

Remdesivir: uma estratégia de enfrentamento ao vírus da COVID-19

Remdesivir: a strategy to face the COVID-19 virus

DOI: 10.56238/isevjhv1n1-002

Recebimento dos originais: 02/06/2022

Aceitação para publicação: 24/06/2022

Grasiela Bessa

Acadêmicas de Medicina do Centro Universitário Alfredo Nasser

Michele Alcântara de Castro

Acadêmicas de Medicina do Centro Universitário Alfredo Nasser

Ramila Barbosa Ferreira dos Santos

Acadêmicas de Medicina do Centro Universitário Alfredo Nasser

Murillo de Sousa Pinto

Mestrando pelo Programa de Pós-Graduação em Assistência
Avaliação em Saúde PPGAAS-UFG

Aroldo Vieira de Moraes Filho

Professor orientador do Centro Universitário Alfredo Nasser
Professor do Programa de Pós-Graduação em Assistência
Avaliação em Saúde PPGAAS-UFG

RESUMO

Em dezembro de 2019, foi constatado o surgimento de um novo tipo de coronavírus e a Organização Mundial da Saúde declarou estado de emergência de saúde pública. Mediante a isto o Remdesivir foi apontado em muitos países como possível candidato para o tratamento do Sars-Cov-2. Diante desses pressupostos este trabalho visa destacar as atuais evidências sobre o mecanismo de ação dessa droga em células infectadas por COVID-19 por meio da revisão bibliográfica. O Remdesivir é definido como pró-fármaco análogo de nucleósídeos substituído com 10-ciano. Sua principal função é inibir a replicação viral ao competir com nucleotídeos endógenos para incorporação de RNA viral. Em um estudo randomizado duplo-cego o Remdesivir intravenoso não teve eficácia no tempo de melhora clínica, mortalidade ou tempo de eliminação do vírus em pacientes com COVID-19 grave. Em outro estudo pacientes que receberam o Remdesivir tiveram recuperação de 10 dias mais rápida em comparação com os que receberam placebo. Conclui-se que um estudo conseguiu demonstrar de forma satisfatória o uso do Remdesivir em pacientes com COVID-19, uma vez que os pacientes apresentaram recuperação curta se comparado com o do placebo. No entanto, são necessários mais estudos para comprovar a eficácia do medicamento para combater o coronavírus.

Palavras-chave: Coronavírus, medicamentos, Reaproveitamento de Fármacos.

1 INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019, na cidade de Wuhan, pertencente à Província de Hubei, localizada na China, foi constatado o surgimento de um novo tipo de coronavírus: Sars-Cov-2. No final de janeiro de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou estado de emergência de saúde pública de importância internacional. Para combater a transmissão do vírus e o contágio da doença entre os seres humanos, foram indicadas e adotadas uma série de medidas, como por exemplo, o isolamento social e o *lockdown* (CDC, 2022; HUI, 2017; PARK, 2020; WU et al., 2020).

Na inexistência da cura para esse novo vírus houve o colapso aos sistemas de saúde no mundo. Na busca para encontrar a solução, os pesquisadores focaram em medidas drásticas para compreender, monitorar e controlar a replicação e disseminação do vírus e buscar estratégias terapêuticas oportunas e com custos efetivos, no intuito de sugerir o tratamento promissor aos pacientes hospitalizados e em estados críticos (LOU; SUN; RAO 2014; FDA, 2020)

Cientistas constaram que o Remdesivir (GS-5734) poderia ser promissor no tratamento do Sars-Cov-2 (COVID-19), por ser um antiviral/antimalárico que foi originalmente desenvolvido para o tratamento do vírus Ebola e que tem como alvo proteínas virais que bloqueiam a maquinaria de replicação viral e, conseqüentemente, inibem a polimerase. Segundo Warren et al. (2016), o Remdesivir ainda não estava aprovado, porém mesmo assim, em 1º de maio de 2020 foi o primeiro a receber autorização da *Food and Drug Administration (FDA)* para o uso emergencial, fato que demonstra a importância de haver mais estudos sobre esse medicamento.

Diante desses pressupostos teóricos, esse trabalho visa destacar as atuais evidências sobre o mecanismo de ação dessa droga em células infectadas por COVID-19 e suas atuações terapêuticas frente ao novo coronavírus SARS-CoV-2.

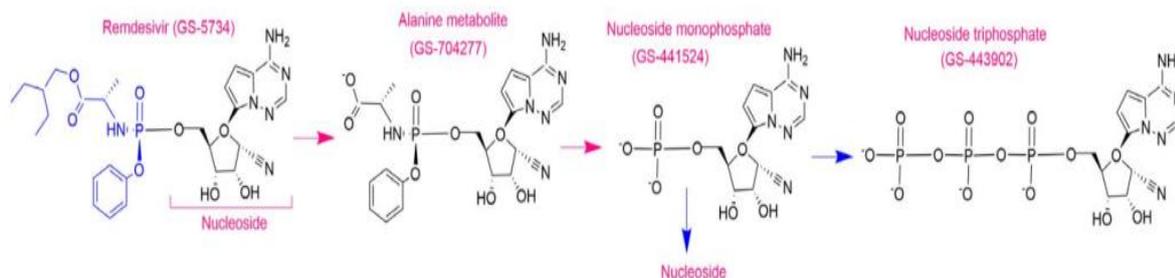
2 METODOLOGIA:

Este trabalho trata-se de revisão bibliográfica nos bancos de artigos Scielo, PubMed e Lilacs. Para a pesquisa foram utilizados os termos e palavras chaves: Remdesivir, COVID-19, Farmacologia e Eficácia. Após a leitura dos títulos e resumos dos artigos encontrados, como critério de seleção foram utilizados artigos que continham relações entre o Remdesivir e a eficácia na aplicação contra o COVID-19.

3 RESULTADOS E DISCUSSÕES

O Remdesivir (previamente GS-5734) (Figura 1) é definido como pró-fármaco de monofosforamidato de um análogo de nucleósidos substituído com 10-ciano (GS-441524). Sua principal função é inibir a replicação viral ao competir com nucleotídeos endógenos para incorporação de RNA viral via RNA dependente de RNA polimerase (RdRp). A RdRp não estrutural proteína (nsp12) é intensamente conservada nos coronavírus, tornando-se alvo atraente para medicamentos antivirais de amplo espectro. Ao entrar nas células, o GS-5734 sofre ação rápida de conversão metabólica por quinases intracelulares em seu metabólito nucleosídeos trifosfato ativo (GS-443902); etapa de limitação de velocidade para ativação de análogos de nucleosídeos e a geração do monofosfato de nucleosídeos (SIEGEL et al., 2017).

Figura 1. Estrutura química do Remdesivir e seus metabólitos (JORGENSEN, et al., 2020).



Os fosforamidatos de nucleosídeos são biosésteres de monofosfatos e, conseqüentemente, são capazes de contornar essa etapa limitante da taxa, contudo necessitam ser administrados como pró-drogas para mascarar o grupo fosfonato carregado e autorizar a entrada rápida nas células. A carga negativa do Redemsivir é caracterizada pelos grupos 2-etilbutil e L-alanina que são celeremente removidos por esterases intracelulares que apresentam alta seletividade não estrutural RdRp (RNA polimerases dependentes de RNA divergentes) ao se comparar com as polimerases humana (SIEGEL et al., 2017).

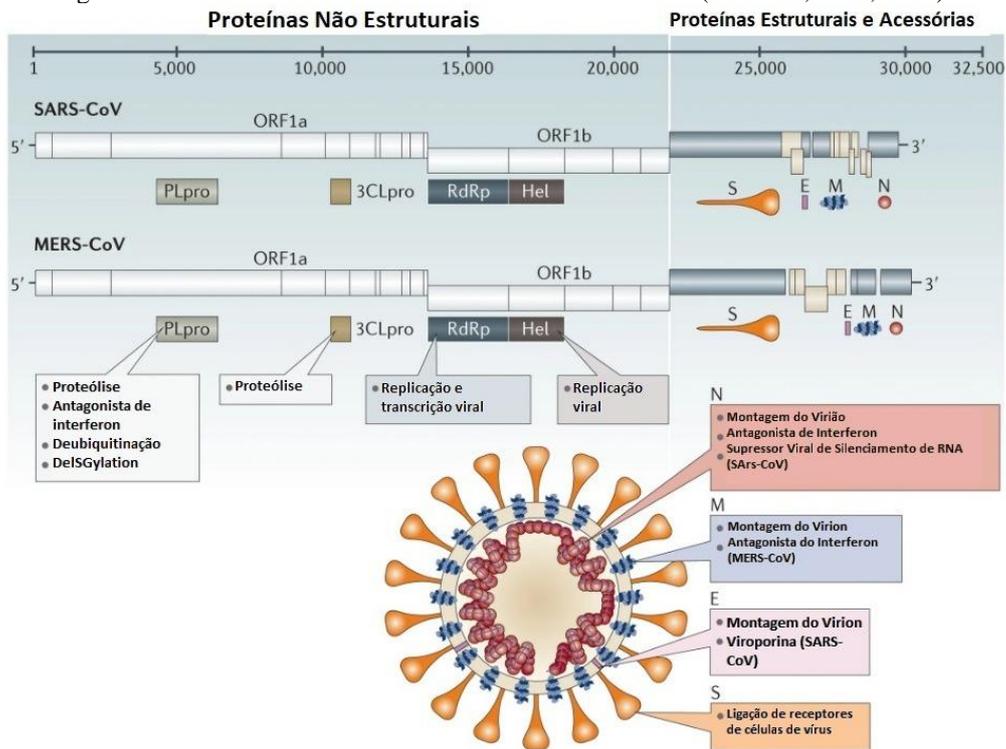
A forma trifosfato do inibidor (RDV-TP) é utilizada como substrato e compete com sua contraparte natural ATP; a incorporação do análogo de nucleotídeo foi significativamente mais eficiente. Uma vez adicionado à cadeia de RNA em crescimento, o inibidor não causa a terminação imediata da cadeia. A presença do grupo 3'-hidroxila permite a adição de mais três nucleotídeos até que a síntese de RNA seja interrompida na posição i+3. Portanto, o principal mecanismo de ação possível é a terminação tardia da cadeia de RNA (GORDON et al., 2020).

O genoma típico do coronavírus (CoV) é um genoma de RNA de fita simples e não segmentado, com aproximadamente 26 a 32 kb. (Figura 2). Contém tampas 5'-metiladas e caudas

3'-poliadeniladas e está disposta na ordem de 5', genes de replicase, genes que codificam proteínas estruturais (glicoproteína de pico (S), proteína de envelope (E), proteína de membrana (M) e nucleocapsídeo proteína (N)), cauda poliadenilada e depois a extremidade 3'. O quadro de leitura aberta 1a/b do terminal 5' parcialmente sobreposto (ORF1a/b) está dentro dos dois terços 5' do genoma do CoV e codifica a poliproteína 1a da replicase grande (pp1a) e pp1ab (GORDON et al., 2020).

Essas poliproteínas são clivadas pela protease de cisteína tipo papaína (PLpro) e protease serina tipo 3C (3CLpro) para produzir proteínas não estruturais, inclusive RNA polimerase dependente de RNA (RdRp) e helicase (Hel), que são enzimas importantes envolvidas na transcrição e replicação de CoVs. O um terço 3' do genoma do CoV codifica as proteínas estruturais (S, E, M e N), que são essenciais para a ligação vírus-célula-receptor e montagem do vírion, e outras proteínas não estruturais e proteínas acessórias que podem ter efeitos imunomoduladores 297 (PEIRIS, SM, GUAN et al., 2004).

Figura 2. Genoma e estruturas do Sars-Cov-2 e MERS-Cov (ZUMLA, et al., 2016).

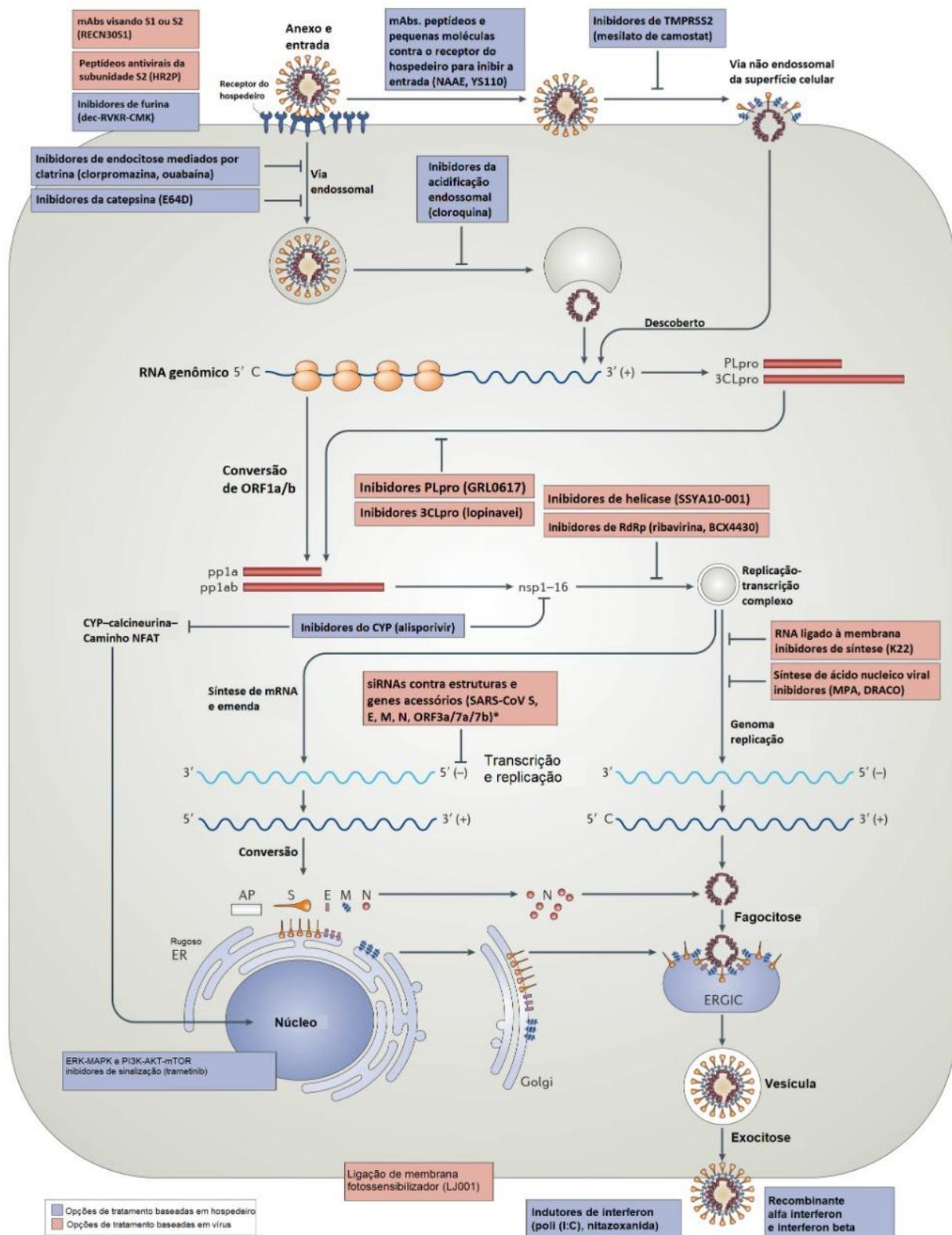


Os coronavírus (CoVs) entram na célula hospedeira por meio da via endossomal e/ou a via não endossomal da superfície celular. A entrada de CoVs nas células endossomais é facilitada pelo baixo pH e pelas catepsinas de proteases de cisteína endossômicas dependentes do pH. Os CoVs então se dissimulam intracelularmente para liberar o nucleocapsídeo e o RNA viral no



citoplasma para a tradução de ORF1a/b na poliproteína 1a da replicase grande (pp1a) e pp1ab e para a replicação do RNA genômico. O RNA genômico de fita positiva de comprimento total é transcrito para formar um molde de fita negativa de comprimento total para síntese de novos RNAs genômicos e modelos de fita negativa subgenômica sobrepostos. Os mRNAs subgenômicos são então sintetizados e traduzidos para produzir as proteínas estruturais e acessórias. O nucleocapsídeo helicoidal formado pela montagem da proteína do nucleocapsídeo (N) e RNA genômico interage com as outras proteínas estruturais para formar o virion montado, que é então liberado por exocitose no compartimento extracelular (Figura 3) (ZUMLA, et al., 2016).

Figura 3. Opções de tratamento baseadas em vírus e em hospedeiro visando o ciclo de replicação do coronavírus (ZUMLA, et al., 2016).



Wang et al. (2020) realizaram um estudo randomizado duplo-cego, controlado por placebo em 255 pacientes elegíveis nos hospitais em Hubei na China, com saturação de oxigênio

de 94% e estratificado conforme o nível de suporte respiratório (sem suporte de oxigênio, e ou oxigênio de alto fluxo) com início de sintomas até doze (12) dias, com evidências radiológicas de pneumonia. O Remdesivir, foi administrado por meio intravenoso com infusões diárias únicas, iniciou-se com 200mg no primeiro dia, 100mg entre 2-10 dia.

O estudo demonstrou que o Remdesivir intravenoso não teve eficácia no tempo de melhora clínica, mortalidade ou tempo de eliminação do vírus em pacientes com COVID-19 grave, foram semelhantes ao grupo placebo, porém houve redução de 5 dias em tempo médio para melhora clínica. O estudo não atingiu o tamanho da amostra pré-determinado por que o surto do COVID-19 foi controlado na China, estudos futuros são necessários para entender sua eficácia e potencial (Wang et al., 2020).

Goldman et al. (2020) realizaram um estudo randomizado aberto na fase 3 multicêntrico, foram 408 pacientes graves com COVID-19 avaliados para elegibilidade, pacientes hospitalizados com infecção confirmada por SARS-COV2, com saturação de oxigênio de 94% ou menos enquanto respiravam em ar ambiente e evidencias radiológicas de pneumonia grave. A distribuição dos pacientes ocorreu de forma aleatória em proporção de 1:1 para receber Remdesivir intravenoso por 05 dias ou 10 dias, na dose de 200mg no primeiro dia e 100mg nos demais dias.

Não encontrou-se diferença significativa na eficácia entre os grupos de 5 e 10 dias de Remdesivir. Após o ajuste para desequilíbrios basais na gravidade da doença, os resultados foram semelhantes conforme medido por vários pontos finais: estado clínico no dia 14, tempo para melhora clínica, recuperação e morte por qualquer causa. No entanto, esses resultados não podem ser extrapolados para pacientes críticos em ventilação mecânica, uma vez que poucos dos pacientes no estudo estavam com ventilação mecânica antes de iniciar o tratamento com Remdesivir. Sem controle placebo, no entanto, a magnitude do benefício não pode ser determinada (Goldman et al., 2020).

Spinner et al. (2020) apresentaram um ensaio randomizado e aberto de pacientes hospitalizados com infecção confirmada por coronavírus 2 (SARS-CoV-2) da síndrome respiratória aguda grave e pneumonia moderada por COVID-19 (infiltrados pulmonares e saturação de oxigênio no ar ambiente > 94%). Dos 612 pacientes que consentiram e foram avaliados quanto à elegibilidade, 596 foram randomizados e 584 iniciaram o estudo: 193 iniciaram um curso de 10 dias de Remdesivir, 191 pacientes iniciaram um curso de 5 dias de Remdesivir e 200 continuaram o tratamento padrão.

Beigel et al. (2020) realizaram um estudo randomizado, duplo cego, multicêntrico controlado por placebo com pacientes escolhidos aleatoriamente de vários locais; com Remdesivir intravenosos em adultos hospitalizados com COVID-19, a dose inicial utilizada foi de 200mg no primeiro dia e nos demais 100mg por 9 dias ou até receberem alta hospitalar ou viessem a óbito. Utilizaram a amostra de 1.062 pessoas. Eram considerados em estados graves aqueles que precisassem de ventilação mecânica, de oxigênio suplementar e se a saturação de oxigênio medida fosse de 94% ou menos enquanto respirassem em ar ambiente ou se apresentassem taquipnéia.

Os pacientes que receberam o Remdesivir tiveram recuperação de 10 dias mais rápida em comparação com os que receberam placebo que tiveram a recuperação em 15 dias. No estrato da doença grave (957 pacientes), o tempo médio de recuperação foi de 11 dias, em comparação com 18 dias. O benefício do Remdesivir foi maior quando administrado no início da doença, embora o benefício tenha persistido na maioria das análises de duração dos sintomas. Com relação a mortalidade o grupo com Remdesivir apresentou relevância comparado ao grupo placebo estimativas para o dia 29 foram 11,4% e 15,2% no grupo sem Remdesivir, respectivamente. As diferenças entre os grupos na mortalidade variaram consideravelmente de acordo com a gravidade inicial (Beigel et al., 2020).

Os pacientes do grupo do Remdesivir tiveram tempo menor para alta, o tempo inicial de internação foi menor no grupo Remdesivir do que no grupo placebo. Entre os 913 pacientes que receberam oxigênio na inscrição, aqueles do grupo Remdesivir continuaram a receber oxigênio por menos dias do que os pacientes do grupo placebo, e a incidência de novo uso de oxigênio entre os pacientes que não foram receber oxigênio na inscrição foi menor no grupo Remdesivir do que no grupo placebo. Para os 193 pacientes que receberam ventilação não invasiva ou oxigênio de alto fluxo no momento da inscrição, a duração média do uso dessas intervenções foi de 6 dias nos grupos de Remdesivir e placebo. Entre os 573 pacientes que não estavam com ventilação não invasiva, oxigênio de alto fluxo, ventilação invasiva ou terapia de Oxigenação por Membrana Extracorpórea (ECMO) no início do estudo, a incidência de nova ventilação não invasiva ou uso de oxigênio de alto fluxo foi menor no grupo Remdesivir do que no grupo placebo. Entre os 285 pacientes que estavam com ventilação mecânica ou ECMO no momento da inscrição, os pacientes do grupo Remdesivir receberam essas intervenções por menos dias subsequentes do que os do grupo placebo (Beigel et al., 2020).



5 CONCLUSÕES

O Remdesivir foi primeiramente criado para o Vírus Ebola, porém foi descontinuado o tratamento devido ao alto índice dos efeitos colaterais nos pacientes. No entanto, em 2020 voltou como protagonista para o tratamento do COVID-19. Os primeiros estudos não demonstraram sua eficácia, alguns deles não concluídos devido ao controle do surto, limitação de protocolos, carga viral não avaliada, estudos e métodos abertos que interferiram no resultado final do trabalho.

Contudo um estudo conseguiu demonstrar de forma satisfatória o uso do Remdesivir em pacientes com COVID-19, apresentou uma recuperação curta se comparado com o do placebo uma média de 10 para 15 dias o tempo de internação e alta, tiveram resultados significativos com uma média de 12 para 17 dias, na mortalidade apresentou dados relevantes de 11,4% para 15,2%, ou seja, o Remdesivir teve eficácia no COVID-19.

Portanto, são necessários mais estudos sobre o medicamento para garantir segurança e qualidade de vida aos pacientes que dele fazem uso.

REFERÊNCIAS

Centers for disease control and prevention (cdc). Disponível em:< <https://www.cdc.gov>>. Acesso em: 16/06/2022.

Food and drug administration fda-eua . Atualização de coronavírus (covid-19): fda emite autorização de uso de emergência para tratamento potencial com covid-19. <disponível em: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-issues-emergency-use-authorization-potential-tratamento-do-covid19>>. Acesso em 11 de agosto de 2020.

Gordon, calvin j. Et al. The antiviral compound remdesivir potently inhibits rna-dependent rna polymerase from middle east respiratory syndrome coronavirus. *Journal of biological chemistry*, v. 295, n. 15, p. 4773-4779, 2020.

Hui, david s. Epidemic and emerging coronaviruses (severe acute respiratory syndrome and middle east respiratory syndrome). *Clinics in chest medicine*, v. 38, n. 1, p. 71-86, 2017.

Jorgensen, sarah cj; kebriyai, razieh; dresser, linda d. Remdesivir: review of pharmacology, pre-clinical data, and emerging clinical experience for covid-19. *Pharmacotherapy: the journal of human pharmacology and drug therapy*, v. 40, n. 7, p. 659-671, 2020.

Lou, zhiyong; sun, yuna; rao, zihe. Current progress in antiviral strategies. *Trends in pharmacological sciences*, v. 35, n. 2, p. 86-102, 2014.

Park, su eun. Epidemiology, virology, and clinical features of severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2 (sars-cov-2; coronavirus disease-19). *Clinical and experimental pediatrics*, v. 63, n. 4, p. 119, 2020.

Peiris, joseph sm; guan, yi; yuen, ky7096017. Severe acute respiratory syndrome. *Nature medicine*, v. 10, n. 12, p. S88-s97, 2004.

Siegel, dustin et al. Discovery and synthesis of a phosphoramidate prodrug of a pyrrolo [2, 1-f][triazin-4-amino] adenine c-nucleoside (gs-5734) for the treatment of ebola and emerging viruses. 2017.

Spinner, christoph 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*, v. 324, n. 11, p. 1048-1057, 2020.

Wang, yeming 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.

Warren, travis 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.

Wu, fan et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in china. *Nature*, v. 579, n. 7798, p. 265-269, 2020.

Zumla, alimuddin et al. Coronaviruses—drug discovery and therapeutic options. *Nature reviews drug discovery*, v. 15, n. 5, p. 327-347, 2016.