupo de 10 dias. Os mais comuns em geral foram náuseas, insuficiência respiratória aguda, aumento da ALT e constipação (GOLDMAN et al., 2020). Reduções na depuração da creatinina de grau 4 foram relatadas em 12% dos pacientes no grupo de 10 dias, em comparação com 3% no grupo de 5 dias grupo. O resultado foi que não se obteve diferença significativa na eficácia entre os cursos de 5 e 10 dias de remdesivir, o aparente melhor resultado do uso dos 5 dias do Remdesivir se deu porque mais pacientes do grupo de 10 dias estavam na fase mais grave da doença. O estudo tentou manter um equilíbrio sobre os casos mais graves entre os grupos. Como não houve teste como placebo não pode se dizer que foi um estudo de eficácia do Remdesivir (GOLDMAN et al., 2020).

O estudo clínico que se passou em 105 hospitais dos Estados Unidos, Europa e China (SPINNER et al., 2020). Dos 584 pacientes, 193 iniciaram um curso de 10 dias de remdesivir, 191 pacientes começaram um curso de 5 dias de remdesivir e 200 continuaram o tratamento padrão (oxigênio suplementar, ventilação não invasiva e invasiva, antibióticos, anti-inflamatórios, suporte vasopressor, terapia de substituição renal e oxigenação por membrana extracorpórea) (SPINNER et al., 2020). Os pacientes foram divididos entre os grupos, pela gravidade da doença e pelos dados demográficos. A idade média do estudo foi de 57 anos (SPINNER et al., 2020). Ao final do estudo se observou que no dia 11 de acompanhamento do tratamento os pacientes que estavam participando do grupo de 5 dias de Remdesivir estavam com mais chances de melhora, em comparação com aqueles do tratamento padrão (SPINNER et al., 2020). Em relação aos outros pontos de comparação como na duração da oxigenoterapia ou hospitalização, não se teve diferença significativa (SPINNER et al., 2020). Os eventos adversos foram observados em 51% dos pacientes no grupo de Remdesivir de 5 dias, 59% no grupo de Remdesivir de 10 dias e 47% no grupo de tratamento padrão, sendo os eventos adversos mais comuns entre todos os grupos náusea, hipocalcemia e dor de cabeça, então podemos dizer que esses efeitos adversos não são apenas do antiviral (SPINNER et al., 2020). Os resultados desse estudo mostraram que nos pacientes com COVID-19 moderada e pneumonia o tratamento de 5 dias de Remdesivir deu chances significativamente maiores de ter uma melhora no estado clínico no dia 11, do que aqueles que receberam tratamento padrão, mas não se sabe qual importância clínica desse achado (SPINNER et al., 2020).

O Remdesivir se mostrou mais benéfico quando administrado no começo da doença, quando comparado ao uso tardio e ao placebo no estudo de BEIGEL e colaboradores (2020). Os pacientes tratados com o Remdesivir tiveram tempo e taxa de recuperação menor e tiveram uma alta probabilidade de melhora, quando comparado aos pacientes que utilizaram placebo (BEIGEL et al., 2020). Existe uma certeza de que o medicamento previne a progressão da doença para a forma mais grave, que foi mostrado pela menor proporção de eventos adversos graves por insuficiência respiratória entre os pacientes do grupo Remdesivir (BEIGEL et al., 2020). Numericamente obteve mais óbitos no grupo placebo quando comparado ao uso de Remdesivir precocemente, já no uso tardio do fármaco obteve mais mortes no

grupo que recebeu o medicamento (TANG et al., 2020). Os principais achados mostraram que o tratamento com Remdesivir pode não só diminuir a carga da doença, mas também reduzir o uso de recursos que já são tão pouco da saúde durante esta pandemia. Os estudos que mostraram resultados que não obtiveram diferença estatística significativa usaram uma quantidade de amostra bem menor que o do estudo de BEIGEL e colaboradores (2020). Pode ser por conta dessa quantidade maior de pacientes, que seja um resultado mais seguro entre eles, e também por ter pacientes de várias partes do mundo, pode demonstrar um amostra mais fidedigna para resultados confiáveis (BEIGEL et al., 2020; GOLDMAN et al., 2020; SPINNER et al., 2020; TANG et al., 2020).

O ensaio clínico de SPINNER e colaboradores (2020) que usou também uma quantidade de pacientes relativamente maior em comparação aos outros estudos, obteve resultados parecidos com o do BEIGEL e colaboradores (2020) como, o grupo que recebeu o Remdesivir por 5 dias teve mais chances de melhora do que o grupo que recebeu o tratamento padrão (oxigênio suplementar, ventilação não invasiva e invasiva, antibióticos, anti-inflamatórios, suporte vasopressor, terapia de substituição renal e oxigenação por membrana extracorpórea). Em março de 2021 a ANVISA aprovou o uso emergencial de Remdesivir para o Tratamento da COVID-19, com a mesma posologia dos estudos abordados, sendo o tratamento de pelo menos 5 dias e não podendo ultrapassar os 10 dias, porém o Sistema Universal de Saúde do Brasil (SUS) ainda não obteve o medicamento até a data desta revisão (ANVISA, 2021).

Na revisão de MUSA e colaboradores (2020) foi visto que cinco ensaios clínicos envolveram uma dose de ataque intravenosa de 200 mg seguida de uma dose de manutenção de 100 mg por nove dias e dois estudos envolveram uma única infusão intravenosa de 100 mg. Foi em dezembro de 2019 que o primeiro paciente nos Estados Unidos foi tratado com Remdesivir e se obteve sucesso no tratamento, onde se administrou o fármaco no 7º dia de internação e no 8º dia apresentou melhora sintomática e clínica significativa o suficiente para interromper a oxigenação suplementar com melhora da saturação em ar ambiente (HOLSHUE et al., 2020). Porém até o fim dos estudos deles não se tinha estudos clínicos randomizados suficientes para se liberar o uso do Remdesivir além de pesquisas clínicas (MUSA et al., 2020).

A revisão de DAVIES e colaboradores (2020), onde o objetivo era ver os riscos e benefícios do uso do Remdesivir para a COVID-19. Se observou que o perfil de segurança de Remdesivir ainda não foi totalmente caracterizado, devido ao uso dele não ser liberado em diversos países. Foi visto nos resultados dos estudos que Remdesivir melhora o tempo de recuperação e também pode reduzir a mortalidade em comparação com os pacientes que receberam placebo, o que sugere melhores resultados clínicos (DAVIES et al., 2020).

6.3- Lopinovir-Ritonavir

Dos estudos incluídos sobre os fármacos Lopinovir-Ritonavir, eles usaram como comparador o tratamento padrão, utilizando a mesma dose de ataque de 400mg e a dose de manutenção de 100mg, alterando apenas a quantidade de dias que o medicamento foi administrado. A média de idades dos pacientes em dos estudos foi de 66,2 anos, já no outro a média foi de 58 anos (CAO et al., 2020; HORBY et al., 2020). Em um dos estudos o uso da azitromicina e de qualquer outro macrolídeo, como parte do tratamento clínico foi igual nos dois grupos (controle e intervenção) de pacientes, assim como o uso da dexametasona (HORBY et al., 2020). Já no seguinte estudo glicocorticoides sistêmicos foram administrados em 33,0% dos pacientes no grupo de lopinavir-ritonavir e em 35,7% daqueles no grupo de pacientes do tratamento usual padrão (CAO et al., 2020).

No estudo de HORBY e colaboradores (2020) não se obteve diferenças estatísticas relacionados ao parâmetro de mortalidade, os resultados foram semelhantes nos dois grupos (o grupo do Lopinovir-Ritonavir e do grupo controle) do estudo, e também não se obteve diferença significativa sobre a melhora clínica (HORBY et al., 2020). O tamanho da amostra desse estudo foi de 1.616 pacientes do Reino Unido, e este estudo contou com uma (apenas um paciente) reação adversa grave provavelmente causada pelo Lopinovir-Ritonavir que foi um caso de alanina aminotransferase elevada que atendeu aos critérios padrão para lesão hepática induzida por medicamentos e da qual o paciente se recuperou após interromper o tratamento. Entre os pacientes que não estavam em diálise renal ou hemofiltração, o número de participantes que precisaram deste tratamento em 28 dias foi semelhante entre os dois grupos do estudo. O resultado obtido ao final do estudo foi que a monoterapia com Lopinovir-Ritonavir não foi eficaz para o tratamento da COVID-19 em pacientes internados (HORBY et al., 2020).

Já no estudo de CAO e colaboradores (2020), onde se usou a amostra de 199 pacientes na China, não teve melhora clínica comparado ao grupo de tratamento convencional (oxigênio suplementar, ventilação não invasiva e invasiva, antibióticos, suporte vasopressor, terapia de substituição renal e oxigenação por membrana extracorpórea). A mortalidade dentre os 28 dias de estudo foi numericamente inferior no grupo que utilizou o Lopinovir-Ritonavir, porém não com uma diferença estatística. Outro dado que não se obteve diferença foi em relação a carga RNA viral ao longo do tempo, em comparação entre os grupos do estudo. O resultado obtido ao fim desse estudo foi de que tratamento com lopinavir-ritonavir adicionado ao tratamento de suporte padrão não foi associado à melhora clínica ou mortalidade em pacientes gravemente enfermos com Covid-19 (CAO et al., 2020).

Todos os estudos de Lopinovir-Ritonavir mostraram que o uso do fármaco não foi associado a melhora clínica ou menor mortalidade, também mostrou ineficácia contra a COVID-19. Esses resultados foram impulsionados pelos estudo de CAO e colaboradores (2020) e HORBY e colaboradores (2020).

Na revisão de VARGAS e colaboradores (2020) onde ele pesquisou a eficácia do tratamento na COVID-19, SARS e MERS. Onde a dose da maioria dos estudos da COVID-19 foi de 400/100 mg duas vezes ao dia de Lopinavir-Ritonavir por 9 a 10 dias, como também foi visto na presente revisão. Eles utilizaram vários tipos de estudos na sua pesquisa, porém no momento da revisão deles só havia um estudo clínico randomizado que era o de CAO e colaboradores (2020), que consta também na nossa revisão (VARGAS; SERVILLO; EINAV, 2020).

Já na revisão de ALHUMAID e colaboradores (2020) foi visto que para o vírus de MERS e SARS já tinha a informação que Lopinovir-Ritonavir não tinha eficácia antiviral, por conta da dosagem recomendadas fornecidas aos pacientes eram subterapêuticas e doses superiores a 400mg/100 mg duas vezes ao dia são sugeridas. Se encontrou nessa revisão uma maior quantidade de relatos de eventos adversos nos grupos que receberam o tratamento com Lopinovir-Ritonavir. (ALHUMAID et al., 2020)

A ineficácia antiviral do Lopinovir-Ritonavir contra a COVID-19 nos artigos incluídos na presente revisão foi explicada pela precisão de se administrar o medicamento em quantidade diária superior a 800 mg / 200 mg; como mostra em uma

análise *in vitro* que identificou a atividade antiviral do Lopinovir/Ritonavir contra o SARS-CoV-2 com uma concentração eficaz (CE_{50}) de 16,4 $\mu\text{g/mL}$ (CHOY et al., 2020). Porém com essa concentração tem uma grande chance de intoxicação do paciente, porque altas doses de Lopinovir-Ritonavir podem causar retardo da repolarização ventricular (prolongamento do intervalo QT), por isso pode-se dizer que precisa de mais estudos para determinar uma dose exata, segura e eficaz contra o vírus da COVID-19 (CORTEGIANI et al., 2020).

Ao final do mês de abril de 2021, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária aprovou emergencial do uso de anticorpos monoclonais para o tratamento da COVID-19, sendo eles Casirivimabe e Imdevimabe. Eles serão administrados em conjunto, sendo indicado para tratamento dos casos leves e moderados. Porém eles não estão autorizados a serem usados em pacientes hospitalizados (internados) devido à Covid-19 ou que necessitam de oxigênio de alto fluxo ou ventilação, porque os anticorpos não demonstraram benefício em pacientes internados, podendo até estar associados a desfechos clínicos piores quando usados. Já o Remdesivir é de uso exclusivo em casos de internação, porque diminui o tempo de internação, como falou Gustavo Mendes, gerente-geral Medicamentos e Produtos Biológicos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) logo após a liberação do uso emergencial - “O que vimos é que o medicamento auxilia no tempo de hospitalização e do uso de oxigênio suplementar. Significa que ajuda a desonerar os hospitais por ter um tempo médio de internações diminuído. Não estamos falando de cura, mas é um importante auxílio durante a pandemia”.

7- Conclusão

Os desfechos dos estudos analisados podem ser controversos ou sem significância estatística devido aos diferentes países incluídos, uma vez que o vírus causador da COVID-19 apresenta mutações e essas mutações podem interferir na eficácia do tratamento, assim como na gravidade da doença.

Ao concluirmos essa revisão integrativa sobre os antivirais que foram e estão sendo estudados para o tratamento da COVID-19, sendo eles o Favipiravir, Remdesivir e Lopinovir-Ritonavir, sugere-se que os que são mais promissores para esse fim e por isso devem ter mais estudos sobre são o Remdesivir e o Favipiravir. O Lopinovir-Ritonavir que sozinho não conseguiu mostrar nenhuma associação positiva,

porém existem ainda alguns estudos pelo mundo usando o Lopinavir-Ritonavir junto com outros medicamentos. Favipiravir foi aprovado para uso emergencial na Índia, Egito, Rússia e China.

Referências Bibliográficas

AHN, D. G. et al. Current status of epidemiology, diagnosis, therapeutics, and vaccines for novel coronavirus disease 2019 (COVID-19). **Journal of Microbiology and Biotechnology**, v. 30, n. 3, p. 313–324, 2020.

AGOSTINI, M. L. et al. Coronavirus susceptibility to the antiviral remdesivir (GS-5734) is mediated by the viral polymerase and the proofreading exoribonuclease. **mBio**, v. 9, n. 2, p. 1–15, 2018.

AGRAWAL, U.; RAJU, R.; UDWADIA, Z. F. Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID- 19 . The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect , the company ' s public news and information . n. January, 2020.

AMATO NETO, V.; ALCI BARONE, A. Antivirais. **Revista do Hospital das Clinicas de Faculdade de Medicina da Universidade de Sao Paulo**, v. 36, n. 5, p. 221–229, 1981.

BEIGEL, J. H. et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Final Report. **New England Journal of Medicine**, v. 383, n. 19, p. 1813–1826, 2020.

BOCAN, T. M. et al. Synthesis of [18 F]Favipiravir and Biodistribution in C3H/HeN Mice as Assessed by Positron Emission Tomography. **Scientific Reports**, v. 9, n. 1, p. 1–10, 2019.

BUKREYEV, A. et al. Coronavirus COVID- 19: A critical review of its history, pathogenesis, transmission, diagnosis and treatment. n. January, 2020.

CAO, B. et al. A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. **New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 19, p. 1787–1799, 2020.

CAO, Y.; DENG, Q.; DAI, S. Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID- 19 . The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect , the company ' s public news and information . n. January, 2020a.

CAO, Y.; DENG, Q.; DAI, S. Remdesivir for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 causing COVID-19: An evaluation of the evidence. n. January, 2020b.

CHEN, C. et al. Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: A randomized clinical trial. **medRxiv**, 2020.

CHIBO, D.; BIRCH, C. Analysis of human coronavirus 229E spike and nucleoprotein genes demonstrates genetic drift between chronologically distinct strains. **Journal of General Virology**, v. 87, n. 5, p. 1203–1208, 2006.

CHOY, K. et al. Replication in Vitro. v. 178, n. March, 2020.

CHU, C. M. et al. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: Initial virological and clinical findings. **Thorax**, v. 59, n. 3, p. 252–256, 2004.

CORTEGIANI, A. et al. Update I. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine/ hydroxychloroquine for COVID-19. n. January, 2020.

CROXTALL, J. D.; PERRY, C. M. LopinavirRitonavir: A review of its use in the management of HIV-1 infection. **Drugs**, v. 70, n. 14, p. 1885–1915, 2010.

DABBOUS, H. M. et al. Efficacy of favipiravir in COVID-19 treatment: a multi-center randomized study. **Archives of Virology**, v. 166, n. 3, p. 949–954, 2021.

DAVIES, M. et al. Remdesivir in Treatment of COVID-19: A Systematic Benefit–Risk Assessment. **Drug Safety**, v. 43, n. 7, p. 645–656, 2020.

DE CLERCQ, E. New Nucleoside Analogues for the Treatment of Hemorrhagic Fever Virus Infections. **Chemistry - An Asian Journal**, v. 14, n. 22, p. 3962–3968, 2019.

DJOMKAM, A. L. Z. et al. Commentary: SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. **Frontiers in Oncology**, v. 10, p. 271–280, 2020.

DOI, Y. et al. crossm A Prospective , Randomized , Open-Label Trial of Early versus Late. v. 64, n. 12, p. 1–9, 2020.

DOWDEN, H.; MUNRO, J. Trends in clinical success rates and therapeutic focus. **Nature reviews. Drug discovery**, v. 18, n. 7, p. 495–496, 2019.

ESAKANDARI, H. et al. A comprehensive review of COVID-19 characteristics. v. 2,

p. 1–10, 2020.

FERREIRA, L. G.; ANDRICOPULO, A. D. **Drug repositioning approaches to parasitic diseases: a medicinal chemistry perspective**. [s.l.] Elsevier Ltd, 2016. v. 21

FERREIRA, L. L. G.; ANDRICOPULO, A. D. Medicamentos e tratamentos para a Covid-19. **Estudos Avancados**, v. 34, n. 100, p. 7–27, 2020.

FUNG, T. S.; LIU, D. X. Human Coronavirus : Host-Pathogen Interaction. 2019.

FURUTA, Y., KOMENO, T., & NAKAMUBA, T. Polymerase Activity (%) 100 μ mol / L Favipiravir Favipiravir-RMP Control. **Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.**, v. 93, n. 7, p. 449–463, 2017.

GATTINONI, L. et al. COVID-19 does not lead to a “typical” acute respiratory distress syndrome. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 201, n. 10, p. 1299–1300, 2020.

GHOFRANI, H. A.; OSTERLOH, I. H.; GRIMMINGER, F. Sildenafil: From angina to erectile dysfunction to pulmonary hypertension and beyond. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 5, n. 8, p. 689–702, 2006.

GOLDMAN, J. D. et al. Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19. **New England Journal of Medicine**, v. 383, n. 19, p. 1827–1837, 2020.

GOLDSMITH, C. S. et al. Ultrastructural Characterization of SARS Coronavirus. **Emerging Infectious Diseases**, v. 10, n. 2, p. 320–326, 2004.

GORDON, D. E. et al. A SARS-CoV-2 protein interaction map reveals targets for drug repurposing. **Nature**, v. 583, n. 7816, p. 459–468, 2020.

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

HORBY, P. W. et al. Lopinavir–ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. **The Lancet**, v. 396, n. 10259, p. 1345–1352, 2020.

HUANG, Y. et al. Structural and functional properties of SARS-CoV-2 spike protein: potential antiviral drug development for COVID-19. **Acta Pharmacologica Sinica**, v.

41, n. 9, p. 1141–1149, 2020.

IRIE, K. et al. Pharmacokinetics of Favipiravir in Critically Ill Patients With COVID-19. **Clinical and Translational Science**, v. 13, n. 5, p. 880–885, 2020.

KUMAR, N. et al. Systematic review and meta-analysis of effectiveness and safety of favipiravir in the management of novel coronavirus (COVID-19) patients. **Indian Journal of Pharmacology**, v. 49, n. 5, p. 344–347, 2018.

LEYSEN, P. et al. The Predominant Mechanism by Which Ribavirin Exerts Its Antiviral Activity In Vitro against Flaviviruses and Paramyxoviruses Is Mediated by Inhibition of IMP Dehydrogenase. **Journal of Virology**, v. 79, n. 3, p. 1943–1947, 2005.

LU, H. nCoV). v. 14, n. 1, p. 69–71, 2020.

MADELAIN, V. et al. Ebola Virus Infection: Review of the Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of Drugs Considered for Testing in Human Efficacy Trials. **Clinical Pharmacokinetics**, v. 55, n. 8, p. 907–923, 2016.

MALONE, L. et al. Id Week 2015. v. 2, n. September, p. 2633851, 2017.

MASTERS, P. S. **The Molecular Biology of Coronaviruses**. [s.l: s.n.]. v. 65

MCKEE, D. L. et al. Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information. n. January, 2020.

MENTRÉ, F. et al. Dose regimen of favipiravir for Ebola virus disease. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 15, n. 2, p. 150–151, 2015.

MULANGU, S. et al. A Randomized, Controlled Trial of Ebola Virus Disease Therapeutics. **New England Journal of Medicine**, v. 381, n. 24, p. 2293–2303, 2019.

MUSA, A. et al. Remdesivir for the treatment of COVID-19: A systematic review of the literature. **Western Journal of Emergency Medicine**, v. 21, n. 4, p. 737–741, 2020.

PRIMATES, N.; VIRUSES, F. crossm Favipiravir Pharmacokinetics in Nonhuman

Primates and Insights for Future Efficacy Studies of Hemorrhagic. v. 61, n. 1, p. 1–12, 2017.

SHRESTHA, D. B. et al. Favipiravir versus other antiviral or standard of care for COVID-19 treatment: a rapid systematic review and meta-analysis. **Virology journal**, v. 17, n. 1, p. 141, 2020.

ŞİMŞEK YAVUZ, S.; ÜNAL, S. Antiviral treatment of covid-19. **Turkish Journal of Medical Sciences**, v. 50, n. SI-1, p. 611–619, 2020.

SMITHER, S. J. et al. Post-exposure efficacy of Oral T-705 (Favipiravir) against inhalational Ebola virus infection in a mouse model. **Antiviral Research**, v. 104, n. 1, p. 153–155, 2014.

SOUZA, M. V. N. DE; ALMEIDA, M. V. DE. Drogas anti-VIH: passado, presente e perspectivas futuras. **Química Nova**, v. 26, n. 3, p. 366–372, 2003.

SPINNER, C. D. et al. Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients with Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, v. 324, n. 11, p. 1048–1057, 2020.

TANG, X. et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19 : a randomised double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. **The Lancet**, v. 395, n. 10236, p. 1569–1578, 2020.

TAYLOR, R. C.; CULLEN, S. P.; MARTIN, S. J. Apoptosis: Controlled demolition at the cellular level. **Nature Reviews Molecular Cell Biology**, v. 9, n. 3, p. 231–241, 2008.

TOBAIQY, M.; ALHUMAID, S.; MUTAIR, A. AL. **Efficacy and safety of Lopinavir/Ritonavir for treatment of COVID-19: A systematic review and meta-analysismedRxiv**, 2020.

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**, v. 103, p. 62–71, 2021.

VARGAS, M.; SERVILLO, G.; EINAIV, S. Lopinavir/ritonavir for the treatment of SARS, MERS and COVID-19: a systematic review. **European Review for Medical**

and Pharmacological Sciences, v. 24, n. 16, p. 8592–8605, 2020.

WANG, M. et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. **Cell Research**, v. 30, n. 3, p. 269–271, 2020.

WANG, Y. et al. Cross Talk between Nucleotide Synthesis Pathways with Cellular. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 60, n. 5, p. 2834–2848, 2016.

WARREN, T. K. et al. Therapeutic efficacy of the small molecule GS-5734 against Ebola virus in rhesus monkeys. **Nature**, v. 531, n. 7594, p. 381–385, 2016.

WIERSINGA, W. J. et al. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, v. 324, n. 8, p. 782–793, 2020.

WU, C. et al. Analysis of therapeutic targets for SARS-CoV-2 and discovery of potential drugs by computational methods. **Acta Pharmaceutica Sinica B**, v. 10, n. 5, p. 766–788, 2020.

YANG, X. et al. Medication therapy strategies for the coronavirus disease 2019 (COVID-19): recent progress and challenges. **Expert Review of Clinical Pharmacology**, v. 13, n. 9, p. 957–975, 2020.

ZELIKIN, A. N.; EHRHARDT, C.; HEALY, A. M. Materials and methods for delivery of biological drugs. **Nature Chemistry**, v. 8, n. 11, p. 997–1007, 2016.

ZHOU, P. et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. **Nature**, v. 579, n. 7798, p. 270–273, 2020.

ZHU, N. et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. **New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 8, p. 727–733, 2020.

ZUMLA, A. et al. Coronaviruses-drug discovery and therapeutic options. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 15, n. 5, p. 327–347, 2016.