

# REMDESIVIR NO TRATAMENTO DA COVID-19

## REMDESIVIR IN THE TREATMENT OF COVID-19

ALCIDES PAES DE CASTRO<sup>1</sup>, DAVID FERNANDES DE ABREU<sup>2</sup>, FERNANDO DA SILVA SANTOS<sup>3</sup>, ARISSA FELIPE BORGES<sup>4</sup>.

### RESUMO:

Durante a situação emergencial de pandemia, o antiviral remdesivir vem sendo estudado para o tratamento da COVID-19. O medicamento citado recebeu autorização emergencial, não definitiva, para ser comercializado e utilizado em adultos e crianças hospitalizados com COVID-19. Assim, o presente estudo teve como objetivo identificar, avaliar e sumarizar as evidências disponíveis sobre os efeitos do remdesivir para pacientes com infecção por SARS-CoV-2 (COVID-19). O estudo foi realizado por meio de revisão bibliográfica de artigos já publicados com diferentes abordagens, utilizando-se palavras chaves como “antiviral”; “coronavírus”; “COVID-19”; “remdesivir”. Ao final do estudo conclui-se que o remdesivir possui grande potencial e é promissor no tratamento da COVID-19. Contudo, o antiviral é apenas o primeiro passo de muitos que serão dados para o tratamento da COVID-19, sendo necessário maiores estudos a esse respeito, visto que a pandemia cresce cada vez mais.

**Palavras-chave:** Antiviral. Coronavírus. COVID-19. Remdesivir.

### ABSTRACT:

*During the pandemic emergency situation, antiviral remdesivir being studied for the treatment of COVID-19. The aforementioned drug, non-definitive emergency permission, to be marketed and used in adults and children hospitalized with COVID-19. Thus, the present study aimed to identify, evaluate and summarize the available evidence on the effects of Remdesivir for patients with SARS-CoV-2 infection (COVID-19). The study was carried out through a bibliographic review of articles already published with different approaches, using keys such as “Covid-19”; “Treatment”; “Remdesivir”; “Efficiency”. At the end of the study, it is concluded that Remdesivir has great potential and is promising in the treatment of COVID-19. However, antiviral is only the first step of many that will be taken for the treatment of COVID-19, and further studies are needed in this regard, as the pandemic grows more and more.*

**Keywords:** Antiviral. Coronavirus. COVID-19. Remdesivir.

---

<sup>1</sup>Graduando do curso de Farmácia da Faculdade Unida de Campinas – FacUnicamps, Goiânia/GO. E-mail: alcidespcastro@hotmail.com

<sup>2</sup>Graduando do curso de Farmácia da Faculdade Unida de Campinas – FacUnicamps, Goiânia/GO. E-mail: dfa.abreu@gmail.com

<sup>3</sup>Graduando do curso de Farmácia da Faculdade Unida de Campinas – FacUnicamps, Goiânia/GO. E-mail: contato.fernandosantos@hotmail.com

<sup>4</sup>Orientadora Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>ª</sup> Arissa Felipe Borges – FacUnicamps, Goiânia/GO. E-mail: arissa.borges@facunicamps.edu.br

## 1 INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019 surgiu um novo membro da família *Coronaviridae*, o novo coronavírus (SARS-CoV-2), responsáveis por causar várias doenças em seres humanos e em animais, agora contam com sete membros na família de patógenos (LIU *et al.*, 2020). O SARS-CoV-2 leva ao desenvolvimento de sintomas respiratórios leves até formas graves da doença. O vírus é composto por ácido ribonucleico (RNA) de fita simples, longa e de sentido positivo (ELFIKY *et al.*, 2020).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) em 30 de janeiro de 2020 declarou a SARS-CoV-2 como uma emergência de saúde pública internacional, oficializando a epidemia, já a pandemia foi declarada em março (GUO *et al.*, 2020). Os fatores facilitadores da propagação do SARS-CoV-2, são suas formas de transmissão aérea, já que o vírus se utiliza principalmente do trato respiratório como porta de entrada, seja por gotículas de saliva, secreções respiratórias e contato direto com indivíduo infectado (GUO *et al.*, 2020). Há indicadores de que existem outras vias de transmissão, pois alguns estudos detectaram o vírus em amostras fecais de pacientes contaminados, indicando que o trato gastrointestinal também pode ser atingido (ESAKANDARI *et al.*, 2020). Relaciona-se o agravamento do estado clínico dos pacientes infectados pelo vírus com a combinação dos efeitos citopáticos causados e o processo imune do paciente. Embora ainda não sejam totalmente conhecidos os mecanismos patogênicos do vírus, sabe-se que grandes lesões pulmonares são provocadas pela infecção, aumentando a infiltração de células de defesa e os níveis séricos de substâncias pró-inflamatórias, como citocinas e quimiocinas (LIU *et al.*, 2020).

No Brasil, de acordo com balanço do Ministério da Saúde, o número de infectados ultrapassou a marca de 13,4 milhões, contando com cerca de 351 mil óbitos por COVID-19, até o dia 10 de abril de 2021 (BRASIL, 2021). Em Goiás, segundo a Secretaria de Estado da Saúde de Goiás (SES-GO), há 509.834 casos de doença, sendo 12.931 óbitos confirmados. Já em Goiânia, são mais de 136 mil casos confirmados com quase 4 mil óbitos.

Durante a situação emergencial de pandemia, vários tratamentos utilizados para doenças semelhantes vêm sendo estudados para o tratamento da COVID-19. O medicamento remdesivir recebeu autorização emergencial, não definitiva, para ser comercializado e utilizado em adultos e crianças hospitalizados com COVID-19. A autorização foi concedida pela *U. S. Food and*

*Drug Administration* (FDA), no dia 01 de maio de 2020 (FDA, 2020). Em situações excepcionais de emergência de saúde pública onde não existem opções terapêuticas eficazes, ocorre este tipo de decisão. Desenvolvido em 2017, o remdesivir, que é um medicamento com atividade antiviral de amplo espectro contra vírus de RNA, foi uma opção de tratamento compassivo para a infecção pelos vírus Ebola, e depois testado para MERS-CoV e SARS-CoV (SHEAHAN 2017; TCHESNOKOV 2019).

Assim, o objetivo do trabalho foi identificar, avaliar e sumarizar as evidências disponíveis sobre os efeitos do remdesivir para pacientes com infecção por SARS-CoV-2 (COVID-19).

## **2 METODOLOGIA**

Este estudo foi resultado de um levantamento em obras científicas com foco em revisão narrativa que abordam o tema em análise. A busca pelos artigos foi realizada utilizando bases de dados eletrônicas das seguintes bibliotecas virtuais: Google Acadêmico, PubMed, SciELO e Lilacs. A pesquisa bibliográfica foi realizada por meio das palavras-chave, de forma isolada ou em combinação: COVID-19, antiviral, remdesivir e coronavírus. A pesquisa se limitou a estudos publicados nos últimos 5 anos, em português e inglês.

## **3 REFERENCIAL TEÓRICO**

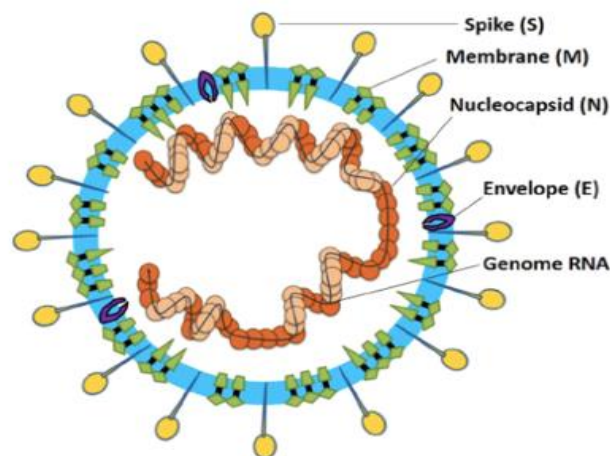
### **3.1 CORONAVÍRUS, SARS-COV-2: HISTÓRIA E ESTRUTURA VIRAL**

Como já apontado, o novo coronavírus (SARS-CoV-2) é uma espécie da família *Coronaviridae*, pertencente ao gênero *Betacoronavirus* e à subfamília *Orthocoronavirinae*. É formado por seis espécies conhecidas, responsáveis por infecções simples do sistema respiratório ou mais complexas como a Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS) e a Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS) – as mais conhecidas da família (BOSCH *et al.*, 2003; SIU *et al.*, 2008; RIBEIRO, 2020).

Especificamente, o SARS-CoV-2 é chamado de novo coronavírus porque sua identificação foi realizada no ano de 2019, e por isso o nome da doença COVID-19, em Wuhan, uma cidade da província de Hubei na China. Há um consenso da origem animal do vírus, dado que todos os primeiros casos reconhecidos tiveram o mercado público Huanan, responsável pela comercialização de frutos do mar e demais animais que compõe o hábito alimentar chinês incomum. Além disso, sabe-se que o principal portador do vírus são espécies de morcego, mas não há identificação dos hospedeiros intermediários, os que transmitiriam o vírus ao ser humano (SHIGEMURA, 2020).

Assim como os demais coronavírus, o SARS-CoV-2 é um vírus de RNA simples e positivo, de codificação proteica estrutural e não estrutural. Tem formato esférico com diversas moléculas proteicas em sua superfície, dispostas como uma coroa – e por isso, seu nome. A sequência de seu RNA é formada por aproximadamente 30 mil nucleotídeos de comprimento. O envoltório esférico do vírus é uma bicamada de lipídios e sua composição viral conta com quatro moléculas proteicas estruturais (spike – S; membrana – M; envelope – E e nucleocapsídeo – N). A proteína S permite a ligação e a fusão do vírus à célula hospedeira (WRAPP *et al.*, 2020).

**Figura 1** - Estrutura viral da COVID-19.



**Fonte:** LI *et al.*, 2020.

Outro ponto importante a se destacar é a eficiência da ligação do SARS-CoV-2 a receptores celular humano é o fato de não ser derivado de outro vírus anterior, o que garante

que sua origem é por seleção natural e não por manipulação genética artificial (ANDERSEN *et al.*, 2020).

### **3.1.1 Diagnóstico**

Dado que a transmissão do SARS-CoV-2 é realizada principalmente pelas gotículas de saliva expelidas por um organismo infectado ao ambiente e às diversas superfícies, atingindo os demais organismos. E além dessa suspensão de partículas ao ar, a infecção ocorre pelo contato do sistema respiratório ao vírus, de modo que os principais sintomas observados em um indivíduo contaminado serão semelhantes às doenças do sistema respiratório, como a gripe, por exemplo (GUO *et al.*, 2020).

Assim, o diagnóstico deve considerar sintomas como febre, fadiga e dores, mas também testes de presença do vírus por transcriptase reversa (RT-PCR) e hemogramas para verificação da relação plaquetas/linfócitos, por exemplo. Quanto ao acompanhamento do comportamento da doença em número de infectados e dimensão da infecção em âmbito local e regional, cabe o diagnóstico por detecção de anticorpos IgM e IgG, por testes sorológicos rápidos (OSTERDAHL *et al.*, 2020).

### **3.1.2 Epidemiologia**

Considera-se o ciclo reprodutivo do vírus entre 1,4 e 2,5 novos casos oriundos de um indivíduo infectado e o tempo de incubação médio de cinco dias (LAUER *et al.*, 2020; LIU *et al.*, 2020). É por esses números que a disseminação de SARS-CoV-2 logo passou de uma epidemia a uma pandemia, declarada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) em 2020.

A dimensão desse fenômeno patológico no Brasil é significativa, pois em abril de 2021, o Ministério da Saúde (MS) informava mais de 14,5 milhões de infectados, com 398 mil mortes. Nesse cenário, o Estado de Goiás também comporta grande impacto de infecções, a Secretaria Estadual de Saúde (SES-GO) informa os dados na casa de 509.834 casos, com 12.931 mortes. Dessas, 4 mil se localizaram na capital Goiânia que, segundo a Secretaria Municipal de Saúde, até abril de 2021 contava com 136 mil casos confirmados. E sobre as recuperações, há no país

13 milhões de pacientes recuperados e um milhão em acompanhamento médico (BRASIL, 2021).

### 3.1.3 Manifestações Clínicas

Como já exposto, trata-se de uma doença com transmissão aérea e o sistema respiratório, especialmente as cavidades orais e nasais, como as principais fontes de infecção. Assim, as alterações causadas pelo SARS-CoV-2 são sintomas como febre latente durante dias, tosse em menor ou maior grau, dispneia, dor de garganta, anosmia ou hiposmia, além de mialgias, hemoptise, diarreia, dores torácicas, náuseas e vômitos (LI *et al.*, 2020).

A insuficiência respiratória verificada nos pacientes com infecção mais grave pode ser associada à linfopenia, podendo causar inclusive, danos nos alvéolos pulmonares. Além, da redução das taxas de linfócitos e o aumento de trombopoietina (ARENTZ *et al.*, 2020).

Os óbitos por COVID-19 são causados principalmente pela insuficiência respiratória ou por dano no miocárdio com insuficiência cardíaca ou pela associação dos dois eventos, decorrentes da alta concentração de citocinas com hiperinflamação em um cenário de baixa resposta imunológica dada a presença do vírus (QU *et al.*, 2020).

## 3.2 REMDESIVIR

Atualmente a procura por estratégias terapêuticas e farmacológicas para lidar com a COVID-19 aumenta cada vez mais. Entretanto, até o início do presente ano ainda não haviam estratégias comprovadas para serem utilizadas no início da propagação do vírus com o intuito de inibir a atividade viral. É importante encontrar medicamentos que estivessem relacionados à ação viral para que fosse possível atenuar o impacto da lesão pulmonar provocada pelo vírus SARS-CoV-2. Dessa forma, no decorrer do final do ano de 2020 muitos esquemas virais passaram por uma longa fase de testes (AQUINO, 2020).

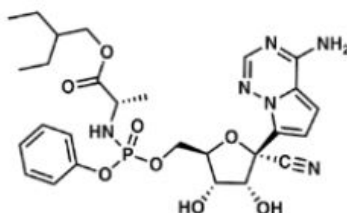
Apesar das pesquisas sobre o uso do Remdesivir, a OMS não recomendou a utilização de antivirais para o tratamento da COVID-19, visto que os estudos clínicos que foram realizados

demonstraram resultados incongruentes entre si. Nesse contexto, a OMS entendeu que o remdesivir não trazia resultados efetivos para o tratamento da COVID-19 e sua utilização possui relação com os diferentes níveis de gravidade da doença que o paciente pode apresentar, visto que há casos referentes ao início dos sintomas até casos de pacientes hospitalizados. Com isso, ainda não há evidências suficientes que demonstram que o uso do remdesivir seja responsável na melhora da sobrevida e de outros aspectos nos pacientes que apresentam COVID-19. As recomendações citadas compõem uma diretriz lançada com o objetivo de apontar possíveis cuidados clínicos para a COVID-19. Ressalta-se que as diretrizes são consideradas inovações e demonstraram padrões científicos para responder com agilidade às demandas decorrentes da pandemia (OMS, 2020).

### 3.2.1 Denominações e Propriedades Físico-Químicas

O remdesivir (GS-5734) é considerado um éster carboxílico (C<sub>27</sub>H<sub>35</sub>N<sub>6</sub>O<sub>8</sub>P) que possui uma massa molecular de 602,6, sendo resultante da condensação formal do grupo carbóxi de N - [(S) - {(2R, 3S, 4R, 5R) -5- (4-aminopirrolo [2,1-f] [1,2,4] triazin-7-il)-5-ciano-3,4-di-hidroxitetrahydro-furan-2-il] metoxi} (fenoxi) fosforil] -L-alanina com o grupo hidróxi de 2- etilbutan-1-ol [1]. A estrutura química do remdesivir é formada a partir de 2-etil-butil (2S)- 2-[[[(2R,3S,4R,5R) -5-(4-aminopirrolo [2,1-f][1,2,4]triazin-7-il) -5-ciano-3,4-di-hidroxi-oxolan-2-il] metoxifenoxi- fosforil] amino] propanoato (CARESTIATO & WEID, 2020).

**Figura 2** - Fórmula química estrutural da molécula do remdesivir.

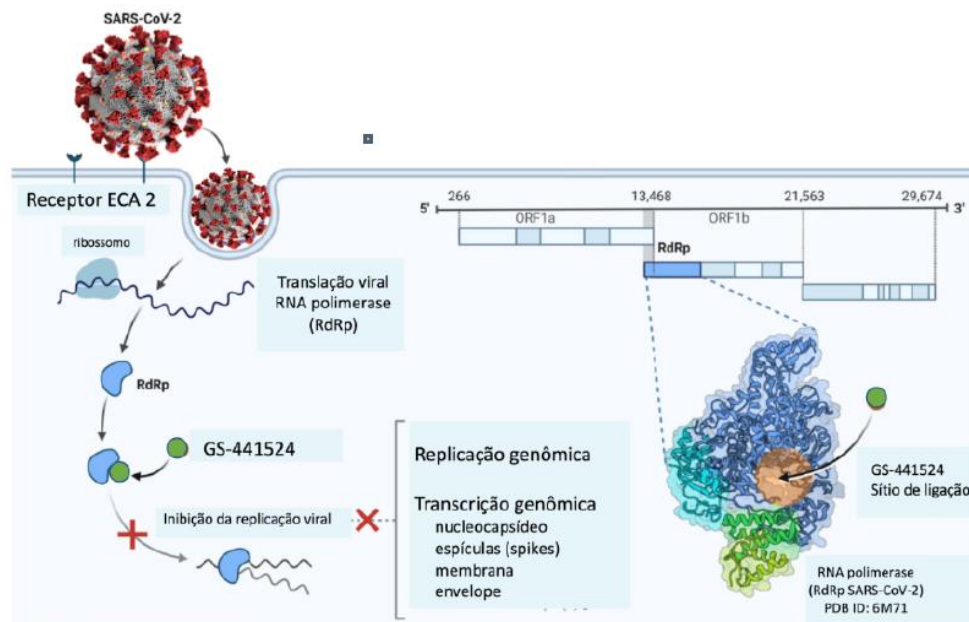


Fonte: ESPREAFICO JUNIOR *et al.*, 2020.

### 3.2.2 Mecanismo de ação

O remdesivir pode ser metabolizado de maneira efetiva a partir do nucleosídeo trifosfato ativo (NTP) em várias linhagens celulares dos seres humanos. Pode atuar enquanto um inibidor de RNA polimerase que é dependente de RNA viral (RdRp), evitando a revisão pela exonuclease viral e interrompendo o processo de replicação do genoma viral. O RdRp é o complexo proteico usado pelos Coronavírus para replicar seus genomas baseados em RNA. Após o hospedeiro metabolizar o remdesivir em NTP ativo, o metabólito compete com a adenosina trifosfato (ATP; o nucleotídeo natural normalmente utilizado neste processo) pela incorporação na cadeia de RNA nascente. A incorporação do substituto citado na nova cadeia finaliza de forma prematura a síntese de RNA, o que interrompe o crescimento da cadeia de RNA depois da adição de mais nucleotídeos. O que mantém a atividade antiviral do fármaco, contrariando o que foi visto até então pelos Coronavírus, visto que eles possuem um processo de revisão da síntese de RNA que consegue detectar e até mesmo remover outros análogos de nucleosídeos, fazendo com que sejam resistentes a determinados medicamentos (CARESTIATO & WEID, 2020).

**Figura 3** - Processo de replicação do SARS-CoV-2 e mecanismo de ação do Remdesivir.



**Fonte:** ESPREAFICO JUNIOR *et al.*, 2020.

O remdesivir é considerado um análogo do nucleotídeo adenosina substituído (ATP) 1-ciano no qual é metabolizado em células-alvo em um trifosfato de nucleosídeo ativo (RDV-



TP), semelhante ao ATP que inibe as enzimas RNA polimerases dependentes de RNA viral (RdRp), limitando produção de RNA viral no estágio inicial da infecção (RIOS *et al.*, 2021).

Considera-se, também, que um possível mecanismo de ação possui relação com a mutagênese, bem como com a terminação da cadeia de transcrição do RNA. Ademais, a partir de um estudo *in vitro*, foi possível observar que nos estágios iniciais de replicação do vírus teve uma ação considerada mais eficiente a depender do tempo (WANG M *et al.*, 2020).

Além disso, evidências sugerem que o remdesivir poderia ter um mecanismo de ação adicional que ainda não foi descrito nas pesquisas. Caso essa hipótese seja verdadeira, poderia permitir que a atividade antiviral parcial continuasse apesar das mutações virais que aumentam a fidelidade de replicação (CARESTIATO & WEID, 2020).

### 3.2.3. Farmacocinética

O remdesivir consiste em um medicamento que apresenta bons resultados em relação ao SARS-CoV-2, pois sua molécula é ligada à RdRp do vírus, com uma força de ligação de -7,6 kcal/mol, sendo comparada a dos próprios nucleotídeos nativos (ELFIKY, 2020).

A concentração efetiva-90 (EC90) contra SARS-CoV-2 em cultura de células Vero-E6 é de 1,76  $\mu\text{M}$ . Isso sugere que tal concentração teria capacidade de ser atingida em humanos que não tenham adversidades. Além disso, acredita-se que o remdesivir também pode inibir de maneira eficaz a infecção do COVID-19 em uma linhagem celular humana (WANG, 2019; CARESTIATO E WEID, 2020).

Além disso, verificou-se na cultura de células epiteliais que são consideradas primárias das vias aéreas humanas, isto é, relevante modelo biológico *in vitro* de infecção pulmonar, inibição da replicação de SARS-CoV (IC50 = 0,069  $\mu\text{M}$ ) e MERS-CoV (IC50 = 0,074  $\mu\text{M}$ ) pelo remdesivir (CARESTIATO & WEID, 2020).

Os aspectos da farmacocinética passaram por avaliações em procedimentos clínicos de fase 1 com dose única e múltipla. Com isso, verificou-se nas infusões intravenosas entre 3mg e 225mg que não demonstraram nenhuma evidência de toxicidade, seja hepática seja renal. Por meio de aplicação de doses múltiplas foi possível perceber nos níveis de aspartato aminotransferase e alanina transaminase elevações reversíveis. Diante disso, a farmacocinética

do remdesivir demonstrou-se linear dentro do intervalo de doses citados, com a meia-vida intracelular se mostrando superior a 35 horas. Atualmente se investiga a respeito da dose única de 200mg acompanhada por uma infusão por dia de 100 mg (SANDERS *et al.*, 2020).

Com relação a recuperação dos pacientes após tratamento com remdesivir, considera-se que isso pode apresentar relação com os mecanismos de autodefesa inatos e o uso do medicamento tenha dado apenas suporte. Dessa forma, não é possível inferir de maneira precisa que a melhora do paciente após o uso do medicamento esteja ligada estritamente a terapia com remdesivir (RIOS *et al.*, 2021).

Além disso, segundo uma pesquisa *in vitro* realizada a partir da linhagem de células Huh7 de câncer de fígado de humanos foi possível verificar a responsabilidade do remdesivir na inibição da infecção provocada pelo vírus da COVID-19 de forma eficaz na linhagem celular de humanos e que se apresentou sensível ao SARS-CoV-2 (WANG M *et al.*, 2020). Por fim, acredita-se que possa atuar como um antiviral porque bloqueia o RNA polimerase do vírus, evitando que ele replique seu material genético (RNA) e prolifere no corpo humano.

#### **3.2.4. Farmacodinâmica**

O remdesivir consiste em um inibidor viral dependente de RNA-polimerase com atividade inibitória *in vitro* contra o SARS-CoV-1 e o vírus da Síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV), tendo sido identificada como uma possível terapia promissora contra à COVID-19 em decorrência de sua capacidade de inibição do SARS-CoV-2 *in vitro*.

O remdesivir mostra-se um fármaco com ação antiviral de amplo espectro e ativo *in vitro* contra um quadro diverso de vírus de RNA, como o vírus Ebola, MERS-CoV e SARS-CoV. Além disso, é considerado pró-fármaco do análogo da adenosina parental, GS-441524, que é metabolizado em um pró-fármaco de nucleosídeo trifosfato ativado (NTP) através do hospedeiro (CARESTIATO & WEID, 2020).

No que se refere às recomendações práticas para a terapia antiviral com remdesivir, ressalta-se que sua natureza se demonstra análogo de nucleotídeo (GS-5734), contém  $\beta$ -ciclodextrina, C<sub>27</sub>H<sub>35</sub>N<sub>6</sub>O<sub>8</sub>P (fórmula molecular), de peso molecular 602,6 g/mol. A dose recomendada deve ser de 200 mg por via intravenosa seguida de 100 mg/dia por via intravenosa

por um período entre 5 a 10 dias de modo que a administração ocorra por 30 minutos (RIOS *et al.*, 2021).

Segundo Rios *et al.* (2021), estudos com primatas não humanos apontaram o remdesivir sendo capaz de reduzir os níveis de vírus do pulmão e os possíveis danos pulmonares em até 12 horas após a aplicação com MERS-CoV. Os estudos também retratam indicação do remdesivir para pessoas maiores de 12 anos e que apresentam mais de 40 kg. Sendo que para o uso do remdesivir seja recomendado é importante que o paciente esteja sentindo falta de ar e precise de oxigênio, além de estar com um quadro de pneumonia. Vale ressaltar que não é recomendado utilizá-lo em casos de pessoas que já estão entubadas.

### 3.2.5 Evidências Clínicas

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS, 2020), diretrizes foram realizadas para apontar possíveis cuidados clínicos para lidar com a COVID-19. As diretrizes foram desenvolvidas por um grupo internacional que contava com a participação de 28 especialistas em cuidados clínicos, 4 pacientes-parceiros e 1 especialista em ética. Além disso, contaram com a colaboração da organização sem fins lucrativos *Magic Evidence Ecosystem Foundation* (MAGIC), no fornecimento de suporte metodológico.

As pesquisas sobre os cuidados clínicos tiveram início em 15 de outubro, data em que o Estudo de Solidariedade da OMS disponibilizou os resultados provisórios. Os dados que foram revisados pelo painel incluíram os resultados do ensaio divulgado pela OMS e mais 3 ensaios clínicos randomizados. Nos 4 ensaios foi necessária a participação de 7.000 pacientes para que os resultados fossem o mais fidedigno possível. Por meio da evidência foi possível constatar que o remdesivir não sugeriu nenhum efeito relevante na mortalidade. Assim, deve-se considerar a influência da necessidade de ventilação mecânica, bem como o tempo para melhora clínica e outros resultados importantes para o bem-estar do paciente (OMS, 2020).

Apesar disso, o grupo de desenvolvimento das diretrizes citadas afirmou que é necessário que mais pesquisas sejam realizadas para que seja possível verificar maior certeza no que se refere às evidências para grupos específicos de pacientes. Além disso, alegaram a importância de pesquisas para a avaliação do remdesivir (OMS, 2020).

Ressalta-se que geralmente uma recomendação condicional é emitida no momento em que as evidências relacionadas aos benefícios e riscos de uma intervenção são incertas. Diante

dessa situação há a recomendação condicional contra o uso de remdesivir, demonstrando que não há evidências suficientes para apoiar o seu uso ainda (OMS, 2020). Entretanto, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) liberou o uso para tratamento da COVID-19 porque a biofarmacêutica americana Gilead Sciences liberou a mesma medicação através da *Food and Drug Administration* (FDA), ou seja, um órgão norte-americano que equivale à ANVISA (AGÊNCIA BRASIL, 2020). Além disso, argumentaram que o seu uso reduz o tempo de internação dos pacientes hospitalizados e que está liberado apenas para pacientes internados no hospital com pneumonia.

Desde o primeiro caso tratado com sucesso a partir do uso de remdesivir nos EUA em março de 2020, o antiviral tornou-se um agente anti-SARS-CoV-2 promissor, tendo sua utilidade relatada em diversas pesquisas observacionais. Ensaios clínicos randomizados (ECR) atualmente avaliam a eficácia clínica do remdesivir em COVID-19, bem como metanálises. Contudo, a evidência de tais estudos permanece limitada em decorrência do pequeno número de ECRs publicados, assim como devido à heterogeneidade entre esses estudos que visam fornecer informações atualizadas sobre a eficácia clínica do remdesivir no tratamento de COVID-19. Apresentando potencial para ajudar a melhorar os desfechos clínicos de pacientes em contexto hospitalar em decorrência da COVID-19 e demonstrar o papel promissor do remdesivir no tratamento desses pacientes (LAI *et al.*, 2020).

O uso do antiviral é promissor no tratamento da COVID-19. Contudo, considera que mais estudos clínicos possam ser realizados para realmente comprovar sua eficácia e segurança no tratamento dos pacientes. Ou seja, de acordo com a pesquisa citada, é necessário que haja maiores pesquisas clínicas, visto que geralmente são classificadas em 4 fases (RIOS *et al.*, 2021).

Tendo isso em vista, ao se analisar clinicamente um fármaco, ele deve ter sido aprovado em testes pré-clínicos para que aspectos de segurança sejam avaliados primeiramente em experimentos com animais modelo antes de serem aplicados de fato nos seres humanos. Portanto, ressalta-se que é apenas o primeiro passo de muitos que serão dados para o tratamento do COVID-19, sendo necessário maiores estudos a esse respeito, visto que a pandemia cresce cada vez mais em países como o Brasil (AGÊNCIA BRASIL, 2020).

### **3.2.6 Reações Adversas**

Não foi observada nenhuma evidência da relação entre a terapia com remdesivir para COVID-19 e eventos adversos. Apesar de estudos anteriores demonstrarem eventos adversos graves em comum, tais como, aumento nas enzimas hepáticas (32,1%), lesão renal (14,4%), aumento dos níveis de creatinina (11,2%) e insuficiência respiratória (6,4%), a meta-análise realizada por Lai *et al.* (2020) não detectou nenhum risco aumentado de eventos adversos após o uso do remdesivir se comparado com o grupo controle. Ressalta-se ainda que foi observado um menor risco de eventos adversos graves nos grupos de remdesivir de 5 e 10 dias comparado ao grupo de controle, sugerindo ser um agente antiviral seguro para pacientes infectados por SARS-CoV-2 a ser tratados.

Estudos realizados com animais (camundongos) infectados com vírus SARS-CoV alterado geneticamente com o intuito de avaliar a capacidade de resistir ao remdesivir demonstraram como resultados que o vírus modificado (Remdesivir-resistente) teve menos poder de infecção, ocasionando menos perda de peso e menos carga viral pulmonar após 4 dias de infecção ao ser comparado aos controles. (CARESTIATO & WEID, 2020).

Dentre os efeitos colaterais observados em seus estudos pode-se citar sensação de náusea, vômito, gastroparesia e até mesmo sangramento retal. Assim, as reações adversas ainda são pontos de discordância entre os pesquisadores, sendo necessário avaliar de maneira mais assertiva quais os benefícios e malefícios no uso do remdesivir (RIOS *et al.*, 2021).

#### **4 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Por meio das pesquisas encontradas na coleta de dados, a partir da presente revisão bibliográfica, foi possível compreender que estratégias terapêuticas e farmacológicas para lidar com a COVID-19, e se demonstrou necessário no atual contexto que a sociedade vivência. Apesar de não haver no início da pandemia estratégias comprovadas, pesquisas padrão-ouro foram sendo realizadas cada vez mais com o objetivo de inibir a atividade viral o quanto antes.

Portanto, pode-se perceber que ainda não há um consenso sobre o uso do remdesivir para o tratamento da COVID-19. Diante da gravidade que a COVID-19 apresenta foi necessário que diversas pesquisas fossem realizadas para observar a inibição de sua atividade viral. Assim, foi relevante buscar medicamentos que estivessem relacionados à ação viral para que fosse possível atenuar o impacto da lesão pulmonar provocada pelo vírus SARS-CoV-2. Ressalta-se

que, ao se analisar clinicamente um fármaco, ele deve ter sido aprovado em testes pré-clínicos para que aspectos de segurança sejam avaliados em experimentos com animais modelo antes de serem aplicados nos seres humanos.

Entretanto, devido à falta de consenso sobre o antiviral, a população ainda pode ser prejudicada pela falta de um medicamento que realmente seja eficaz no tratamento da COVID-19. Alguns efeitos colaterais podem ser observados, mas as reações adversas ainda são pontos de discordância.

A OMS ainda não demonstrou parecer favorável no que se refere à utilização de antivirais para o tratamento da COVID-19. Assim, apesar de algumas pesquisas demonstrarem-se favoráveis quanto ao uso do remdesivir, pode-se perceber que os estudos clínicos realizados até então demonstraram resultados diferentes entre si.

Por fim, ressalta-se a relevância da presente pesquisa para compreender melhor sobre o uso do Remdesivir no tratamento da COVID-19, apontando os principais riscos e benefícios relacionados a ele. Ademais, em decorrência da falta de consenso sobre o antiviral remdesivir, recomenda-se maiores estudos sobre o tema, visto que a pandemia cresce cada vez mais em países como o Brasil, em que grande parte da população ainda não foi contemplada com a vacina.

## 5 REFERÊNCIAS

AGÊNCIA BRASIL. **Anvisa esclarece divergência com OMS sobre uso do remdesivir.** Webcache. 2020. Disponível em: <https://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:N1v2haDLfO4J:https://agenciabrasil.ebc.com.br/saude/noticia/2021-03/anvisa-esclarece-divergencia-com-oms-sobre-uso-do-remdesivir+&cd=16&hl=pt-BR&ct=clnk&gl=br>. Acesso em: 04 de maio 2021.

ANDERSEN, Kristian G. *et al.* The proximal origin of SARS-CoV-2. **Nature medicine**, v. 26, n. 4, p. 450-452, 2020.

AQUINO, E. M. L. *et al.* Medidas de distanciamento social no controle da pandemia de COVID-19: potenciais impactos e desafios no Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 25, p. 2423-2446, 2020.

ARENTZ, Matt *et al.* Características e resultados de 21 pacientes gravemente enfermos com COVID-19 no estado de Washington. **Jama**, v. 323, n. 16, p. 1612-1614, 2020.

BOSCH, Berend Jan *et al.* The coronavirus spike protein is a class I virus fusion protein: structural and functional characterization of the fusion core complex. **Journal of virology**, v. 77, n. 16, p. 8801-8811, 2003.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Covid-19: Casos e óbitos**. [S. l.], abr-2021. Disponível em: [https://qsprod.saude.gov.br/extensions/covid-19\\_html/covid-19\\_html.html](https://qsprod.saude.gov.br/extensions/covid-19_html/covid-19_html.html). Acesso em: 29 abr. 2021.

CARESTIATO, T.; WEID, I. V. **REMDESIVIR: Mecanismo de ação, ensaios clínicos e pedidos de patentes depositados no INPI**. Ministério da Economia: Observatório de Tecnologias Associadas à COVID-19. Inpi. 2020. Disponível em: [https://www.gov.br/inpi/pt-br/servicos/patentes/tecnologias-para-covid-19/Arquivos%20Textos/Estudo3\\_Remdesivir.pdf](https://www.gov.br/inpi/pt-br/servicos/patentes/tecnologias-para-covid-19/Arquivos%20Textos/Estudo3_Remdesivir.pdf). Acesso em: 06 maio 2021.

ELFIKY, Abdo A. SARS-CoV-2 RNA polimerase dependente de RNA (RdRp) que visa: uma perspectiva in silico. **Journal of Biomolecular Structure and Dynamics**, p. 1-9, 2020.

ELFIKY, Abdo A. Ribavirin, Remdesivir, Sofosbuvir, Galidesivir e Tenofovir contra SARS-CoV-2 RNA polimerase dependente de RNA (RdRp): A molecular docking study. **Ciências da vida**, v. 253, p. 117592, 2020.

ESAKANDARI, Hanie. *et al.* A comprehensive review of COVID-19 characteristics. **Biological procedures online**, v. 22, p. 1-10, 2020.

ESPREFICO JUNIOR *et al.* Remdesivir, nitazoxanida e ivermectina na COVID-19. **ULAKES J Med**, v. 1, n. EE, p. 74-80, 2020.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION – FDA. **Atualização do Coronavírus (COVID-19): 9 de novembro de 2020**. FDA. 2020. Disponível em: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-november-9-2020>. Acesso em: 29 abr. 2021.

GUO, YR. *et al.* The origin. Transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – na update on the status. **Military Medical Research**, 2020; 7:11.

LAI, Chih-Cheng. *et al.* Epidemiologia global da doença coronavírus 2019 (COVID-19): incidência da doença, índice cumulativo diário, mortalidade e sua associação com os recursos de saúde do país e situação econômica. **Jornal internacional de agentes antimicrobianos**, v. 55, n. 4, p. 105946, 2020.

LAUER, Stephen A. *et al.* The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: estimation and application. **Annals of internal medicine**, v. 172, n. 9, p. 577-582, 2020.

LI, Long-quan *et al.* Características clínicas dos pacientes com COVID - 19, taxa de alta e taxa de letalidade da meta - análise. **Journal of medical virology**, v. 92, n. 6, p. 577-583, 2020.

LIU, Ying *et al.* The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus. **Journal of travel medicine**, 2020.

OSTERDAHL, Marc *et al.* Detectando SARS-CoV-2 no ponto de atendimento: dados preliminares comparando a amplificação isotérmica mediada por loop (LAMP) com PCR. **Disponível em SSRN 3564906**, 2020.

Organização Mundial da Saúde – OMS. **A OMS recomenda contra o uso de remdesivir em pacientes com COVID-19.** Who. 2020. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/who-recommends-against-the-use-of-remdesivir-in-covid-19-patients>. Acesso em: 29 abr. 2021.

QU, Rong *et al.* Platelet to lymphocyte ratio is associated with prognosis in patients with coronavirus disease 19. **Journal of medical virology**, v. 92, n. 9, p. 1533-1541, 2020.

RIBEIRO, C. **Mulheres podem estar mais expostas psicologicamente à pandemia.** Em. 2020. Disponível em: [https://www.em.com.br/app/noticia/bem-viver/2020/05/29/interna\\_bem\\_viver,1151856/mulheres-podem-estar-mais-expostas-psicologicamente-a-pandemia.shtml](https://www.em.com.br/app/noticia/bem-viver/2020/05/29/interna_bem_viver,1151856/mulheres-podem-estar-mais-expostas-psicologicamente-a-pandemia.shtml). Acesso em: 29 abr. 2021.

RIOS, Diego Lisboa *et al.* Remdesivir: a eficácia da nova droga no controle do coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (sars-cov-2) recentemente emergido. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 13, n. 1, p. e5877-e5877, 2021.

SANDERS, James M. *et al.* Pharmacologic treatments for coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. **Jama**, v. 323, n. 18, p. 1824-1836, 2020.

SIU, YL *et al.* As proteínas estruturais M, E N do coronavírus da síndrome respiratória aguda grave são necessárias para a montagem, o tráfego e a liberação eficientes de partículas semelhantes a vírus. **Journal of virology**, v. 82, n. 22, p. 11318-11330, 2008.

SHEAHAN, Timothy P. *et al.* Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. **Science translational medicine**, v. 9, n. 396, 2017.

SHIGEMURA, Jun *et al.* Public responses to the novel 2019 coronavirus (2019-nCoV) in Japan: Mental health consequences and target populations. **Psychiatry and clinical neurosciences**, v. 74, n. 4, p. 281, 2020.

TCHESNOKOV, Egor P. *et al.* Mechanism of inhibition of Ebola virus RNA-dependent RNA polymerase by remdesivir. **Viruses**, v. 11, n. 4, p. 326, 2019.

WANG, Manli *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.

WRAPP, Daniel *et al.* Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. **Science**, v. 367, n. 6483, p. 1260-1263, 2020.

YANG, J. *et al.* Prevalência de comorbidades na nova infecção por coronavírus Wuhan (COVID-19): uma revisão sistemática e meta-análise. **Int J Infect Dis**, v. 10, 2020.



## TERMO DE AUTORIZAÇÃO PARA PUBLICAÇÃO

Eu ALCIDES PAES DE CASTRO RA 29378

Declaro, com o aval de todos os componentes do grupo a:

AUTORIZAÇÃO (  )

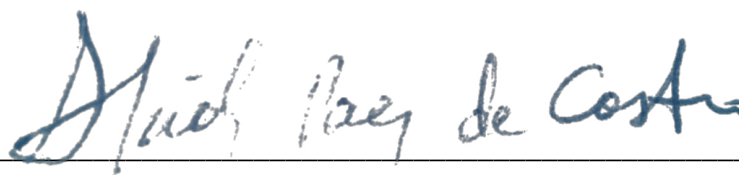
NÃO AUTORIZAÇÃO (  )

Da submissão e eventual publicação na íntegra e/ou em partes no Repositório Institucional da Faculdade Unida de Campinas – FACUNICAMPS e da Revista Científica da FacUnicamps, do artigo intitulado: REMDESIVIR NO TRATAMENTO DA COVID-1

De autoria única e exclusivamente dos participantes do grupo constado em Ata com supervisão e orientação do (a) Prof. (a): ARISSA FELIPE BORGES

O presente artigo apresenta dados validos e exclui-se de plágio.

Curso: FARMÁCIA. Modalidade afim MONOGRAFIA



Assinatura do representante do grupo



Assinatura do Orientador (a):

**Obs: O aval do orientador poderá ser representado pelo envio desta declaração pelo email pessoal do mesmo.**

Goiânia, de \_\_\_\_\_ de 202\_\_