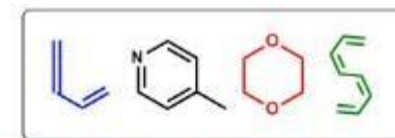




Opções de medicamentos no combate à COVID-19



Luiz Carlos Dias
Instituto de Química – UNICAMP
Campinas – SP, BRASIL
ldias@unicamp.br



Laboratório de Química Orgânica Sintética

CRONOGRAMA

- ❑ **As doze letras que mudaram o mundo**
- ❑ **Estratégias de combate à COVID-19**
- ❑ **Reposicionamento de fármacos**
 - Corticoesteróides
 - Tamiflu (oseltamivir)
 - Ivermectina
 - Nitazoxanida
 - Nafamostat/Camostat
 - Heparina
 - Imatinib
 - Disulfiram
 - Lopinavir/Ritonavir
 - Reyataz/Atazanavir
 - Ciclosporina
 - Favipiravir
 - Ribavirin/Galidesivir
 - Remdesivir
 - EIDD-2801
 - Siltuximab
 - Sarilumab
 - Tocilizumabe
 - Baricitinib
 - Interferons
 - Arbidol (Umifenovir)
 - Cloroquina
 - Hidroxicloroquina
 - Azitromicina



<https://fia.com.br/blog/industria-farmaceutica/>



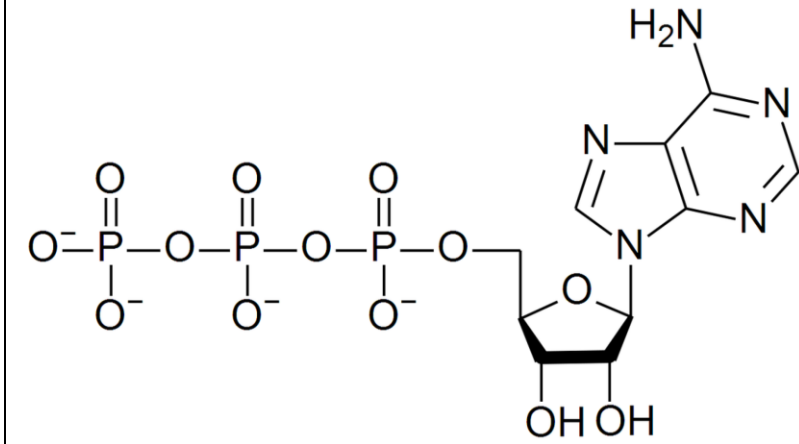
<https://www.seuamigofarmaceutico.com.br/artigos-e-variedades/covid-19-nao-ha-evidencias-de-que-medicamentos-para-coracao-e-rins-aumentem-o-risco/489>

RNA

O RNA é formado por uma cadeia de nucleotídeos

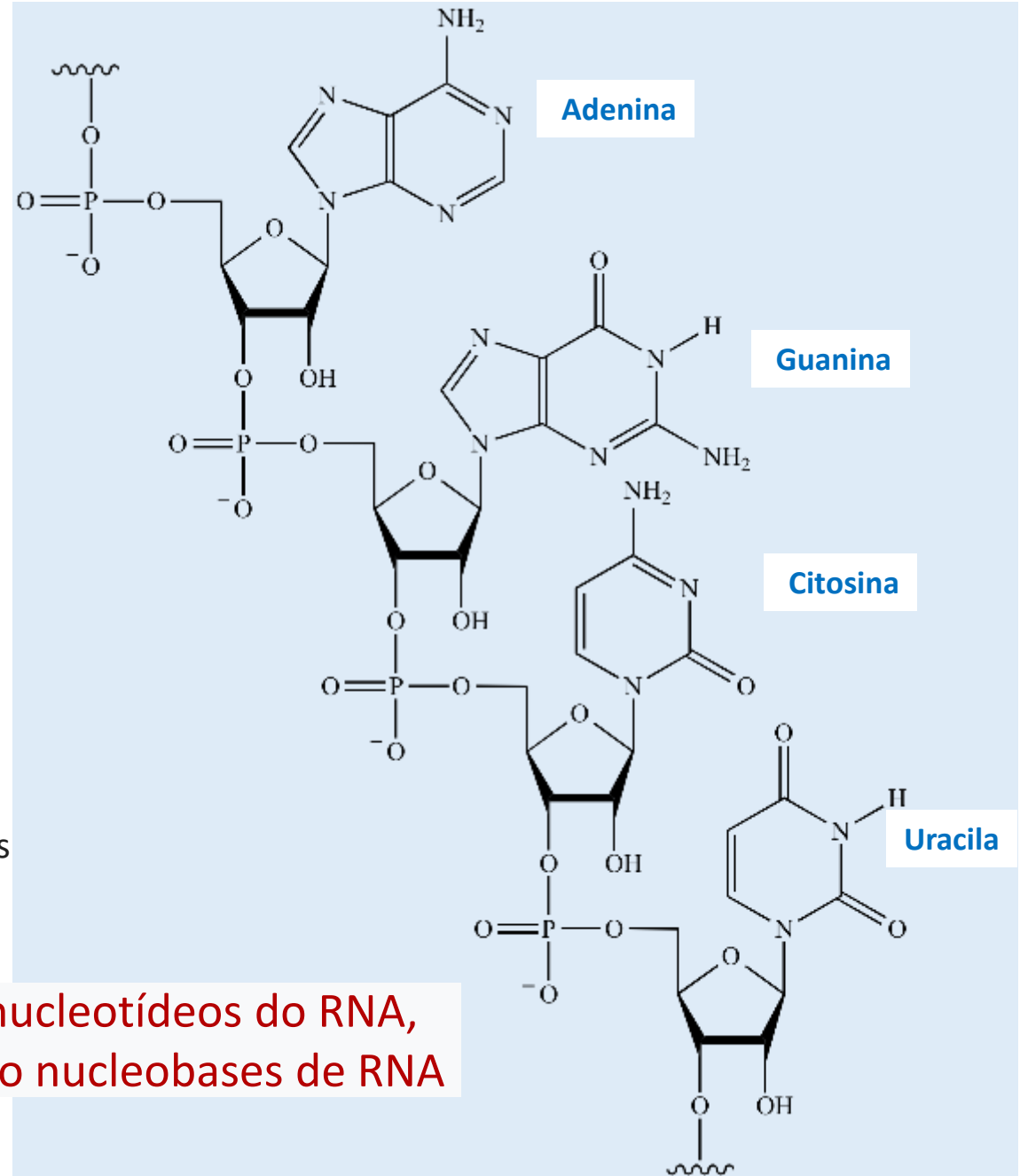
Cada um desses nucleotídeos constitui-se de um grupo fosfato, um açúcar e uma base nitrogenada

Trifosfato de adenosina



No RNA, o açúcar é a ribose, e as bases nitrogenadas são a adenina, guanina, citosina e uracila.

Um segmento de quatro nucleotídeos do RNA, mostrando todas as quatro nucleobases de RNA

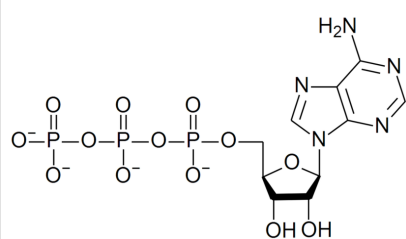


ccu cgg cgg gca

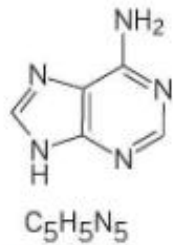
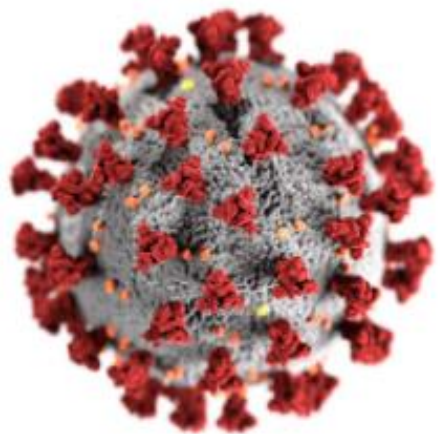
As doze letras que mudaram o mundo

https://brasil.elpais.com/brasil/2020/05/13/ciencia/1589376940_836113.html

Trifosfato de adenosina

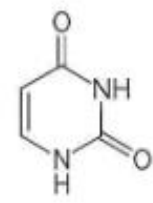


SARS-CoV-2



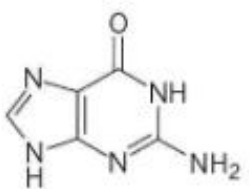
Adenina

a



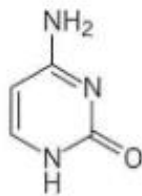
Uracila

u



Guanina

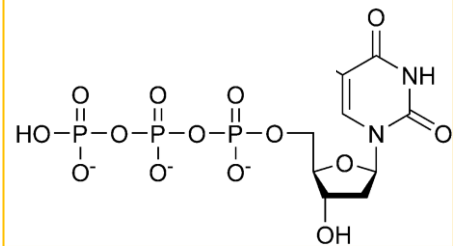
g



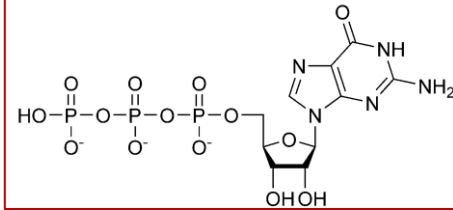
Citosina

c

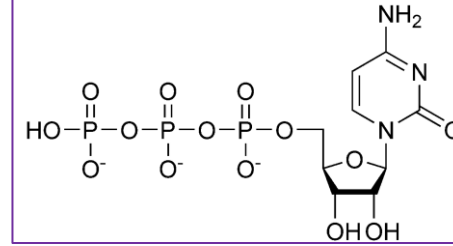
Trifosfato de uracila



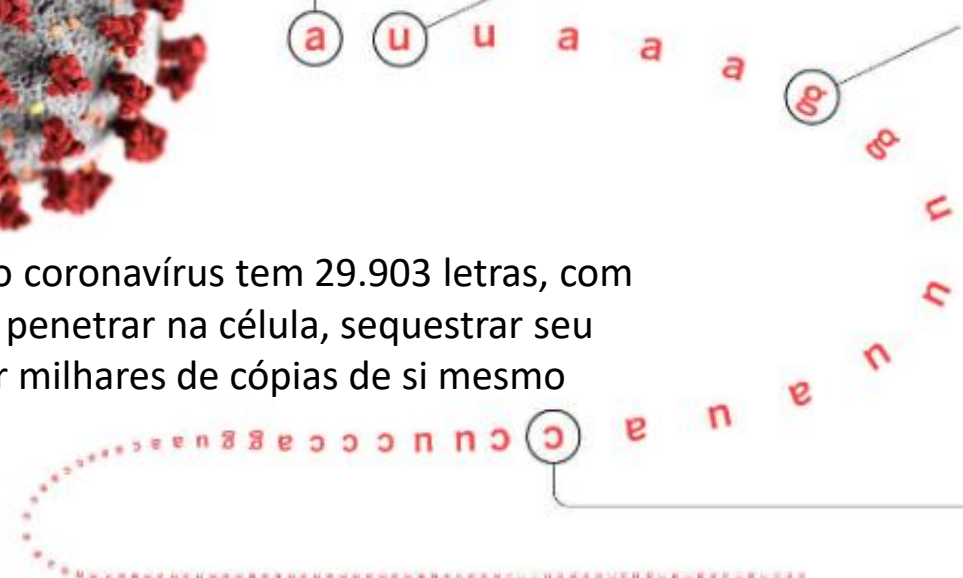
Trifosfato de guanosina



Trifosfato de citidina



O genoma do novo coronavírus tem 29.903 letras, com as instruções para penetrar na célula, sequestrar seu maquinário e fazer milhares de cópias de si mesmo



- O SARS-CoV-2 é uma mensagem escrita com combinações das mesmas quatro letras
- Cada uma delas é a inicial de um composto químico, bases nitrogenadas



ccu cgg cgg gca

As doze letras que mudaram o mundo

https://brasil.elpais.com/brasil/2020/05/13/ciencia/1589376940_836113.html

3.881 letras desse texto compõem a principal arma do vírus:
sua proteína da espícula, a chave com a qual os novos vírus abrirão muitas outras células



Proteína Spike (S)

Espícula: 3.831 letras

ccu cgg cgg gca

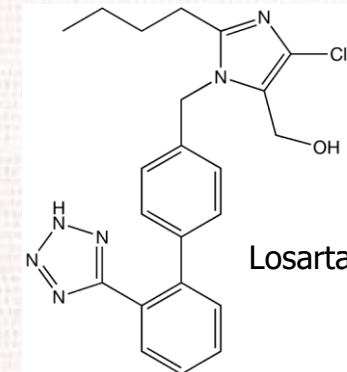
As doze letras que mudaram o mundo

https://brasil.elpais.com/brasil/2020/05/13/ciencia/1589376940_836113.html



Receptor ACE2

- ACE2 (ECA2) Enzima conversora da angiotensina 2
- A ECA 2 é uma proteína transmembranar formada por 805 aminoácidos
- Importante alvo para tratamento de hipertensão
- A losartana atua assim no tratamento da hipertensão arterial



A espícula do vírus é como uma chave com duas partes. A primeira se une à fechadura: o receptor ECA-2 da célula humana

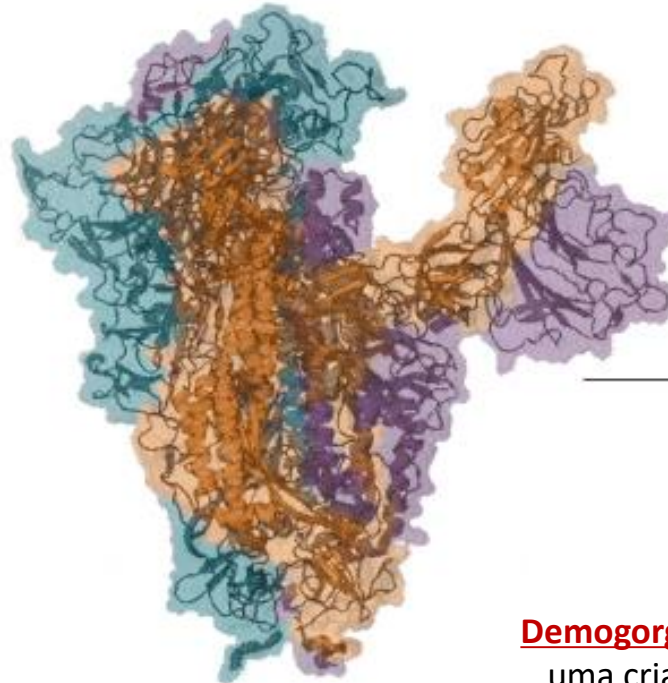
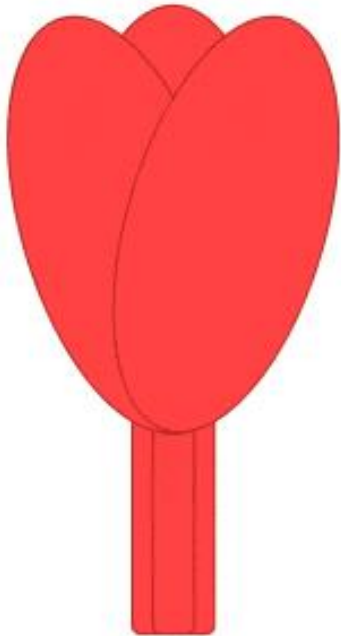
Espícula: 3.831 letras

ccu cgg cgg gca

As doze letras que mudaram o mundo

https://brasil.elpais.com/brasil/2020/05/13/ciencia/1589376940_836113.html

Espaço para o receptor ECA-2



Demogorgon, o monstro da série **Stranger Things**:
uma criatura com corpo humanoide e a cabeça
como uma planta carnívora que devora a sua presa

Representação esquemática
da espícula do vírus

Simulação da espícula do vírus
Universidade de Washington

Walls, et al., Cell Volume 181, Issue 2
16 April 2020, Pages 281-292.e6
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.058>

ccu cgg cgg gca

As doze letras que mudaram o mundo

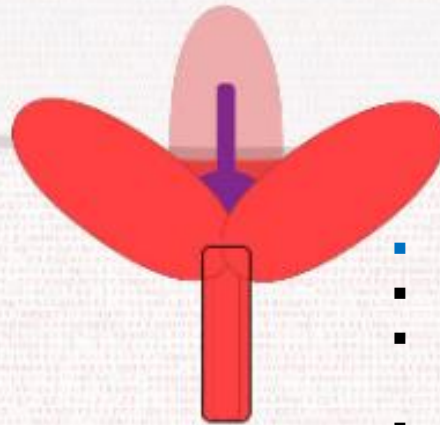
https://brasil.elpais.com/brasil/2020/05/13/ciencia/1589376940_836113.html

Membrana

Célula

❑ Para entrar nas células, é preciso cortar a proteína Spike (S) para ativá-la e iniciar o ataque

❑ Aí aparecem as enzimas **TMPRSS-2**, as **catapsinas** e a **furina**, que promovem a fusão com a célula



- **TMPRSS-2** - protease transmembrana serina 2
- Uma serina protease transmembrana tipo II
- A **furina** é essencial no processo de desenvolvimento de renovação celular
- Inibir **furina** não parece uma boa ideia

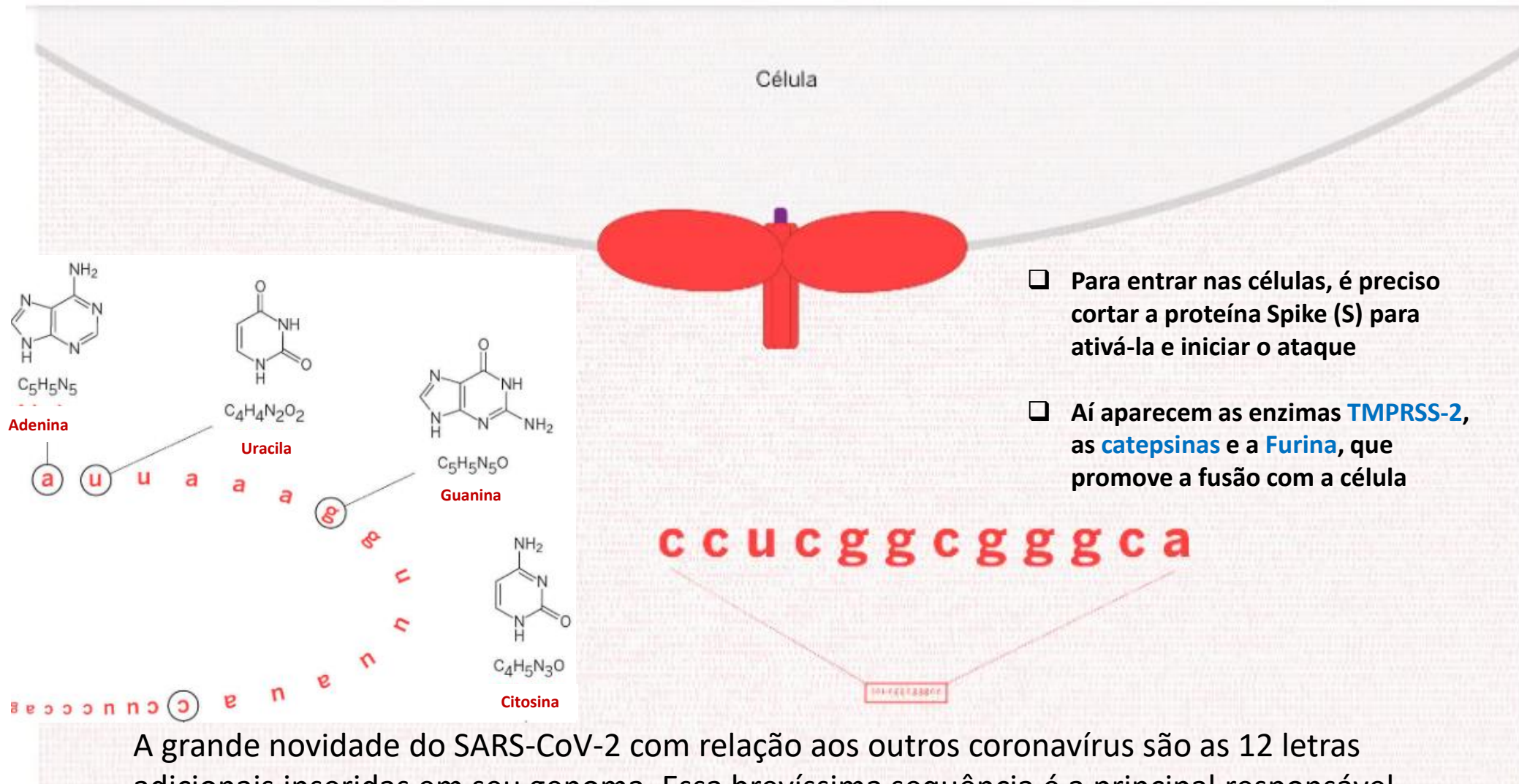
A segunda parte da chave se encarrega da fusão da membrana viral com a membrana celular

Espícula: 3.831 letras

ccu cgg cgg gca

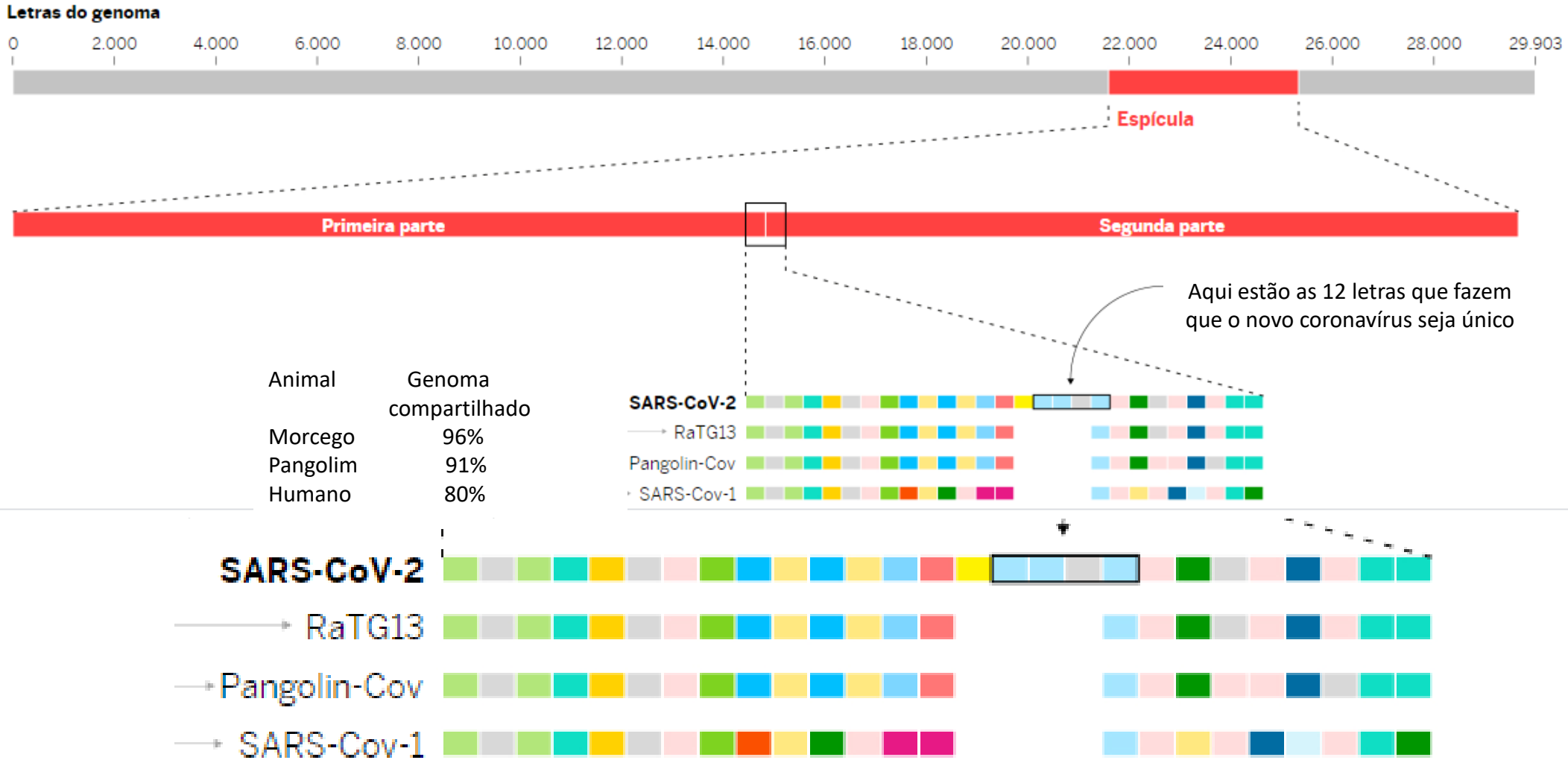
As doze letras que mudaram o mundo

https://brasil.elpais.com/brasil/2020/05/13/ciencia/1589376940_836113.html



A grande novidade do SARS-CoV-2 com relação aos outros coronavírus são as 12 letras adicionais inseridas em seu genoma. Essa brevíssima sequência é a principal responsável por sua virulência e capacidade de contágio

A análise dos genomas dos coronavírus mais semelhantes mostra que só o SARS-CoV-2 possui as 12 letras que permitem que sua espícula seja ativada pela **furina**, facilitando a invasão de diversos tipos de células

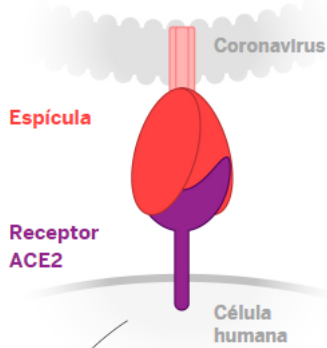


A preativação para a invasão

O coronavírus utiliza sua espícula como uma chave com duas partes.

1.

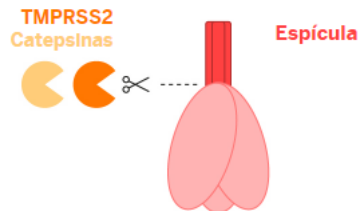
A primeira parte da chave se une ao **receptor ACE2** da célula humana, mas **esta união não basta para obter a invasão**.



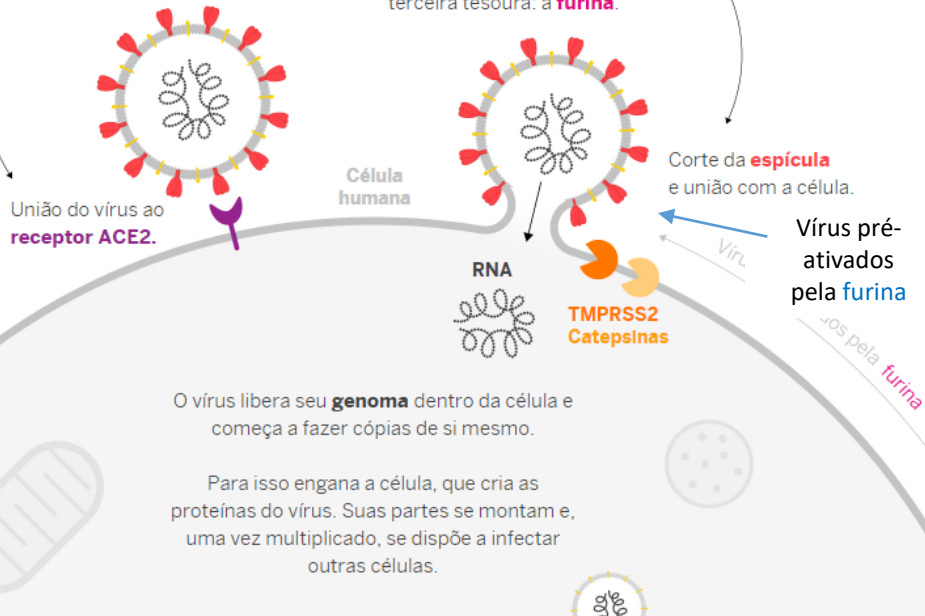
2.

A segunda parte da chave se encarrega da fusão da membrana do vírus com a da célula.

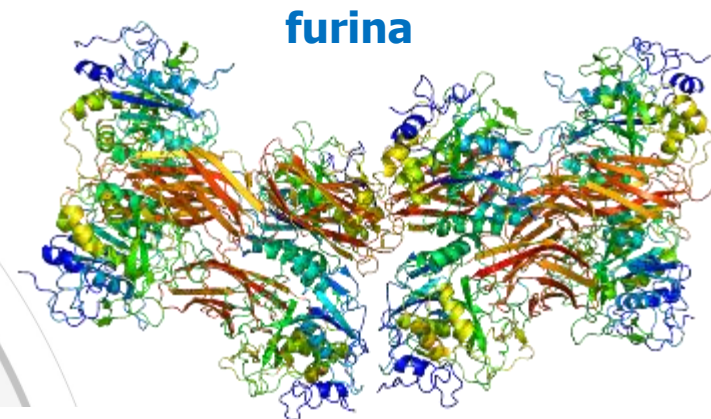
Os vírus **precisam cortar sua proteína da espícula** para ativá-la e iniciar o ataque. O SARS de 2002, irmão do atual, aproveitava-se de duas tesouras presentes apenas em algumas células, as enzimas **TMPRSS2** e as **catepsinas**.

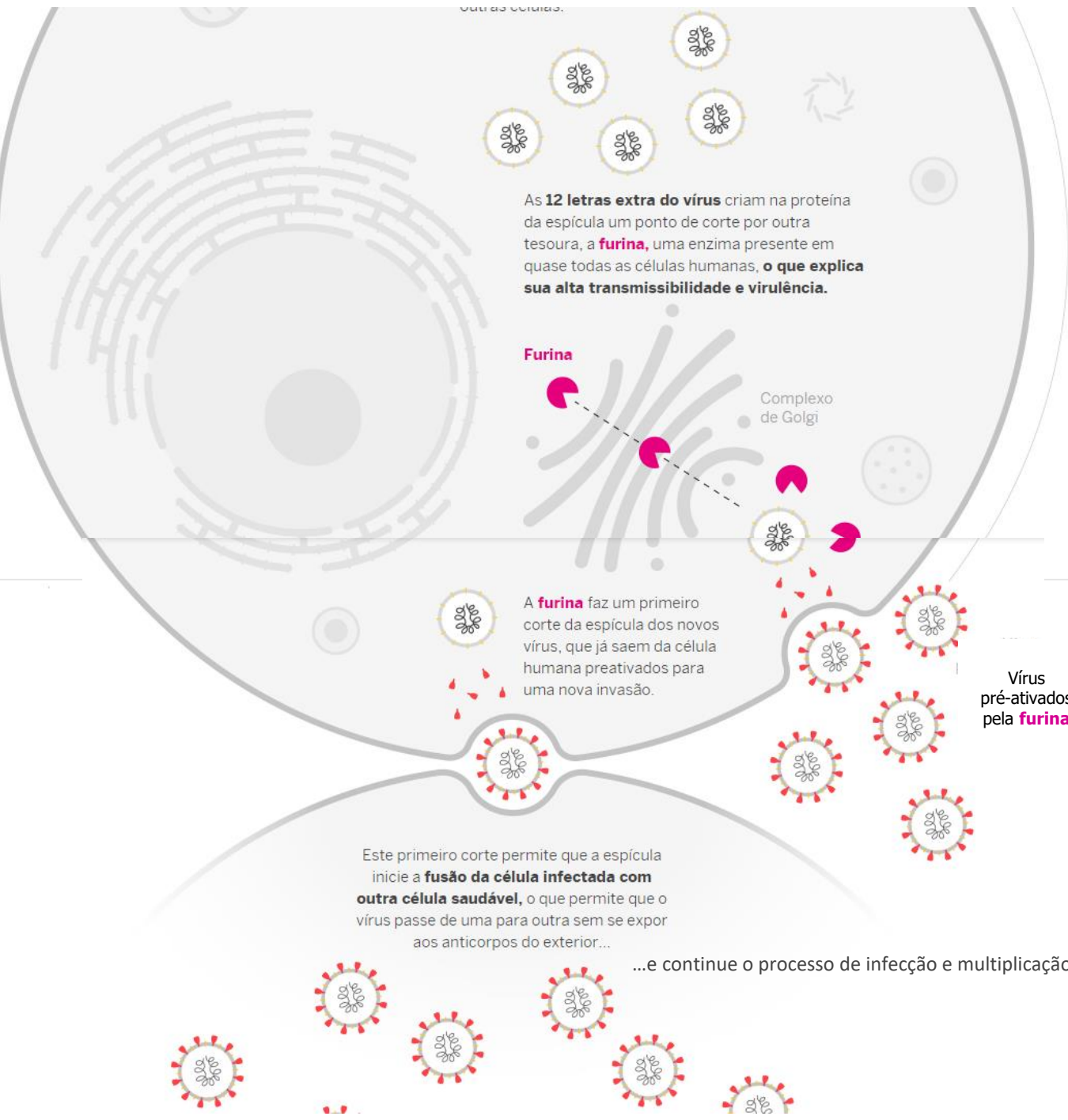


Mas o SARS-CoV-2 emprega também uma terceira tesoura: a **furina**.

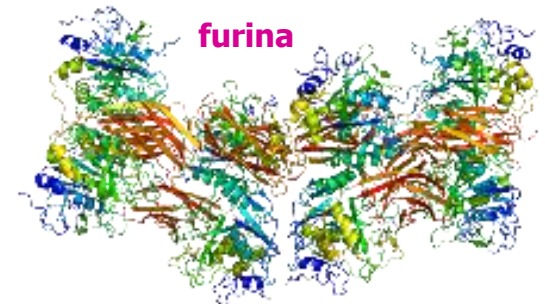


- ❑ A presa do Demogorgon é o receptor ACE2, a fechadura da célula humana
- ❑ A chave do novo coronavírus se une a esta fechadura com uma afinidade até **20 vezes maior** que o vírus da SARS
- ❑ Mas há outro fator que parece ainda mais decisivo para explicar por que aquele SARS-CoV-1, irmão do atual, matou menos de 800 pessoas, enquanto o SARS-CoV-2 já matou centenas de milhares de pessoa: a **enzima furina**
- ❑ Então, tem a interação entre a proteína Spike com a ACE-2, participação de TMPRSS2, catepsinas e furina para ajudar o vírus a infectar as células
- ❑ O vírus usa um mecanismo de ativação em duas etapas: nas células infectadas, a proteína spike deve ser clivada pela protease furina, para que vírus recém-formados possam usar a protease TMPRSS2 para então realizar a clivagem adicional da proteína spike, que é importante para a entrada nas células pulmonares





- ❑ Esse ponto de corte pela furina transforma o vírus em uma arma letal
- ❑ É uma das razões pelas quais o SARS-CoV-2 é tão transmissível
- ❑ A implicação da furina pode permitir também que o vírus invada células do aparelho digestivo e dos rins, não só as do sistema respiratório
- ❑ É uma enzima essencial para o vírus, mas também para as pessoas.
- ❑ Inibir a furina geraria efeitos tóxicos nas células
- ❑ Poderia ser um alvo para medicamentos contra a COVID-19, mas não parece o ideal

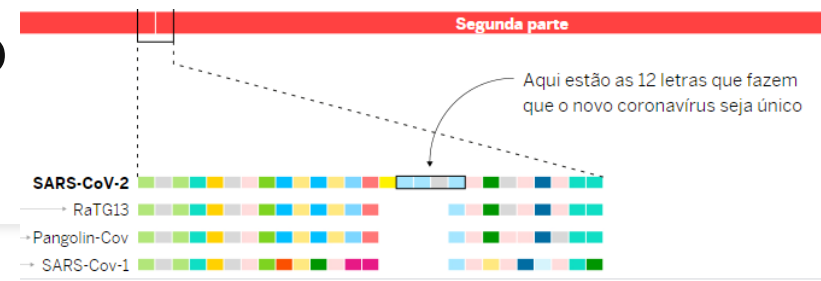


Para um artigo com as estratégias do vírus para [entrar nas células humanas burlando o sistema imunológico](#), ver:

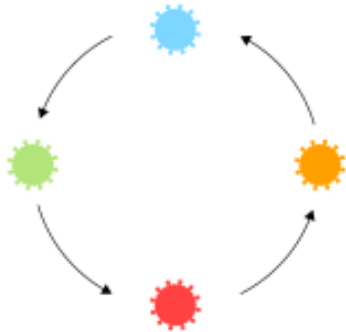
Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2
 Shang et al., PNAS first published May 6, 2020
<https://doi.org/10.1073/pnas.2003138117>

De onde saem estas 12 letras?

A origem do SARS-CoV-2 ainda não é conhecida

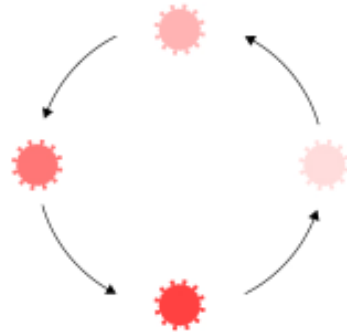


Recombinação de diferentes vírus



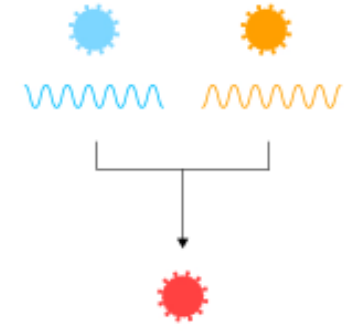
RNA combinado

Mutações aleatórias do próprio vírus



RNA alterado por mutação

Criação em um laboratório a partir de vários vírus



RNA modificado artificialmente

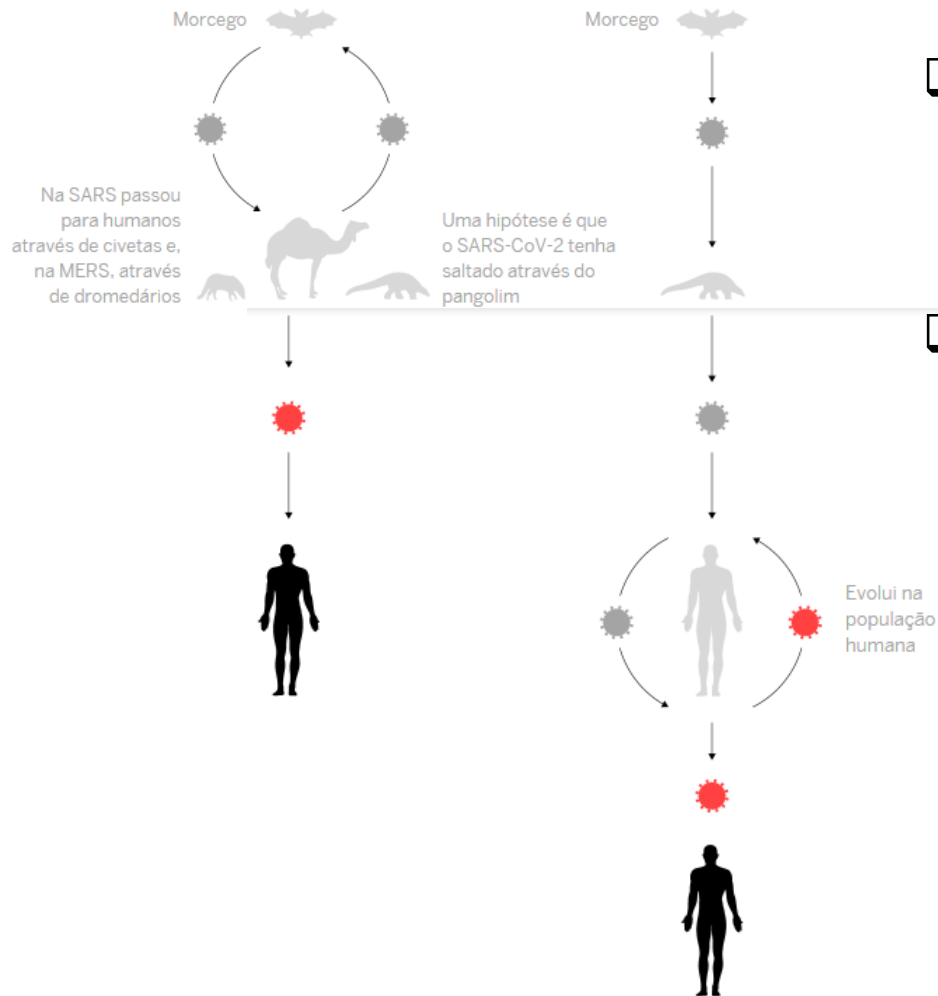
A possibilidade de que alguém introduza estas mudanças é improvável

Este processo pode ter ocorrido de duas formas

Este processo pode ter ocorrido de duas formas.

Um vírus de morcego evoluiu de maneira natural em um **anfitrião animal** e saltou para os humanos já com as doze letras.

O vírus saltou de animais a pessoas e adquiriu as doze letras dentro da **população humana**.



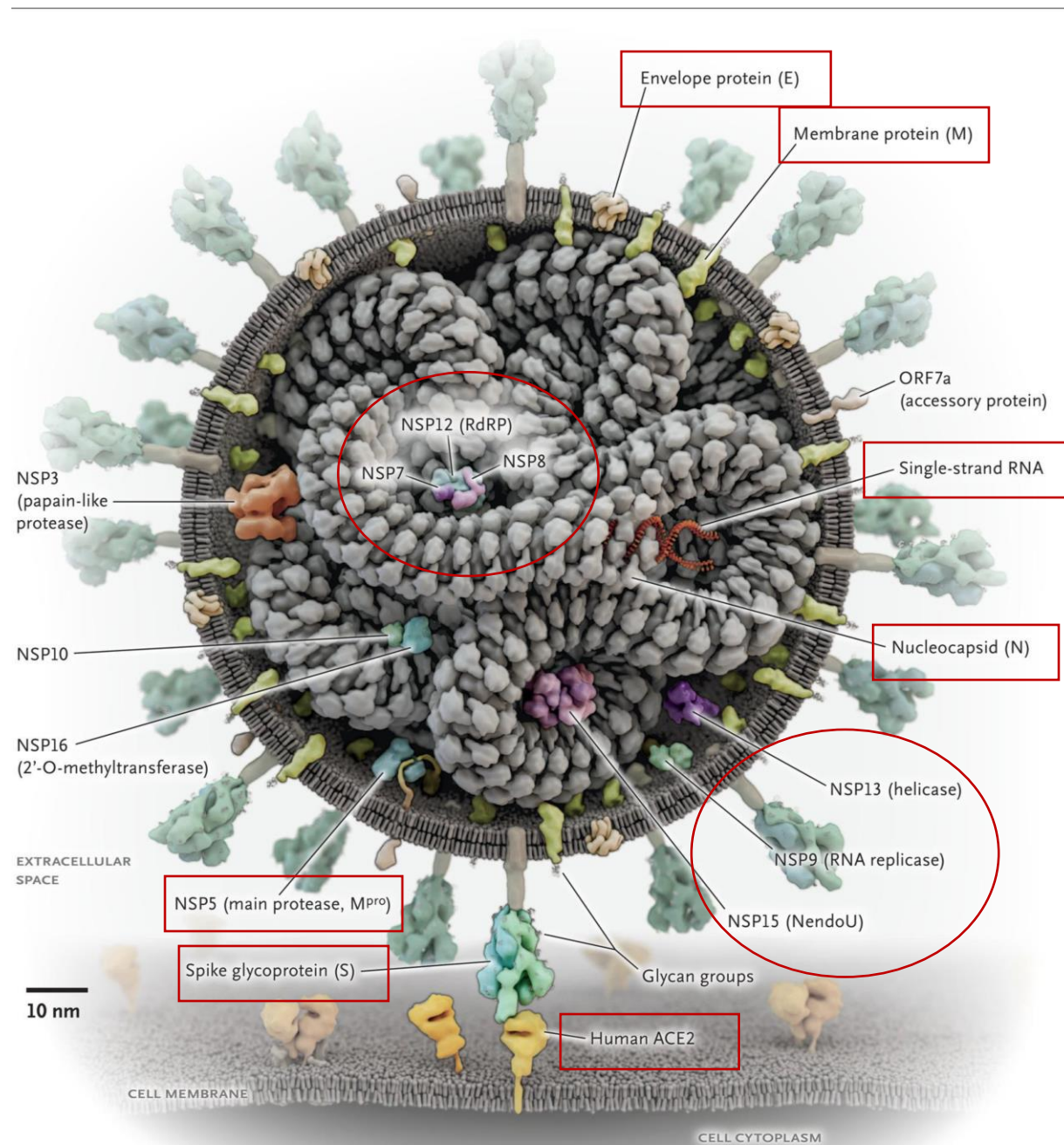
- ❑ O SARS-CoV-2 apresenta múltiplas mudanças em seu genoma com relação aos demais coronavírus conhecidos, não só as 12 letras
- ❑ O vírus mais parecido é o RaTG13, de morcegos, que só compartilha 96% de seu genoma com o atual SARS-CoV-2
- ❑ Em termos evolutivos, esta semelhança é “mais ou menos a que existe entre uma pessoa e um porco”

SARS-CoV-2

- Glicoproteína spike (S), que reconhece a enzima 2 de conversão da angiotensina humana no estágio inicial da infecção
- As proteínas estruturais mais importantes são as espículas (S1 e S2), proteína de membrana (M), proteína do envelope (E) e proteína do nucleocapsídeo (N)
- O genoma de SARS-CoV-2 codifica aproximadamente 25 proteínas necessárias ao vírus para infectar seres humanos e se replicar
- RNA polimerase, sintetiza RNA viral
- Proteases Mpro 3CLPro são importantes para a síntese de proteínas essenciais para atividades do vírus
- Nucleocapsídeo: protege o RNA, estrutura viral formada pela associação do capsídeo com o ácido nucléico do vírus

How to Discover Antiviral Drugs Quickly
Parks, et al., NEJM, May 20, 2020
DOI: 10.1056/NEJMcibr2007042

Vídeo bem legal:
<https://youtu.be/y6VC9UqAXHA>

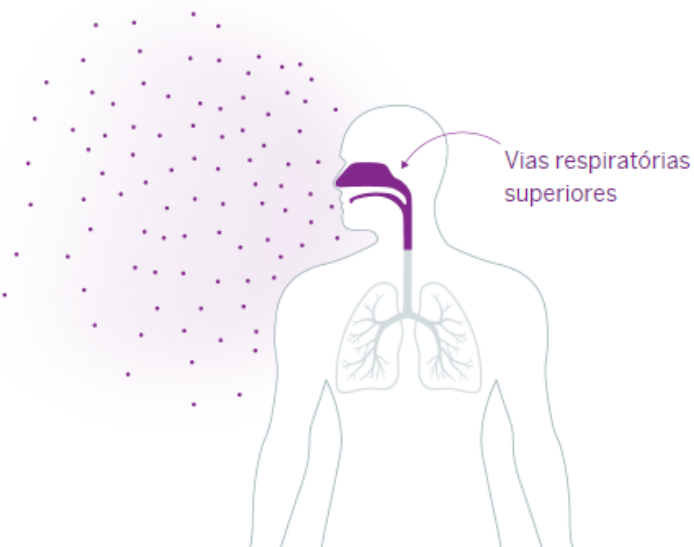


ccu cgg cgg gca

As doze letras que mudaram o mundo

https://brasil.elpais.com/brasil/2020/05/13/ciencia/1589376940_836113.html

O vírus da **gripe sazonal** se multiplica na garganta e se contagia muito facilmente através das gotas respiratórias.



Taxa de letalidade

0,1-0,3%

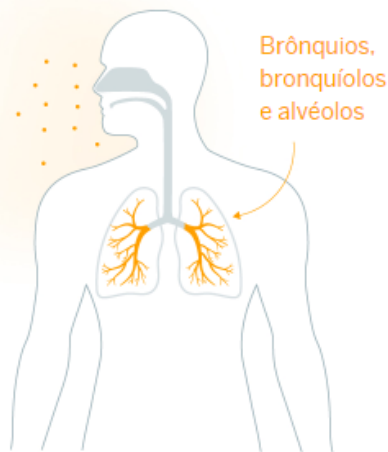
~200 mil mortes/ano

No mundo

Infectados totais

1 bilhão por ano

O vírus da **síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-1)**, surgido em 2002, provoca pneumonias letais, mas é pouco contagioso.



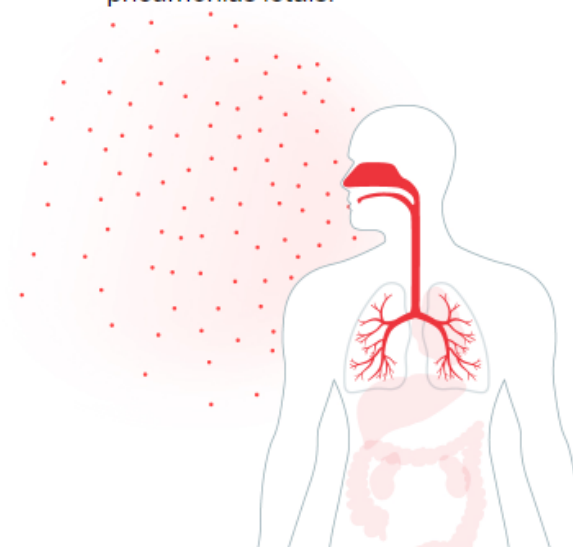
Taxa de letalidade

10%

Infectados totais

8.000 em 6 meses

O **coronavírus SARS-CoV-2** se multiplica na garganta mil vezes mais que o SARS-CoV-1, podendo afetar a outros órgãos e provocar pneumonias letais.



Taxa de letalidade

0,5-1%

Casos confirmados

5,4 milhões de casos

345000 mortes

< 5 meses

- Os **vírus respiratórios infectam habitualmente a garganta** ou os pulmões
- Os que se concentram na garganta provocam sintomas mais leves, mas se espalham muito facilmente
- Os vírus que entram nos pulmões causam doenças mais graves, mas são muito menos contagiosos
- O SARS-CoV-2 é ao mesmo tempo muito contagioso e potencialmente muito virulento

Estratégias no combate à COVID-19



MEDICAMENTOS

- Reposicionamento de medicamentos – Pequenas moléculas
- Não garantem imunidade

ANTICORPOS SINTÉTICOS

- Moléculas gigantes – proteínas sintéticas
- Se ligam aos vírus e desativam os vírus
- Não garantem imunidade

VACINAS

- Podem garantir imunidade

Quais são os principais tratamentos
que estão sendo pesquisados
para a cura ou prevenção da COVID-19?

<https://bit.ly/InfoCiênciaPT1>

Info COVID - episódio 1 - Jadel Kratz

DNDi



ENTREVISTADO:

Dr. Jadel Müller Kratz,

Gerente de Pesquisa e Desenvolvimento / DNDi

Reproduzir (k)



0:09 / 9:53





REPOSICIONAMIENTO DE FÁRMACOS

Vídeo 1: <https://www.facebook.com/divisaodequimicaorganica/videos/265197301281304/>

Medicamentos investigados no combate à COVID-19



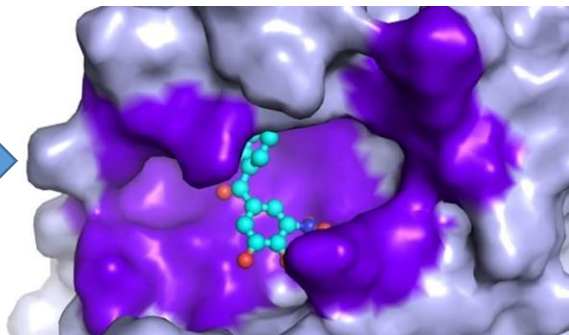
- É fundamental saber se estes medicamentos funcionam para a COVID-19
- Se são seguros e qual a dose segura
- Quais pacientes podem ser tratados e em qual fase da doença podem ser aplicados
- Se podemos produzir o IFA (Insumos Farmacêuticos Ativos) no Brasil para conter este surto
- É fundamental manter o foco nos tratamentos de suporte, no isolamento social
- Testes de diagnóstico, leitos de UTI e respiradores para desafogar o sistema de saúde

- Não existe agente antiviral que seja ativo contra múltiplos vírus
- Para o SARS-CoV-2 nós não temos nada no nosso arsenal
- Antivirais não serão a cura, infelizmente! Mas podem aumentar giro de leitos

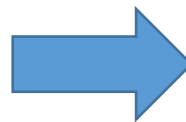
Fluxograma simplificado das etapas da estratégia de reposicionamento de fármacos



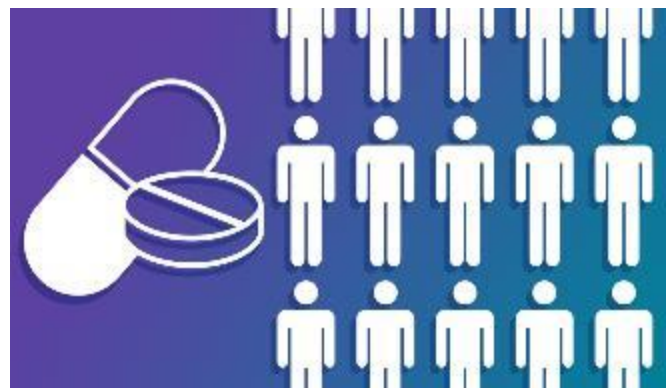
**Fármacos disponíveis,
já aprovados para diferentes
aplicações terapêuticas**
Pequenas moléculas



**Estudos computacionais
(em proteínas específicas)**



**Testes *in vitro*
(em cultura de células infectadas)**

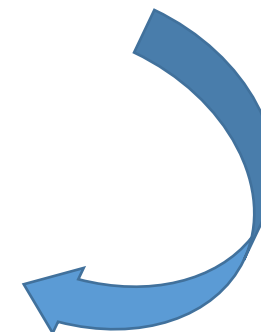


**Triagens clínicas (Fases I, II, III e IV).
Na fase IV o medicamento já foi lançado
É também chamada fase de farmacovigilância**

Testes em animais para COVID-19



**Ensaio *in vivo*, em modelo animal
(Nem sempre disponíveis)**



- ❑ **Reposicionamento no uso para outras doenças prescindiria de estudos iniciais de segurança de fase I, realizado em pessoas saudáveis**
- ❑ **MAS ISTO NÃO VALE PARA NOVAS COMBINAÇÕES**



Marco Edilson Freire de Lima
Professor Titular
Universidade Federal Rural
do Rio Janeiro (UFRRJ)

ENSAIOS CLÍNICOS

Objetivos do projeto

- Definir as principais perguntas clínicas
- Minimizar ao máximo variabilidade nos resultados
- Reduzir/eliminar desvios e tendências

Estudo randomizado

- Distribuição dos participantes escolhidos de forma aleatória para minimizar a diferença entre grupos

Cegamento

- Estudo Cego: participantes desconhecem a intervenção designada, medicamento ou placebo. Os investigadores estão cientes
- Duplo-cego: os participantes do estudo e os investigadores desconhecem a intervenção designada para o paciente, medicamento ou placebo
- Estudo aberto (Open-label trial): todos conhecem as intervenções, medicamento ou placebo

Controles

- Controle por placebo: os pacientes recebem medicamento ou placebo
- SOC (Standard of Care): os pacientes recebem medicamento ou padrão de atendimento. Algo que funciona ou minimiza, anti-inflamatórios, antibióticos

ENSAIOS CLÍNICOS

- Estudo retrospectivo aquele em que o pesquisador estuda os pacientes a partir de um desfecho
- Estudo prospectivo aquele em que o desfecho ainda não ocorreu
- Estudo de coorte: Associa comorbidade com o progresso da doença. Tipo de estudo em que o investigador limita-se a observar e analisar a relação existente entre a presença de fatores de riscos ou características e o desenvolvimento de enfermidades, em grupos da população
- O estudo de coorte é um estudo observacional no qual os indivíduos são classificados (ou selecionados) segundo o status de exposição (expostos e não expostos), sendo seguidos para avaliar a incidência da doença em determinado período de tempo.

Os estudos *in vitro* são feitos em laboratório de segurança nível 3, em culturas de células infectadas (células genéricas do tipo Vero, obtidas a partir do rim de macacos, ou Calu-3, células de pulmão

INFORMAÇÕES GERAIS

- Publicações disponíveis em repositórios de *preprints*
- Estas plataformas se tornaram populares, como forma de compartilhar rapidamente dados de uma pesquisa e obter retorno de cientistas
- Nesses casos inexistente a revisão técnico-científica feita por profissionais especializados no assunto
- Anúncio: “Cuidado: Os preprints são relatórios preliminares de trabalho que não foram certificados pela revisão e não devem ser invocados para orientar a prática clínica ou comportamento relacionado à saúde. Não devem ser relatados na mídia como informação estabelecida”
- Nenhum artigo pré-publicado nessas plataformas serve de referência para recomendar uso como fármaco
- Após a revisão pelos pares, o artigo é publicado ou não
- Julgamento criterioso, segundo normas internacionais centenárias que regem a boa ciência
- As conclusões dos estudos internacionais, multicêntricos e randomizados em curso, com previsão de divulgação para algumas semanas, são as únicas garantias de oferta de tratamentos seguros e eficazes a pacientes com COVID-19
- Em situação de emergência global de saúde pública, como na pandemia, cabe ao **Poder Público** garantir o bem-estar da população de forma responsável e embasada em conhecimento produzido pela ciência
- Nunca submeter ao risco adicional de um tratamento sem garantias de segurança e eficácia sob a chancela de uma política nacional de saúde**

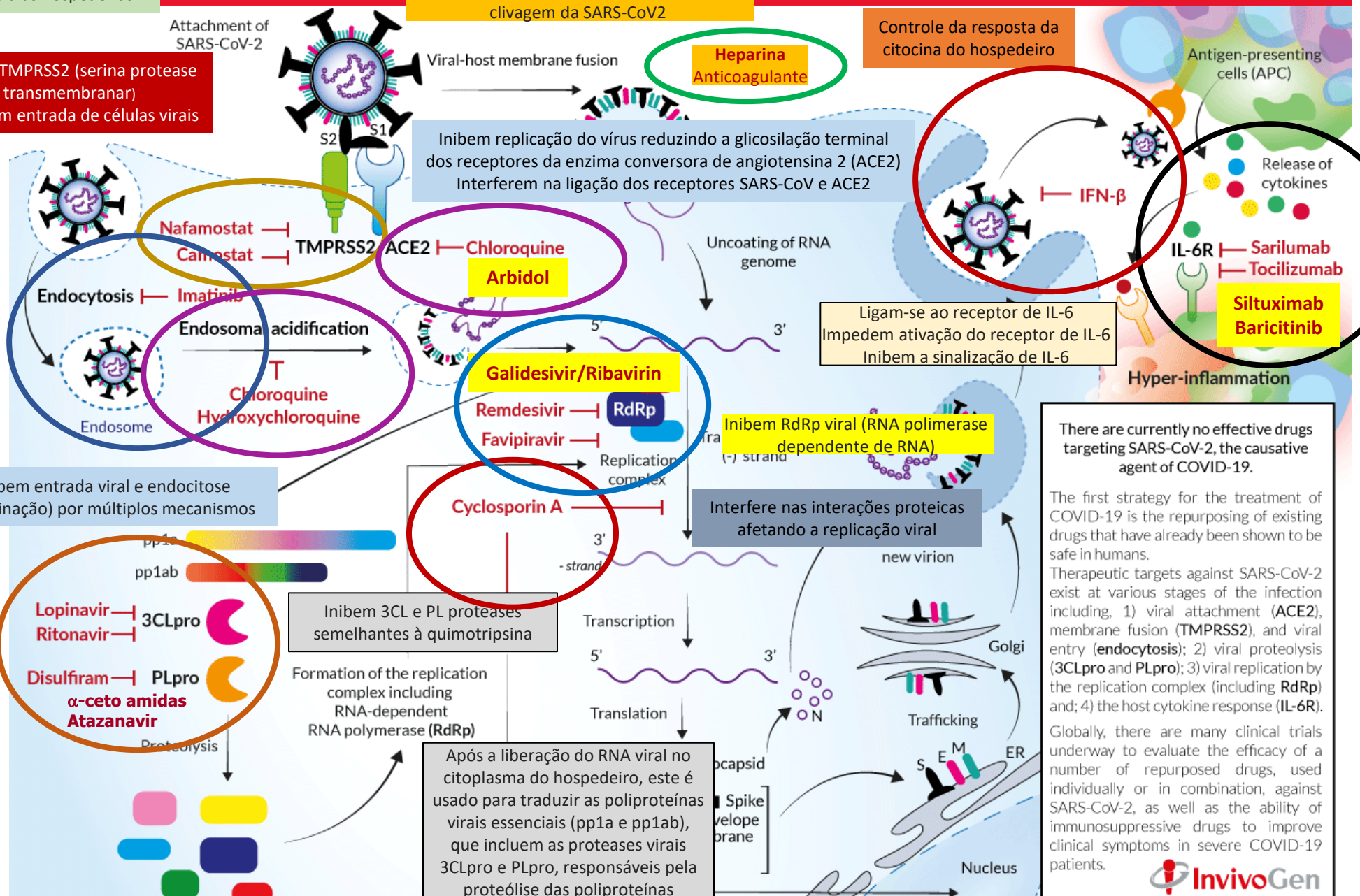
Inibição da acidificação endossômica, necessária para infecção eficiente das células hospedeiras

Repurposing Existing Drugs Targeting SARS-CoV-2

As proteases furinas, expressas nos pulmões, podem estar envolvidas no processo de clivagem da SARS-CoV2

Controle da resposta da citocina do hospedeiro

Inibem TMPRSS2 (serina protease transmembranar) Impedem entrada de células virais



There are currently no effective drugs targeting SARS-CoV-2, the causative agent of COVID-19.

The first strategy for the treatment of COVID-19 is the repurposing of existing drugs that have already been shown to be safe in humans. Therapeutic targets against SARS-CoV-2 exist at various stages of the infection including, 1) viral attachment (ACE2), membrane fusion (TMPRSS2), and viral entry (endocytosis); 2) viral proteolysis (3CLpro and PLpro); 3) viral replication by the replication complex (including RdRp) and; 4) the host cytokine response (IL-6R).

Globally, there are many clinical trials underway to evaluate the efficacy of a number of repurposed drugs, used individually or in combination, against SARS-CoV-2, as well as the ability of immunosuppressive drugs to improve clinical symptoms in severe COVID-19 patients.

Accelerated Article Preview

Gordon, D.E., Jang, G.M., Bouhaddou, M. *et al.*

Nature (2020). https://doi.org/10.1038/s41586-020-2286-9

A SARS-CoV-2 protein interaction map reveals targets for drug repurposing

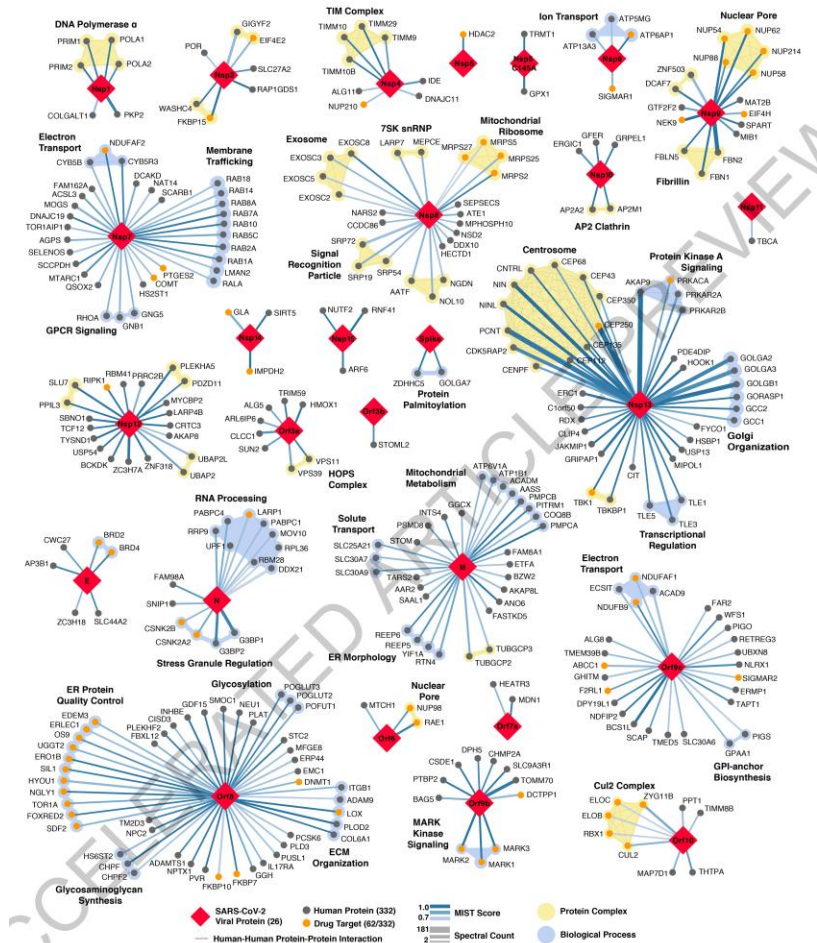


Fig. 3 | SARS-CoV-2 protein-protein interaction network. 332 high-confidence interactions between 26 SARS-CoV-2 proteins (red diamonds) and human proteins (circles); drug targets: orange; protein complexes: yellow; proteins in the same biological process: blue. Edge color proportional to MIST score; score: edge thickness proportional to spectral counts. Physical interactions among host proteins (thin black lines) were curated from CORUM, IntAct, and Reactome. An interactive PPI map can be found at krojanlab.ucsf.edu/network-maps. n=3 biologically independent samples

score; edge thickness proportional to spectral counts. Physical interactions among host proteins (thin black lines) were curated from CORUM, IntAct, and Reactome. An interactive PPI map can be found at krojanlab.ucsf.edu/network-maps. n=3 biologically independent samples

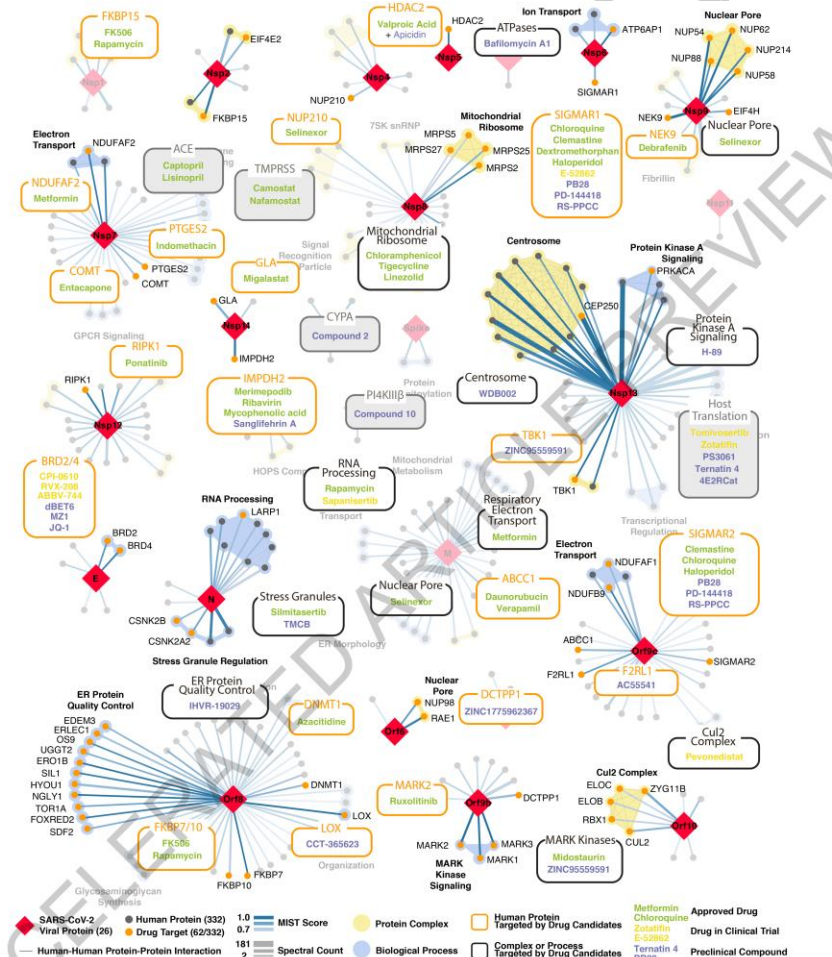
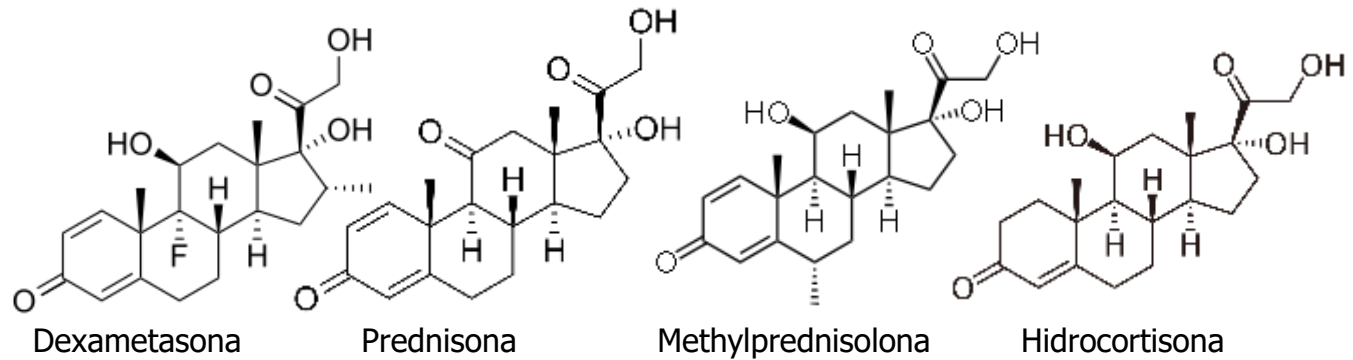


Fig. 5 | Drug-human target network. PPIs of SARS-CoV-2 baits with approved drugs (green), clinical candidates (yellow), and preclinical candidates (purple) with experimental activities against the host proteins (white background) or previously known host factors (grey background) are shown.

CORTICOSTERÓIDES

Imunossupressores
Inibem células T e CD8



- Corticosteróides: **combatem inflamação nos pulmões. Inibem resposta imune a patógenos (Indesejado)**
- Usados nos surtos de SARS-CoV e ERS-CoV
- SARS-CoV: quatro estudos foram conclusivos: Todos indicaram prejuízos para os pacientes
- MERS-CoV: grande estudo retrospectivo: Sem diferenças em mortalidade. Depuração viral atrasada
- Não estão sendo usados para COVID-19



- Caso o paciente em uso crônico de corticoide (prednisona 20 mg por mais de 2 semanas ou prednisona 5 mg por mais de 30 dias, ou outro corticoide em dose equivalente) apresente sintomas de gravidade da COVID-19, a terapia com corticoide não pode ser suspensa de forma abrupta, em virtude do risco de insuficiência suprarrenal secundária.

- Não use este medicamento sem orientação médica**

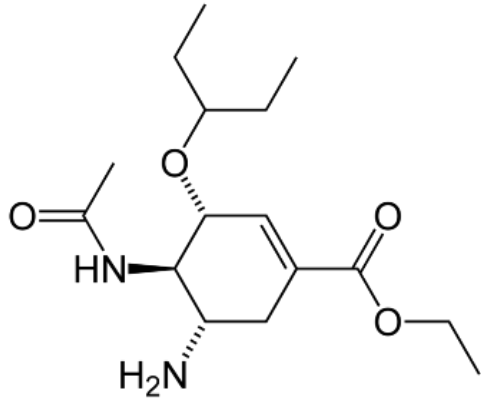
Consenso atual de especialistas e recomendações da OMS: evitar o uso sistêmico de corticosteróides, a menos que indicado por um motivo diferente das infecções por covid-19

Russell et al., *The Lancet* 395, 473, 2020
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30317-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30317-2)

Russell et al., *ecancer* 14, 1023, 2020
<https://doi.org/10.3332/ecancer.2020.1023>

Sanders et al., *JAMA*. 2020; 323 (18):1824-1836
Doi:10.1001/jama.2020.6019

TAMIFLU (OSELTAMIVIR)



- ❑ Entre os fármacos pouco promissores, está o Tamiflu (oseltamivir)
- ❑ Inibidor da neuraminidase
- ❑ Tamiflu foi desenhado especificamente para combater influenza (H1N1)
- ❑ Não possui atividade *in vitro* documentada contra o SARSCoV-2
- ❑ Estudo clínico (NCT04261270, 2/7/20)
 - Publicação no JAMA, 138 pacientes com COVID-19 admitidos no hospital
 - Terapia empírica com oseltamivir até a descoberta do SARS-CoV-2
 - Tempo médio de 7 dias a partir do início dos sintomas
 - Dos 138 pacientes, 124 receberam oseltamivir
 - A dose não foi relatada
 - Os autores relatam que não foram observados resultados efetivos
 - **Não use este medicamento sem orientação médica**

ROCHE

JAMA - *Journal of the American Medical Association*

Wang et al., JAMA, 2020 Feb 7;323(11):1061-1069
Doi: 10.1001/jama.2020.1585

Sanders et al., JAMA. 2020; 323 (18):1824-1836
Doi:10.1001/jama.2020.6019

Tamiflu and Use in Coronavirus (COVID-19)

This response corresponds to your request for information on the use of Tamiflu® (oseltamivir phosphate) for the treatment of novel human coronavirus (COVID-19).

This response was developed according to principles of evidence-based medicine and includes information from case series and reports with 5 or more patients.

In Brief

- There are currently no medicines approved to specifically treat human coronaviruses. Tamiflu is designed to be highly specific to the influenza virus. Due to this high specificity, it is extremely unlikely that Tamiflu would be effective at treating the coronavirus.
- Independent laboratory testing conducted by Hong Kong University, School of Public Health demonstrates that Tamiflu does not have any antiviral effect on the novel coronavirus.
- Two case series describe the use of oseltamivir in patients hospitalized for COVID-19 in Wuhan, China.

- Outros ensaios clínicos grupo comparação, não como uma proposta terapêutica para intervenção

<https://clinicaltrials.gov/>

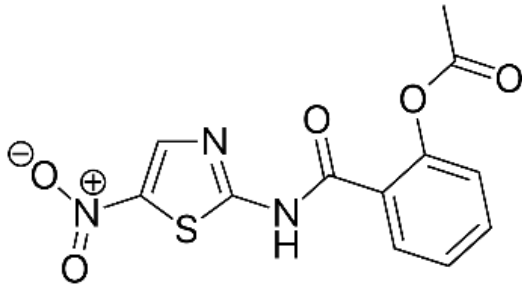
Wang et al., JAMA. Published online February 7, 2020.
doi:10. 1001/jama.2020.1585

Huang et al., The Lancet 2020 Feb 15;395(10223):497-506
Doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5

Chen, et al., The lancet 2020 Feb 15;395(10223):507-513
Doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7

NITAZOXANIDA

GOVERNO TESTA MEDICAMENTO CONTRA A COVID-19



5-nitro-tiazol

Vermífugo
Descoberto em 1974
no Instituto Pasteur

guro | portal.anvisa.gov.br/noticias?p_id=101_INSTANCE_FXrxp9qY7FbU&p_p_col_id=column-2&p_p_col_pos=1&p_p_col_count=2&_101_INSTAN... ANVISA AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA

Buscar no portal

Webmail Perguntas Frequentes Legislação Contato Serviços da Anvisa Dados Abertos Área de Imprensa

VOCE ESTÁ AQUI: PÁGINA INICIAL / NOTÍCIAS NITAZOXANIDA: ORIENTAÇÃO AOS PACIENTES E FARMÁCIAS

Consulte a situação de documentos
Petição Eletrônica
Sistema Eletrônico de Informações (SEI)
SNGPC

Imprimir

CONTROLE ESPECIAL

Nitazoxanida: orientação aos pacientes e farmácias

Com o novo enquadramento, as farmácias e drogarias devem registrar todas as entradas e saídas do medicamento e seu estoque, além dos dados dos consumidores.

Por: Ascom/Anvisa
Publicado: 16/04/2020 14:36
Última Modificação: 16/04/2020 15:44

Compartilhar 1,7 mil
Tweetar

Toda prescrição de medicamento à base de nitazoxanida agora precisa ser feita em receita especial de duas vias. A determinação está na [Resolução da Diretoria Colegiada \(RDC\) 372/2020](#) da Anvisa, publicada nesta

ATUAÇÃO

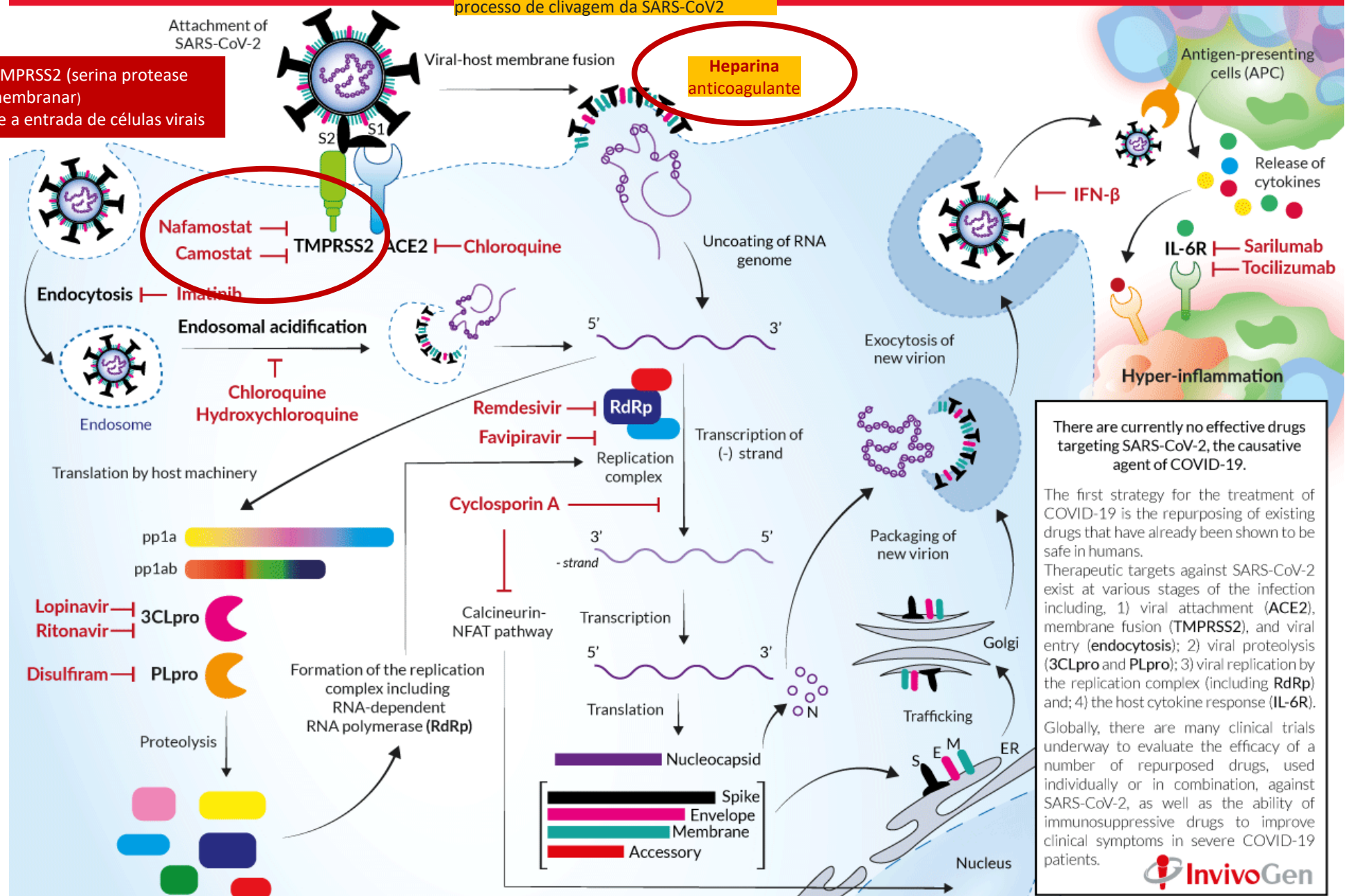
Regulamentação
Registros e Autorizações
Fiscalização e Monitoramento
Sistema Nacional de

- Teste com 2 mil medicamentos procurando inibir a replicação viral (CNPEM)
- Técnicas de biologia molecular/estrutural, computação científica, quimioinformática, inteligência artificial
- Os pesquisadores identificaram seis moléculas promissoras
- Estas seguiram para teste *in vitro* com células infectadas com o SARS-CoV-2 (Laboratório Nível 3 IB/Unicamp)
- Dois medicamentos reduziram significativamente a replicação viral em células
- O medicamento mais promissor (Nitazoxanida) apresentou 94% de eficácia em ensaios com células infectadas
- No dia 14 de abril, o MCTIC obteve a autorização da CONEP para realizar ensaios clínicos em humanos
- Primeira etapa do protocolo envolveu um grupo de 500 pacientes
- Segunda etapa do protocolo envolverá outros 500 pacientes com sintomas leves e assintomáticos
- O ministro não forneceu informações sobre quando os estudos devem ser finalizados
- Testado antes para outros coronavírus, sem sucesso (*Journal of Infectious and Public Health* 2016, 9, 227-230)
- Egito, México e EUA também avaliam nitazoxanida para tratar COVID-19
- Não use este medicamento sem orientação médica**

Repurposing existing drugs targeting SARS-CoV-2

As proteases furinas, altamente expressas nos pulmões, podem estar envolvidas no processo de clivagem da SARS-CoV2

Inibe TMPRSS2 (serina protease transmembranar)
Impede a entrada de células virais

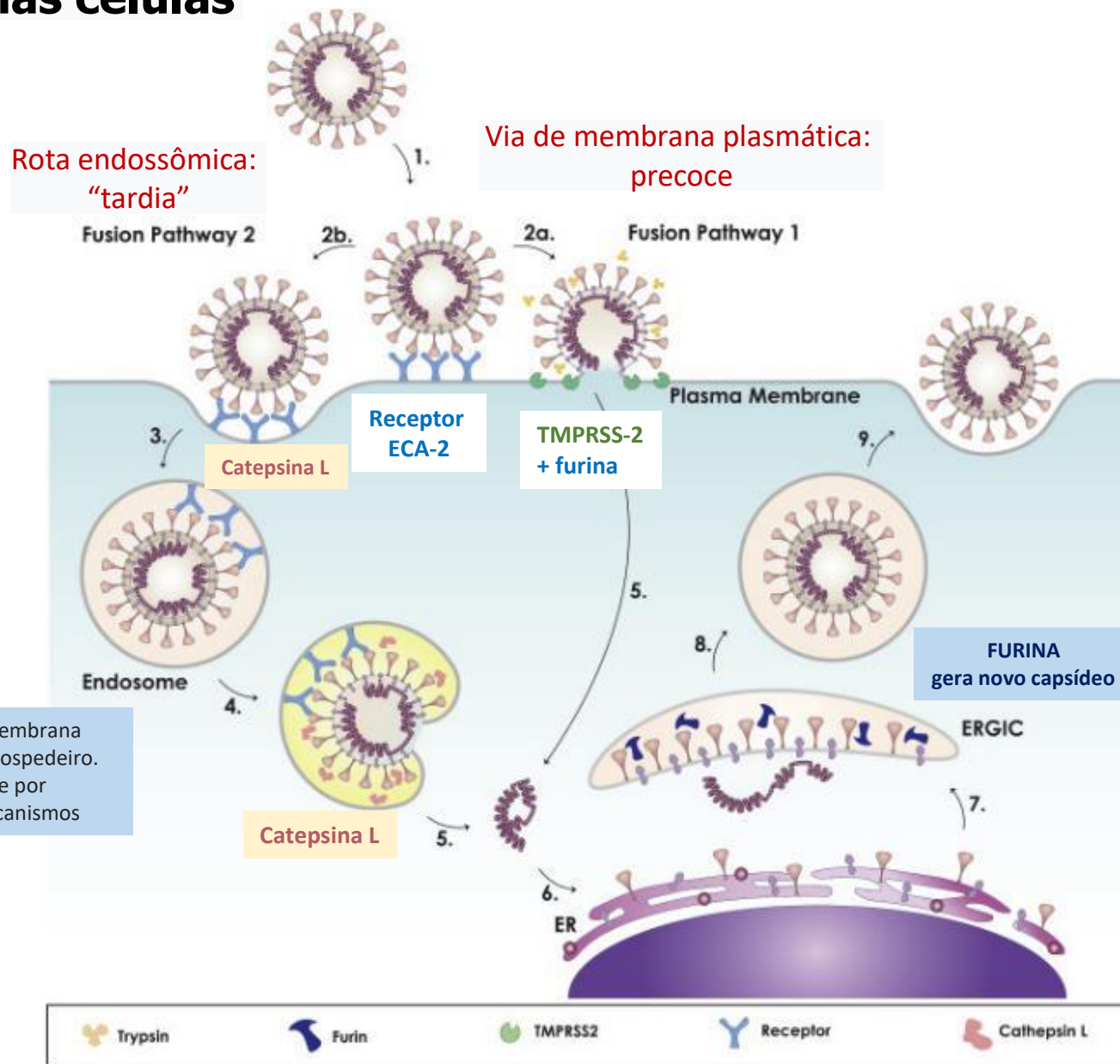


There are currently no effective drugs targeting SARS-CoV-2, the causative agent of COVID-19.

The first strategy for the treatment of COVID-19 is the repurposing of existing drugs that have already been shown to be safe in humans. Therapeutic targets against SARS-CoV-2 exist at various stages of the infection including, 1) viral attachment (ACE2), membrane fusion (TMPRSS2), and viral entry (endocytosis); 2) viral proteolysis (3CLpro and PLpro); 3) viral replication by the replication complex (including RdRp) and; 4) the host cytokine response (IL-6R). Globally, there are many clinical trials underway to evaluate the efficacy of a number of repurposed drugs, used individually or in combination, against SARS-CoV-2, as well as the ability of immunosuppressive drugs to improve clinical symptoms in severe COVID-19 patients.

SARS-CoV-2: duas entradas nas células

- ❑ A entrada do SARS-CoV-2 é governada pela proteína do Spike (S) (ligação ao receptor e fusão da membrana)
- ❑ Uma clivagem de furina prevista no SARS-CoV-2 o diferencia do SARS-CoV e parece afetar sua entrada e transmissibilidade
- ❑ A proteína Spike (S) pode ser ativada para a entrada precoce da membrana plasmática ou da membrana endossômica (tardia), dependendo da disponibilidade de protease

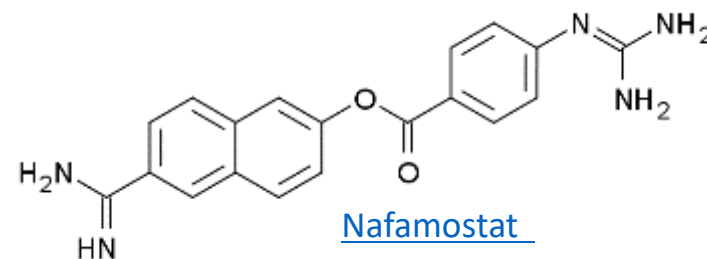
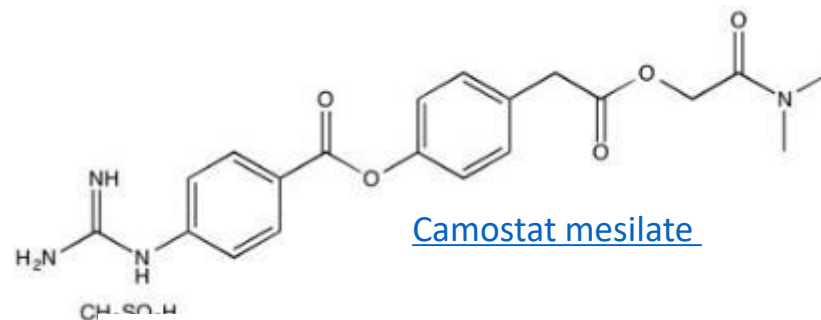
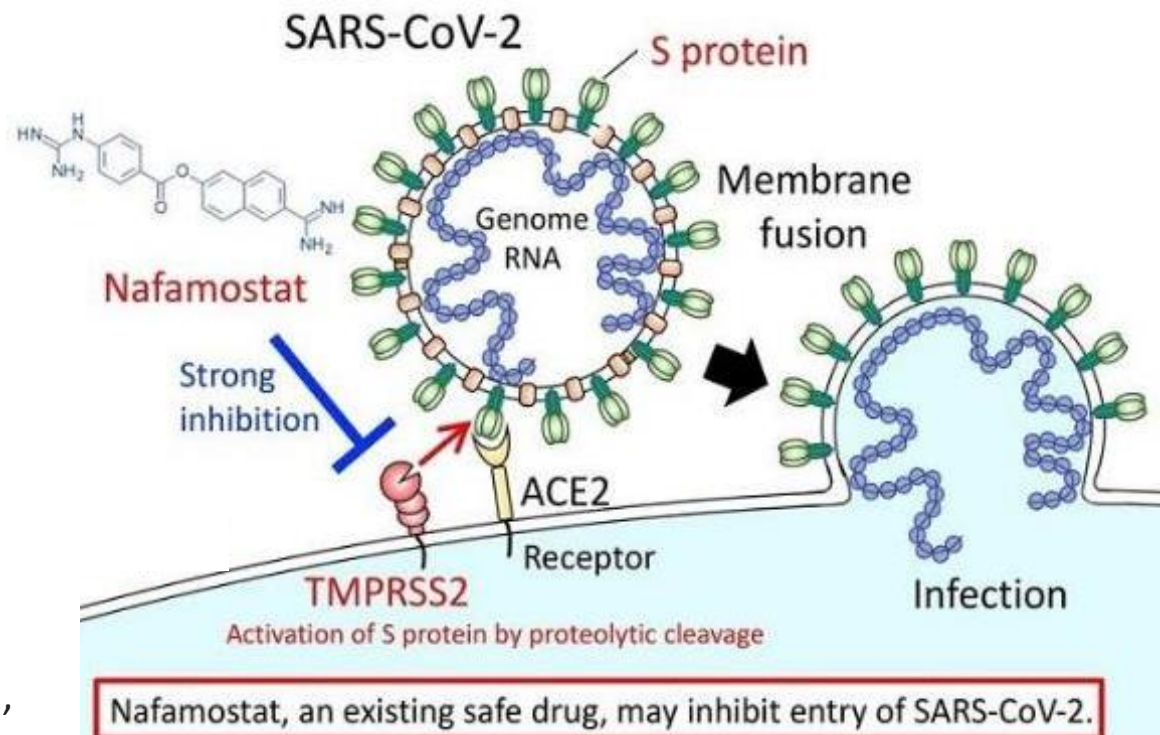


Ruptura da membrana plasmática do hospedeiro. Endocitose por múltiplos mecanismos

NAFAMOSTAT/CAMOSTAT

Mesilato de nafamostat (nome comercial: Fusan)
Medicamento para tratar a pancreatite aguda

- ❑ O SARS-CoV-2 usa o receptor SARS-CoV ACE2 para entrada nas células
- ❑ A proteína spike de SARS-CoV-2 é iniciada pela serina protease TMPRSS2
- ❑ Estes compostos podem bloquear a entrada do SARS-CoV-2, inibindo a serina protease TMPRSS2
- ❑ Experimento em células Calu-3 (células pulmonares), concentrações na faixa 1-10 nM de Nafamostat suprimiram a fusão com a membrana
- ❑ Nafamostat inibiu a fusão iniciada pela proteína Spike (S) em concentração BEM menor que para o Camostat



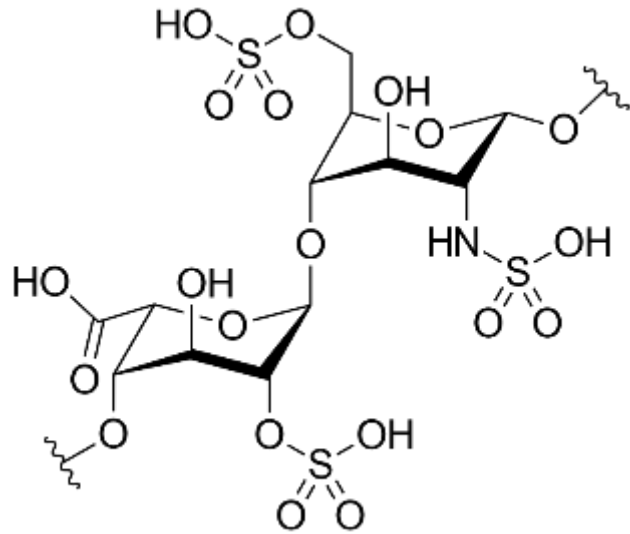
Hoffmann et al., Cell 181, 271–280, 2020
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>

Yamamoto, et al, bioRxiv 2020.04.22.054981
<https://doi.org/10.1101/2020.04.22.054981>

Sanders et al., JAMA. 2020; 323 (18):1824-1836
Doi:10.1001/jama.2020.6019

Ko, bioRxiv 2020
<https://doi.org/10.1101/2020.05.12.090035>

HEPARINA



- A **heparina** é um polissacarídeo polianiônico sulfatado
- É composta por unidades dissacarídeas repetidas de ácido urônico e um açúcar aminado
- Possui ação farmacológica atuando como medicamento anticoagulante em várias patologias.
- As proteases furinas, expressas nos pulmões, podem estar envolvidas no processo de clivagem da SARS-CoV2
- Heparina não é inibidor de furina e não é **NÃO É ANTIVIRAL!**
- É usada para tratar complicações do sistema cardiovascular decorrentes de formação de coágulos.

- A heparina é recomendada para pacientes que têm sintomas mais severos, com insuficiência respiratória
- Estudo do Hospital Sírio-Libanês apresenta bons resultados preliminares no uso do anticoagulante heparina
- Estudo em ambiente hospitalar - para pacientes diagnosticados com a COVID-19
- O estudo preliminar apontou que a heparina ajuda a desfazer os coágulos que são formados no pulmão
- Tomar sem prescrição e acompanhamento médico pode levar à hemorragia interna, sangramentos no sistema nervoso central e sistema gastrointestinal e morte
- Apenas para uso em ambiente hospitalar - Não tome anticoagulantes sem indicação médica**

Asakura et al.

Potential of Heparin and Nafamostat Combination Therapy for COVID-19

doi: 10.1111/JTH.14858

Dolhnikoff et al.

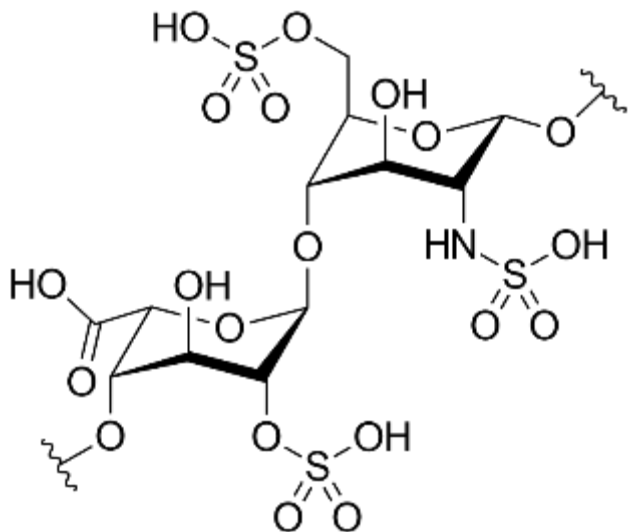
The *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2020

<https://doi.org/10.1111/jth.14844>

Negri et al., medRxiv 2020.04.15.20067017

doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.15.20067017>

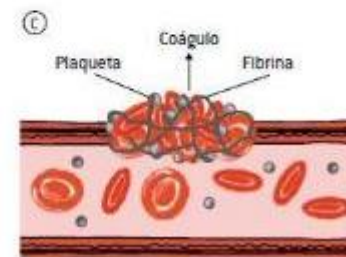
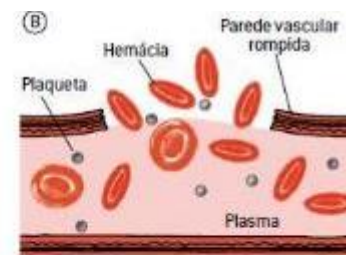
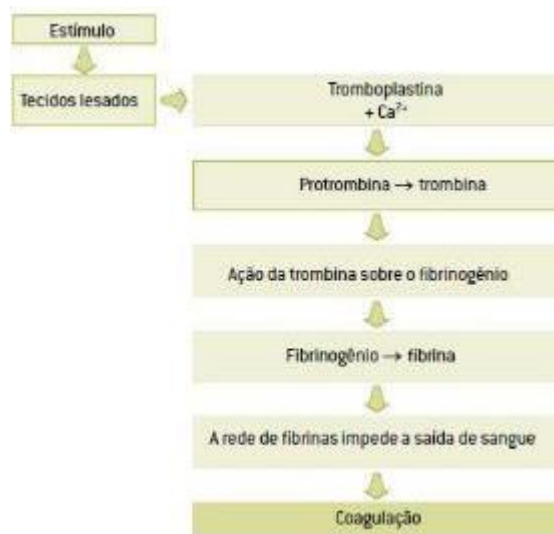
HEPARINA



- ❑ **Sepse** é uma resposta desregulada do organismo a uma infecção
- ❑ **Não use este medicamento sem orientação médica**

Atallah, et al.
European Heart Journal - Cardiovascular Pharmacotherapy
<https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvaa036>

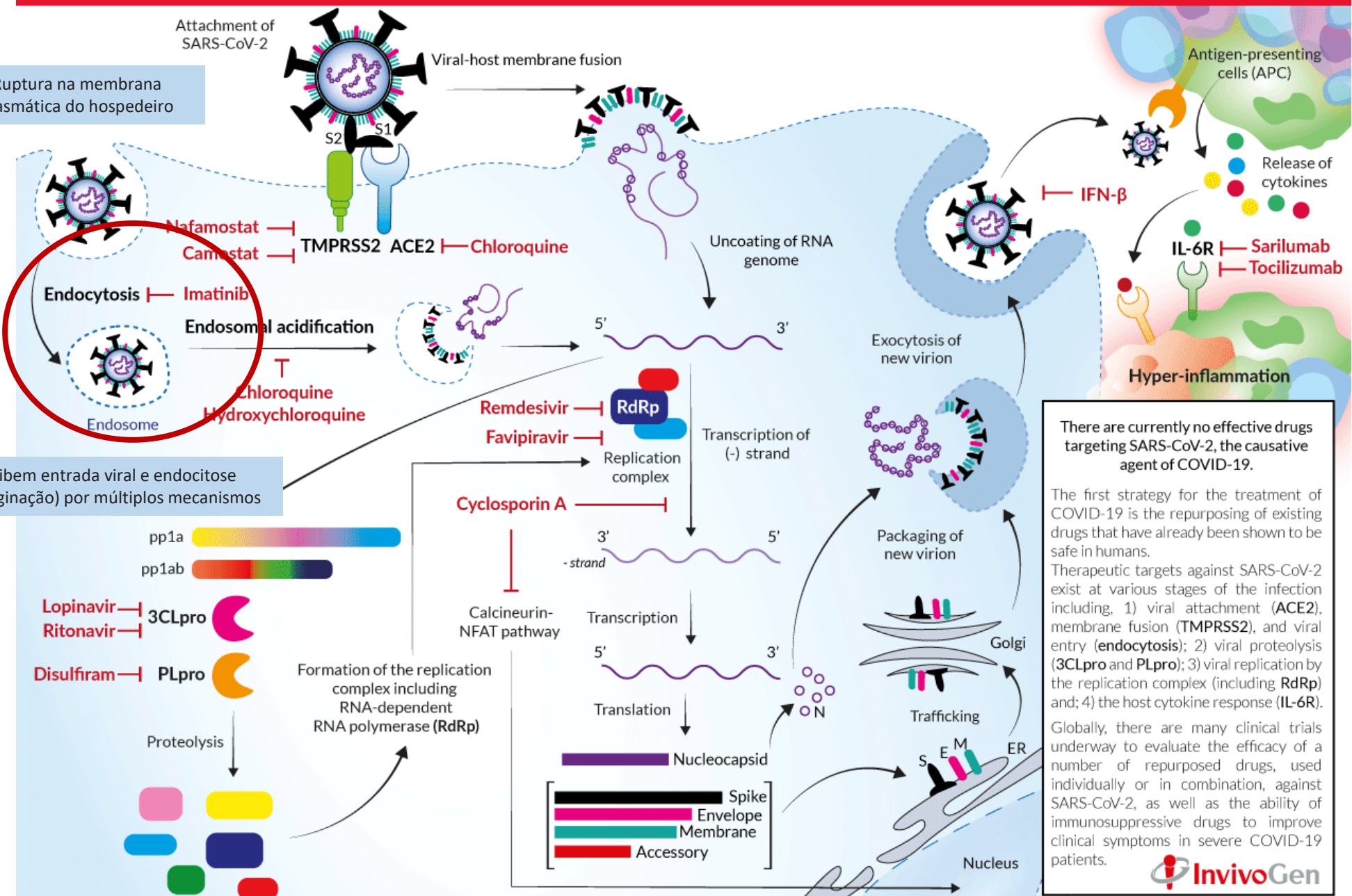
- Estudo retrospectivo - *European Heart Journal - Cardiovascular Pharmacotherapy*
- 449 pacientes com COVID-19 severa confirmada
- 99 pacientes, dos 449 pacientes, receberam heparina por 7 dias
- Não foi encontrada diferença significativa na mortalidade em 28 dias entre usuários de heparina e não usuários (30,3% vs. 29,7%)
- Mas a mortalidade em 28 dias dos usuários de heparina foi menor do que a dos não usuários em pacientes com níveis de dímero D (mais que seis vezes o limite superior do normal (32,8% vs. 52,4%) e naqueles com escores de coagulopatia (distúrbios da coagulação sanguínea) induzida por sepse >> 4 (40,0% vs. 64,2%)
- Dímero D: Quando há uma lesão ao corpo, ou vaso sanguíneo, dando início do processo de coagulação, há um aumento nos níveis de dímero D, um fragmento que é produto da degradação da fibrina



Repurposing approved drugs for targeting SARS-CoV-2

Ruptura na membrana plasmática do hospedeiro

Inibem entrada viral e endocitose (invaginação) por múltiplos mecanismos



There are currently no effective drugs targeting SARS-CoV-2, the causative agent of COVID-19.

The first strategy for the treatment of COVID-19 is the repurposing of existing drugs that have already been shown to be safe in humans.

Therapeutic targets against SARS-CoV-2 exist at various stages of the infection including, 1) viral attachment (ACE2), membrane fusion (TMPRSS2), and viral entry (endocytosis); 2) viral proteolysis (3CLpro and PLpro); 3) viral replication by the replication complex (including RdRp) and; 4) the host cytokine response (IL-6R).

Globally, there are many clinical trials underway to evaluate the efficacy of a number of repurposed drugs, used individually or in combination, against SARS-CoV-2, as well as the ability of immunosuppressive drugs to improve clinical symptoms in severe COVID-19 patients.

InvivoGen

IVERMECTINA

- Universidade de Monash, Austrália, antiparasitário inibiu SARS-COV-2 em culturas de células infectadas em laboratório (testes *in vitro*)
 - Uso como anti-parasitário em animais
 - Pessoas infestadas de piolhos, tratamento é com ivermectina e shampoo
 - Causa diarreia e náusea, dor abdominal, anorexia, vômitos, tontura, sonolência, vertigem e tremor
 - **Não use este medicamento sem orientação médica**
- Avermectina é produto de fermentação por *Streptomyces avermitilis*, um actinomiceto do solo
- O **Prêmio Nobel de Fisiologia ou Medicina 2015** foi concedido para Campbell e Ōmura pela descoberta da Avermectina e a Youyou Tu por suas descobertas na terapia contra a malária (Artemisina)

Clinical trials

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04374279 – Johns Hopkins - EUA

EudraCT Number: 2020-001474-29 – Universidad de Navarra - Espanha

EudraCT Number: 2020-001994-66 – Fundació Assistencial Mútua Terrassa - Espanha

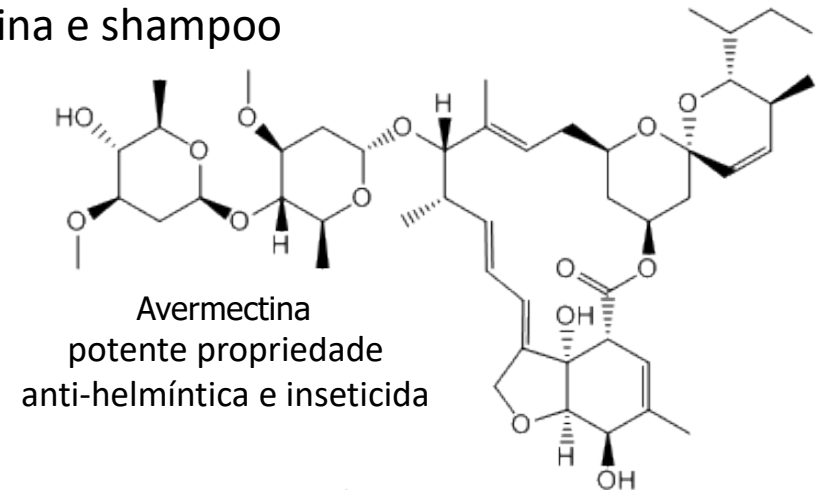
[Caly et al., Antiviral Research](#)

[Volume 178](#), June 2020, 104787

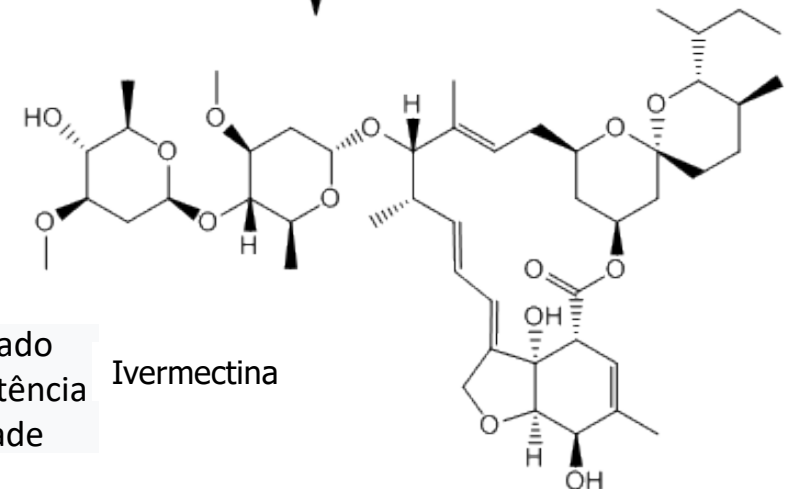
<https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104787>

Momekov et al., medRxiv 2020

<https://doi.org/10.1101/2020.04.11.20061804>



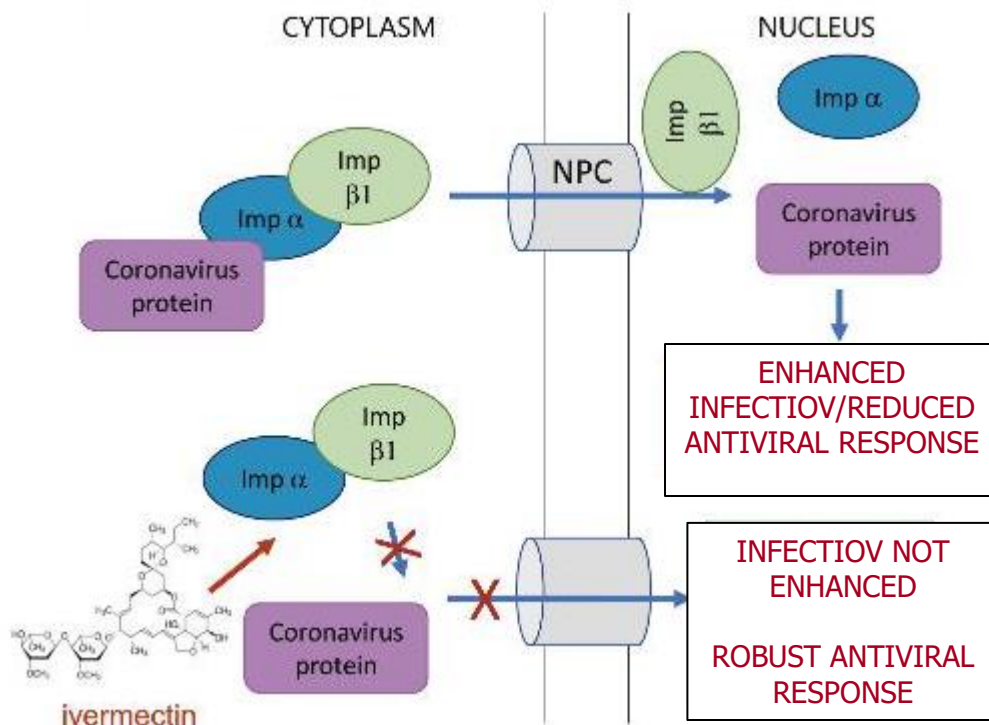
$H_2/RhCl(PPh_3)_3$



Derivado sintetizado
em 1975, maior potência
e menor toxicidade

IVERMECTINA

- Inibe a replicação de SARS-CoV-2 *in vitro* (em cultura de células de rim de macaco) com um IC₅₀ de 2,5 µM
- As doses utilizadas na cultura de células exigiriam doses 10³ a 10⁴ maiores em humanos
- Não parece promissor como tratamento eficaz para COVID-19
- Experimentos em cultura de células também mostraram promessas para o tratamento da infecção pelo vírus Dengue, mas falharam em modelos animais
- Em 10/04/2020, o FDA orientou para não usar ivermectina destinada a animais como tratamento para COVID-19 em humanos



FDA Letter to Stakeholders: Do Not Use Ivermectin Intended for Animals as Treatment for COVID-19 in Humans

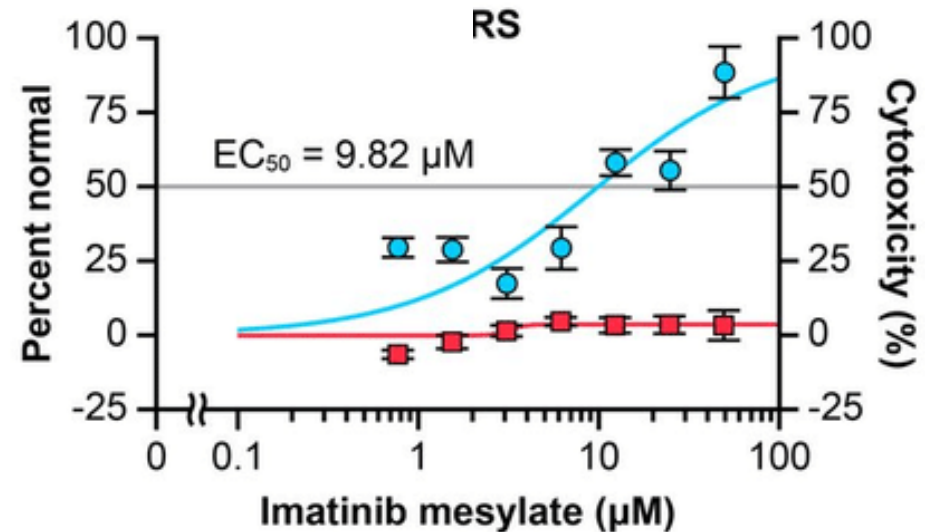
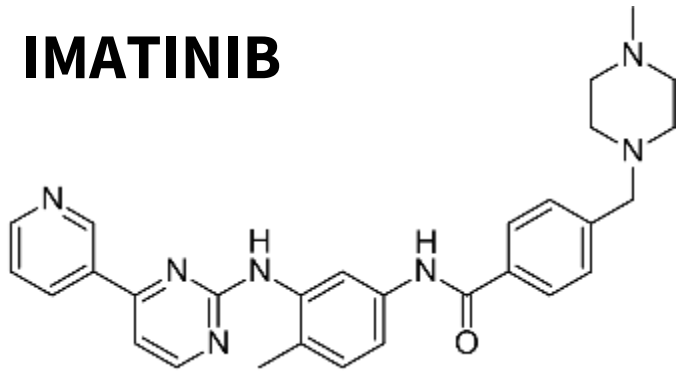
Diagrama da ação antiviral proposta pela ivermectina no coronavírus
O IMP α / β 1 (transportador) se liga à proteína de carga do coronavírus no citoplasma (em cima) e a transloca através do complexo de poros nucleares (NPC) para o núcleo onde o complexo se desintegra e a carga viral pode reduzir a resposta antiviral da célula hospedeira.

A ivermectina se ligaria e desestabiliza o heterodímero Imp α / β 1, impedindo a ligação de Imp α / β 1 à proteína viral (inferior), impedindo que ela entre no núcleo.

Isso resultaria em inibição reduzida das respostas antivirais, levando a uma resposta antiviral normal e mais eficiente.

Caly et al., *Antiviral Research*
Volume 178, June 2020, 104787
<https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104787>

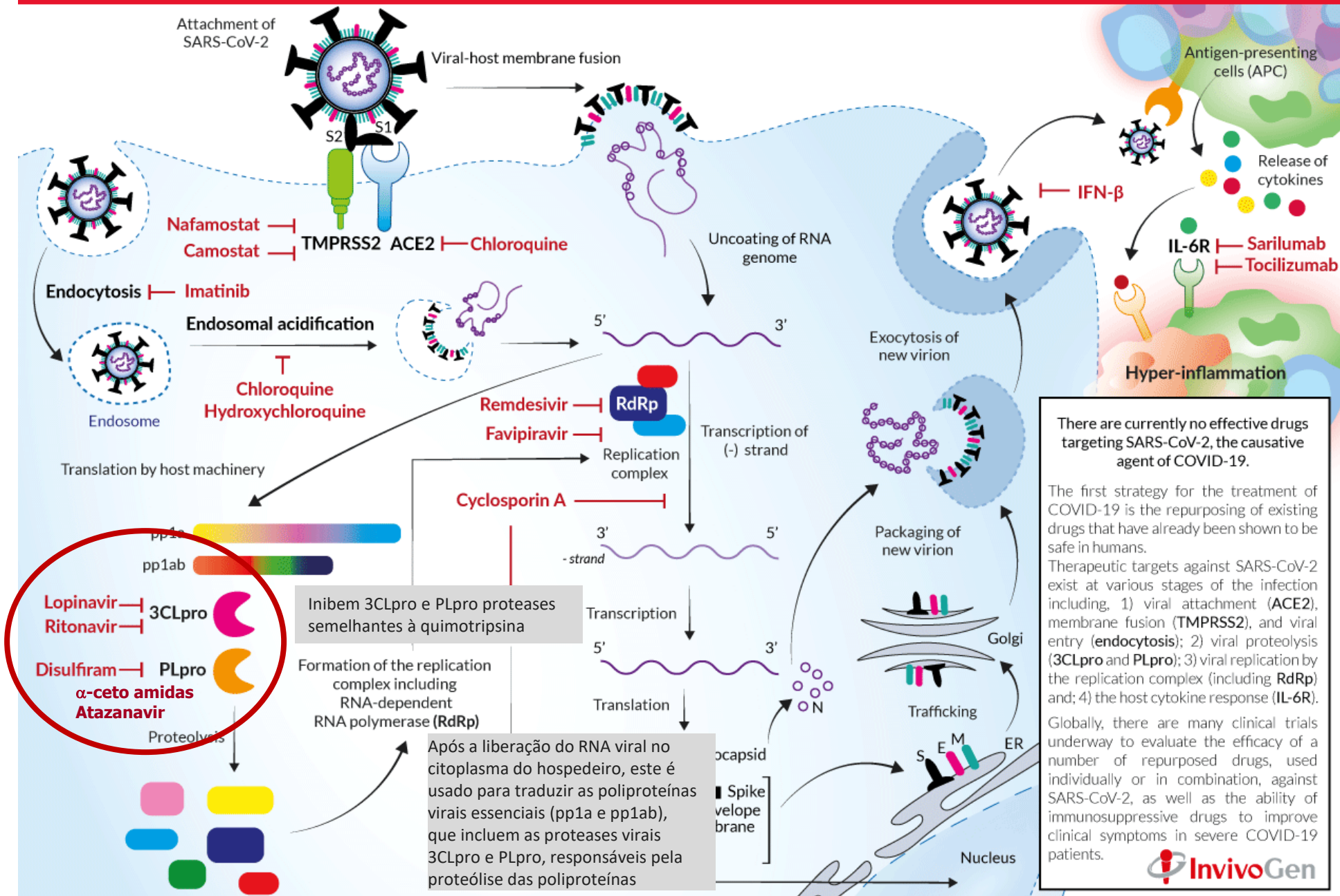
IMATINIB



● Antiviral activity ■ Cytotoxicity

- Medicamento anticâncer
- Imatinibe inibe a fusão do vírus com a membrana endossômica e possui atividade anti-SARS-CoV-2
- MOA: inibe a fusão de coronavírus com células das membranas, bloqueando a entrada
- Andamento: Estudo clínico com 90 pacientes - Versailles Hospital – França (ClinicalTrials.gov: NCT04357613)
- Pacientes > 70 anos, hospitalizados (Recrutando)
- Doença COVID-19 não grave por menos de 7 dias
- Estudo randomizado - 50% usando atendimento padrão e 50% com 800 mg de imatinibe p/dia durante 14 dias
- Desfecho primário será a taxa de mortalidade em 30 dias
- Desfecho secundário incluirá progressão para doença grave COVID-19, segurança, resultado em 3 meses
- Não use este medicamento sem orientação médica**

Repurposing approved drugs for targeting SARS-CoV-2



There are currently no effective drugs targeting SARS-CoV-2, the causative agent of COVID-19.

The first strategy for the treatment of COVID-19 is the repurposing of existing drugs that have already been shown to be safe in humans.

Therapeutic targets against SARS-CoV-2 exist at various stages of the infection including, 1) viral attachment (ACE2), membrane fusion (TMPRSS2), and viral entry (endocytosis); 2) viral proteolysis (3CLpro and PLpro); 3) viral replication by the replication complex (including RdRp) and; 4) the host cytokine response (IL-6R).

Globally, there are many clinical trials underway to evaluate the efficacy of a number of repurposed drugs, used individually or in combination, against SARS-CoV-2, as well as the ability of immunosuppressive drugs to improve clinical symptoms in severe COVID-19 patients.

InvivoGen

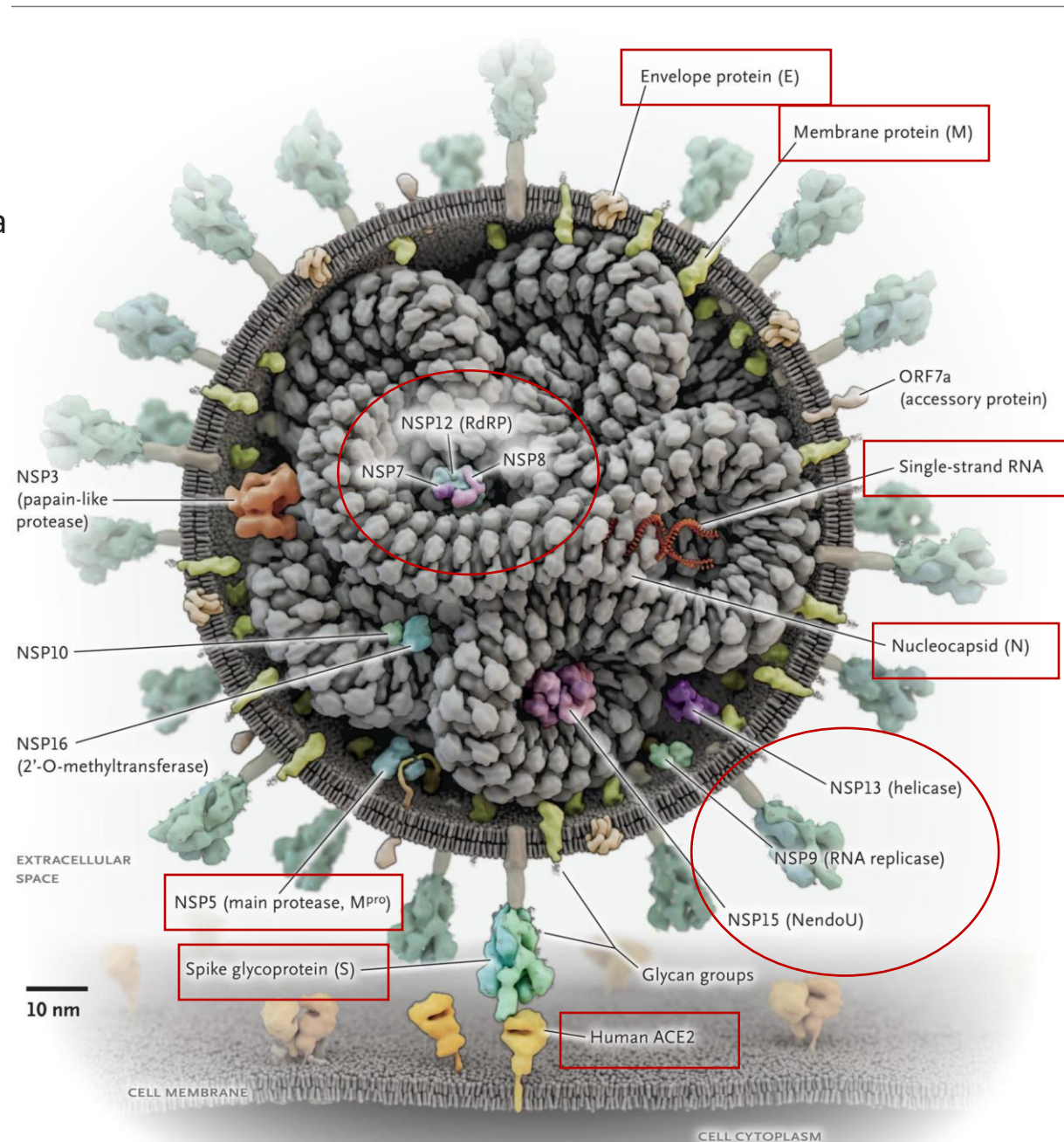
SARS-CoV-2

- Glicoproteína spike (S), que reconhece a enzima 2 de conversão da angiotensina humana no estágio inicial da infecção
- Proteases clivam proteínas virais e humanas (TMPRSS2, catepsinas e furina)
- **As proteínas estruturais mais importantes são a espícula (S), proteína de membrana (M), proteína do envelope (E) e proteína do nucleocapsídeo (N)**
- Bicamada lipídica exposta
- O genoma de SARS-CoV-2 codifica aproximadamente 25 proteínas necessárias ao vírus para infectar seres humanos e se replicar
- RNA polimerase, sintetiza RNA viral

How to Discover Antiviral Drugs Quickly
Parks, et al., NEJM, May 20, 2020
DOI: 10.1056/NEJMcibr2007042

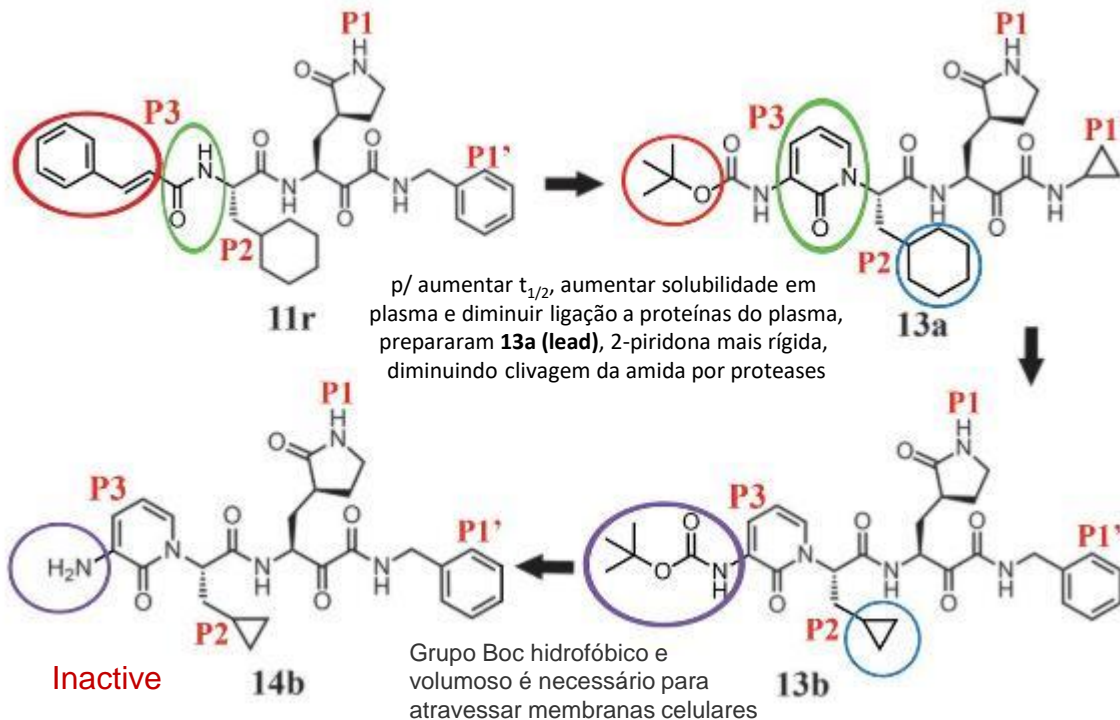
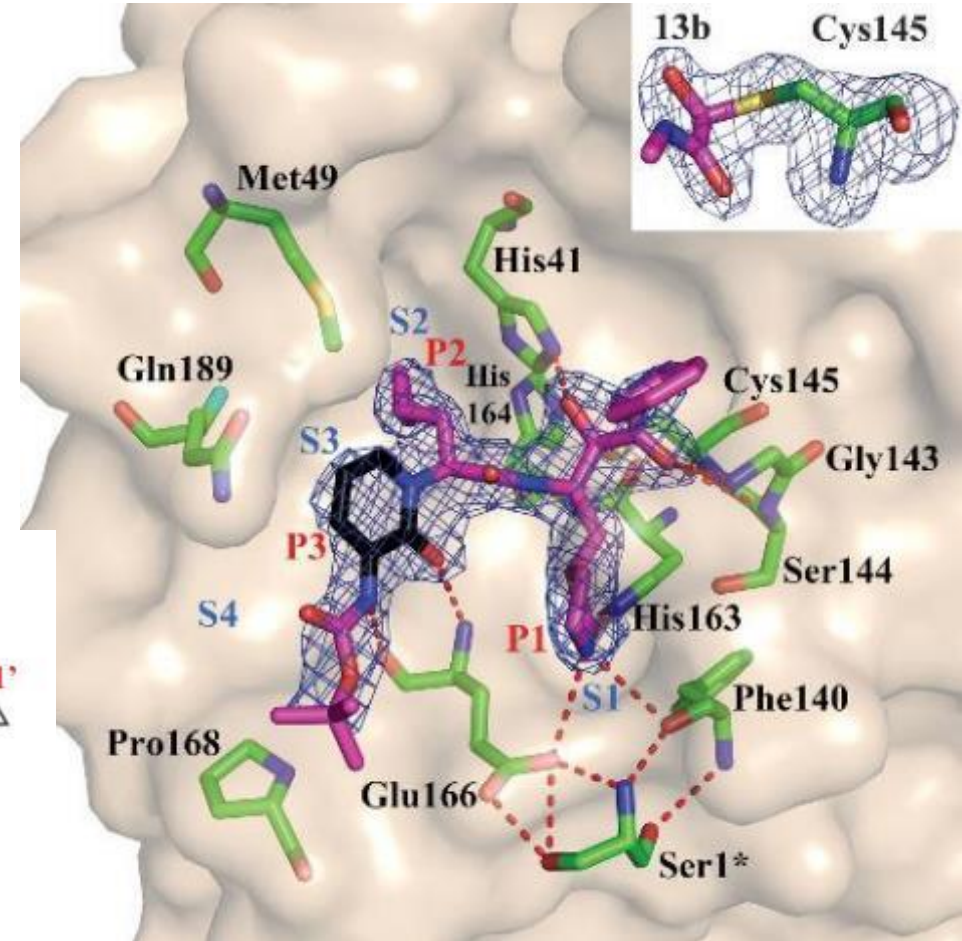
Vídeo bem legal:

<https://youtu.be/y6VC9UqAXHA>



Estrutura cristalina da principal protease do SARS-CoV-2 com inibidor

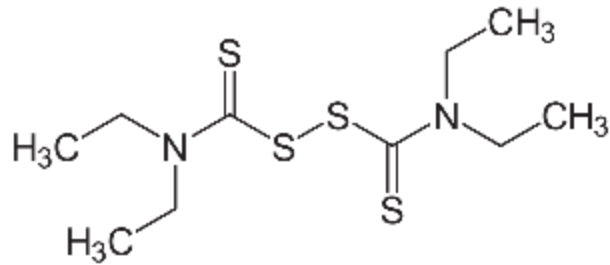
- Principal protease (**Mpro**, ou 3CLpro) do vírus
- Mpro** desempenha um papel central na mediação de replicação e transcrição viral e no processamento de poliproteínas traduzidas a partir do RNA viral
- Alvo atraente para medicamentos
- Estrutura de raios-X da SARS-CoV-2 Mpro com inibidor α -cetoamida **13b** (resolução 1,75Å)



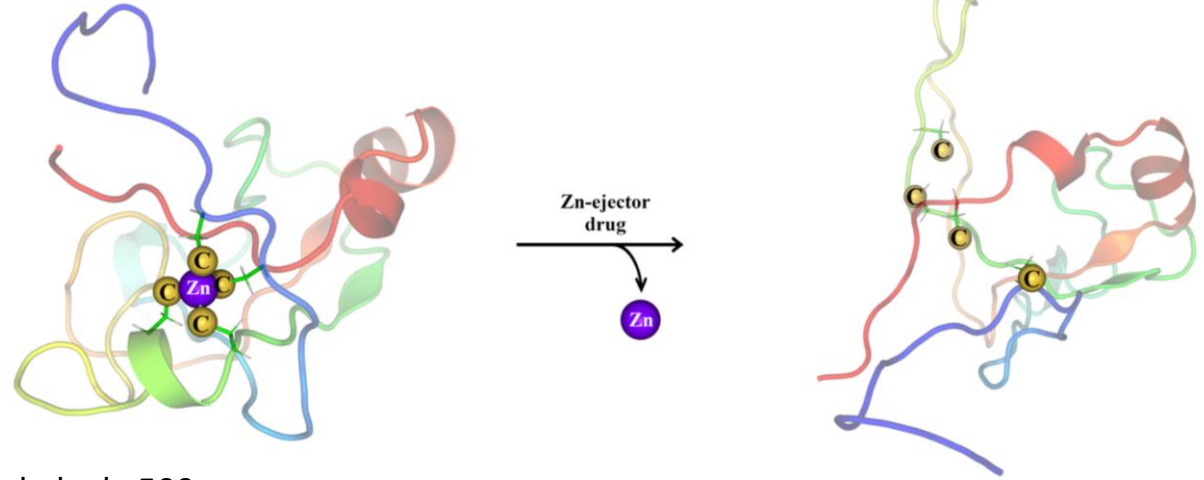
11r	13a	13b
IC ₅₀ : 0,18μM	IC ₅₀ : 2,39μM	IC ₅₀ : 0,67μM
t _{1/2} plasma: 0,3h	t _{1/2} plasma: 1h	t _{1/2} plasma: 1,8h
Sol. cin.: 6μM	Sol. cin.: 112μM	Sol. cin.: –
Sol. term.: 41μM	Sol. term.: 530μM	Sol. term.: –
PPB: 99%	PPB: 97%	PPB: 90%

Zhang et al., Science 24 Apr 2020:
Vol. 368, Issue 6489, pp. 409-412
DOI: 10.1126/science.abb3405

DISULFIRAM

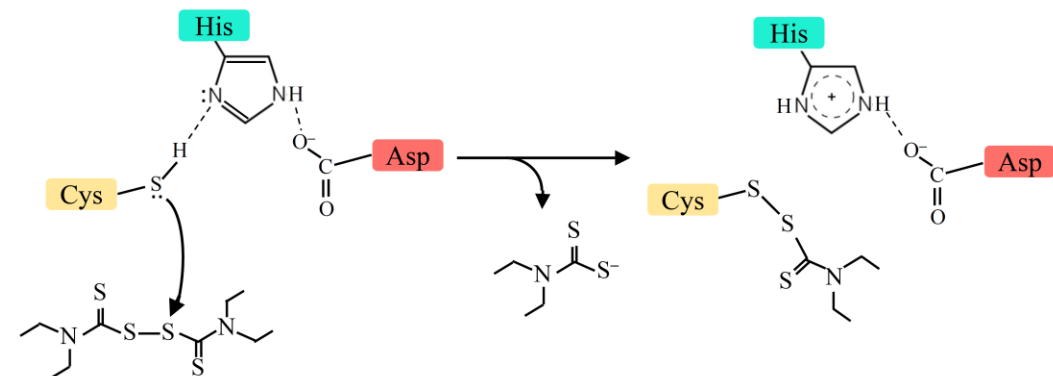


Liberação de Zn^{2+} por moléculas ejetoras de Zn, como o disulfiram



- Especulativo
 - Disulfiram é um medicamento anti-alcoolismo
 - Utilizado desde 1951 com uma dose diária recomendada de 500 mg
 - É seguro e não muito barato (~US\$ 2 por comprimido)
 - Disulfiram inibe o SARS-CoV PLpro ejetando Zn^{2+} desestabilizando a proteína
 - Zn^{2+} é necessário para a replicação do vírus e desempenha um papel fundamental em infecções virais
 - Estudo propõe que moléculas ejetoras de Zn^{2+} podem interromper a estrutura/função da proteína SARS-CoV PLpro
 - Em combinação com interferon- α , o disulfiram pode inibir sinergicamente a replicação do COVID-19
 - **Pode inibir a replicação do COVID-19 inibindo cisteínas ligadas ao Zn^{2+}**
 - **Estas cisteínas catalisam a clivagem de poliproteínas**
 - **Mutações na ligação de Zn/cisteínas catalíticas tornariam o vírus inviável**
 - Não há resultados *in vitro*
- Não use este medicamento sem orientação médica**

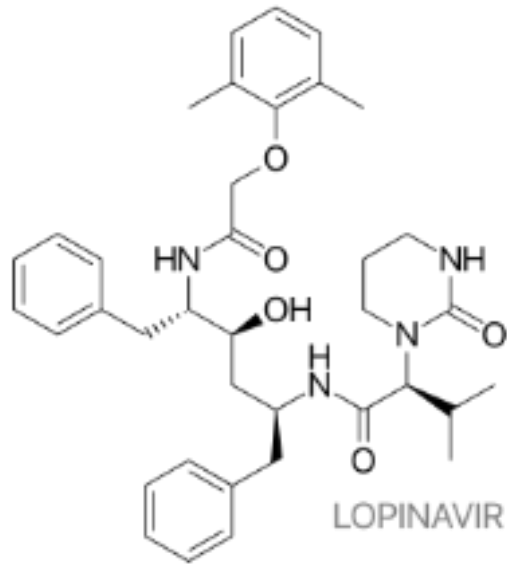
Possível mecanismo de ataque pelo disulfiram no sítio ativo da cisteíno protease



Serafim, et al., *International Journal of Antimicrobial Agents*
Available online 9 April 2020, 105969
<https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105969>

Luyan et al.; (2020): Targeted Oxidation Strategy (TOS) for Potential Inhibition of Coronaviruses by Disulfiram — a 70-Year Old Anti-Alcoholism Drug. ChemRxiv. Preprint. <https://doi.org/10.26434/chemrxiv.11936292.v1>

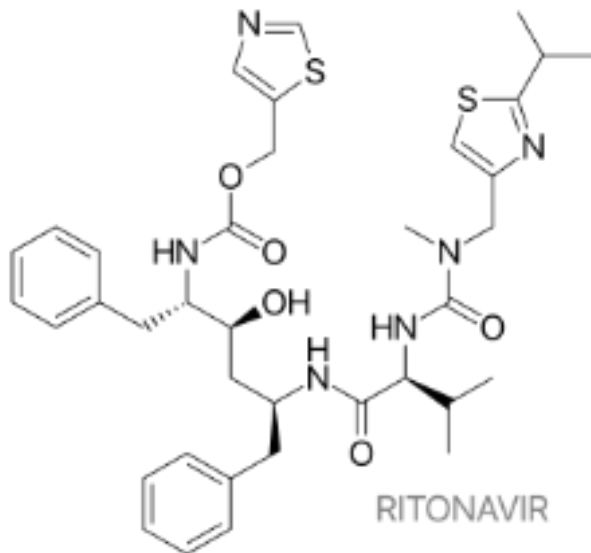
LOPINAVIR/RITONAVIR



- Uso oral – combinação para tratar HIV
- Lopinavir sofre extenso metabolismo pela CYP3A4
- É co-formulado com o inibidor de **cytochrome P450 CYP3A4** (Ritonavir)
- Ritonavir atua atrasando o metabolismo do Lopinavir
- Lopinavir mantém alta concentração plasmática

Resultados *in vitro* (células Vero E6 infectadas)

- Lopinavir é antirral mais potente, PK ruim
- Ritonavir é inibidor de CYP3A4, aumenta exposição de lopinavir
- Lopinavir inibe a principal protease de SARS-CoV-2
- Ritonavir não inibe a SARS-CoV-2
- Efeitos citopáticos: $EC_{50} = 25\mu\text{M}$
- Redução do vírus: $EC_{50} = 27\mu\text{M}$
- Redução do RNA: $EC_{50} = 36\mu\text{M}$



LOPINAVIR/RITONAVIR

Revisão de ensaios clínicos – 2 estudos randomizados

Cao et al., N Engl J Med 2020; 382:1787-1799

DOI: 10.1056/NEJMoa2001282

- Open Label, RCT
- 199 COVID-19 Patients (severe pneumonia)
- Randomized to LPV/r (n=99, 400/100, bid) or SOC (n=100, supportive, non-Rx), 14 days
- Time to clinical improvement: **No difference**
- Mortality (28 days): LPV/r (19.2%); SOC (25%) (**not statistically significant**)

SOC = Standard Of Care (padrão de atendimento)

Li, medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.19.20038984v2

- Single blind, RCT
- 86 COVID-19 Patients (mild to moderate)
- Randomized to LPV/r (n=34, 400/100, bid), Umifenovir (n=35, 200, tid) or SOC (n=17, supportive, non-Rx), 7-14 days
- Time to negative viral test: **No difference** at 7, 14 days
- Symptom relief (lung CT): **No difference** at 7, 14 days
- Progression to severe: LPV/r (38.1%); Umif (12.5%); SOC (14.3%) (**not statistically significant**).

Four additional observational studies (all with bias deficits) did not demonstrate convincing efficacy for LPV/r.

Conclusions

- Existing evidence is insufficient to support the use of LPV/r in COVID-19 patients.
- Higher powered studies will be necessary.
- Clinical exposures (7.2 – 12.1 uM) may be insufficient, based on the anti-viral in vitro data (EC₅₀ ~25 uM).
- Clinical Trials (ongoing or recruiting) n = 46.

Dorward, CEBM, 2020. <https://www.cebm.net/covid-19/lopinavir-ritonavir-a-rapid-review-of-the-evidence-for-effectiveness-in-treating-covid/>

No editorial do artigo no NEJM, os autores são céticos, pois apesar de alguns sinais de melhora clínica, não houve redução da viremia, o que na opinião deles poderia indicar algum viés.

LOPINAVIR/RITONAVIR

A AbbVie afirmou abre mão dos direitos de patente de sua terapia para o HIV Kaletra, para que possa ser disponibilizado mais amplamente para pacientes afetados pelo coronavírus, em caso de sucesso.

The screenshot shows the Financial Times website interface. At the top, the browser address bar displays the URL ft.com/content/5a7a9658-6d1f-11ea-89df-41bea055720b. The page header includes the Financial Times logo, a search icon, and navigation links for HOME, WORLD, US, COMPANIES, TECH, MARKETS, GRAPHICS, OPINION, WORK & CAREERS, LIFE & ARTS, and HOW TO SPEND IT. A 'myFT' logo and a 'Subscribe' button are also visible.

A prominent yellow banner features the text 'CORONAVIRUS BUSINESS UPDATE' and 'Get 30 days complimentary access to our Coronavirus Business Update newsletter', accompanied by a 'Get the newsletter now' button and a graphic of a coronavirus particle.

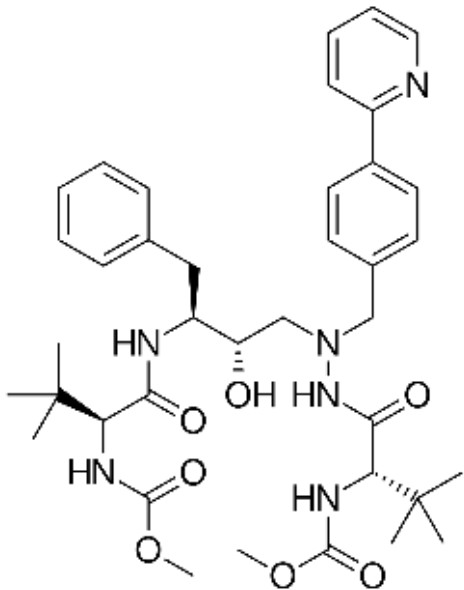
Below the banner, a section titled 'Latest on Coronavirus' displays four news snippets:

- Macron: coronavirus is Europe's 'moment of truth'
- Coronavirus latest: UK extends lockdown measures for at least the next three weeks
- EU trade chief urges tougher defences against foreign takeovers
- Regional data suggest much higher Spanish coronavirus toll

The main article headline is 'AbbVie drops patent rights for Kaletra antiviral treatment', with a sub-headline: 'Combination drug is being studied in several trials as a coronavirus treatment'. A '+ Add to myFT' button is located above the headline. Social media sharing icons for Twitter and Facebook are visible on the left side of the article.

A vertical 'Feedback' button is located on the right edge of the page.

REYATAZ (ATAZANAVIR)

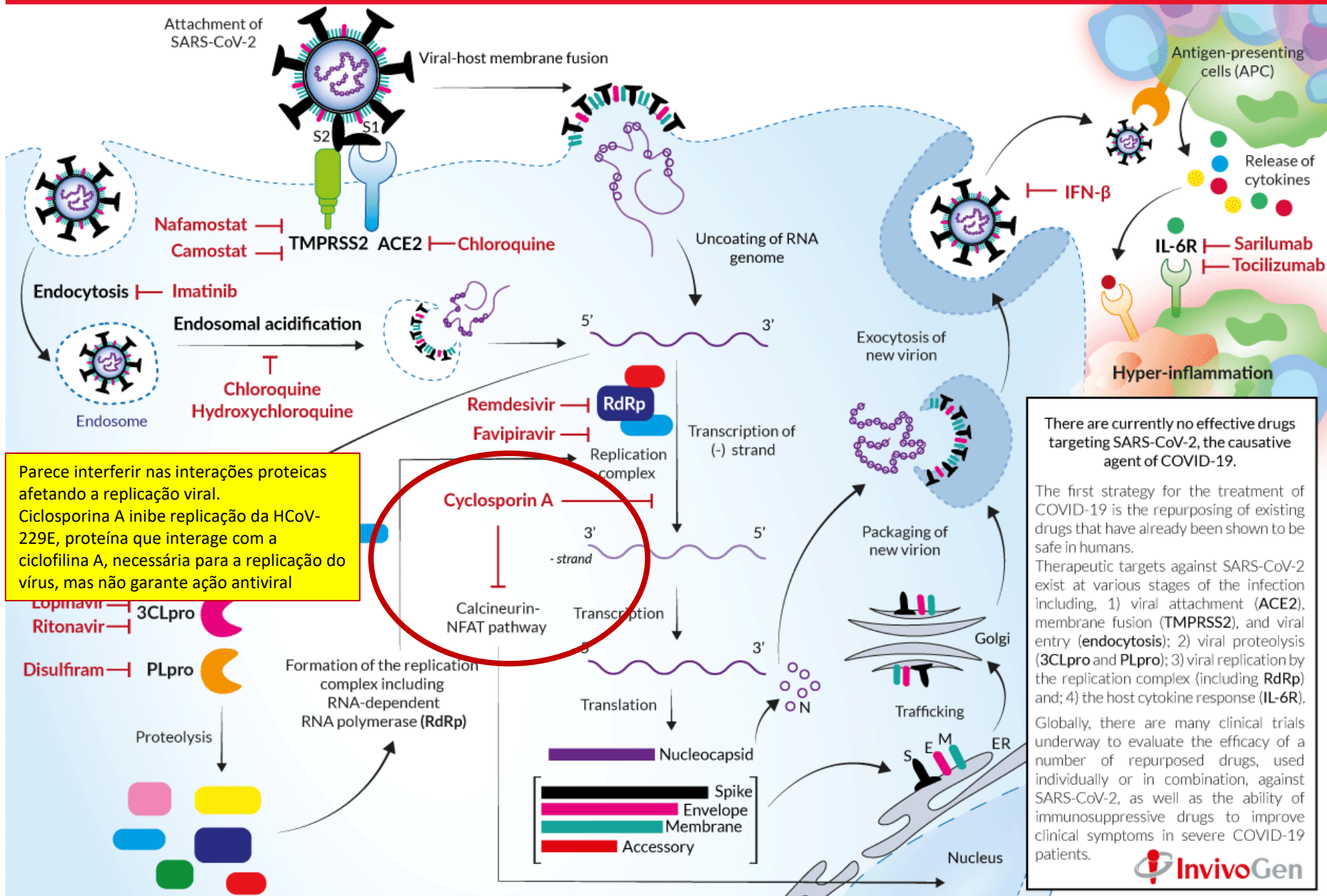


- Medicamento antiretroviral usado para tratar HIV/AIDS
- Pesquisadores da **Fiocruz** testaram o Atazanavir contra o coronavírus
- O experimento foi feito em cultura de células Vero
- Atazanavir mostrou ser capaz de reduzir em até 100 vezes a velocidade de replicação do vírus SARS-CoV-2
- Os resultados sugerem que o Atazanavir interage no sítio ativo da SARS-CoV-2 Mpro, bloqueando sua atividade
- Atazanavir inibe a replicação do SARS-CoV-2, isoladamente ou em combinação com ritonavir (RTV)
- Devido ao histórico com a Aids, sabemos que esse medicamento é potencialmente menos tóxico do que a cloroquina
- A descoberta não significa que o Atazanavir poderá ser empregado imediatamente no tratamento de vítimas da COVID-19
- Tem resultados bons o suficiente para ser testado em estudos maiores e será testado em humanos
- Em tese, ele também pode reduzir a inflamação generalizada associada aos casos mais graves da doença

Fintelman-Rodrigues, bioRxiv 2020,
doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.04.020925>

Sanders et al., *JAMA*. 2020; 323 (18):1824-1836
Doi:10.1001/jama.2020.6019

Repurposing approved drugs for targeting SARS-CoV-2



Parece interferir nas interações proteicas afetando a replicação viral. Ciclosporina A inibe replicação da HCoV-229E, proteína que interage com a ciclofilina A, necessária para a replicação do vírus, mas não garante ação antiviral

There are currently no effective drugs targeting SARS-CoV-2, the causative agent of COVID-19.

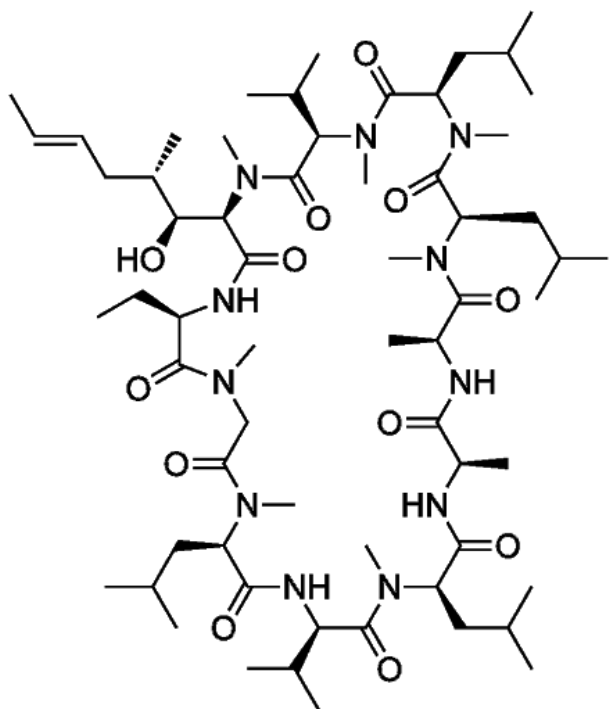
The first strategy for the treatment of COVID-19 is the repurposing of existing drugs that have already been shown to be safe in humans.

Therapeutic targets against SARS-CoV-2 exist at various stages of the infection including, 1) viral attachment (ACE2), membrane fusion (TMPRSS2), and viral entry (endocytosis); 2) viral proteolysis (3CLpro and PLpro); 3) viral replication by the replication complex (including RdRp) and; 4) the host cytokine response (IL-6R).

Globally, there are many clinical trials underway to evaluate the efficacy of a number of repurposed drugs, used individually or in combination, against SARS-CoV-2, as well as the ability of immunosuppressive drugs to improve clinical symptoms in severe COVID-19 patients.

InvivoGen

CICLOSPORINA



Ensaio clínico randomizado

Trials with a EudraCT protocol (1)		Paediatric studies in scope of Art45 of
1 result(s) found for: cyclosporin covid19. Displaying page 1 of 1.		
EudraCT Number: 2020-001262-11	Sponsor Protocol Number: FJD-COVID19-20-01	Start Date* : 2020-04-09
Sponsor Name: Instituto de Investigación Sanitaria Fundación Jiménez Díaz		
Full Title: Randomized, controlled, blinded clinical trial for the evaluator, to evaluate the efficacy and safety of treatment with cyclosporine A (CsA) associated with standard treatment versus standard treat...		
Medical condition: COVID-19 infection		
Disease:		
Population Age: Adults, Elderly		Gender: Male, Female
Trial protocol: ES (Ongoing)		
Trial results: (No results available)		

- Proposta** incipiente de usar ciclosporina A como terapia de primeira linha na pneumonia - COVID-19
- Imunossupressor, doses altas são perigosas
- Ciclosporina A mostrou atividades antivirais em uma variedade de vírus de RNA, incluindo a família de betacoronavírus
- Ciclosporina A pode conferir proteção contra a tempestade de citocinas em pacientes infectados com COVID-19
- Ciclosporina A liga-se à ciclofilina celular A, inativando sua função cis-trans peptidil-prolil isomerase
- Hipótese será testada em um ensaio clínico randomizado

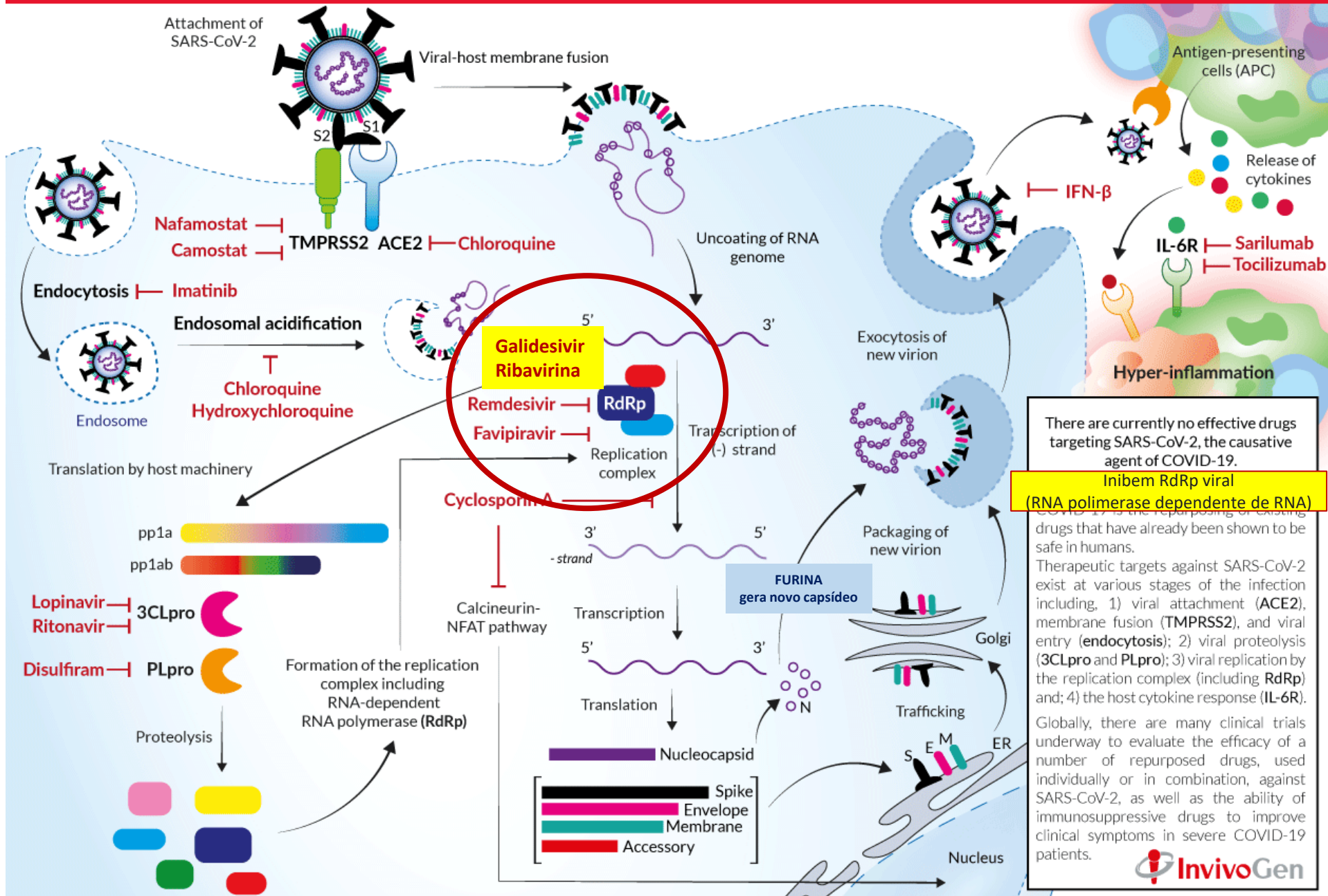
Sanders et al., *JAMA*. 2020; 323 (18):1824-1836
Doi:10.1001/jama.2020.6019

Mehta et al., *The Lancet*, March 16, 2020
DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)

Ma-Lauer et al., *Antiviral Research*
Volume 173, January 2020, 104620
<https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2019.104620>

Sanchez-Pernaute O, et al. *Reumatol Clin*. 2020.
<https://doi.org/10.1016/j.reuma.2020.03.001>

Repurposing approved drugs for targeting SARS-CoV-2

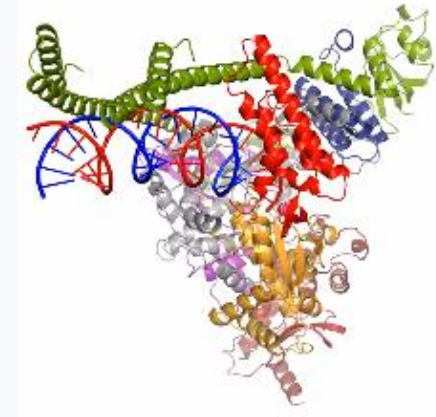


Structure of replicating SARS-CoV-2 polymerase

- **O primeiro vídeo apresenta uma visão geral da estrutura de SARS-CoV-2 RNA-dependent RNA polymerase (RdRp)**

- [41586_2020_2368_MOESM4_ESM.mp4](#)

- O coronavírus SARS-CoV-2 usa uma RNA polimerase dependente de RNA (RdRp) para replicação de seu genoma e transcrição de seus genes
- Os autores mostram uma estrutura microscópica do SARS-CoV-2 RdRp na forma ativa, imitando a enzima replicadora
- Extensões helicoidais longas no nsp8 se projetam ao longo do RNA existente, formando "pólos deslizantes" com carga positiva
- Esses polos deslizantes podem explicar a processabilidade conhecida do RdRp, necessária para replicar o genoma do coronavírus longo



- **O segundo vídeo mostra a animação da replicação de RNA de SARS-CoV-2 RNA-dependent RNA polymerase (RdRp)**

- [41586_2020_2368_MOESM5_ESM.mp4](#)

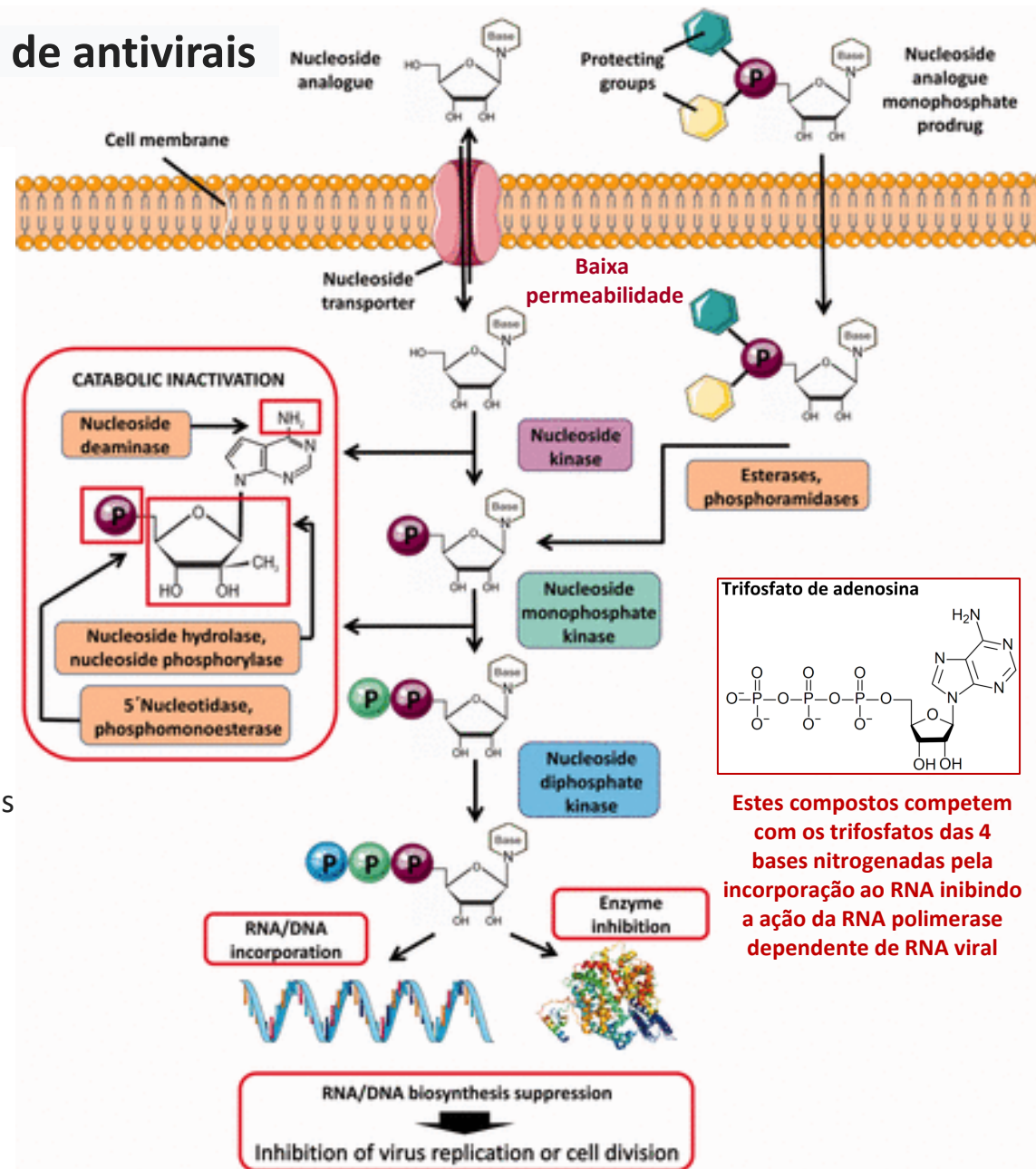
- A estrutura RdRp é representada como um modelo de fita, codificado por cores
- Um duplex de produto-modelo de RNA contínuo é animado para sair da fenda do centro ativo nsp12 e ao longo das extensões nsp8 previstas para servir como polos deslizantes 'durante a replicação processual
- O alongamento do RNA para a esquerda resulta da adição de novos substratos de nucleosídeo trifosfato (NTP), que são modelados para serem adicionados à extremidade do produto 3' à direita



Hillen, H.S., Kocic, G., Farnung, L. et al. Structure of replicating SARS-CoV-2 polymerase. Nature (2020). <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2368-8>

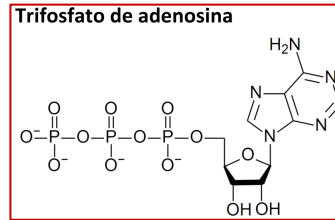
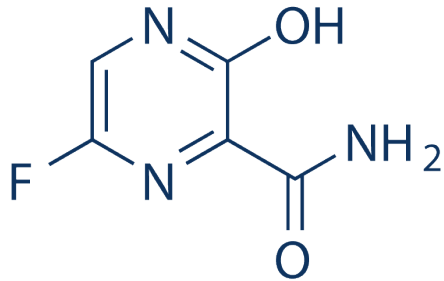
Análogos de nucleosídeos como uma fonte de antivirais

- ❑ Análogos de nucleosídeos entram nas células através de transportadores de nucleosídeos da membrana plasmática
- ❑ Baixa permeabilidade prejudica atravessar a membrana
- ❑ Na célula, são fosforilados pelas nucleosídeo quinases, formando nucleotídeos mono-, di- e trifosfatos
- ❑ A primeira fosforilação é a etapa limitante da taxa da conversão em trifosfato, que é acelerada pelo uso de pró-fármaco de monofosfato introduzindo um grupo fosforilado na posição 5' do nucleosídeo
- ❑ Objetivo é aumentar a hidrofobicidade e facilitar a captação celular do pró-fármaco
- ❑ Os pró-fármacos de monofosfato entram nas células e os grupos protetores são removidos por esterases intracelulares ou fosforamidases após a penetração das células
- ❑ Os trifosfatos de nucleosídeos são as formas ativas de análogos de nucleosídeos que atuam inibindo enzimas celulares ou virais, como polimerases de RNA
- ❑ Durante a replicação do RNA, os análogos de nucleosídeos são incorporados às cadeias de RNA nascentes, resultando no término da síntese de ácidos nucleicos ou no acúmulo de mutações nos genomas virais suprimindo a replicação viral

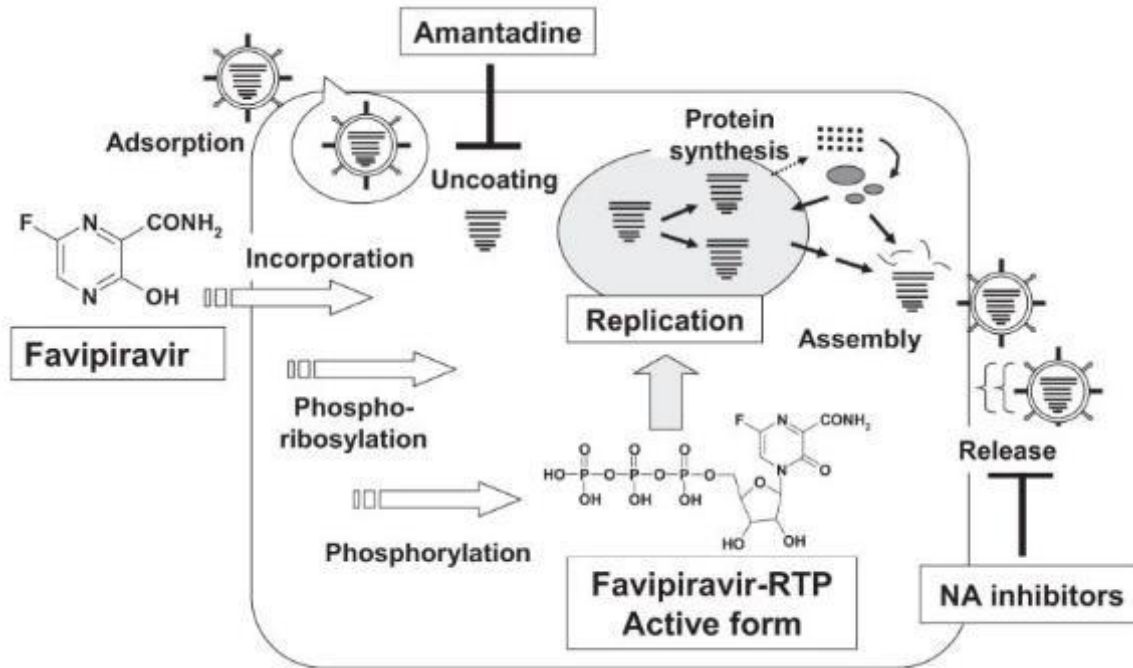


Estes compostos competem com os trifosfatos das 4 bases nitrogenadas pela incorporação ao RNA inibindo a ação da RNA polimerase dependente de RNA viral

FAVIPIRAVIR



Inibidor de RNA-dependent RNA polymerase (RdRp)



Furuta et al., *Antiviral Res.* 2013 Nov; 100(2): 10.1016/j.antiviral.2013.09.015.
Published online 2013 Sep 29. doi: [10.1016/j.antiviral.2013.09.015](https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2013.09.015)

Antimicrobial Agents and Chemotherapy Feb 2005, 49 (3) 981-986;
DOI: [10.1128/AAC.49.3.981-986.2005](https://doi.org/10.1128/AAC.49.3.981-986.2005)

Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: A Randomized Clinical Trial

Chen et al., <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.17.20037432v4>

- Open Label
- 240 COVID-19 Patients (moderate to severe)
- Randomized to Favi (n=120, LD: 1600, bid, MD: 600 bid) and Umifenovir (n=120, 200, tid) , 11 days.
- No serious AEs. LD = dose ataque (1º dia)
Endpoints—Favi vs. Umif. MD = dose manutenção
- **Clinical recovery (multi-parameter): No difference at 7 days.**
- **Time to relief (pyrexia and cough): Favi superior to Umif at 7 days.**

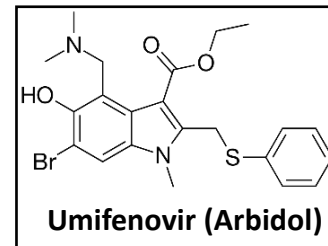
Conclusions

- Existing evidence is insufficient to support the use of favipiravir in COVID-19 patients.
- Multiple double-blind, randomized and controlled studies are underway or recruiting patients (n = 13).

Sanders et al., *JAMA.* 2020; 323 (18):1824-1836
Doi:[10.1001/jama.2020.6019](https://doi.org/10.1001/jama.2020.6019)

Bixler et al., *Antiviral Research* 2018, 50-54
<https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2017.12.020>

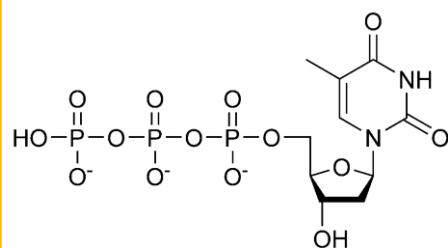
Wang et al., *The Journal of Infectious Diseases* 2020, 1688-1698
<https://doi.org/10.1093/infdis/jiz656>



RIBAVIRIN/GALIDESIVIR

- Galidesivir: antiviral com atividade contra diversos patógenos
- Inibe o processo de reprodução do vírus e foi usado com sucesso em pacientes com ebola, zika e febre amarela

Trifosfato de uracila



COVID-19 is an emerging, rapidly evolving situation.

Get the latest public health information from CDC: <https://www.coronavirus.gov>

Get the latest research information from NIH: <https://www.nih.gov/coronavirus>

NIH U.S. National Library of Medicine

ClinicalTrials.gov

Find Studies About Studies Submit Studies Resou

Home Search Results Study Record Detail

A Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics and Antiviral Effects of Galidesivir in Yellow Fever or COVID-19

The safety and scientific validity of this study is the responsibility of the study sponsor and investigators. Listing a study does not mean it has been evaluated by the U.S. Federal Government. [Know the risks and potential benefits](#) of clinical studies and talk to your health care provider before participating. Read our [disclaimer](#) for details.

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03891420

Recruitment Status: Recruiting
 First Posted: March 27, 2019
 Last Update Posted: April 15, 2020
 See [Contacts and Locations](#)

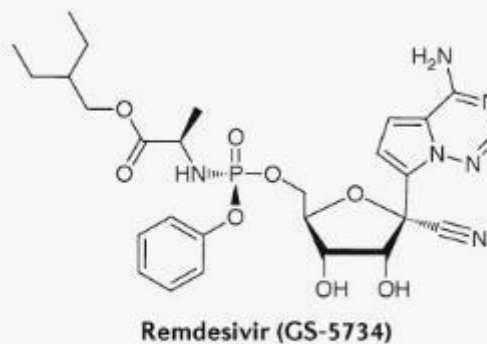
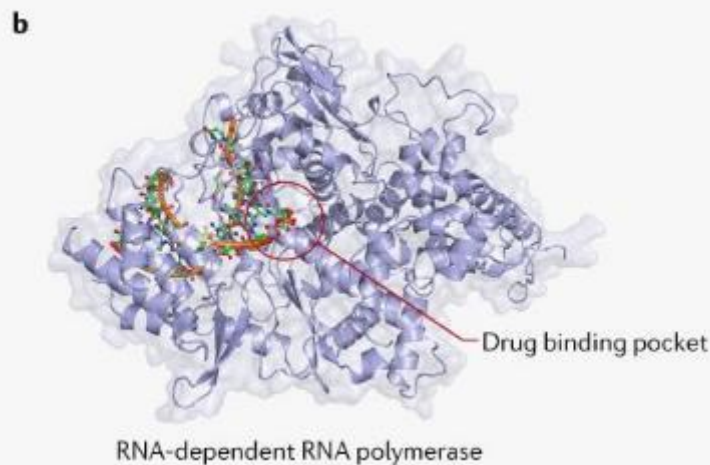
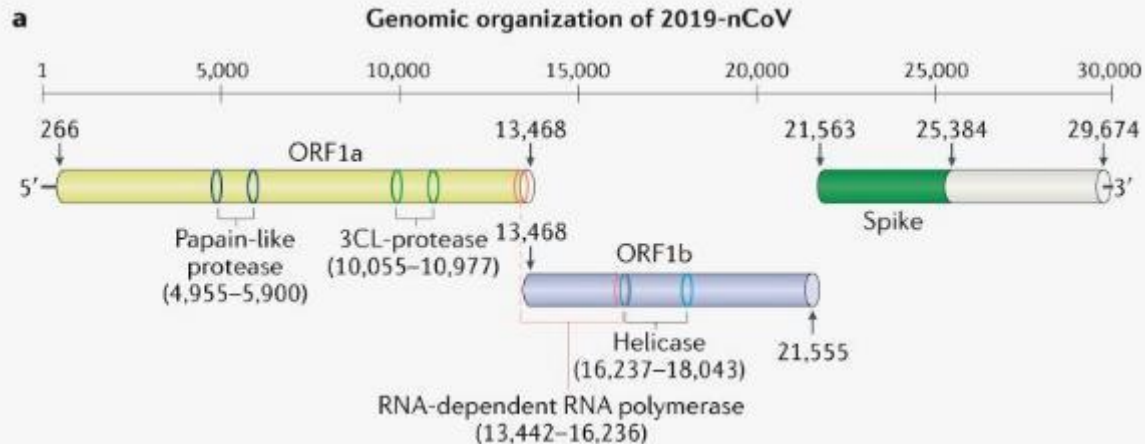
sor:

>Cryst Pharmaceuticals

borator:

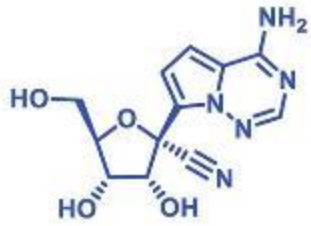
itional Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID)

nation provided by (Responsible Party):



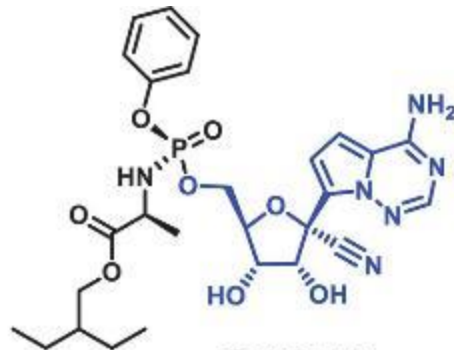
<https://www.nature.com/articles/d41573-020-00016-0>

REMDESIVIR



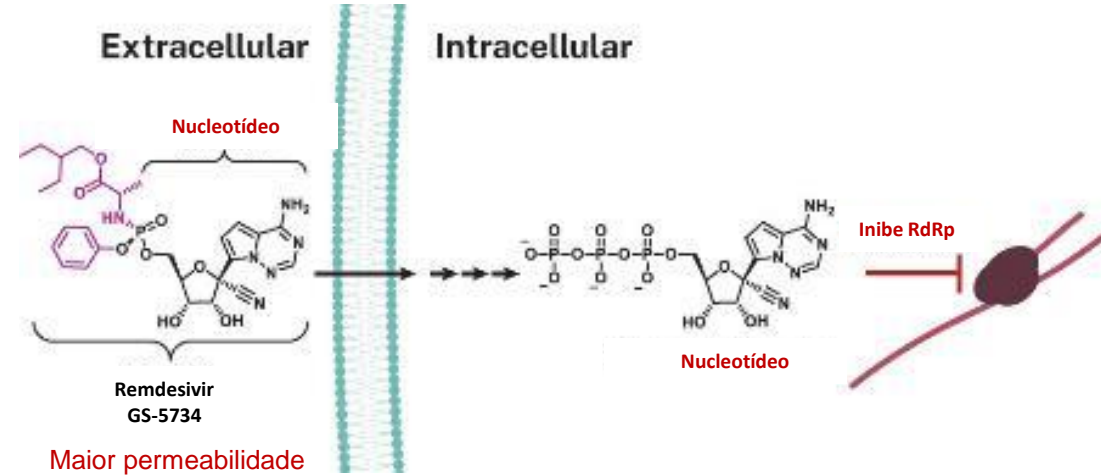
GS-441524

Pró-droga GS-441524 monofosfato



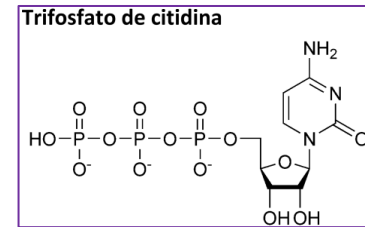
Remdesivir GS-5734

Remdesivir e sua conversão intracelular



- ❑ O remdesivir é um pró-fármaco, uma forma inativa do medicamento
- ❑ O remdesivir é metabolizado gerando a sua forma ativa, GS-441524
- ❑ Ocorre o bloqueio da transcrição de RNA e diminuição da produção de RNA viral

Hillen, H.S., Kocic, G., Farnung, L. *et al. Nature* (2020) <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2368-8>

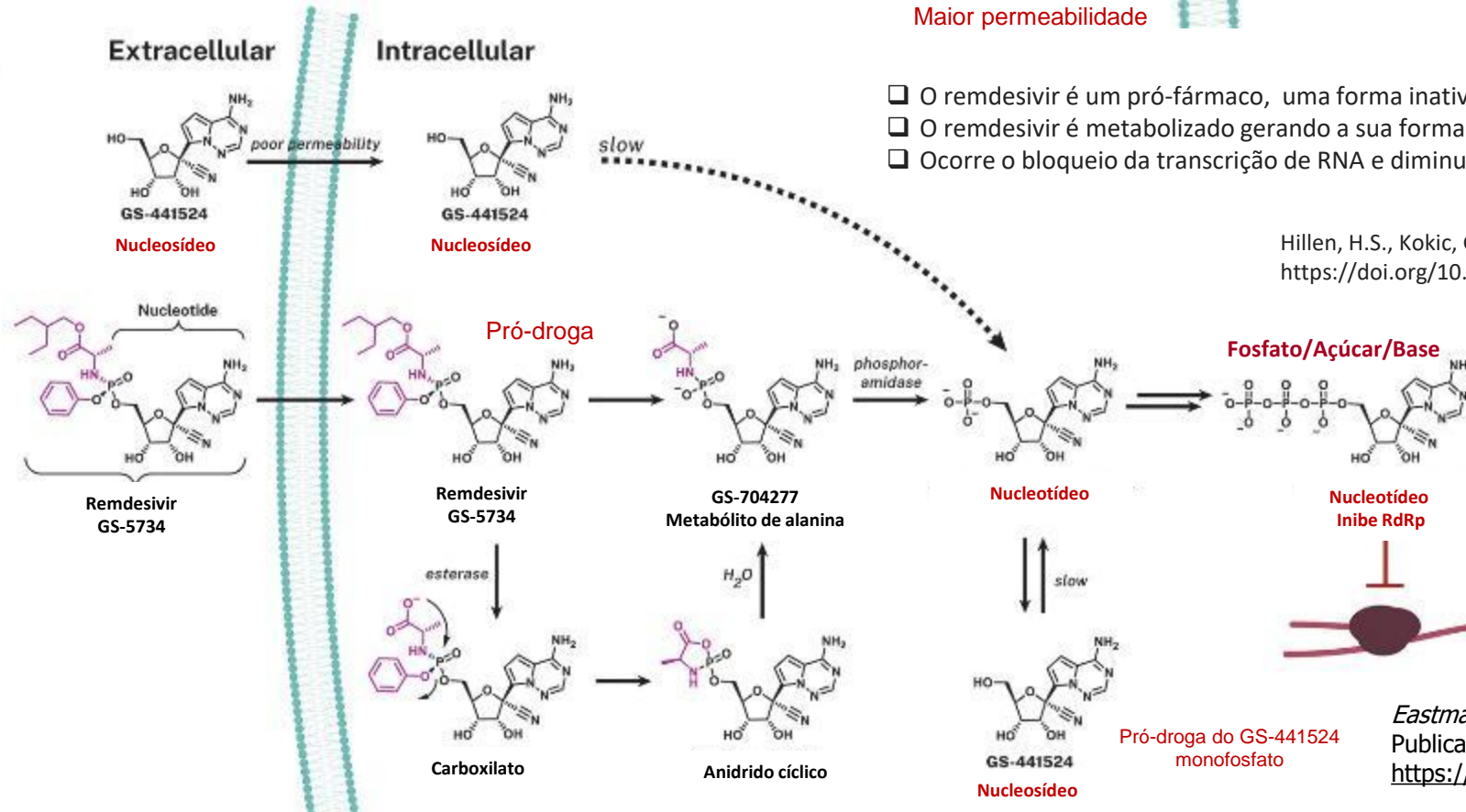


RNA-dependente de RNA polimerase (RdRp)



Eastman *et al., ACS Cent. Sci.* 2020
 Publication Date: May 4, 2020
<https://doi.org/10.1021/acscentsci.0c00489>

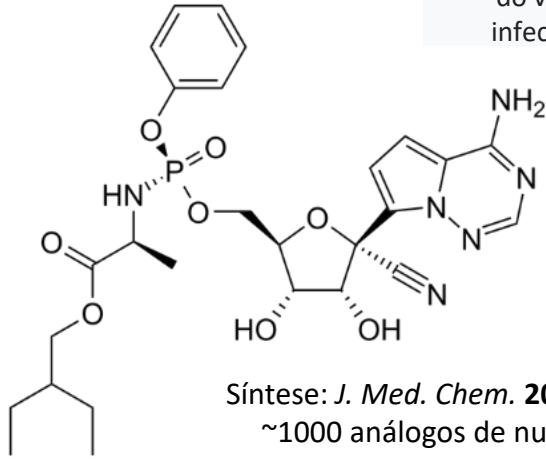
b.



Pró-droga do GS-441524 monofosfato

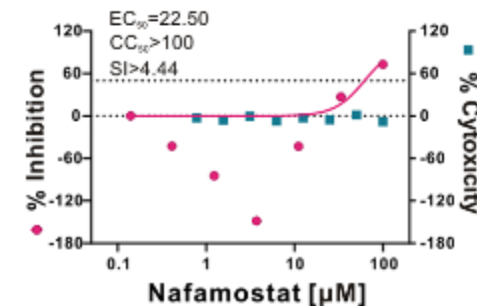
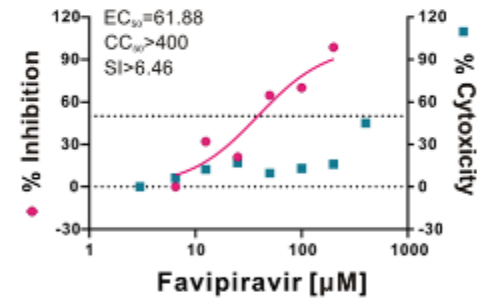
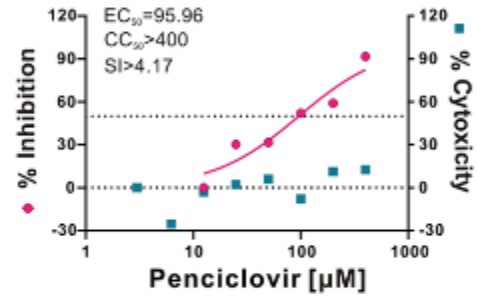
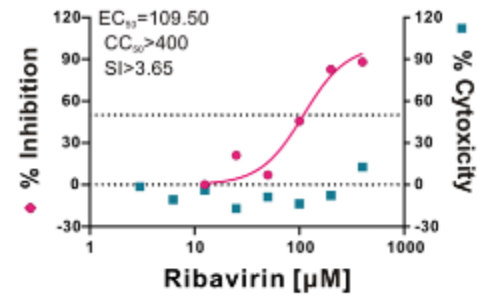
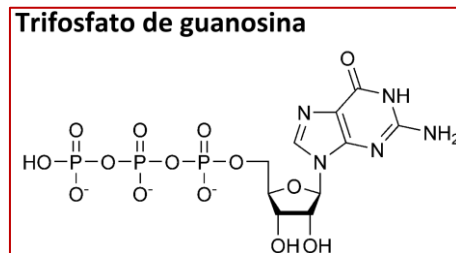
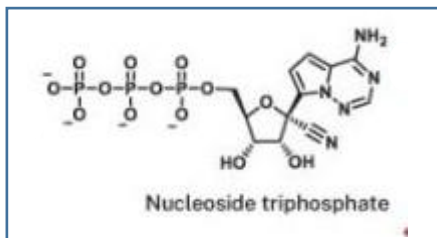
REMDESIVIR

Para todos os grupos experimentais, as células foram infectadas com 2019-nCoV, e a presença do vírus nos sobrenadantes das células infectadas foi quantificado por qRT-PCR

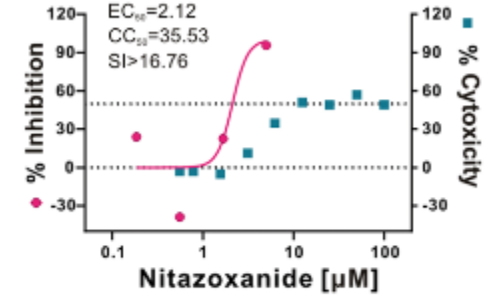


- ❑ Este medicamento, seguro em pessoas, falhou em ensaios clínicos contra o Ebola em 2014
- ❑ Pesquisas com MERS mostraram que o medicamento impediu a replicação do vírus

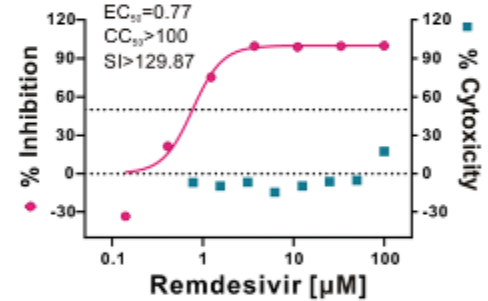
Estes compostos competem com os trifosfatos das 4 bases nitrogenadas pela incorporação ao RNA inibindo a ação da RNA polimerase dependente de RNA viral



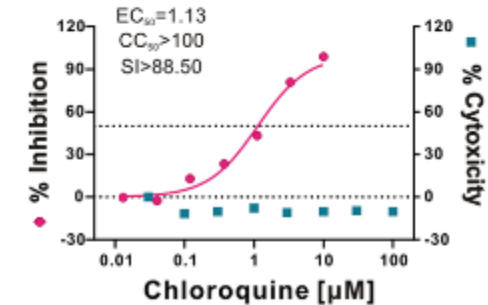
(EC₅₀ = 2.12 μM; SI > 16.76).



EC₅₀ = 0.77 μM; SI > 129.87



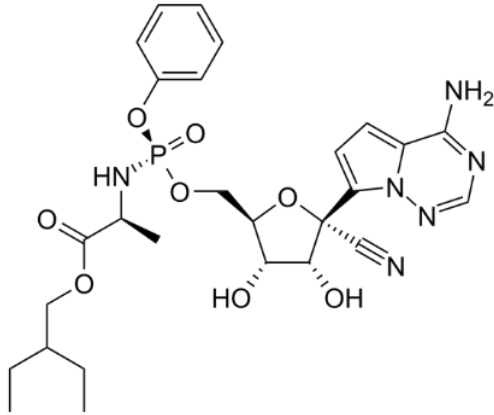
EC₅₀ = 1.13 μM; SI > 88.50



Wang et al., *Cell Res* **30**, 269–271 (2020)
<https://doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0>

Sheaham et al., *Nat Commun* **11**, 222 (2020)
<https://doi.org/10.1038/s41467-019-13940-6>

REMDESIVIR



- Estudo randomizado, controlado, duplo-cego
- Período: 06/02/2020 a 12/03/2020
- 237 pacientes com COVID-19 severa
- Grupo remdesivir: n = 158
- Grupo placebo: n = 78 (1 paciente foi removido)
- Dose remdesivir: Dia 1: 200 mg (iv);
Dias 2-10: 100 mg (iv)
- Efeitos adversos: remdesivir 102 (66%);
placebo 50 (64%)
- Mortalidade dia 28: remdesivir 22 (14%);
placebo 10 (13%)

Wang et al., the Lancet 1569-1578, 2020
April 10, 2020
DOI: 10.1056/NEJMoa2007016

Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial

Yeming Wang, MD [†] • Dingyu Zhang, MD [†] • Prof Guanhua Du, PhD [†] • Prof Ronghui Du, MD [†] • Prof Jianping Zhao, MD [†] • Prof Yang Jin, MD [†] • et al. [Show all authors](#) • [Show footnotes](#)

Published: April 29, 2020 • DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31022-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31022-9) • Check for updates

Summary
Introduction
Methods
Results
Discussion

Summary

Background

No specific antiviral drug has been proven effective for treatment of patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19). Remdesivir (GS-5734), a nucleoside analogue prodrug, has inhibitory effects on pathogenic animal and human coronaviruses, including

Recommend this journal
to your librarian

Feedback

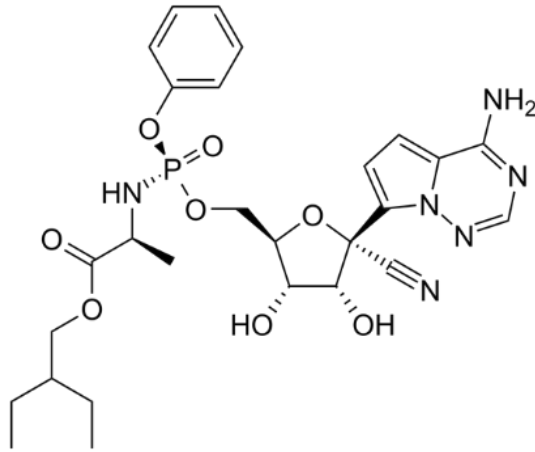
Conclusões

- Embora não seja estatisticamente significativo, os pacientes que receberam remdesivir tiveram um tempo de melhora clínica numericamente mais rápido do que aqueles que receberam placebo entre pacientes com duração dos sintomas de 10 dias ou menos

Apesar dos resultados conflitantes, o FDA emitiu uma ordem em 1º de maio para o uso emergencial do remdesivir.

<https://www.fda.gov/media/137564/download>

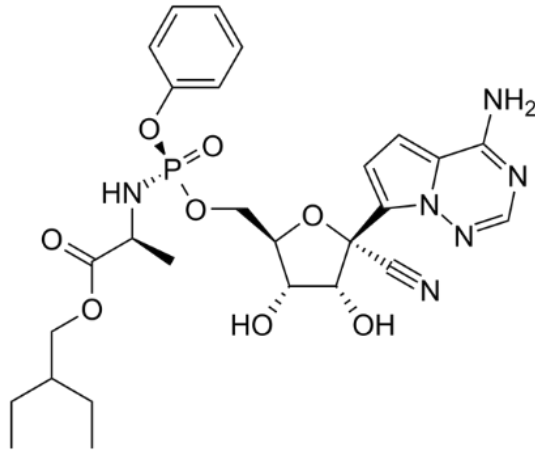
REMDESIVIR



Resultados preliminares de um ensaio clínico apoiam o uso do Remdesivir em pacientes internados com COVID-19 que necessitam de ventilação mecânica ou de administração de oxigênio

- Grande número de pacientes, duplo-cego, randomizado e controlado por placebo
- 1059 pacientes (538 atribuídos ao remdesivir e 521 ao placebo)
- Pacientes internados com COVID-19 e evidências de comprometimento do trato respiratório inferior
- Pacientes que receberam remdesivir: tempo médio de recuperação de 11 dias
- Pacientes com placebo: tempo médio de recuperação de 15 dias
- Mortalidade grupo remdesivir: 7,1%
- Mortalidade grupo placebo: 11,9%
- Eventos adversos graves: 114 dos 541 pacientes grupo remdesivir (21%)
- Eventos adversos graves: 141 dos 522 pacientes grupo placebo (27%)
- O remdesivir foi superior ao placebo na redução do tempo de recuperação em adultos hospitalizados com COVID-19 e evidência de infecção do trato respiratório inferior
- FDA (órgão que regula os medicamentos nos EUA) autorizou em 01/05/2020 o uso do remdesivir para tratamento de pacientes com casos graves de COVID-19

REMDESIVIR



CORONAVÍRUS

Fabricante abre mão de patente de remédio contra novo coronavírus, mas exclui Brasil

Remdesivir, da Gilead, apresentou resultados moderadamente positivos no combate ao coronavírus

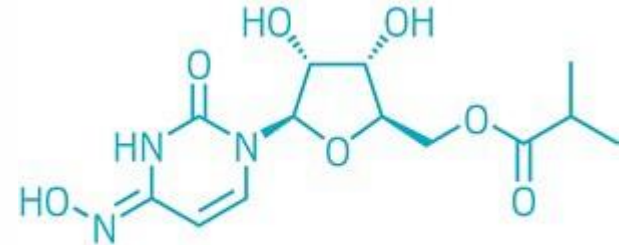
- Em [carta aberta](#) à Gilead Sciences, mais de 150 organizações sociais e ativistas pedem que a empresa abra mão de reivindicar direitos exclusivos sobre o medicamento remdesivir
- Iniciativa da fundação Médicos Sem Fronteiras (MSF)
- A Gilead abriu mão da patente sobre o medicamento para facilitar acesso em 127 Países. Brasil está fora.
- Na América do Sul, apenas Guiana e Suriname estão na lista
- Empresa assinou acordos permitindo que 5 empresas de genéricos da Índia e do Paquistão possam produzir em larga escala: Cipla, Ferozsons Hetero, Jubilant e Mylan.
- Podem baixar preços em países de baixa renda na América Latina, Ásia e África, África do Sul, Egito, Nigéria, Índia, Indonésia, Paquistão, Tailândia
- No Brasil, o uso de remdesivir ainda não é permitido. ANVISA negocia.
- Esperamos mais da Gilead, a boa vontade não garante acesso equitativo a todas as populações**

An emerging antiviral takes aim at COVID-19

EIDD-2801 wasn't designed to fight the novel coronavirus, but its chemistry might make it an ideal weapon in this pandemic and the next

by **Bethany Halford**

MAY 5, 2020

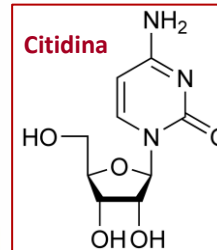
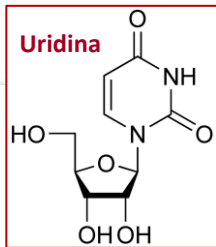
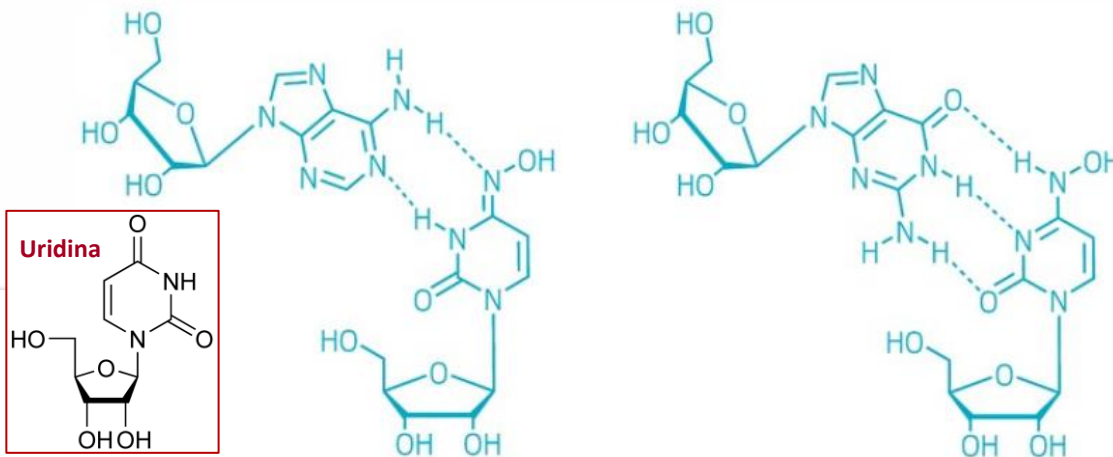


EIDD-2801

- EIDD-2801 começou ensaios clínicos
- Reino Unido em abril
- EUA no final de maio

George Painter, CEO

Drug Innovation Ventures at Emory



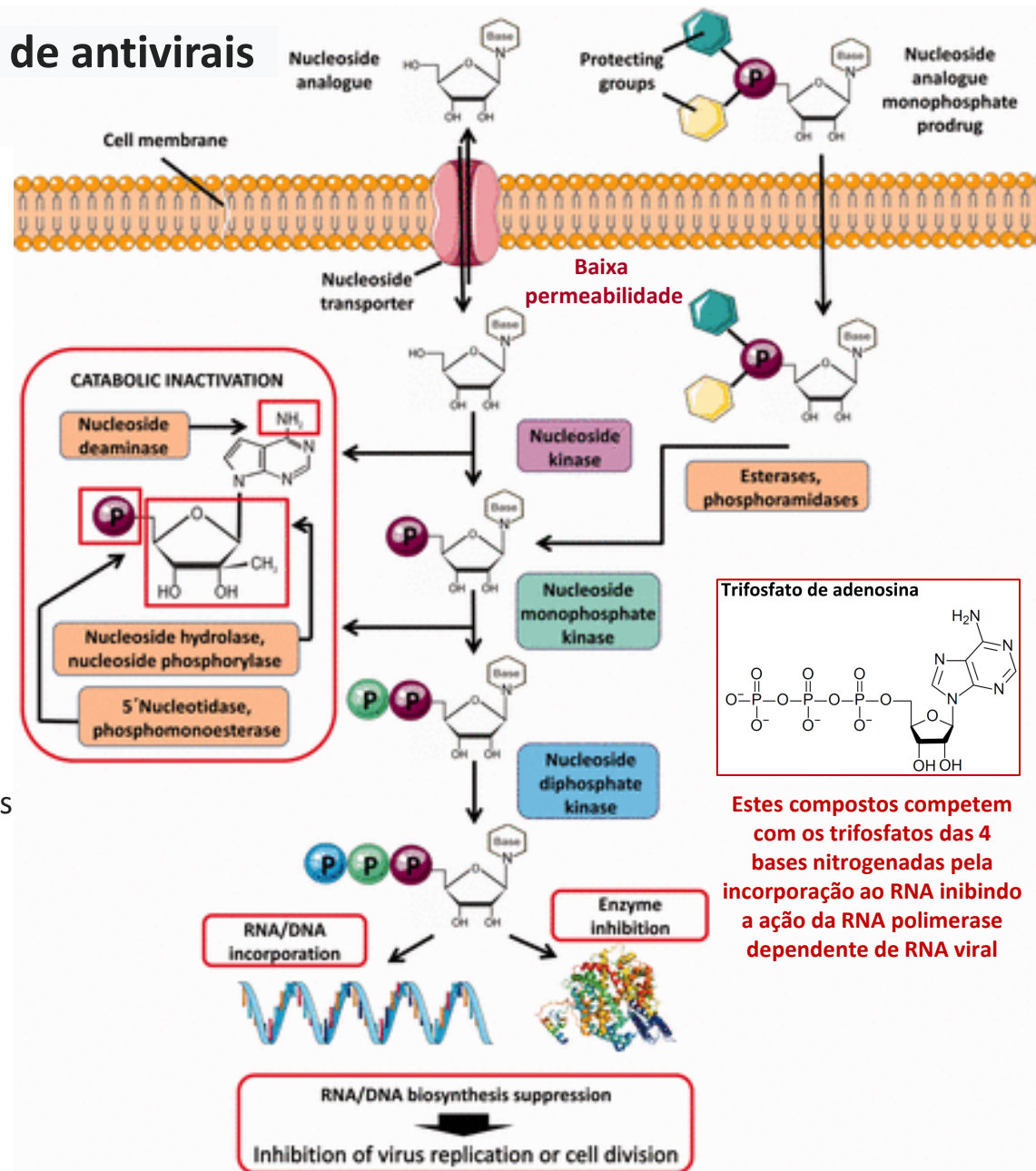
EIDD-1931 existe como dois tautômeros
Um imita a citidina, com ligação simples entre C e N-OH
Outro imita a uridina, com uma oxima

The oxime form on EIDD-1931 mimics uridine, matching up with adenosine (left), while the other tautomer mimics cytosine and matches up with guanosine (right).

- ❑ A alternância entre estes tautômeros causa incompatibilidade durante a transcrição
- ❑ Quando o vírus cresce na presença de EIDD-1931, sua RNA polimerase dependente de RNA lê o composto como uridina em vez de citidina e coloca uma adenosina onde deveria inserir uma guanosina
- ❑ Essa leitura incorreta cria mutações no genoma viral e os vírus copiados não podem funcionar
- ❑ Em testes com camundongos infectados com VEEV, o EIDD-1931 entrou no cérebro e interrompeu a replicação viral

Análogos de nucleosídeos como uma fonte de antivirais

- ❑ Análogos de nucleosídeos entram nas células através de transportadores de nucleosídeos da membrana plasmática
- ❑ Baixa permeabilidade prejudica atravessar a membrana
- ❑ Na célula, são fosforilados pelas nucleosídeo quinases, formando nucleotídeos mono-, di- e trifosfatos
- ❑ A primeira fosforilação é a etapa limitante da taxa da conversão em trifosfato, que é acelerada pelo uso de pró-fármaco de monofosfato introduzindo um grupo fosforilado na posição 5' do nucleosídeo
- ❑ Objetivo é aumentar a hidrofobicidade e facilitar a captação celular do pró-fármaco
- ❑ Os pró-fármacos de monofosfato entram nas células e os grupos protetores são removidos por esterases intracelulares ou fosforamidases após a penetração das células
- ❑ Os trifosfatos de nucleosídeos são as formas ativas de análogos de nucleosídeos que atuam inibindo enzimas celulares ou virais, como polimerases de RNA
- ❑ Durante a replicação do RNA, os análogos de nucleosídeos são incorporados às cadeias de RNA nascentes, resultando no término da síntese de ácidos nucleicos ou no acúmulo de mutações nos genomas virais suprimindo a replicação viral



Estes compostos competem com os trifosfatos das 4 bases nitrogenadas pela incorporação ao RNA inibindo a ação da RNA polimerase dependente de RNA viral

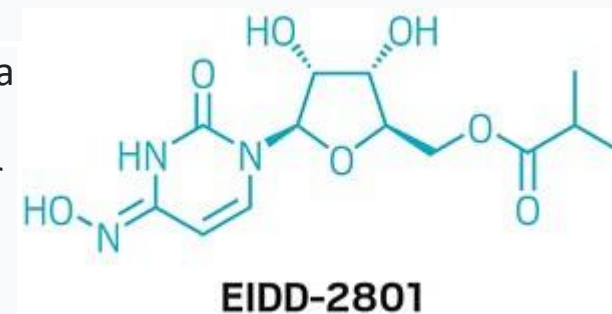
A história do EIDD-2801 começa em 2014.

O grupo da Emory University procurava um composto antiviral para combater o vírus da encefalite equina venezuelana (VEEV). Durante a Guerra Fria, os EUA e a União Soviética estudaram o VEEV como uma arma biológica em potencial. Transmitido através de picadas de mosquito, o VEEV causa febre alta, dores de cabeça e às vezes encefalite, inchaço do cérebro que pode ser mortal.

O EIDD-2801 ataca a mesma enzima viral, a RNA polimerase dependente de RNA, como o remdesivir. Mas o remdesivir deve ser administrado por via intravenosa, enquanto o EIDD-2801 pode ser tomado por via oral como um comprimido.

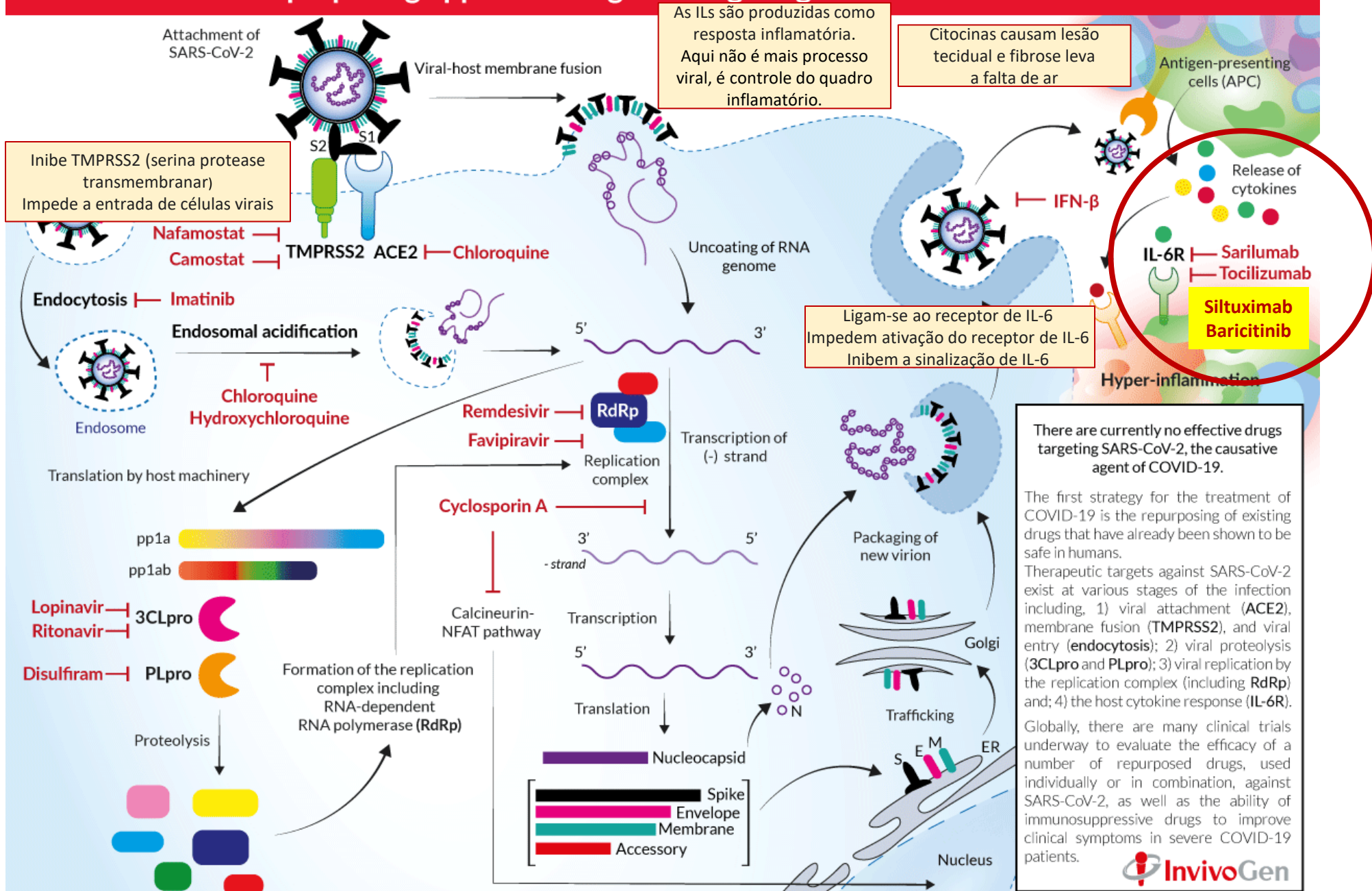
O EIDD-1931 funcionou em ratos e cães, mas não em macacos. Estudos revelaram que o 5'-OH do EIDD-1931 estava ficando preso nas células que revestem as entranhas dos macacos.

Para contornar isso, a equipe da Emory projetou um pró-fármaco, ou uma molécula que fica inativa até o metabolismo. Usaram um grupo éster para bloquear o 5'-OH onde a fosforilação estava ocorrendo, permitindo que a molécula pudesse alcançar a corrente sanguínea, onde as enzimas clivam o éster e liberam a forma ativa da molécula. Em 2019, entrou em Fase I para influenza. Aí veio a COVID-19.

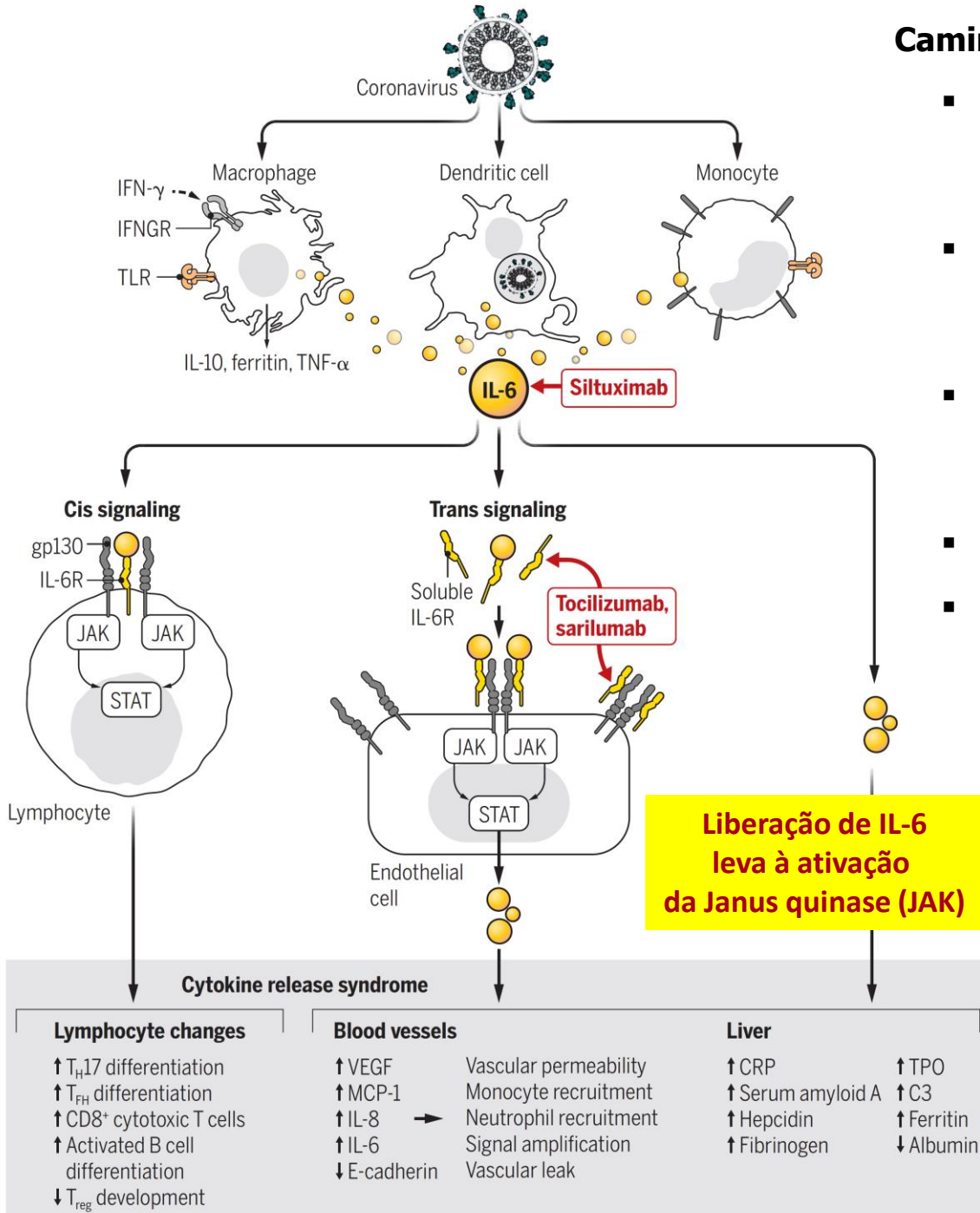


Painter diz que escreveram o pedido de novo medicamento experimental para o EIDD-2801 em 48 horas. Em abril, a FDA e a Agência Reguladora de Medicamentos e Produtos de Saúde do Reino Unido abriram caminho para iniciar a Fase I de testes em humanos. O composto parece promissor, mas para ter impacto, ele precisará ser administrado mais cedo, antes que o vírus tenha tido tempo de prejudicar o corpo.

Repurposing approved drugs for targeting SARS-CoV-2



Caminhos que levam à síndrome de liberação de citocinas



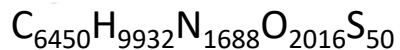
- A infecção por SARS-CoV-2 resulta na ativação de macrófagos, células dendríticas e monócitos, que podem secretar Interleucinas (IL-6)
- Normalmente há um aumento na expressão de Interleucina-6 (IL-6), uma citocina, na presença de inflamação ou trauma
- Liberação de IL-6 leva a uma cascata de amplificações que resultam em outras alterações em muitos tipos de células, como as células endoteliais
- Objetivo é inibir a expressão de IL-6 ou a ação da IL-6
- O aumento na produção sistêmica de citocinas contribui para a fisiopatologia da COVID-19 grave, incluindo hipotensão e Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA), que pode ser tratada com antagonistas da IL-6, como tocilizumabe, sarilumabe e siltuximabe

- A cascata de sinalização JAK-STAT consiste em três componentes principais
 - Um receptor de superfície celular
 - A Janus quinase (JAK) que quando ativada causa danos a nível vascular, doenças autoimunes, lúpus, artrite
 - Quando a via JAK-STAT é desregulada, com aumento da ativação, pode resultar em síndromes de imunodeficiência ou até mesmo câncer
 - Duas proteínas de transdutor de sinal e ativador de transcrição (STAT), fundamentais para o desenvolvimento da produção de células de gordura

ANTICORPOS ANTI-IL-6

Siltuximab (IL-6). Gritti, medRxiv preprint.
<https://doi.org/10.1101/2020.04.01.20048561>.

- Compassionate use, 21 patients (hospitalized)
- 700-1200 mg (1-2 doses); follow-up day 8



Anticorpos monoclonais
 quiméricos anti-IL-6

Sarilumab (IL-6R). Gremese, medRxiv preprint,
<https://doi.org/10.1101/2020.05.14.20094144>.

- Observational, 53 patients (severe pneumonia)
- 400 mg Day 1, additional doses per judgement
- **89.7% improved respiratory endpoints**
- **5.7% mortality**

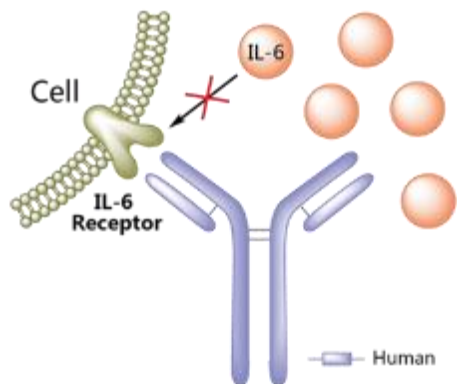
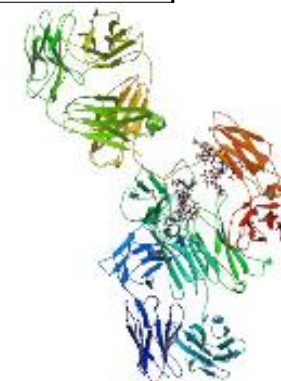
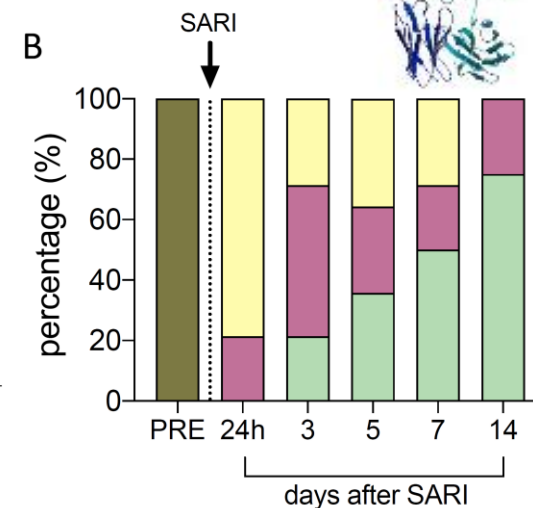
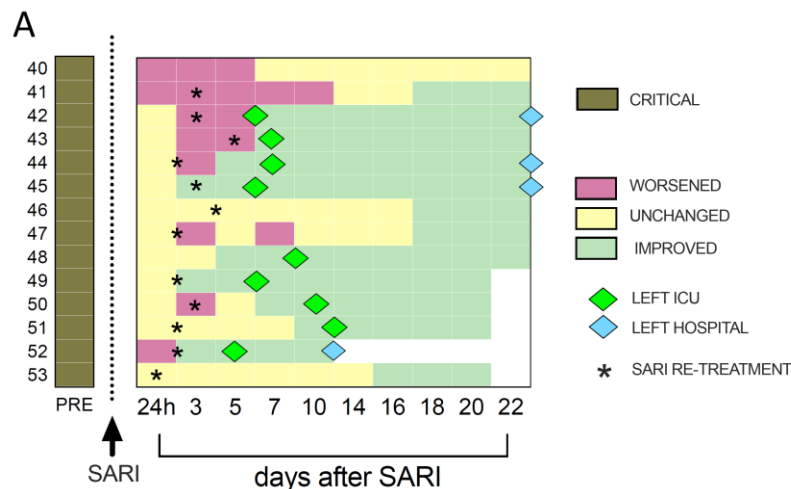


Table 4: Clinical outcomes following treatment with siltuximab in patients infected with SAR-CoV-2 experiencing ARDS

Clinical Outcome	All Patients N=21 N (%)
Improvement (released from CPAP/NIV)	7 (33)
No clinically relevant change (continuous use of CPAP/NIV)	9 (43)
Worsening of condition (intubation or death)	5 (24)

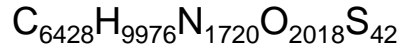


SARI: anticorpo monoclonal humano
 contra o receptor da interleucina-6



Tocilizumabe

Fórmula Química



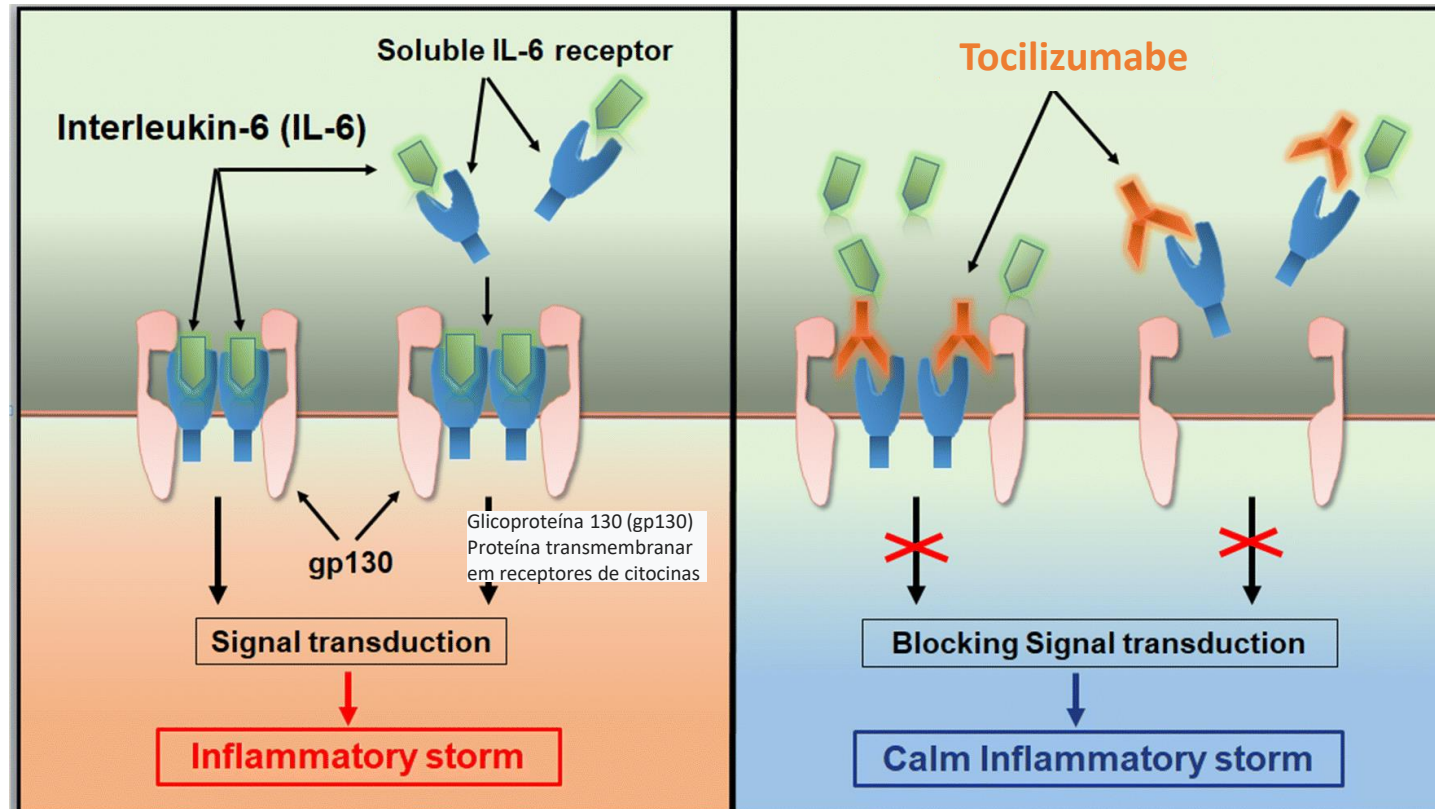
Fu et al., *J Transl Med.* 2020; 18: 164.
doi: [10.1186/s12967-020-02339-3](https://doi.org/10.1186/s12967-020-02339-3)

Abou-Auda, *Saudi Pharm J.* 2010, 257–259.
doi: [10.1016/j.jsps.2010.07.009](https://doi.org/10.1016/j.jsps.2010.07.009)

Roumier et al., *medRxiv*, 2020
doi.org/10.1101/2020.04.20.20061861

- ❑ Desenvolvido pela Hoffmann-La Roche e Chugai sob as marcas **Actemra** e **RoActemra**
- ❑ Anticorpo monoclonal humanizado que atua bloqueando os receptores de interleucina 6 (IL-6)
- ❑ Inibidores de JAK (Janus quinase é uma tirosina quinase) e IL-6 são propostos como alvos terapêuticos importantes nos processos inflamatórios

Tocilizumabe acalma a tempestade inflamatória através do bloqueio de receptores de IL-6

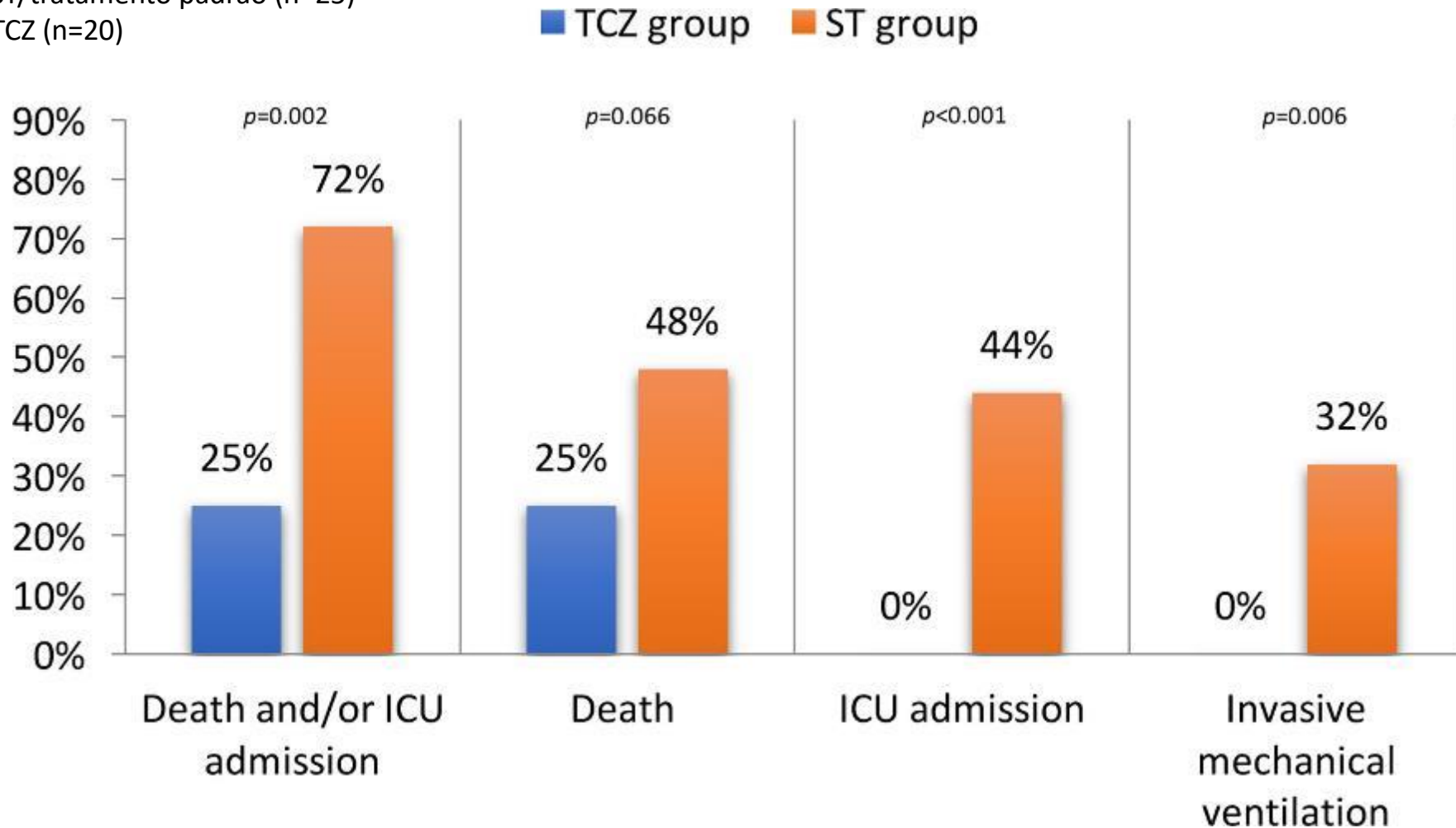


Resultado no grupo tocilizumabe (TCZ) e no grupo de tratamento padrão (ST)

Estudo retrospectivo, 45 pacientes (estado grave)

Grupo ST/tratamento padrão (n=25)

Grupo TCZ (n=20)



Apesar do pequeno tamanho da amostra e da natureza retrospectiva do trabalho, esse resultado sugere que o TCZ pode reduzir o número de internações na UTI e/ou mortalidade em pacientes com pneumonia grave por SARS-CoV-2

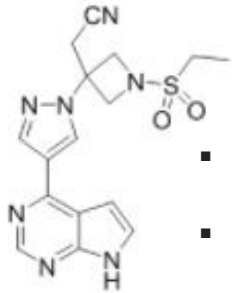
Sanders et al., *JAMA*. 2020; 323 (18):1824-1836

Doi:10.1001/jama.2020.6019

Klopfenstein, et Al., *Med Mal Infect*; 2020 May 6

doi: 10.1016/j.medmal.2020.05.001.

Baricitinib



- Bloquear a Janus quinase (transdutor de sinal e ativador da transcrição - JAK-STAT)
- Importante para bloquear citocinas cruciais em uma série de doenças reumáticas

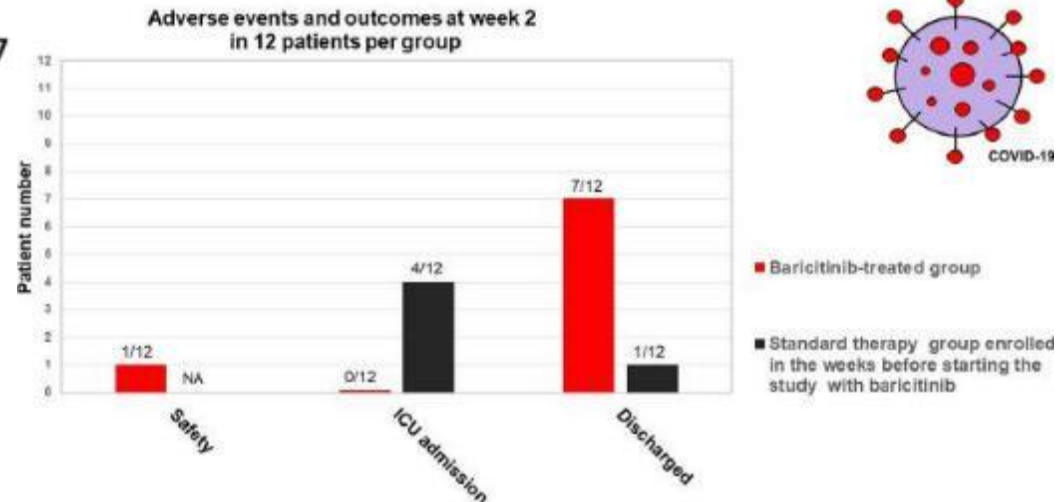
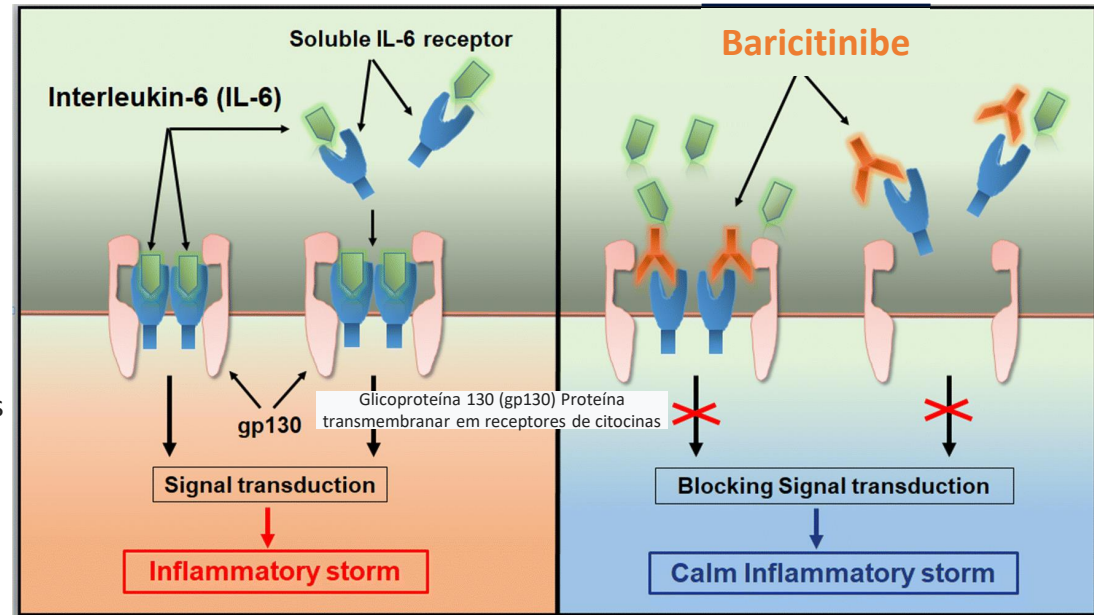
Approved Indication: Rheumatoid Arthritis (US, World)
MOA: JAK1/JAK2 Inhibitor

Highlights (Pre-2020)

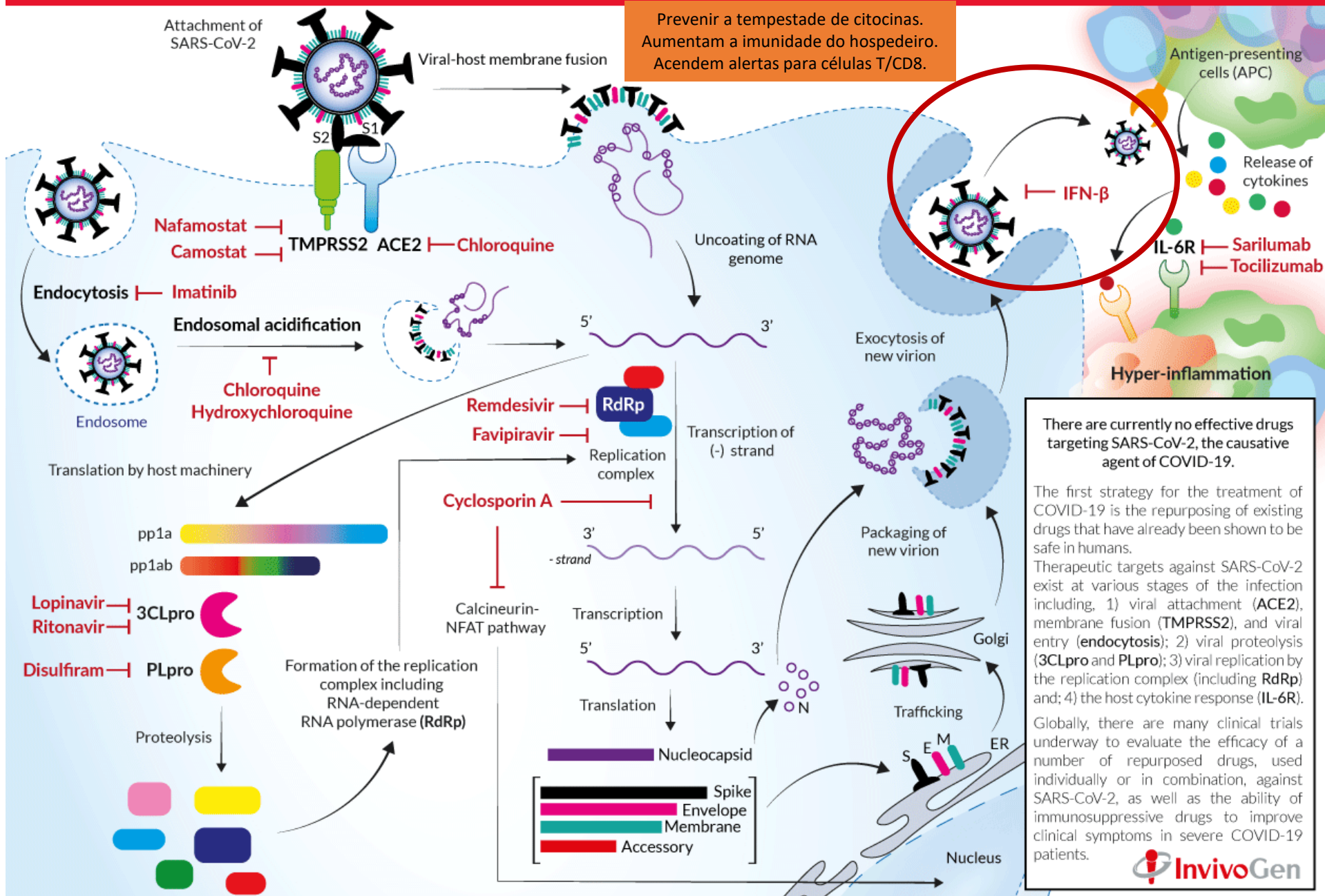
- Anti-inflammatory. Inhibits the JAK-STAT pathway, blocking cytokines similar to TNF blockers.
- Primary AEs associated with infections due to immunosuppression.
- May be useful to suppress “cytokine storm”.

Cantini, J. Infection, 2020, <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.04.017>

- Open Label
- 24 COVID-19 Patients (moderate pneumonia)
- Group 1 (n=12): LPV/r + Bari 4 mg qd (2 weeks)
- Group 2 (n=12): LPV/r (2 weeks)
- No serious AEs in either group.
- ICU Admit: LPV/r + Bari: 0/12 (0%); LPV/r: 4/12 (33%)
- Discharge: LPV/r + Bari: 7/12 (58%); LPV/r: 1/12 (8%)

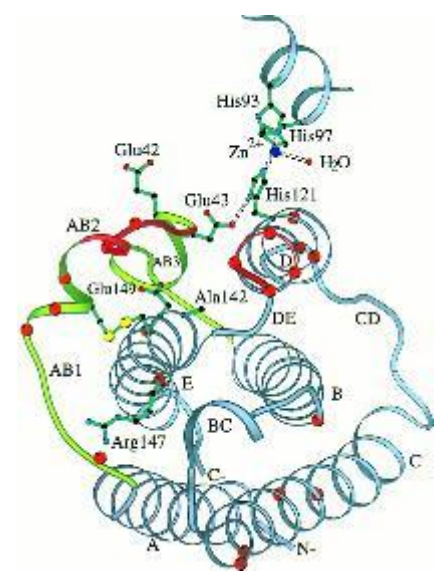
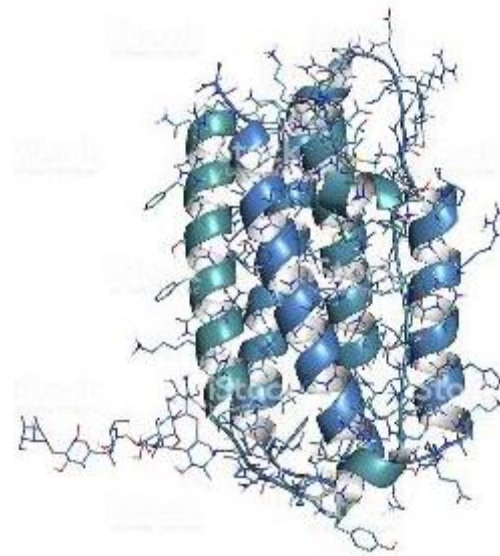


Repurposing approved drugs for targeting SARS-CoV-2



INTERFERONS

Os interferons são nossa primeira linha de defesa contra todo e qualquer vírus, mas os coronavírus evoluíram para bloquear especificamente uma resposta dessa substância



- ❑ Os IFNs- α/β do tipo I: antivirais de amplo espectro, são proteínas produzidas pelos leucócitos e fibroblastos
- ❑ Exibem efeitos inibitórios na replicação viral suportando uma resposta imune à infecção viral
- ❑ Atuam inibindo a replicação de fungos, vírus, bactérias e células de tumores
- ❑ Estudo exploratório - curso clínico da doença em 77 pacientes confirmados com COVID-19
- ❑ Union Hospital, Tongji Medical College, Wuhan, China
- ❑ Pacientes de 3 grupos: tratados com interferon (IFN)- α 2b, com bloqueadores dos receptores da angiotensina II (arbidol) ou uma combinação de IFN- α 2b mais arbidol
- ❑ Arbidol é usado para controlar a pressão alta, tratar a insuficiência cardíaca e prevenir a insuficiência renal
- ❑ O IFN- α 2b inalado reduziu a duração do vírus detectável no trato respiratório superior e os níveis de Interleucina-6 e proteína C-reativa no sangue, duas proteínas inflamatórias. Acelerou a eliminação do vírus em 7 dias comparado com o arbidol
- ❑ Limitações significativas: baixo número de pacientes (77), não randomizado, dados demográficos desequilibrados entre os grupos de tratamento, tamanho desigual, disparidades em idade, sexo e comorbidades
- ❑ O tratamento com interferon talvez tenha mais benefícios nos estágios iniciais da infecção

Totura et al., *Expert Opin Drug Discov.* 2019;14(4):397-412
doi:10.1080/17460441.2019.1581171

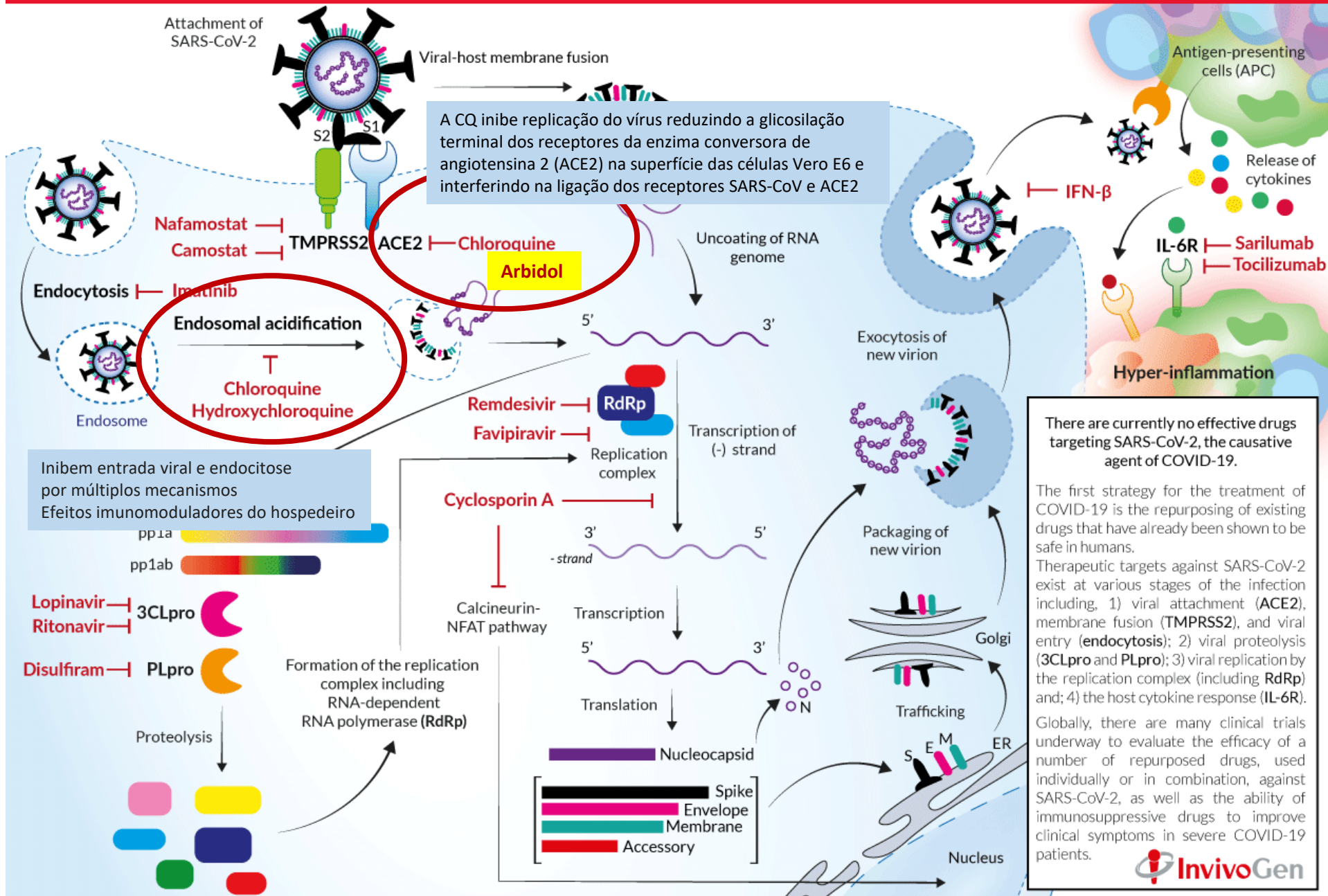
Zhou et al., *Front. Immunol.*, 15 May 2020
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01061>

Shalhou, et al., *The Lancet* May 08, 2020
DOI:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31101-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31101-6)

Sanders et al., *JAMA.* 2020; 323 (18):1824-1836
Doi:10.1001/jama.2020.6019

Karpusas et al., *PNAS* October 28, 1997 94 (22) 11813-11818
<https://doi.org/10.1073/pnas.94.22.11813>

Repurposing approved drugs for targeting SARS-CoV-2



A CQ inibe replicação do vírus reduzindo a glicosilação terminal dos receptores da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) na superfície das células Vero E6 e interferindo na ligação dos receptores SARS-CoV e ACE2

Inibem entrada viral e endocitose por múltiplos mecanismos
 Efeitos imunomoduladores do hospedeiro

There are currently no effective drugs targeting SARS-CoV-2, the causative agent of COVID-19.

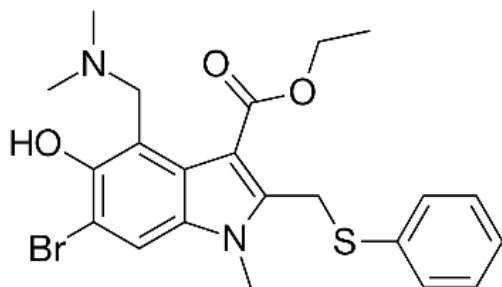
The first strategy for the treatment of COVID-19 is the repurposing of existing drugs that have already been shown to be safe in humans.

Therapeutic targets against SARS-CoV-2 exist at various stages of the infection including, 1) viral attachment (ACE2), membrane fusion (TMPRSS2), and viral entry (endocytosis); 2) viral proteolysis (3CLpro and PLpro); 3) viral replication by the replication complex (including RdRp) and; 4) the host cytokine response (IL-6R).

Globally, there are many clinical trials underway to evaluate the efficacy of a number of repurposed drugs, used individually or in combination, against SARS-CoV-2, as well as the ability of immunosuppressive drugs to improve clinical symptoms in severe COVID-19 patients.

InvivoGen

ARBIDOL (Umifenovir)



Antiviral para infecção por influenza
(Rússia e na China)
Inibidor da fusão de membranas

- ❑ 50 pacientes com COVID-19 confirmados em dois grupos
- ❑ Grupo lopinavir/ritonavir (34 casos)
- ❑ Grupo arbidol (16 casos)
- ❑ Grupo lopinavir/ritonavir recebeu 400 mg/100 mg 2x dia, 7 dias
- ❑ Grupo arbidol recebeu 0,2 g de arbidol, 3x dia, 7 dias

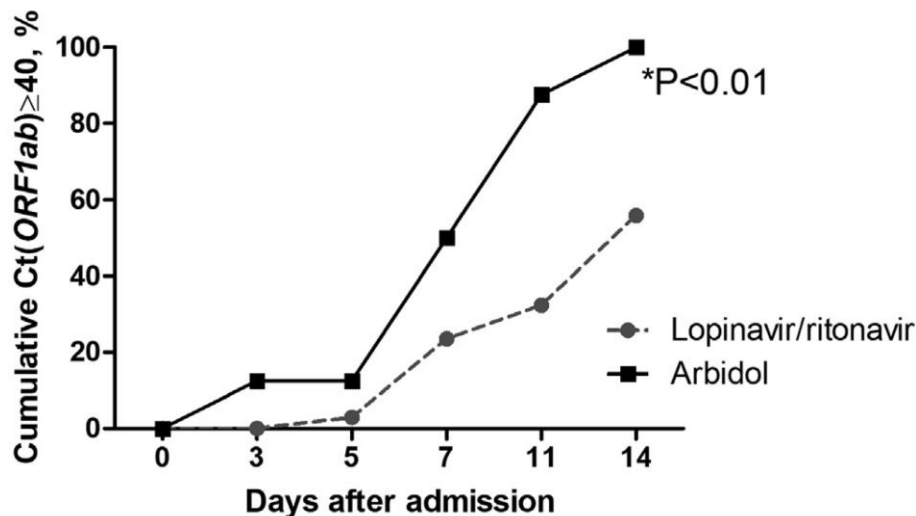


Fig. 1. Dynamic changes of cycle threshold (Ct) values during treatment with lopinavir/ritonavir and arbidol. Ct, cycle threshold.

Sanders et al., *JAMA*. 2020; 323 (18):1824-1836
Doi:10.1001/jama.2020.6019

COVID-19 (2020)

Trial 1—Wang, *Clin. Infect. Dis.*, 2020.

Open Label, retrospective Não randomizado
67 patients (throat swab positive), hospitalized
Group 1 (n=36): Umif. 400 mg, tid, 9 days
Group 2 (n=31): No Rx, supportive care
Discharge: Umif. (33%); No Rx (19%)
Mortality: Umif. (0, 0%); No Rx (5, 16%)

Trial 2—Zhu, *J. Infect.*, 2020.

Open Label, retrospective
50 patients (throat swab positive), moderate
Group 1 (n=34): LPV/r (400/100) bid, 7 days
Group 2 (n=16): Umif 200 mg, tid, 7 days
Viral Load + (Day 14): LPV/r: 44%; Umif: 0%

Trial 3—Lian, *Clin. Microbiol. Infect.*, 2020.

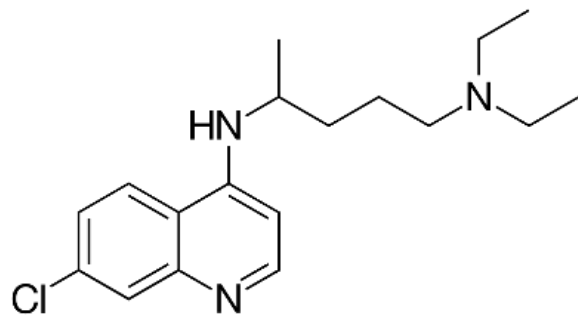
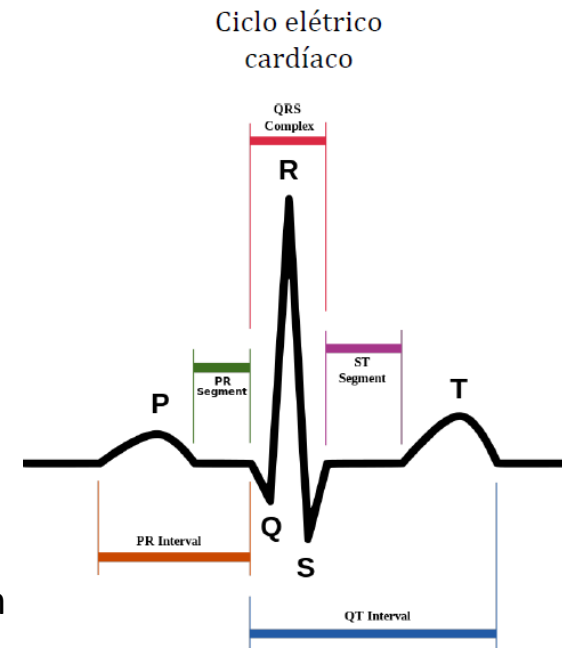
Open Label, retrospective
81 patients (throat swab positive), moderate
Group 1 (n=45): Umif. 200 mg, tid, 7 days
Group 2 (n=36): No Rx, supportive care
Viral Load + (Day 7): Umif.: 27%; No Rx: 22%

**No serious AEs reported in any trials.
Insufficient demonstration of benefit.**

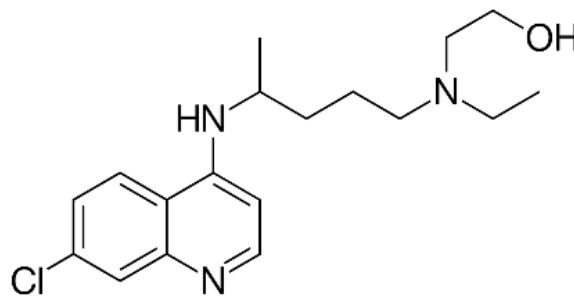
**Multiple RCTs are underway or recruiting patients
(n = 9).**

CLOROQUINA/HIDROXICLOROQUINA/AZITROMICINA

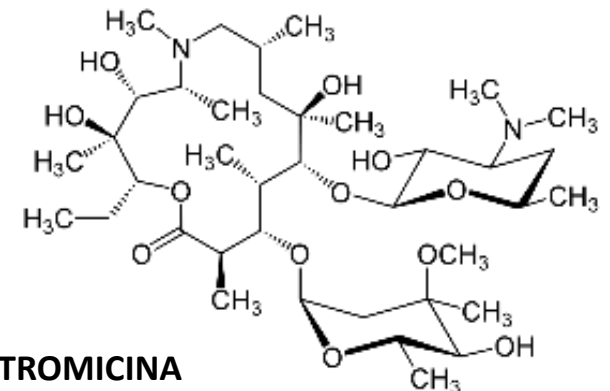
- ❑ Tem bastante tempo de farmacovigilância (fase 4)
- ❑ Cloroquina é utilizada no Brasil para tratamento de malária causada pelo *Plasmodium vivax* (25mg/kg, 3 dias)
- ❑ Hidroxicloroquina é um medicamento utilizado para tratamento de artrites e lúpus
- ❑ Acompanhamento médico, exames rotina, eletrocardiograma etc
- ❑ Ninguém deve usar estes medicamentos esperando um efeito de proteção, profilático, pois não são vacinas
- ❑ Estes medicamentos podem ser altamente tóxicos em dose alta, pois eles interferem no intervalo QT, causando problemas cardíacos, cegueira e morte
- ❑ Alta basicidade, tempo de meia vida elevado (~40-45 dias) leva a acúmulo nos lisossomos. Alto volume de distribuição e clearance renal longo
- ❑ Estes medicamentos não podem ser usados em combinações pois tem interações medicamentosas perigosas



CLOROQUINA
(Síntese em 1934)



HIDROXICLOROQUINA
(Síntese em 1946)



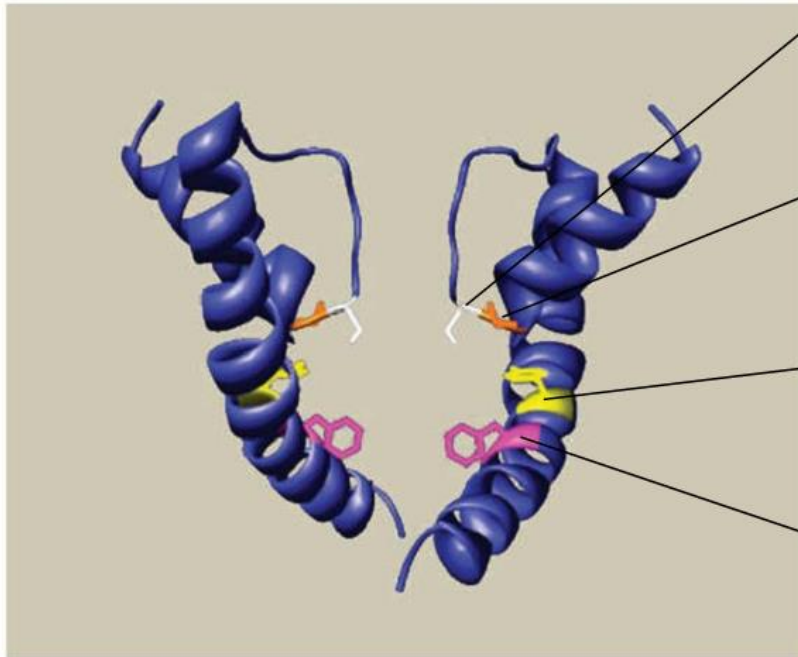
AZITROMICINA

Inibição de canais hERG – alta basicidade

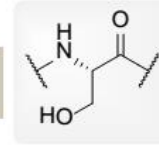
Canal hERG

Principais resíduos de interação

Sanguinetti & Tristani-Firouzi, *Nature* 440, 463, 2006



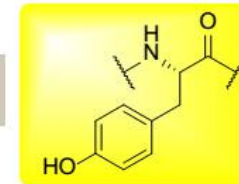
Ser624



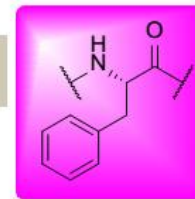
Thr623



Tyr652

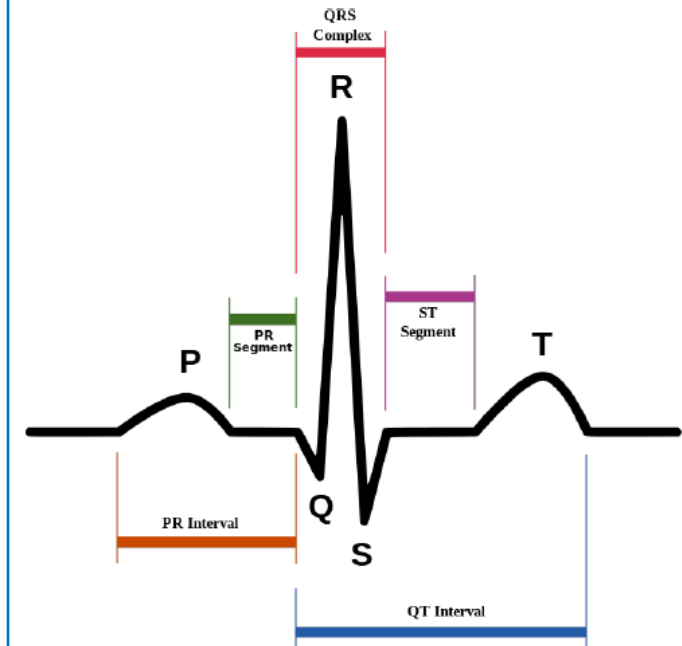


Phe656



- O coração se contrai - tem um sistema elétrico próprio
- O coração descarrega a sua eletricidade ao bater
- Precisa ser recarregado para o próximo batimento
- Essa fase de recuperação é o intervalo QT
- Quando o intervalo QT se prolonga é sinal que as células do músculo cardíaco estão demorando para ser recarregadas
- O coração tenta bater assim mesmo, com recarga elétrica incompleta
- O músculo cardíaco não bombeia o sangue e para a circulação

Ciclo elétrico cardíaco



Souto Maior et al.
Rev Bras Cardiol. 2011;24(1):42-51

Sanders et al., *JAMA.* 2020; 323 (18):1824-1836
Doi:10.1001/jama.2020.6019

CLOROQUINA/HIDROXICLOROQUINA/AZITROMICINA

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2012410>

The screenshot shows the NEJM article page. At the top, there's a navigation bar with the NEJM logo and a 'SUBSCRIBE OR RENEW' button. Below that, there are several featured articles in a row. The main article is titled 'Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19' by Joshua Geleris, M.D., Yifei Sun, Ph.D., Jonathan Platt, Ph.D., Jason Zucker, M.D., Matthew Baldwin, M.D., George Hripcsak, M.D., Angelena Labella, M.D., Daniel K. Manson, M.D., Christine Kubin, Pharm.D., R. Graham Barr, M.D., Dr.P.H., Magdalena E. Sobieszczak, M.D., M.P.H., and Neil W. Schluger, M.D. The article is categorized as an 'ORIGINAL ARTICLE' and was published on May 7, 2020. There are tabs for 'Article', 'Figures/Media', and 'Metrics'. The article is marked as 'ONLINE FIRST' and 'FREE'.

- Hidroxicloroquina em pacientes com COVID-19 foram publicados em revistas renomadas e conceituadas
- Estudo (1) foi observacional
- Analisou 1446 pacientes de COVID-19 hospitalizados
- 70 pacientes foram intubados, morreram ou receberam alta dentro de 24 horas e foram excluídos da análise
- A administração de HCQ não foi associada a uma menor ou maior taxa de intubação ou morte dos pacientes
- Não foi um estudo clínico randomizado e controlado

<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2766117>

The screenshot shows the JAMA article page. At the top, there's a navigation bar with the JAMA logo and a search bar. Below that, there are several featured articles in a row. The main article is titled 'Association of Treatment With Hydroxychloroquine or Azithromycin With In-Hospital Mortality in Patients With COVID-19 in New York State' by Eli S. Rosenberg, PhD¹, Elizabeth M. Dufort, MD², Tomoko Udo, PhD¹, et al. The article is categorized as an 'Original Investigation' and was published on May 11, 2020. There are tabs for 'Download PDF', 'Comment', and 'Top of Article'. The article is marked as 'ONLINE FIRST' and 'FREE'. There is also an advertisement for 'New! JAMA Health Forum'.

- Estudo (2) envolveu 1438 pacientes com COVID-19
- Hospitalizados na região metropolitana de Nova York
- Tratamento com HCQ, azitromicina ou ambos não foi associado a menor taxa de mortalidade
- Não foi um estudo clínico randomizado e controlado

CLOROQUINA/HIDROXICLOROQUINA/AZITROMICINA

- Estudo (3) envolveu 181 pacientes de COVID-19
- Pacientes necessitando de oxigênio
- Tratamento com HCQ não alterou a sobrevivência, nem necessidade de oxigênio ou a alta do hospital
- Pacientes com menos sintomas e melhores prognósticos na admissão não respondem melhor ao uso da HCQ
- Não foi um estudo clínico randomizado e controlado
- <https://www.bmj.com/content/369/bmj.m1844>

British Medical Journal

bmj.com/content/369/bmj.m1844

thebmj covid-19 Research Education News & Views Campaigns Jobs Archive For authors Hosted Search

Research © ⓘ ⓘ Open access

Clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients with covid-19 pneumonia who require oxygen: observational comparative study using routine care data

BMJ 2020 ; 369 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1844> (Published 14 May 2020)
Cite this as: BMJ 2020;369:m1844

Read our latest coverage of the coronavirus pandemic

Article Related content Metrics Responses Peer review

Matthieu Mahévas ¹, Viet-Thi Tran, associate professor², Mathilde Roumier, doctor³, Amélie Chabrol, doctor⁴, Romain Paule, doctor³, Constance Guillaud, doctor¹, Elena Fois, doctor¹, Raphael Lepeule, doctor⁵, Tali-Anne Szwebel, doctor⁶, François-Xavier Lescure, professor⁷, Frédéric Schlemmer, associate professor⁸, Marie Maignon, doctor⁹, Mehdi Khellaf, professor¹, Etienne Crickx, doctor¹, Benjamin Terrier, professor⁶, Caroline Morbier, doctor⁶, Paul Legendre, doctor⁶, Julien Dang, fellow², Yoland Schoindre, doctor³, Jean-Michel Pawlotsky, professor¹⁰, Marc Michel, professor¹, Elodie Perrodeau, biostatistician², Nicolas Cartier, doctor¹¹, Nicolas Roche, professor¹¹, Victoire de Lastours, professor¹², Clément Ourghanlian, pharmacist¹³, Solen Kerneis, doctor¹⁴, Philippe Ménager, doctor¹⁵, Luc Mouthon, professor⁶, Etienne Audureau, professor¹⁶, Philippe Ravaud, professor², Bertrand Godeau, professor¹, Sébastien Gallien, professor¹⁷, Nathalie Costedoat-Chalumeau, professor^{2, 6}

Article tools

- PDF 2 responses
- FAST TRACK**
- Respond to this article
- Data supplement
- Print
- Alerts & updates
- Citation tools
- Request permissions
- Author citation
- Add article to BMJ Portfolio

CLOROQUINA/HIDROXICLOROQUINA/AZITROMICINA

bmj.com/content/369/bmj.m1849

British Medical Journal

thebmj

covid-19

Research ▾

Education ▾

News & Views ▾

Campaigns ▾

Jobs ▾

Research

Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial

BMJ 2020 ; 369 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1849> (Published 14 May 2020)

Cite this as: *BMJ* 2020;369:m1849

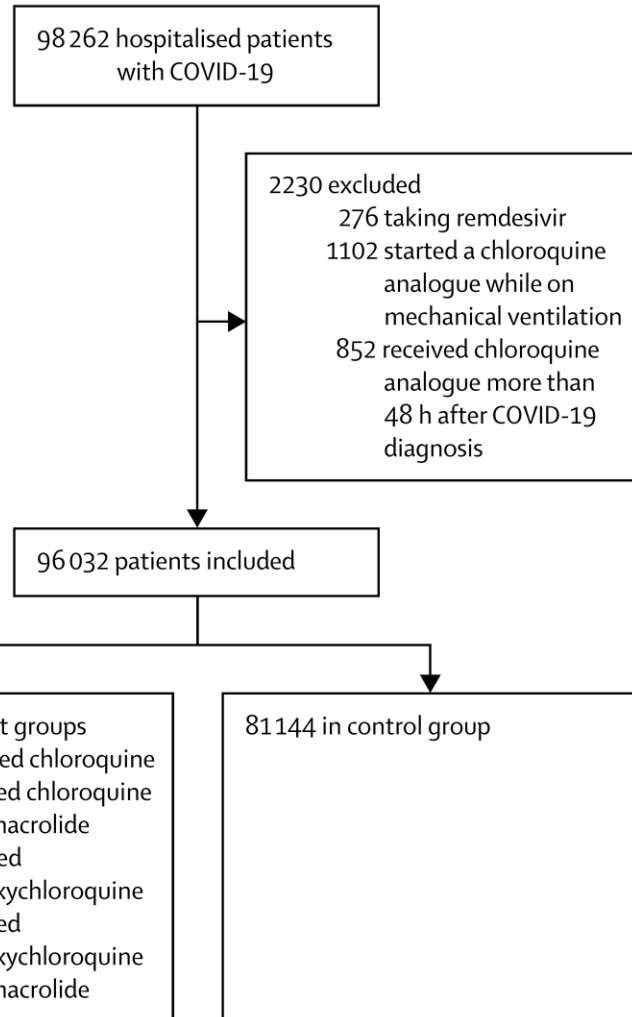
Read our latest coverage of the coronavirus pandemic

- Estudo (4) clínico randomizado e controlado
- Analisou taxa de eliminação do vírus em 150 pacientes
- Pacientes com COVID-19 - sintomas leves ou moderados
- Administração de HCQ não alterou a eliminação do vírus
- Eventos adversos foram maiores nos pacientes com HCQ do que nos pacientes não tratados
- 148 de 150 pacientes apresentaram doença leve a moderada e dois tiveram doença grave
- Duração média desde o início dos sintomas até a randomização foi de 16,6 dias
- 109 (73%) pacientes (56 cuidado padrão; 53 padrão mais HCQ) tiveram conversão negativa antes de 28 dias
- 41 (27%) pacientes (19 cuidados padrão; 22 cuidados padrão mais HCQ) não atingiram a conversão negativa do vírus
- Eventos adversos graves registrados em 7/80 (9%) dos não receptores de HCQ e em 21/70 (30%) dos receptores de HCQ
- <https://www.bmj.com/content/369/bmj.m1849>

Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis



Mandeep R Mehra, Sapan S Desai, Frank Ruschitzka, Amit N Patel



- Uma das mais importantes revistas médicas do mundo
- Ensaio robusto em larga escala
- 96.032 pacientes, 671 hospitais em seis continentes
- Pacientes hospitalizados com SARS-CoV-2 confirmado
- Período de 20/12/2019 a 14/04/2020
- 4,3% - 8,1% de arritmias – provavelmente subnotificados, pois os pacientes não foram monitorados o tempo todo (holter)

MORTALIDADE

CONTROLE	CQ	CQ/ANT	HCQ	HCQ/ANT
81144	1868	3783	3016	6221
9,3%	16,4%	22,2%	18%	23,8%

PROBLEMAS CARDÍACOS INCLUINDO INFARTO

CONTROLE	CQ	CQ/ANT	HCQ	HCQ/ANT
81144	1868	3783	3016	6221
0,3%	4,3%	6,5%	6,1%	8,1%

Cientistas interrompem estudo com cloroquina após morte de pacientes

Em Manaus, 11 pacientes diagnosticados com a covid-19 morreram após receberem alta dosagem do medicamento

SAÚDE

Do R7

© 14/04/2020 - 15h43 (Atualizado em 14/04/2020 - 16h21)

🔊 A- A+



Um grupo de cientistas brasileiros decidiu interromper os testes realizados com [cloroquina para tratamento de pacientes com a covid-19](#). O cancelamento

- ❑ Estudo randomizado, duplo-cego
- ❑ Combinações de CQ/azitromicina e CQ/oseltamivir
- ❑ 81 pacientes hospitalizados com COVID-19 na cidade de Manaus
- ❑ Cancelamento ocorreu após 11 pessoas morrerem
- ❑ Receberem doses em torno de 600mg BID
- ❑ Não houve benefícios para o grupo que recebeu dosagem de 450 mg BID

A Secretaria de Segurança-Pública do Amazonas (SSP-AM) e a Polícia Civil informaram que investigam ameaças de morte feitas ao médico da Fundação de Medicina Tropical e pesquisador da Fiocruz-AM, Marcus Lacerda.



Pesquisadores de estudo suspenso sobre cloroquina viram alvo nas redes sociais

Redes bolsonaristas classificaram os cientistas como irresponsáveis. Líder de estudo explica que proceder comitês de ética e recebe apoio do Conselho da Fiocruz

Giovana Girardi, O Estado de S.Paulo
16 de abril de 2020 | 21h01
Atualizado 17 de abril de 2020 | 12h17



ESPECIAL CORONAVÍRUS

SAIBA MAIS

Um dos estudos que vinha sendo conduzido com a [cloroquina](#) em [Manaus](#) – que foi modificado após observação de aumento de risco de complicações cardíacas – virou alvo em redes bolsonaristas, com os cientistas sendo chamados de irresponsáveis e acusados de usarem “cobaias humanas”.

DESTAQUES



Borba et al. “Effect of high vs low doses of chloroquine diphosphate as adjunctive therapy for patients hospitalized with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection: a randomized clinical trial”. JAMA Netw Open 2020; 3: e208857. DOI: [10.1001/jamanetworkopen.2020.8857](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.8857)

COMO NÃO SE FAZER UM ESTUDO CLÍNICO

Estudo *Prevent Senior* sobre impacto do uso de HCQ+AZ na taxa de hospitalização de pacientes de COVID-19 não diz nem se pacientes tinham mesmo COVID-19; trabalho desinforma e omite conflito de interesse. <https://buff.ly/2z9ZFWJ>.
<https://www.revistaquestade-ciencia.com.br/questao-de-fato/2020/04/18/uma-aula-de-como-nao-se-deve-testar-um-medicamento?fbclid=IwAR02o3BVtJqaLatud-qQFewtAfLxsfUYynUZZcywYtHWqvsJmaxqOxvDRlw>

- Prevent Senior
- Estudou grupo com 721 pacientes recrutados por telemedicina
- Com “suspeita” de COVID-19, mas sem confirmação
- Dos 721 pacientes listados, 85 não foram acompanhados, sobrando 636
- Desses, 224 se recusaram a receber o tratamento e viraram grupo de controle
- Grupo com 412 pessoas tomou hidroxiclороquina/azitromicina
- Doses não conhecidas
- Estudo terrivelmente mal feito e tendencioso – Não publicado
- <https://static.poder360.com.br/2020/04/2020.04.15-journal-manuscript-final.pdf>



oglobo.globo.com/sociedade/conep-suspende-estudo-da-prevent-senior-sobre-uso-de-cloroquina-para-covid-19-24384110

globo.com g1 globoesporte gshow videos

MINHA CONTA E-MAIL ENTRAR

≡ GLOBO SOCIEDADE

BUSCAR ACESSE NO PUBLICIDADE

Conep suspende estudo da Prevent Senior sobre uso de cloroquina para Covid-19

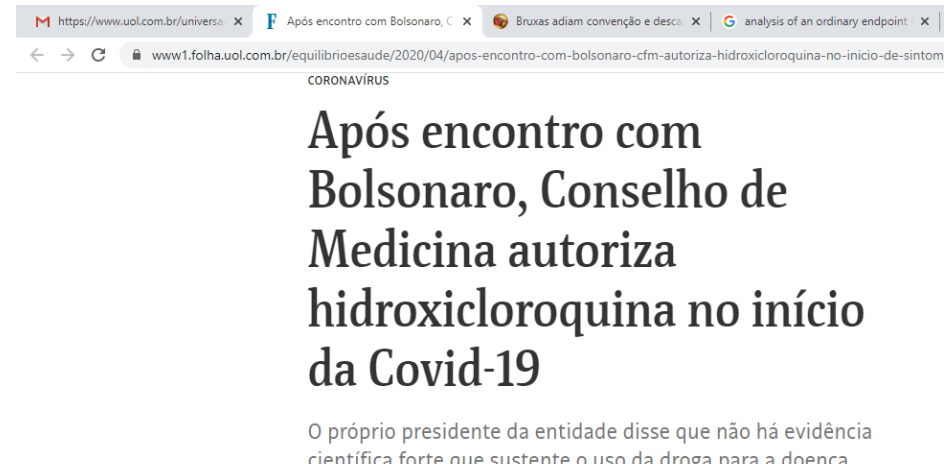
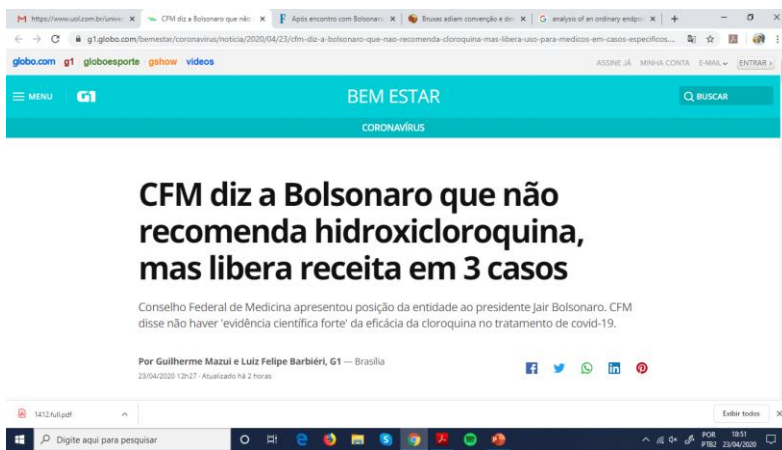
Empresa diz que material divulgado por ela é apenas 'manuscrito preliminar' e que deseja colaborar com o enfrentamento da epidemia

Thiago Herdy e Gustavo Schmitt
20/04/2020 - 18:27 / Atualizado em 20/04/2020 - 21:52



AUTORIZA, MAS NÃO RECOMENDA?

- ❑ Conselho Federal de Medicina (CFM) informou que autoriza, mas não recomenda o uso da **hidroxicloroquina** para pacientes em tratamento de **COVID-19**
- ❑ O órgão liberou os médicos a receitarem o medicamento em três casos:
 - Paciente em estado crítico, internado em UTI, com lesão pulmonar. A hidroxicloroquina pode ser usada pelos médicos "por compaixão", o médico, com autorização da família, utiliza a substância
 - Paciente com sintomas da COVID-19 chega ao hospital. Existe um momento de replicação viral em que o medicamento pode ser usado pelo médico com autorização do paciente e familiares
 - Paciente com sintomas leves, parecidos com o da gripe comum, o médico pode usar a hidroxicloroquina, descartando a possibilidade de que o paciente tenha: influenza A ou B, dengue, ou H1N1. A decisão deve ser compartilhada com o paciente.
- **"O Conselho Federal de Medicina não recomenda o uso da hidroxicloroquina. O que estamos fazendo é dando ao médico brasileiro o direito de, em decisão compartilhada com seu paciente, utilizar esse medicamento.**
- **Uma autorização, não é recomendação", disse o presidente do CFM, Mauro Luiz de Britto Ribeiro.**



CLOROQUINA/HIDROXICLOROQUINA/AZITROMICINA

Nota da Fiocruz sobre segurança da cloroquina:

https://portal.fiocruz.br/sites/portal.fiocruz.br/files/documentos/orientacoes_sobre_a_cloroquina_nota_tecnica_.pdf



NOTA TÉCNICA

Orientações sobre o uso da Cloroquina para tratamento de pacientes infectados com SARS-CoV-2, agente etiológico da Covid-19

- Nota com trabalhos disponíveis na literatura médico-científica sobre o uso da cloroquina/hidroxicloroquina para o tratamento da Covid-19
- Inclui estudos observacionais ou prospectivos e exclui artigos de opinião e expressa um posicionamento claro de que não há razão para o uso da cloroquina (CQ) no tratamento da COVID-19 tanto no nível individual quanto sob a chancela de uma política pública de saúde
- Produzido por sugestão do ex-Ministro da Saúde José Gomes temporão
- <https://drive.google.com/file/d/10fX03Xzxai57mVgXlRtMYJTtLEKXeUDF/view?fbclid=IwAR3Rdt1uy1Xi7xIbvMrQ1I1SNg4sGjqyLAKvCDVnyYF8yCt2Iz-ANHU8kfc>

CLOROQUINA/HIDROXICLOROQUINA/AZITROMICINA

<https://www.revistaquestaodeciencia.com.br/questao-de-fato/2020/05/22/50-tons-de-nada-ver-os-estudos-usados-para-vender-cloroquina>

Compendio com estudos favoráveis à CQ e HCQ

❑ **Excelente fonte: <https://www.revistaquestaodeciencia.com.br/>**



https://sei.saude.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&codigo_verificador=0014934763&codigo_crc=9DF7CA1E&hash_download=4d41794470cc484995b1b996c63ef3816fc01fe919dd8e383e1268562ebbffdb0ba288641fd358d848698ac1fba5c18516da7890acd1bcef1b47b1001b74f7f4&visualizacao=1&id_orgao_acesso_externo=0

[Nota Informativa - SEI/MS - Brasília, 20 de Maio de 2020](#)

ador_externo.php?acao=documento_conferir&codigo_verificador=0014934763&codigo_crc=9DF7CA1E&hash_downl



Ministério da Saúde
Secretaria Executiva
Gabinete da Secretaria Executiva

NOTA INFORMATIVA Nº 9/2020-SE/GAB/SE/MS

[globo.com](#) [g1](#) [globoesporte](#) [gshow](#) [videos](#)



BEM ESTAR

CORONAVÍRUS

OMS suspende testes com cloroquina e hidroxiclороquina contra a Covid-19

Organização coordena ensaio com pesquisadores de 100 países, inclusive brasileiros. Suspensão ocorre depois que estudo com 96 mil pacientes não viu efeito contra coronavírus e apontou maior risco de morte.

CLOROQUINA/HIDROXICLOROQUINA/AZITROMICINA

- A questão em debate se refere à ação de CQ/HCQ como antivirais, com objetivo de diminuir a quantidade de vírus, reduzindo as complicações graves da evolução da infecção
- A falta de atividade *in vitro* da HCQ em células do trato respiratório humano é explicada pela necessidade de receptores específicos para entrada dos vírus na célula
- Esses receptores não são encontrados em células genéricas do tipo Vero, nas quais a atividade inibitória de HCQ havia inicialmente sido demonstrada
- Há estudos clínicos em humanos infectados com COVID-19, com resultados positivos? Sim, poucos
- A grande maioria envolveu testes sobre a ação do fármaco isolado ou em combinação com azitromicina, em todas as fases do COVID-19 (fase profilática, fase inicial, fase intermediária, e fase grave)
- Não foram observados redução da carga viral, dos sintomas, nem do comprometimento pulmonar
- CQ/AZT e HCQ/AZT nunca foram avaliados em combinação em Fase I**
- Precisa provar eficiência no começo da doença seguindo o rigor científico
- Há relatos pessoais de médicos, mas falta provar isso num ensaio clínico bem controlado
- Fundamental respeitar a estreita margem de segurança desses medicamentos
- Doses acima de 25 mg/kg e interações medicamentosas podem ser fatais
- Esse fato parece não impedir o uso, com consentimento dos pacientes ou familiares
- Necessidade de seguir os tramites éticos que médicos devem seguir
- Pessoas podem sair do isolamento achando que tem cura - PERIGO!
- Pessoas infectadas podem e estão sendo curadas pelos anticorpos

REPOSICIONAMENTO DE FÁRMACOS

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1359644620301458?via%3Dihub>



Drug Discovery Today • Volume 00, Number 00 • April 2020

REVISIONS

ELSEVIER

Déjà vu: Stimulating open drug discovery for SARS-CoV-2

Reviews • POST SCREEN

Sean Ekins^{1,8}, Melina Mottin^{2,8}, Paulo R.P.S. Ramos², Bruna K.P. Sousa², Bruno Junior Neves², Daniel H. Foil¹, Kimberley M. Zorn¹, Rodolpho C. Braga³, Megan Coffee^{4,5}, Christopher Southan⁶, Ana C. Puhl¹ and Carolina Horta Andrade^{2,7}

¹ Collaborations Pharmaceuticals, 840 Main Campus Drive, Lab 3510, Raleigh, NC 27606, USA
² LabMol – Laboratory of Molecular Modeling and Drug Design, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Goiás, Goiânia, GO 74605-170, Brazil
³ InsilicAll, São Paulo, SP 04363-090, Brazil
⁴ Division of Infectious Diseases and Immunology, Department of Medicine, New York University, NY, USA
⁵ Department of Population and Family Health, Mailman School of Public Health, Columbia University, NY, USA
⁶ TW2Informatics Ltd, Göteborg 42166, Sweden
⁷ Department of Genetics, Evolution, Microbiology and Immunology, Institute of Biology, University of Campinas, Campinas, SP 13083-864, Brazil

In the past decade we have seen two major Ebola virus outbreaks in Africa, the Zika virus in Brazil and the Americas and the current pandemic of coronavirus disease (COVID-19), caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). There is a strong sense of déjà vu because there are still no effective treatments. In the COVID-19 pandemic, despite being a new virus, there are already drugs suggested as active in *in vitro* assays that are being repurposed in clinical trials. Promising SARS-CoV-2 viral targets and computational approaches are described and discussed. Here, we propose, based on open antiviral drug discovery approaches for previous outbreaks, that there could still be gaps in our approach to drug discovery.

Vídeo 1: <https://www.facebook.com/divisaodequimicaorganica/videos/265197301281304/>

<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2764727>

Clinical Review & Education

JAMA | Review

Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) A Review

James M. Sanders, PhD, PharmD; Marguerite L. Monogue, PharmD; Tomasz Z. Jodlowski, PharmD; James B. Cutrell, MD

IMPORTANCE The pandemic of coronavirus disease 2019 (COVID-19) caused by the novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) presents an unprecedented challenge to identify effective drugs for prevention and treatment. Given the rapid pace of scientific discovery and clinical data generated by the large number of people rapidly infected by SARS-CoV-2, clinicians need accurate evidence regarding effective medical treatments for this infection.

OBSERVATIONS No proven effective therapies for this virus currently exist. The rapidly expanding knowledge regarding SARS-CoV-2 virology provides a significant number of potential drug targets. The most promising therapy is remdesivir. Remdesivir has potent in vitro activity against SARS-CoV-2, but it is not US Food and Drug Administration approved and currently is being tested in ongoing randomized trials. Oseltamivir has not been shown to have efficacy, and corticosteroids are currently not recommended. Current clinical evidence does not support stopping angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers in patients with COVID-19.

CONCLUSIONS AND RELEVANCE The COVID-19 pandemic represents the greatest global public health crisis of this generation and, potentially, since the pandemic influenza outbreak of 1918. The speed and volume of clinical trials launched to investigate potential therapies for COVID-19 highlight both the need and capability to produce high-quality evidence even in the middle of a pandemic. No therapies have been shown effective to date.

JAMA. doi:10.1001/jama.2020.6019
Published online April 13, 2020.

+ Viewpoint

+ Related article

Author Affiliations: Department of Pharmacy, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas (Sanders, Monogue); Division of Infectious Diseases and Geographic Medicine, Department of Medicine, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas (Sanders, Monogue, Cutrell); Pharmacy Service VA North Texas Health Care System, Dallas (Jodlowski).

Corresponding Author: James B. Cutrell, MD, Division of Infectious Diseases and Geographic Medicine, Department of Medicine, University of Texas Southwestern Medical Center, 5323 Harry Hines Blvd, Dallas TX 75390-9113 (james.cutrell@utsouthwestern.edu).

Section Editors: Edward Livingston, MD, Deputy Editor, and Mary McGrae McDermott, MD, Deputy Editor.

15 APIs of interest in COVID-19 treatment

Recently, there have been many reports of investigations into the repurposing of currently available drugs as effective treatments for the novel coronavirus disease COVID-19, with numerous clinical trials taking place.

To support these efforts, we have collected all approved API entries from Pharmaceutical Substances that have been considered in this context, and we would like to share these with you as freely available pdfs. This information includes established synthetic routes that are applied in industry for the preparation of these compounds.

Approved APIs investigated as potential COVID-19 treatments

Azithromycin	2
Baricitinib	6
Camostat	11
Chloroquine	14
Cobicistat	19
Darunavir	25
Favipiravir	30
Fingolimod	33
Hydroxychloroquine	38
Lopinavir	40
Remdesivir	44
Ritonavir	49
Ruxolitinib	55
Thalidomide	61
Tofacitinib	64

About Pharmaceutical Substances

Pharmaceutical Substances is designed to be a complete reference guide to every pharmaceutical compound of significance. It provides access to syntheses, patents and applications for a compendium of over 2,700 active pharmaceutical ingredients (APIs) of interest to the chemical and pharmaceutical industries. For more information [click here](#).

Find more APIs on ps.thieme.com

Vídeo bem legal: https://www.youtube.com/watch?v=3kDg_zyps7E&feature=youtu.be

A Crispr-Cas9 system designed to introduce point mutations into the human ACE2 gene to weaken the interaction of the ACE2 receptor with the SARS-CoV-2 S protein

Tanaka et al., *Preprints* 2020, 2020050134
DOI: 10.20944/preprints202005.0134.v1).



Ferramenta que permite editar genes pode ajudar a barrar infecção pelo novo coronavírus

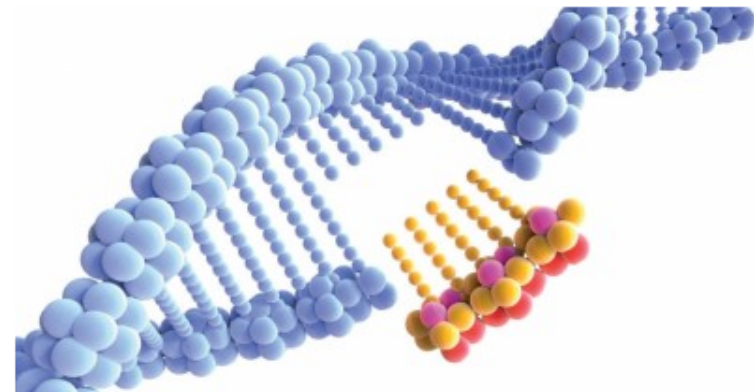
26 de maio de 2020



Elton Alisson | Agência FAPESP – Pesquisadores das faculdades de Medicina (FMRP) e de Odontologia (FORP) da Universidade de São Paulo (USP), campus de Ribeirão Preto, estão desenvolvendo uma estratégia para combater a COVID-19 baseada em edição gênica.

Por meio de ferramentas de biologia molecular e de bioinformática eles criaram um sistema para simular mutações pontuais no gene que codifica a proteína ACE2 – à qual o SARS-CoV-2 se liga para entrar nas células humanas. O objetivo é desestabilizar a interação entre o vírus e as células para impedir a infecção.

Desenvolvido no âmbito de um projeto [apoiado](#) pela FAPESP, o modelo foi descrito em um [artigo](#) publicado na plataforma *preprints*, ainda sem revisão por pares.



Pesquisadores da USP em Ribeirão Preto desenvolvem estratégia para induzir mutações no gene codificador da enzima ACE2, usada pelo SARS-CoV-2 para invadir as células humanas. Objetivo é prejudicar a interação da molécula com o vírus, sem comprometer sua função no organismo (imagem: Alfred Pasieka / Science Photo Library)

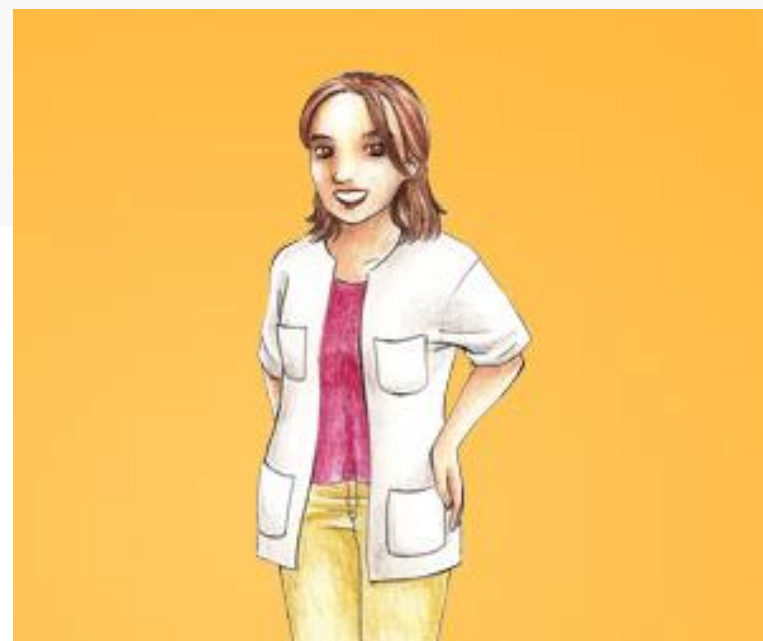
AGRADECIMENTO ESPECIAL

Profa. Lídia Moreira Lima

- ❑ Farmacêutica formada pela Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio de Janeiro (1994).
- ❑ Possui Mestrado (1997) em Química – UFRJ (especialidade Química Medicinal)
- ❑ Doutorado (2001) em Química – UFRJ (especialidade Química Medicinal)
- ❑ Pós-Doutorado em Química Medicinal pela Universidade de Navarra (UNAV, Pamplona, Espanha)
- ❑ Professora Associada do Instituto de Ciências Biomédicas (ICB) da UFRJ

Área de atuação: Química Medicinal e Metabolismo de Fármacos

<http://quid.sbq.org.br/lidia-moreira-lima/>

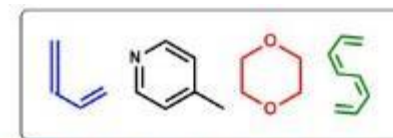




Opções de medicamentos no combate à COVID-19



Luiz Carlos Dias
Instituto de Química – UNICAMP
Campinas – SP, BRASIL
ldias@unicamp.br



Laboratório de Química Orgânica Sintética