

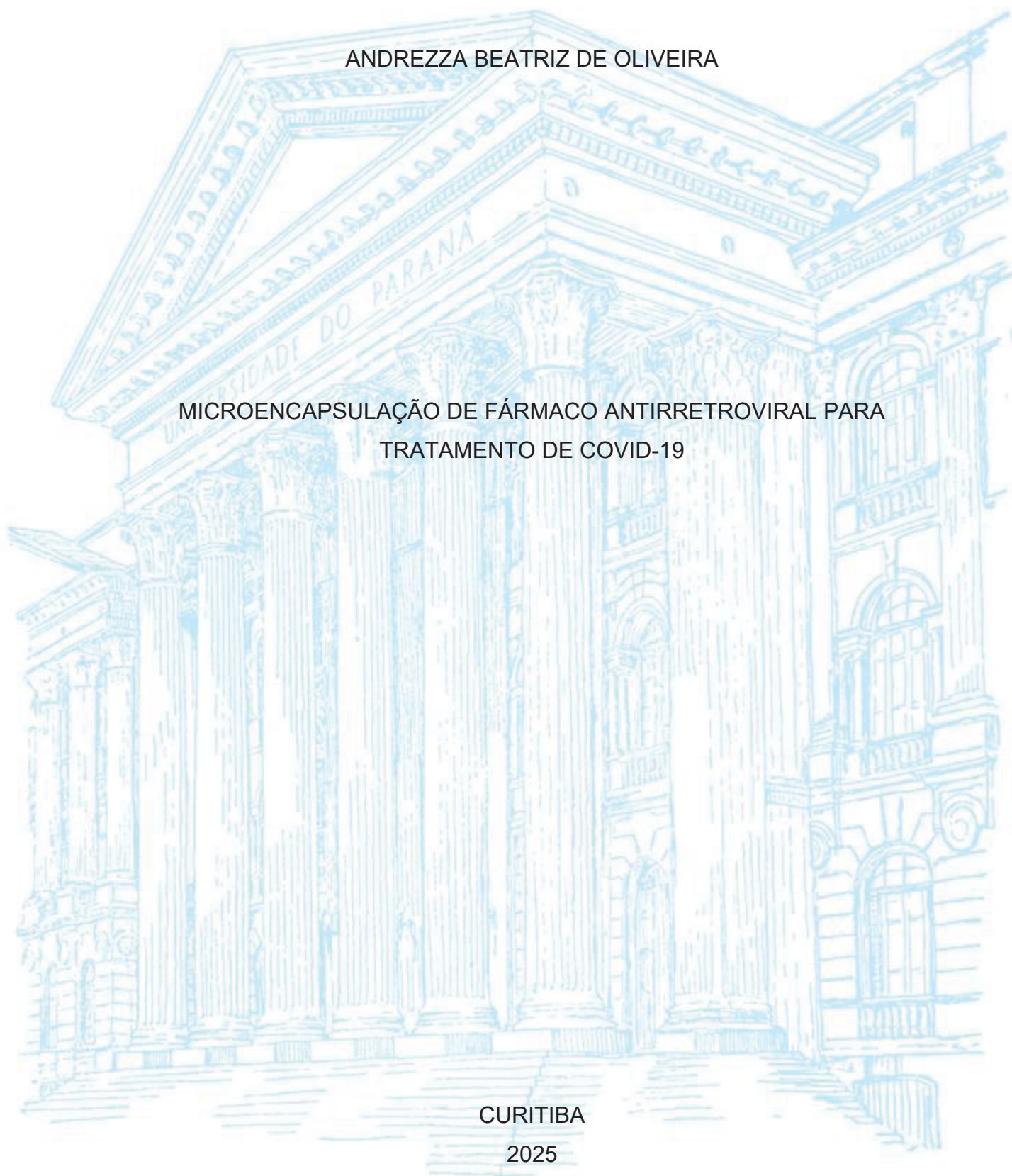
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

ANDREZZA BEATRIZ DE OLIVEIRA

MICROENCAPSULAÇÃO DE FÁRMACO ANTIRRETROVIRAL PARA  
TRATAMENTO DE COVID-19

CURITIBA

2025



ANDREZZA BEATRIZ DE OLIVEIRA

MICROENCAPSULAÇÃO DE FÁRMACO ANTIRRETROVIRAL PARA  
TRATAMENTO DE COVID-19

Tese apresentada ao curso de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Ciências Farmacêuticas.

Orientadora: Profa. Dra. Josiane de Fátima Gaspari  
Dias

Coorientadora: Profa. Dra. Deise Prehs Montrucchio

CURITIBA

2025

Oliveira, Andrezza Beatriz de  
Microencapsulação de fármaco antirretroviral para tratamento de COVID-19  
[recurso eletrônico] / Andrezza Beatriz de Oliveira. – Curitiba, 2025.  
1 recurso online : PDF

Tese (doutorado) – Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas.  
Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, 2025.

Orientador: Profa. Dra. Josiane de Fátima Gaspari Dias  
Coorientador: Profa. Dra. Deise Prehs Montrucchio

1. Desenvolvimento de medicamentos. 2. Tratamento farmacológico da COVID-19.  
3. SARS-CoV2. 4. Antivirais. I. Dias, Josiane de Fátima Gaspari. II. Montrucchio,  
Deise Prehs. III. Universidade Federal do Paraná. IV. Título.

CDD 615.19



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ  
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO CIÊNCIAS  
FARMACÊUTICAS - 40001016042P8

## TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da tese de Doutorado de **ANDREZZA BEATRIZ DE OLIVEIRA**, intitulada: **MICROENCAPSULAÇÃO DE FÁRMACO ANTIRRETROVIRAL PARA TRATAMENTO DE COVID-19**, sob orientação da Profa. Dra. JOSIANE DE FÁTIMA GASPARI DIAS, que após terem inquirido a aluna e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa.

A outorga do título de doutora está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 15 de Dezembro de 2025.

JOSIANE DE FÁTIMA GASPARI DIAS  
Presidente da Banca Examinadora

YANNA DANTAS RATTMANN  
Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

ELISIANE DE BONA SARTOR  
Avaliador Externo (CENTRO DE ENSINO SUPERIOR DE MARINGÁ -  
CURITIBA)

LUCIANA GIBBERT  
Avaliador Externo (DEPARTAMENTO DE NUTRIÇÃO)

PAULO VITOR FARAGO  
Avaliador Externo (UNIVERSIDADE ESTADUAL DE PONTA GROSSA)

Dedico este trabalho àqueles que mantiveram seus esforços para defender a ciência nesses tempos difíceis, e assim manter a luz em meio às trevas.

## AGRADECIMENTOS

À minha mãe Sueli Lazarin de Oliveira, pelo estímulo para iniciar essa jornada.

A meu pai Mario Ivan de Oliveira, pelo estímulo para terminá-la.

À minha tia Shirley Lazarin, por estimulá-la muito antes do seu início.

À minha irmã Alessandra Larissa de Oliveira Lazzarin, pelo auxílio durante a execução do primeiro objetivo do trabalho.

A Maiko de Campos Alves, pelo estímulo para continuar insistindo.

Aos verdadeiros amigos, pelo companheirismo em todos os momentos, sob todos os aspectos.

Ao psicólogo Leandro Dierka, por me estimular a vislumbrar nesses estudos um caminho para enfrentar a minha doença.

À colega Karine Amorim Fladzinski, pelo acolhimento, empatia e conselhos.

Aos colegas Jair José de Lima e Marco Franceschi, pelo acolhimento e apoio técnico.

A Maria da Graça Teixeira e Dra. Cintia Aparecida dos Anjos, pela empatia, simpatia, amizade, apoio técnico e disposição constante.

A Dr. Paulo Vitor Farago, Dra. Sandra Maria Warumbi Zanin, Dra. Glaci Teresinha Zancan (*in memorian*), Dra. Olga Chaim, por serem minha inspiração científica.

Ao professor Dr. Roberto Pontarolo, por manter constante a alma de mestre, pelo conselho esclarecedor, pelos ensinamentos que foram duradouros por tantos anos, desde a graduação.

Ao Sistema Único de Saúde, por ser a grande motivação, sustento e resistência; e pela gentil doação do medicamento para a fase experimental do estudo.

Ao Laboratório de Biopolímeros da Universidade Federal do Paraná, pela concessão do equipamento e apoio técnico na execução dos testes de tamanho e potencial zeta das micropartículas.

À Central Analítica do Departamento de Farmácia da Universidade Federal do Paraná, pela concessão dos equipamentos e apoio técnico na execução dos testes de rotação óptica, espectrometria no infravermelho por transformada de Fourier e Cromatografia Líquida de Alta Eficiência.

Ao Centro de Microscopia Eletrônica da Universidade Federal do Paraná, pela realização da análise de observação por microscopia eletrônica de varredura.

A Maria da Graça Teixeira, Maurício Passos, e à Central Analítica do Departamento de Farmácia da Universidade Federal do Paraná pelo apoio para a realização da cromatografia líquida de alta eficiência.

À Universidade Federal do Paraná e ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas pelo apoio institucional, pela oferta das condições para o desenvolvimento do conhecimento e pela concessão da estrutura para a concretização desse trabalho, apesar do momento difícil.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo apoio institucional.

Aos professores e colegas do Programa de Pós-Graduação, sobretudo pela colaboração e estímulo nos diversos momentos desta caminhada.

À orientadora Dra Josiane de Fátima Gaspari Dias, por tudo o que representou desde o início: não apenas uma tutora, mas a educadora, a inspiradora, aquela que ofereceu apoio, acolhimento e segurança em todos os momentos.

À coorientadora Dra Deise Prehs Montrucchio, por ser o apoio e a inspiração, a luz quando as dúvidas ofuscaram as respostas.

A todas as pessoas que, direta ou indiretamente, contribuíram para a conclusão deste trabalho, muito obrigada!

"O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001."

Devemos manter a nossa certeza de que depois dos dias ruins, os bons virão novamente.

Marie Curie (1915), em carta para sua filha Irène Curie.

## RESUMO

O enfrentamento da pandemia causada pelo coronavírus SARS-CoV-2 envolveu a elucidação dos mecanismos de patogenia, além de tratamento para a doença causada por coronavírus (COVID-19), apontando para o uso de alguns fármacos, entre eles, os antirretrovirais Remdesivir e Nirmatrelvir. Embora os fármacos aprovados para o tratamento de COVID-19 tenham tido resultados positivos, estudos de metanálise de ensaios clínicos randomizados demonstram que ainda é preciso obter eficácia mais contundente. Nesse contexto, a microencapsulação pode promover melhoria na farmacodinâmica do fármaco, por consistir em um processo em que substâncias ativas são revestidas por um filme polimérico, formando sistemas com dimensões micrométricas, e que podem adquirir alguns benefícios, tais como: melhora na proteção da contra degradação, auxílio na absorção pelo organismo, ou promoção de sítio-especificidade. Com o objetivo de desenvolver uma formulação que possa servir como alternativa para o tratamento da COVID-19, propõe-se a microencapsulação de fármaco antirretroviral com potencial para o favorecimento da eficácia dos tratamentos estabelecidos. A metodologia envolveu diversas etapas, iniciando pela seleção do fármaco por meio de estudo bibliográfico sistemático, de critérios regulatórios e de viabilidade econômica, seguido da determinação da composição e método de preparação das micropartículas. Após, a microencapsulação foi realizada por técnica de microemulsificação, com revestimento de ácido esteárico, e por gelificação ionotrópica, com revestimento de quitosana. Por fim, as nanopartículas foram avaliadas por testes de doseamento de fármaco, capacidade de carga de fármaco, eficiência de encapsulação, potencial zeta, tamanho e morfologia. Os resultados obtidos para seleção do fármaco indicaram Remdesivir ou Nirmatrelvir, sendo que o segundo foi o escolhido para as etapas subsequentes. Os resultados ao final dos ensaios apontaram favorecimento parcial às nanopartículas de Nirmatrelvir com revestimento de ácido esteárico, pois apresentaram maior eficiência de encapsulação (EE% = 71,15) e capacidade de carga (LC% 1,17) quando comparadas com aquelas revestidas com quitosana (EE% 54,31; LC% 0,73), embora as dimensões beneficiem as partículas revestidas com quitosana (entre 190,07 e 334,20 nm) frente às revestidas com ácido esteárico (entre 611,7 e 620,5 nm). O resultado de potencial zeta (entre -1,25 e -1,65 mV para revestimento de quitosana e entre -1,14 e -2,85 mV para revestimento de ácido esteárico) aponta para a neutralidade de carga de superfície e instabilidade em dispersões com tendência a formação de aglomerados para as duas preparações. A análise morfológica por microscopia eletrônica mostrou-se satisfatória para ambas as preparações, pois nas amostras em que houve adição de fármaco houve a formação de estruturas relativamente esféricas e lisas em tamanho de escala nanométrica, que são ausentes nas amostras controle (em que não houve a adição de fármaco), em que são visualizadas estruturas contínuas e fibrosas, compatíveis com a matriz de revestimento utilizada em cada metodologia. Apesar de ser recomendável realizar mais estudos para aperfeiçoamento, as formulações compreendem uma base para um produto tecnológico com potencial de tratamento de uma doença preocupante para a saúde mundial, em especial quando não há cobertura vacinal ideal.

Palavras-chave: SARS-CoV-2; tratamento farmacológico da COVID-19; antivirais; desenvolvimento de medicamentos.

## ABSTRACT

Overcoming the pandemic caused by the SARS-CoV-2 coronavirus involved elucidating the mechanisms of pathogenesis, in addition to treatment for the disease caused by coronavirus (COVID-19), denoting the use of some drugs, including the antivirals Remdesivir and Nirmatrelvir. Although drugs approved for the treatment of COVID-19 have shown positive results, meta-analysis studies of randomized clinical trials show that more convincing efficacy is still needed. From this perspective, microencapsulation can promote improvements in the drug's pharmacodynamics, because it consists in a process in which active substances are coated with a polymeric film, forming systems with micrometric dimensions, which can acquire some benefits as protection against degradation, favoring absorption by the organism, or site-specificity. In order to develop a formulation that can serve as an alternative for the treatment of COVID-19, we proposed microencapsulation of an antiviral drug with the potential to improve the effectiveness of established treatments. The applied methodology involved several stages, starting with the selection of the drug by systematic bibliographical study, regulatory criteria and economic viability, then electing the composition and developing the methods for preparation of microcapsules. Then, microencapsulation was performed by micro emulsification technique with stearic acid coating, and by ionotropic gelation with chitosan coating. Finally, the nanoparticles were assessed by drug dosage, drug loading capacity, encapsulation efficiency, zeta potential, size and morphology. The results obtained on drug selection point at Remdesivir or Nirmatrelvir, the last one was chosen to next steps. The final results showed a partial advantage for Nirmatrelvir nanoparticles coated with stearic acid, since they showed higher encapsulation efficiency (EE% 71.15) and loading capacity (LC% 1.17) when compared to those coated with chitosan (EE% 54.31; LC% 0.73), although the size results benefit the particles coated with chitosan (between 190.07 and 334.20 nm) compared to those coated with stearic acid (between 611.70 and 620.50 nm). The zeta potential result (between -1.25 and -1.65 mV for chitosan coating and between -1.14 and -2.85 mV for stearic acid coating) indicates surface charge neutrality and instability in dispersions, with a tendency to form agglomerates, for both preparations. The morphological analysis was satisfactory for both preparations, as in the samples in which drug was added, there was the presence of relatively spherical and smooth structures in nanometric scale size, absent in the control samples (in which no drug was added), in which continuous and fibrous structures compatible with the coating matrix were seen. Although further studies are recommended, the developed formulations provide the basis for a technological product with the potential to treat a disease of concern to global health, especially when there is no ideal vaccination.

Keywords: SARS-CoV-2; COVID-19 drug treatment; antiviral agents; drug development.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1 - REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DA ESTRUTURA DO SARS-CoV-2 ...	27
FIGURA 2 – SARS-COV-2 COM DESTAQUE À PROTEÍNA S.....	28
FIGURA 3 – LIGAÇÃO DO SARS-COV-2 À MEMBRANA CELULAR .....	29
FIGURA 4 – INTERAÇÕES MOLECULARES PARA A ENTRADA DO SARS-COV-2 NA CÉLULA.....	30
FIGURA 5 – INFECÇÃO POR SARS-COV-2 E O CICLO DE REPLICAÇÃO VIRAL.....	31
FIGURA 6 – CICLOS DE REPLICAÇÃO DOS VÍRUS DE RNA POLARIDADE POSITIVA	32
FIGURA 7 – REPLICAÇÃO GENÔMICA DOS VÍRUS RNA+ QUE APRESENTAM RNAm SUBGENÔMICOS. ....	34
QUADRO 1 – MODIFICAÇÕES TERMINAIS EM GENOMAS DE CORONAVÍRUS.....	35
FIGURA 8 – IMUNOPATOLOGIA DO DESENVOLVIMENTO DE SDRA ASSOCIADO A COVID-19.....	38
FIGURA 9 – CICLO DE REPLICAÇÃO VIRAL E POTENCIAIS SÍTIOS DE INTERVENÇÃO FARMACOLÓGICA .....	43
QUADRO 2 – SÍTIOS E MECANISMOS DE AÇÃO DA QUIMIOTERAPIA ANTIVIRAL.....	44
QUADRO 3 – APROVAÇÃO DO VEKLURY® PARA TRATAMENTO DE COVID-19 PELAS AGÊNCIAS REGULADORAS .....	48
FIGURA 10 – FÓRMULA QUÍMICA ESTRUTURAL DO REMDESIVIR.....	48
FIGURA 11 – METABÓLITO ATIVO DO REMDESIVIR .....	49
FIGURA 12 – EFEITO DO REMDESIVIR TRIFOSFATO NA REPLICAÇÃO DO RNA VIRAL . .....	49
FIGURA 13 – PROCESSO DE REPLICAÇÃO DO SARS-COV-2 E MECANISMO DE AÇÃO DO REMDESIVIR .....	50
FIGURA 14 – ESTRUTURA QUÍMICA DOS FÁRMACOS QUE COMPÕEM O MEDICAMENTO PAXLOVID®: NIRMALTREVIR E RITONAVIR.....	51
QUADRO 4 – APROVAÇÃO DO PAXLOVID® PARA TRATAMENTO DE COVID-19 PELAS AGÊNCIAS REGULADORAS .....	54
QUADRO 5 – CRITÉRIOS CLÍNICOS PARA DISPENSAÇÃO DO PAXLOVID® PELO SUS (2022).....	55
FIGURA 15 – CARTELA DE PAXLOVID®: COMPRIMIDOS DE NIRMALTREVIR (RÓSEOS) E DE RITONAVIR (BRANCOS) .....	55
FIGURA 16 – PROTEÍNA M <sup>PRO</sup> VIRAL LIGADA A NIRMALTREVIR .....	57
FIGURA 17 – LIGAÇÃO COVALENTE ENTRE NIRMATRELVIR E PROTEÍNA M <sup>PRO</sup> VIRAL .....	57
FIGURA 18 – MECANISMO DE AÇÃO DO PAXLOVID® .....	58

QUADRO 6 – EXEMPLOS DE MATERIAS DE REVESTIMENTO E MECANISMOS DE LIBERAÇÃO DO CONTEÚDO DA MICROCÁPSULA.....	60
FIGURA 19 – REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DE MICROCÁPSULA E MICROESFERA .....	59
FIGURA 20 – PREPARAÇÃO DE MICROPARTÍCULAS PELO MÉTODO DE EVAPORAÇÃO DE SOLVENTE.....	62
FIGURA 21 – PREPARAÇÃO DE MICROPARTÍCULAS PELO MÉTODO DE EMULSIFICAÇÃO .....	63
FIGURA 22 – PREPARAÇÃO DE MICROPARTÍCULAS POR MÉTODO DE NANOPRECIPITAÇÃO.....	63
FIGURA 23 – PREPARAÇÃO DE MICROPARTÍCULAS PELO MÉTODO DE GELIFICAÇÃO IÔNICA.....	64
FIGURA 24 – FLUXOGRAMA DA METODOLOGIA UTILIZADA NO ESTUDO.....	67
QUADRO 7 – NÍVEIS DE EVIDÊNCIA JBI EBP DATABASE .....	68
QUADRO 8 – PONTUAÇÕES NA AVALIAÇÃO DE QUALIDADE DE JADAD.....	71
QUADRO 9 – INFORMAÇÕES COLETADAS DOS ESTUDOS PARA A REVISÃO DE ESCOPO .....	73
FIGURA 25 – EXTRAÇÃO DE NIRMATRELVIR A PARTIR DE COMPRIMIDOS DE PAXLOVID®.....	79
FIGURA 26 – FLUXOGRAMA DE QUATRO PASSOS PRISMA.....	88
QUADRO 10 – ANÁLISE DE QUALIDADE DOS REGISTROS POR ESCALA DE JADAD .	89
QUADRO 11 – MAPA DESCRITIVO DOS DADOS EXTRAÍDOS DOS ESTUDOS SEGUNDO PICOS DURANTE A REVISÃO DE ESCOPO.....	90
GRÁFICO 1 – FREQUÊNCIA ABSOLUTA DE ESTUDOS PARA CADA ANTIVIRAL .....	95
GRÁFICO 2 – GRÁFICO EM FLORESTA DO RESULTADO DE EFETIVIDADE DE REMDESIVIR: TEMPO DE RECUPERAÇÃO DOS PACIENTES (REVISÃO DE ESCOPO).....	96
GRÁFICO 3 – GRÁFICO EM FLORESTA DO RESULTADO DE SEGURANÇA DE REMDESIVIR: INCIDÊNCIA DE EVENTOS ADVERSOS (REVISÃO DE ESCOPO).....	96
GRÁFICO 4 – GRÁFICO EM FLORESTA DO RESULTADO DE SEGURANÇA DE REMDESIVIR: INCIDÊNCIA DE MORTALIDADE (REVISÃO DE ESCOPO) .....	97
QUADRO 12 – ASPECTOS NORMATIVOS DOS MEDICAMENTOS AUTORIZADOS PARA TRATAMENTO DE COVID-19.....	99
FIGURA 27 – FLUXOGRAMA PRISMA DA REVISÃO SISTEMÁTICA PARA O NIRMATRELVIR.....	101

GRÁFICO 5 – ANÁLISE DE RISCO DE VIÉS DURANTE A REVISÃO SISTEMÁTICA PARA NIRMATRELVIR .....	102
QUADRO 13 – MAPA DESCRITIVO DOS DADOS EXTRAÍDOS DOS ESTUDOS SEGUNDO PICOS DURANTE A REVISÃO SISTEMÁTICA PARA NIRMATRELVIR .....	104
GRÁFICO 6 – GRÁFICO EM FLORESTA DO RESULTADO DE SEGURANÇA DURANTE A REVISÃO SISTEMÁTICA PARA NIRMATRELVIR: INCIDÊNCIA DE EVENTOS ADVERSOS .....	107
GRÁFICO 7 – GRÁFICO EM FLORESTA DO RESULTADO DE EFICÁCIA DURANTE A REVISÃO SISTEMÁTICA PARA NIRMATRELVIR: TEMPO DE RECUPERAÇÃO .....	108
FIGURA 28 – FLUXOGRAMA PRISMA DA REVISÃO SISTEMÁTICA PARA O REMDESIVIR .....	109
GRÁFICO 8 – ANÁLISE DE RISCO DE VIÉS NA REVISÃO SISTEMÁTICA PARA REMDESIVIR .....	111
QUADRO 14 – MAPA DESCRITIVO DOS DADOS EXTRAÍDOS DOS ESTUDOS SEGUNDO PICOS DURANTE A REVISÃO SISTEMÁTICA PARA REMDESIVIR .....	112
GRÁFICO 9 – GRÁFICO EM FLORESTA DO RESULTADO DE SEGURANÇA DURANTE A REVISÃO SISTEMÁTICA PARA REMDESIVIR: INCIDÊNCIA DE MORTALIDADE .....	117
GRÁFICO 10 – GRÁFICO EM FLORESTA DO RESULTADO DE EFICÁCIA DURANTE A REVISÃO SISTEMÁTICA PARA REMDESIVIR: TEMPO DE RECUPERAÇÃO .....	118
QUADRO 15 – LEVANTAMENTO DE SEMELHANÇAS ENTRE ANTIVIRAIS ANÁLOGOS DE NUCLEOSÍDEOS .....	121
QUADRO 16 – PRINCIPAIS ESTUDOS DE MICROENCAPSULAÇÃO DE REMDESIVIR E DOS ANTIVIRAIS CONSIDERADOS MAIS SEMELHANTES.....	122
QUADRO 17 – LEVANTAMENTO DE SEMELHANÇAS ENTRE ANTIVIRAIS INIBIDORES DE PROTEASES .....	125
QUADRO 18 – PRINCIPAIS ESTUDOS DE MICROENCAPSULAÇÃO DOS ANTIVIRAIS CONSIDERADOS MAIS SEMELHANTES AO NIRMATRELVIR .....	126
QUADRO 19 – ADAPTAÇÕES REALIZADAS À TÉCNICA DE BELLETTI ET AL. (2012)	132
QUADRO 20 – ADAPTAÇÕES REALIZADAS À TÉCNICA DE RAVI E VATS (2017).....	133
QUADRO 21 – INFORMAÇÕES DE SOLUBILIDADE DOS COMPONENTES DE COMPRIMIDOS DE NIRMATRELVIR DO MEDICAMENTO PAXLOVID®.....	135

QUADRO 22 – PARÂMETROS DA FASE DE EXTRAÇÃO DE NIRMATRELVIR .....	137
FIGURA 29 – ESPECTROMETRIA EM FREQUÊNCIA INFRAVERMELHA DO CRISTAL OBTIDO.....	139
FIGURA 30 – ESPECTROGRAMA FT-IR (KBr) DE NIRMATRELVIR.....	140
FIGURA 31 – COMPARAÇÃO ENTRE OS ESPECTROS FTIR DO CRISTAL OBTIDO E NIRMATRELVIR.....	141
QUADRO 23 – COMPARAÇÃO ENTRE AS BANDAS FTIR DO ESPECTRO DE REFERÊNCIA (NIRMATRELVIR) E DO CRISTAL OBTIDO .....	142
FIGURA 32 – PERFIL CROMATOGRÁFICO DA SOLUÇÃO METANÓLICA DO CRISTAL COMPARADO COM O PERFIL CROMATOGRÁFICO DO SOLVENTE...	144
QUADRO 24 – PARÂMETROS DA FASE DE MICROENCAPSULAÇÃO POR GELIFICAÇÃO IÔNICA (REVESTIMENTO DE QUITOSANA).....	145
QUADRO 25 – PARÂMETROS DA FASE DE MICROENCAPSULAÇÃO POR MICROEMULSIFICAÇÃO (REVESTIMENTO DE ÁCIDO ESTEÁRICO) ..	147
FIGURA 33 – PERFIL DE ABSORBÂNCIA DO PADRÃO DE FÁRMACO SUBMETIDO A VARREDURA NO ESPECTROFOTÔMETRO UV1800 SHIMADZU .....	149
FIGURA 34 – ESPECTRO UV-VISÍVEL DE NIRMATRELVIR .....	149
FIGURA 35 – CURVA DE CALIBRAÇÃO PARA DOSEAMENTO DE NIRMATRELVIR POR CROMATOGRAFIA LÍQUIDA DE ALTA EFICIÊNCIA.....	151
FIGURA 36 – PERFIL CROMATOGRÁFICO DA ANÁLISE DO SOBRENADANTE DE PREPARADO DE NANOPARTÍCULAS REVESTIDAS COM QUITOSANA E DO SEU CONTROLE NEGATIVO .....	152
FIGURA 37 – PERFIL CROMATOGRÁFICO DA ANÁLISE DO SOBRENADANTE DE PREPARADO DE NANOPARTÍCULAS REVESTIDAS COM ÁCIDO ESTEÁRICO E DO SEU CONTROLE NEGATIVO .....	152
FIGURA 38 – MICROGRAFIAS DA OBSERVAÇÃO EM MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE VARREDURA DE NANOPARTÍCULAS REVESTIDAS COM QUITOSANA (CONTROLE NEGATIVO E AMOSTRAS) .....	156
FIGURA 39 – MICROGRAFIA DA OBSERVAÇÃO EM MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE VARREDURA DE NANOPARTÍCULAS REVESTIDAS COM ÁCIDO ESTEÁRICO (CONTROLE NEGATIVO E AMOSTRAS).....	157

## LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – LEVANTAMENTO DE CUSTOS PARA AQUISIÇÃO DE 1 G DE FÁRMACO .....	119
TABELA 2 – LEVANTAMENTO DE CUSTOS DAS METODOLOGIAS DE MICROENCAPSULAÇÃO MAIS VIÁVEIS POR DISPONIBILIDADE DE EQUIPAMENTOS E INSUMOS .....	130
TABELA 3 – RESULTADO DO TESTE DE ROTAÇÃO ÓPTICA DO CRISTAL OBTIDO	138
TABELA 4 – RESULTADOS DE VALIDAÇÃO DO MÉTODO ANALÍTICO CROMATOGRAFIA LÍQUIDA DE ALTA EFICIÊNCIA UTILIZADO PARA DOSEAMENTO DE NIRMATRELVIR .....	150
TABELA 5 – RESULTADOS DO DOSEAMENTO DE NIRMATRELVIR DO SOBRENADANTE DAS AMOSTRAS DE MICROPARTÍCULAS POR CROMATOGRAFIA LÍQUIDA DE ALTA EFICIÊNCIA.....	153
TABELA 6 – QUANTIDADE DE FÁRMACO CALCULADA NO SOBRENADANTE DAS AMOSTRAS DE MICROPARTÍCULAS POR CROMATOGRAFIA LÍQUIDA DE ALTA EFICIÊNCIA.....	153
TABELA 7 – RESULTADOS DE CAPACIDADE DE CARGA DO FÁRMACO DAS MICROPARTÍCULAS PREPARADAS .....	154
TABELA 8 – RESULTADOS DE EFICIÊNCIA DE ENCAPSULAÇÃO PARA AS MICROPARTÍCULAS PREPARADAS .....	154
TABELA 9 – RESULTADOS DA ANÁLISE DE TAMANHO DAS MICROPARTÍCULAS E RESPECTIVOS CONTROLES NEGATIVOS.....	158
TABELA 10 – RESULTADOS DA ANÁLISE DE POTENCIAL ZETA DAS AMOSTRAS DE MICROPARTÍCULAS E RESPECTIVOS CONTROLES NEGATIVOS (25°C) .....	159

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

$\mu\text{M}$	Micromol
3CI <sup>pro</sup>	<i>3C-like protease</i> (Endopeptidase C30)
3CL	<i>3C-like protease</i> (Endopeptidase C30)
ACE2	Enzima de conversão de angiotensina tipo 2
AECII	Células epiteliais alveolares do tipo 2
Anvisa	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ARV	Antirretroviral
AT2	Células epiteliais alveolares do tipo 2
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde
COVID-19	Doença causada por coronavírus
CYP3A	Citocromo P3A
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
ESPII	Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional
ECA-2	Enzima de conversão de angiotensina tipo 2
FDA	<i>Food and Drug Administration</i> (Agência reguladora de serviços e produtos para saúde dos Estados Unidos)
FTIR	<i>Fourier Transform Infrared Spectroscopy</i> (Espectroscopia no Infravermelho por Transformada de Fourier)
ICH	<i>International Concil for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use</i> (Conselho Internacional de Harmonização de Requisitos Técnicos para Medicamentos para Uso Humano)
IC50	Concentração Inibitória Máxima Média
JBI EPP	<i>Joanna Briggs Institute Evidence-Based Practice</i> (Instituto Joanna Briggs de Prática baseada em Evidências)
M <sup>pro</sup>	<i>Main protease</i> (Endopeptidase C30)
ORF	<i>Open Reading Frame</i> (Sequência de leitura aberta)
PLGA	<i>Poly-(lactic-co-glycolic acid)</i> (Ácido polilático co-glicólico)
Proteína S	Proteína-espícula
PRR	Receptores de reconhecimento de padrão
pH	Potencial hidrogeniônico

RBD	<i>Receptor binding domain</i> (Domínio de ligação ao receptor)
PD	Domínio-peptidase
RNA	Ácido Ribonucleico
RNAm	RNA mensageiro
SARS-CoV-2	Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave 2
SDRA	Síndrome de desconforto respiratório agudo
SUS	Sistema Único de Saúde
TMPRSS2	Serino-protease transmembranar 2
UTR	Região não traduzida

## LISTA DE SÍMBOLOS E SIGLAS

g	gramas
mL	mililitro
mg	miligrama
kV	quilovolts
rpm	rotações por minuto
min	minuto(s)
T	temperatura
h	hora
kPa	quilopascal
v/v	volume / volume
p/v	peso / volume
®	marca registrada
+	mais
≥	maior ou igual
±	mais ou menos
°C	graus Celsius
€	Euros
US\$	Dólares
R\$	Reais

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>21</b>
1.1	OBJETIVOS.....	24
1.1.1	Objetivo geral.....	24
1.1.2	Objetivos específicos .....	24
<b>2</b>	<b>REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	<b>25</b>
2.1	CORONAVÍRUS SARS-COV-2.....	25
2.2	PATOGÊNESE DA DOENÇA DE CORONAVÍRUS 2019 (COVID-19).....	36
2.3	ASPECTOS CLÍNICOS DA COVID-19 .....	39
2.4	ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DA COVID-19.....	41
2.5	TRATAMENTO COM FÁRMACOS ANTIVIRAIS .....	42
2.6	TRATAMENTO DE COVID-19 COM FÁRMACOS ANTIRRETROVIRAIS .....	45
2.6.1	Remdesivir.....	46
2.6.2	Ritonavir + Nirmatrelvir .....	51
2.7	MICROENCAPSULAÇÃO DE FÁRMACOS.....	58
2.7.1	Aspectos Gerais .....	59
2.7.2	Métodos de Produção.....	61
2.7.2.1	Métodos Físicos.....	61
2.7.2.2	Métodos Físico-Químicos .....	62
2.7.2.3	Métodos Químicos .....	64
2.8	MICROENCAPSULAÇÃO DE ANTIVIRAIS .....	65
<b>3</b>	<b>MATERIAL E MÉTODOS</b> .....	<b>67</b>
3.1	SELEÇÃO DO FÁRMACO.....	68
3.1.1	Estudo Bibliográfico .....	68
3.1.1.1	Estudo bibliográfico de escopo para determinação do fármaco .....	70
3.1.1.1.1	Estratégia de busca .....	70
3.1.1.1.2	Critérios de inclusão e de exclusão.....	70
3.1.1.1.3	Critérios de elegibilidade das fontes .....	72
3.1.1.1.4	Extração de dados .....	72
3.1.1.1.5	Análise de evidência .....	73
3.1.1.2	Consideração de Critérios Normativos.....	73
3.1.1.3	Revisão bibliográfica sistemática dos antirretrovirais aprovados por agências reguladoras para o tratamento de COVID-19.....	74
3.1.1.3.1	Estratégia de busca .....	74
3.1.1.3.2	Critérios de inclusão e de exclusão.....	75
3.1.1.3.3	Critérios de elegibilidade das fontes .....	75

3.1.1.3.4	Extração de dados .....	76
3.1.1.3.5	Análise de evidência .....	76
3.1.2	Estudo de Viabilidade Econômica para Seleção do Fármaco a ser Estudado .....	76
3.2	DETERMINAÇÃO DA COMPOSIÇÃO DAS MICROPARTÍCULAS .....	77
3.2.1	Estudo Bibliográfico para Determinação da Composição das Micropartículas .....	77
3.2.2	Estudo de Disponibilidade de Recursos e Viabilidade Econômica para Determinação da Composição e Método de Produção das Micropartículas .....	77
3.3	PROPOSTA DA COMPOSIÇÃO E MÉTODO DE PRODUÇÃO DAS MICROPARTÍCULAS CONTENDO ANTIRRETROVIRAL PARA TRATAMENTO DE COVID-19 .....	78
3.4	ELABORAÇÃO DAS MICROPARTÍCULAS .....	78
3.4.1	Extração e Identificação de Nirmatrelvir .....	79
3.4.2	Elaboração de Nanopartículas de Nirmatrelvir .....	81
3.4.2.1	Elaboração de nanopartículas poliméricas revestidas com quitosana .....	81
3.4.2.2	Elaboração de nanopartículas lipídicas sólidas revestidas com ácido esteárico ..	81
3.5	CARACTERIZAÇÃO DAS MICROPARTÍCULAS .....	82
3.5.1	Doseamento de fármaco .....	82
3.5.2	Capacidade de carga de fármaco .....	84
3.5.3	Eficiência de Encapsulação .....	84
3.5.4	Morfologia das Micropartículas .....	85
3.5.5	Tamanho e Potencial Zeta .....	85
<b>4</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO .....</b>	<b>86</b>
4.1	SELEÇÃO DO FÁRMACO .....	86
4.1.1	Resultados da revisão de escopo para determinação do fármaco .....	87
4.1.2	Resultados do Levantamento de Critérios Normativos de Agências Reguladoras de Saúde para Determinação do Fármaco .....	98
4.1.3	Resultados da revisão bibliográfica sistemática .....	100
4.1.3.1	Revisão sistemática de estudos clínicos randomizados sobre eficácia e segurança do uso de nirmatrelvir frente a COVID-19 .....	101
4.1.3.2	Revisão sistemática de estudos clínicos randomizados sobre eficácia e segurança do uso de Remdesivir frente a COVID-19 .....	108
4.1.4	Resultados do estudo de viabilidade econômica para utilização do fármaco no processo de microencapsulação .....	119
4.2	RESULTADOS DO ESTUDO PARA DETERMINAÇÃO DA COMPOSIÇÃO DO REVESTIMENTO DE MICROPARTÍCULAS CONTENDO FÁRMACO ANTIRRETROVIRAL PARA TRATAMENTO DE COVID-19 .....	120

4.2.1	Resultados do Levantamento Bibliográfico sobre Microencapsulação de Fármacos semelhantes a Remdesivir e a Nirmatrelvir.....	120
4.2.2	Resultados da verificação de viabilidade orçamentária para produção de micropartículas de fármaco antirretroviral .....	129
4.3	PROPOSTA DA COMPOSIÇÃO E DO MÉTODO DE PRODUÇÃO DAS MICROPARTÍCULAS PARA O ESTUDO .....	132
4.4	ELABORAÇÃO DAS MICROPARTÍCULAS .....	134
4.4.1	Extração e identificação de Nirmatrelvir .....	134
4.4.2	Elaboração de nanopartículas poliméricas revestidas com quitosana.....	144
4.4.3	Elaboração de nanopartículas lipídicas sólidas revestidas com ácido esteárico	146
4.5	CARACTERIZAÇÃO DAS MICROPARTÍCULAS.....	148
4.5.1	Doseamento de fármaco.....	148
4.5.2	Capacidade de carga de fármaco .....	154
4.5.3	Eficiência de encapsulação.....	154
4.5.4	Morfologia das Microcápsulas.....	155
4.5.5	Tamanho das Micropartículas .....	158
4.5.6	Carga de superfície das micropartículas (Potencial Zeta) .....	159
<b>5</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>161</b>
	<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>163</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A COVID-19 é uma doença de origem zoonótica que emergiu com ampla transmissibilidade e altos níveis de letalidade que causou um estado de emergência de saúde mundial que evoluiu para uma pandemia (Mill; Polese, 2023).

Seu surgimento foi marcado pela ocorrência de vários casos de pneumonia viral identificados na China, no final de 2019. Na primeira semana de janeiro de 2020, confirmou-se a descoberta de um novo tipo de coronavírus – o SARS-CoV-2, capaz de causar uma síndrome respiratória aguda grave que foi denominada “doença do coronavírus” (*Coronavirus Disease*, ou COVID-19). A Organização Mundial da Saúde declarou a doença como Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional (ESPII) em 30 de janeiro de 2020, e como pandemia, em 11 de março de 2020. O fim da ESPII foi declarado pela OMS em 5 de maio de 2023 (Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS), 2024).

O enfrentamento da pandemia causada pelo coronavírus SARS-CoV-2 gerou um envolvimento intenso no meio científico, em especial na busca de tratamento para a enfermidade. Diversos fármacos foram apontados para tal, ao mesmo tempo que ocorreram descobertas sobre a estrutura viral e mecanismo molecular de infecção e patogenia (Albini *et al.*, 2020; Caly *et al.*, 2020; Cao *et al.*, 2020; Choudhury; Mukherjee, 2020; Pillay, 2020; Prajapat *et al.*, 2020; WHO. *Solidarity Trial Consortium*, 2021).

Com relação à patogênese, as descobertas indicaram que a infecção pelo SARS-CoV-2 ocorre por meio da sua afinidade pelo receptor do tipo enzima de conversão de angiotensina tipo 2 (ECA-2, ou em inglês ACE2) em células humanas, ligando-se a eles pelas proteínas-espículas virais (denominadas “S”, do inglês *spike*) (Albini *et al.*, 2020; Hoffmann *et al.*, 2020; Tai *et al.*, 2020; Mercurio *et al.*, 2021).

No primeiro ano de pandemia, a busca por vacina e por tratamento farmacoterapêutico efetivo contra a infecção foi notável no meio científico, com várias publicações demonstrando a tentativa de testes com diversos fármacos. Dentre eles, podem ser citados: Ribavirina, associação de Lopinavir e Ritonavir (com nome comercial Kaletra®), Remdesivir, Nelfinavir, Óxido Nítrico, Oseltamivir, Favipiravir, Umifenovir (nome comercial Arbidol®), Cloroquina, Hidroxicloroquina, Azitromicina, Entricitabina, Tenofovir, Atazanavir, Ritonavir, Darunavir, Indinavir, Saquinavir, Lamivudina, Zidovudina, Adalimumabe e Piperacina. No entanto, poucos fármacos

demonstraram segurança e eficácia para o tratamento de COVID-19 suficientes para a aprovação de seu uso pelas agências reguladoras de saúde pelo mundo, sendo eles: Remdesivir, Nirmatrelvir + Ritonavir, Molnupiravir, Baricitinibe e Tocilizumabe. Baricitinibe e Tocilizumabe possuem ação imunomoduladora, enquanto Remdesivir, Molnupiravir e Nirmatrelvir + Ritonavir possuem ação antiviral (Ford *et al.*, 2020; Juul *et al.*, 2020; Prajapat *et al.*, 2020; Zhang; Liu, 2020; Anvisa, 2023).

Tendo em vista essas perspectivas, a microencapsulação enquanto estratégia em Tecnologia Farmacêutica pode ser utilizada para a melhoria da farmacoterapêutica, uma vez que é capaz de melhorar o efeito de fármacos por influência na farmacocinética e farmacodinâmica, com redução de eventos adversos (Tomaro-Duchesneau *et al.*, 2013; Wang *et al.*, 2016).

Por definição, a microencapsulação consiste em uma tecnologia de revestimento de materiais sólidos, líquidos ou gasosos com coberturas finas de composições variadas, formando pequenas partículas denominadas microcápsulas (Silva *et al.*, 2014).

No meio farmacêutico, substâncias ativas são revestidas por filmes poliméricos compostos por diversos materiais, formando cápsulas micro ou nanométricas. O material encapsulado adquire algumas características, a depender da composição do revestimento: estabilidade frente a condições do ambiente (umidade, pH, oxidação) por formar uma barreira física entre o meio externo e o núcleo; aumento da absorção pelo organismo, no caso de o revestimento apresentar características lipofílicas; especificidade ao alvo terapêutico quando o revestimento possui fatores que conferem afinidade à micro / nanocápsula, como a presença de proteínas que se ligam a determinados receptores celulares (Tomaro-Duchesneau *et al.*, 2013; Silva *et al.*, 2014; Wang *et al.*, 2016).

Portanto, a microencapsulação de fármacos utilizados para o tratamento de COVID-19 pode melhorar e acelerar o efeito farmacoterapêutico por seus potenciais efeitos na farmacocinética e farmacodinâmica, além de reduzir a ocorrência de eventos adversos dose-dependente.

Mesmo com o anúncio, em maio de 2023, do fim da fase de emergência internacional da COVID-19, é importante ressaltar que essa doença continua sendo uma ameaça à saúde, visto que a adesão às campanhas de imunização não tem sido a ideal, especialmente considerando as mutações frequentes do vírus (Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS), 2024).

No Brasil, segundo o Ministério da Saúde (2025), foram notificados 19.950 novos casos da doença e 101 óbitos durante o ano de 2024 (entre 01/01/24 e 28/12/2024), correspondendo a uma incidência de 410,51 pacientes por 100.000 habitantes e a uma taxa de mortalidade de 2,84 a cada 100.000 habitantes. O tratamento farmacológico da doença conta com dois antirretrovirais com uso aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária: Remdesivir (Veklury®) para uso hospitalar em casos de COVID-19 severa, e Nirmatrelvir + Ritonavir (Paxlovid®) para uso ambulatorial em casos de COVID-19 leve a moderada (Anvisa, 2023). Entretanto, a recomendação da Organização Mundial da Saúde (OMS) (*World Health Organization* (WHO), 2025) prioriza a vacinação atualizada como principal estratégia do manejo de COVID-19 globalmente, pois as vacinas disponíveis demonstram eficácia na redução de casos graves e óbitos, mesmo diante do surgimento de novas variantes do vírus. Contudo, dados do Ministério da Saúde (2025) demonstram que a cobertura vacinal bivalente contra COVID-19 apresentou uma redução crítica no Brasil, em especial a partir de 2024.

Assim, o desenvolvimento de uma formulação envolvendo a microencapsulação de antirretrovirais é uma estratégia potencial para o tratamento da infecção, que tem alto impacto sobre a saúde pública, em especial quando a cobertura vacinal não é a ideal.

Portanto, o presente se trata de um estudo descritivo sucedido por um estudo experimental analítico quantitativo *in vitro*, cujas etapas visam propor o desenvolvimento de um produto farmacêutico cujas propriedades possam melhorar o tratamento farmacológico utilizando fármaco antirretroviral contra o SARS-CoV-2.

## 1.1 OBJETIVOS

### 1.1.1 Objetivo geral

Propor a microencapsulação de fármaco antirretroviral, contribuindo para o desenvolvimento de uma formulação com potencial tratamento da COVID-19.

### 1.1.2 Objetivos específicos

- Selecionar o fármaco antirretroviral a ser utilizado no estudo, por meio de estudo bibliográfico sistematizado com metanálise, de estudo de critérios normativos e de viabilidade econômica.
- Realizar estudo para determinar a composição das micropartículas.
- Propor o método de produção de micropartículas de fármaco antirretroviral para tratamento de COVID-19.
- Proceder a microencapsulação do fármaco.
- Analisar a efetividade do processo de microencapsulação por meio de testes de caracterização, tais como: potencial zeta, tamanho, eficiência de encapsulação, capacidade de carga, morfologia.
- Realizar testes de teor de fármaco frente às micropartículas produzidas.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

O referencial teórico buscou elaborar uma narrativa com informações a respeito do coronavírus SARS-CoV-2, da patogenia e aspectos patológicos da enfermidade pandêmica COVID-19, do seu tratamento utilizando fármacos antirretrovirais, e de aspectos gerais e técnicas de microencapsulação de fármacos, bem como de fármacos antirretrovirais.

### 2.1 CORONAVÍRUS SARS-COV-2

Os vírus são microrganismos simples, não celulares, que consistem em um cerne de ácido nucléico de DNA ou RNA de filamento único ou duplo, circundado por um envoltório proteico denominado capsídeo. Alguns vírus também possuem um envelope lipídico que, da mesma forma que o capsídeo, pode conter glicoproteínas antigênicas. O envelope lipídico viral pode ser composto de glicoproteínas ou fosfolipídeos antigênicos virais produzidos por meio dos mecanismos celulares, adquiridos de seu hospedeiro quando o nucleocapsídeo brota através das membranas da célula infectada (Golan *et al.*, 2014; Brunton; Hilal-Dandan; Knollmann, 2018; Rang *et al.*, 2020).

De acordo com Warren (2016) e Yuki, Fugiogi e Koutsogiannaki (2020), os coronavírus são vírus de RNA envelopados, com nucleocapsídeo helicoidal e apresentam genoma de RNA não segmentado com cerca de 30kb, de fita simples e polaridade positiva, com polimerase do *virion* ausente. Ao microscópio eletrônico, podem ser observadas espículas proeminentes, em forma de clava e com aspecto de “coroa” (halo).

Apresentam tamanho muito pequeno (usualmente na faixa de 20-30 nm), o que impede sua visualização ao microscópio óptico. Além disso, não possuem núcleo ou organelas produtoras de energia e proteínas, portanto, não contam com um sistema metabólico próprio. Assim, os vírus precisam ligar-se e penetrar em células vivas de um hospedeiro e utilizar os seus processos metabólicos para se replicar (reproduzir-se) (Warren, 2016; Rang *et al.*, 2020).

Os coronavírus são transmitidos por aerossóis respiratórios, sendo que o receptor de superfície celular do coronavírus da SARS é a enzima de conversão da

angiotensina do tipo 2 (ACE2), cuja expressão é alta nos pulmões, coração, vasos sanguíneos, íleo, rim e bexiga. Após a infecção, o ciclo de replicação viral do coronavírus SARS-CoV-2 no hospedeiro consiste em cinco etapas: adsorção, penetração, biossíntese, maturação e liberação (Warren, 2016; Yuki; Fugiogi; Koutsogiannaki, 2020).

Taxonomicamente, Yuki, Fugiogi e Koutsogiannaki (2020) e Zhang e Liu (2020) explicam que os coronavírus (CoVs) pertencem à subfamília *Orthocoronavirinae*, família *Coronaviridae*, ordem *Nidovirales*. Nessa subfamília estão incluídos  $\alpha$ -coronavírus,  $\beta$ -coronavírus,  $\gamma$ -coronavírus, e  $\delta$ -coronavírus, assim divididos com base na sua estrutura genômica.

Esses vírus primariamente causam infecções em animais, como aves e mamíferos, sendo que, nas últimas décadas, têm mostrado a capacidade de infectar também humanos, especialmente durante a Síndrome Respiratória Aguda (SARS) em 2002 e a Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS) em 2012, além da recente pandemia COVID-19 (Doença de Coronavírus 2019, *Coronavirus Disease 2019*), cujos sintomas inicialmente foram relacionados com pneumonia (Warren, 2016; Tai *et al.*, 2020; Zhang; Liu, 2020).

Segundo Yuki, Fugiogi e Koutsogiannaki (2020), os coronavírus  $\alpha$  e  $\beta$  infectam apenas mamíferos, sendo que, dentre os que infectam humanos, os  $\alpha$ -coronavírus sorotipos 229E e NL63 causam resfriado comum e crupe. Em contraste, SARS-CoV (coronavírus da síndrome respiratória aguda), MERS-CoV (coronavírus da Síndrome Respiratória do Oriente Médio) e SARS-CoV-2 apresentam estrutura genômica que os classifica como  $\beta$ -coronavírus.

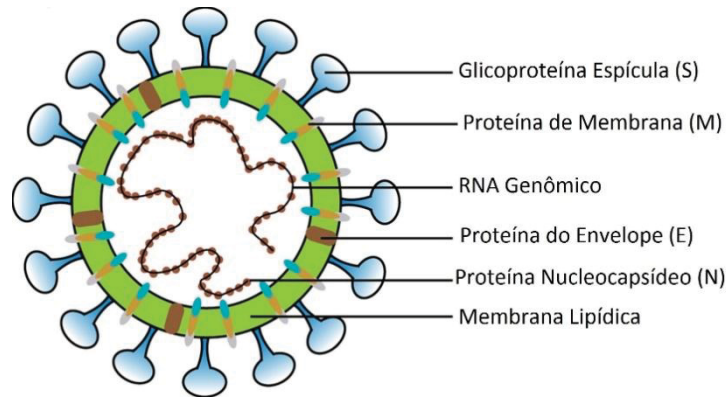
No final de 2019, um novo coronavírus relacionado aos MERS e SARS foi descoberto na China, com transmissão entre humanos mediante proximidade e contato. Inicialmente, o novo coronavírus foi denominado 2019-nCoV, porém após estudos taxonômicos realizados pelo Grupo de Estudos de *Coronaviridae* (CSG, *Coronaviridae Study Group*) do Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus (ICTV, *International Committee on Taxonomy of Viruses*), foi renomeado SARS-CoV-2 (Tai *et al.*, 2020; Zhang; Liu, 2020).

O SARS-CoV-2 possui dezesseis proteínas não estruturais e quatro proteínas estruturais: espícula (S), envelope (E), membrana (M) e nucleocapsídeo (N). A proteína N envolve o genoma de ácido ribonucleico (RNA), enquanto as proteínas S,

E e M constituem o envelope viral. As espículas de glicoproteínas conferem ao coronavírus a formação da sua aparência característica de coroa (Sohag *et al.*, 2020).

A Figura 1 fornece uma representação esquemática da estrutura do SARS-CoV-2.

FIGURA 1 - REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DA ESTRUTURA DO SARS-CoV-2



FONTE: Adaptado de Sohag *et al.*, 2020

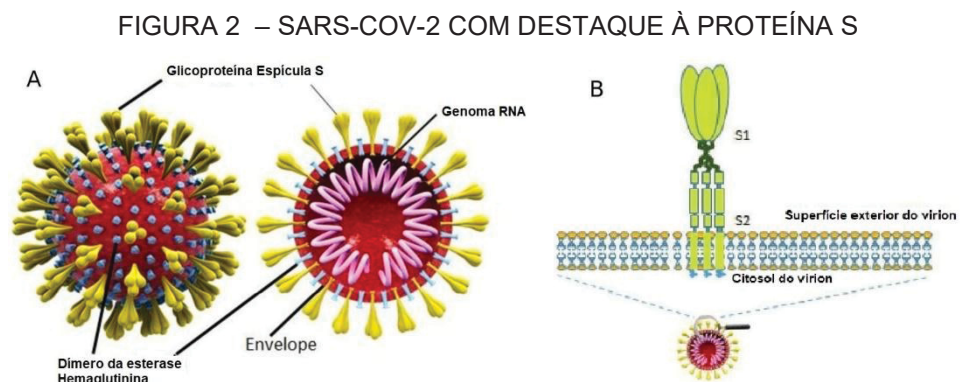
Nota: Representação da estrutura de SARS-CoV-2, indicando RNA genômico de fita simples, associado à proteína nucleocapsídeo (N), formando um complexo ribonucleoproteico essencial para a replicação viral. Além disso, indica o envelope lipídico abrigoando as proteínas estruturais M e E, também a glicoproteína espícula (S).

A proteína espícula (S) é a maior dentre as quatro proteínas estruturais do vírus (incluindo as proteínas M, E e N), sendo uma glicoproteína homotrimérica transmembranar, saliente à superfície viral, que determina a diversidade das coronaviroses e o tropismo ao hospedeiro. É composta por 1273 aminoácidos, sendo que cada monômero possui aproximadamente 180 kDa. Sua função é permitir a fusão da membrana viral com a membrana da célula hospedeira (Pillay, 2020; Yuki; Fugiogi; Koutsogiannaki, 2020).

De acordo com Pillay (2020), a proteína S apresenta modificações pós-traducionais significantes, tais como a alta glicosilação do seu ectodomínio com N-glicanas heterogêneas em conformações pré-fusão e pós-fusão, cuja troca entre elas é acionada pela ligação ao receptor celular ACE2. O autor afirma que os oligossacarídeos influenciariam a iniciação da replicação viral atuando sobre proteases da célula hospedeira, além de determinar o reconhecimento por anticorpos. Além disso, uma outra modificação pós-traducional citada por Pillay (2020) é a acilação dos resíduos de cisteína na cauda citosólica com ácido palmítico.

A proteína supracitada é composta pelas subunidades funcionais: S1, responsável pela ligação no receptor da célula hospedeira, e S2, para a fusão das membranas celular e viral. A subunidade S1 consiste na cabeça globular (ou 'pétala'), o maior domínio, contendo o sítio de ligação ao receptor N-terminal, com aproximadamente 200 aminoácidos. Por sua vez, a subunidade S2 consiste na haste da estrutura da proteína espícula (S), com domínio de fusão de membrana, C-terminal, seguido pelas duas regiões heptâmeras HR1 e HR2, o domínio transmembrânico TM e a cauda citosólica (Pillay, 2020; Yuki; Fugiogi; Koutsogiannaki, 2020).

A Figura 2 traz uma representação esquemática da estrutura do SARS-CoV-2, com destaque à proteína espícula.



FONTE: Adaptado de Pillay (2020).

Nota: Representação da organização estrutural do coronavírus e o detalhamento da glicoproteína espícula (S). Em (A), observa-se o vírion envelopado contendo o RNA genômico e as proteínas estruturais associadas. Em (B), é ilustrada a inserção da proteína S na membrana viral, destacando-se suas subunidades S1 e S2, envolvidas no reconhecimento do receptor celular e no processo de fusão de membranas.

Durante a infecção viral, a proteína viral espícula (S) na superfície do *virion* promove o reconhecimento do receptor ACE2 e a fusão da membrana (adsorção e penetração). A subunidade S1 possui o domínio de ligação ao receptor (RBD – *receptor binding domain*), que se liga por interação *Van der Waals* diretamente ao resíduo 31 de Lisina da domínio-peptidase (PD) da ACE2, por meio do seu resíduo 394 de Glutamina (Yan *et al.*, 2020; Yuki; Fugiogi; Koutsogiannaki, 2020; Zhang; Zhou, 2020).

De acordo com Hoffmann *et al.* (2020), a identificação do sítio de clivagem S1/S2 na proteína S se deu pela localização de vários resíduos de arginina (multibásico), o que indica alta afinidade por enzimas proteolíticas.

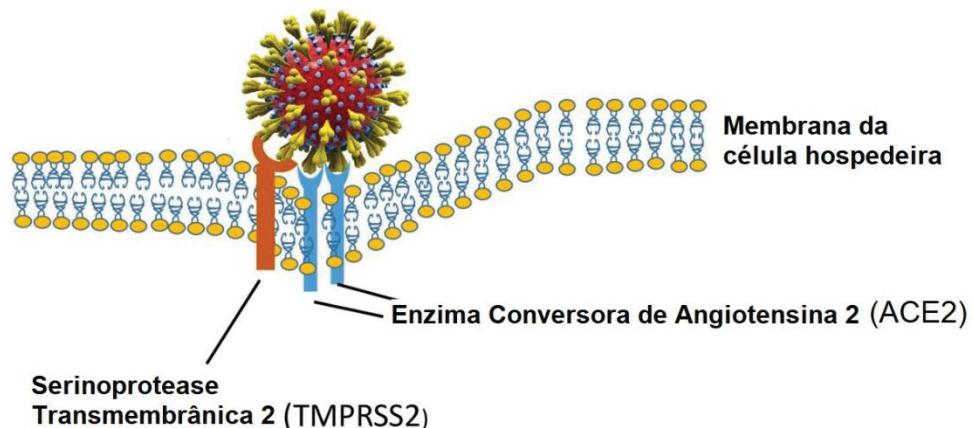
A ativação da proteína S por clivagem pode ser descrita, didaticamente, em uma sequência de dois passos:

**Passo 1 - Clivagem no sítio S1/S2 para iniciação:** Após a ligação da subunidade S1 do SARS-CoV-2 à proteína ACE2 da célula hospedeira, ocorre uma alteração na conformação da molécula e um sítio de clivagem é exposto em S2. Proteases celulares tais como a enzima Serino-Protease Transmembranar tipo 2 (TMPRSS2) clivam a proteína, separando as subunidades S1 e S2, que passam a manter-se ligadas de forma não covalente e a porção distal da subunidade S1 contribui para a estabilização da subunidade S2 ancorada na membrana no estado pré-fusão (Kreutz *et al.*, 2020; Pillay, 2020; Shang *et al.*, 2020; South *et al.*, 2020; Yan *et al.*, 2020; Yuki; Fugiogi; Koutsogiannaki, 2020; Osuchowski *et al.*, 2021);

**Passo 2 - Clivagem para ativação no sítio S'2, uma posição adjacente ao peptídeo de fusão dentro da subunidade S2:** A clivagem subsequente no sítio S'2 presumivelmente ativa a proteína S para fusão na membrana por mudanças conformacionais irreversíveis (Yuki; Fugiogi; Koutsogiannaki, 2020).

A Figura 3 representa a ligação do coronavírus SARS-CoV-2 ao receptor ACE2 e a ativação por TMPRSS2 para iniciar o processo de entrada do vírus na célula.

FIGURA 3 – LIGAÇÃO DO SARS-COV-2 À MEMBRANA CELULAR



FONTE: Adaptado de Pillay (2020).

Nota: Ilustração do processo inicial de entrada do coronavírus na célula hospedeira, evidenciando a interação da glicoproteína S com a ACE2 presente na membrana celular. Destaca-se a atuação da TMPRSS2 na clivagem da proteína S, etapa essencial para a ativação do mecanismo de fusão entre as membranas viral e celular.

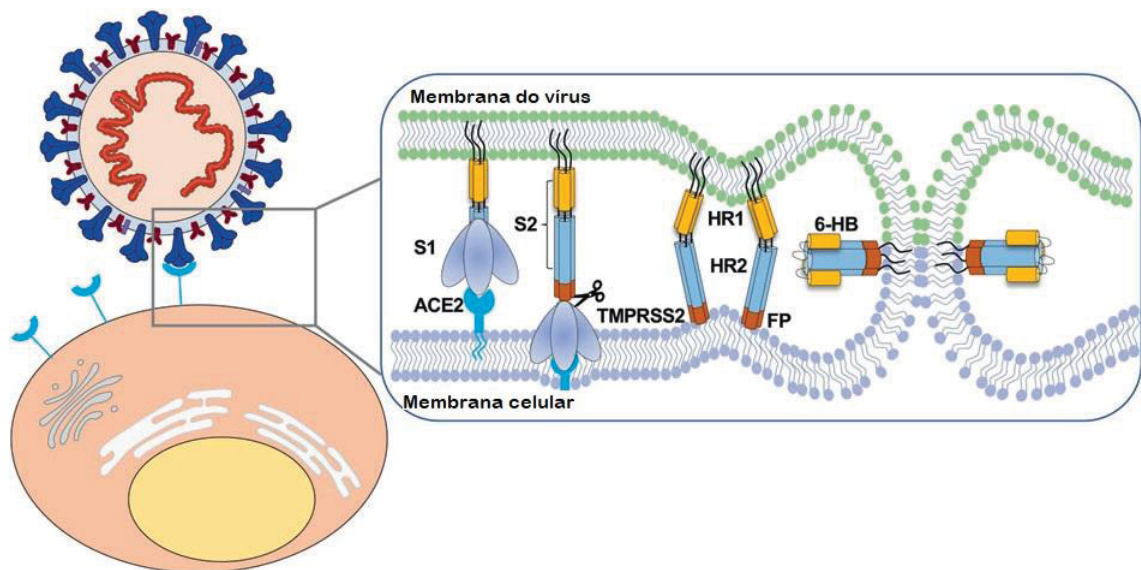
Yuki, Fugiogi e Koutsogiannaki (2020) descrevem que, devido à característica de ser sujeita à clivagem por uma gama de diferentes proteases, a proteína S dos

coronavírus é incomum entre os vírus. Ainda, o SARS-CoV-2 apresenta uma característica exclusiva entre os coronavírus, que provavelmente o torna mais patogênico: a existência do sítio de clivagem de furina (sequência RPPA) no domínio S1/S2 (que é também submetido a clivagem por proteases como a serino-protease transmembranar 2 – TMPRSS2 e catepsina L), cuja expressão é mediada por ubiquitina.

Zhang *et al.* (2020) descrevem que, após a clivagem pela TMPRSS2 produzindo as subunidades S1 e S2, os peptídeos HR1 (*heptad repeat 1*) e HR2 (*heptad repeat 2*) da subunidade S2 gradualmente se aproximam um do outro e formam uma banda helicoidal de seis hélices (6-HB), que promove a fusão das membranas do envelope viral e da célula hospedeira.

A Figura 4 representa as interações moleculares para a entrada do vírus na célula hospedeira.

FIGURA 4 – INTERAÇÕES MOLECULARES PARA A ENTRADA DO SARS-COV-2 NA CÉLULA

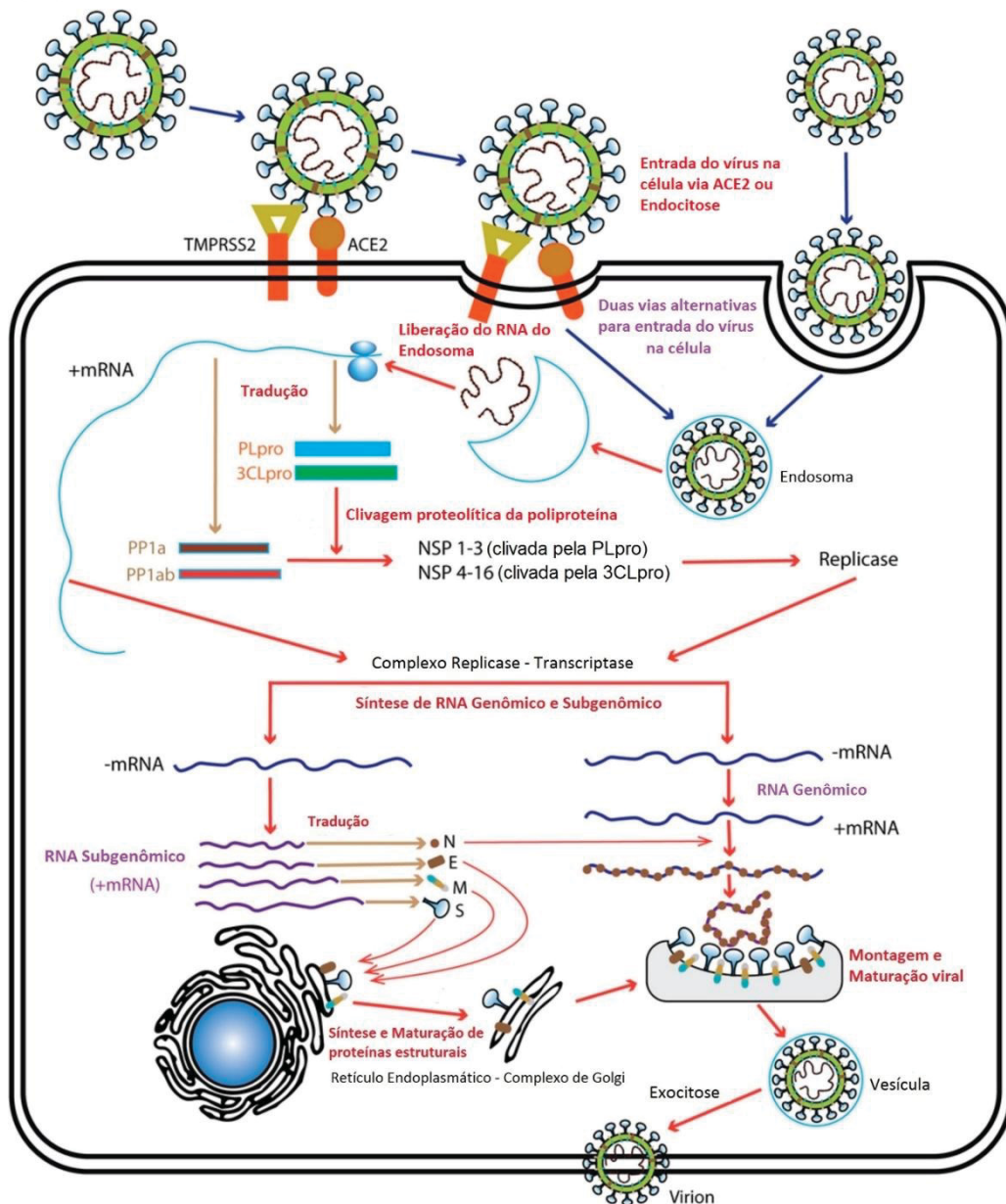


FONTE: Traduzido de Zhang *et al.* (2021).

Nota: Ilustração do mecanismo de entrada do SARS-CoV-2 na célula hospedeira mediado pela proteína S. A subunidade S1 reconhece e se liga ao receptor ACE2 presente na membrana celular, enquanto a clivagem proteolítica pela TMPRSS2 ativa a subunidade S2. Essa ativação promove a exposição do peptídeo de fusão (FP) e o rearranjo conformacional das regiões HR1 e HR2, culminando na formação do feixe de seis hélices (6-HB) e na fusão das membranas viral e celular, etapa essencial para a liberação do material genético viral no citoplasma.

A Figura 5 demonstra um esquema da entrada do coronavírus na célula hospedeira, seguida do ciclo de replicação viral.

FIGURA 5 – INFECÇÃO POR SARS-COV-2 E O CICLO DE REPLICAÇÃO VIRAL



FONTE: Adaptado de Sohag *et al.*, 2020.

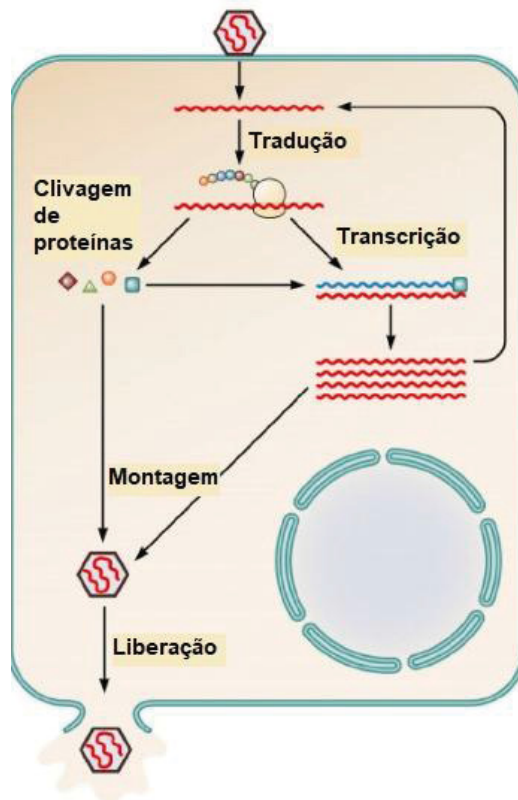
Legenda: 3CLpro = Protease semelhante à quimotripsina; ACE2 = Enzima Conversora de Angiotensina tipo 2; E = Proteína Envelope; M = Proteína de Membrana; N = Nucleocapsídeo; PLpro = Protease semelhante à papaína; S = proteína S (Espícula); TMPRSS2 = Serinoprotease Transmembranar tipo 2; PP1a = Replicase de poliproteínas 1a; PP1ab = Replicase de poliproteínas 1ab; NSP 1-3 = Proteínas não estruturais 1 a 3; NSP 4-16 = Proteínas não estruturais 4 a 16.

Nota: Representação do ciclo replicativo do SARS-CoV-2 na célula hospedeira. A entrada viral ocorre pela ligação da proteína S ao receptor ACE2, com ativação mediada pela protease TMPRSS2 ou por endocitose. Após a liberação do RNA viral no citoplasma, ocorre a tradução das poliproteínas virais (pp1a e pp1ab), que são clivadas pelas proteases PLpro e 3CLpro, originando as proteínas não estruturais (NSPs) responsáveis pela formação do complexo replicase-transcriptase. Esse complexo promove a síntese de RNA genômico e subgenômico, seguida da tradução das proteínas estruturais (S, E, M e N), montagem e maturação viral no retículo endoplasmático e complexo de Golgi, culminando na liberação de novos vírions por exocitose.

A entrada do coronavírus na célula hospedeira ocorre por meio de ligação da proteína S (espícula) ao receptor celular ACE2. Após a entrada na célula hospedeira, inicia-se o ciclo de replicação viral: a RNA replicase viral é formada pelo RNA mensageiro e resulta em replicação rápida do RNA viral e outras proteínas estruturais necessárias (Choudhury; Mukherjee, 2020).

A Figura 6 demonstra um esquema da replicação dos vírus de RNA de polaridade positiva (como os coronavírus), utilizando a replicase viral que formará o genoma dos novos vírions.

FIGURA 6 – CICLOS DE REPLICAÇÃO DOS VÍRUS DE RNA POLARIDADE POSITIVA



FONTE: Adaptado de Ramdhan; Li (2022).

Nota: Esquematização simplificada do ciclo de replicação viral no interior da célula hospedeira. Após a entrada e liberação do genoma viral no citoplasma, ocorre a tradução das proteínas virais, seguida da clivagem proteolítica para geração de proteínas funcionais. Paralelamente, o material genético viral é transcrito, originando novas cópias do genoma e RNAs mensageiros. As proteínas estruturais e o genoma recém-sintetizado são então direcionados para a montagem de novos *vírions*, que, após maturação, são liberados da célula, completando o ciclo replicativo.

Os vírus com genoma constituído por RNA são considerados únicos em suas estratégias replicativas, uma vez que suas replicases são as únicas na natureza que

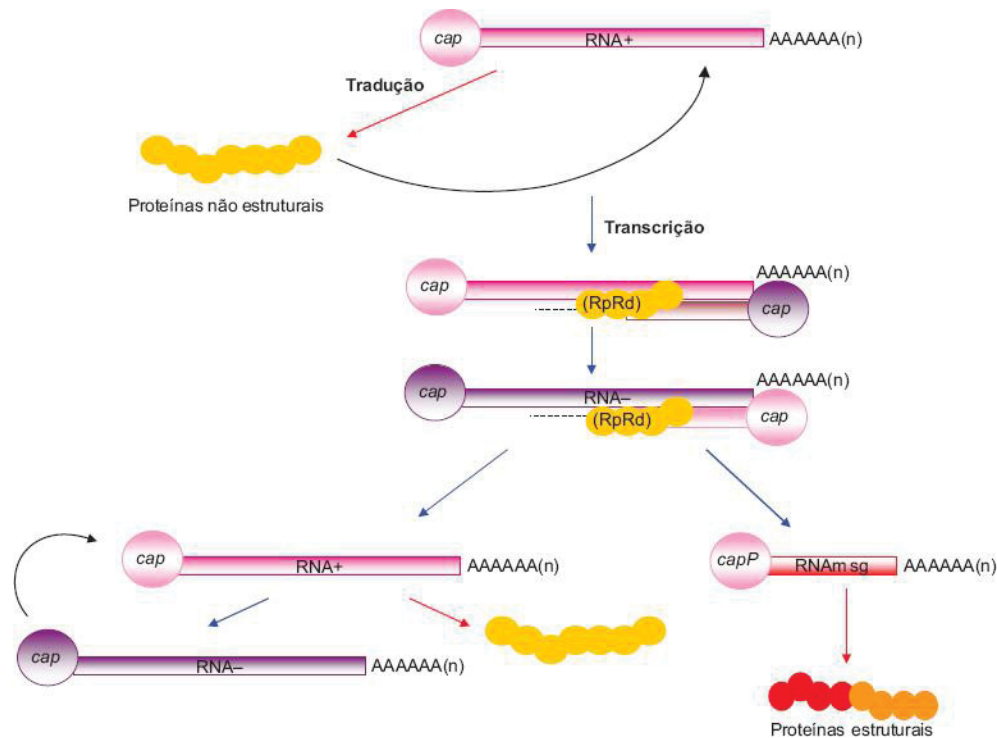
sintetizam moléculas de RNA a partir de moldes de RNA (RNA polimerase-RNA dependente, RpRd). Assim, o genoma do SARS-CoV-2 inicia diretamente a produção de proteínas virais, por ser senso-positivo (polaridade positiva), incluindo as proteínas replicase que formam fatores de replicação a partir da membrana do retículo endoplasmático (Santos; Romano; Wigg, 2015; Lamers; Haagmans, 2022).

Santos, Romano e Wigg (2015) explicam que os mecanismos de replicação do vírus de RNA de polaridade positiva (RNA+), de forma geral, são os menos complexos dentre todos os vírus de RNA e de DNA. No entanto, as estratégias de controle de tradução/transcrição e transcrição/replicação são extremamente eficientes e inovadoras. No caso do SARS-CoV-2, a estratégia de replicação envolve:

- 1) tradução da poliproteína viral precursora contendo somente as proteínas não estruturais;
- 2) processamento do precursor não estrutural pela protease viral;
- 3) transcrição da fita de RNA complementar (negativa) pela RpRd viral a partir do molde genômico;
- 4) transcrição pela RpRd viral, a partir da fita de RNA negativo, de RNAm subgenômicos que serão moldes para a tradução das proteínas estruturais; e
- 5) transcrição da fita de RNA genômico completa pela RpRd viral a partir da fita de RNA negativo.

A Figura 7 apresenta o esquema de replicação dos vírus de RNA de polaridade positiva que apresentam RNAm subgenômicos, como os coronavírus.

FIGURA 7 – REPLICAÇÃO GENÔMICA DOS VÍRUS RNA+ QUE APRESENTAM RNAm SUBGENÔMICOS.



FONTE: Santos; Romano; Wigg (2015)

Nota: Ilustração da estratégia de replicação e transcrição do RNA de vírus de RNA fita simples de polaridade positiva. O RNA genômico positivo (RNA<sup>+</sup>), contendo estrutura de *cap* na extremidade 5' e cauda poli(A), atua diretamente como RNA mensageiro, sendo traduzido para a síntese das proteínas não estruturais, incluindo a RNA polimerase dependente de RNA (RpRd). Em seguida, a RpRd catalisa a síntese do RNA complementar de polaridade negativa (RNA<sup>-</sup>), que serve como molde para a produção de novos RNAs genômicos (RNA<sup>+</sup>) e de RNAs subgenômicos (RNAm sg). Estes últimos são traduzidos em proteínas estruturais, enquanto o RNA genômico recém-sintetizado é destinado à tradução adicional ou à montagem de novos *vírions*.

Tanto os eventos de transcrição/tradução quanto os de replicação dos genomas virais dependem, em maior ou menor grau, dos fatores proteicos das células hospedeiras. Assim sendo, os genomas virais devem apresentar sequências sinalizadoras de tradução, transcrição e replicação comuns aos genes e elementos de replicação celulares, além de modificações terminais que servirão como importantes sinais regulatórios para a expressão gênica e a replicação viral (Santos; Romano; Wigg, 2015).

Dentre os vírus de RNA de polaridade positiva, nos quais o genoma já é o próprio RNA mensageiro (RNAm), as referidas modificações terminais variam em número de bases de 7 a 30 kilobases (kb) e apresentam sequências de leitura abertas (ORF, *open reading frame*) sintetizadas como precursores poliproteicos, que por sua vez podem apresentar diferenças nas modificações presentes nas extremidades das

moléculas de RNA. A modificação terminal apresentada pela família *Coronaviridae* é a adição de 7-metil-guanosina na extremidade 5' do seu material genético (*cap 5'*), que ocorre após a transcrição do RNAm e, além de proteger e estabilizar a fita nucleotídica da degradação exonucleolítica 5'-3' em meio citosólico, corresponde ao sítio de ligação do complexo de iniciação de tradução (Santos; Romano; Wigg, 2015; Rampersad; Tennant, 2018).

Santos, Romano e Wigg (2015) descrevem que os vírus da família *Coronaviridae* apresentam, nos dois terços iniciais do genoma (extremidade 5'), a codificação para as ORF do precursor poliproteico não estrutural e, no terço restante, a ORF do precursor poliproteico estrutural; cercadas por regiões não traduzidas (5'UTR e 3'UTR) com função de sinalização regulatória de tradução e transcrição do RNA. De acordo com Rampersad e Tennant (2018), a cauda poli(A) na extremidade 3' associa-se a proteínas de ligação poli(A) que protegem contra a degradação exoribonucleolítica e estabilizam o RNAm no citoplasma. O Quadro 1 apresenta resumidamente as características encontradas nas extremidades 5' e 3' de genomas virais de coronavírus.

QUADRO 1 – MODIFICAÇÕES TERMINAIS EM GENOMAS DE CORONAVÍRUS

<b>Família</b>	<b>Extremidade 5'</b>	<b>Extremidade 3'</b>
<i>Coronaviridae</i>	<i>cap leader</i> – UTR	UTR – poli(A)

FONTE: Adaptado de Santos; Romano; Wigg (2015)

Nota: UTR = *Untranslated Regions*, Região Não Traduzida. Refere-se a segmentos do RNA mensageiro (mRNA) nas extremidades 5' e 3' que não são traduzidos em proteína, mas são cruciais para a regulação da expressão gênica.

Enfim, Warren (2016) sintetiza o ciclo replicativo do coronavírus:

O vírus adsorve-se às células por meio de suas espículas de superfície (hemaglutinina) e, em seguida, penetra no citoplasma, onde é desencapsidado. O genoma de fita positiva é traduzido em dois polipeptídeos grandes, que são autocativados pela protease codificada pelo vírus. Dois desses peptídeos agregam-se, formando a RNA polimerase (transcriptase) que replica o genoma. Além disso, RNAm são sintetizados e então traduzidos em proteínas estruturais. O vírus é montado e adquire seu envelope a partir do retículo endoplasmático, e não da membrana plasmática. A replicação ocorre no citoplasma (Warren, 2016, p. 281).

## 2.2 PATOGÊNESE DA DOENÇA DE CORONAVÍRUS 2019 (COVID-19)

Estudos sobre a patogênese da COVID-19 têm apontado que sua entrada nas células humanas se dá via Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ACE2) nas superfícies celulares (Choudhury; Mukherjee, 2020; Hoffmann *et al.*, 2020; Li; Hu; Zhang, 2020; Zhang *et al.*, 2020).

A ACE2 é amplamente distribuída no organismo humano, encontrada principalmente no trato digestivo, pulmões, rins, coração, vasos sanguíneos, mas também no baço, fígado, cérebro, intestino, placenta, endotélio, e outros tecidos. A distribuição de ACE2 em vários tecidos poderia explicar a disfunção em vários órgãos observada em pacientes portadores de COVID-19 (Li; Hu; Zhang, 2020; Zhang *et al.*, 2020; Zhang *et al.*, 2021).

Entretanto, o pulmão parece ser o órgão-alvo mais vulnerável à COVID-19, pois a ampla área de superfície desse órgão o faz altamente susceptível aos vírus inalados, mas também há um fator biológico: 83% das células que expressam ACE2, e, portanto, favoráveis à replicação do coronavírus, são células epiteliais alveolares do tipo II (AECII, ou AT2). A alta expressão de ACE2 em células AT2 pode explicar o fenômeno da lesão alveolar severa observada após a infecção por SARS-CoV-2 (Li; Hu; Zhang, 2020; Zhang *et al.*, 2021).

Lamers e Haagmans (2022) explicam que as células alveolares tipo 1 (AT1) cobrem a maior parte da superfície alveolar e mediam as trocas gasosas, enquanto as células AT2 secretam surfactantes pulmonares necessários para lubrificar o pulmão, o que reduz a tensão superficial nos alvéolos durante a respiração. Além disso, as células AT2 são as células progenitoras das células AT1 no pulmão humano adulto.

De acordo com Li, Hu e Zhang (2020), no tecido pulmonar humano normal, ACE2 é expresso nas células epiteliais alveolares do tipo I e tipo II, porém concentrado em um número restrito de células alveolares do tipo II (AT2): 0,64% das células pulmonares humanas expressam ACE2, sendo que dessas, mais de 80% são células AT2.

A expressão de ACE2 por células AT2, em pulmões normais, varia etnicamente, sendo 2,5% em asiáticos e 0,47% em africanos e brancos, sugerindo que a população asiática é mais suscetível à COVID-19. Além disso, a expressão de ACE2 é maior em homens do que em mulheres. (Li; Hu; Zhang, 2020, p. 589)

Li *et al.* (2021) descrevem que foram propostas três fases clínicas da COVID-19: Viremia, Fase aguda e Recuperação. De modo geral, há a hipótese de que o curso da infecção segue os estágios: invasão viral e replicação, resposta imune desregulada, danos múltiplos aos órgãos e recuperação.

Com relação à fase de invasão viral, replicação e viremia, as informações publicadas por Lamers e Haagmans (2022) afirmam que gotículas respiratórias e aerossóis contendo partículas virais de SARS-CoV-2 infectam o organismo, atingindo inicialmente as células multiciliadas da nasofaringe ou traqueia, ou as células sustentaculares da mucosa olfativa, e mantendo-se em um período de incubação média de 4-5 dias antes do início dos sintomas. As partículas virais realizam o processo de replicação. Os fatores de replicação contêm vesículas bi-membranares onde a transcrição ocorre, de forma a proteger da detecção por receptores citoplasmáticos de reconhecimento de padrão (PRRs) o RNA dupla fita intermediário do processo.

Quando o PRR citoplasmático detecta moléculas do SARS-CoV-2, inicia-se uma cascata de sinalização para promover a transcrição de interferons tipo I e tipo III – ocorre então a resposta imunológica (Li *et al.*, 2021).

Pacientes com insuficiência respiratória por hipóxia associada a COVID-19 têm evidências de hiperinflamação sistêmica, incluindo liberação de pró-inflamatórios: citocinas, como interleucina-1 (IL-1), IL-6, IL-8 e TNF, além de concentrações elevadas de marcadores, incluindo D-dímero, ferritina e proteína C-reativa (CRP) (Lamers; Haagmans, 2022, p. 271).

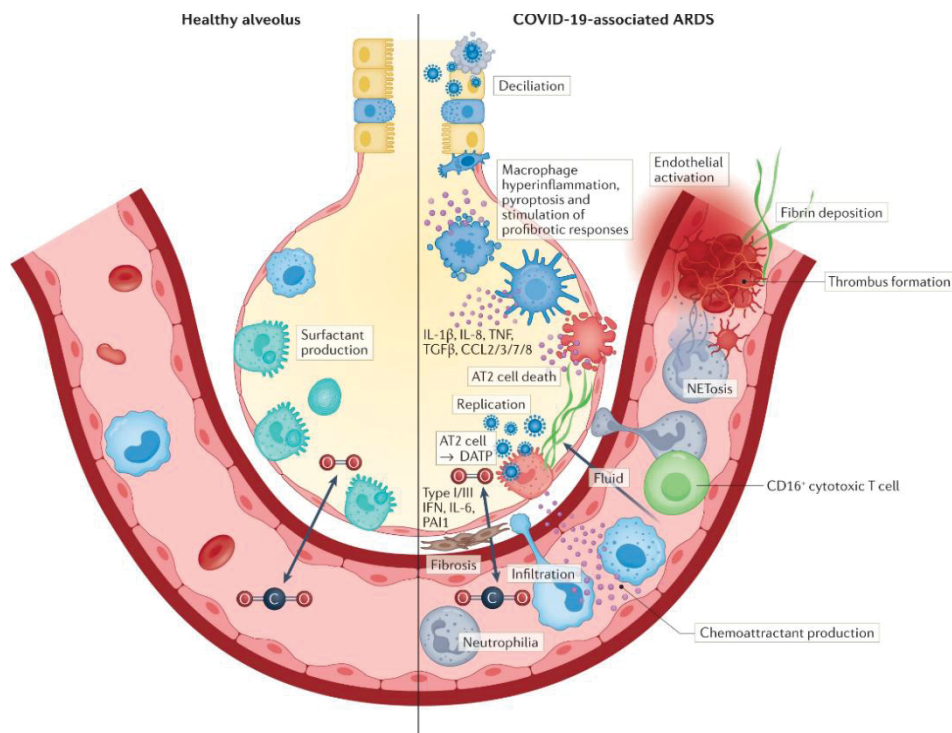
De acordo com a descrição de Lamers e Haagmans (2022), interferons e quimiocinas são produzidas também pelas células epiteliais não infectadas, além das células imunológicas locais (como neutrófilos e macrófagos), em resposta à sinalização da célula infectada. As células imunológicas e não infectadas detectam interferons da célula infectada, ou produzidos localmente de forma parácrina, por meio de receptores TLRs (*Toll-like receptors*). A produção de citocinas também promove o desenvolvimento de respostas adaptativas de células B e T que ajudam a eliminar o vírus.

Quando a infecção atinge o trato respiratório inferior, seja por consistir no sítio inicial da infecção, ou por falha na resposta imunológica inata ou adaptativa, causando disseminação gradual ao longo da árvore traqueobrônquica, os alvéolos são afetados, principalmente as células alveolares tipo 2 (AT2). Portanto, o dano alveolar pode

ocorrer diretamente da infecção das células AT2, ou um efeito indireto causado por respostas inflamatórias locais. As células adotam um fenótipo associado ao dano e à lesão pulmonar, caracterizado pela falha na diferenciação completa em células AT2. Assim, o epitélio e o endotélio rompidos permitem extravasamento de fluido para os alvéolos, expõe a matriz extracelular subendotelial, atrai e ativa plaquetas e inicia a cascata de coagulação, levando à deposição de fibrina. Ao mesmo tempo, células do sistema imunológico, como neutrófilos e monócitos, são atraídas e podem promover ainda mais inflamação e coagulação, gerando uma trombo embolia pulmonar (TEP) (Lamers; Haagsmans, 2022).

Assim, ocorre o desenvolvimento da Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SRDA) associado a COVID-19, que está representado na Figura 8.

FIGURA 8 – IMUNOPATOLOGIA DO DESENVOLVIMENTO DE SDRA ASSOCIADO A COVID-19



FONTE: Lamers; Haagsmans (2022).

Nota: Comparação da estrutura e a função do alvéolo pulmonar saudável com as alterações observadas na síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) associada à COVID-19. No alvéolo saudável, observa-se a integridade do epitélio alveolar, a produção adequada de secreções e a manutenção da barreira alvéolo-capilar. Em contraste, na SDRA associada à COVID-19, a infecção das células epiteliais alveolares desencadeia intensa resposta inflamatória, com liberação de citocinas e quimiocinas, ativação de macrófagos e endotélio, recrutamento de neutrófilos e linfócitos citotóxicos, deposição de fibrina e trombose microvascular. Esses eventos resultam em aumento da permeabilidade vascular, acúmulo de fluido alveolar, dano tecidual e fibrose, comprometendo significativamente as trocas gasosas.

A SRDA foi a principal causa de internações hospitalares e óbitos durante a pandemia COVID-19, devido à formação de um padrão focal de tecido pulmonar altamente inflamado e inundado, prejudicando a troca de oxigênio e levando à hipoxemia.

O estado pró-inflamatório pró-fibrótico pode levar à formação de microtrombos e / ou hiperinflamação e consequente processo de morte celular programada.

Segundo Lamers e Haagmans (2022), a formação de microtrombos ocorre a partir da ativação de neutrófilos ativados pelas plaquetas, que promove a formação de armadilhas extracelulares de neutrófilos (NETs) contendo fator tecidual; além da regulação positiva do Inibidor 1 do Ativador do Plasminogênio (PAI1).

Samir, Malireddi e Kanneganti (2020) explicam que os três principais processos de morte celular programada são: piroptose (dependente de inflamassoma e executada por membros da família gasdermina), apoptose (mediada pelo apoptosoma e executada por caspases) e necroptose (mediada pela cascata serina-treonina-proteína quinase 3 [RIPK3] – domínio de quinase de linhagem mista como pseudoquinase [MLKL]). No entanto, segundo os autores, algumas patologias podem induzir os três processos concomitantemente, e alguns estudos indicaram a presença de um complexo proteico celular pró-inflamatório (PANoptossoma) que pode induzir o processo de morte celular programada que foi denominado PANoptose. O PANoptosoma contém moléculas críticas para piroptose, apoptose, e necroptose, sendo capaz de ativar todas as três formas de morte celular proinflamatórias.

Assim, a PANoptose consiste em uma via inflamatória para morte celular programada, regulada pelo complexo PANoptossoma com características-chave de piroptose, apoptose e / ou necroptose, que não pode ser explicada por nenhuma dessas vias isoladamente (Karki *et al.*, 2021).

### 2.3 ASPECTOS CLÍNICOS DA COVID-19

Liu e Li (2023) descrevem a COVID-19 como uma doença infecciosa respiratória aguda, com características de pneumonia, cujos pacientes apresentam febre com temperatura acima de 38°C, com sintomas como tosse seca, fadiga, dispneia, dificuldade respiratória e opacidade vítrea grosseira em exames de imagem pulmonar.

De acordo com Lamers e Haagmans (2022), embora em alguns casos a infecção seja assintomática, a maioria dos pacientes apresenta doença respiratória leve a moderada, apresentando: tosse, febre, cefaleia, mialgia e diarreia. Nesses casos, a infecção é provavelmente limitada a células ciliadas e sustentaculares nas vias aéreas superiores. No caso de doenças graves, geralmente se apresenta como sintoma mais comum a dispneia (falta de ar), resultado de hipoxemia, aproximadamente uma semana após o início dos sintomas leves. Esses pacientes geralmente atendem aos critérios para SDRA, com lesões pulmonares caracterizadas por inflamação, extravasamento vascular pulmonar e, conseqüentemente, perda de tecido pulmonar aerado. Também podem ocorrer sintomas extrapulmonares, tais como sintomas gastrointestinais e doenças cardíacas, renais e lesão hepática, além de arritmias cardíacas, rabdomiólise, coagulopatia e choque.

A COVID-19 pode afetar múltiplos órgãos, causando, além do SDRA nos pulmões, arritmia, choque, lesão do miocárdio, lesão renal aguda e disfunção hepática. Isso pode estar relacionado ao dano direto pelo SARS-CoV-2 às células que expressam ACE2 (pulmões, coração, sistema renal e trato gastrointestinal, em especial no intestino delgado) e à resposta imunológica exacerbada do hospedeiro, na qual citocinas e quimiocinas liberadas por células imunes ativadas não apenas participam da resposta imune antiviral, mas também podem causar danos celulares e disfunção orgânica.

O prognóstico da doença é variável, e seu desfecho depende de vários fatores, incluindo: a velocidade de eliminação do vírus e a intensidade e tempo de duração da resposta inflamatória. As possibilidades abrangem recuperação, fibrose, disfunção de órgãos, doença crônica pós-COVID-19 (também conhecida como COVID-19 longa), inflamação persistente, imunossupressão, síndrome de catabolismo ou até mesmo morte (Li *et al.*, 2021; Lamers; Haagmans, 2022).

Entre os sobreviventes à doença, uma parcela importante de indivíduos permanece sintomática por um tempo variável, mesmo após a presença do vírus ser indetectável frente aos testes moleculares. A persistência de sintomas levou a Organização Mundial da Saúde a definir a síndrome pós-COVID-19 ou COVID-19 longa como uma nova entidade clínica que aparece em pacientes recuperados da infecção pelo SARS-CoV-2. A síndrome se caracteriza pela persistência, por mais de três meses, de sintomas que não podem ser explicados por uma condição prévia à infecção viral. Tais sintomas apresentam uma ampla variedade, tais como: fadiga,

desconforto pós-esforço, distúrbios do sono, dispneia, ansiedade, confusão mental, depressão, dificuldade de concentração, alterações do paladar, queda de cabelos, entre outros. Várias hipóteses têm sido levantadas para explicá-los, incluindo desregulação do sistema imune, persistência prolongada do vírus, instalação ou agravamento de estado inflamatório crônico ou ainda que os sintomas seriam secundários a lesões em órgãos específicos afetados pelo vírus, incluindo sistema nervoso, coração/vasos sanguíneos, rins e outros (Mill; Polese, 2023).

## 2.4 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DA COVID-19

A pandemia de COVID-19 causou mais de 7 milhões de mortes: de acordo com a Organização Mundial da Saúde, até 28 de dezembro de 2025 foram 7.108.060 óbitos (WHO, 2025).

Lamers e Haagmans (2022) descrevem a taxa geral de mortalidade de cerca de 1%, sendo que cerca de 3 a 20% das pessoas com COVID-19 necessitaram de hospitalização, dos quais um subconjunto considerável (~10–30%) requerendo cuidados intensivos, colocando grande pressão sobre os sistemas de saúde.

Mill e Polese (2023) afirmam que, até outubro de 2023, a doença afetou 770 milhões de pessoas e causou 6,9 milhões de óbitos. Em número de casos, o Brasil ocupa a oitava posição (38 milhões), subindo para a segunda em número de óbitos (mais de 700 mil) e, infelizmente, alcança o primeiro na taxa de letalidade com, aproximadamente, 368 óbitos/100 mil habitantes. Segundo os autores, esses dados indicam que, se a pandemia foi devastadora para o mundo, foi ainda mais drástica para a população brasileira: a letalidade da doença a nível mundial foi de cerca de 1%, enquanto o Brasil tem destaque negativo com letalidade próxima a 1,9%.

Dados atualizados em dezembro de 2025 descritos nos relatórios da Organização Mundial da Saúde (WHO, 2025) e do Ministério da Saúde (2025) apontam mortalidade global de 0,91% entre os pacientes de COVID-19, com uma notável diminuição de notificações desde julho de 2023; no entanto, no Brasil o percentual de mortalidade acumulado continua superior ao mundial, sendo 1,82%.

As análises das características clínicas dos pacientes com COVID-19 sugerem que os pacientes com hipertensão compreendem 20–30% do total, sendo 58,3% dos pacientes que necessitaram de terapia intensiva, e 60,9% das mortes causadas por COVID-19. Outros fatores de risco identificados para o desenvolvimento

de COVID-19 severa foram idade avançada, obesidade, insuficiência cardíaca, arritmia cardíaca, diabetes, falência renal e doença pulmonar crônica. Além disso, predisposição genética relacionada à indução de interferon, com estimativa de que contribuíram ~20% de mortes relacionadas ao COVID-19 (Li; Hu; Zhang, 2020; Lamers; Haagmans, 2022).

## 2.5 TRATAMENTO COM FÁRMACOS ANTIVIRAIS

Comparado ao número de fármacos disponíveis para o tratamento de infecções bacterianas, o número de fármacos antivirais é pequeno. A principal razão para essa diferença reside na dificuldade em obter-se toxicidade seletiva contra os vírus: a replicação viral está intimamente envolvida com os processos normais de síntese da célula (Warren, 2016).

A despeito dos progressos realizados no desenvolvimento de fármacos antivirais, as medidas de saúde pública e as vacinas profiláticas continuam sendo os principais métodos pelos quais a sociedade controla a disseminação das infecções virais (Golan *et al.*, 2014).

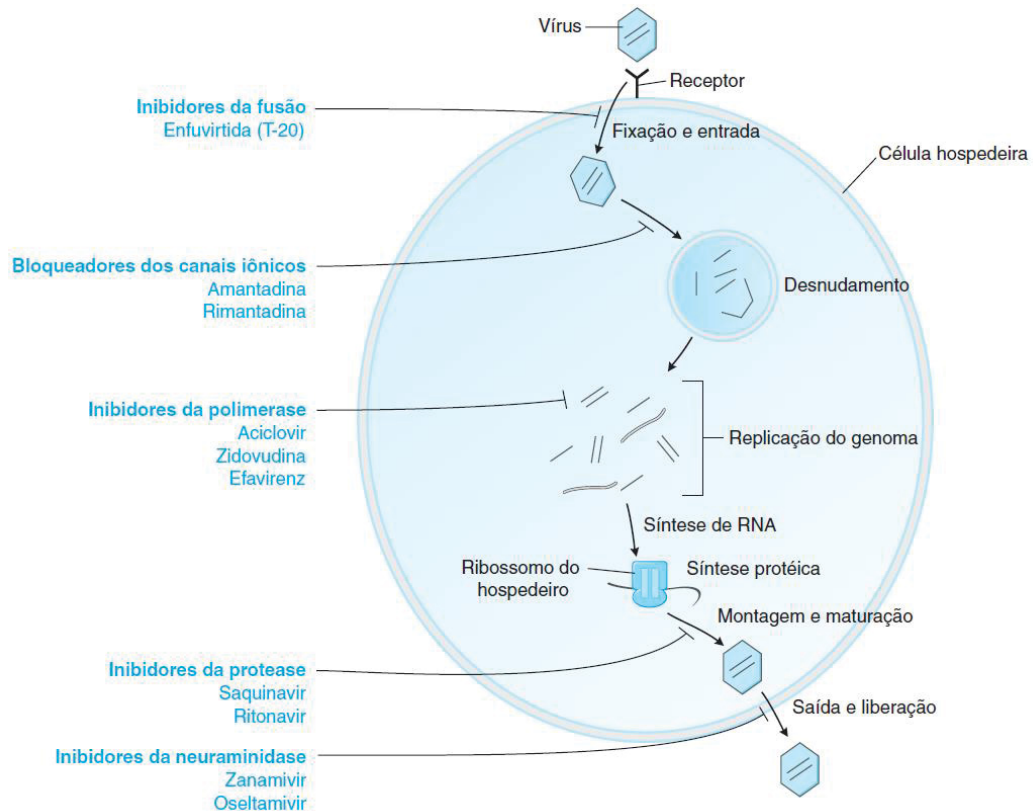
Apesar da dificuldade, milhões de vidas são salvas devido aos fármacos disponíveis para combater os vírus, cujo sítio de ação corresponde nas várias etapas específicas do ciclo de replicação viral (Golan *et al.*, 2014; Warren, 2016).

Os fármacos antivirais atuam sobre as etapas da replicação viral, cujos alvos potenciais têm número reduzido, uma vez que os vírus realizam replicação intracelular utilizando os mecanismos da célula hospedeira. Assim, os agentes antivirais atuais exploram as diferenças existentes entre as estruturas e as funções das proteínas virais e humanas, para obter uma seletividade de ação antiviral (Golan *et al.*, 2014; Warren, 2016).

Segundo Golan *et al.* (2014), os vírus codificam, em sua maioria, proteínas singulares que não são normalmente produzidas pelas células humanas. Muitas delas estão envolvidas no ciclo viral (fixação e entrada na célula do hospedeiro, desnudamento do capsídeo viral, replicação do genoma viral, montagem e maturação das partículas virais, liberação da progênie de vírus da célula hospedeira).

A Figura 9 apresenta, esquematicamente, as etapas básicas do ciclo de replicação viral, apontando o local potencial de intervenção farmacológica, com exemplificação de fármacos atuantes nessas vias.

FIGURA 9 – CICLO DE REPLICAÇÃO VIRAL E POTENCIAIS SÍTIOS DE INTERVENÇÃO FARMACOLÓGICA



FONTE: Golan *et al.* (2014).

Nota: Etapas do ciclo replicativo viral na célula hospedeira e os principais alvos de ação de fármacos antivirais, incluindo inibidores de fusão, bloqueadores de canais iônicos, inibidores da polimerase, da protease e da neuraminidase.

Os agentes antivirais são, em sua maioria, análogos de nucleosídeos, cujo alvo é a replicação do genoma, inibindo, tipicamente, a DNA polimerase ou a transcriptase reversa viral. Várias outras classes de fármacos são dirigidas para outras etapas do ciclo de vida dos vírus, incluindo fixação e entrada, desnudamento, montagem e maturação, e saída e liberação (Golan *et al.*, 2014).

Warren (2016) destaca que os fármacos antivirais possuem uma limitação, baseada no fato que ocorrem vários ciclos de replicação viral durante o período de incubação, quando o paciente se mostra saudável. Quando o paciente apresenta uma doença viral sistêmica reconhecível, o vírus disseminou-se por todo o corpo, sendo tarde demais para interdi-lo. Salienta-se também que os vírus que realizam estado de latência no interior da célula representam uma barreira à ação dos fármacos antivirais atuais, bem como a emergência de mutantes virais resistentes a fármacos.

O Quadro 2 relaciona as classes fármacos antivirais com seus potenciais sítios de ação da quimioterapia antiviral.

QUADRO 2 – SÍTIOS E MECANISMOS DE AÇÃO DA QUIMIOTERAPIA ANTIVIRAL

<b>Sítio de ação (etapa da replicação)</b>	<b>Mecanismo de ação dos Antivirais</b>	<b>Fármacos</b>
Eventos precoces (entrada ou desencapsidação do vírus)	Inibidor da fusão do HIV às células Hospedeiras	Enfuvirtida
	Inibidores da desmontagem do revestimento viral e inibidores da neuraminidase	Amantadina
	Antagonista de receptor de quimiocina (CCR5)	Maraviroque
Síntese de ácido nucléico por DNA e RNA polimerases virais	Inibidores nucleosídicos da transcriptase reversa	Abacavir, didanosina (dideoxiinosina), entricitabina, lamivudina, estavudina (d4T), tenofovir, zidovudina, adefovir, entecavir, telbivudina, tenofovir
	Inibidores não nucleosídicos da transcriptase reversa	Efavirenz, etravirina, nevirapina, rilpivirina
	Inibidores da DNA-polimerase Viral	Cidofovir, foscarnete, ganciclovir, valganciclovir, aciclovir, fanciclovir, idoxuridina, penciclovir, valaciclovir
Integrase responsável pela integração do DNA de HIV ao DNA celular	Inibidor de integrase	Raltegravir
Clivagem de polipeptídeos precursores	Inibidores de protease	Atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, saquinavir, timpranavir, boceprevir, telaprevir
Ação de proteínas regulatórias virais		Nenhuma
Montagem do vírus, incluindo a proteína da matriz		Nenhuma
Liberação do vírus	Inibidores da desmontagem do revestimento viral e inibidores da neuraminidase	Zanamivir, oseltamivir

FONTE: Adaptado de Warren (2016) e Rang *et al.* (2020)

Destaca-se que, conceitualmente, há diferença entre os medicamentos antivirais e antirretrovirais. Antiviral é um termo amplo, aplicado para medicamentos que tratam qualquer infecção viral (como gripe, herpes, hepatite), enquanto antirretroviral (ARV) refere-se especificamente a antivirais que têm como alvo retrovírus, principalmente o HIV, interferindo em seu ciclo de vida único, como a transcrição reversa. Todos os antirretrovirais são antivirais, mas nem todos os antivirais são antirretrovirais; os ARVs são um subconjunto especializado

desenvolvido para retrovírus, que inserem seu material genético no DNA do hospedeiro, diferentemente de outros vírus (MacDougall, 2018).

## 2.6 TRATAMENTO DE COVID-19 COM FÁRMACOS ANTIRRETROVIRAIS

Ford *et al.* (2020) realizaram um estudo de revisão sistemática visando verificar o desfecho do tratamento de pacientes portadores de SARS (Síndrome Respiratória Aguda Grave), MERS (Síndrome Respiratória do Oriente Médio) ou COVID-19 (Doença causada por coronavírus) com antirretrovirais. Os autores verificaram que, na maioria das publicações, o tratamento utilizado foi associação de Lopinavir e Ritonavir. No entanto, concluem que, com base nas evidências obtidas, é incerto o uso da associação ou de outros antirretrovirais por pacientes com alto risco para obter desfechos clínicos favoráveis ou evitar COVID-19.

Zhang e Liu (2020) descrevem os achados do levantamento bibliográfico que realizaram, sobre vários fármacos com ação anti-infecciosa. Ribavirina, um agente antiviral de amplo espectro, normalmente utilizada para o tratamento de Hepatite C, foi utilizada em outros surtos de SARS, porém sem ação significativa contra SARS-CoV *in vitro*, além de apresentar toxicidade, incluindo hemólise (em 76%) e redução de hemoglobina (em 49%). Porém, quando testada *in vitro* em associação com interferon- $\beta$ , sinergicamente inibiu a replicação de SARS-CoV em culturas de células animais e humanas. Assim, os autores sugerem a consideração de ribavirina associada a outros fármacos antivirais para o tratamento de COVID-19.

A combinação de Lopinavir e Ritonavir (Kaletra®) é amplamente utilizada como inibidor da enzima protease no tratamento de infecção por HIV. O Ritonavir causa sinergismo na ação de Lopinavir por aumentar a sua meia-vida por meio da inibição do citocromo P450. Os autores sugerem a utilização de Lopinavir, Ritonavir e Ribavirina para o enfrentamento do SARS-CoV-2 (Zhang; Liu, 2020).

Remdesivir é um análogo de nucleosídeo que apresentou inibição do coronavírus humano e zoonótico *in vitro* e contenção da síndrome respiratória aguda severa por coronavírus (SARS-CoV) *in vivo*. A atividade antirretroviral de Remdesivir associado a Interferon- $\beta$  é superior à da associação Lopinavir, Ritonavir e Ribavirina contra MERS-CoV, e poderia ser uma escolha melhor para o tratamento de COVID-19. Zhang e Liu (2020) defendem que é necessário realizar estudos clínicos randomizados e controlados para determinar sua segurança e eficácia.

Nelfinavir é um inibidor seletivo da protease do HIV, que é responsável pelo processamento pós-transcricional dos pró-peptídeos do vírus. Segundo os autores, por inibir fortemente a replicação de SARS-CoV, o fármaco poderia ser uma opção de tratamento contra o SARS-CoV-2 (Zhang; Liu, 2020).

Umifenovir (Arbidol®) é um derivado indólico produzido na Rússia, registrado para o tratamento de Influenza e outras infecções virais respiratórias na Rússia e na China. O seu mecanismo de ação contra os vírus Influenza A e B, bem como o da Hepatite C e dos vírus SARS, inclui o bloqueio da replicação viral e da fusão com a célula (Zhang; Liu, 2020).

Nirmatrelvir é um inibidor de protease M<sup>pro</sup> peptidomimético de segunda geração, disponível por via oral, desenvolvido pela Pfizer. A avaliação da inibição de protease em um estudo clínico em pacientes com COVID-19 e em um estudo inacabado em um total de 2246 participantes mostrou resultados promissores, de 89% de redução na hospitalização por COVID-19 e sem óbitos (o grupo placebo apresentou 7 óbitos) (Joyce; Hu; Wang, 2022).

### 2.6.1 Remdesivir

Em 22 de outubro de 2020, o órgão regulamentador de saúde dos Estados Unidos (*Food and Drug Administration*, FDA) aprovou o uso do medicamento Veklury® (remdesivir, pó liofilizado para injeção) para o tratamento de COVID-19 em pacientes hospitalizados adultos e pediátricos com 12 anos de idade ou mais, com peso superior a 40 quilogramas. Esse foi o primeiro tratamento aprovado para COVID-19 pelo FDA, autorizado para administração hospitalar ou em um serviço de saúde capaz de prover atendimento de casos graves comparável ao atendimento de internação hospitalar (FDA, 2020).

A aprovação foi realizada com base na análise de dados de três estudos clínicos controlados randomizados em pacientes hospitalizados com COVID-19 leve a moderada: Beigel *et al.* (2020), Spinner *et al.* (2020) e Goldman *et al.* (2020).

O estudo de Beigel *et al.* (2020) comparou a utilização de remdesivir com placebo, por 29 dias de tratamento, em 1062 pacientes hospitalizados. Seus resultados apontam para melhora do estado clínico em 10 dias de utilização de Veklury®, sendo que o grupo placebo precisou de, em média, 15 dias para melhora

clínica, e houve significância estatística na diferença de dias e na razão de probabilidade (*odds ratio*).

O estudo de Spinner *et al.* (2020), por sua vez, comparou o tratamento padrão de pacientes internados com COVID-19 moderada com o uso de Veklury®, por cinco dias ou dez dias, em uma amostragem de 584 pacientes. Os resultados apontam a melhora de sintomas de COVID-19 maior em pacientes que receberam remdesivir por cinco dias do que em pacientes que receberam o tratamento padrão, com significância estatística. A utilização do medicamento por dez dias demonstrou-se numericamente favorável, mas sem significância estatística.

O estudo de Goldman *et al.* (2020) foi realizado em 397 pacientes hospitalizados com COVID-19 severa, comparando-se a utilização do Veklury® por cinco dias e por dez dias. Os resultados apontaram que a sintomatologia foi semelhante entre os dois grupos, e não houve diferença com significância estatística nas taxas de melhora clínica ou mortalidade entre os dois grupos.

No Brasil, apenas em março de 2021 a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) concedeu o registro do antirretroviral Remdesivir para o tratamento de pacientes acometidos pela COVID-19: por meio da Resolução RE nº 1.074 de 12 de março de 2021, autorizou a utilização do medicamento Veklury®, da fabricante Gilead Sciences Farmacêutica do Brasil Ltda., cuja substância ativa é Remdesivir, em apresentação frasco-ampola contendo 100 mg para administração via endovenosa (Anvisa, 2021a).

A aprovação do medicamento pela Anvisa se deu tendo em vista a aprovação prévia por outros órgãos reguladores de medicamentos no mundo, e os mesmos estudos, descritos por Beigel *et al.* (2020), Goldman *et al.* (2020) e Spinner *et al.* (2020). De acordo com Anvisa (2021b), em sua apresentação de aprovação do medicamento Veklury® para tratamento de COVID-19, o registro sanitário do remdesivir para tratamento da doença foi aprovado por diversas agências reguladoras, conforme apresentado no Quadro 3.

QUADRO 3 – APROVAÇÃO DO VEKLURY® PARA TRATAMENTO DE COVID-19 PELAS AGÊNCIAS REGULADORAS

Data	País
07/05/2020	Japão
07/06/2020	Emirados Árabes
10/06/2020	Singapura
01/07/2020	Índia
02/07/2020	Taiwan
02/07/2020	Iraque
03/07/2020	Agência Europeia (EMA, <i>European Medicines Agency</i> )
10/07/2020	Austrália
17/07/2020	Hong Kong
24/07/2020	Coreia do Sul
27/07/2020	Canadá
29/07/2020	Israel
26/08/2020	Líbano
22/10/2020	Estados Unidos
14/10/2020	Rússia
12/11/2020	Argentina
25/11/2020	Suíça

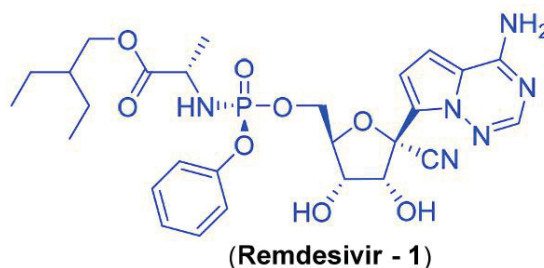
FONTE: A autora, adaptado de Anvisa (2021b)

Braga *et al.* (2022) descrevem o Remdesivir como um antirretroviral análogo de nucleosídeo, originalmente desenvolvido pela empresa Gilead Sciences para tratamento do vírus Ebola. No contexto da pandemia de COVID-19, é o primeiro medicamento não baseado em anticorpos monoclonais aprovado pelo *Food and Drug Administration* (FDA), dos Estados Unidos, e pela agência Nacional de Vigilância Sanitária, do Brasil, para tratamento da doença.

Mercurio *et al.* (2021) informam que o remdesivir atua sobre a RNA polimerase RNA-dependente do vírus, e que já é utilizado para reduzir complicações relacionadas a infecções pelos vírus Ebola, Dengue, and MERS-CoV.

A Figura 10 apresenta a estrutura química do Remdesivir.

FIGURA 10 – FÓRMULA QUÍMICA ESTRUTURAL DO REMDESIVIR



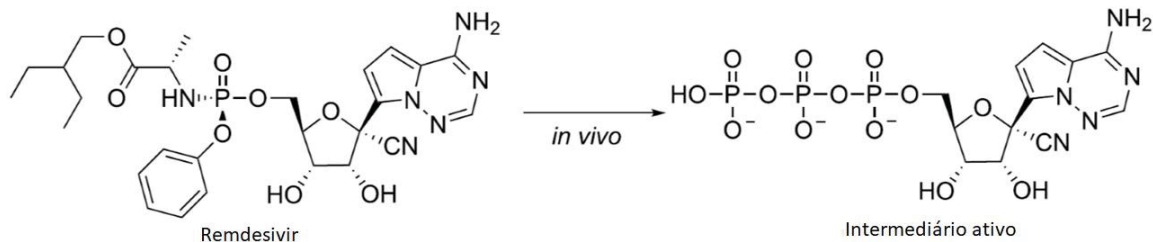
FONTE: Braga *et al.* (2022).

De maneira geral, encontra-se bem estabelecido que a atividade antirretroviral do Remdesivir e de outros análogos de nucleosídeos está relacionada à inibição da enzima RNA polimerase dependente de RNA do vírus (RdRp), diretamente envolvida no seu processo de replicação (Kokic *et al.*, 2021; Braga *et al.*, 2022).

Essa inibição é associada ao produto de metabolismo *in vivo* do Remdesivir, que contém um grupamento trifosfato em vez da fosforamida, sendo reconhecido e utilizado pela RdRp viral como um análogo da adenosina trifosfato (ATP) (Braga *et al.*, 2022).

A Figura 11 apresenta o intermediário ativo do remdesivir, o remdesivir trifosfato, que se forma por fosforilação durante o metabolismo *in vivo*.

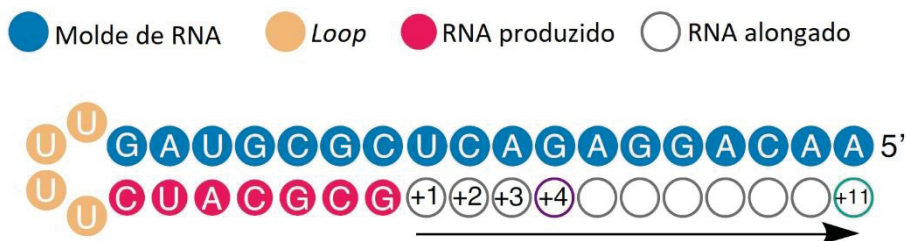
FIGURA 11 – METABÓLITO ATIVO DO REMDESIVIR



FONTE: Adaptado de Braga *et al.* (2022).

A forma ativada de Remdesivir age como um análogo de nucleosídeo, inibindo a enzima RNA polimerase dependente de RNA (RdRp) do coronavírus. O mecanismo envolve a incorporação da molécula pela RdRp ao RNA crescente que está sendo produzido, bloqueando o processo (Kokic *et al.*, 2021). A Figura 12 apresenta um esquema do efeito do remdesivir-trifosfato no processo de replicação de RNA.

FIGURA 12 – EFEITO DO REMDESIVIR TRIFOSFATO NA REPLICAÇÃO DO RNA VIRAL

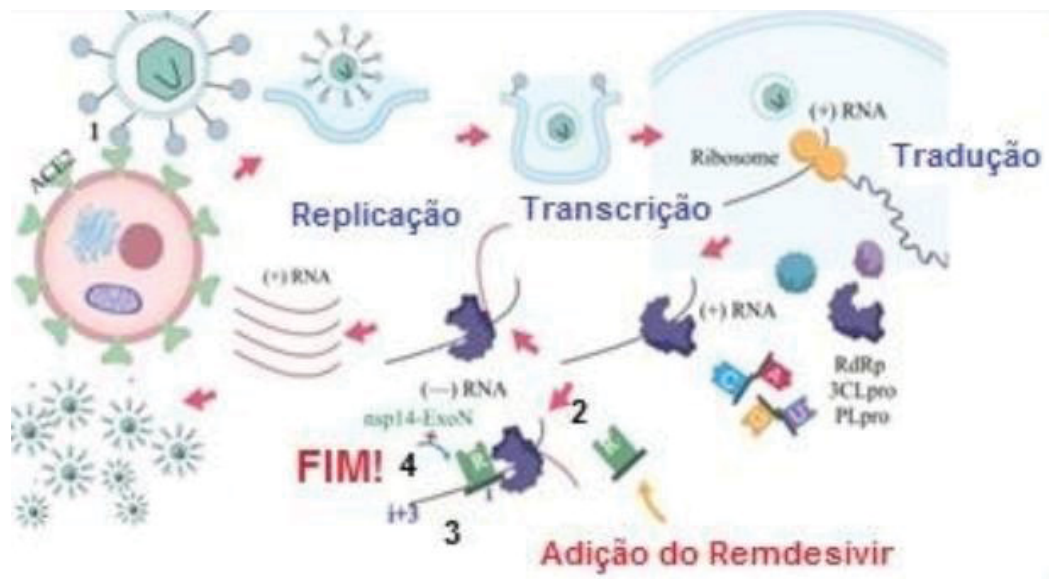


FONTE: Adaptado de Kokic *et al.* (2021).

Nota: Após a adição do Remdesivir trifosfato na cadeia do RNA crescente, ocorre o bloqueio da síntese de RNA. A adição do quarto nucleotídeo após a incorporação do fármaco é prejudicada por uma barreira à translocação adicional de RNA, que causa a retenção do 3'-nucleotídeo do RNA no sítio de ligação da enzima RdRp. Na estrutura do remdesivir em estado de bloqueio da síntese, o 3'-nucleotídeo do RNA sendo sintetizado é combinado e localizado com a base do modelo no centro ativo, e isso pode prejudicar a revisão pela 3'-exonuclease viral

Assim, como análogo de nucleosídeo, o Remdesivir atua como um inibidor de RNA polimerase dependente de RNA (RdRp), visando interromper o processo de replicação do genoma viral. A Figura 13 apresenta um esboço esquemático do seu mecanismo geral de ação.

FIGURA 13 – PROCESSO DE REPLICAÇÃO DO SARS-COV-2 E MECANISMO DE AÇÃO DO REMDESIVIR



FONTE: Carestiatu; Weid (2020).

Nota: Ciclo replicativo do SARS-CoV-2 e inibição pelo Remdesivir. (1) Adsorção viral via interação proteína S-ACE2. (2) Tradução e formação do complexo de replicação-transcrição, destacando-se a enzima RdRp. (3) Incorporação do Remdesivir (análogo de nucleosídeo) pela RdRp, resultando em terminação prematura da cadeia por bloqueio estérico. (4) Inibição da síntese de RNA genômico e subgenômico, com resistência à atividade de revisão da *nsp14-ExoN*.

Entretanto, o Remdesivir é instável na corrente sanguínea e possui um tempo de meia-vida limitado em menos de uma hora em humanos, portanto, requer administração por infusão contínua (Joyce; Hu; Wang, 2022).

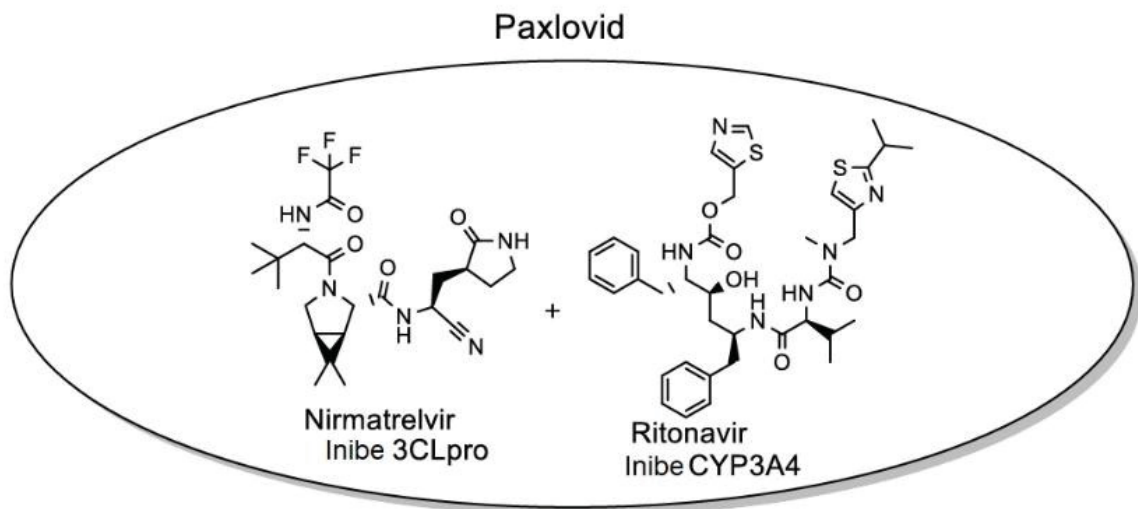
### 2.6.2 Ritonavir + Nirmatrelvir

Em 22 de dezembro de 2021, a agência reguladora de saúde dos Estados Unidos (*Food and Drug Administration – FDA*) foi a primeira a autorizar a utilização do primeiro antirretroviral oral para tratamento de COVID-19, o Paxlovid® (nirmatrelvir / ritonavir) (FDA, 2021).

O Nirmatrelvir é um inibidor covalente reversível da protease do tipo coronavírus 3C (3CL) ou M<sup>pro</sup>, impedindo a replicação viral, enquanto o ritonavir possui a função de manter a concentração de nirmatrelvir em concentrações séricas efetivas para os níveis terapêuticos por meio da inibição do Citocromo P3A4 que o metaboliza (Joyce; Hu; Wang, 2022).

A estrutura molecular dos fármacos Nirmatrelvir e Ritonavir está representada na Figura 14.

FIGURA 14 – ESTRUTURA QUÍMICA DOS FÁRMACOS QUE COMPÕEM O MEDICAMENTO PAXLOVID®: NIRMALRETVIR E RITONAVIR



FONTE: Adaptado de Joyce; Hu; Wang (2022).

O FDA (2021) afirma, em sua publicação, que a autorização do Paxlovid® foi baseada em um estudo clínico multicêntrico, randomizado, duplo cego, controlado por placebo, realizado pelos pesquisadores de diversas plantas da empresa fabricante do medicamento, Pfizer CO.

Os dados primários que apoiam esta autorização de uso emergencial para Paxlovid são do EPIC-HR (*Evaluation of Protease Inhibition for COVID-19 in High-Risk Patients*), um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo que estuda Paxlovid para o tratamento de adultos sintomáticos não hospitalizados com diagnóstico confirmado laboratorialmente de infecção por SARS-CoV-2.

Neste estudo, os pacientes eram adultos com 18 anos de idade ou mais, com um fator de risco pré-especificado para progressão para doença grave ou tinham 60 anos ou mais, independentemente de condições médicas crônicas pré-especificadas. Nenhum deles havia recebido a vacina contra COVID-19 e tampouco haviam sido previamente infectados com COVID-19.

O principal resultado medido no ensaio foi a proporção de pessoas que foram hospitalizadas devido à COVID-19 ou morreram por qualquer causa durante 28 dias de acompanhamento. Paxlovid reduziu significativamente a proporção de pessoas com hospitalização ou morte relacionada à COVID-19 por qualquer causa em 88% em comparação ao placebo entre pacientes tratados dentro de cinco dias do início dos sintomas e que não receberam tratamento terapêutico com anticorpos monoclonais para COVID-19.

Nesta análise, 1.039 pacientes receberam Paxlovid e 1.046 pacientes receberam placebo e entre esses pacientes, 0,8% que receberam Paxlovid foram hospitalizados ou morreram durante 28 dias de acompanhamento, em comparação com 6% dos pacientes que receberam placebo. A segurança e eficácia do Paxlovid para o tratamento da COVID-19 continuam a ser avaliadas (FDA, 2021, p. 1).

O estudo citado teve seus resultados publicados em abril de 2022: Hammond *et al.* (2022) descrevem o estudo conhecido como EPIC-HR (*Evaluation of Protease Inhibition for COVID-19 in High-Risk Patients*), ou Avaliação da Inibição de Protease para COVID-19 em pacientes de alto risco, mantido pela empresa Pfizer CO., com a finalidade de testar clinicamente o fármaco antirretroviral Nirmatrelvir – um inibidor da principal protease (M<sup>pro</sup>) do SARS-CoV-2 com atividade potencial *in vitro*.

Hammond *et al.* (2022) conduziram um estudo clínico duplo cego, no qual um total de 2246 pacientes adultos, sintomáticos, não vacinados, não hospitalizados e com alto risco de progressão para COVID-19 severa foram separados em proporção 1:1, de forma randomizada, em dois grupos: controle por placebo (1120 pacientes) ou tratamento com nirmatrelvir 300mg / ritonavir 100 mg (1126 pacientes). A posologia foi de administração a cada 12h, por cinco dias. Foram avaliados os resultados de morte ou hospitalização relacionada a COVID-19 após 28 dias, carga viral, e segurança. Os autores apresentam os seus resultados:

A incidência de hospitalização ou morte relacionada à COVID-19 no dia 28 foi menor no grupo Nirmatrelvir do que no grupo placebo em 6,32 pontos percentuais (intervalo de confiança [IC] de 95%, -9,04 a -3,59; P<0,001; risco relativo redução, 89,1%); a incidência foi de 0,77% (3 de 389 pacientes) no grupo Nirmatrelvir, com 0 mortes, em comparação com 7,01% (27 de 385 pacientes) no grupo placebo, com 7 mortes.

Com relação à carga viral, após ajuste para carga viral basal, status sorológico e região geográfica, Nirmatrelvir / Ritonavir reduziu a carga viral no quinto dia por uma média ajustada ( $\pm$ EP) de  $0,868 \pm 0,105 \log_{10}$  cópias adicionais por mililitro (IC 95%,  $-1,074$  a  $-0,6615$ ;  $P < 0,001$ ) quando o tratamento foi iniciado dentro de três dias após o início dos sintomas, uma diminuição na carga viral por um fator de 10 em relação ao placebo e  $0,695 \pm 0,085 \log_{10}$  cópias por mililitro (IC 95%,  $-0,861$  a  $-0,530$ ;  $P < 0,001$ ) quando o tratamento foi iniciado dentro de 5 dias após o início dos sintomas. A incidência de eventos adversos que surgiram durante o período de tratamento foi semelhante nos dois grupos (qualquer evento adverso, 22,6% com Nirmatrelvir / Ritonavir e 23,9% com placebo; eventos adversos graves, 1,6% e 6,6%, respectivamente; e eventos adversos que levaram à suspensão do tratamento, 2,1% e 4,2%). Disgeusia (5,6% e 0,3%) e diarreia (3,1% e 1,6%) ocorreram mais frequentemente com Nirmatrelvir / Ritonavir do que com placebo.

Com o uso do método Kaplan-Meier, as taxas estimadas de eventos de hospitalização relacionada à COVID-19 ou morte por qualquer causa em 28 dias foram de 0,72% e 6,53% nos grupos nirmatrelvir e placebo, respectivamente, correspondendo a uma diferença de -5,81 pontos percentuais (IC 95%,  $-7,78$  a  $-3,84$ ;  $P < 0,001$ ) e uma redução de risco relativo de 88,9% na hospitalização ou morte relacionada à COVID-19 por qualquer causa. Nove mortes foram relatadas no grupo placebo e nenhuma no grupo nirmatrelvir (Hammond *et al.*, 2022, p. 1403-1405)

Assim, os autores concluem que o tratamento com Nirmatrelvir / Ritonavir no início da doença por COVID-19 pode diminuir a progressão para doença grave e reduzir rapidamente a carga viral do SARS-CoV-2 (Hammond *et al.*, 2022).

No Brasil, a autorização temporária de uso emergencial do medicamento Paxlovid® (Nirmatrelvir + Ritonavir) para o tratamento de COVID-19 foi aprovada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) em 30/03/2022. A autorização foi concedida para o uso em adultos que não requerem oxigênio suplementar e que apresentam risco aumentado de progressão para doença grave (Anvisa, 2022).

A Anvisa não autorizou o seu uso: (a) para início de tratamento em pacientes que requerem hospitalização devido a manifestações graves ou críticas da COVID-19, (b) para profilaxia pré ou pós-exposição para prevenção da infecção pelo SARS-CoV-2, (c) para uso por mais de cinco dias. A agência também recomendou que seu uso fosse evitado durante a gravidez e em pacientes com insuficiência renal grave ou com falha renal (Anvisa, 2022).

De acordo com Anvisa (2022), o uso emergencial de Paxlovid® para tratamento de COVID-19 foi aprovado com base no estudo EPIC-HR, também na aprovação prévia pelas agências reguladoras (

Quadro 4):

QUADRO 4 – APROVAÇÃO DO PAXLOVID® PARA TRATAMENTO DE COVID-19 PELAS AGÊNCIAS REGULADORAS

<b>Data</b>	<b>País</b>
22/12/2021	Estados Unidos
31/12/2021	Reino Unido
14/01/2022	México
17/01/2022	Canadá
18/01/2022	Austrália
27/01/2022	Agência Europeia (EMA, <i>European Medicines Agency</i> )
10/02/2022	Japão
12/02/2022	China

FONTE: A autora, adaptado Anvisa (2022)

Após a aprovação do uso emergencial pela Anvisa, a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec) emitiu parecer inicial favorável para utilização do medicamento pelo Sistema Único de Saúde (SUS) em 12/04/22, o que ocorreu após a realização de consulta pública, cujo resultado foi publicado em 05/05/22. Nesta data, o Plenário da Conitec deliberou por maioria simples recomendar a incorporação da associação entre o nirmatrelvir / ritonavir para o tratamento de COVID-19 nos seguintes grupos de pacientes com sintomas leves a moderados, que não requerem oxigênio suplementar, independentemente do status vacinal: a) imunocomprometidos com idade  $\geq$  18 anos (segundo os critérios utilizados para priorização da vacinação para COVID-19); b) com idade  $\geq$  65 anos (Brasil, 2022).

Atualmente, Paxlovid® está disponibilizado para dispensação no SUS mediante critérios clínicos, adquirido pelo Ministério da Saúde, via Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica (CESAF), conforme pactuação na Comissão Intergestores Tripartite. Portanto, o medicamento é distribuído pelo SUS aos Estados, para então serem encaminhados aos municípios, conforme pactuação local, e seguindo os critérios clínicos para dispensação descritos no Quadro 5 (Curitiba, 2022; Brasil, 2022).

Além da disponibilização do medicamento pelo SUS, desde 21/11/22 há a possibilidade da sua dispensação em farmácias privadas, uma vez que houve a autorização pela Anvisa do fornecimento do medicamento para o mercado privado, com a rotulagem e bula em português de Portugal e em espanhol. De acordo com a Anvisa (2022), a aprovação levou em consideração a venda do medicamento ao mercado privado em outros países com autoridades internacionais de referência, como Estados Unidos e Canadá.

QUADRO 5 – CRITÉRIOS CLÍNICOS PARA DISPENSAÇÃO DO PAXLOVID® PELO SUS (2022)

Parâmetro	Critério
Idade	Idade maior ou igual a 65 anos
Idade + condição prévia de saúde	Idade maior ou igual a 18 anos, imunocomprometido
Confirmação de COVID-19	Teste rápido de antígeno (TRA) positivo Teste de biologia molecular (RT-PCR ou RT-LAMP) positivo <i>Critério de exclusão: Autoteste</i>
Cronologia da doença	Entre 1° e 5° dia de sintomas
Quadro clínico da doença	Leve ou moderado (COVID-19 não grave)
Sintomatologia	Quadro respiratório agudo com pelo menos dois dos seguintes sinais e sintomas: febre (mesmo que referida), calafrios, dor de garganta, dor de cabeça, tosse, coriza, distúrbios olfativos ou distúrbios gustativos
Uso de oxigênio suplementar	Não esteja em uso de oxigênio suplementar

FONTE: A autora, adaptado de Curitiba. Secretaria Municipal de Saúde (2022)

De acordo com a empresa Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda./Pfizer (2023), fabricante do medicamento, a apresentação do Paxlovid® é em embalagens contendo 5 blisters diários. Cada blister diário contém 4 comprimidos revestidos de nirmatrelvir 150 mg e 2 comprimidos revestidos de ritonavir 100 mg, totalizando 30 comprimidos revestidos por cartucho. A posologia recomendada é de 300 mg de nirmatrelvir (dois comprimidos de 150 mg) com 100 mg de ritonavir (um comprimido de 100 mg), todos tomados juntos por via oral, duas vezes ao dia, durante 5 dias. Paxlovid® deve ser administrado, assim que possível, após resultados positivos de teste viral direto de SARS-CoV-2, e no prazo de 5 dias após o início dos sintomas. A Figura 15 apresenta o cartucho de Paxlovid® contendo comprimidos de Nirmatrelvir (coloração rósea) e de Ritonavir (coloração branca).

FIGURA 15 – CARTELA DE PAXLOVID®: COMPRIMIDOS DE NIRMALTREVIR (RÓSEOS) E DE RITONAVIR (BRANCOS)



FONTE: Brasil (2022).

Segundo a fabricante do Paxlovid®, o Nirmatrelvir mostrou ser um potente inibidor de protease SARS-CoV-2 3CL ( $K_i = 0,00311 \mu\text{M}$  ou  $\text{IC}_{50} = 0,0192 \mu\text{M}$ ) em um ensaio enzimático bioquímico. O ritonavir, por sua vez, não é ativo contra a protease SARS-CoV-2 3CL, mas inibe o metabolismo de nirmatrelvir mediado pelo CYP3A, proporcionando assim concentrações plasmáticas aumentadas do fármaco. Dessa forma, o Ritonavir é um agente de sinergismo, contornando a limitação farmacocinética do Nirmatrelvir (Vitiello *et al.*, 2022; PFIZER, 2023).

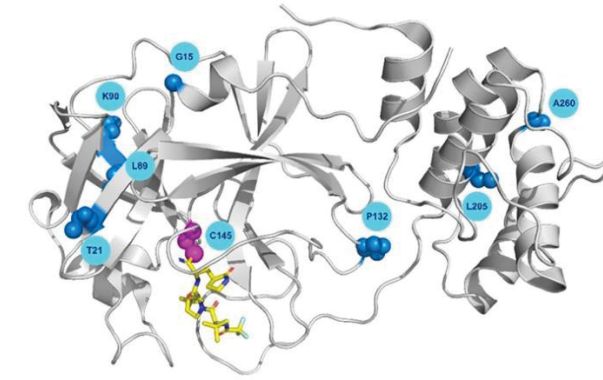
Farmacodinamicamente, o Nirmatrelvir é um inibidor peptidomimético da protease 3C do coronavírus (3CL, 3C<sup>pro</sup> ou M<sup>pro</sup>), tornando a enzima incapaz de processar precursores de poliproteínas, o que leva à prevenção da replicação viral (Pfizer, 2023).

De acordo com Joyce, Hu e Wang (2022), além das quatro proteínas estruturais (S, M, N, E), o genoma do SARS-CoV-2 codifica duas poliproteínas: pp 1a e pp 1ab, que são clivadas pela enzima M<sup>pro</sup> em onze sítios, produzindo proteínas não estruturais vitais para a replicação viral. Portanto, evitar esta clivagem inibiria a replicação e proliferação viral.

Trata-se de uma cisteíno-protease homodimérica, constituída de 303 aminoácidos que formam duas subunidades acopladas que se dobram independentemente uma da outra: assim, compreendem o sítio catalítico contendo domínios semelhantes à quimotripsina I + II que contém a díade catalítica C145-H41 (resíduos 1-197) e o agrupamento de hélices domínio III (resíduos 198-304). A M<sup>pro</sup> forma um dímero devido às interações entre o terminal N do domínio I+II e o terminal do domínio III; esse dímero é reversível e mais estável quando o substrato é ligado (Joyce; Hu; Wang, 2022; Reina; Iglesias, 2022).

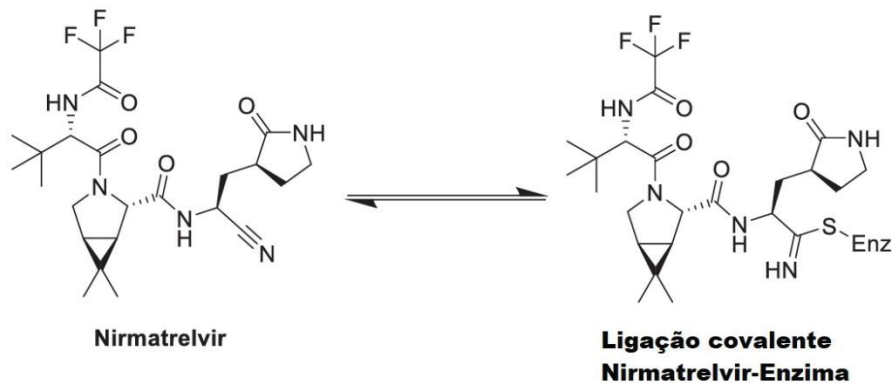
O substrato dessa protease é preferencialmente a glutamina no sítio P1 da molécula de pp 1a e pp 1ab, executando uma função fundamental no processo de replicação viral. Visto que nenhuma protease de cisteína humana conhecida se cliva após a glutamina, a M<sup>pro</sup> é considerada um alvo interessante para fármacos antirretrovirais, pois ocorre um aumento da seletividade (Joyce; Hu; Wang, 2022).

A Figura 16 demonstra a proteína viral M<sup>pro</sup> complexada com o Nirmatrelvir em seu ligante.

FIGURA 16 – PROTEÍNA M<sup>PRO</sup> VIRAL LIGADA A NIRMALTREVIR

FONTE: Joyce; Hu; Wang (2022).

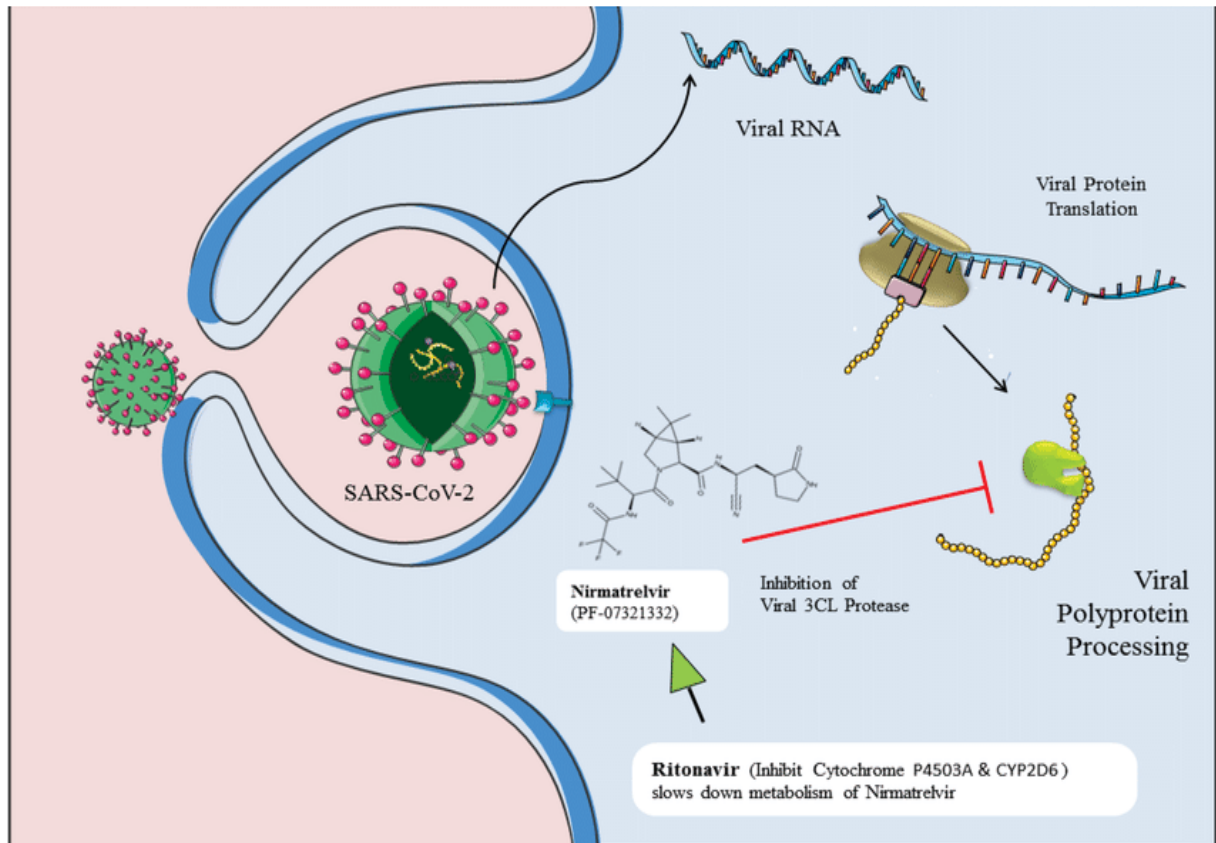
A Figura 17 demonstra detalhes moleculares da ligação covalente entre o Nirmatrelvir e o sítio ligante da proteína M<sup>PRO</sup> do SARS-CoV-2.

FIGURA 17 – LIGAÇÃO COVALENTE ENTRE NIRMATRELVIR E PROTEÍNA M<sup>PRO</sup> VIRAL

FONTE: Adaptado de Joyce; Hu; Wang (2022).

Sendo assim, o mecanismo de ação do medicamento Paxlovid® está representado na Figura 18: o nirmatrelvir, enquanto inibidor peptidomimético da protease 3CL, impedindo a protease de processar precursores polipróticos e assim prevenindo a replicação viral; e o ritonavir, inibindo o metabolismo de nirmatrelvir proporcionando um aumento em suas concentrações plasmáticas (Vitiello *et al.*, 2022).

FIGURA 18 – MECANISMO DE AÇÃO DO PAXLOVID®



FONTE: Vitiello et al. (2022).

Nota: Representação esquemática do ciclo inicial de replicação do SARS-CoV-2 e do mecanismo de ação do nirmatrelvir, associado ao ritonavir. Após a entrada viral e liberação do RNA genômico, ocorre a tradução das poliproteínas virais, que dependem da clivagem pela protease 3CL para gerar proteínas funcionais. O nirmatrelvir (PF-07321332) inibe seletivamente a protease 3CL, bloqueando o processamento das poliproteínas e, conseqüentemente, a replicação viral. O ritonavir atua como potenciador farmacocinético, inibindo enzimas do citocromo P450 e reduzindo o metabolismo do nirmatrelvir.

## 2.7 MICROENCAPSULAÇÃO DE FÁRMACOS

Microencapsulação é uma tecnologia que consiste em envolver materiais sólidos, líquidos ou gasosos em pequenas cápsulas, que podem ser classificadas conforme o seu tamanho: macropartículas ( $> 5000\mu\text{m}$ ), micropartículas ( $0,2$  a  $5000\mu\text{m}$ ) e nanopartículas ( $< 0,2 \mu\text{m}$ ). Consistem em um núcleo interno contendo a substância ativa, revestido com uma camada polimérica que compõe a membrana da cápsula (Silva *et al.*, 2014; Neves *et al.*, 2021).

Essa tecnologia apresenta importância na bioterapêutica e outras aplicações, sendo útil na imobilização de fármacos e outras moléculas biofarmacêuticas, por conceder proteção do produto encapsulado e liberação controlada do conteúdo, além

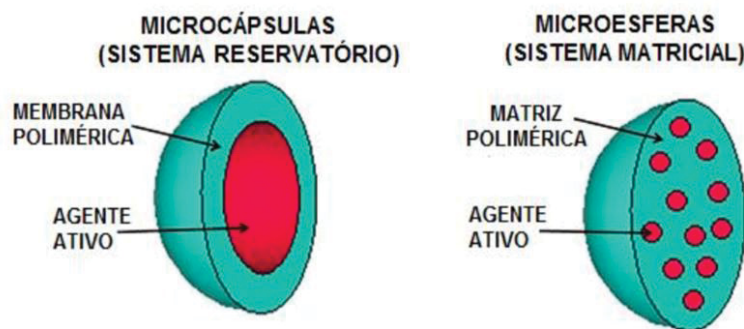
do direcionamento ao alvo terapêutico, e tudo isso pode assegurar efeitos terapêuticos eficientes e seguros. Isso em razão de que as micropartículas são carreadoras de fármacos produzidos sob medida, capazes de transportar os agentes terapêuticos até o seu alvo, além de promoção de liberação controlada, dependendo da composição do seu revestimento (Tomaro-Duchesneau *et al.*, 2013; Wang *et al.*, 2016).

### 2.7.1 Aspectos Gerais

Nanopartículas poliméricas podem apresentar-se na forma de nanocápsulas ou nanoesferas. As nanocápsulas são caracterizadas por um sistema de reservatório, no qual há uma membrana polimérica envolvendo um núcleo geralmente oleoso, e o agente ativo pode estar dissolvido no núcleo e / ou adsorvido à parede polimérica. Por outro lado, as nanoesferas não possuem formulação contendo fase oleosa, se apresentando em um sistema matricial, onde o agente ativo está dissolvido de forma molecular ou disperso de maneira heterogênea em uma matriz polimérica (Souto; Severino; Santana, 2012; Melo *et al.*, 2024).

A Figura 19 apresenta esquematicamente a diferença estrutural entre microcápsulas / nanocápsulas e microesferas / nanoesferas.

FIGURA 19 – REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DE MICROCÁPSULA E MICROESFERA



FONTE: Melo *et al.* (2024).

Nota: Representação esquemática dos principais tipos de sistemas microparticulados poliméricos. As microcápsulas (sistema reservatório) apresentam o agente ativo confinado em um núcleo, envolto por uma membrana polimérica contínua, enquanto as microesferas (sistema matricial) consistem na dispersão do agente ativo ao longo de uma matriz polimérica. Essas diferenças estruturais influenciam os mecanismos de liberação do fármaco e o desempenho farmacotécnico do sistema.

A escolha do material do revestimento é muito importante, pois influencia na eficiência da microencapsulação e na estabilidade da microcápsula. Deve atender a alguns requisitos, tais como: não deve reagir com o núcleo, deve ser capaz de selar e manter o núcleo no interior, de proteger o núcleo contra condições adversas, além da viabilidade econômica. Como a maior parte dos materiais não possui todas as propriedades desejadas, é comum misturar dois ou mais materiais nos revestimentos das micropartículas. São utilizadas substâncias poliméricas de natureza variável, podendo ser naturais ou sintéticos, incluindo carboidratos, gomas, lipídios, materiais inorgânicos, proteínas, entre outros (Silva *et al.*, 2014; Pereira *et al.*, 2018).

O Quadro 6 apresenta alguns exemplos de materiais de revestimento e os respectivos mecanismos de liberação do conteúdo do núcleo.

QUADRO 6 – EXEMPLOS DE MATERIAS DE REVESTIMENTO E MECANISMOS DE LIBERAÇÃO DO CONTEÚDO DA MICROCÁPSULA

Material de revestimento	Mecanismo de liberação			
	Mecânico	Térmico	Dissolução	Químico
Alginato solúvel em água	X		X	
Carragenana	X		X	
Caseinato	X		X	
Quitosana	X			
Celulose modificada	X		X	
Gelatina	X			
Goma xantana	X	X		
Goma arábica	X	X		
Látex	X		X	
Amido	X		X	
Etilcelulose insolúvel em água	X			
Álcoois graxos	X	X		X
Ácidos graxos	X	X		X
Resina hidrocarbônica	X	X		
Mono, di, e triacilglicerol	X	X		
Ceras naturais	X	X		
Polietileno	X	X		

Fonte: Adaptado de Silva *et al.* (2014).

Nota: O quadro correlaciona a natureza dos materiais poliméricos e lipídicos de revestimento de microcápsulas com os mecanismos de liberação do conteúdo encapsulado. Evidencia-se a aplicabilidade generalizada da liberação mecânica e a especificidade da liberação por dissolução (restrita a polímeros hidrossolúveis) e química (associada a materiais lipídicos como ácidos e álcoois graxos).

A escolha do método mais adequado para a produção de micropartículas depende do tipo de núcleo, da aplicação desejada, do tamanho requerido para as partículas, das propriedades físicas e químicas do núcleo e da parede, do mecanismo

de liberação requerido, da escala de produção e do custo (Silva *et al.*, 2014; Pereira *et al.*, 2018).

### 2.7.2 Métodos de Produção

As técnicas de microencapsulação são classificadas em três grupos (Vaniski; Corti; Drunkler, 2017; Neves *et al.*, 2021):

- a) métodos físicos: *spray drying*, *spray coating*, *spray chilling*, liofilização, precipitação de fluido supercrítico, evaporação de solvente, leite fluidizado, extrusão, centrifugação multifuros;
- b) métodos físico-químicos: coacervação simples ou complexa (separação de fase aquosa), evaporação emulsão solvente (separação por fase orgânica), emulsão solidificação, co-cristalização;
- c) métodos químicos: polimerização interfacial, complexação de inclusão molecular, lipossomas, gelificação iônica.

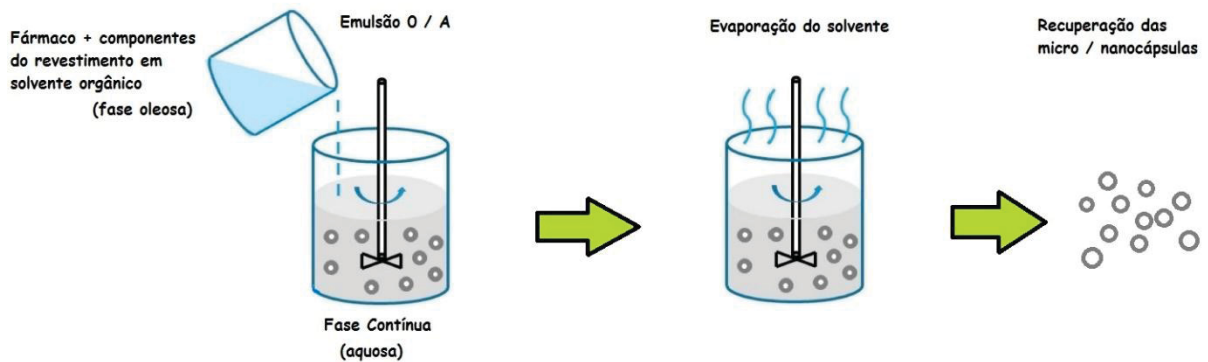
As técnicas mais acessíveis, por não requererem equipamentos custosos, estão descritas a seguir, de acordo com os métodos em que são classificadas.

#### 2.7.2.1 Métodos Físicos

A evaporação de solvente é um método físico que apresenta uma maior acessibilidade, pois se baseia no princípio da diferença dos pontos de evaporação das substâncias envolvidas. Quando o fármaco a ser encapsulado é hidrofóbico, o polímero é dissolvido com a substância na fase oleosa e então é adicionado a uma fase aquosa contendo o surfactante, sob alta força de cisalhamento. Em seguida, promove-se evaporação do solvente orgânico sob sistema à vácuo, levando à precipitação do polímero e a formação das micropartículas (Wang *et al.*, 2016; Shepherd; Issadore; Mitchel, 2021).

A Figura 20 demonstra um esquema do processo de evaporação de solvente.

FIGURA 20 – PREPARAÇÃO DE MICROPARTÍCULAS PELO MÉTODO DE EVAPORAÇÃO DE SOLVENTE



FONTE: Wang *et al.* (2016).

Nota: Esquema do método de emulsificação óleo-em-água seguido de evaporação do solvente para obtenção de micro- ou nanocápsulas poliméricas. O fármaco e os componentes do revestimento são dissolvidos na fase orgânica e emulsificados na fase aquosa contínua sob agitação, formando a emulsão O/A. A subsequente evaporação do solvente orgânico promove a solidificação do polímero, resultando na formação e recuperação das partículas poliméricas.

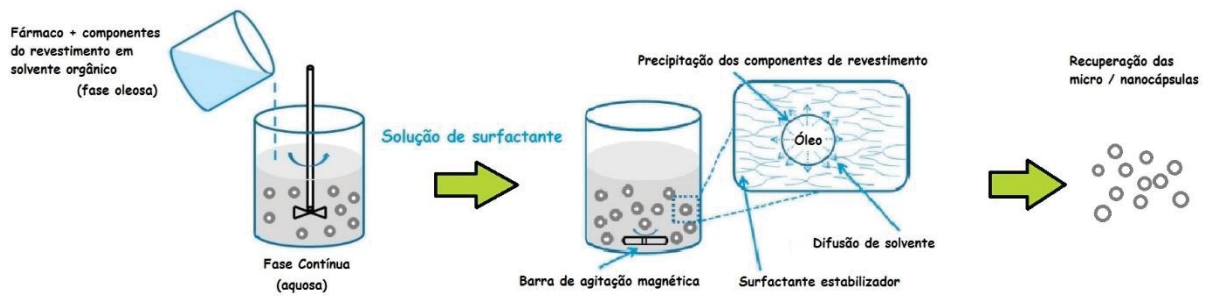
### 2.7.2.2 Métodos Físico-Químicos

Os métodos físico-químicos são os mais comuns, quando se considera a disponibilidade de insumos e equipamentos para a produção.

De acordo com Wang (2016), a microencapsulação por emulsificação envolve sistemas de emulsão, que podem ser simples (para substâncias hidrofóbicas) ou duplos (para substâncias hidrofílicas). A fase hidrofóbica deve ser parcialmente miscível com a fase aquosa, pois a produção envolve a difusão da fase orgânica para a fase aquosa, enrijecendo as partículas. Pode ser utilizado ultrassom nessa fase, para impor alta energia à emulsão formada. A quantidade e a identidade dos surfactantes na fase aquosa definem o tamanho das partículas e o preenchimento das cápsulas com fármaco.

A Figura 21 representa esquematicamente a preparação de micropartículas pelo método de emulsificação.

FIGURA 21 – PREPARAÇÃO DE MICROPARTÍCULAS PELO MÉTODO DE EMULSIFICAÇÃO



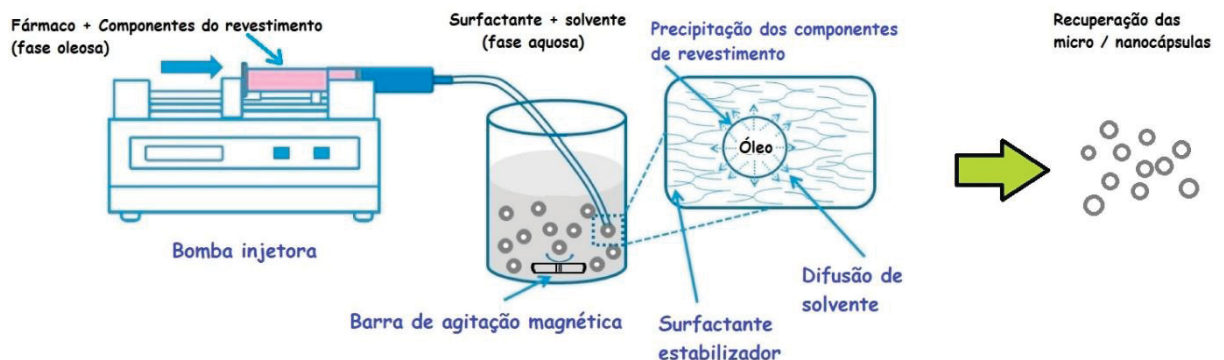
Nota: Representação esquemática do método de emulsificação seguido de difusão de solvente para a obtenção de micro- ou nanocápsulas poliméricas. O fármaco e os componentes do revestimento são dissolvidos na fase orgânica e dispersos na fase aquosa contendo surfactante, sob agitação. A difusão do solvente orgânico para a fase contínua promove a precipitação do polímero ao redor da fase oleosa, formando partículas estabilizadas por surfactante, posteriormente recuperadas.

FONTE: Wang *et al.* (2016).

Um outro método físico-químico para produção de micropartículas é o de nanoprecipitação, também conhecido como deslocamento de solvente, ou deposição interfacial. As micropartículas são obtidas instantaneamente na suspensão coloidal quando a fase oleosa é adicionada lentamente à fase aquosa, sob agitação moderada, devido ao princípio do efeito Marangoni. Após, os solventes são removidos sob pressão reduzida (Wang *et al.*, 2016).

A Figura 22 demonstra um esquema do método de nanoprecipitação.

FIGURA 22 – PREPARAÇÃO DE MICROPARTÍCULAS POR MÉTODO DE NANOPRECIPITAÇÃO



Nota: Representação esquemática do método de nanoprecipitação para a obtenção de micro- ou nanocápsulas. A fase orgânica (oleosa), contendo o fármaco e o polímero de revestimento, é injetada por uma bomba injetora na fase aquosa, que contém um surfactante estabilizador. A difusão do solvente orgânico para a fase aquosa leva à precipitação interfacial do polímero ao redor das gotículas de óleo, formando as partículas, que são posteriormente recuperadas.

FONTE: Wang *et al.* (2016).

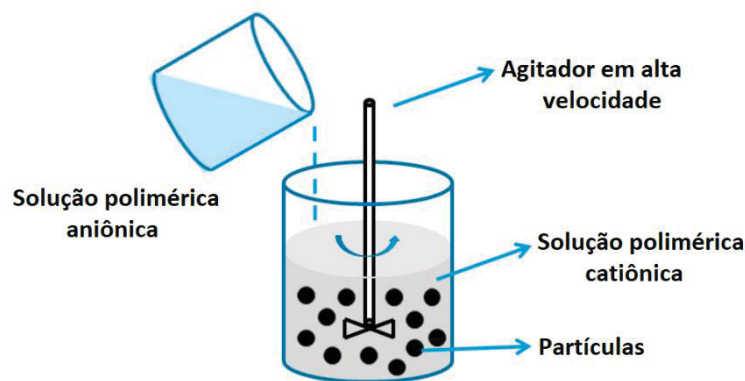
### 2.7.2.3 Métodos Químicos

Um dos métodos químicos mais acessíveis é o de gelificação iônica, pois possui grande adaptabilidade a diferentes tipos de princípios ativos a baixo custo, sem requerer alta energia ou uso de tecnologias muito avançadas (Oliveira *et al.*, 2023).

De acordo com Oliveira *et al.*(2023), essa técnica é baseada no gotejamento de uma solução polimérica aniônica contendo a substância a ser encapsulada isolada ou emulsionada sobre uma solução de polímero catiônico, formando um complexo mediante interações iônicas sobre polímeros de cargas opostas. Os materiais de revestimento mais utilizados são a quitosana e o alginato.

A Figura 23 apresenta um esquema do método de gelificação iônica.

FIGURA 23 – PREPARAÇÃO DE MICROPARTÍCULAS PELO MÉTODO DE GELIFICAÇÃO IÔNICA



Nota: Representação esquemática do método de gelificação iônica para obtenção de micro- ou nanocápsulas. Procedese a adição controlada da solução polimérica aniônica à solução polimérica catiônica, ambas multivalentes, sob agitação mecânica de alta velocidade, promovendo a interação entre as cadeias poliméricas e a formação de retículos que formam partículas no meio reacional.

FONTE: Wang *et al.* (2016).

Há diversos métodos de preparação de micropartículas. Alguns exigem a disponibilidade de equipamentos específicos, ou insumos mais custosos; no entanto, há técnicas mais simples e acessíveis que podem ser utilizadas para essa finalidade. Portanto, a melhoria de perfis farmacológicos de medicamentos por meio da tecnologia de microencapsulação pode ser acessível, mesmo com poucos recursos.

## 2.8 MICROENCAPSULAÇÃO DE ANTIVIRAIS

A dificuldade em obter fármacos que atuem no ciclo de replicação viral (que é interno à célula hospedeira) de forma efetiva e segura, buscando atingir minimamente moléculas das células do hospedeiro por meio de atuação seletiva sobre moléculas virais, é um desafio à Farmacologia e à Farmacovigilância. Nesse contexto, a Tecnologia Farmacêutica pode colaborar por meio da microencapsulação, que tem um potencial de aumentar a seletividade, reduzir a dose ingerida e diminuir eventos adversos. Há alguns estudos publicados a respeito da microencapsulação de fármacos antivirais.

Reolon *et al.* (2019) realizaram a microencapsulação de aciclovir e curcumina, visando contornar as limitações biofarmacêuticas dos compostos e aumentar o seu poder antiviral. Prepararam micropartículas pelo método de *spray drying*, utilizando três tipos de revestimento compostos pelos polímeros hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) e / ou Eudragit® RS 100 (EUD), e relataram resultados positivos para as três formulações quanto à dissolução, liberação de fármaco e ação antiviral *in vitro*.

Bhanja *et al.* (2010) prepararam micropartículas mucoadesivas de Aciclovir, por gelificação iônica utilizando alginato de sódio e polímeros de carboximetilcelulose ou metilcelulose. Em sua publicação, os autores descrevem que as micropartículas tiveram resultados positivos de formato (esférico e sem agregação), eficiência, fluidez, rendimento, preenchimento e teor de fármaco, com características de liberação controlada.

Bhattacharyya *et al.* (2007) desenvolveram uma forma farmacêutica multiparticulada de liberação controlada de aciclovir, utilizando como polímero a etilcelulose e a técnica de microencapsulação por evaporação de solvente, obtendo resultados satisfatórios de tamanho de partícula, rendimento, preenchimento de fármaco e dissolução *in vitro* com liberação controlada.

Das e Rao (2006) promoveram a microencapsulação de Zidovudina por difusão de solvente de dupla emulsão O/A/O, utilizando etilcelulose como material de revestimento, e obtendo microesferas esféricas com bons resultados de fluidez, preenchimento de fármaco, e dissolução com características de liberação controlada.

O grupo de pesquisa de Cavalli (2012, 2013, 2018) realizou alguns estudos de microencapsulação de aciclovir utilizando ciclodextrina ou quitosana no revestimento. Em 2012, obtiveram resultados satisfatórios na atividade antiviral de

aciclovir utilizando revestimento de  $\beta$ -ciclodextrina-poli(4-acrilóilmorfolina) conjugada. Em 2013, o estudo utilizando ciclodextrina carboxilada como revestimento e pelo método de *cross-linking* apresentou melhor eficácia na atividade do aciclovir. Em 2018, publicaram o estudo em que desenvolveram nanoesferas de aciclovir utilizando quitosana como revestimento, pelo método de nanoemulsificação, para o tratamento tópico de infecções por Herpes vírus (Cavalli, 2012; Lembo, 2013; Donalisio, 2018).

A microencapsulação de fármacos antivirais, é, portanto, motivo de pesquisa e desenvolvimento dentro da área de Tecnologia Farmacêutica há décadas. A ampla variedade de insumos e fármacos, além da evolução de tecnologias, é o que a torna extensa e duradoura.

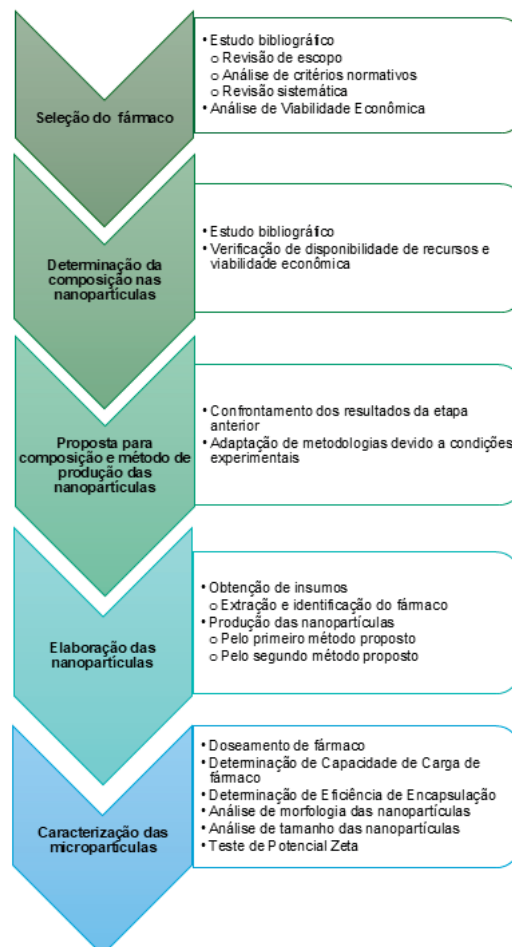
### 3 MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo é experimental analítico quantitativo *in vitro*, com o objetivo de desenvolver uma formulação com potencial tratamento da COVID-19, por meio da microencapsulação de fármaco antirretroviral.

Suas principais etapas consistem em: Selecionar um fármaco antirretroviral com atividade contra o SARS-CoV-2 no tratamento de COVID-19, por meio de estudo bibliográfico e de viabilidade econômica; propor uma composição para o revestimento de micropartículas, por meio de estudo bibliográfico e de disponibilidade de recursos; propor metodologias para a preparação das micropartículas; promover a microencapsulação do fármaco; realizar os testes de avaliação de efetividade do processo produtivo e de teor de fármaco frente às micropartículas obtidas.

A Figura 24 apresenta um esquema das etapas da metodologia utilizada.

FIGURA 24 – FLUXOGRAMA DA METODOLOGIA UTILIZADA NO ESTUDO



FONTE: A autora (2025).

Os métodos para cada etapa da pesquisa são descritos nos tópicos que se seguem.

### 3.1 SELEÇÃO DO FÁRMACO

#### 3.1.1 Estudo Bibliográfico

Considerando-se que, ao início deste trabalho, ainda não havia a definição de nenhum fármaco para o tratamento de COVID-19, e tampouco havia o desenvolvimento de vacina para a sua prevenção, foi realizado um estudo bibliográfico a fim de se buscar o conhecimento científico existente até então.

Levando em conta que a conduta clínica deve ser guiada por evidências científicas para prover ao paciente um plano terapêutico seguro e eficaz, a escolha do fármaco para tratar a enfermidade deve ser cientificamente baseada sob o mesmo critério. Haja vista a escala de evidências científicas, buscou-se elaborar um estudo com um alto nível de evidência segundo o banco de dados de práticas baseadas em evidências do Instituto Joanna Briggs (*Joanna Briggs Institute Evidence-Based Practice, JBI EBP Database*). Assim, foi conduzida uma revisão bibliográfica baseada em ensaios randomizados controlados, com nível de evidência 1.a, o mais alto, conforme a publicação de *Wolters Kluwer Health, Inc* (2020) e seguindo o protocolo descrito por Aromataris e Munn (2020).

O Quadro 7 demonstra os níveis de evidência científica segundo a *JBI EBP Database*.

QUADRO 7 – NÍVEIS DE EVIDÊNCIA JBI EBP DATABASE

(continua)

<b>Níveis de Evidência</b>	<b>Subníveis de Evidência</b>
Nível 1 – Desenho Experimental	Nível 1.a – Revisão sistemática de ensaios randomizados controlados (RCTs)
	Nível 1.b – Revisão sistemática de RCTs e outros desenhos de estudos
	Nível 1.c – Ensaios randomizados controlados
	Nível 1.d – Pseudo-RCTs
Nível 2 – Desenho Quasi-Experimental	Nível 2.a – Revisão sistemática de estudos quasi-experimentais
	Nível 2.b – Revisão sistemática de estudos quasi-experimentais e outros desenhos de estudos de níveis mais baixos
	Nível 2.c – Estudo controlado prospectivo quasi-experimental
	Nível 2.d – Estudo pré-teste / pós-teste ou com grupo controle retrospectivo
	Nível 3.a – Revisão sistemática de estudos coorte comparáveis

(conclusão)

Níveis de Evidência	Subníveis de Evidência
Nível 3 – Desenho Analítico Observacional	Nível 3.b – Revisão sistemática de estudos coorte comparáveis e outros desenhos de estudos de nível mais baixo
	Nível 3.c – Estudo coorte com grupo controle
	Nível 3.d – Estudo Caso-Controle
	Nível 3.e – Estudo observacional sem um grupo controle
Nível 4 – Estudo Observacional Descritivo	Nível 4.a – Revisão sistemática de estudos descritivos
	Nível 4.b – Estudo Transversal
	Nível 4.c – Estudo de Série de Casos
	Nível 4.d – Estudo de Caso
Nível 5 – Opinião de Especialista e Pesquisa de Bancada	Nível 5.a – Revisão Sistemática de opiniões de especialistas
	Nível 5.b – Consenso de especialistas
	Nível 5.c – Pesquisa de bancada / Opinião de apenas um especialista

FONTE: Adaptado de Wolters Klumer Health (2020).

Segundo Aromataris e Munn (2020), ensaios clínicos randomizados controlados têm boa confiabilidade, no entanto, revisões sistemáticas, revisões de escopo e metanálises representam o nível mais alto de evidência, tendo em vista que eles consideram vários estudos em suas análises. Os autores explicam que

Uma revisão sistemática dirige questões relativamente precisas (como a efetividade ou segurança de uma intervenção específica baseada em um conjunto de resultados preciso), enquanto as revisões de escopo podem ser usadas para mapear conceitos ou definições de trabalho, sendo úteis para examinar evidências emergentes enquanto ainda não há clareza sobre quais questões podem ser aplicadas de forma mais válida. Ambas as formas de revisão são fortemente submetidas a metodologias e métodos para a síntese de evidência para servir de base para a tomada de decisões em saúde. (Aromataris; Munn, 2020, p. 6)

Portanto, o estudo realizado consistiu inicialmente em uma revisão de escopo, tendo em vista que seu objetivo foi mapear as informações sobre estudos controlados randomizados envolvendo tratamento de COVID-19 com fármacos antirretrovirais, uma vez que ainda não havia definição de um número restrito de fármacos que pudessem tratar a doença. A revisão foi realizada seguindo a metodologia sistemática descrita no manual *Joanna Briggs Institute Manual for Evidence Synthesis* (PRISMA) (Aromataris; Munn, 2020).

Com o tempo, novas pesquisas foram sendo realizadas, e os seus resultados apontaram para determinados fármacos, que tiveram aprovação emergencial para uso no tratamento de COVID-19 por várias agências reguladoras no mundo. Assim, foi realizado um novo levantamento de fármacos, baseado nos critérios normativos, conforme descrito em 3.1.1.2 Consideração de Critérios Normativos.

A seguir, foi realizado um outro estudo bibliográfico, de revisão sistemática com metanálise, para os fármacos considerados antivirais conforme a definição de Katzung (2016) e Bruton, Hilal-Dandan e Knollmann (2018). A revisão sistemática com metanálise também se deu de acordo com as diretrizes do *Joanna Briggs Institute Manual for Evidence Synthesis* (PRISMA) (AROMATARIS, MUNN, 2020), conforme descrito no tópico 3.1.1.3 Revisão bibliográfica sistemática dos antivirais aprovados por agências reguladoras para o tratamento de COVID-19 e em seus subtópicos.

Finalmente, foi realizado um estudo de viabilidade econômica entre os fármacos apontados pelos resultados anteriores, descrito em 3.1.2 Estudo de Viabilidade Econômica para Seleção do Fármaco a ser Estudado, para que fosse selecionado entre eles um antirretroviral a ser utilizado para a microencapsulação.

A metodologia para cada uma das fases da etapa de seleção do fármaco antirretroviral está descrita de forma mais detalhada a seguir.

### 3.1.1.1 Estudo bibliográfico de escopo para determinação do fármaco

#### 3.1.1.1.1 Estratégia de busca

A estratégia de busca foi conduzida por pesquisa sistemática na literatura publicada na base de dados Pubmed, aplicando os seguintes termos: (((SARS-CoV-2[Title/Abstract]) OR (COVID-19[Title/Abstract])) AND ((antiviral[Title/Abstract]) OR (drug[Title/Abstract])) AND (treatment[Title/Abstract])).

#### 3.1.1.1.2 Critérios de inclusão e de exclusão

Com relação aos critérios de inclusão, houve uma seleção eletrônica por meio dos filtros do próprio sistema de busca da base de dados: foram aplicados os filtros “*Free full text*”, “*Randomized Controlled Trial*”, “*5 years*”, para considerar na pesquisa artigos referentes a estudos clínicos randomizados publicados em inglês, nos últimos cinco anos, com disponibilização de texto completo gratuitamente.

Então, os títulos resultantes foram analisados manualmente para elegibilidade, considerando os critérios de exclusão: artigos duplicados, estudos sem relação ao tratamento de COVID-19 por fármacos antivirais, estudos que não se referem a estudos clínicos randomizados controlados, publicações relacionadas a estudos ainda não executados (protocolos de estudo, desenhos de estudo e outros).

Nesse estudo, foram considerados fármacos antivirais conforme a definição de Bruton, Hilal-Dandan e Knollmann (2018) e de Katzung (2018), tendo em vista que COVID-19 é primariamente uma pneumonia viral aguda que leva a falência respiratória (Hung *et al.*, 2020).

Os referidos autores descrevem que fármacos antivirais são considerados agentes que são utilizados em doenças infecciosas causadas por um vírus e agem por inibição de eventos específicos da replicação viral ou preferencialmente inibem a síntese de ácido nucleico ou proteína dirigida por vírus em vez de dirigida pela célula hospedeira. Eles devem agir em um dos cinco passos básicos do ciclo de replicação viral: (a) fixação e penetração do vírus na célula hospedeira, (b) desnudamento do vírus (isto é, remoção da superfície proteica e liberação do DNA ou RNA viral), (c) síntese dos novos componentes virais pela célula hospedeira conforme direcionado pelo material genético viral, (d) montagem dos componentes em um novo vírus, e (e) liberação do vírus da célula hospedeira. (Brunton; Hilal-Dandan; Knollmann, 2018; Katzung, 2018).

Foram excluídos também Cartas ao editor (*Letters*), manuais, artigos de opinião, resumos de conferências e estudos com baixa qualidade de acordo com a análise de qualidade utilizando o método de Jadad.

O método de avaliação de qualidade de Jadad para publicações de estudos randomizados controlados consiste na avaliação de três tópicos relacionados com a redução de vieses: descrição de randomização, descrição de cegamento e descrição de perdas na amostra, por meio de concessão de pontuações de acordo com as respostas às questões apresentadas no Quadro 8.

QUADRO 8 – PONTUAÇÕES NA AVALIAÇÃO DE QUALIDADE DE JADAD (continua)

Tópico de avaliação	Questão	Resposta		Adequação do tópico	
		Não	Sim		
Descrição de randomização	Há descrição da randomização no estudo?	0 ponto	1 ponto	Randomização adequada	1 ponto adicional (+1)
				Randomização inadequada	1 ponto subtraído (-1)
Descrição de cegamento	Há descrição do mascaramento no estudo?	0 ponto	1 ponto	Mascaramento adequado	1 ponto adicional (+1)
				Mascaramento inadequado	1 ponto subtraído (-1)

(conclusão)

Tópico de avaliação	Questão	Resposta		Adequação do tópico
		Não	Sim	
Descrição de perdas na amostra	Houve um esclarecimento sobre a disposição dos pacientes incluídos no estudo?	0 ponto	1 ponto	-
Pontuação máxima				5 pontos

Fonte: Adaptado de Jadad (1996).

Foram considerados estudos de baixa qualidade aqueles cuja soma da pontuação resultou menor do que 3.

#### 3.1.1.1.3 Critérios de elegibilidade das fontes

A avaliação das fontes de informação e extração de dados para o estudo foi realizada em todos os artigos resultantes, por três revisores, de forma independente. Os revisores inicialmente realizaram a exclusão manual para elegibilidade dos artigos, segundo os critérios de exclusão citados no tópico 3.1.1.1.2 Critérios de inclusão e de exclusão. O gerenciamento dos resultados nessa etapa foi conduzido utilizando o *software* Microsoft Excel®.

Após, realizou-se uma reunião expondo os resultados de cada análise e, em casos de discordância, busca de consenso em casos. Foi prevista consulta a um quarto revisor em caso de o consenso não ser atingido, seguindo as determinações do manual de Aromataris e Munn (2020), no entanto, não foi necessária.

#### 3.1.1.1.4 Extração de dados

A extração dos dados foi procedida por tabulação das informações, organizadas de acordo com a identificação PICOS (População, Intervenção, Comparação, Resultados, Desenho do estudo) descrita por Aromataris e Munn (2020) e por Higgins *et al.* (2021), conforme apresentado no Quadro 9.

QUADRO 9 – INFORMAÇÕES COLETADAS DOS ESTUDOS PARA A REVISÃO DE ESCOPO

<b>Identificação PICOS</b>	<b>Informações coletadas</b>
Informações gerais	Título
	Ano de publicação
	Autores
	Periódico
População	País de origem (onde foi conduzido o estudo)
	Número de participantes
	Idade dos participantes
	Condições clínicas dos participantes
Intervenção	Fármaco(s) testado(s) contra SARS-CoV-2
	Intervenção realizada (esquema do tratamento)
Comparação	Intervenção realizada no grupo controle
Resultados	Resultados de efetividade
	Resultados de segurança
Desenho de Estudo	Tipo de artigo / estudo
	Objetivos do estudo
	Local da intervenção

FONTE: Adaptado de Aromataris, Munn (2020) e Higgins *et al.* (2021).

#### 3.1.1.1.5 Análise de evidência

A análise de evidência foi realizada submetendo os dados extraídos provenientes dos artigos eleitos a um mapa descritivo, e, então, verificando quais foram os fármacos antivirais estudados contra o SARS-CoV-2 e seus resultados de eficácia e segurança. Foi realizada uma contagem simples da frequência de relatos para cada fármaco antiviral citado nos artigos que atenderam os critérios de inclusão.

Para os fármacos cuja frequência de citação nesses artigos permitiu a comparação de resultados, foi conduzida uma metanálise utilizando o software Cochrane Software Review Manager®.

#### 3.1.1.2 Consideração de Critérios Normativos

Com o desenvolvimento das descobertas científicas a respeito do tratamento de COVID-19 com fármacos antivirais, bem como a autorização emergencial de utilização de fármacos para o tratamento da doença por parte dos órgãos reguladores de saúde em todo o mundo, esse critério também foi considerado para a escolha do fármaco a ser microencapsulado.

Foi realizado levantamento nas normativas das principais agências reguladoras de saúde mundiais, a fim de verificar quais fármacos obtiveram a autorização para utilização no tratamento de COVID-19, e estes foram tabulados e

apresentados na seção 4.1.2 Resultados do Levantamento de Critérios Normativos de Agências Reguladoras de Saúde para Determinação do Fármaco.

Os fármacos que obtiveram autorização por agências reguladoras de saúde, considerados antivirais conforme a definição de fármacos antivirais de Bruton, Hilal-Dandan e Knollmann (2018) e de Katzung (2018), foram analisados quanto à viabilidade econômica para aquisição dos insumos e reagentes para a etapa de experimentação laboratorial.

Também foi realizada uma nova revisão bibliográfica sistemática para estes fármacos.

### 3.1.1.3 Revisão bibliográfica sistemática dos antirretrovirais aprovados por agências reguladoras para o tratamento de COVID-19

Foram promovidas também revisões bibliográficas sistemáticas com metanálise dos fármacos antirretrovirais aprovados por agências reguladoras, após a sua adoção nos guias e manuais de tratamento de COVID-19, a fim de verificar o impacto do aumento do número de estudos clínicos controlados randomizados publicados, nos resultados estatísticos e na evidenciação científica.

As revisões foram realizadas seguindo a metodologia sistemática descrita no manual *Joanna Briggs Institute Manual for Evidence Synthesis* (PRISMA) (Aromataris; Munn, 2020), após registro na plataforma *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO).

#### 3.1.1.3.1 Estratégia de busca

A estratégia de busca para o Remdesivir foi conduzida por pesquisa sistemática na literatura publicada na base de dados Pubmed, aplicando os seguintes termos: (((SARS-CoV-2[Title/Abstract]) OR (COVID-19[Title/Abstract])) AND ((remdesivir[Title/Abstract]) AND (treatment[Title/Abstract]])); e na base de dados OMS / OPAS Bireme aplicando os termos: (Title, abstract, subject (SARS-CoV-2) OR (COVID-19) AND (remdesivir) AND (treatment)).

Para o Nirmatrelvir, a estratégia de busca na base de dados Pubmed seguiu a aplicação dos termos: ((nirmatrelvir[Title/Abstract]) AND (treatment[Title/Abstract]) AND (("covid 19"[Title/Abstract]) OR ("sars cov 2"[Title/Abstract]])), enquanto na base

de dados OMS / OPAS Bireme aplicou-se os termos: (Title, abstract, subject (nirmatrelvir) AND (treatment) AND ((SARS-CoV-2) OR (COVID-19)))

#### 3.1.1.3.2 Critérios de inclusão e de exclusão

Com relação aos critérios de inclusão, para ambas as revisões houve uma seleção eletrônica por meio dos filtros do próprio sistema de busca da base de dados: foram aplicados os filtros “*Free full text*”, “*Randomized Controlled Trial*”, “*5 years*”, para considerar na pesquisa artigos referentes a estudos clínicos randomizados publicados em inglês, nos últimos cinco anos, com disponibilização de texto completo gratuitamente.

Então, os títulos resultantes foram analisados manualmente para elegibilidade, considerando os critérios de exclusão: artigos duplicados, estudos sem relação ao tratamento de COVID-19 por remdesivir (ou nirmatrelvir), estudos que não se referem a estudos clínicos randomizados controlados, publicações relacionadas a estudos ainda não executados (protocolos de estudo, desenhos de estudo e outros), publicações que não se referem ao estudo de segurança e eficácia de tratamento com os fármacos, estudos que não consideram a classificação clínica de COVID-19 conforme indicação pelas agências reguladoras (moderada - severa para remdesivir, ou leve – moderada para nirmatrelvir).

Foram excluídos também Cartas ao editor (*Letters*), manuais, artigos de opinião, resumos de conferências e estudos com baixa qualidade de acordo com a análise de qualidade utilizando o método de análise de viés por meio do software Cochrane Software Review Manager®.

#### 3.1.1.3.3 Critérios de elegibilidade das fontes

A avaliação das fontes de informação e extração de dados para o estudo foi realizada em todos os artigos resultantes, por dois revisores, de forma independente. Os revisores inicialmente realizaram a exclusão manual para elegibilidade dos artigos, segundo os critérios de exclusão citados acima. O gerenciamento dos resultados nessa etapa foi conduzido utilizando o *software* Microsoft Excel®.

Após, realizou-se uma reunião expondo os resultados de cada análise e busca de consenso em casos de discordância. Foi prevista consulta a um terceiro revisor em

caso de o consenso não ser atingido, seguindo as determinações do manual de Aromataris e Munn (2020), no entanto, não foi necessária.

#### 3.1.1.3.4 Extração de dados

A extração dos dados foi procedida por tabulação de informações coletadas dos artigos, organizadas de acordo com a identificação PICOS (População, Intervenção, Comparação, Resultados, Desenho do estudo), de forma semelhante àquela realizada durante a Revisão de Escopo e descrita no tópico 3.1.1.1.4 Extração de dados.

#### 3.1.1.3.5 Análise de evidência

A análise de evidência foi realizada submetendo os dados extraídos provenientes dos artigos eleitos a um mapa descritivo, e, então, verificando quais foram os resultados de eficácia e segurança para remdesivir e nirmatrelvir. Foi, então, conduzida uma metanálise utilizando o software Cochrane Software Review Manager® para análise estatística dos resultados.

#### 3.1.2 Estudo de Viabilidade Econômica para Seleção do Fármaco a ser Estudado

Foi realizado um levantamento orçamentário dos custos de aquisição dos fármacos pré-selecionados conforme o estudo bibliográfico, que considerou critérios de evidência clínica e normativos.

O orçamento consistiu em buscar o custo de aquisição de 1 grama do fármaco, considerando a conversão em moeda nacional (Reais), em grau de pureza “para análise” e / ou grau “farmacêutico” frente ao comércio especializado, em suas páginas oficiais online ou por contato direto.

Os resultados foram tabulados e apresentados na seção 4.1.4 Resultados do estudo de viabilidade econômica para utilização do fármaco no processo de microencapsulação.

## 3.2 DETERMINAÇÃO DA COMPOSIÇÃO DAS MICROPARTÍCULAS

A composição das micropartículas foi definida inicialmente por um estudo bibliográfico que buscou publicações a respeito de microencapsulações de fármacos semelhantes àqueles definidos pelas verificações para escolha do fármaco a ser microencapsulado, seguida de um estudo de viabilidade econômica para a sua execução.

### 3.2.1 Estudo Bibliográfico para Determinação da Composição das Micropartículas

A composição do revestimento das micropartículas foi determinada por meio um estudo bibliográfico que buscou publicações a respeito de microencapsulações de fármacos semelhantes àqueles definidos na etapa de escolha do fármaco a ser microencapsulado.

Foram realizadas buscas em literatura científica para, inicialmente, identificar os fármacos antirretrovirais que apresentem semelhanças com o fármaco selecionado para a microencapsulação, nos quesitos: mecanismo de ação, semelhança química, semelhanças físico-químicas.

Após, foram realizadas buscas em bases de dados por estudos envolvendo microencapsulação desses fármacos, cuja metodologia descrita possa ser aplicada também frente ao fármaco selecionado.

Os resultados foram tabulados e apresentados na seção 4.2.1 Resultados do Levantamento Bibliográfico sobre Microencapsulação de Fármacos semelhantes a Remdesivir e a Nirmatrelvir.

### 3.2.2 Estudo de Disponibilidade de Recursos e Viabilidade Econômica para Determinação da Composição e Método de Produção das Micropartículas

As metodologias verificadas na etapa anterior foram analisadas de acordo com a viabilidade de recursos para a sua realização, tais como a disponibilização de equipamentos e o levantamento orçamentário dos custos de aquisição dos insumos necessários para a preparação das micropartículas.

Foram realizadas buscas dos valores dos insumos em grau “para análise” e / ou grau “farmacêutico” frente ao comércio especializado, em suas páginas oficiais

online ou por contato direto. Também foi verificada a disponibilidade de outros recursos necessários para a preparação.

Os resultados foram tabulados e apresentados na seção 4.2.2 Resultados da verificação de viabilidade orçamentária para produção de micropartículas de fármaco antirretroviral.

### 3.3 PROPOSTA DA COMPOSIÇÃO E MÉTODO DE PRODUÇÃO DAS MICROPARTÍCULAS CONTENDO ANTIRRETROVIRAL PARA TRATAMENTO DE COVID-19

A composição das micropartículas foi definida a partir dos estudos bibliográficos de metodologias para microencapsulação de antirretrovirais semelhantes àqueles utilizados para o tratamento de COVID-19, seguido da verificação da disponibilidade de equipamentos e insumos dos métodos selecionados na fase do estudo de viabilidade econômica.

No entanto, devido à necessidade de se considerar a solubilidade do fármaco eleito frente aos solventes utilizados nas técnicas descritas nos métodos selecionados, foi requerida a adaptação das metodologias.

Os resultados referentes à adaptação foram tabulados e apresentados na seção 4.3 Proposta da composição e do método de produção das micropartículas para o estudo.

### 3.4 ELABORAÇÃO DAS MICROPARTÍCULAS

Foram elaborados dois tipos de micropartículas de Nirmatrelvir: nanopartículas lipídicas sólidas com revestimento de ácido esteárico, e nanopartículas poliméricas com revestimento de quitosana.

Previamente à sua elaboração, procedeu-se à obtenção dos insumos, em especial do fármaco, Nirmatrelvir. Este foi extraído a partir de comprimidos de Paxlovid®, e em seguida o cristal obtido foi submetido a testes de identificação e verificação de pureza, conforme descrito no item 3.4.1 Extração e Identificação de Nirmatrelvir.

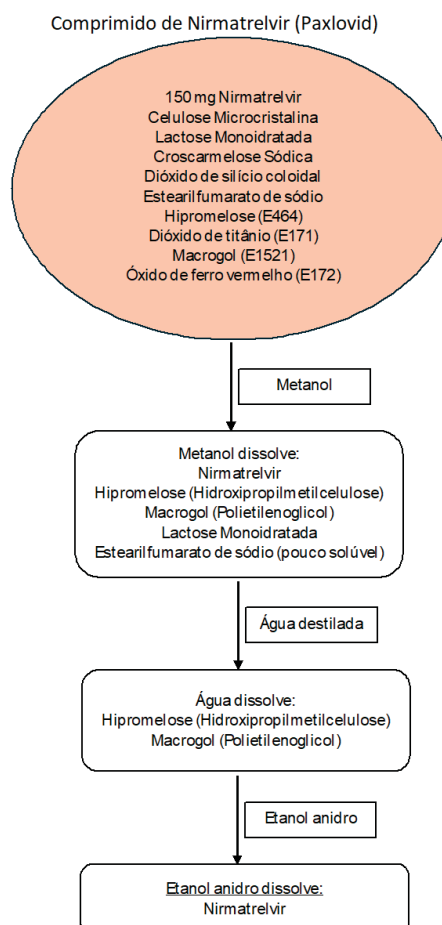
### 3.4.1 Extração e Identificação de Nirmatrelvir

O Nirmatrelvir foi extraído a partir de comprimidos de Paxlovid®, por meio da utilização de diferentes solventes em série, considerando o levantamento bibliográfico em publicações especializadas sobre a solubilidade dos componentes do comprimido descritos na bula do medicamento.

Inicialmente, os comprimidos foram submetidos a trituração manual utilizando gral e pistilo, e em seguida misturados a metanol. Então, procedeu-se a filtração, e após a evaporação do solvente no filtrado, foi adicionada água purificada e foi realizada filtração a vácuo. O precipitado retido no filtro de papel foi lavado com etanol anidro, e misturado com o solvente por alguns minutos. Procedeu-se nova filtração, e o filtrado coletado teve o solvente evaporado para se obter um pó branco a esbranquiçado.

A Figura 25 esquematiza as etapas de extração de Nirmatrelvir a partir de comprimidos de Paxlovid®.

FIGURA 25 – EXTRAÇÃO DE NIRMATRELVIR A PARTIR DE COMPRIMIDOS DE PAXLOVID®



FONTE: A autora (2025).

A identificação do Nirmatrelvir foi realizada segundo a descrição da Farmacopeia Internacional (WHO. *Department of Essential Medicines and Health Products*, 2023). Foram realizados testes espectrofotométricos em frequência na região infravermelha e de rotação óptica específica. De acordo com a descrição farmacopeica, a absorção no espectro infravermelho concordante com o espectro de referência do Nirmatrelvir, associada à rotação óptica específica  $[\alpha]^{25}_D$  entre -98,0 e -109,0, confirma a identidade do fármaco.

O teste espectrofotométrico em frequência na região infravermelha por transformada de Fourier (FTIR) foi realizado diretamente sobre o cristal pulverizado, utilizando o aparelho Nicolet IS10 Smart Omni-Sampler Thermo-Scientific.

O teste de rotação óptica foi realizado conforme descrição da Farmacopeia Internacional (WHO. *Department of Essential Medicines and Health Products*, 2023): uma solução do cristal em concentração de 10 mg/mL em metanol R (grau de pureza Reagente) foi analisada frente ao controle, que consistiu no mesmo volume do solvente, no equipamento Polarímetro ADP440 Bellingham & Stanley.

O cálculo de rotação óptica específica foi realizado conforme a equação (1), descrita na 11ª Farmacopeia Internacional (WHO. *Department of Essential Medicines and Health Products*, 2023) para substâncias sólidas:

$$[\alpha]^{25}_D = \frac{10.000 \alpha}{l \cdot c} \quad (1)$$

onde:

$\alpha$  = rotação observada;

$l$  = comprimento do tubo do polarímetro, em milímetros;

$c$  = massa da substância em gramas contida em 100 mL de solução;

$[\alpha]^{25}_D$  = rotação óptica específica determinada a 25°C e 589,3 nm (linha D da luz de sódio)

### 3.4.2 Elaboração de Nanopartículas de Nirmatrelvir

#### 3.4.2.1 Elaboração de nanopartículas poliméricas revestidas com quitosana

A elaboração de micropartículas poliméricas com revestimento de quitosana, por método de gelificação ionotrópica, seguiu uma adaptação da metodologia descrita por Belletti *et al.* (2012).

Inicialmente, adicionou-se por gotejamento o Nirmatrelvir diluído em dimetilsulfóxido a uma solução de quitosana em ácido acético 5% (v/v) sob agitação magnética mantida por uma hora. Posteriormente, adicionou-se lentamente a solução gelificante de trifosfato de sódio (6 mg/mL), sob sonicação a 20 W, por cinco minutos. Após duas horas sob agitação magnética, a solução coloidal foi centrifugada a 20.000 rpm por 40 minutos e o centrifugado lavado com água destilada, e finalmente submetido à ressuspensão com água destilada e armazenamento sob refrigeração a 4°C.

#### 3.4.2.2 Elaboração de nanopartículas lipídicas sólidas revestidas com ácido esteárico

A elaboração de nanopartículas lipídicas sólidas com revestimento de ácido esteárico por método de microemulsificação seguiu uma adaptação da metodologia descrita por Ravi e Vats (2017).

A microemulsificação se deu pela adição da fase aquosa, que consistiu em uma solução de surfactante (álcool polivinílico 1%), sobre a fase orgânica, que consistiu em ácido esteárico fundido adicionado de Nirmatrelvir solubilizado em etanol anidro, ambas aquecidas a 75°C, e submetidas a agitação mecânica por 10 minutos. Em seguida, a emulsão foi levada a sonicação a 20 W por 20 minutos e submetida a resfriamento rápido em banho de gelo, para em seguida ter o volume ajustado para 40 mL com água purificada fria. A preparação foi centrifugada a 20.000 rpm por 45 minutos, o centrifugado lavado com água purificada três vezes, para então proceder à ressuspensão e armazenamento sob refrigeração a 4°C.

### 3.5 CARACTERIZAÇÃO DAS MICROPARTÍCULAS

A caracterização das micropartículas foi realizada sob os aspectos:

- Determinação do teor de fármaco nas micropartículas, por meio de doseamento;
- Capacidade de carga de fármaco, por meio da dosagem de fármaco e da quantidade de micropartículas obtida;
- Eficiência de encapsulação, por meio da dosagem de fármaco;
- Tamanho e morfologia, por meio de microscopia eletrônica.
- Tamanho e potencial zeta, por método de difusão de luz e de eletrocinética.

As análises das nanopartículas foram realizadas em todas as amostras produzidas, configurando amostragem da totalidade. Dessa forma, os resultados obtidos são expressivos de todo o material produzido.

Para uma maior fidedignidade dos resultados, as micropartículas foram produzidas em triplicata, frente a controles negativos, que consistiram na produção idêntica e simultâneo dos preparados de nanopartículas, porém, sem a adição do fármaco.

A coleta dos dados foi realizada por meio de instrumentos de investigação que foram convertidos em gráficos, quadros e tabelas comparativas construídos para a verificação dos resultados.

#### 3.5.1 Doseamento de fármaco

O doseamento de fármaco encapsulado se deu por meio da determinação do teor de Nirmatrelvir no sobrenadante dos preparados, pelo método de Cromatografia Líquida de Alta Eficiência, utilizando o equipamento Cromatógrafo Shimadzu LC-2050C-3D, utilizando detector de fotodiodos (PDA – *photodiode array*).

Após a realização de varredura de absorvância utilizando o Espectrofotômetro Shimadzu UV-1800, bem como a varredura do detector PDA do cromatógrafo, o comprimento de onda mais adequado para a leitura dos dados foi ajustado (215 nm) e foi construída curva de calibração utilizando diluições do fármaco em metanol grau HPLC. As amostras e as diluições de fármaco foram inseridas em *vials* e submetidas

às condições de corrida cromatográfica descritas por Veerareddy e Gandla (2024): Coluna de fase reversa tipo C-18, fase móvel isocrática acetonitrila e solução aquosa de ácido fórmico 0,1% (60 : 40), velocidade de fluxo de 1 mL / minuto e tempo de corrida de 16 minutos. A leitura da intensidade de absorvância pelo equipamento foi expressa por meio do software LabSolution, e ocorreu frente a amostras controle (solvente e preparados sem a adição de fármaco).

O método foi previamente validado conforme o Guia de Validação de Processos Analíticos publicado pelo ICH, *International Concil for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* (2023).

O processo de validação envolveu a verificação de Limite de Quantificação (QL, *Quantification Limit*) e Limite de Detecção (DL, *Detection Limit*), visto que as medições são realizadas em faixas de concentrações muito baixas. O método utilizado se baseou no desvio padrão de resposta linear e inclinação, ao se testar a amostra e o solvente repetidas vezes e em dias diferenciados.

De acordo com o ICH (2023), este método considera a equação (2) para calcular o Limite de Detecção:

$$DL = \frac{3,3 \times \sigma}{S} \quad (2)$$

Onde:

DL é o Limite de Detecção;

$\sigma$  é o desvio padrão da resposta;

S é a inclinação da curva de calibração.

Quanto ao Limite de Quantificação, a equação (3) foi utilizada:

$$QL = \frac{10 \times \sigma}{S} \quad (3)$$

Onde:

QL é o Limite de Quantificação;

$\sigma$  é o desvio padrão da resposta;

S é a inclinação da curva de calibração.

A inclinação S foi estimada a partir da equação da reta da linha de regressão (curva de tendência) obtida a partir da curva de calibração, enquanto a estimativa de  $\sigma$  foi realizada com base no desvio padrão do branco. De acordo com o Guia de

Validação da ICS (2023), a medição da magnitude da resposta de fundo é realizada analisando-se amostras em branco repetidas vezes e calculando-se o desvio padrão das respostas.

A curva de calibração foi construída considerando seis pontos dentro da faixa linear da curva de resposta de absorvância com relação à concentração de fármaco, utilizando o software Microsoft Excel®. O coeficiente de relação de Pearson (R) e a equação da reta foram determinadas por meio da inserção de curva de tendência, utilizando o mesmo software. A inferência da concentração de nirmatrelvir no sobrenadante das amostras foi calculada a partir da equação da reta.

A dosagem de fármaco no sobrenadante nos permite determinar indiretamente o teor de fármaco encapsulado, utilizando como dado a massa de fármaco adicionada na preparação, e subtraindo-se o quantitativo determinado pela técnica de doseamento.

### 3.5.2 Capacidade de carga de fármaco

A Capacidade de carga de fármaco é calculada após a sua quantificação no sobrenadante, utilizando a equação (4) (Serban *et al.*, 2024). Os resultados foram tabulados e apresentados na seção 4.5.2 Capacidade de carga de fármaco.

$$LC(\%) = \frac{\text{quantidade de fármaco adicionado} - \text{quantidade de fármaco dosado}}{\text{Massa de nanopartículas produzidas}} \times 100 \quad (4)$$

Onde:

LC (%) = capacidade de carga de fármaco, dada em porcentagem.

### 3.5.3 Eficiência de Encapsulação

A Eficiência de Encapsulação é calculada após a determinação de seu teor no sobrenadante, utilizando a equação (5) (Serban *et al.*, 2024):

$$EE(\%) = \frac{\text{quantidade de fármaco adicionado} - \text{quantidade de fármaco dosado}}{\text{Quantidade de fármaco adicionado}} \times 100 \quad (5)$$

Onde:

EE (%) = Eficiência de Encapsulação, dada em porcentagem.

Os resultados foram tabulados e apresentados na seção 4.5.3 Eficiência de encapsulação.

#### 3.5.4 Morfologia das Micropartículas

A morfologia das micropartículas foi visualizada por meio de Microscopia Eletrônica de Varredura, utilizando o Microscópio Eletrônico de Varredura (MEV/SEM) modelo MIRA3 do fabricante Tescan Orsay Holding (República Tcheca).

As amostras foram submetidas a secagem em estufa a 35°C, e preparadas por metalização com ouro para serem analisadas no equipamento, operado a alto vácuo, tensão de 3 kV e resolução de 2,5 nm. Em seguida, foram observadas e foram realizados registros fotográficos de campos de observação nos aumentos: 10.000, 20.000, 50.000 e 100.000 vezes. As micrografias estão apresentadas na seção 4.5.4 Morfologia das Microcápsulas.

#### 3.5.5 Tamanho e Potencial Zeta

Os parâmetros de tamanho e potencial zeta das micropartículas se deu por meio do equipamento Zetasizer Nano Series ZS modelo ZEN3600 do fabricante Malvern Instruments and PANalytical (Egham, Surrey, United Kingdom).

As amostras foram diluídas em proporção 1:10, vertidas em cubeta potenciométrica e submetidas à leitura pelo equipamento, utilizando as configurações padrão. Os resultados foram tabulados e apresentados nas seções 4.5.5 Tamanho das Micropartículas e 4.5.6 Carga de superfície das micropartículas (Potencial Zeta).

## 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Buscou-se o desenvolvimento de uma formulação com potencial tratamento da COVID-19, por meio da microencapsulação de fármaco antirretroviral. A definição considerada para este conceito foi a de agentes farmacológicos utilizados em infecções virais com mecanismo de ação envolvendo inibição de eventos específicos da replicação viral, ou de síntese de ácido nucleico ou proteína dirigida por vírus em vez da célula hospedeira (Bruton; Hilal-Dandan; Knollmann, 2018; Katzung, 2018).

Inicialmente, realizou-se a seleção do fármaco (primeira etapa), seguida da determinação da composição das micropartículas (segunda etapa) e metodologias de produção (terceira etapa), a sua execução (quarta etapa) e, finalmente, a caracterização das nanopartículas (quinta etapa). Os resultados obtidos para cada etapa estão descritos a seguir.

### 4.1 SELEÇÃO DO FÁRMACO

A etapa de seleção do fármaco consistiu em levantamento bibliográfico do mais alto nível de evidência científica, também do estudo de critérios normativos e de viabilidade econômica para utilização na fase experimental.

O estágio de seleção do fármaco iniciou-se em um período em que os estudos científicos sobre o tratamento da doença se encontravam em uma fase incipiente, na qual ainda se descobriam características moleculares do vírus, mecanismos de patogenia, e se buscava o desenvolvimento de vacinas e fármacos que fossem eficazes contra o SARS-CoV-2 e seguros para a utilização humana. Assim, foram realizados alguns levantamentos bibliográficos de nível 1.a de evidência científica segundo a *JBI EBP Database* (Wolters Kluwer Health, 2020).

Tendo em vista a situação inicial de indefinição de fármacos passíveis de serem utilizados para o tratamento de COVID-19, a primeira revisão bibliográfica nível 1.a de evidência científica foi uma revisão de escopo, uma vez que não era possível responder a uma questão precisa (como a efetividade ou segurança de um tratamento específico baseado em um conjunto de resultados preciso), que é necessário para a realização de revisões sistemáticas. Portanto, a revisão de escopo visou examinar as

evidências emergentes enquanto ainda não se havia a clareza sobre quais fármacos poderiam ser utilizados de forma mais válida (Aromataris; Munn, 2020). A revisão de escopo, assim como as revisões sistemáticas que foram realizadas posteriormente, é fortemente submetida a metodologias e métodos para a síntese de evidência para servir de base para a tomada de decisões em saúde.

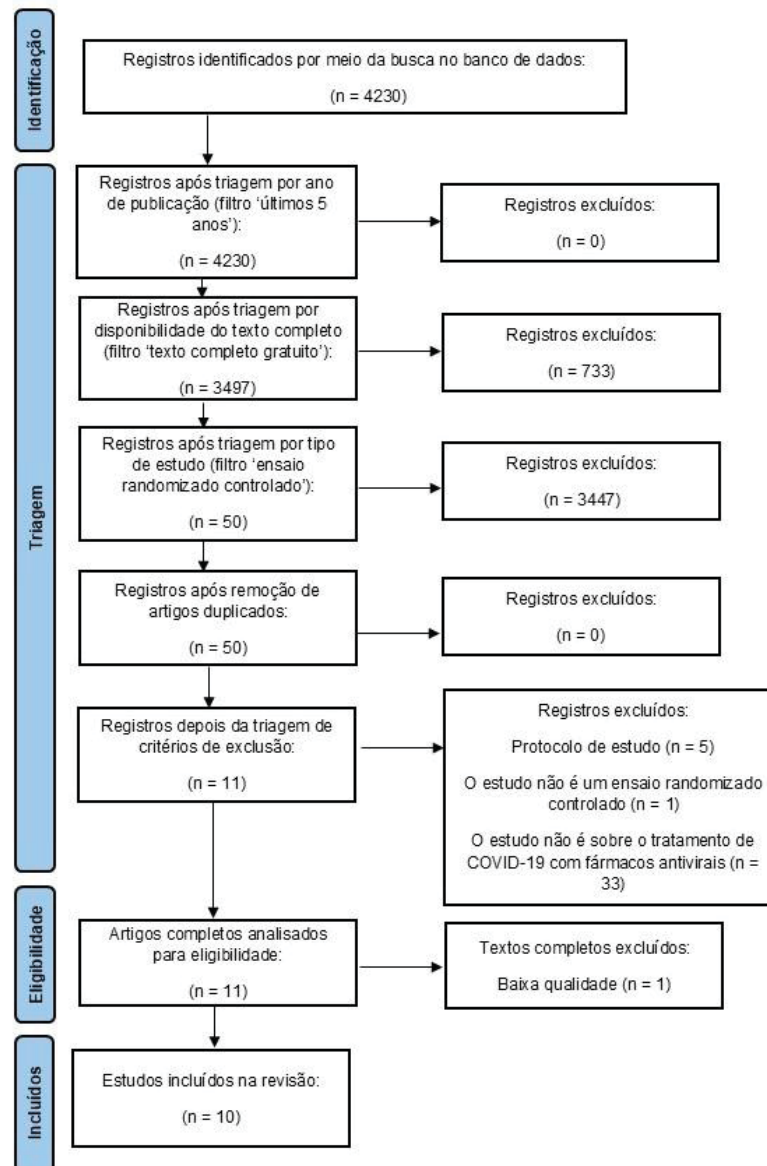
Assim, o estudo foi iniciado com uma revisão de escopo, tendo em vista que seu objetivo foi mapear as informações sobre estudos controlados randomizados envolvendo tratamento de COVID-19 com fármacos antivirais, uma vez que ainda não havia definição de um número restrito de fármacos que pudessem tratar a doença. A revisão foi realizada seguindo a metodologia sistemática descrita no manual *Joanna Briggs Institute Manual for Evidence Synthesis* (PRISMA) (Aromataris; Munn, 2020), conforme descrição no tópico 3.1.1.1 Estudo bibliográfico de escopo para determinação do fármaco e subtópicos.

O levantamento ocorreu em 15/05/21, e, após a sequência metodológica sistemática definida, dez estudos clínicos randomizados cumpriram os critérios de elegibilidade e foram analisados. O remdesivir foi o fármaco mais citado, e, por isso, foi submetido a metanálise para avaliação dos resultados de eficácia e segurança, que indicou melhora no tempo de recuperação dos pacientes e redução de mortalidade (porém, com alta heterogeneidade entre os estudos e sem significância estatística frente aos grupos controle).

#### 4.1.1 Resultados da revisão de escopo para determinação do fármaco

A revisão bibliográfica de escopo teve seu protocolo registrado na base *Open Science Framework*. Os resultados da busca e seleção das publicações estão apresentados no fluxograma representado na Figura 26, descrevendo cada passo: identificação, triagem, elegibilidade, número de artigos incluídos.

FIGURA 26 – FLUXOGRAMA DE QUATRO PASSOS PRISMA



FONTE: A autora (2021)

A busca de publicações na base de dados Pubmed aplicando os termos descritos em 3.1.1.1 Estratégia de busca resultou em 4230 registros, até a data corrente da realização do levantamento, 15/05/21.

Os registros foram triados eletronicamente aplicando os filtros de critérios de inclusão conforme descrição no tópico 3.1.1.1.2 Critérios de inclusão e de exclusão, obtendo assim 50 registros.

Em seguida, esses títulos foram manualmente avaliados para elegibilidade no estudo por três revisores, excluindo registros que atendessem os critérios de exclusão

conforme o tópico 3.1.1.1.2 Critérios de inclusão e de exclusão, que somaram 39 exclusões.

Os 11 registros remanescentes foram analisados quanto à qualidade pela Análise de Qualidade por Escala de Jadad, como mostrado no Quadro 10.

QUADRO 10 – ANÁLISE DE QUALIDADE DOS REGISTROS POR ESCALA DE JADAD

Referência	Randomização	Cegamento	Perdas	Randomização apropriada	Cegamento apropriado	Soma
	Sim = 1 Não = 0	Sim = 1 Não = 0	Sim = 1 Não = 0	Sim = 1 Não = -1	Sim = 1 Não = -1	
Beigel <i>et al.</i> (2020)	1	1	1	1	1	5
Goldman <i>et al.</i> (2020)	1	0	1	1	N/A	3
Wang <i>et al.</i> (2020)	1	1	1	1	-1	3
Humeniuk <i>et al.</i> (2020)	1	1	1	1	-1	3
Cao <i>et al.</i> , 2020	1	0	1	1	N/A	3
Sadeghi <i>et al.</i> (2020)	1	0	1	1	N/A	3
Nojomi <i>et al.</i> (2020)	1	0	1	1	N/A	3
Khalili <i>et al.</i> (2020)	1	0	1	1	N/A	3
Dabbous <i>et al.</i> (2021)	1	0	1	-1	N/A	1
Lou <i>et al.</i> (2021)	1	0	1	1	N/A	3
WHO (2021)	1	0	1	1	N/A	3

FONTE: A autora (2021).

Devido à baixa qualidade (escore < 3), um dos estudos, o de Dabbous *et al.* (2021), também foi excluído. Portanto, foram incluídos no estudo dez publicações referentes a ensaios randomizados controlados envolvendo o uso de antirretrovirais para tratamento de COVID-19, sendo que apenas três deles utilizaram cegamento, que é um método que aumenta a segurança do ensaio, reduzindo o risco de viés.

As dez publicações incluídas na revisão foram submetidas à extração de dados por tabulação de informações organizadas de acordo com a identificação PICOS (População, Intervenção, Comparação, Resultados, Desenho do estudo), elaborando-se um mapa descritivo que permite verificar quais foram os antivirais estudados contra COVID-19, bem como seus resultados de efetividade e segurança. O mapa descritivo pode ser visualizado no Quadro 11.

QUADRO 11 – MAPA DESCRITIVO DOS DADOS EXTRAÍDOS DOS ESTUDOS SEGUNDO PICOS DURANTE A REVISÃO DE ESCOPO (continua)

Referência	População	Intervenção	Comparação	Resultados	Desenho de Estudo
Beigel <i>et al.</i> (2020)	1062 pacientes adultos hospitalizados com COVID-19 leve a moderada ou severa, nos Estados Unidos, Dinamarca, Reino Unido, Grécia, Alemanha, Coreia, México, Espanha, Japão e Singapura.	Remdesivir por mais de 10 dias (dose de ataque 200 mg no primeiro dia, seguido por doses diárias de 100 mg por mais de 9 dias adicionais)	Placebo	O grupo Remdesivir teve recuperação em 10 dias em média, e o grupo placebo em 15 dias. A estimativa de mortalidade Kaplan–Meier foi de 6,7% com remdesivir e 11,9% com placebo no dia 15, e de 11,4% com remdesivir e 15,2% com placebo no dia 29. Eventos adversos graves foram registrados em 131 dos 532 pacientes que receberam remdesivir (24,6%) e em 163 dos 516 pacientes que receberam placebo (31,6%).	Ensaio randomizado duplo-cego controlado por placebo, com objetivo de avaliar a eficácia e segurança clínicas do agente terapêutico entre adultos hospitalizados com COVID-19 confirmado por exame laboratorial.
Goldman <i>et al.</i> (2020)	397 pacientes hospitalizados com idade superior a 12 anos com COVID-19 severa confirmada, nos Estados Unidos, Itália, Espanha, Alemanha, Hong Kong, Singapura, Coreia do Sul e Taiwan	200 mg de remdesivir intravenoso no dia 1, e 100mg diariamente nos dez dias subsequentes.	Tratamento com Remdesivir por 5 dias	O grupo de tratamento com remdesivir por 10 dias apresentou uma situação clínica significativamente pior do que o grupo que foi tratado por 5 dias, sem diferença significativa em pacientes com COVID-19 severa sem necessidade de ventilação mecânica. Os eventos adversos mais comuns foram náusea (9% dos pacientes), piora da	Estudo randomizado, aberto, de fase 3 para avaliar a eficácia e segurança do tratamento com remdesivir por 5 ou 10 dias em pacientes com COVID-19 severa.

(continuação)

Referência	População	Intervenção	Comparação	Resultados	Desenho de Estudo
Wang <i>et al.</i> (2020)	237 pacientes adultos com idade $\geq 18$ anos, hospitalizados com COVID-19 severa confirmada, na China.	Remdesivir intravenoso, dose inicial de 200 mg no primeiro dia, seguido de doses de 100 mg diariamente até o décimo dia.	Placebo	falência respiratória (8%), aumento dos níveis de alanina-aminotransferase (7%), e constipação (7%).  Não houve benefícios estatisticamente significativos com o uso de Remdesivir. Eventos adversos foram relatados em 102 (66%) dos 155 pacientes tratados com remdesivir e em 50 (64%) dos 78 pacientes do grupo placebo. Houve interrupção do tratamento com remdesivir pelos eventos adversos em 18 (12%) pacientes e quatro (5%) pacientes interromperam o uso de placebo.	Estudo multicêntrico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar a eficácia e segurança do remdesivir para o tratamento de pacientes com COVID-19.
Humeniuk <i>et al.</i> (2020)	120 adultos saudáveis com idade entre 19-55 anos, dos Estados Unidos	Solução de remdesivir em dose única intravenosa, nas concentrações variáveis entre 3–225 mg, nas primeiras duas horas, ou de doses diárias de remdesivir 150mg por 7 ou 14 dias.	Placebo	A administração diária de remdesivir 150 mg por 7 ou 14 dias demonstrou um perfil farmacocinético semelhante ao observado durante a administração em dose única. Os dados de segurança e farmacocinética do estudo e os dados clínicos preliminares	Estudo de fase I randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar a farmacocinética, segurança e tolerância de dose única ascendente (estudo 1) ou doses múltiplas (estudo 2)

(continuação)

Referência	População	Intervenção	Comparação	Resultados	Desenho de Estudo
Cao <i>et al.</i> (2020)	199 pacientes adultos com idade $\geq 18$ anos, hospitalizados com COVID-19 severa confirmada, na China	lopinavir–ritonavir 400 mg /100 mg, duas vezes ao dia por 14 dias, além do tratamento padrão.	Tratamento padrão	<p>O tratamento com lopinavir–ritonavir não apresentou diferença significativa do tratamento padrão na melhora clínica. Os eventos adversos mais comuns foram sintomas gastrointestinais, mas foram mais comuns no grupo controle. O tratamento com os fármacos foi interrompido devido aos eventos adversos em 13 pacientes (13,8%).</p>	<p>de remdesivir intravenoso comparado com placebo em pacientes saudáveis.</p> <p>Estudo randomizado, aberto, para avaliar a eficácia e segurança de lopinavir–ritonavir via oral para tratar infecção por SARS-CoV-2.</p>
Sadeghi <i>et al.</i> (2020)	66 pacientes adultos com idade $\geq 18$ anos, hospitalizados com COVID-19 moderada ou severa confirmada, com 8 dias ou menos de sintomas, no Irã.	Um comprimido diário de Sofosbuvir-Daclatasvir 40mg/60mg, além do tratamento padrão, por 14 dias.	Tratamento padrão, de acordo com o protocolo nacional de tratamento de COVID-19 do Irã: hidxicloroquina 200mg duas vezes ao dia com ou sem lopinavir-ritonavir 200mg/50mg duas vezes ao dia.	<p>A adição de sofosbuvir-daclatasvir ao tratamento padrão reduziu significativamente a duração da hospitalização em comparação ao controle. Embora poucas mortes tenham sido observadas, não houve significância estatística.</p>	<p>Estudo clínico de fase III, randomizado, controlado, aberto, que visou verificar se a adição de sofosbuvir-daclatasvir melhora os resultados clínicos de pacientes com COVID-19</p>

(continuação)

Referência	População	Intervenção	Comparação	Resultados	Desenho de Estudo
Nojomi <i>et al.</i> (2020)	100 pacientes adultos com idade $\geq 18$ anos hospitalizados com COVID-19 moderada ou severa confirmada, no Irã.	Hidroxicloroquina 400mg ou Hidroxicloroquina 400mg + Lopinavir-ritonavir 400 mg /100 mg no primeiro dia, seguido de Umifenovir 200mg por 7 a 14 dias, dependendo da severidade da doença.	Hidroxicloroquina	Umifenovir, comparado ao Lopinavir-ritonavir, contribuiu significativamente para a melhora clínica e laboratorial, incluindo saturação de oxigênio periférico, necessidade de internação em UTI, duração de hospitalização, e outros aspectos.	Estudo randomizado controlado aberto que buscou determinar o efeito de Umifenovir sobre a COVID-19.
Khalili <i>et al.</i> (2020)	82 adultos com idade $\geq 18$ anos com alta suspeita ou confirmação de COVID-19 admitidos em enfermaria, no Irã	Dose diária de Sofosbuvir- ledipasvir 400/100mg + tratamento padrão, por 10 dias.	Tratamento padrão	O uso de SOF/LDP acelerou o tempo para a resposta clínica. No entanto, não houve significância estatística na taxa de resposta clínica, duração da hospitalização e mortalidade em 14 dias.	Ensaio clínico randomizado aberto para verificar a eficácia e segurança de SOF/LDP no tratamento de pacientes com COVID-19 leve a moderada.
Lou <i>et al.</i> (2021)	30 pacientes adultos com COVID-19 confirmada, na China.	- Grupo Baloxavir: dose diária de 80mg via oral no dia 1 e no dia 4, além do tratamento padrão. - Grupo Favipiravir: primeira dose de 1600mg ou 2200mg via oral, seguido por três doses diárias de 600mg por 14 dias, além do tratamento padrão.	Tratamento padrão: lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg, ou darunavir/cobicistat 800 mg/150 mg, e arbidol 200 mg + inalação de 100,000 iu de interferon- $\alpha$ .	O percentual de pacientes que negataram no teste de presença de SARS-CoV-2 depois do 14 <sup>o</sup> dia de tratamento foi de 70% para Baloxavir, 77% para Favipiravir e 100% para o grupo controle, com médias de tempo para melhora clínica de 14, 14	Estudo exploratório, randomizado, controlado, aberto, monocêntrico, que buscou avaliar os resultados clínicos e concentração plasmática de baloxavir e favipiravir em

(conclusão)

Referência	População	Intervenção	Comparação	Resultados	Desenho de Estudo
WHO (2021)	11330 pacientes adultos com idade $\geq 18$ anos, com diagnóstico de COVID-19, sem expectativa de transferência em 72 h, de 30 países em todas as seis regiões OMS.	<p>- Grupo Remdesivir: dose de 200mg no dia zero e 100mg nos dias 1 a 9.</p> <p>- Grupo Hidroxicloroquina: quatro comprimidos de sulfato de hidroxicloroquina 200mg na hora zero, mais quatro comprimidos na hora 6, e, a partir da hora 12, dois comprimidos duas vezes ao dia por 10 dias.</p> <p>- Grupo Lopinavir: dois comprimidos lopinavir-ritonavir 200mg / 50mg duas vezes ao dia por 14 dias.</p> <p>- Grupo Interferon beta-1a: três doses subcutâneas 44 µg por um período de 6 dias; ou dose diária intravenosa de 10 µg por 6 dias.</p>	Os grupos-controle para um fármaco foram pacientes submetidos ao tratamento padrão na época e local em que aquele fármaco estava localmente disponível.	<p>e 15 dias, respectivamente. Falência respiratória ocorreu em 14 pacientes. Outros eventos adversos foram leves ou moderados nos três grupos.</p> <p>Nenhum fármaco reduziu mortalidade, tampouco início de ventilação mecânica ou duração de hospitalização.</p>	pacientes com COVID-19.
					Ensaio randomizado, aberto, para avaliar o efeito dos tratamentos na mortalidade intrahospitalar, independentemente de a morte ter ocorrido antes ou após o dia 28.

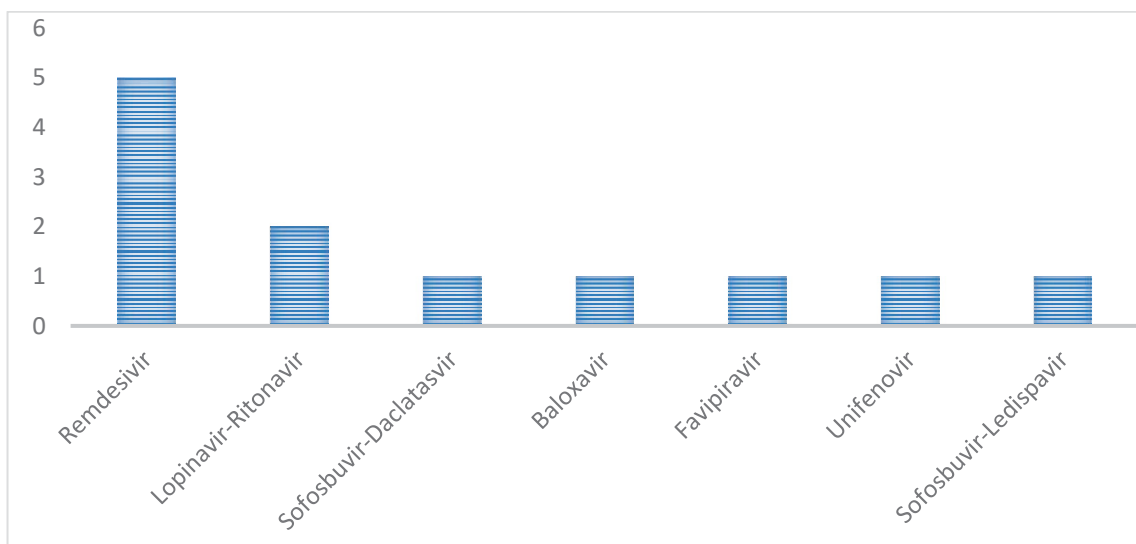
FONTE: A autora (2021).

Os estudos apontaram para o uso de: remdesivir, lopinavir, umifenovir, lopinavir-ritonavir, favipiravir, sofosbuvir-daclatasvir, sofosbuvir-ledispavir e baloxavir.

A contagem simples da frequência de relatos para cada fármaco antiviral citado nos artigos que atenderam os critérios de inclusão apontou que cada fármaco teve apenas um artigo que o referiu, exceto o lopinavir-ritonavir, que foi testado em dois estudos (20%) e o remdesivir, que foi testado em cinco estudos (50%).

A visualização gráfica da frequência absoluta de relatos para cada fármaco antiviral reportado nos estudos está representada no Gráfico 1.

GRÁFICO 1 – FREQUÊNCIA ABSOLUTA DE ESTUDOS PARA CADA ANTIVIRAL



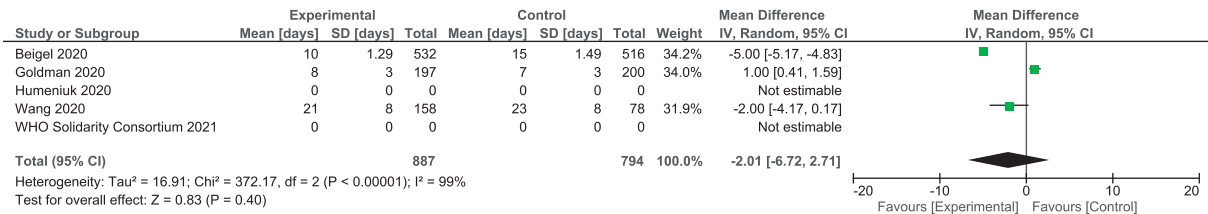
FONTE: A autora (2021).

Foi realizada metanálise dos resultados de efetividade e segurança apresentados nos estudos relacionados ao remdesivir: tempo de recuperação, eventos adversos e mortalidade.

Com relação aos resultados de efetividade do remdesivir, foi possível realizar a comparação de tempo de recuperação com três publicações, referentes aos estudos de Beigel *et al.* (2020), Goldman *et al.* (2020) e Wang *et al.* (2020). Em um total de 1681 pacientes, foi verificado em redução de dias para recuperação dos pacientes com a diferença média de 2,01 dias (-6,72, 2,71) (95% CI;  $I^2 = 99\%$ ) entre o grupo que recebeu tratamento com remdesivir (total de 887 participantes) e o grupo controle (total de 794 pacientes), mas não foi estatisticamente significativo ( $p = 0,40$ ).

A plotagem de Floresta referente ao tempo de recuperação está representada no Gráfico 2.

GRÁFICO 2 – GRÁFICO EM FLORESTA DO RESULTADO DE EFETIVIDADE DE REMDESIVIR: TEMPO DE RECUPERAÇÃO DOS PACIENTES (REVISÃO DE ESCOPO)

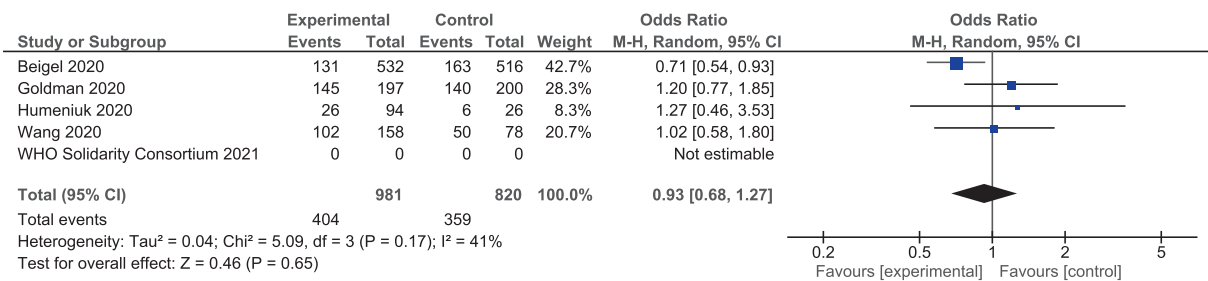


FONTE: Cochrane Software Review Manager® (2021).

Com relação aos resultados de segurança do remdesivir, foi possível realizar a comparação de ocorrência de eventos adversos com quatro publicações, referentes aos estudos de Beigel *et al.* (2020), Goldman *et al.* (2020), Wang *et al.* (2020) e Humeniuk *et al.* (2020). Em um total de 1801 pacientes (981 no grupo tratado com remdesivir e 820 no grupo controle), foi verificada razão de probabilidade de ocorrência de efeitos adversos 0,93 (M-H, Random, 95% CI, [0.68, 1.27], I<sup>2</sup> = 41%), que favorece ligeiramente o grupo tratado com o fármaco (ou seja, ocorrem mais eventos adversos neste grupo), mas sem significância estatística (p = 0,65).

A plotagem de Floresta referente à incidência de eventos adversos está representada no Gráfico 3.

GRÁFICO 3 – GRÁFICO EM FLORESTA DO RESULTADO DE SEGURANÇA DE REMDESIVIR: INCIDÊNCIA DE EVENTOS ADVERSOS (REVISÃO DE ESCOPO)



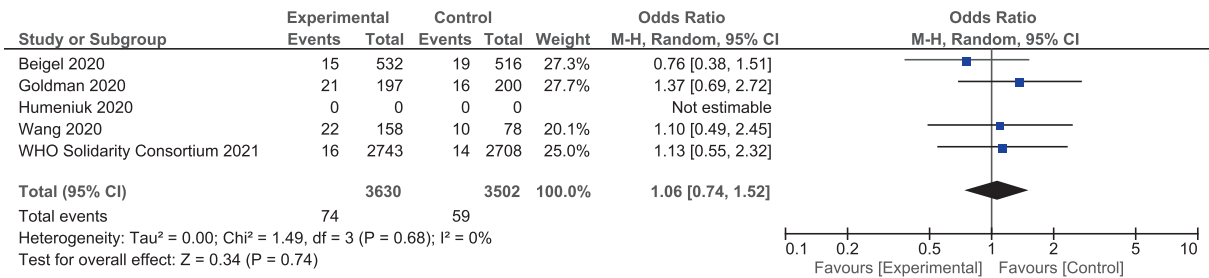
FONTE: Cochrane Software Review Manager® (2021).

Mortalidade foi o último índice testado na metanálise, e corresponde a um resultado relacionado à segurança do remdesivir. Os cinco estudos puderam ser

utilizados para essa comparação: Beigel *et al.* (2020), Goldman *et al.* (2020), Wang *et al.* (2020), Humeniuk *et al.* (2020) e WHO - *Solidarity Trial Consortium* (2021). Assim, um total de 7132 pacientes (3630 no grupo tratado com remdesivir e 3502 no grupo controle) resultou em razão de probabilidade de ocorrência de mortalidade de 1,06 (M-H, Random, 95% CI, [0.74, 1.52],  $I^2 = 0\%$ ), favorecendo ligeiramente o grupo controle (ou seja, ocorrem mais eventos de morte neste grupo), mas sem significância estatística ( $p = 0,74$ ).

A plotagem de Floresta referente à incidência de mortalidade está representada no Gráfico 4.

GRÁFICO 4 – GRÁFICO EM FLORESTA DO RESULTADO DE SEGURANÇA DE REMDESIVIR: INCIDÊNCIA DE MORTALIDADE (REVISÃO DE ESCOPO)



FONTE: Cochrane Software Review Manager® (2021).

Observa-se que há uma alta heterogeneidade entre os estudos, provavelmente pelas diferentes metodologias envolvidas nos estudos incluídos na revisão, pela divergência de população, e/ ou pela variabilidade entre os grupos controle nos estudos (alguns utilizaram placebo, enquanto outros utilizaram o tratamento padrão como controle).

Destaca-se que apenas dois dos estudos (40%), aqueles realizados por Beigel *et al.* (2020) e por Wang *et al.* (2020), foram realizados em duplo-cego.

Entretanto, os resultados apontam para o uso de remdesivir para tratamento de COVID-19 devido a um leve favorecimento frente ao grupo controle, apesar da alta heterogeneidade e insignificância estatística.

#### 4.1.2 Resultados do Levantamento de Critérios Normativos de Agências Reguladoras de Saúde para Determinação do Fármaco

A aprovação emergencial de medicamentos para o tratamento de COVID-19 ocorreu a partir de julho de 2020, por diversas agências reguladoras mundiais.

O Quadro 12 apresenta os medicamentos autorizados emergencialmente e/ou aprovados pelas principais agências reguladoras, bem como o atendimento ao critério de classificação enquanto antiviral segundo Katzung (2018) e Bruton, Hilal-Dandan e Knollmann (2018).

Os medicamentos Veklury® (Remdesivir), Paxlovid® (Nirmatrelvir + Ritonavir) e Lagevrio® (Molnupiravir) são, dentre aqueles que obtiveram autorização emergencial pelas agências reguladoras, os que são considerados fármacos antivirais segundo Katzung (2018) e Bruton, Hilal-Dandan e Knollmann (2018).

Lagevrio® não obteve a aprovação posterior das agências reguladoras, enquanto Paxlovid® e Veklury® possuem aprovação pelo *Food and Drug Administration* (FDA), *European Medicines Agency* (EMA) e Anvisa (Agência Nacional de Vigilância Sanitária).

É interessante destacar que o fármaco nirmatrelvir, do medicamento Paxlovid®, não foi citado durante a busca referente à revisão de escopo. Isso pode ser explicado pela data em que ocorreu a busca, em que Nirmatrelvir ainda não despontava como possível tratamento para COVID-19 nas publicações.

QUADRO 12 – ASPECTOS NORMATIVOS DOS MEDICAMENTOS AUTORIZADOS PARA TRATAMENTO DE COVID-19

Medicamento	Princípio ativo	Classe farmacológica	Atende critério antiviral	FDA (Estados Unidos)		EMA (União Europeia)		Anvisa (Brasil)	
				Autorização emergencial	Aprovação	Autorização emergencial	Aprovação	Autorização emergencial	Aprovação
Veklury®	Remdesivir	análogo nucleosídeo	Sim	22/10/20	24/08/2023	03/07/2020	08/08/22	12/03/21	23/11/22
Paxlovid®	Nirmatrevir + ritonavir	inibidor protease viral	Sim	22/11/21	25/05/2023	28/01/2022	24/02/23	30/03/22	29/12/23
Olumiant®	Baricitinibe	Imunomodulador	Não	19/11/20	11/05/2022				17/09/21
Actemra® / RoActemra®	Tocilizumabe	anticorpo monoclonal	Não	24/06/21	21/12/2022		07/12/21		13/06/22
Lagevrio®	Molnupiravir	análogo nucleosídeo	Sim	23/12/21	X	X	X	04/05/22	
Evusheld®	Tixagevimabe + cilgavimabe	anticorpo monoclonal	Não	08/12/21	X		25/03/22	24/02/22	X
Xevudy®	Sotrovimabe	anticorpo monoclonal	Não	26/05/21	X		17/12/21	08/09/21	X
Regkirona®	Regdanvimabe	anticorpo monoclonal	não	X	X		12/11/21	11/08/21	X
Kineret®	Anakinra	imunomodulador antagonista Interleucina-1	não	21/11/23	X		17/12/21	X	X
	Banlanivimabe + etesevimabe	anticorpo monoclonal	não	16/09/21	X	X	X	13/05/21	X

Nota: X = medicamento não aprovado.

FONTE: A autora, com dados obtidos em FDA (2023), Anvisa (2023), EMA (2023).

Em dezembro de 2021, três medicamentos contendo fármacos antirretrovirais possuíam autorização emergencial por agências reguladoras de saúde para utilização: Veklury® (contendo Remdesivir), Paxlovid® (contendo Nirmatrelvir e Ritonavir), e Lagevrio® (contendo Molnupiravir). Como Lagevrio® não teve o registro aprovado pelas agências reguladoras, o Molnupiravir não foi incluído dentre as novas revisões de literatura ocorridas posteriormente. Assim, foram realizadas novas revisões bibliográficas sistematizadas, para o Remdesivir e para o Nirmatrelvir.

Dessa vez, a busca pôde ser embasada em um questionamento específico sobre a eficácia e segurança de ambos os fármacos, possibilitando a realização de uma revisão sistemática com metanálise, conforme descrito no tópico 3.1.1.3 Revisão bibliográfica sistemática dos antirretrovirais aprovados por agências reguladoras para o tratamento de COVID-19 e em seus subtópicos. No caso do Remdesivir, treze estudos clínicos randomizados cumpriram os critérios de elegibilidade e foram analisados inclusive por metanálise, resultando em um leve favorecimento do uso do fármaco para o tratamento de COVID-19 frente ao grupo controle: a mortalidade melhorou modestamente (com significância estatística), assim como o tempo de recuperação (porém sem significância estatística e com alta heterogeneidade entre os estudos). Com relação ao Nirmatrelvir, sete estudos foram selecionados após aplicada a metodologia sistemática definida, e os resultados da metanálise apontaram para redução discreta do tempo de recuperação dos pacientes frente ao grupo controle, além com baixa incidência de eventos adversos (de forma significativa estatisticamente e baixa heterogeneidade). Os resultados podem ser verificados no tópico 4.1.3 Resultados da revisão bibliográfica sistemática.

#### 4.1.3 Resultados da revisão bibliográfica sistemática

Tendo em vista a aprovação de Veklury® e Paxlovid® por agências reguladoras de saúde, e a sua inclusão em guias e protocolos de tratamento de COVID-19, mais estudos clínicos foram realizados para testar a eficácia e segurança do Remdesivir e do Nirmatrelvir, dentro do contexto de Farmacovigilância.

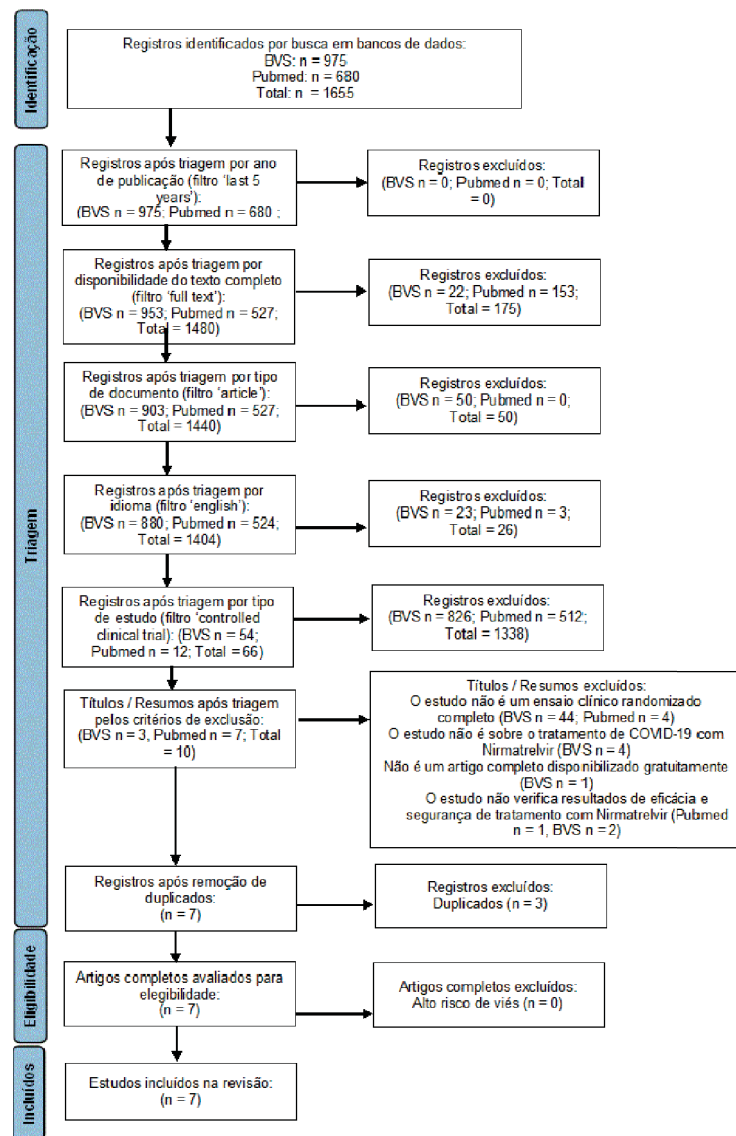
Assim, foram procedidas revisões bibliográficas sistemáticas com metanálise para verificar o impacto do aumento da quantidade de ensaios clínicos nos resultados estatísticos de segurança e eficácia desses fármacos.

4.1.3.1 Revisão sistemática de estudos clínicos randomizados sobre eficácia e segurança do uso de nirmatrelvir frente a COVID-19

A revisão sistemática foi registrada na *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO) sob número CDR42024606271.

Os resultados da busca e seleção das publicações estão apresentados no fluxograma representado na Figura 27, descrevendo cada passo: identificação, triagem, elegibilidade, número de artigos incluídos.

FIGURA 27 – FLUXOGRAMA PRISMA DA REVISÃO SISTEMÁTICA PARA O NIRMATRELVIR

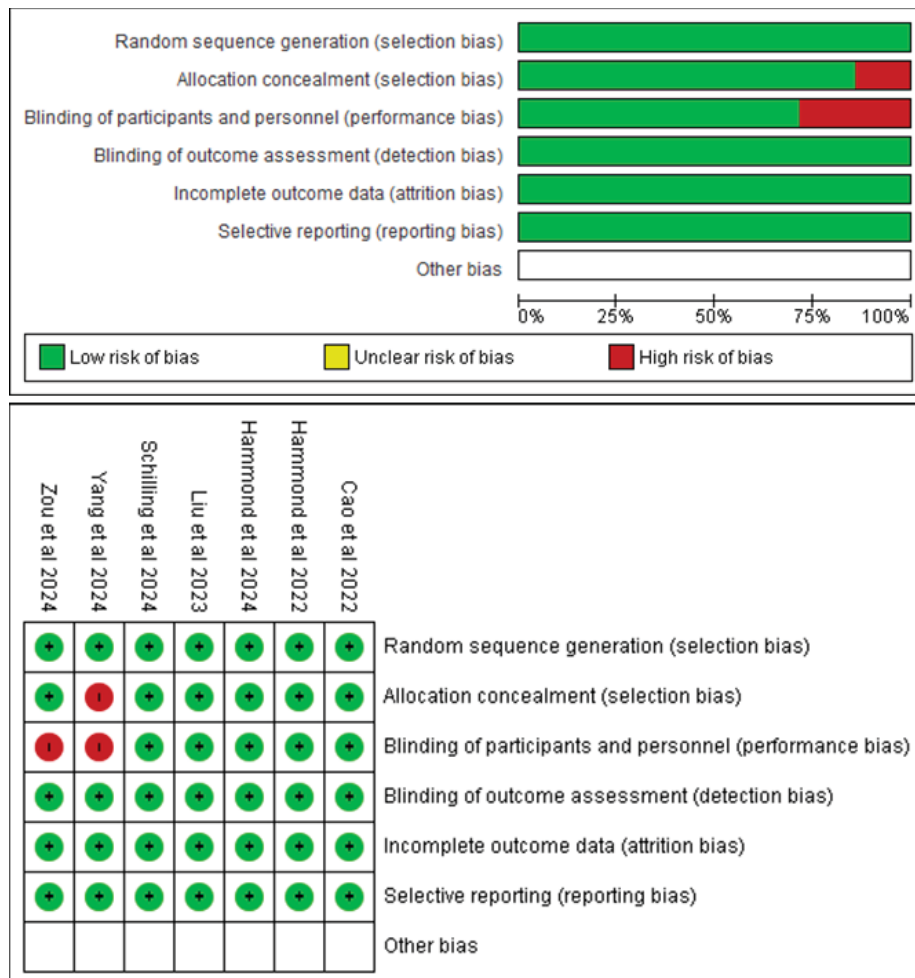


FONTE: A autora (2024)

A busca de publicações na base de dados Pubmed resultou em 680 registros, enquanto a busca de publicações na base de dados OMS / OPAS Bireme resultou em 975 registros, até a data corrente da realização do levantamento, 13/10/24. Após a triagem eletrônica realizada por aplicação dos filtros, conforme descrito no tópico 3.1.1.3.2 Critérios de inclusão e de exclusão, foram obtidos 66 registros, sendo 12 provenientes da Pubmed e 54 da Bireme. Em seguida, esses títulos foram manualmente avaliados para elegibilidade no estudo por dois revisores, excluindo registros que atenderam aos critérios de exclusão predefinidos, resultando em 56 exclusões.

Dos dez registros remanescentes, três foram excluídos por duplicidade. Assim, sete artigos foram analisados quanto à qualidade pela Análise de Risco de Viés, cujo resultado está demonstrado no Gráfico 5.

GRÁFICO 5 – ANÁLISE DE RISCO DE VIÉS DURANTE A REVISÃO SISTEMÁTICA PARA NIRMATRELVIR



Assim, foram incluídos no estudo sete publicações referentes a ensaios randomizados controlados envolvendo a verificação de eficácia e segurança do uso de Nirmatrelvir para tratamento de COVID-19, que foram submetidas à extração de dados por tabulação de informações organizadas de acordo com a identificação PICOS (População, Intervenção, Comparação, Resultados, Desenho do estudo), conforme apresentado no Quadro 13.

QUADRO 13 – MAPA DESCRITIVO DOS DADOS EXTRAÍDOS DOS ESTUDOS SEGUNDO PICOS DURANTE A REVISÃO SISTEMÁTICA PARA NIRMATRELVIR (continua)

Referência	População	Intervenção	Comparação	Resultados	Desenho de Estudo
Cao <i>et al.</i> (2022)	882 pacientes adultos, com COVID-19 leve a moderada em alto risco de progressão, na China.	VV116 por cinco dias	300 mg de nirmatrelvir mais 100 mg de ritonavir, a cada 12 horas por cinco dias.	O tempo de recuperação clínica foi semelhante nos dois grupos. Não houve mortes nem progressão a COVID-19 severa em nenhum dos grupos. A incidência de eventos adversos foi maior no grupo de tratamento com Nirmatrelvir e Ritonavir (77,3%) do que no grupo em tratamento com VV16 (67,4%).	Ensaio randomizado de fase 3, controlado, com observadores cegos, com objetivo de comparar VV116 Nirmatrelvir-Ritonavir.
Hammond <i>et al.</i> (2022)	2246 pacientes adultos sintomáticos, não vacinados, não hospitalizados com alto risco de progressão para COVID-19 severa, nos Estados Unidos e Reino Unido	300 mg de nirmatrelvir mais 100 mg de ritonavir, a cada 12 horas por cinco dias.	Placebo	O grupo de tratamento apresentou 89% de redução no risco de progressão para COVID-19 severa. As treze mortes ocorridas no estudo foram no grupo placebo. A incidência de eventos adversos foi similar nos dois grupos.	Estudo randomizado, duplo-cego, de fase 2-3 para avaliar a eficácia e segurança do tratamento com nirmatrelvir + ritonavir por 5 dias em pacientes com COVID-19 leve a moderada.
Hammond <i>et al.</i> (2024)	1296 pacientes adultos, com diagnóstico confirmado de COVID-19 e início	300 mg de nirmatrelvir mais 100 mg de ritonavir, a cada 12 horas por cinco dias.	Placebo	O tempo para alívio dos sintomas sustentado não apresentou diferença estatística entre os dois grupos.	Ensaio randomizado, duplo-cego, de fase 2-3 para avaliar a eficácia do tratamento.

(continuação)

Referência	População	Intervenção	Comparação	Resultados	Desenho de Estudo
	de sintomas há no máximo cinco dias.			A incidência de eventos adversos foi similar nos dois grupos (25,8% no grupo em tratamento e 24,1% no grupo placebo. O evento adverso mais relatado no grupo em tratamento foi disgeusia (5,8%) e diarreia (2,1% dos casos).	
Liu <i>et al.</i> (2023)	264 pacientes adultos, hospitalizados com COVID-19, na China.	300 mg de nirmatrelvir mais 100 mg de ritonavir, a cada 12 horas por cinco dias.	Tratamento padrão	Não houve benefícios estatisticamente significativos com o uso de Paxlovid em pacientes hospitalizados.	Estudo multicêntrico randomizado, aberto, controlado, para avaliar a eficácia e segurança do Paxlovid para o tratamento de pacientes com COVID-19.
Schilling <i>et al.</i> (2024)	209 adultos com COVID-19 leve, sintomática há menos de quatro dias, na Tailândia	300 mg de nirmatrelvir mais 100 mg de ritonavir, a cada 12 horas por cinco dias.	Tratamento padrão	Foi verificada aceleração no <i>clearance</i> viral no grupo de tratamento com Paxlovid.	Estudo multicêntrico, aberto, de fase 2 randomizado, controlado, para avaliar o uso do <i>clearance</i> viral no efeito do antiviral.
Yang <i>et al.</i> (2024)	345 pacientes adultos, com COVID-19 leve a moderada, com cinco dias de infecção, na China	600 mg de VV116 a cada doze horas no primeiro dia, seguido de 300 mg de VV116 a cada doze horas nos dias 2 a 5.	300 mg de nirmatrelvir mais 100 mg de ritonavir, a cada 12 horas por cinco dias.	Não houve diferença na recuperação sintomática e na carga viral dos pacientes em ambos os grupos de tratamento.	Estudo randomizado, controlado, com cegamento dos investigadores, para comparar a recuperação de pacientes com COVID-19

(conclusão)

Referência	População	Intervenção	Comparação	Resultados	Desenho de Estudo
Zou <i>et al.</i> (2024)	400 pacientes adultos com COVID-19 leve a moderada, na China.	Grânulos de Sanhan Huashi por cinco dias	300 mg de nirmatrelvir mais 100 mg de ritonavir, a cada 12 horas por cinco dias.	O tempo de recuperação clínica sustentada foi significativamente reduzido em pacientes tratados com grânulos de Sanhan Huashi. Os eventos adversos foram leves em ambos os grupos.	utilizando tratamento com Paxlovid e VV116. Estudo clínico randomizado, controlado, aberto, multicêntrico, para comparar a eficácia e segurança de grânulos de Sanhan Huashi e Paxlovid em adultos com COVID-19 leve a moderada.

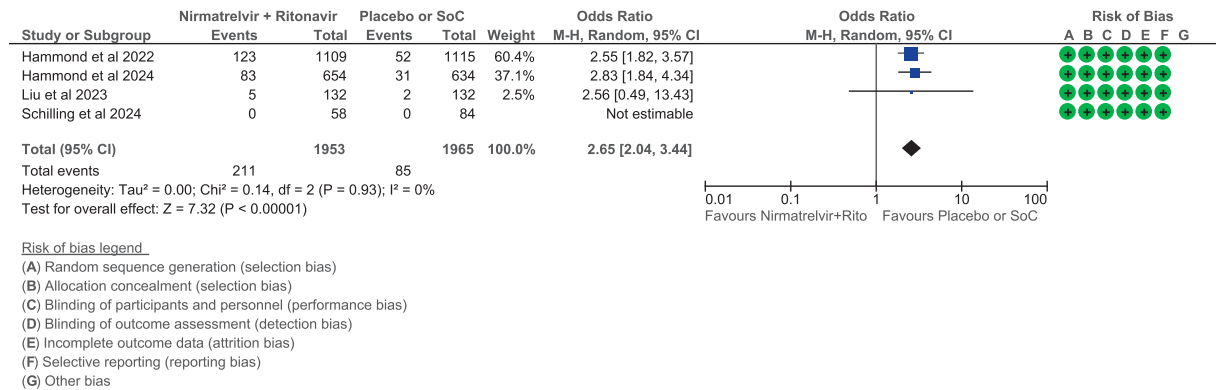
FONTE: A autora (2021).

Todos os estudos compararam Nirmatrelvir associado com Ritonavir ao tratamento padrão ou placebo (Cao *et al.*, 2022; Hammond *et al.*, 2022; Hammond *et al.*, 2024; Liu *et al.*, 2023; Schilling *et al.*, 2024; Yang *et al.*, 2021; Zou *et al.*, 2024).

Em seguida, foi realizada metanálise de segurança e eficácia dos estudos, comparando os resultados de eventos adversos (segurança) e tempo de recuperação (eficácia), cujos resultados podem ser observados nas plotagens em floresta apresentadas nos gráficos Gráfico 6 e Gráfico 7.

O resultado de metanálise para os dados relativos à segurança do uso do fármaco (Gráfico 6) considerou apenas quatro artigos, visto que apenas esses apresentavam dados sobre incidência de eventos adversos nos pacientes.

GRÁFICO 6 – GRÁFICO EM FLORESTA DO RESULTADO DE SEGURANÇA DURANTE A REVISÃO SISTEMÁTICA PARA NIRMATRELVIR: INCIDÊNCIA DE EVENTOS ADVERSOS

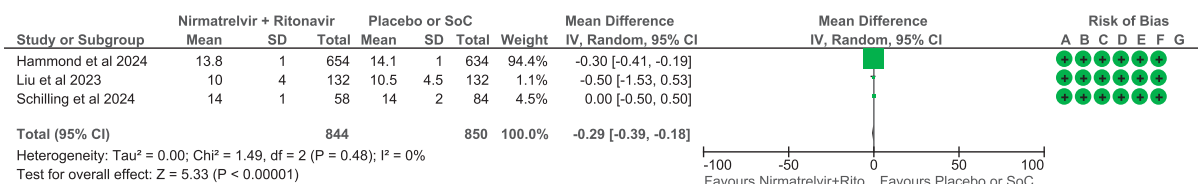


FONTE: Cochrane Software Review Manager® (2024).

Assim, um total de 3918 pacientes (1953 no grupo tratado com Nirmatrelvir + Ritonavir e 1965 no grupo controle) resultou em razão de probabilidade de ocorrência de eventos adversos de 2,65 (M-H, Random, 95% CI, [2.04, 3.44], I<sup>2</sup> = 0%), demonstrando que os pacientes que recebiam o medicamento apresentavam quadro relacionado a evento adverso em maior índice do que aqueles que recebiam tratamento padrão ou placebo, de forma estatisticamente significativa (p = 0,00001).

Com relação ao resultado associado a efetividade (Gráfico 7), houve descrição deste dado em apenas três estudos.

### GRÁFICO 7 – GRÁFICO EM FLORESTA DO RESULTADO DE EFICÁCIA DURANTE A REVISÃO SISTEMÁTICA PARA NIRMATRELVIR: TEMPO DE RECUPERAÇÃO



#### Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

FONTE: Cochrane Software Review Manager® (2024).

Para este quesito, a metanálise envolveu um total de 1694 pacientes (844 no grupo tratado com nirmatrelvir com ritonavir e 850 no grupo controle) e resultou em melhora discreta do tempo de recuperação de pacientes com COVID-19 leve a moderada, com diferença média de -0,29 dia [MD = -0.29, 95% CI (-0.39, -0.18), P < 0.48], com significância estatística [Overall Effect Z = 5.33 (P = 0.00001)] e baixa heterogeneidade [I<sup>2</sup> = 0%].

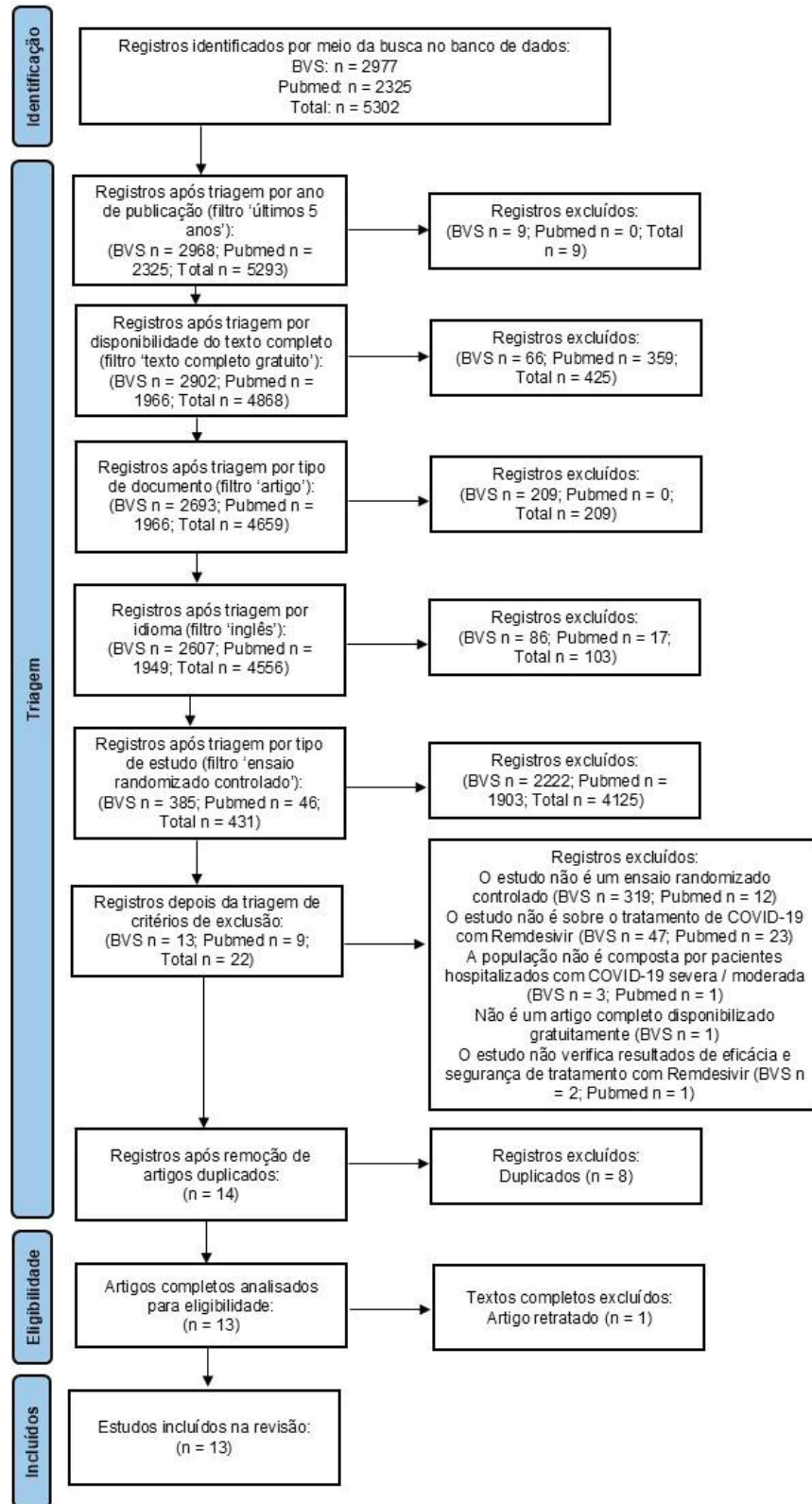
Portanto, a metanálise indicou que o nirmatrelvir associado a ritonavir apresentou resultados estatisticamente confiáveis de que há uma melhora modesta no estado clínico de pacientes portadores de COVID-19 leve a moderada, mais precisamente nos resultados de tempo de recuperação da doença.

#### 4.1.3.2 Revisão sistemática de estudos clínicos randomizados sobre eficácia e segurança do uso de Remdesivir frente a COVID-19

A revisão sistemática foi registrada na *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO) sob número CDR42024514151.

Os resultados da busca e seleção das publicações estão apresentados no fluxograma representado na Figura 28, descrevendo cada passo: identificação, triagem, elegibilidade, número de artigos incluídos.

FIGURA 28 – FLUXOGRAMA PRISMA DA REVISÃO SISTEMÁTICA PARA O REMDESIVIR



FONTE: A autora (2024)

A busca de publicações nas bases de dados seguiu o protocolo descrito no tópico 3.1.1.3.1 Estratégia de busca, resultando em 2325 registros na base de dados Pubmed, enquanto a busca de publicações na base de dados OMS / OPAS Bireme resultou em 2977 registros, até a data da realização do levantamento, 25/08/24. A triagem eletrônica aplicando os filtros do mecanismo de busca, conforme descrito em 3.1.1.1.2 Critérios de inclusão e de exclusão, resultou em registros, sendo 46 provenientes da Pubmed e 385 da Bireme. Em seguida, esses títulos foram manualmente avaliados para elegibilidade no estudo por dois revisores, excluindo registros de acordo com os critérios de exclusão predeterminados. Essa etapa resultou em 309 exclusões.

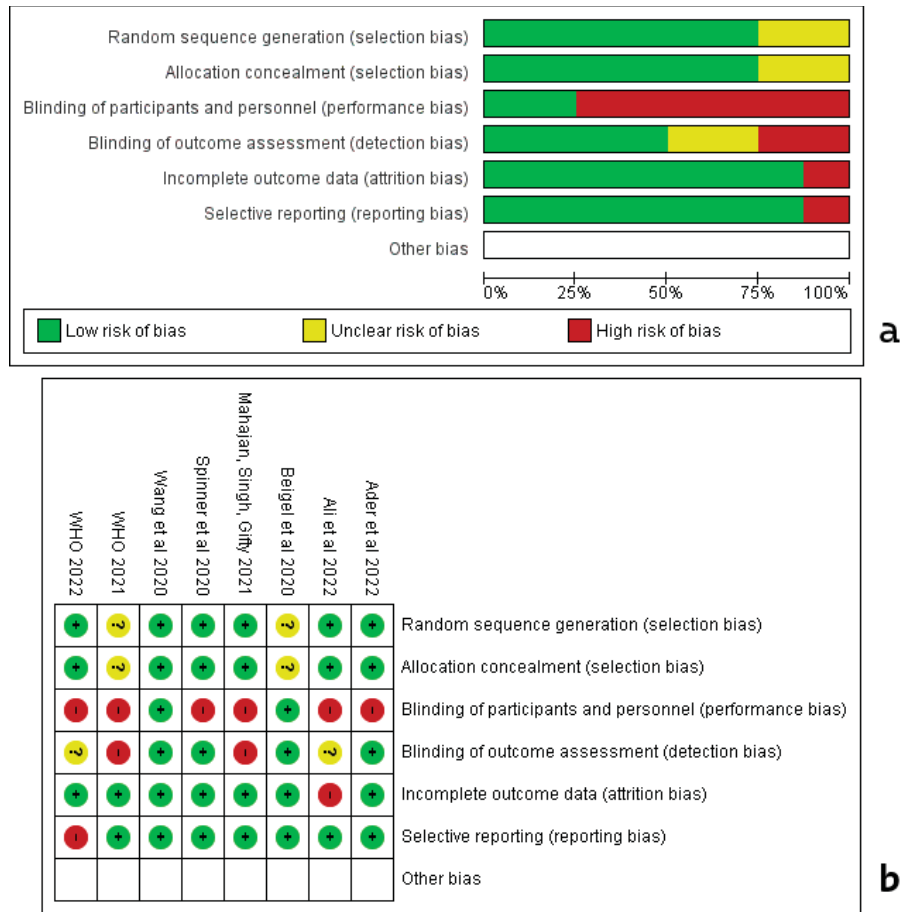
Dos 22 registros remanescentes, 8 foram excluídos por duplicidade e 1 por se tratar de artigo retratado pelo periódico em que foi publicado. Assim, 13 artigos foram analisados quanto à qualidade pela Análise de Risco de Viés, cujo resultado está demonstrado no Gráfico 8.

É notável a limitação quanto ao risco de performance, devido à característica de cegamento apresentada na maior parte dos artigos. Isso foi justificado pelas condições em que esses estudos foram realizados, que foi durante o enfrentamento à pandemia, em que não havia nenhuma definição sobre qual tratamento seria o mais adequado, tampouco vacina para a enfermidade, e o índice de mortalidade pela COVID-19 era extremamente preocupante. Dessa forma, o cegamento nesses estudos foi limitado, pois os pacientes apresentavam real risco de morte e as equipes de saúde que os atendiam também tinham o risco de contágio.

Mesmo com tal limitação, visto que se apresentou na maioria dos estudos selecionados, decidiu-se pela não exclusão dos registros por este requisito, devido ao impacto que a redução drástica de artigos selecionados causaria na etapa de metanálise.

Como não houve exclusão de nenhum registro por esse requisito, foram incluídos no estudo treze publicações referentes a ensaios randomizados controlados envolvendo a verificação de eficácia e segurança do uso de Remdesivir para tratamento de COVID-19.

GRÁFICO 8 – ANÁLISE DE RISCO DE VIÉS NA REVISÃO SISTEMÁTICA PARA REMDESIVIR



FONTE: Cochrane Software Review Manager® (2024).

As 13 publicações incluídas na revisão foram submetidas à extração de dados por tabulação de informações organizadas de acordo com a identificação PICOS (População, Intervenção, Comparação, Resultados, Desenho do estudo), conforme apresentado no Quadro 14.

QUADRO 14 – MAPA DESCRITIVO DOS DADOS EXTRAÍDOS DOS ESTUDOS SEGUNDO PICOS DURANTE A REVISÃO SISTEMÁTICA PARA REMDESIVIR (continua)

Referência	População	Intervenção	Comparação	Resultados	Desenho de Estudo
Beigel <i>et al.</i> (2020)	1062 pacientes adultos hospitalizados com COVID-19 leve a moderada ou severa, nos Estados Unidos, Dinamarca, Reino Unido, Grécia, Alemanha, Coreia, México, Espanha, Japão e Singapura.	Remdesivir por mais de 10 dias (dose de ataque 200 mg no primeiro dia, seguido por doses diárias de 100 mg por mais de 9 dias adicionais)	Placebo	O grupo Remdesivir teve recuperação em 10 dias em média, e o grupo placebo em 15 dias. A estimativa de mortalidade Kaplan–Meier foi de 6,7% com remdesivir e 11,9% com placebo no dia 15, e de 11,4% com remdesivir e 15,2% com placebo no dia 29. Eventos adversos graves foram registrados em 131 dos 532 pacientes que receberam remdesivir (24,6%) e em 163 dos 516 pacientes que receberam placebo (31,6%).	Ensaio randomizado duplo-cego controlado por placebo, com objetivo de avaliar a eficácia e segurança clínicas do agente terapêutico entre adultos hospitalizados com COVID-19 confirmado por laboratório.
Goldman <i>et al.</i> (2020)	397 pacientes hospitalizados com idade superior a 12 anos com COVID-19 severa confirmada, nos Estados Unidos, Itália, Espanha, Alemanha, Hong Kong, Singapura, Coreia do Sul e Taiwan	200 mg de remdesivir intravenoso no dia 1, e 100mg diariamente nos dez dias subsequentes.	Tratamento com Remdesivir por 5 dias	O grupo de tratamento com remdesivir por 10 dias apresentou uma situação clínica significativamente pior do que o grupo que foi tratado por 5 dias, sem diferença significativa em pacientes com COVID-19 severa sem necessidade de ventilação mecânica. Os eventos adversos mais comuns foram náusea (9% dos pacientes), piora da falência respiratória (8%),	Estudo randomizado, aberto, de fase 3 para avaliar a eficácia e segurança do tratamento com remdesivir por 5 ou 10 dias em pacientes com COVID-19 severa.

(continuação)

Referência	População	Intervenção	Comparação	Resultados	Desenho de Estudo
Wang <i>et al.</i> (2020)	237 pacientes adultos com idade $\geq 18$ anos, hospitalizados com COVID-19 severa confirmada, na China.	Remdesivir intravenoso, dose inicial de 200 mg no primeiro dia, seguido de doses de 100 mg diariamente até o décimo dia.	Placebo	<p>aumento dos níveis de alanina-aminotransferase (7%), e constipação (7%).</p> <p>Não houve benefícios estatisticamente significativos com o uso de Remdesivir. Eventos adversos foram relatados em 102 (66%) dos 155 pacientes tratados com remdesivir e em 50 (64%) dos 78 pacientes do grupo placebo. Houve interrupção do tratamento com remdesivir pelos eventos adversos em 18 (12%) pacientes e quatro (5%) pacientes interromperam o uso de placebo.</p>	Estudo multicêntrico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar a eficácia e segurança do remdesivir para o tratamento de pacientes com COVID-19.
Kalil <i>et al.</i> (2020)	1033 pacientes adultos com COVID-19 confirmada, nos Estados Unidos, Singapura, Reino Unido, Dinamarca, Coreia do Sul, México, Japão e Espanha.	<p>- Grupo Remdesivir: Remdesivir intravenoso, dose inicial de 200 mg no primeiro dia, seguido de doses de 100 mg diariamente até o décimo dia.</p> <p>- Grupo Remdesivir + Baricitinibe: Regime de Remdesivir associado a Baricitinibe 4 mg por via oral, diariamente.</p>	Tratamento padrão	<p>O tempo de recuperação foi significativamente menor para o grupo que recebeu tratamento combinado, bem como a progressão da doença. Também houve menor ocorrência de eventos adversos severos.</p>	Estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar os resultados clínicos e do tratamento de remdesivir associado a baricitinibe em pacientes com COVID-19.
Spinner <i>et al.</i> (2020)	584 pacientes adultos, hospitalizados, com COVID-19 aguda severa, nos Estados	Remdesivir intravenoso, dose inicial de 200 mg no primeiro dia, seguido de doses de 100 mg	Tratamento padrão	Houve melhora significativa do status clínico para o grupo que recebeu tratamento com remdesivir no quinto dia,	Ensaio clínico randomizado aberto para verificar a eficácia e segurança de remdesivir no

(continuação)

<b>Referência</b>	<b>População</b>	<b>Intervenção</b>	<b>Comparação</b>	<b>Resultados</b>	<b>Desenho de Estudo</b>
	Unidos, Europa e Ásia	diariamente até o décimo dia.		porém no décimo dia de tratamento, essa diferença não foi estatisticamente significativa. Os eventos adversos mais reportados no grupo que recebeu remdesivir foram: náusea, hipocalcemia e cefaleia.	tratamento de pacientes com COVID-19.
Mahajan, Singh, Gifty (2021)	82 pacientes adultos, com hospitalização superior a 40 anos, com COVID-19 severa, na Índia	Remdesivir intravenoso, dose inicial de 200 mg no primeiro dia, seguido de doses de 100 mg diariamente até o décimo dia.	Tratamento padrão	Não foram observadas diferenças significativas nos resultados clínicos entre os grupos.	Estudo randomizado, controlado, prospectivo, aberto, para verificar a eficácia clínica de remdesivir.
Kalil <i>et al.</i> (2021)	969 pacientes adultos com COVID-19 confirmada, nos Estados Unidos, Singapura, Coreia do Sul, México e Japão.	- Grupo Remdesivir: Remdesivir intravenoso, dose inicial de 200 mg no primeiro dia, seguido de doses de 100 mg diariamente até o décimo dia. - Grupo Remdesivir + Baricitinibe: Regime de Remdesivir associado a Interferon beta-1a 44 µg por via subcutânea, diariamente.	Tratamento padrão	Não houve diferença significativa entre os grupos que receberam tratamento com remdesivir e com remdesivir combinado, para o resultado de tempo de recuperação. Os pacientes que necessitaram de suporte de oxigênio obtiveram piora nos resultados clínicos quando tratados com remdesivir combinado.	Estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar os resultados clínicos e do tratamento de remdesivir associado a interferon beta 1a em pacientes com COVID-19.
Barrat Due <i>et al.</i> (2021)	185 pacientes adultos hospitalizados na Unidade de Terapia Intensiva, com COVID-19 severa	Remdesivir intravenoso, dose inicial de 200 mg no primeiro dia, seguido de doses de 100 mg diariamente até o décimo dia.	Tratamento padrão	Não houve diferença estatística entre os grupos nos resultados de carga viral e tampouco de mortalidade.	Estudo randomizado, controlado, aberto, que visou avaliar os efeitos clínicos de remdesivir.

(continuação)

Referência	População	Intervenção	Comparação	Resultados	Desenho de Estudo
WHO (2021)	confirmada por PCR, na Noruega. 11330 pacientes adultos com idade $\geq 18$ anos, com diagnóstico de COVID-19, sem expectativa de transferência em 72 h, de 30 países em todas as seis regiões OMS.	- Grupo Remdesivir: dose de 200mg no dia zero e 100mg nos dias 1 a 9. - Grupo Hidroxicloroquina: quatro comprimidos de sulfato de hidroxicloroquina 200mg na hora zero, mais quatro comprimidos na hora 6, e, a partir da hora 12, dois comprimidos duas vezes ao dia por 10 dias. - Grupo Lopinavir: dois comprimidos lopinavir-ritonavir 200mg / 50mg duas vezes ao dia por 14 dias. - Grupo Interferon beta-1a: três doses subcutâneas 44 µg por um período de 6 dias; ou dose diária intravenosa de 10 µg por 6 dias.	Os grupos-controle para um fármaco foram pacientes submetidos ao tratamento padrão na época e local em que aquele fármaco estava localmente disponível.	Nenhum fármaco reduziu mortalidade, tampouco início de ventilação mecânica ou duração de hospitalização.	Ensaio randomizado, aberto, para avaliar o efeito dos tratamentos na mortalidade intrahospitalar, independentemente de a morte ter ocorrido antes ou após o dia 28.
Ader <i>et al.</i> (2022)	857 adultos hospitalizados com COVID-19 severa e indicação para suporte de oxigênio, na Europa	Remdesivir intravenoso, dose inicial de 200 mg no primeiro dia, seguido de doses de 100 mg diariamente até o décimo dia.	Tratamento padrão	Não foram observadas diferenças clínicas significativas entre os dois grupos. A ocorrência de eventos adversos não apresentou significância estatística (33% para o grupo que recebeu Remdesivir, e 31% para o grupo que recebeu tratamento padrão).	Estudo randomizado, controlado, multicêntrico, aberto, de fase 3, para avaliar a eficácia clínica de remdesivir.
Ali <i>et al.</i> (2022)	1267 adultos hospitalizados com COVID-19 severa confirmada por	Remdesivir intravenoso, dose inicial de 200 mg no primeiro dia, seguido de doses de 100 mg	Tratamento padrão	O tratamento com remdesivir apresentou efeito modesto e significativo nos	Estudo randomizado, controlado, multicêntrico, para

(conclusão)

<b>Referência</b>	<b>População</b>	<b>Intervenção</b>	<b>Comparação</b>	<b>Resultados</b>	<b>Desenho de Estudo</b>
	exame laboratorial, no Canadá.	diariamente até o décimo dia.		resultados clínicos dos pacientes. Não houve diferença significativa nos resultados de segurança entre os grupos.	avaliar os resultados clínicos do remdesivir.
WHO (2022)	8275 pacientes adultos com diagnóstico de COVID-19, de 35 países em todas as seis regiões OMS.	Grupo Remdesivir: dose de 200mg no dia zero e 100mg nos dias 1 a 9.	Tratamento padrão	O Remdesivir não apresentou efeito significativo nos pacientes com COVID-19 já sob ventilação mecânica. Dentre os outros pacientes, apresentou um pequeno efeito sobre a mortalidade ou progressão da doença.	Ensaio randomizado, aberto, para avaliar o efeito clínico de remdesivir em pacientes hospitalizados com COVID-19.
Tam <i>et al.</i> (2023)	212 pacientes adultos hospitalizados por COVID-19, na China.	Regime de Remdesivir associado a Interferon-beta-1b na dosagem de 16 milhões de unidades	Remdesivir intravenoso, dose inicial de 200 mg no primeiro dia, seguido de doses de 100 mg diariamente até o décimo dia.	O tempo de recuperação dos sintomas foi significativamente menor para o grupo que recebeu o tratamento combinado. Não houve diferença significativa dos resultados de eventos adversos entre os grupos	Estudo randomizado, controlado, multicêntrico, prospectivo, aberto, para verificar a eficácia clínica de remdesivir.

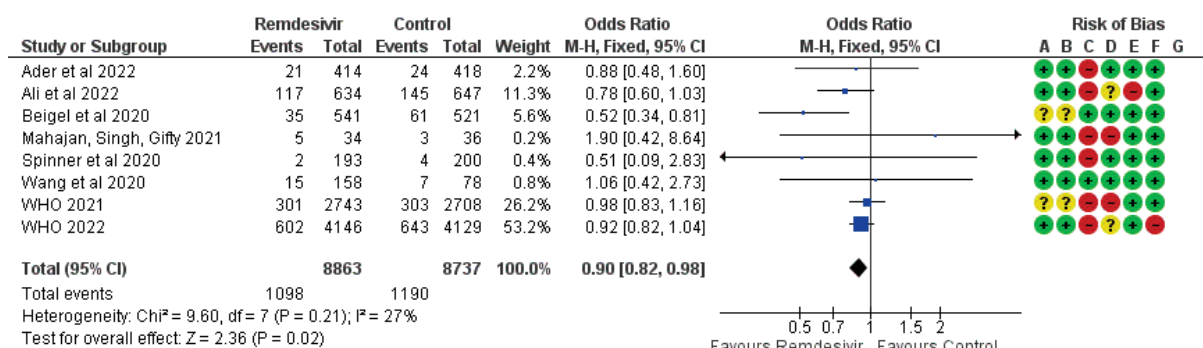
FONTE: A autora (2024).

Nove estudos compararam Remdesivir com tratamento padrão ou placebo (Spinner *et al.*, 2020; Beigel *et al.*, 2020; Ader *et al.*, 2022; Barrat-Due *et al.*, 2021; Ali *et al.*, 2022; Mahajan; Singh; Gifty, 2021; Wang *et al.*, 2020; WHO. *Solidarity Trial Consortium*, 2021; WHO. *Solidarity Trial Consortium*, 2022), um comparou o tratamento com Remdesivir por cinco dias e por dez dias (Goldman *et al.*, 2020), um comparou Remdesivir com associação de Remdesivir e Baricitinib (Kalil *et al.*, 2020), e dois compararam Remdesivir com associação de Remdesivir e Interferon beta 1a (Kalil *et al.*, 2021; Tam *et al.*, 2023).

Foi realizada metanálise de segurança e eficácia dos nove estudos que compararam Remdesivir com controle negativo (placebo ou tratamento padrão), observando os dados de mortalidade e tempo para recuperação.

O resultado de metanálise para os dados relativos à segurança do uso do fármaco (mortalidade) pode ser observado na plotagem em floresta apresentada no Gráfico 9.

GRÁFICO 9 – GRÁFICO EM FLORESTA DO RESULTADO DE SEGURANÇA DURANTE A REVISÃO SISTEMÁTICA PARA REMDESIVIR: INCIDÊNCIA DE MORTALIDADE



#### Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

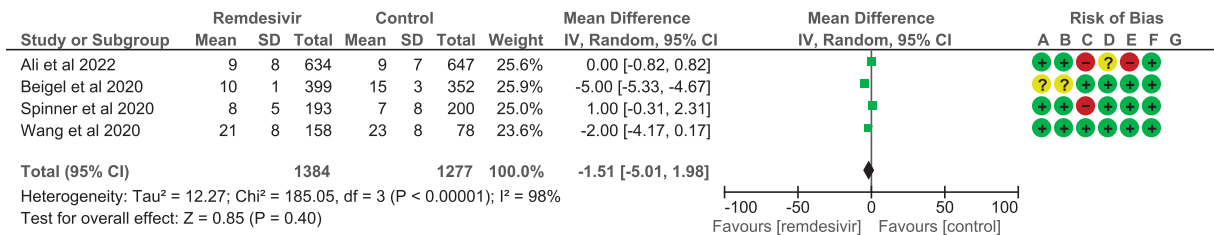
FONTE: Cochrane Software Review Manager® (2024).

Mortalidade é o único índice testado na metanálise descrita em todos os estudos. Assim, um total de 8863 pacientes (4146 no grupo tratado com remdesivir e 4129 no grupo controle) resultou em razão de probabilidade de ocorrência de mortalidade de 0,90 (M-H, Random, 95% CI, [0.82, 0.98],  $I^2 = 27\%$ ), demonstrando

melhora nesse índice em um efeito modesto, mas estatisticamente significativa ( $p = 0,02$ ) em pacientes hospitalizados com COVID-19.

Com relação ao resultado associado a efetividade (tempo de recuperação), houve descrição deste dado em apenas quatro estudos. A plotagem em floresta da metanálise referente ao tempo de recuperação dos pacientes pode ser visualizado no Gráfico 10.

GRÁFICO 10 – GRÁFICO EM FLORESTA DO RESULTADO DE EFICÁCIA DURANTE A REVISÃO SISTEMÁTICA PARA REMDESIVIR: TEMPO DE RECUPERAÇÃO



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

FONTE: Cochrane Software Review Manager® (2024).

Para este quesito, a metanálise envolveu um total de 2661 pacientes (1384 no grupo tratado com remdesivir e 1277 no grupo controle) e resultou em melhora do tempo de recuperação de pacientes hospitalizados com COVID-19, com diferença média de -1,51 dia [MD = -1.51, 95% CI (-5.01, 1.98), P < 0,0001], porém sem significância estatística [Overall Effect Z = 0.85 (P = 0.40)] e com alta heterogeneidade [I<sup>2</sup> = 98%].

Dessa forma, o tratamento com Remdesivir continua apresentando um leve favorecimento frente ao grupo controle, quando utilizado para tratamento de COVID-19 em pacientes hospitalizados, com a metanálise demonstrando insignificância estatística e alta heterogeneidade entre os estudos clínicos randomizados.

#### 4.1.4 Resultados do estudo de viabilidade econômica para utilização do fármaco no processo de microencapsulação

Finalmente, a verificação de viabilidade econômica consistiu na comparação de custo de mercado entre os dois fármacos, Remdesivir e Nirmatrelvir. O levantamento orçamentário consistiu em buscar o custo de aquisição de 1 grama de cada fármaco, considerando a conversão em moeda nacional (Reais), em grau de pureza “para análise” e / ou grau “farmacêutico” frente ao comércio especializado, em suas páginas oficiais online ou por contato direto. Os resultados de custos para aquisição de Nirmatrelvir e Remdesivir estão dispostos na Tabela 1.

TABELA 1 – LEVANTAMENTO DE CUSTOS PARA AQUISIÇÃO DE 1 G DE FÁRMACO

<b>Fármaco</b>	<b>Valor</b>	<b>Fonte do orçamento</b>	<b>Valor em Reais</b>
Remdesivir	US\$ 7522,00	Selleck Chem	R\$ 45132,00
Nirmatrelvir	US\$ 5027,00	Selleck Chem	R\$ 30162,00

FONTE: A autora (2024).

O quantitativo de 1 g de Remdesivir em alto grau de pureza tem valor de mercado de R\$ 45.132,00, enquanto Nirmatrelvir, R\$ 30.162,00.

Sendo assim, a primeira etapa pode ser finalizada considerando como fármacos de escolha para a produção de nanopartículas para o tratamento de COVID-19: o Remdesivir e o Nirmatrelvir, com o primeiro sendo favorecido clinicamente, e o segundo, por viabilidade econômica. Foi utilizado o Nirmatrelvir, por ter sido disponibilizado posteriormente, por doação.

## 4.2 RESULTADOS DO ESTUDO PARA DETERMINAÇÃO DA COMPOSIÇÃO DO REVESTIMENTO DE MICROPARTÍCULAS CONTENDO FÁRMACO ANTIRRETROVIRAL PARA TRATAMENTO DE COVID-19

A segunda etapa do estudo, determinação da composição das micropartículas, consistiu inicialmente em uma busca em literatura especializada de fármacos semelhantes em mecanismo de ação e características químicas e físico-químicas àqueles selecionados na etapa anterior, visto que os últimos são fármacos relativamente novos e sem estudos de microencapsulação publicados em meios científicos. Em seguida, realizou-se um levantamento de artigos sobre a microencapsulação dos fármacos semelhantes, cuja metodologia descrita pudesse ser aplicada também frente ao fármaco selecionado (Remdesivir e Nirmatrelvir). Além disso, foi necessário verificar a disponibilidade de recursos e viabilidade econômica para a execução da metodologia durante a fase experimental, considerando o valor e a quantidade de cada insumo a ser utilizado.

### 4.2.1 Resultados do Levantamento Bibliográfico sobre Microencapsulação de Fármacos semelhantes a Remdesivir e a Nirmatrelvir

Os resultados da busca em literatura científica para identificar fármacos semelhantes ao Remdesivir estão apresentados no Quadro 15.

Sendo o Remdesivir um antirretroviral análogo de nucleosídeo, foi realizado um levantamento de semelhanças químicas e físico-químicas entre outros fármacos da mesma classe farmacológica. A maior semelhança com relação à estrutura química conformacional, peso molecular e solubilidade foi encontrada nos fármacos Sofosbuvir e Tenofovir.

O levantamento bibliográfico de estudos envolvendo microencapsulamento dos fármacos Remdesivir, Sofosbuvir e Tenofovir resultou na compilação de dados apresentada no Quadro 16.

A análise das metodologias demonstrou que as mais viáveis, por disponibilização de equipamentos e insumos, são: Nanopartículas poliméricas revestidas com quitosana descritas por Belletti *et al.* (2012), e Nanopartículas poliméricas revestidas com quitosana descritas por Milkova *et al.* (2023).

QUADRO 15 – LEVANTAMENTO DE SEMELHANÇAS ENTRE ANTIVIRAIS ANÁLOGOS DE NUCLEOSÍDEOS

Fármaco	Remdesivir	Zidovudina	Abacavir	Lamivudina	Entricitabina	Tenofovir	Aciclovir	Sofosbuvir
<b>Mecanismo de ação</b>	análogo de nucleosídeo	análogo de nucleosídeo	análogo de nucleosídeo	análogo de nucleosídeo	análogo de nucleosídeo	análogo de nucleosídeo	análogo de nucleosídeo	análogo de nucleosídeo
<b>Fórmula química</b>	C <sub>27</sub> H <sub>35</sub> N <sub>6</sub> O <sub>8</sub> P	C <sub>10</sub> H <sub>13</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub>	(C <sub>14</sub> H <sub>18</sub> N <sub>6</sub> O) <sub>2</sub> , H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	C <sub>8</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S	C <sub>8</sub> H <sub>10</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S	C <sub>19</sub> H <sub>30</sub> N <sub>5</sub> O <sub>10</sub> P · C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	C <sub>8</sub> H <sub>11</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub>	C <sub>22</sub> H <sub>29</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>9</sub> P
<b>Estrutura química</b>								
<b>Peso molecular</b>	602,58	267,2	670,7	229,3	247,2	635,5	225,2	529,5
<b>Características organolépticas</b>	pó branco ou amarelo	pó branco	pó branco	pó branco	pó branco cristalino	pó branco cristalino	pó branco cristalino	pó branco
<b>Etanol</b>	solúvel (~750 g/L)	solúvel (~750 g/L)	ND	um pouco solúvel	ND	ND	muito pouco solúvel	livremente solúvel
<b>Metanol</b>	livremente solúvel	ND	ND	moderadamente solúvel	livremente solúvel	solúvel	ND	ND
<b>Água</b>	praticamente insolúvel	moderadamente solúvel	Solúvel	Solúvel	livremente solúvel	pouco solúvel	pouco solúvel	pouco solúvel
<b>Dimetilsulfóxido</b>	livremente solúvel	ND	ND	ND	ND	ND	livremente solúvel	ND
<b>Diclorometano</b>	ND	ND	ND	ND	praticamente insolúvel	muito pouco solúvel	ND	ND
<b>Acetonitrila</b>	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
<b>Etil acetato</b>	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
<b>Propanol</b>	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	Solúvel
<b>Heptano</b>	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	Insolúvel
<b>Acetona</b>	ND	ND	ND	praticamente insolúvel	ND	ND	ND	livremente solúvel

Nota: ND = informação não disponível

FONTE: Dados obtidos em WHO (2023).

QUADRO 16 – PRINCIPAIS ESTUDOS DE MICROENCAPSULAÇÃO DE REMDESIVIR E DOS ANTIVIRAIS CONSIDERADOS MAIS SEMELHANTES (continua)

Fármaco	Referência	Tipo de partícula / revestimento	Metodologia	Fases	Técnica
Sofosbuvir	Lankalapalli <i>et al.</i> (2017)	Nanopartículas polieletrólíticas com revestimento de quitosana e goma de moringa	Complexação polieletrólítica	A: Fármaco + goma de moringa B: solução aquosa de quitosana	A fase B é adicionada lentamente sobre a fase A sob agitação mecânica, causando precipitação do complexo eletrólítico. O precipitado é separado por filtração e lavado com água, seco a 50°C por uma hora. A massa resultante é pulverizada e submetida ao tamis n° 25.
Sofosbuvir	Maruboyana <i>et al.</i> (2023)	Nanopartículas poliméricas com revestimento de ácido esteárico e quitosana	Microemulsão	O: 30mg fármaco + 100-200mg ácido esteárico + fármaco A: 10 a 40 mg de quitosana dissolvida em 20 mL de água	Gotejamento da fase aquosa sobre a fase oleosa a 70°C, sob agitação magnética por 20 minutos. A solução resultante é gotejada sobre 250 mL de água sob cisalhamento a 2000 rpm e aquecimento até 100°C. Após 30 minutos de agitação, a preparação é submetida a <i>freeze drying</i> .
Sofosbuvir	Satapathy <i>et al.</i> (2023)	Nanocarreadores lipídicos vesiculares com revestimento de colesterol e lecitina de soja	Hidratação de camada lipídica	O: lecitina de soja + colesterol + fármaco A: 50 mL de tampão fosfato (pH 7,4)	A fase orgânica é dissolvida em 10 mL de clorofórmio e conservante butilhidrotoluenoa 1%, e agitados vigorosamente. O clorofórmio é evaporado em um evaporador a vácuo, deixando uma fina camada lipídica dentro do balão de fundo redondo, que foi deixado em um dessecador durante a noite para completar a secagem do filme. Posteriormente, a fase aquosa foi adicionada para hidratação do filme lipídico, com a ajuda do evaporador a vácuo, por uma hora. Então, a dispersão foi ultrasonificada por 20 minutos, centrifugada a 17000 rpm por 30 minutos, e a camada superior coletada armazenada no refrigerador por 4 horas e posteriormente liofilizada.
Tenofovir	Belletti <i>et al.</i> (2012)	Nanopartículas poliméricas com revestimento de quitosana	Gelificação ionotrópica	A: 100 mg de quitosana + 3,75mg de fármaco dissolvidos em solução aquosa de ácido acético 0,5% v/v B: solução aquosa de trifosfato de sódio 6 mg/mL	A solução A é submetida a agitação magnética durante a noite para permitir a dissolução total dos componentes. Então, a solução B é adicionada lentamente sob ultrasonificação a 100 W por 1 minuto e meio, e em seguida a solução é submetida a agitação por 2 horas.
Tenofovir	Meng, Sturgis, Youan (2011)	Nanopartículas poliméricas com revestimento de quitosana	Gelificação ionotrópica	A: quitosana dissolvida em solução aquosa de ácido acético 1:1	A solução B é gotejada sobre a solução A sob agitação magnética, seguida da adição da solução C, e do ajuste do pH entre 5,0 e 6,5 sob agitação contínua por 10 minutos em temperatura ambiente. Então, a preparação é submetida a ultracentrifugação a 20000 rpm

(conclusão)

Fármaco	Referência	Tipo de partícula / revestimento	Metodologia	Fases	Técnica
Tenofovir	Shailender <i>et al.</i> (2017)	Nanopartículas poliméricas com revestimento de PLGA	Emulsificação e evaporação de solvente	B: fármaco dissolvido em 2mL de hidróxido de sódio 0,5 M C: Trifosfato de sódio pentabásico dissolvido em 1 mL de água O: 30 mg de fármaco dissolvido em metanol + PLGA dissolvido em diclorometano A: Solução aquosa a 2% de Tween® 80	e 20°C por 60 minutos. O precipitado é lavado três vezes com água deionizada e posteriormente submetida a <i>freeze drying</i> , enquanto o sobrenadante é coletado para determinação da eficiência de encapsulamento.  A fase oleosa foi obtida pela adição de 30 mg de fármaco dissolvido em metanol em uma solução de PLGA dissolvido em diclorometano sob agitação mecânica. Então, a fase aquosa foi adicionada à fase orgânica sob agitação mecânica, seguida de ultrasonificação. Após, a preparação foi centrifugada a 11300 g a 4°C por 30 minutos, filtrada por membrana a 0,1µm, lavada e seca à vácuo.
Remdesivir	Milkova <i>et al.</i> (2023)	Nanopartículas poliméricas com revestimento de quitosana	Gelificação ionotrópica	O: 0,5 mL de solução etanólica de lecitina 40mg/mL + 0,125 mL de Miglyol® 812 N em 9,5 mL de etanol A: 20 mL de solução aquosa de quitosana 0,5 mg/mL	A fase oleosa é adicionada sobre a fase aquosa sob agitação mecânica, e posteriormente o solvente orgânico é evaporado a 40°C. A dispersão foi ultrasonificada por 15 minutos, e em seguida, 20 mL da preparação foi adicionada sobre o medicamento Veklury® em concentração de 0,9 mg/mL, sob agitação por 20 minutos a temperatura ambiente, seguida de centrifugação a 15000 rpm a 15°C por 60 minutos. O precipitado foi diluído com uma solução de ácido clorídrico e ultrasonificado por 10 minutos. Finalmente, há uma nova adição da fase aquosa para permitir a adsorção de uma camada de quitosana sobre a superfície da partícula.

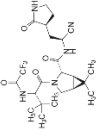
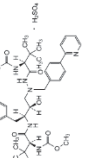
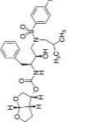
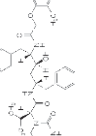
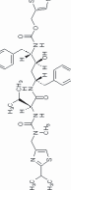
\* Fase O = Fase oleosa; Fase A = Fase aquosa; PLGA = copolímero poli(D,L-lactídeo-co-glicolídeo); Miglyol® 812 N = produto comercial de grau farmacêutico composto por ácidos graxos caprílico (C8) e cáprico (C10) na proporção de 60:40, derivado dos óleos de coco e palmiste.

FONTE: A autora (2024).

Com relação à busca de fármacos semelhantes ao Nirmatrelvir, podemos verificar os dados no Quadro 17.

Sendo o Nirmatrelvir um antirretroviral inibidor de protease, um levantamento de características químicas e físico-químicas entre fármacos da mesma classe farmacológica foi realizado. Os fármacos considerados com maior semelhança com relação ao peso molecular e solubilidade foram Darunavir e Lopinavir. A compilação de dados dos principais estudos envolvendo microencapsulamento dos fármacos Darunavir e Lopinavir está disposta no Quadro 18.

QUADRO 17 – LEVANTAMENTO DE SEMELHANÇAS ENTRE ANTIVIRAIS INIBIDORES DE PROTEASES

Fármaco	Nirmatrelvir	Atazanavir	Darunavir	Lopinavir	Ritonavir
Mecanismo de ação	inibidor de protease	inibidor de protease	inibidor de protease	inibidor de protease	inibidor de protease
Fórmula química	$C_{23}H_{32}F_3N_5O_4$	$C_{38}H_{52}N_6O_7 \cdot H_2SO_4$	$C_{27}H_{37}N_3O_7S$	$C_{37}H_{48}N_4O_5$	$C_{37}H_{48}N_6O_5S_2$
Estrutura química					
Peso molecular	499,54	802,9	547,66	628,8	721,0
Características organolépticas	pó branco	pó branco a amarelo pálido	pó branco	pó branco	pó branco
	Solúvel	ND	ND	ND	ND
Solubilidade	livremente solúvel	livremente solúvel	solúvel	livremente solúvel	livremente solúvel
	praticamente insolúvel	praticamente insolúvel	ND	praticamente insolúvel	praticamente insolúvel
	livremente solúvel	ND	ND	ND	ND
	ND	ND	ND	livremente solúvel	ND
	Solúvel	ND	ND	ND	pouco solúvel
	pouco solúvel	ND	ND	ND	ND
	ND	ND	ND	ND	ND
	ND	ND	ND	ND	ND
	ND	ND	ND	ND	ND
	ND	ND	ND	ND	moderadamente solúvel

Nota: ND = informação não disponível

FONTE: Dados obtidos em WHO (2023).

QUADRO 18 – PRINCIPAIS ESTUDOS DE MICROENCAPSULAÇÃO DOS ANTIVIRAIS CONSIDERADOS MAIS SEMELHANTES AO NIRMATRELVIR (continua)

Fármaco	Referência	Tipo de partícula / revestimento	Metodologia	Fases	Técnica
Darunavir	Nguyen <i>et al.</i> (2016)	Dispersão de nanopartículas sólidas com revestimento de Eudragit® L	<i>Electrospray</i> coaxial	O: Fármaco + Hidroxipropilmetilcelulose + Diclometano / isopropanol / etanol (2:4:4 v/v/v) A: Eudragit® L dissolvido em isopropanol	As duas fases foram injetadas concomitantemente na câmara de <i>electrospraying</i> sob voltagem de 12-14 kV, e as partículas foram coletadas usando lauril-eter sulfato de sódio.
Darunavir + Ritonavir	Elkateb <i>et al.</i> (2023)	Nanopartículas lipídicas sólidas com revestimento de Inwitor® 900k	Nanoprecipitação simples	O: Tetrahydrofurano + Inwitor® 900k + fármaco A: solução aquosa a 1% de Tween® 80 ou Brij® 78	Injeção rápida da fase oleosa sobre a aquosa sob agitação magnética a 200 rpm. Manutenção da agitação por 48h para evaporação do solvente tetrahydrofurano.
Darunavir	Zhou <i>et al.</i> (2024)	Nanopartículas poliméricas com revestimento de PLGA (ácido poliático co-glicólico)	Nanoprecipitação	O: 45mg PLGA + 5mg fármaco + 4 mL acetona A: 10 mL de solução 1% de álcool polivinílico	Injeção da fase oleosa sobre a aquosa sob agitação magnética a 400 rpm. Após 3 horas aguardadas para a evaporação da acetona, foi adicionado 10 mg de poli-L-lisina dissolvida em 10 mL de água e 50 mg de Pluronic® F-68 dissolvido em 4 mL de água, sob agitação por 12 horas para garantir a evaporação de acetona.
Darunavir; Darrunavir + Ritonavir	Elkateb <i>et al.</i> (2020)	Nanopartículas híbridas poliméricas e lipídicas com revestimento de PLGA e Brij® 78	Nanoprecipitação	O: 2,5 mg de PLGA dissolvido em 1,5 mL de acetona + fármaco A: Lecitina de soja e Brij® 78	Gotejamento da fase oleosa sobre a fase aquosa previamente aquecida a 60°C por 3 minutos, sob agitação magnética, seguida de cisalhamento em vórtex por 3 minutos e depois mantido sob agitação magnética durante a noite para evaporação da acetona. Então, as nanopartículas foram dispersas em 4 mL de água deionizada.
Darunavir	Desai; Thakkar (2018)	Nanopartículas lipídicas sólidas com revestimento de óleo de ricino hidrogenado	Homogeneização a alta pressão	O: 80 mg de fármaco + 480 mg de óleo de ricino hidrogenado dissolvidos em 2 mL de diclorometano A: 20 mL de solução de oleato de sódio 3,5% v/v	Dispersão da fase oleosa sobre a fase aquosa sob cisalhamento em vórtex a 12.000 rpm por 20 minutos. Em seguida, foi homogeneizada sob pressão em três ciclos (10000 kpa, 15000 kpa e 15000 kpa) com banhos de gelo intermitentes e posteriormente agitação magnética até a completa evaporação do solvente. Finalmente, centrifugação a 10000 rpm por 10 minutos a 4°C para separar o fármaco não

(continuação)

Fármaco	Referência	Tipo de partícula / revestimento	Metodologia	Fases	Técnica
Darunavir	Bhalekar; Upadhaya; Madgulkar (2017)	Nanopartículas lipídicas sólidas com revestimento de caprilato de glicerila	Homogeneização a quente sob pressão	O: fármaco + caprilato de glicerila + Span® 80 A: Solução aquosa a 2% de Tween® 80	encapsulado. O sobrenadante contendo as nanopartículas foi liofilizado.  A fase aquosa foi vertida sobre a fase oleosa a 65°C, sob cisalhamento a 15000 rpm por um minuto, e posteriormente submetido a homogeneizador a alta pressão a 500 bar.
Lopinavir + Ritonavir	Deng <i>et al.</i> (2021)	Nanopartícula em Micropartícula, com revestimento de Eudragit® E PO	Nanoprecipitação	O: fármacos + Eudragit® E PO dissolvidos em metanol A: solução aquosa de Kolliphor® P188 5% p/v	A produção de nanopartículas consistiu em gotejar, com uma agulha 25G, a fase oleosa sobre a fase aquosa sob agitação magnética. A seguir, a suspensão foi submetida a banho de gelo e agitação magnética por uma hora, e então o solvente orgânico foi evaporado a vácuo utilizando um Evaporador Rotary. Finalmente, foi purificado por ultracentrifugação a 20000 rpm a 4°C por 20 minutos e após, liofilizado.
Lopinavir + Ritonavir + Efavirenz	Destache <i>et al.</i> (2010)	Nanopartículas poliméricas com revestimento de PLGA	Evaporação de solvente	O: fármacos dissolvidos em cloreto de metileno + PLGA A: álcool polivinílico + solução aquosa a 1% de Pluronic F-127	Adição da fase oleosa sobre a fase aquosa sob agitação a 100 W, seguida da evaporação do cloreto de metileno por 4 horas. A emulsão foi lavada com água bidestilada, centrifugada a 15000 rpm a 4°C por 30 minutos e liofilizada.
Lopinavir	Jain <i>et al.</i> (2013)	Nanopartículas poliméricas com revestimento de álcool polivinílico	Evaporação de solvente seguida de homogeneização a alta pressão	O: lopinavir dissolvido em etilacetato 3% p/v A: solução aquosa de álcool polivinílico	Adição da fase oleosa sobre a fase aquosa por gotejamento sob agitação constante, que continuou por uma hora a 1500 rpm. A emulsão resultante foi adicionada ao dobro de volume de água destilada para difusão e em seguida evaporação do solvente a temperatura ambiente. Após a evaporação do etilacetato, a suspensão foi homogeneizada a 15000 rpm por 15 minutos; após, foi homogeneizada a alta pressão a 1500 bar por dez ciclos a 25°C, e, finalmente, submetida a <i>freeze drying</i> .
Lopinavir	Joshi; Kumar; Sawant (2016)	Nanopartículas poliméricas com revestimento de PLGA	Nanoprecipitação	O: 25 mg de PLGA + 15 mg de fármaco dissolvidos em 2,5 mL de acetona A: 5 mL de solução aquosa a 0,25% p/v de Pluronic F68	A fase orgânica foi adicionada à fase aquosa na taxa de 0,5 mL / min sob agitação magnética contínua a temperatura ambiente. A agitação foi continuada até a evaporação completa da acetona. Em seguida, a emulsão foi centrifugada a 25.000 G por 30 min a 4°C, para então o sobrenadante contendo as nanopartículas ser liofilizado.

(conclusão)

Fármaco	Referência	Tipo de partícula / revestimento	Metodologia	Fases	Técnica
Lopinavir	Katata-Seru <i>et al.</i> (2020)	Nanopartículas lipídicas sólidas com revestimento de Eudragit® RSPO	Nanoprecipitação	O: 50 mg de Eudragit® RSPO + 25 mg de Lopinavir dissolvidos em 5 mL de acetona e etanol 1:1 A: solução aquosa de Pluronic® F-127 1%	A fase orgânica foi adicionada gota a gota na fase aquosa utilizando uma seringa, sob cisalhamento a 15000 rpm por 10 minutos. Após a evaporação do solvente orgânico da fase interna em uma capela de exaustão por 12 h a 700 rpm usando placa aquecida, as nanopartículas foram purificadas por centrifugação a 13500 rpm por 15 minutos e lavadas três vezes com água destilada, e finalmente liofilizada.
Lopinavir	Ravi <i>et al.</i> (2014)	Nanopartículas lipídicas sólidas revestidas com ácido esteárico	Microemulsificação a quente	O: 20 mg de fármaco + ácido esteárico A: polivinilálcool dissolvido em água ultrapura	A fase orgânica mantida a 75°C foi adicionada sobre a fase aquosa à mesma temperatura, sob homogeneização a 10000 rpm por 3 minutos; em seguida submetida a ultrasonificação a 80 W e a banho de gelo. Água ultrapura fria foi adicionada à preparação em quantidade suficiente para 75 mL e, finalmente, submetida a liofilização.
Lopinavir	Ravi; Vats (2017)	Nanopartículas lipídicas sólidas revestidas com ácido esteárico	Microemulsificação a quente	O: 10 mg de fármaco + 100 mg ácido esteárico A: 25 mL de solução aquosa a 1% p/v de polivinilálcool	A fase orgânica mantida a 75°C foi adicionada sobre a fase aquosa à mesma temperatura, sob homogeneização a 10000 rpm por mais de cinco minutos; em seguida submetida a ultrasonificação a 80 W por 10 minutos e a banho de gelo. Água ultrapura fria foi adicionada à preparação em quantidade suficiente para 75 mL, para ser centrifugada a 20000 G por 45 minutos e o sobrenadante lavado três vezes com água. As nanopartículas foram ressuspensas em água ultrapura e armazenadas a 4°C.
Lopinavir	Alex <i>et al.</i> (2011)	Nanopartículas lipídicas sólidas revestidas com docosanoato de glicerila	Nanoemulsificação a quente	O: 100mg fármaco + 5,334g Compritol® 888 A: solução aquosa de Pluronic® F127 2,5% p/v	A fase aquosa aquecida a 80°C foi adicionada à fase oleosa a 80°C sob homogeneização a 10000 rpm por 2 minutos, seguida de ultrasonificação a 100 W por 3 minutos e banho de gelo, para então ser diluída em água fria em quantidade suficiente para 200 mL e armazenada sob refrigeração a 4°C.

Nota: Fase O = Fase oleosa; Fase A = Fase aquosa; PLGA = copolímero poli(D,L-lactideo-co-glicolideo); Eudragit® = produto comercial de grau farmacêutico composto por copolímero de metacrilato; Span® 80 = produto comercial de grau farmacêutico composto por monooleato de sorbitano (surfactante); Tween® 80 = produto comercial de grau farmacêutico composto por polissorbato (surfactante) Koliphor® P 188 = produto comercial de grau farmacêutico composto por copolímero de polioxibarbonetos; Pluronic® F = produto comercial de grau farmacêutico composto por copolímero de polioxibarbonetos; Brij® 78 = produto comercial de grau farmacêutico composto por éter alquila de polioxietileno (surfactante).

FONTE: A autora (2024).

A análise das metodologias demonstrou que as mais viáveis, por disponibilização de equipamentos e insumos, são: Nanopartículas lipídicas sólidas revestidas com docosanoato de glicerila descritas por Alex *et al.* (2011), Nanopartículas poliméricas com revestimento de quitosana descritas por Belletti *et al.* (2012), Nanopartículas lipídicas sólidas revestidas com ácido esteárico descritas por Ravi e Vats (2017) e Nanopartículas híbridas revestidas com PLGA e Brij® 78 descritas por Elkateb *et al.* (2020).

A monografia de Nirmatrelvir na Farmacopeia Internacional (WHO. *Department of Essential Medicines and Health Products*, 2023) não descreve temperatura de ponto de fusão ou degradação do fármaco. Assim, para averiguar a viabilidade das metodologias com relação à temperatura utilizada, nos baseamos no estudo de Kumar e Sundararajan (2024), que consistiu em um estudo de degradação do fármaco. Os resultados obtidos pelos autores indicaram que o Nirmatrelvir não sofreu degradação no teste de estresse térmico, que consistiu na submissão da substância a 120°C por três dias (99,26% de fármaco e 0% de seus produtos de degradação).

Assim, as metodologias apontadas como mais viáveis por disponibilidade de equipamentos e insumos, não são inviabilizadas pela temperatura à qual submetem o sistema.

#### 4.2.2 Resultados da verificação de viabilidade orçamentária para produção de micropartículas de fármaco antirretroviral

A verificação dos custos para a preparação das nanopartículas de fármaco antirretroviral está descrita na Tabela 2.

O menor custo de produção corresponde à metodologia descrita por Belletti *et al.* (2012) para produção de nanopartículas revestidas com quitosana, seguida daquela descrita por Elkateb *et al.* (2020) para produção de nanopartículas com revestimento de PLGA e Brij®78 e daquela descrita por Ravi e Vats (2017) para produção de nanopartículas lipídicas sólidas revestidas com ácido esteárico.

TABELA 2 – LEVANTAMENTO DE CUSTOS DAS METODOLOGIAS DE MICROENCAPSULAÇÃO MAIS VIÁVEIS POR DISPONIBILIDADE DE EQUIPAMENTOS E INSUMOS (continua)

Insumo ou equipamento	Valor / quantidade	Fonte do orçamento	Metodologia											
			Alex et al. (2011)		Ravi; Vats (2017)		Elkateb et al. (2020)		Bellelli et al. (2012)		Milkova et al. (2023)			
			Quantidade	Custo	Quantidade	Custo	Quantidade	Custo	Quantidade	Custo	Quantidade	Custo		
Remdesivir	US\$ 7522,00 / 1g	Selleck Chem	-	-	-	-	-	-	3,75 mg	R\$ 169,24	0,9 g	R\$ 40.618,80		
Nirmatrelvir	US\$ 1600,00 / 100 mg	Selleck Chem	100 mg	R\$ 9.600,00	10 mg	R\$ 960,00	0,5 mg	R\$ 48,00	-	-	-	-		
Trifosfato de sódio	R\$ 385,00 / 100 g	Merck Sigma Aldrich	-	-	-	-	-	-	60 mg	R\$ 0,23	-	-		
Ácido acético	R\$ 95,00 / 100 mL	Merck Sigma Aldrich	-	-	-	-	-	-	0,5 mL	R\$ 0,48	-	-		
Quitosana baixo / médio peso molecular	US\$ 50 / 1 g	Med Chem Express	-	-	-	-	-	-	100 mg	R\$ 30,00	20 mg	R\$ 6,00		
Lecitina de soja	US\$ 30,00 / 5 g	Med Chem Express	-	-	-	-	0,15 mg	R\$ 0,01	-	-	20 mg	R\$ 0,72		
Etanol	R\$ 773,00 / 1 L	Merck Sigma Aldrich	-	-	-	-	2,5 mL	R\$ 1,94	-	-	10 mL	R\$ 7,73		
Miglyol® 812 N	US\$ 100 / 1 Kg	Look Chem	-	-	-	-	-	-	-	-	0,125 mL (0,120 mg)	R\$ 0,08		
Ácido clorídrico	R\$ 220,00 / 1 L	Merck Sigma Aldrich	-	-	-	-	-	-	-	-	40 mL	R\$ 8,80		
Pluronic® F 127	R\$ 358,00 / 250 g	Merck Sigma Aldrich	2,5 g	R\$ 3,58	-	-	-	-	-	-	-	-		
Comprito® 888 ATO (beanato de glicerina)	€ 343,00 / 250 mg	Cymitquímica	5,334 g	R\$ 47.568,61	-	-	-	-	-	-	-	-		
Ácido estearico	US\$ 1222,00 / 1 g	Selleck Chem	-	-	100 mg	R\$ 733,20	-	-	-	-	-	-		
Álcool polivinílico	R\$ 433,00 / 25 g	Selleck Chem	-	-	0,25 mg	R\$ 0,01	-	-	-	-	-	-		
Ácido polilático-co-glicólico (PLGA)	R\$ 3.666,000 / 1 g	Merck Sigma Aldrich	-	-	-	-	2,5 mg	R\$ 9,17	-	-	-	-		
Acetona	R\$ 312,00 / 100 mL	Merck Sigma Aldrich	-	-	-	-	1,5 mL	R\$ 4,68	-	-	-	-		
Brij® 78	R\$ 621,00 / 100 g	Merck Sigma Aldrich	-	-	-	-	0,35 mg	R\$ 0,01	-	-	-	-		
<b>Custo dos insumos para produção</b>			R\$ 57.172,19	R\$ 1.693,20	R\$ 63,81	R\$ 199,95	R\$ 40.642,13							
Agitador mecânico	R\$ 8.827,34	Forlab	1	R\$ 8.827,34	1	R\$ 8.827,34	1	R\$ 8.827,34	1	R\$ 8.827,34	1	R\$ 8.827,34		

(conclusão)

Insumo ou equipamento	Valor / quantidade	Fonte do orçamento	Metodologia											
			Alex et al. (2011)		Ravi; Vats (2017)		Elkateb et al. (2020)		Bellelli et al. (2012)		Milkova et al. (2023)			
			Quantidade	Custo	Quantidade	Custo	Quantidade	Custo	Quantidade	Custo	Quantidade	Custo		
Agiador magnético	R\$ 3.432,00	Forlab	-	-	-	-	1	R\$ 3.432,00	1	R\$ 3.432,00	1	R\$ 3.432,00	1	R\$ 3.432,00
Purificador de água (destilador)	R\$ 5.804,00	Forlab	1	R\$ 5.804,00	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Purificador de água (deionizador)	R\$ 1.744,00	Forlab	1	R\$ 1.744,00	-	-	1	R\$ 1.744,00	-	-	-	-	-	-
Ultrapurificador de água	R\$ 40.839,00	Merck Sigma Aldrich	-	-	1	R\$ 40.839,00	-	-	-	-	-	-	1	R\$ 40.839,00
Cuba de ultrassonificação	R\$ 1.200,00	Forlab	1	R\$ 1.200,00	1	R\$ 1.200,00	-	-	1	R\$ 1.200,00	1	R\$ 1.200,00	1	R\$ 1.200,00
Banho-maria	R\$ 3.050,00	Forlab	1	R\$ 3.050,00	1	R\$ 3.050,00	-	-	-	-	-	-	1	R\$ 3.050,00
Refrigerador Incubadora	R\$ 9.223,50	Loja Netlab	1	R\$ 9.223,50	1	R\$ 9.223,50	-	-	-	-	-	-	-	-
Centrifuga	€ 5085,00	Profilab24	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	R\$ 33.052,50
<b>Custo de produção</b>			R\$ 87.021,03	R\$ 64.833,04	R\$ 14.067,15	R\$ 12.459,29	R\$ 131.042,97							
Zetasizer	US\$ 55095,00	Blend Pack Innovation	1	R\$ 330.570,00	1	R\$ 330.570,00	-	-	1	R\$ 330.570,00	1	R\$ 330.570,00	1	R\$ 330.570,00
Ultracentrifuga	R\$ 40.839,00	Merck Sigma Aldrich	-	-	1	R\$ 40.839,00	-	-	1	R\$ 40.839,00	-	-	-	-
Filtros de ultracentrifuga	R\$ 724,10	Loja Netlab	-	-	5	R\$ 3.620,00	-	-	5	R\$ 3.620,00	-	-	-	-
Microscópio eletrônico de varredura	US\$ 150.000	Bio Equip	-	-	1	R\$ 900.000,00	-	-	-	-	-	-	-	-
Espectrofotômetro UV/vis	R\$ 8.910,00	Loja NetLab	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	R\$ 8.910,00
Microscópio de força atômica	US\$ 42907,00	AFM Workshop	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	R\$ 42907,00
<b>Custo de análise</b>			R\$ 330.570,00	R\$ 1.269.070,50	R\$ 375.029,00	R\$ 595.212,00	R\$ 339.480,00							
<b>Custo total</b>			R\$ 417.591,03	R\$ 1.333.903,54	R\$ 389.096,15	R\$ 607.671,29	R\$ 470.522,97							

FONTE: A autora (2024).

#### 4.3 PROPOSTA DA COMPOSIÇÃO E DO MÉTODO DE PRODUÇÃO DAS MICROPARTÍCULAS PARA O ESTUDO

A terceira etapa do estudo, proposta de composição e método de produção das micropartículas, considerou inicialmente a disponibilidade de equipamentos e insumos dos três métodos selecionados na fase do estudo de viabilidade econômica. Assim, devido à disponibilidade imediata desses recursos materiais, as nanopartículas foram desenvolvidas baseando-se na metodologia descrita por Ravi e Vats (2017) para produção de nanopartículas lipídicas sólidas revestidas com ácido esteárico, e na metodologia descrita por Belletti *et al.* (2012) para produção de nanopartículas poliméricas revestidas com quitosana.

As metodologias descritas utilizaram outros fármacos antirretrovirais, embora relativamente semelhantes ao fármaco selecionado para o presente estudo, o Nirmatrelvir. Sendo assim, características como diferenças de solubilidade ou condições dos equipamentos disponíveis no laboratório foram abalizados, e as metodologias tiveram que ser adaptadas.

A descrição das alterações de metodologia realizadas para a produção de nanopartículas lipídicas sólidas com revestimento de quitosana está disposta no Quadro 19:

QUADRO 19 – ADAPTAÇÕES REALIZADAS À TÉCNICA DE BELLETTI ET AL. (2012)

<b>Procedimento na técnica de Belletti <i>et al.</i> (2012)</b>	<b>Adaptação</b>
O fármaco (Tenofovir) é dissolvido em ácido acético 5%, juntamente com quitosana e homogeneizado por agitação magnética por doze horas	Devido à solubilidade de Nirmatrelvir, o fármaco foi dissolvido em dimetilsulfóxido e, em seguida, gotejado sobre a solução de quitosana em ácido acético 5%, sob agitação magnética que foi mantida por mais uma hora.
A solução surfactante de trifosfato de sódio foi adicionada lentamente sob sonificação (100 W por um minuto e meio), e, posteriormente, a suspensão foi levada a agitação magnética por duas horas.	A solução surfactante de trifosfato de sódio foi adicionada lentamente sob sonificação (20 W por cinco minutos), e, posteriormente, a suspensão foi levada a agitação magnética por duas horas.
Para coletar as nanopartículas, as amostras foram centrifugadas a 18.000 rpm por 30 minutos, lavadas com água destilada, ressuspensas e submetidas a freeze-drying, para então ser armazenadas sob refrigeração de 4°C.	Para coletar as nanopartículas, as amostras foram centrifugadas a 20.000 rpm por 40 minutos, lavadas com água destilada, ressuspensas e armazenadas sob refrigeração de 4°C.

FONTE: A autora (2025).

Para a produção de nanopartículas poliméricas com revestimento de quitosana, as alterações da técnica descrita por Belletti *et al.* (2012) estão dispostas no QUADRO 20:

QUADRO 20 – ADAPTAÇÕES REALIZADAS À TÉCNICA DE RAVI E VATS (2017)

<b>Procedimento na técnica de Ravi e Vats (2017)</b>	<b>Adaptação</b>
O fármaco (Lopinavir) é dissolvido em ácido esteárico fundido, que compõe a fase orgânica	Devido à solubilidade de Nirmatrelvir, o fármaco foi dissolvido em etanol anidro e, em seguida, incorporado à fase orgânica que consistia em ácido esteárico fundido.
A microemulsificação com a solução aquosa de surfactante ocorre sob agitação mecânica em homogeneizador de alta velocidade (10.000 rpm por cinco minutos) seguida de sonicador (80 W por 10 minutos)	Devido aos equipamentos disponíveis, a microemulsificação com a solução aquosa de surfactante ocorre sob agitação mecânica em Vortex Mixer por 10 minutos seguida de sonicador (20 W por 20 minutos)
Após resfriamento em banho de gelo, o volume da formulação foi ajustado para 75 mL com água ultrapura fria.	Após resfriamento em banho de gelo, o volume da formulação foi ajustado para 40 mL com água purificada por osmose reversa fria.

FONTE: A autora (2025).

A metodologia de produção de nanopartículas lipídicas sólidas teve três alterações, que consistiram na dissolução prévia do fármaco pois o Lopinavir apresenta solubilidade em ácido esteárico, enquanto o Nirmatrelvir é insolúvel; a velocidade de agitação mecânica e frequência de sofinação foram alteradas devido às limitações dos equipamentos disponíveis, sendo compensado pelo aumento de tempo de submissão à etapa; e o volume ajustado da formulação final foi alterado, devido às limitações do equipamento a ser utilizado na etapa subsequente (centrífuga).

Com relação à produção de nanopartículas poliméricas revestidas com quitosana, também houve a dissolução prévia do fármaco em outro solvente, uma vez que o Tenofovir é solúvel em ácido acético, enquanto o Nirmatrelvir é insolúvel neste solvente; a frequência de sonificação e a velocidade de centrifugação foram alteradas devido à limitação do equipamento disponível, sendo compensada pelo tempo de submissão a essa etapa; e o preparado não foi submetido a freeze-drying devido à indisponibilidade do equipamento no laboratório, no momento em que as nanopartículas foram preparadas.

Os resultados da execução das técnicas adaptadas estão descritos a seguir, na seção 4.4 Elaboração das Micropartículas.

## 4.4 ELABORAÇÃO DAS MICROPARTÍCULAS

A quarta etapa, elaboração das micropartículas, deu continuidade à fase experimental do estudo. Consistiu no desenvolvimento e execução de método para extração de Nirmatrelvir a partir do comprimido Paxlovid® e a identificação do cristal obtido conforme a descrição na Farmacopeia Internacional (WHO. *Department of Essential Medicines and Health Products*, 2023), seguida da elaboração de micropartículas conforme as metodologias propostas na etapa anterior.

### 4.4.1 Extração e identificação de Nirmatrelvir

O antirretroviral obtido foi o Nirmatrelvir, por meio da extração do fármaco a partir de comprimidos de Paxlovid® contendo 150 mg de Nirmatrelvir e excipientes. Foram utilizados oito comprimidos róseos da embalagem comercial (com massa total 6,115g).

De acordo com a bula de Paxlovid® (Pfizer, 2023), a embalagem do medicamento apresenta-se em cinco cartelas diárias, sendo que cada cartela contém quatro comprimidos revestidos de Nirmatrelvir e dois comprimidos revestidos de Ritonavir, totalizando trinta comprimidos revestidos por cartucho.

Ainda de acordo com Pfizer (2023), cada comprimido revestido de Nirmatrelvir contém 150 mg de fármaco e os excipientes: celulose microcristalina, lactose monoidratada, croscarmelose sódica, dióxido de silício coloidal, estearilfumarato de sódio, hipromelose (E464), dióxido de titânio (E171), macrogol (E1521) e óxido de ferro vermelho (E172).

Então, foi realizado levantamento bibliográfico para verificar a solubilidade dos componentes em diferentes solventes, e assim determinar um procedimento de submissão a uma sequência de solventes para a extração de Nirmatrelvir. As informações levantadas estão sistematizadas no Quadro 21.

QUADRO 21 – INFORMAÇÕES DE SOLUBILIDADE DOS COMPONENTES DE COMPRIMIDOS DE NIRMATRELVIR DO MEDICAMENTO PAXLOVID®  
(continua)

Solvente	Substância									
	Nirmatrelvir	Celulose microcristalina	Lactose monoidratada	Croscarmellose sódica	Dióxido de silício coloidal	Estearil fumarato de sódio	Hipromelose	Dióxido de titânio	Macrogol	Óxido de ferro vermelho
Metanol	Livramento solúvel	Praticamente insolúvel	Solúvel	Praticamente insolúvel	Praticamente insolúvel	Pouco solúvel	Solúvel	Praticamente insolúvel	Solúvel	Insolúvel
Dimetilsulfoxido	Livramento Solúvel	Solúvel	Solúvel	Praticamente insolúvel	-	Ligeiramente solúvel	Solúvel	Solúvel	Solúvel	Solúvel
Acetonitrila	Solúvel	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Etanol anidro	Solúvel	Insolúvel	Pouco solúvel	Praticamente insolúvel	-	Praticamente insolúvel	Praticamente insolúvel	-	Solúvel	-
Etilacetato	Moderadamente solúvel	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Tert-butilmetiléter	Ligeiramente solúvel	Insolúvel	Insolúvel	Praticamente insolúvel	-	-	Insolúvel	Insolúvel	insolúvel	-
Água	Praticamente insolúvel	Praticamente insolúvel	Pouco solúvel	Parcialmente solúvel	Insolúvel	Praticamente insolúvel	Solúvel	Insolúvel	Solúvel	Insolúvel
Heptano	Praticamente insolúvel	-	-	-	-	-	Insolúvel	Insolúvel	-	-
Ácidos diluídos	-	Praticamente insolúvel	-	-	Insolúvel	-	-	-	-	-
Hidróxido de sódio diluído 1:20	-	Praticamente insolúvel	-	-	-	-	-	Ligeiramente solúvel	-	-
Maioria dos solventes orgânicos	-	Praticamente insolúvel	-	Praticamente insolúvel	-	-	Insolúvel	Insolúvel	-	-
Hidróxido de sódio 5% (p/v)	-	Ligeiramente solúvel	-	-	-	-	-	Ligeiramente solúvel	-	-
Ácidos fortes	-	-	-	-	Insolúvel	-	-	Insolúvel	-	Solúvel

(conclusão)

Solvente	Substância									
	Nirmatrelvir	Celulose microcristalina	Lactose monoidratada	Croscarmellose sódica	Dióxido de silício coloidal	Estearil fumarato de sódio	Hipromelose	Dióxido de titânio	Macrogol	Oxido de ferro vermelho
Água quente	-	-	Solúvel	-	-	-	Praticamente insolúvel	-	-	-
Clorofórmio	-	-	Insolúvel	-	-	-	Insolúvel	Insolúvel	-	-
Acetona	-	-	-	Praticamente insolúvel	-	Praticamente insolúvel	-	-	Solúvel	-
Tolueno	-	-	-	Praticamente insolúvel	-	-	Insolúvel	Insolúvel	-	-
Hidrocarbonetos alifáticos	-	-	-	-	-	-	Insolúvel	Insolúvel	Insolúvel	-
Glicóis	-	-	-	-	-	-	-	-	Miscível	-
Hidrocarbonetos aromáticos	-	-	-	-	-	-	Insolúvel	Insolúvel	Miscível	-
Ácido fluorídrico	-	-	-	-	Solúvel	-	-	Solúvel	-	-
Hidróxidos alcalinos a quente	-	-	-	-	Solúvel	-	-	-	-	-
Ácido sulfúrico	-	-	-	-	-	-	-	Solúvel	-	-

FONTE: A autora (2024), com dados obtidos em WHO (2023) e BRASIL (2019)

Sendo assim, após trituração do comprimido, a adição de metanol dissolve Nirmatrelvir, lactose monoidratada, estearilfumarato de sódio, hipromelose e macrogol. Se a essa solução for adicionada água, apenas hipromelose e macrogol continuam em solução, precipitando Nirmatrelvir, lactose monoidratada e estearilfumarato de sódio. Se o precipitado for submetido a etanol anidro, apenas o Nirmatrelvir será dissolvido, visto que lactose monoidratada e estearilfumarato de sódio são insolúveis nesse solvente. Dessa forma, a próxima etapa é levar a solução etanólica a aquecimento até secar o solvente.

Assim, a extração foi realizada de acordo com os parâmetros descritos no Quadro 22:

QUADRO 22 – PARÂMETROS DA FASE DE EXTRAÇÃO DE NIRMATRELVIR

Descrição do procedimento	Parâmetro	Resultado
Triturar os comprimidos em gral usando pistilo	Peso médio dos comprimidos Quantidade de comprimidos Massa total	Peso médio: 0,764 g 8 comprimidos Massa total: 6,115 g
Juntar metanol e agitar manualmente, filtrar, coletar o filtrado em um béquero e aquecer até evaporar o metanol	Volume de metanol Volume de filtrado	25 mL de metanol Aproximadamente 20 mL
Juntar água destilada e agitar manualmente, filtrar a vácuo. Coletar o precipitado, lavando-o e dissolvendo-o com etanol anidro sob agitação manual.	Volume de água Volume de etanol anidro	40 mL de água 20 mL de etanol anidro
Filtrar e submeter o filtrado a aquecimento até a evaporação do etanol. Coletar e armazenar os cristais resultantes, para após realizar testes de identificação.	Massa de cristais obtidos	0,5422 g de cristais

FONTE: A autora (2024).

Foram obtidos 542,2 mg de cristais brancos, que foram amostrados para a realização dos testes de identificação conforme determinação da Farmacopeia Internacional (WHO. *Department of Essential Medicines and Health Products*, 2023).

Assim, a identificação do Nirmatrelvir se deu por meio do teste de rotação óptica específica de uma solução 1% do cristal obtido em metanol grau reagente, seguida de espectrofotometria em frequência infravermelha. Os resultados estão descritos na Tabela 3 e na Figura 29.

TABELA 3– RESULTADO DO TESTE DE ROTAÇÃO ÓPTICA DO CRISTAL OBTIDO

Massa de cristal	Volume de metanol grau reagente	Resultado da leitura no equipamento	Temperatura	Rotação óptica específica
0,0686 g	7 mL	- 0,97	20°C	- 98,9

FONTE: A autora (2024).

O cálculo de rotação óptica específica seguiu a equação (1) (WHO. *Department of Essential Medicines and Health Products*, 2023):

$$[\alpha]^{25}_D = \frac{10.000 \alpha}{l \cdot c}$$

$\alpha$  = rotação observada: -0,97 a 20,1°C

l = comprimento do tubo do polarímetro, em milímetros: 100 milímetros

c = massa da substância em gramas contida em 100 mL de solução;

$$c = \frac{0,0686 \text{ g}}{7 \text{ mL}} = 0,0098 \text{ g / mL}$$

$$c = 0,0098 \times 100 = 0,98 \text{ g / 100 mL ou } 0,98 \% \text{ (p/v)}$$

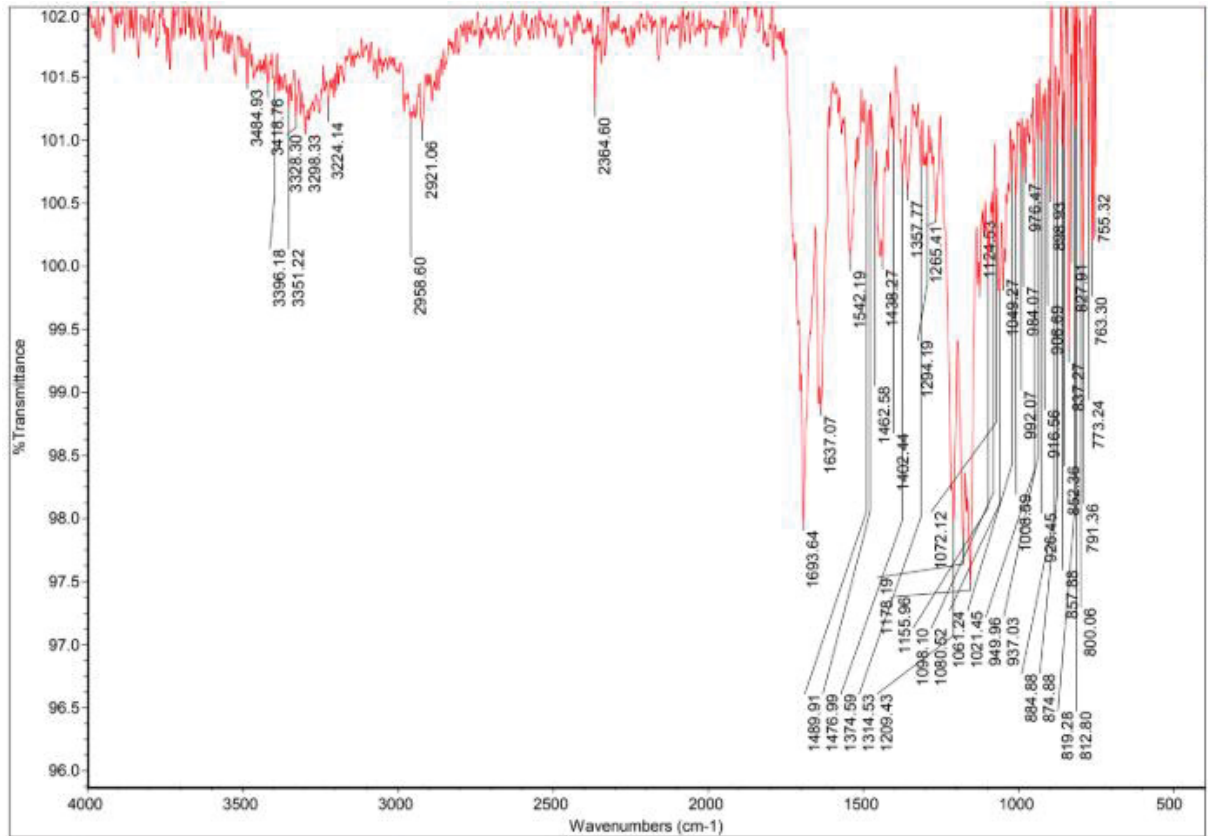
$$[\alpha]^{25}_D = \frac{10000 \cdot (-0,97)}{100 \cdot 0,98} = -98,98$$

$$[\alpha]^{25}_D = -98,9$$

Valor de referência:  $[\alpha]^{25}_D$  entre -98,0 e -109,0

Com relação ao perfil espectrofotométrico no Infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR), o espectro obtido está representado na Figura 29.

FIGURA 29 – ESPECTROMETRIA EM FREQUÊNCIA INFRAVERMELHA DO CRISTAL OBTIDO

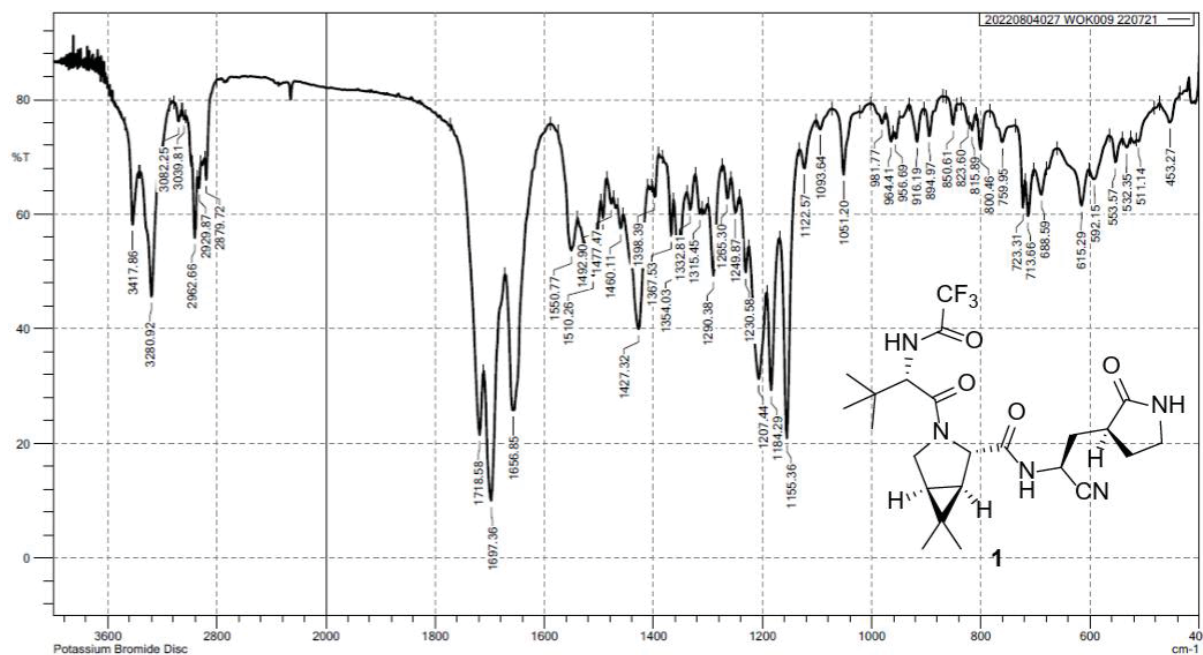


FONTE: A autora (2025), a partir de imagens obtidas pelo Central Analítica do Departamento de Farmácia da Universidade Federal do Paraná, utilizando o equipamento FTIR Nicolet IS10 Smart Omni-Sampler Thermo-Scientific acoplado ao Software Omnic® (2025).

O espectro de referência publicado em literatura (Jiang *et al.*, 2023) está apresentado na Figura 30. Esse espectro foi obtido pelos autores por meio de espectrofotometria no infravermelho por transformada de Fourier utilizando pastilhas de brometo de potássio (KBr), que promove a redução de ruídos na leitura pelo equipamento, devido à sua propriedade higroscópica.

Embora o método utilizado para o cristal não tenha sido o mesmo, visto que não utilizou brometo de potássio e tampouco o mesmo equipamento, o espectro encontrado em literatura foi considerado passível de comparação, por demonstração dos sinais com padrões semelhantes, em frequências próximas.

FIGURA 30 – ESPECTROGRAMA FT-IR (KBr) DE NIRMATRELVIR



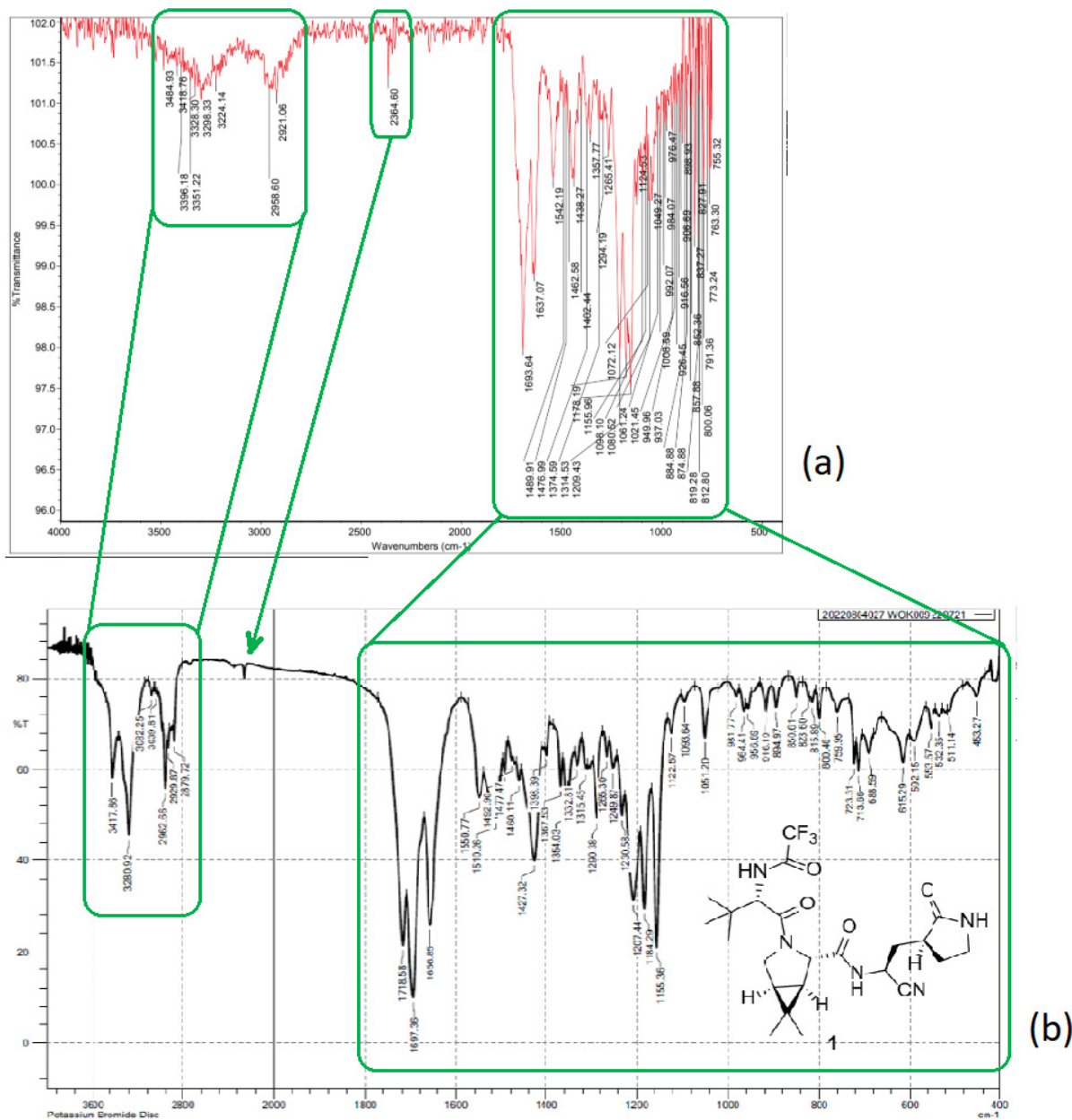
FONTE: Jiang *et al.* (2023).

A Figura 31 foi elaborada com a finalidade de comparar os dois espectros, destacando-se os sinais obtidos, correlacionando-os nos dois perfis espectrofotométricos.

Com a verificação de picos de intensidade similares ocorrendo em frequências próximas, é possível observar que o espectro obtido para o cristal é semelhante àquele publicado por Jiang *et al.* (2023), embora o segundo apresente adaptações de imagem, com a finalidade de permitir uma melhor observação dos picos. Os autores realizaram uma adaptação de escala, diminuindo-a entre as frequências 4000 e 2000  $\text{cm}^{-1}$ , e aumentando-a entre 2000 e 400  $\text{cm}^{-1}$ .

Tal adaptação não foi realizada no espectro obtido para o cristal por indisponibilidade desta ferramenta no software Omnic® acoplado ao aparelho utilizado no experimento.

FIGURA 31 – COMPARAÇÃO ENTRE OS ESPECTROS FTIR DO CRISTAL OBTIDO E NIRMATRELVIR



(a) espectro em frequência infravermelha com transformada de Fourier (FT-IR) do cristal obtido.  
 (b) espectro FT-IR (KBr) do Nirmatrelvir, publicado por JIANG et al. (2023).

FONTE: A autora (2025).

Uma análise comparativa pode ser visualizada também no Quadro 23, destacados de forma textual os principais sinais obtidos nos espectrogramas que são correspondentes, apontando a atribuição a esses sinais, conforme Pavia *et al.* (2010).

QUADRO 23– COMPARAÇÃO ENTRE AS BANDAS FTIR DO ESPECTRO DE REFERÊNCIA (NIRMATRELVIR) E DO CRISTAL OBTIDO

Comprimento de onda no espectro obtido (cm <sup>-1</sup> )	Corresponde à sinal no espectro referência	Atribuição	Observações
3500–3300	Sim	Estiramento N–H / O–H	Banda larga; possível efeito de hidratação
3450.06	Sim	Estiramento N–H	Claramente correspondente
3387.29	Sim	Estiramento N–H	Banda presente no espectro de referência
3366.17	Sim	Amida A	Pequena mudança Normal
3348.03	Sim	Estiramento N–H	Corresponde visualmente com o espectro de referência
3323.29	Sim	Estiramento N–H	Ombro visível também no espectro de referência
3224.14	Parcialmente	Sobretom / anda de combinação	Indicação fraca no espectro de referência
2958.60	Sim	Estiramento C–H alifático	Boa correspondência
2921.06	Sim	Estiramento C–H alifático	Correspondente às bandas CH do espectro de referência
1693.64	Sim	C=O (Amida I)	Banda de amida diagnóstica forte
1637.07	Sim	Amida II	Consistente com o espectro de referência
1542.19	Sim	Amida II / dobra N–H	Boa correspondência
1489.91	Sim	Dobra CH <sub>3</sub>	Impressão digital
1477.00	Sim	Dobra CH <sub>2</sub>	Visível no espectro de referência
1462.58	Sim	Dobra CH	Correspondência aceitável
1438.27	Sim	Vibrações C–N / CH	Impressão digital densa
1402.44	Sim	Estiramento C–N	Corresponde visualmente com o espectro de referência
1374.59	Sim	Dobra CH <sub>3</sub>	Boa correspondência
1357.77	Sim	Estiramento C–N	Impressão digital
1314.53	Sim	C–N / C–O	Compatível com o espectro de referência
1294.19	Sim	Amida III	Presente no espectro de referência
1265.41	Sim	Estiramento C–N	Corresponde com o espectro de referência
1209.43	Sim	Estiramento C–O	Banda clara no espectro de referência
1178.19	Sim	Estiramento C–O	Consistente
1155.96	Sim	Vibração C–N / C–O	Impressão digital
1124.53	Sim	Deformação CF <sub>3</sub>	Compatíveis visualmente
1098.10	Sim	Estiramento C–N	Presente no espectro de referência
1080.52	Sim	Estiramento C–O	Boa correspondência
1072.12	Sim	Vibrações C–O / C–N	Sobreposição de múltiplas vibrações
1061.24	Sim	Deformação CF <sub>3</sub>	Visível no espectro de referência
1049.27	Sim	Estiramento C–N	Impressão digital
1021.45	Sim	Estiramento C–N	Corresponde ao espectro de referência
1008.50	Sim	Região da Impressão digital	Concordante com o espectro de referência
75–99	Não	Artefatos de ruído / linha de base	Não visíveis no espectro de referência

FONTE: A autora (2025).

Portanto, os resultados dos testes de identificação determinados na Farmacopeia Internacional (WHO. *Department of Essential Medicines and Health Products*, 2023) foram satisfatórios, uma vez que o teste de rotação específica resultou -98,9, atendendo à especificação predefinida ( $[\alpha]_{25D}$  entre -98,0 e -109,0), e que a espectrometria no infravermelho resultou em um perfil espectrofotométrico semelhante ao espectrograma obtido para Nirmatrelvir em literatura especializada (no caso, o estudo de Jiang *et al.*, 2023), atendendo ao especificado na farmacopeia. Assim, os resultados dos testes de identificação obtidos para o cristal correspondem com as especificações descritas na literatura de referência. Dessa forma, a extração de Nirmatrelvir a partir de comprimidos revestidos de Paxlovid® foi bem-sucedida.

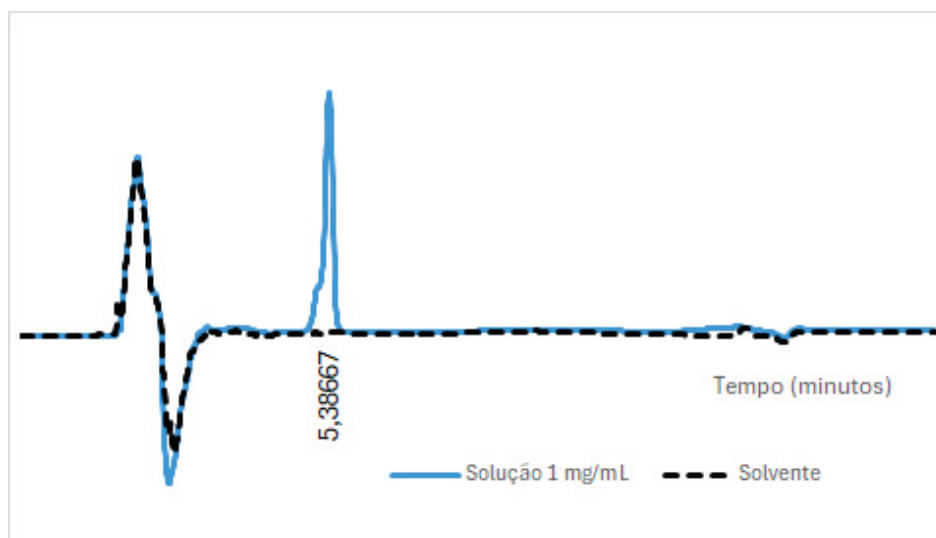
Além disso, o cristal obtido dissolvido em metanol em concentração de 1 mg/mL e foi submetido a cromatografia líquida de alta eficiência segundo a metodologia descrita por Veerareddy e Gandla (2024), e previamente validado conforme o Guia de Validação de Processos Analíticos publicado pelo ICH, *International Concil for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* (2023), conforme descrito no tópico 3.5.1 Doseamento de fármaco. A validação do método indicou Limite de Detecção de 0,0104 mg/mL e Limite de Quantificação de 0,0312 mg/mL. Portanto, a concentração de 1 mg/mL é satisfatória ao critério determinado na validação do método analítico, uma vez que houve a verificação de que a quantificação de concentrações abaixo de 0,0312 mg/mL seria questionável quanto à precisão do resultado, e concentrações abaixo de 0,0104 mg/mL não seriam detectáveis utilizando esta metodologia.

Entretanto, o objetivo da submissão da amostra à cromatografia líquida de alta eficiência, nessa etapa, consiste na verificação da existência de vários picos, que corresponderiam a substâncias que seriam consideradas contaminantes no cristal obtido, e qual seria a intensidade desses sinais (proporção entre as alturas dos picos).

Além da amostra de cristal dissolvido na concentração de 1 mg/mL, também foi aplicado ao equipamento uma amostra de solvente, para comparação dos perfis cromatográficos resultantes das duas aplicações.

O perfil cromatográfico obtido para a solução de cristal demonstrou apenas um pico diferente daquele obtido apenas com o metanol, conforme pode ser visualizado na Figura 32.

FIGURA 32 – PERFIL CROMATOGRÁFICO DA SOLUÇÃO METANÓLICA DO CRISTAL COMPARADO COM O PERFIL CROMATOGRÁFICO DO SOLVENTE



FONTE: A autora (2025), a partir de dados obtidos pelo Central Analítica do Departamento de Farmácia da Universidade Federal do Paraná, utilizando o equipamento Cromatógrafo Shimadzu LC-2050C-3D acoplado ao Software LabSolution® (2025).

Esse perfil indica que o processo de extração foi satisfatório, pois resultou em um cristal que consiste em apenas uma substância principal (o fármaco) com um alto grau de pureza. Sendo assim, o cristal foi utilizado para o processo de produção de micropartículas de Nirmatrelvir revestidas com ácido esteárico e com quitosana.

#### 4.4.2 Elaboração de nanopartículas poliméricas revestidas com quitosana

A elaboração de nanopartículas poliméricas com revestimento de quitosana foi realizada conforme a técnica adaptada de Belletti *et al.* (2012) descrita na Seção 3.4.2.1 Elaboração de nanopartículas poliméricas revestidas com quitosana.

Foi preparada em triplicata, e com controle negativo (com ausência de adição de fármaco). Os dados de produção estão sistematizados no Quadro 24.

O preparado resultante foi um sistema bifásico, em que o sobrenadante foi utilizado para os testes de capacidade de carga de fármaco, e a fase coloidal foi utilizada para a avaliação de tamanho, morfologia e superfície das micropartículas.

QUADRO 24– PARÂMETROS DA FASE DE MICROENCAPSULAÇÃO POR GELIFICAÇÃO IÔNICA (REVESTIMENTO DE QUITOSANA)

Descrição do procedimento	Parâmetro	Dados					
		Amostra 1	Controle 1	Amostra 2	Controle 2	Amostra 3	Controle 3
Preparar previamente solução do agente gelificante (trifosfato de sódio) na concentração de 6 mg/mL	Massa de trifosfato de sódio	m: 1,2199 g	m: 1,2199 g	m: 0,2991 g	m: 0,3018 g	m: 0,3017 g	m: 0,3008 g
	Volume de água purificada	V: qsp 200 mL		V = qsp 50 mL		V = qsp 50 mL	
Preparar previamente solução de ácido acético 5% (v/v)	Volume de ácido acético	10 mL de ácido acético		5 mL de ácido acético		5 mL de ácido acético	
	Volume de água purificada	Água qsp 200 mL		Água qsp 100 mL		Água qsp 100 mL	
Preparar previamente o fármaco dissolvido em dimetilsulfóxido	Massa de nirmatrelvir	0,0062 g	-	0,0039 g	-	0,0051 g	-
	Volume de dimetilsulfóxido	2 mL	2 mL	1 mL	1 mL	1 mL	1 mL
Juntar gradualmente quitosana à solução aquosa de ácido acético, sob agitação magnética por uma hora	Massa de quitosana	m = 0,2019 g	m = 0,2019 g	m = 0,0503 g	m = 0,0578 g	m = 0,0583 g	m = 0,0574 g
	Volume de ácido acético 5%	V = 200 mL		V = 50 mL		V = 50 mL	
Gotejar a solução de nirmatrelvir sobre a solução de quitosana, sob agitação magnética. Manter a agitação por uma hora	Tempo de agitação	1:30 h		1 h		1 h	
	Volume de solução de nirmatrelvir	2 mL	-	1 mL	-	1 mL	-
Adicionar vagarosamente solução aquosa de trifosfato de sódio (6 mg/mL), sob sonificação por um minuto e meio	Tempo de agitação	1 h		1 h		1 h	
	Volume de solução de trifosfato de sódio	100 mL		50 mL		50 mL	
Levar a agitação magnética por duas horas; após, centrifugar.	Potência de sonificação	40 W		40 W		40 W	
	Tempo de sonificação	10 min		10 min		10 min	
Reservar o sobrenadante, coletar o centrifugado, lavar e ressuspender com água, armazenar sob refrigeração	Tempo de agitação	2 h		2 h		2 h	
	Tempo de centrifugação	1 h		1 h		1 h	
Verificar a quantidade resultante	Velocidade de centrifugação	15.000 rpm		15.000 rpm		15.000 rpm	
	Volume de sobrenadante	180 mL		90 mL		90 mL	
	Volume de preparado armazenado	20 mL		10 mL		10 mL	
	Temperatura de armazenagem	4-8 °C		4-8 °C		4-8 °C	
	Massa de micropartículas	m = 0,3805 g	m = 0,2855 g	m = 0,3806 g	m = 0,2567 g	m = 0,3725 g	m = 0,2458 g

FONTE: A autora (2025).

#### 4.4.3 Elaboração de nanopartículas lipídicas sólidas revestidas com ácido esteárico

A elaboração de nanopartículas poliméricas com revestimento de ácido esteárico foi realizada conforme a técnica adaptada de Ravi e Vats (2017) descrita na Seção 3.4.2.2 Elaboração de nanopartículas lipídicas sólidas revestidas com ácido esteárico.

Foi preparada em triplicata, e com controle negativo (com ausência de adição de fármaco). Os dados de produção estão sistematizados no Quadro 25.

Assim como o preparado anterior, a resultante foi um sistema bifásico, em que o sobrenadante foi utilizado para os testes de capacidade de carga de fármaco, e a fase sólida foi utilizada para a avaliação de tamanho, morfologia e superfície das micropartículas.

QUADRO 25- PARÂMETROS DA FASE DE MICROENCAPSULAÇÃO POR MICROEMULSIFICAÇÃO (REVESTIMENTO DE ÁCIDO ESTEÁRICO)

Descrição do procedimento	Parâmetro	Dados					
		Amostra 1	Controle 1	Amostra 2	Controle 2	Amostra 3	Controle 3
Preparar previamente solução do agente surfactante (álcool polivinílico) na concentração de 10 mg/mL	Massa de álcool polivinílico	m: 1,0038 g		m: 1,0038 g		0,9402 g	
	Volume de água purificada	V= qsp 100 mL		V = qsp 100 mL		V = qsp 100 mL	
Preparar previamente o fármaco dissolvido em etanol anidro	Massa de nirmatrelvir	0,0094 g	-	0,0098 g	-	0,0115 g	-
	Volume de etanol anidro	1 mL	1 mL	1 mL	1 mL	1 mL	1 mL
Preparar a fase orgânica: 100 mg de ácido esteárico fundido a 75°C	Massa de ácido esteárico	m= 0,1019 g	m= 0,1035 g	m = 0,1096 g	m = 0,1094 g	m = 0,1026 g	m = 0,1045 g
	Temperatura aferida	T = 71°C		T = 72°C		T = 70°C	
Preparar a fase aquosa: 25 mL de solução de álcool polivinílico aquecida a 75°C	Volume de solução	V = 25 mL		V = 25 mL		V = 25 mL	
	Temperatura aferida	T = 71°C		T = 72°C		T = 70°C	
Adicionar à fase orgânica o fármaco dissolvido em etanol anidro, sob homogeneização mecânica	Volume de solução de nirmatrelvir	1 mL	-	1 mL	-	1 mL	-
	Tempo de agitação	15 min		15 min		15 min	
Verter a fase orgânica sobre a fase aquosa aquecida, sob agitação magnética. Após, levar à sonificação e resfriar em banho de gelo em seguida.	Temperatura aferida	71 °C		72 °C		70°C	
	Tempo de agitação	5 min		5 min		5 min	
Centrifugar, reservar o sobrenadante, coletar o centrifugado, lavar e ressuspender com água, armazenar sob refrigeração	Tempo de sonificação	10 min		10 min		10 min	
	Potência de sonificação	40 W		40 W		40 W	
Verificar a quantidade resultante	Tempo de centrifugação	1h		1h		1h	
	Velocidade de centrifugação	20.000 rpm		20.000 rpm		20.000 rpm	
	Volume de sobrenadante	20 mL		20 mL		20 mL	
	Volume de preparado armazenado	7 mL		7 mL		7 mL	
	Temperatura de armazenagem	4-8 °C		4-8 °C		4-8 °C	
	Massa de micropartículas	m = 0,3502 g	m = 0,2486 g	m = 1,2864 g	m = 0,1760 g	m = 0,7357 g	m = 0,2106 g

FONTE: A autora (2025).

## 4.5 CARACTERIZAÇÃO DAS MICROPARTÍCULAS

A etapa final do estudo consistiu na caracterização das micropartículas, que foi realizada nos aspectos: Teor de fármaco, Capacidade de carga de fármaco, Eficiência de encapsulação, potencial Zeta, tamanho e morfologia. Em ambas as preparações, a resultante foi um sistema bifásico, em que o sobrenadante foi utilizado para os testes de doseamento, capacidade de carga e eficiência de encapsulação, e a fase sólida, para os testes de morfologia, tamanho e potencial zeta.

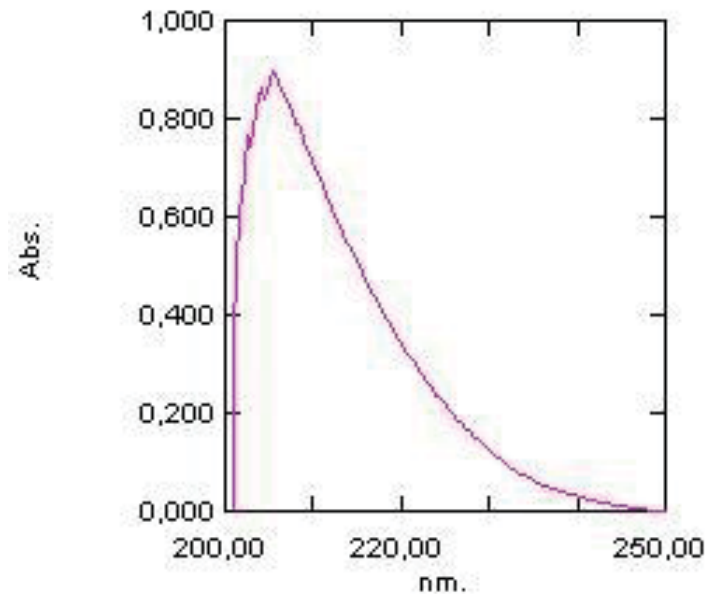
### 4.5.1 Doseamento de fármaco

Para determinar o teor de fármaco no sobrenadante dos preparados de micropartículas revestidas com quitosana e de micropartículas revestidas com ácido esteárico, foi utilizado o método de cromatografia líquida de alta eficiência, após sua validação. O doseamento foi realizado através da construção de curva de calibração, e representa uma forma indireta de verificar quanto fármaco foi encapsulado pela metodologia proposta.

O método utilizado baseou-se na descrição observada no estudo de Veerareddy e Gandla (2024), que apresentaram dados de validação da sua metodologia para detecção de Nirmatrelvir por cromatografia líquida de alta eficiência acoplada a um detector UV/VIS, utilizando como fase móvel acetonitrila e água acidificada com ácido fórmico e coluna de fase reversa RP-C18.

Assim, procedeu-se à varredura de absorvância de uma solução 1% em metanol do fármaco extraído a partir de comprimidos de Paxlovid®, utilizando espectrofotometria. O resultado demonstra um perfil de absorvância correspondente à descrição da Farmacopeia Internacional (WHO. *Department of Essential Medicines and Health Products*, 2023), que descreve 205 nm como comprimento de onda para leitura espectrofotométrica. O perfil de absorvância do fármaco está representado na Figura 33.

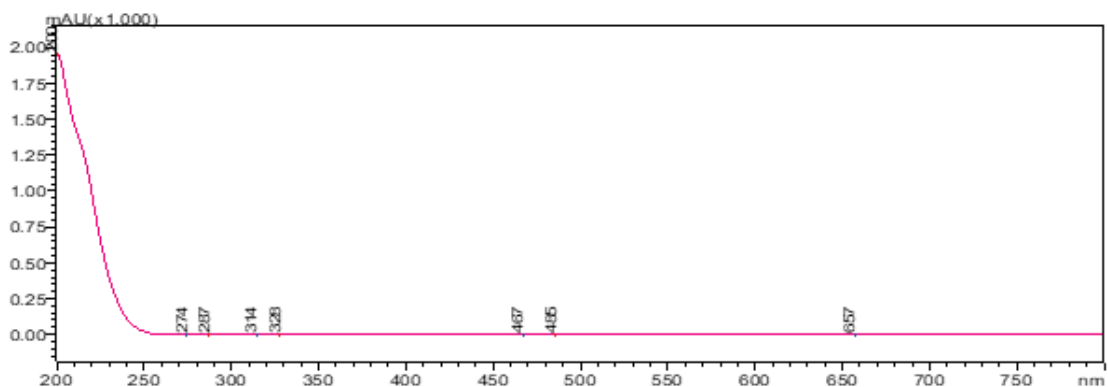
FIGURA 33 – PERFIL DE ABSORBÂNCIA DO PADRÃO DE FÁRMACO SUBMETIDO A VARREDURA NO ESPECTROFOTÔMETRO UV1800 SHIMADZU



FONTE: A autora (2025), a partir de dados obtidos pelo Central Analítica do Departamento de Farmácia da Universidade Federal do Paraná, utilizando o equipamento Espectrofotômetro Shimadzu UV-1800 acoplado ao Software UV Probe ® (2025).

Este resultado é compatível também com o perfil de absorvância obtido por Veerareddy e Gandla (2024), apresentado na Figura 34.

FIGURA 34 – ESPECTRO UV-VISÍVEL DE NIRMATRELVIR



FONTE: Veerareddy; Gandla (2024)

No entanto, o detector PDA do cromatógrafo utilizado permitiu verificar que a utilização do comprimento de onda 215 nm reduz a interferência de ruídos no perfil cromatográfico das amostras de diluições do fármaco e do solvente.

O método analítico foi validado de acordo com o Guia de Validação ICH (2024), conforme descrito no tópico 3.5.1 Doseamento de fármaco. Os dados estão tabulados na Tabela 4.

TABELA 4– RESULTADOS DE VALIDAÇÃO DO MÉTODO ANALÍTICO CROMATOGRAFIA LÍQUIDA DE ALTA EFICIÊNCIA UTILIZADO PARA DOSEAMENTO DE NIRMATRELVIR

Desvio padrão dos valores de área sob o pico de solvente em análises de branco ( $\sigma$ )	Inclinação da curva de calibração (S)	Limite de Detecção (DL) (mg/mL)	Limite de Quantificação (QL) (mg/mL)
62484,19783	$2 \cdot 10^7$	0,01040	0,03124

FONTE: A autora (2025).

A validação do método indicou Limite de Detecção de 0,0104 mg/mL e Limite de Quantificação de 0,0312 mg/mL. Portanto, a quantificação de concentrações abaixo de 0,0312 mg/mL seria questionável quanto à precisão do resultado, e concentrações abaixo de 0,0104 mg/mL não seriam detectáveis utilizando esta metodologia.

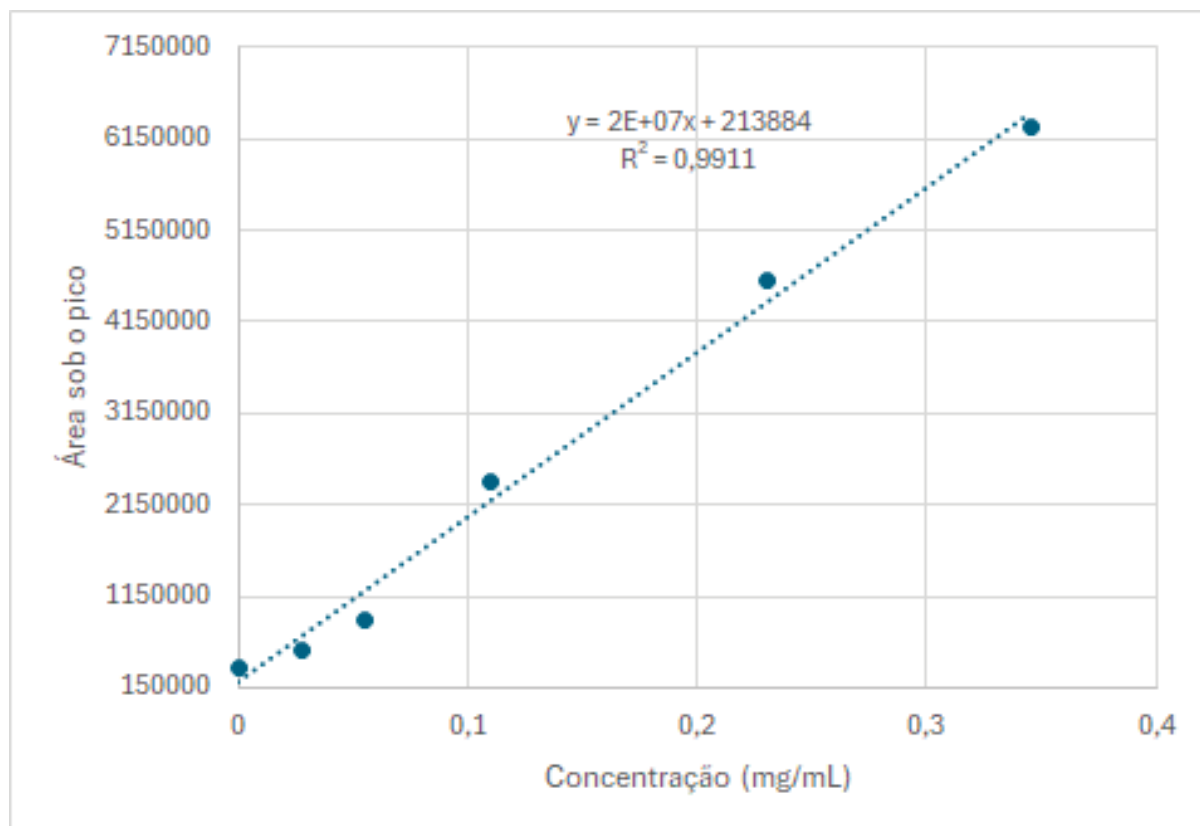
A curva de calibração utilizada para a validação e para o doseamento das amostras foi construída utilizando diluições de nirmatrelvir (concentrações: 1,1 – 0,55 – 0,345 – 0,23 – 0,11 – 0,55 – 0,0275 mg/mL), apresentando linearidade entre as concentrações 0,345 a 0,0275 mg/mL.

Foi traçada uma linha de tendência desta curva de calibração, cuja equação da regressão linear foi  $y = 2 \cdot 10^7 x + 213884$ , em que  $y$  é a intensidade de absorbância (área do pico) e  $x$  a concentração de fármaco (mg/mL). O coeficiente de correlação obtido foi  $R^2 = 0,9911$ . A curva de calibração construída está apresentada na Figura 35.

O coeficiente de correlação ( $R^2$ ) obtido é considerado satisfatório, por indicar forte relação linear positiva (valor entre 0,99 e 0,999), garantindo a linearidade da resposta do equipamento e conferindo, assim, confiabilidade dos resultados analíticos.

Portanto, os dados de área sob o pico observados nos perfis cromatográficos das amostras de sobrenadantes dos preparados podem ser convertidos em concentração de Nirmatrelvir, de forma confiável, a partir do cálculo utilizando a equação da reta.

FIGURA 35 – CURVA DE CALIBRAÇÃO PARA DOSEAMENTO DE NIRMATRELVIR POR CROMATOGRAFIA LÍQUIDA DE ALTA EFICIÊNCIA



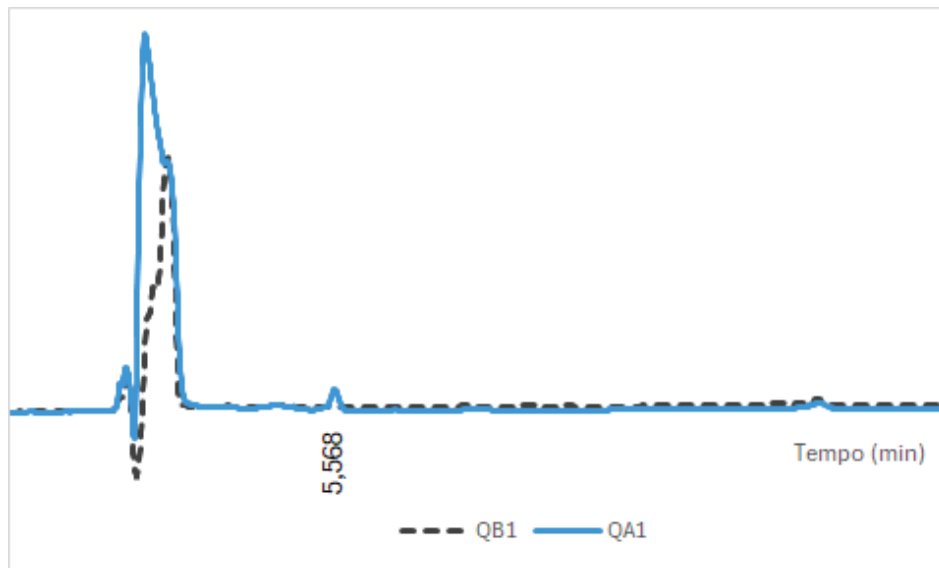
FONTE: A autora (2025)

Os resultados obtidos na análise de teor de Nirmatrelvir no sobrenadante dos preparados de nanopartículas revestidas com quitosana e de nanopartículas revestidas com ácido esteárico consistem nos perfis cromatográficos (apresentados na Figura 36 e Figura 37) e nos cálculos de doseamento com base na curva de calibração, apresentados na Tabela 5.

O cálculo de doseamento é realizado utilizando a equação da regressão linear  $y = 2 \cdot 10^7 x + 213884$ . Inicialmente, substitui-se  $y$  pelo valor de área sob o pico observado no tempo de retenção correspondente ao Nirmatrelvir (cerca de 5,5 minutos), no perfil cromatográfico correspondente à amostra. Em seguida, efetua-se o cálculo conforme as regras de equação de segundo grau.

A Figura 36 apresenta o perfil cromatográfico do preparado de nanopartículas revestidas com quitosana, comparado com o seu controle (preparado sem fármaco).

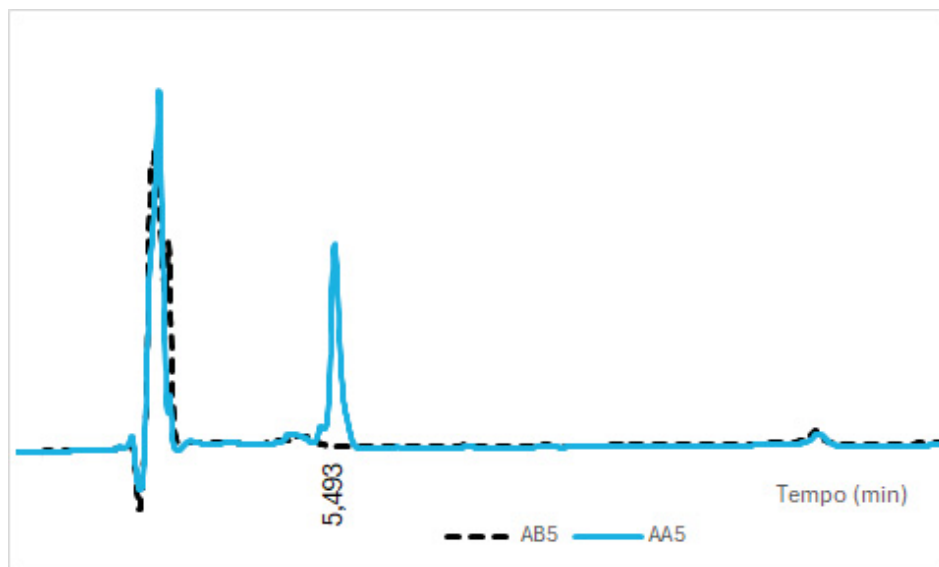
FIGURA 36 – PERFIL CROMATOGRÁFICO DA ANÁLISE DO SOBRENADANTE DE PREPARADO DE NANOPARTÍCULAS REVESTIDAS COM QUITOSANA E DO SEU CONTROLE NEGATIVO



FONTE: A autora (2025), a partir de dados obtidos pelo Central Analítica do Departamento de Farmácia da Universidade Federal do Paraná, utilizando o equipamento Cromatógrafo Shimadzu LC-2050C-3D acoplado ao Software LabSolution® (2025).

Da mesma forma, a Figura 37 apresenta o perfil cromatográfico do preparado de nanopartículas revestidas com ácido esteárico, comparado com o seu controle negativo.

FIGURA 37 – PERFIL CROMATOGRÁFICO DA ANÁLISE DO SOBRENADANTE DE PREPARADO DE NANOPARTÍCULAS REVESTIDAS COM ÁCIDO ESTEÁRICO E DO SEU CONTROLE NEGATIVO



FONTE: A autora (2025), a partir de dados obtidos pelo Central Analítica do Departamento de Farmácia da Universidade Federal do Paraná, utilizando o equipamento Cromatógrafo Shimadzu LC-2050C-3D acoplado ao Software LabSolution® (2025).

Segue a Tabela 5, apresentando os resultados do doseamento do fármaco no sobrenadante das preparações.

TABELA 5– RESULTADOS DO DOSEAMENTO DE NIRMATRELVIR DO SOBRENADANTE DAS AMOSTRAS DE MICROPARTÍCULAS POR CROMATOGRAFIA LÍQUIDA DE ALTA EFICIÊNCIA

<b>Amostra</b>	<b>Área sob o pico</b>	<b>Concentração de fármaco (mg/mL)</b>	<b>Volume de sobrenadante (mL)</b>	<b>Quantidade de fármaco no sobrenadante (mg)</b>
Quitosana Amostra 1	562855	0,0174	180	3,1417
Quitosana Amostra 2	644959	0,0216	90	1,9398
Quitosana Amostra 3	629578	0,0208	90	1,8706
Ácido esteárico Amostra 1	3280104	0,1533	20	3,0662
Ácido esteárico Amostra 2	2987858	0,1387	20	2,7740
Ácido esteárico Amostra 3	3159584	0,1473	20	2,9457

FONTE: A autora (2025).

A dosagem de fármaco no sobrenadante nos permite determinar indiretamente o teor de fármaco encapsulado, utilizando como dado a massa de fármaco adicionada na preparação, e subtraindo-se o quantitativo determinado pela técnica de doseamento. Assim, a Tabela 6 demonstra a quantidade de fármaco encapsulado:

TABELA 6– QUANTIDADE DE FÁRMACO CALCULADA NO SOBRENADANTE DAS AMOSTRAS DE MICROPARTÍCULAS POR CROMATOGRAFIA LÍQUIDA DE ALTA EFICIÊNCIA

<b>Amostra</b>	<b>Quantidade de fármaco no sobrenadante (mg)</b>	<b>Quantidade de fármaco adicionado (mg)</b>	<b>Quantidade de fármaco encapsulado</b>
Quitosana Amostra 1	3,1417	6,2	3,0593
Quitosana Amostra 2	1,9398	3,9	1,9602
Quitosana Amostra 3	1,8706	5,1	3,2294
Ácido esteárico Amostra 1	3,0662	9,4	6,3338
Ácido esteárico Amostra 2	2,7740	9,8	7,0260
Ácido esteárico Amostra 3	2,9457	11,5	8,5543

FONTE: A autora (2025).

#### 4.5.2 Capacidade de carga de fármaco

Os resultados da Capacidade de carga de fármaco, calculados individualmente para cada preparação, a partir do resultado de doseamento de fármaco e do cálculo segundo a metodologia descrita no tópico 3.5.2 Capacidade de carga de fármaco, estão dispostos na Tabela 7:

TABELA 7– RESULTADOS DE CAPACIDADE DE CARGA DO FÁRMACO DAS MICROPARTÍCULAS PREPARADAS

Amostra	Capacidade de carga do fármaco (%)	Média
Quitosana Amostra 1	0,8040	Nanopartículas revestidas com quitosana
Quitosana Amostra 2	0,5150	
Quitosana Amostra 3	0,8669	
Ácido esteárico Amostra 1	1,8086	Nanopartículas revestidas com ácido esteárico
Ácido esteárico Amostra 2	0,5462	
Ácido esteárico Amostra 3	1,1627	

FONTE: A autora (2025).

#### 4.5.3 Eficiência de encapsulação

Os resultados da Eficiência de encapsulação de fármaco, calculados individualmente para cada preparação, estão dispostos na Tabela 8:

TABELA 8 – RESULTADOS DE EFICIÊNCIA DE ENCAPSULAÇÃO PARA AS MICROPARTÍCULAS PREPARADAS

Amostra	Eficiência de Encapsulação (%)	Média
Quitosana Amostra 1	49,3419	Nanopartículas revestidas com quitosana
Quitosana Amostra 2	50,2606	
Quitosana Amostra 3	63,3211	
Ácido esteárico Amostra 1	67,3806	Nanopartículas revestidas com ácido esteárico
Ácido esteárico Amostra 2	71,6941	
Ácido esteárico Amostra 3	74,3852	

FONTE: A autora (2025).

Assim, as nanopartículas revestidas com quitosana resultaram na encapsulação de  $54,31 \pm 7,82\%$  do fármaco adicionado e capacidade de carga de  $0,73 \pm 0,19\%$  de fármaco, apresentando resultados melhores do que Belletti *et al.*

(2012), que obtiveram com Tenofovir eficiência de encapsulação de  $4,7 \pm 0,7\%$  e capacidade de carga de  $0,18 \pm 0,01\%$ .

Para as nanopartículas revestidas com ácido esteárico, a eficiência de encapsulação foi ainda melhor,  $71,15 \pm 3,53\%$  e capacidade de carga de  $1,17 \pm 0,63\%$ , no entanto, Ravi e Vats (2017) obtiveram eficiência de encapsulação maior ( $76,5 \pm 3,5\%$ ) para Lopinavir, e não realizaram o cálculo de capacidade de carga.

A comparação entre os dois revestimentos de nanopartículas de Nirmatrelvir indica que, nos quesitos eficiência de encapsulação e capacidade de carga, o revestimento de ácido esteárico apresentou melhores resultados, pois um quantitativo maior de fármaco foi encapsulado pelo método, embora a capacidade de carga seja notoriamente baixa para ambas.

De acordo com Shaddel *et al.* (2018), uma capacidade de carga desejável requer que a massa de partículas contenha uma quantidade relativamente alta do composto de interesse. Dessa forma, partículas com baixa capacidade de carga podem não ser viáveis, pois mais material encapsulado seria necessário. No entanto, capacidade de carga acima de 50% não é desejável, pois a capacidade de proteção do núcleo pelo revestimento é muito reduzida.

Os resultados de baixa capacidade de carga indicam uma limitação no estudo, e pode ter ocorrido devido à baixa compatibilidade do Nirmatrelvir com as substâncias que compõem o núcleo das nanocápsulas, apesar da sua diluição prévia em solventes que poderiam promover uma melhora nessa questão (metanol e ácido esteárico, dimetilsulfóxido e quitosana em meio ácido).

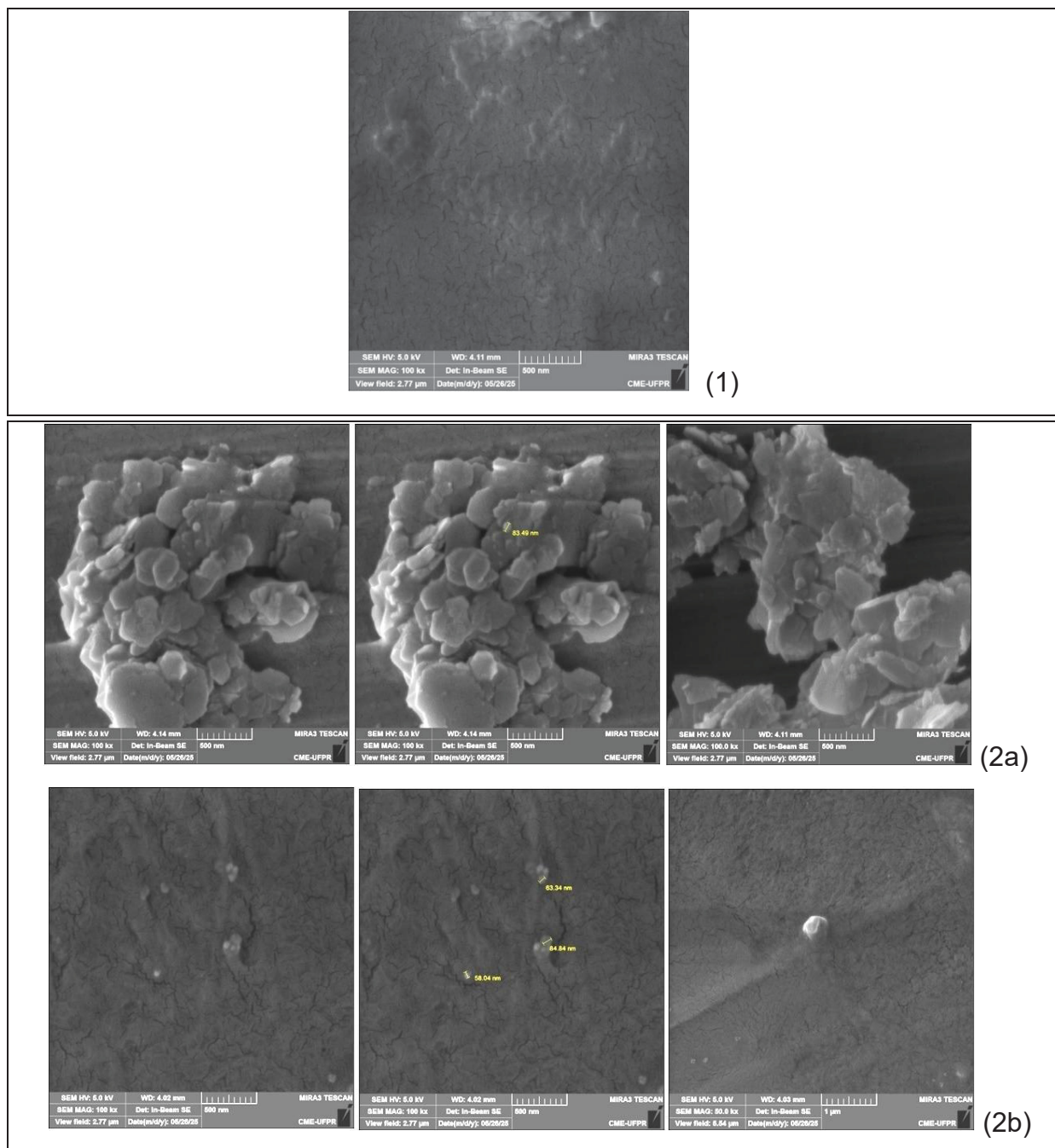
#### 4.5.4 Morfologia das Microcápsulas

A morfologia das micropartículas foi observada por meio de microscopia eletrônica de varredura. As micrografias estão apresentadas nas imagens Figura 38 e Figura 39.

A Figura 38 apresenta imagens obtidas frente às amostras e respectivos controles negativos, preparados com quitosana, enquanto a Figura 39 apresenta imagens obtidas frente às amostras e respectivos controles negativos, preparados com ácido esteárico.



FIGURA 39 – MICROGRAFIA DA OBSERVAÇÃO EM MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE VARREDURA DE NANOPARTÍCULAS REVESTIDAS COM ÁCIDO ESTEÁRICO (CONTROLE NEGATIVO E AMOSTRAS)



\* (1) Micrografias de amostra de controle negativo de preparação com revestimento com ácido esteárico (sem fármaco), em aumento de 10.000 vezes

(2) = Micrografia de amostra da preparação com revestimento com ácido esteárico, (a) amostra 1 em aumento de 100.000 vezes, e (b) amostra 2 em aumento de 50.000 vezes e 100.000 vezes

FONTE: A autora (2025), a partir de imagens obtidas pelo Centro de Microscopia Eletrônica da Universidade Federal do Paraná, utilizando o equipamento MIRA3 TESCAN (2025)

Nota: Na amostra de controle negativo (1), pode ser visualizada a matriz de ácido esteárico com conformação escamosa e contínua, enquanto nas amostras coletadas das preparações contendo fármacos [2(a) e 2(b)] podem ser visualizadas estruturas relativamente esféricas, lisas, de dimensões nanométricas, apoiadas sobre a matriz contínua.

A observação microscópica da morfologia das nanopartículas demonstrou que o processo foi satisfatório para ambos os tipos de revestimento, pois nas amostras em que houve adição de fármaco houve a formação de estruturas relativamente esféricas e lisas em tamanho de escala nanométrica, que são ausentes nas amostras controle (em que não houve a adição de fármaco). Nas últimas, são visualizadas estruturas contínuas e fibrosas, compatíveis com a matriz de revestimento utilizada (fibras de quitosana ou escamas de ácido esteárico).

#### 4.5.5 Tamanho das Micropartículas

A medida do tamanho das micropartículas foi realizada por meio do equipamento Zetasizer. Os resultados estão apresentados na Tabela 9.

TABELA 9 – RESULTADOS DA ANÁLISE DE TAMANHO DAS MICROPARTÍCULAS E RESPECTIVOS CONTROLES NEGATIVOS

Amostra	Tamanho (nm)				
	Leitura 1	Leitura 2	Leitura 3	Média	Desvio padrão
Quitosana Controle negativo 1	120,5	61,55	122,3	101,45	34,57
Quitosana Amostra 1	248,5	296,3	457,8	334,2	109,68
Quitosana Controle negativo 2	252,9	114,7	231,3	199,63	74,34
Quitosana Amostra 2	201,6	185,6	183	190,07	10,07
Quitosana Controle negativo 3	101,8	99,71	180,6	127,37	46,11
Quitosana Amostra 3	200,6	251,1	271,8	241,17	36,62
Ácido esteárico Controle negativo 1	19,02	19,83	17,52	18,79	1,17
Ácido esteárico Amostra 1	642,0	623,3	596,2	620,5	23,03
Ácido esteárico Controle negativo 2	22,55	21,25	18,24	20,68	2,21
Ácido esteárico Amostra 2	568,0	651,6	615,5	611,7	41,93
Ácido esteárico Controle negativo 3	20,52	18,57	19,78	19,62	0,98
Ácido esteárico Amostra 3	598,43	603,57	637,89	613,30	21,45

FONTE: A autora (2025), a partir de dados obtidos pelo Laboratório de Biopolímeros da Universidade Federal do Paraná, utilizando o equipamento Zetasizer Nano Series ZS modelo ZEN3600 (2025).

Para as partículas de Nirmatrelvir revestidas com quitosana, o resultado foi de  $334,20 \pm 109,68$  nm, de  $241,7 \pm 36,62$  nm e de  $190,07 \pm 10,07$  nm para as triplicatas. Já para as partículas revestidas com ácido esteárico, as triplicadas tiveram tamanho medido de  $620,50 \pm 23,03$  nm,  $613,30 \pm 21,45$  nm e  $611,70 \pm 41,93$  nm.

Essas dimensões não correspondem às medições das estruturas esféricas realizadas durante a observação por microscopia eletrônica (em média  $91,98 \pm 40,01$  nm para revestimento de quitosana e, em média,  $72,43 \pm 14,38$  nm para revestimento de ácido esteárico), apresentadas na seção 4.5.4 Morfologia das Microcápsulas. Nos campos de observação da microscopia eletrônica, foi possível verificar a presença de estruturas amorfas, de maior tamanho, que provavelmente influenciaram os resultados obtidos pelo método Zetasizer (que se baseia em sensores que captam a dispersão da luz, quando incidida sobre partículas em suspensão, para realizar as medições).

#### 4.5.6 Carga de superfície das micropartículas (Potencial Zeta)

A carga de superfície das micropartículas, definida pelo potencial zeta, também foi verificada por meio do equipamento Zetasizer. O potencial zeta é um parâmetro relacionado à estabilidade e comportamento de nanopartículas em sistemas dispersos.

Para as partículas revestidas com quitosana, o potencial zeta foi de  $-1,25 \pm 0,61$  mV, de  $-1,24 \pm 0,70$  mV e de  $-1,65 \pm 1,86$  mV, para as triplicatas. Já para as partículas revestidas com ácido esteárico, o potencial zeta das triplicatas foi de  $-1,14 \pm 0,011$  mV, de  $-2,45 \pm 0,46$  mV e de  $-2,85 \pm 0,40$  mV. Os resultados estão apresentados na Tabela 10.

TABELA 10 – RESULTADOS DA ANÁLISE DE POTENCIAL ZETA DAS AMOSTRAS DE MICROPARTÍCULAS E RESPECTIVOS CONTROLES NEGATIVOS (25°C) (continua)

Amostra	Potencial Zeta (mV)				
	Leitura 1	Leitura 2	Leitura 3	Média	Desvio padrão
Quitosana Controle negativo 1	-1,24	-2,43	-3,11	-2,26	0,95
Quitosana Amostra 1	-0,556	-1,73	-1,46	-1,25	0,61
Quitosana Controle negativo 2	-1,10	-1,13	-1,21	-1,15	0,057
Quitosana Amostra 2	-0,166	-1,03	-3,74	-1,65	1,86

(conclusão)

Amostra	Potencial Zeta (mV)				
	Leitura 1	Leitura 2	Leitura 3	Média	Desvio padrão
Quitosana Controle negativo 3	-1,19	-1,98	-1,46	-1,54	0,40
Quitosana Amostra 3	-0,356	-1,48	-1,89	-1,24	0,79
Ácido esteárico Controle negativo 1	-9,37	-12,9	-5,54	-9,27	3,68
Ácido esteárico Amostra 1	-1,15	-1,13	-1,13	-1,14	0,011
Ácido esteárico Controle negativo 2	-5,54	-14,2	-5,57	-8,44	4,99
Ácido esteárico Amostra 2	-3,27	-2,46	-2,83	-2,85	0,40
Ácido esteárico Controle negativo 3	-7,98	-13,8	-6,57	-9,45	3,83
Ácido esteárico Amostra 3	-2,78	-1,93	-2,64	-2,45	0,46

FONTE: A autora (2025), a partir de dados obtidos pelo Laboratório de Biopolímeros da Universidade Federal do Paraná, utilizando o equipamento Zetasizer Nano Series ZS modelo ZEN3600 (2025).

Por estarem compreendidos entre -10 mV e +10 mV, ambas as preparações são classificadas como carga neutra; e por apresentarem valor abaixo de 25 mV, são consideradas de potencial zeta baixo, o que indica que são instáveis em dispersões, indicando a tendência a formarem aglomerados (o que corrobora com as imagens visualizadas em microscopia eletrônica, apresentadas no tópico 4.5.4 Morfologia das Microcápsulas). Essa tendência já havia sido verificada visualmente a olho nu, pois as preparações obtiveram comportamento de suspensões bifásicas.

Por apresentar revestimento de quitosana, que possui carga positiva, esperava-se que o potencial zeta para as respectivas nanopartículas apresentasse valores positivos. Considera-se que o valor negativo observado tenha sido resultante da presença de íons acetato de forma supersaturada, indicando a necessidade de melhoria no processo de produção, em especial no aumento do número de enxágues com água purificada deionizada ao final da preparação.

## 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O objetivo de desenvolver uma formulação com potencial para tratamento da COVID-19, por meio da microencapsulação de fármaco antirretroviral, foi alcançado preliminarmente, tendo atingido parcialmente às expectativas, sendo necessárias melhorias metodológicas em estudos posteriores.

O fármaco utilizado foi o Nirmatrelvir, devido principalmente à sua disponibilidade, mas também por ter atividade contra o vírus SARS-CoV-2 e ser o tratamento de escolha para COVID-19 leve e moderada, segundo os protocolos do Ministério da Saúde.

A elaboração de nanopartículas de Nirmatrelvir, enquanto fármaco de tratamento contra uma doença de importância na saúde global, que apresenta limitações farmacológicas confirmadas por estudos bibliográficos de escopo e sistemático, apresenta um potencial interessante na melhoria do perfil farmacocinético, redução de dose e conseqüentemente de eventos adversos dose-dependentes, e independência do uso concomitante de Ritonavir.

Assim, foram preparadas nanopartículas de Nirmatrelvir, revestidas com quitosana e com ácido esteárico, e foram caracterizadas em termos de tamanho de partícula, morfologia, potencial zeta, eficiência de encapsulação e capacidade de carga do fármaco. Não foram encontradas publicações sobre a microencapsulação de Nirmatrelvir, apontando para o ineditismo deste estudo.

Como resultado, foram obtidas partículas de tamanho nanométrico, entretanto, apresentaram alta variabilidade de tamanho e um potencial zeta ligeiramente negativo. Além disso, as formulações mostraram eficiência de encapsulação moderada e baixa capacidade de carga do fármaco.

Embora as dimensões nanométricas e a eficiência de encapsulação moderada possam ser consideradas resultados favoráveis em comparação com outros estudos envolvendo o encapsulamento de fármacos antivirais, a formulação também apresentou alta heterogeneidade no tamanho das partículas, estabilidade limitada e desafios na obtenção de doses terapêuticas com pequenos volumes de preparação, que podem ser considerados fatores limitantes do estudo.

Os resultados destacam a necessidade de desenvolvimento tecnológico contínuo, incluindo a avaliação de materiais de revestimento alternativos e a

exploração de técnicas de encapsulação mais adequadas para otimizar o desempenho da formulação. A nanoencapsulação do Nirmatrelvir representa uma abordagem tecnológica promissora, com potencial para aumentar a eficácia farmacológica e permitir seu uso sem a necessidade de coadministração de ritonavir.

Recomenda-se a continuidade dos estudos sobre as nanopartículas propostas neste trabalho, incluindo a realização de estudo de alteração de formulação e/ou método de produção para melhoria das características como potencial zeta e capacidade de carga, incluindo estudos de liberação de fármaco e a avaliação *in vitro* da eficiência em culturas celulares infectadas pelo vírus, e, a depender dos resultados, estudos clínicos de eficácia e segurança de medicamentos produzidos a partir destas preparações.

## REFERÊNCIAS

ADER, F.; BOUSCAMBERT-DUCHAMP, M.; HITES, M.; PEIFFER-SMADJA, N.; POISSI, J.; BELHADI, D.; DIALLO, A.; LÊ, M. P.; PEYTAVIN, G.; STAUB, T.; GREIL, R.; GUEDI, J.; PAIVA, J. A.; COSTAGLIOLA, D.; UAZDANPANAH, Y.; BURDET, C.; MENTRÉ, F.; DisCoVeRy Study Group. Remdesivir plus standard of care versus standard of care alone for the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19 (DisCoVeRy): a phase 3, randomised, controlled, open-label trial. **The Lancet. Infectious diseases**, v. 22, n. 2, p. 209–221, 2022. DOI: 10.1016/S1473-3099(21)00485-0.

ALBINI, A.; DI GUARDO, G.; NOONAN, D. M.; LOMBARDO, M. The SARS-CoV-2 receptor, ACE2, is expressed on many different cell types: implications for ACE-inhibitor- and angiotensin II receptor blocker-based cardiovascular therapies. **Internal and Emergency Medicine**, v. 15, n. 5, p. 759–766, 2020. DOI: 10.1007/s11739-020-02364-6.

ALEX, M. R. A.; CHACKO, A. J.; JOSE, S.; SOUTO, E. B. Lopinavir loaded solid lipid nanoparticles (SLN) for intestinal lymphatic targeting. **European journal of pharmaceutical sciences: official journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences**, v. 42, n. 1-2, p. 11–18, 2011. DOI: 10.1016/j.ejps.2010.10.002.

ALI, K.; AZHER, T.; BAQI, M.; BINNIE, A.; BORGIA, S.; CARRIER, F. M.; CAVAYAS, Y. A.; CHAGNON, N.; CHENG, M. P.; CONLY, J.; COSTINIUK, C.; DALEY, P.; DANEMAN, N.; DOUGLAS, J.; DOWNEY, C.; DUAN, E.; DUCEPPE, E.; DURAND, M.; ENGLISH, S.; FARIOU, G.; FERA, E.; FONTELA, P.; FOWLER, R. FRALICK, M.; GEAGEA, A.; GRANT, J.; HARRISON, L. B.; HAVEY, T.; HOANG, H.; KELLY, L. E.; KEYNAN, Y.; KHWAJA, K.; KLEIN, G.; KLEIN, M.; KOLAN, C.; KRONFLI, N.; LAMONTAGNE, F.; LAU, R.; FRALICK, M.; LEE, T. C.; LEE, N.; LIM, R.; LONGO, S.; LOSTUN, A.; MACINTYRE, E.; Canadian Treatments for COVID-19 (CATCO); Association of Medical Microbiology and Infectious Disease Canada (AMMI) Clinical Research Network and the Canadian Critical Care Trials Group. Remdesivir for the treatment of patients in hospital with COVID-19 in Canada: a randomized controlled trial. **CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne**, v. 194, n. 7, p. E242–E251, 2022. DOI: 10.1503/cmaj.211698.

ANVISA, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução RE nº 1.074, de 12 de março de 2021**. Defere condicionalmente petições relacionadas à Gerência-Geral de Medicamentos.; Imprensa Nacional, Brasília: Diário Oficial da União de 12 de março de 2021, Seção 1 - Extra A, p. 6. 2021.

ANVISA, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Anvisa aprova registro da vacina da Fiocruz/AstraZeneca e de medicamento contra o coronavírus**. 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/anvisa-aprova-registro-da-vacina-da-fiocruz-astrazeneca-e-de-medicamento-contra-o-coronavirus>. Acesso em 10 jan. 2022.

ANVISA, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Anvisa aprova uso emergencial do medicamento Paxlovid para COVID-19.** 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2022/anvisa-aprova-uso-emergencial-do-medicamento-paxlovid-para-COVID-19>. Acesso em: 10 out. 2023.

ANVISA, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Anvisa aprova venda do medicamento Paxlovid em farmácias.** 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2022/anvisa-aprova-venda-do-medicamento-paxlovid-em-farmacias>. Acesso em: 10 out. 2023.

ANVISA, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Medicamentos aprovados para o tratamento de COVID-19.** 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/campanhas/coronavirus/medicamentos>. Acesso em: 10 out. 2023.

AROMATARIS, E.; MUNN, Z. **JBI Manual for Evidence Synthesis.** 2020. Disponível em: <https://synthesismanual.jbi.global>. Acesso em: 03 mar. 2021

BARRAT-DUE, A.; OLSEN, I. C.; NEZVALOVA-HENRIKSEN, K., KASINE, T.; LUND-JOHANSEN, F.; HOEL, H.; HOLTEN, A. R.; TVEITA, A.; MATHIESSEN, A.; HAUGLI, M.; EIKEN, R.; KILDAL, A. B.; BERG, A.; JOHANNESSEN, A.; HEGGELUNG, L.; DAHL, T. B.; SKARA, K. H.; MIELNIK, P.; LE, L. A. K.; THORESEN, L.; ERNST, G.; HOFF, D. A. L.; YSTROM, C. M.; SKEI, N. V.; TRAN, T.; DUDMAN, S.; ANDERSEN, J. T.; HANNULA, H.; DALGARD, O.; FINBRATEN, A. K.; TONBY, K.; BLOMBERG, B.; ABALLI, S.; FLADEBY, C.; STEFFENSEN, A.; MÜLLER, F.; DYRHOL-RIISE, A. M.; TROSEID, M.; AUKRUST, P.; NOR-Solidarity trial. Evaluation of the Effects of Remdesivir and Hydroxychloroquine on Viral Clearance in COVID-19 : A Randomized Trial. **Annals of internal medicine**, v. 174, n. 9, p. 1261–1269, 2021. DOI: 10.7326/M21-0653.

BEIGEL, J. H.; TOMASHEK, K. M.; DODD, L. E.; MEHTA, A. K.; ZINGMAN, B. S.; KALIL, A. C., et al. Remdesivir for the Treatment of COVID-19 - Final Report. **New England Journal of Medicine**, v. 383, p. 1813-1826, 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2007764.

BELLETTI, D.; TOSI, G.; FORNI, F.; GAMBERINI, M. C.; BARALDI, C.; VANDELLI, M. A.; RUOZI, B. Chemico-physical investigation of tenofovir loaded polymeric nanoparticles. **International journal of pharmaceutics**, v. 436, n. 1-2, p. 753–763, 2012. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2012.07.070.

BHALEKAR, M.; UPADHAYA, P.; MADGULKAR, A. Formulation and characterization of solid lipid nanoparticles for an anti-retroviral drug darunavir. **Applied Nanoscience**, v. 7, p. 47–57, 2017. DOI: 10.1007/s13204-017-0547-1.

BHANJA, S.; ELLAIAH, P.; MARTHA, S. K.; SAHU, P. K.; TIWARI, S. P.; PANIGRAHI, B. B.; DAS, D.; GIRI, I. Design and evaluation of acyclovir mucoadhesive microcapsules. **International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research**, v. 5, n. 2, p. 18-24, 2010. Disponível em: <https://www.globalresearchonline.net/journalcontents/volume5issue2/Article-004.pdf>. Acesso em: 15 mai. 2023.

BHATTACHARYYA, S.; RAY, S.; GUPTA, B. K.; GHOSH, L. K. Design, Evaluation and Statistical Optimisation of a Controlled Release Multiparticulate Acyclovir Delivery System. **Latin American Journal of Pharmacy**, v. 26, n. 6, 2007. Disponível em: [http://www.latamjpharm.org/resumenes/26/6/LAJOP\\_26\\_6\\_08.pdf](http://www.latamjpharm.org/resumenes/26/6/LAJOP_26_6_08.pdf). Acesso em: 15 mai. 2023.

BRAGA, T. C.; SANTOS, J. A.; CASTRO, P. P.; AMARANTE, G. W. Avanços recentes na síntese do Remdesivir, Molnupiravir (EIDD-2801) e Tenofovir: Moléculas promissoras no tratamento da COVID-19. **Química Nova**, v. 45, n. 1, p. 53-73, 2022. DOI: 10.21577/0100-4042.20170803.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Nota Técnica nº 266/2022-CGAFME/DAF/SCTIE/MS**. Critérios para distribuição e dispensação do antiviral Nirmatrelvir associado ao Ritonavir. Brasília: Coordenação-Geral de Assistência Farmacêutica e Medicamentos Estratégicos – CGAFME, 26 de outubro de 2022. Disponível em: [https://www.saude.sp.gov.br/resources/ses/perfil/gestor/assistencia-farmacologica/pactuacoes-relativas-a-assistencia-farmacologica/apendice\\_01-\\_nota\\_tecnica\\_266\\_2022\\_nirmatrelvir\\_ritonavir.pdf](https://www.saude.sp.gov.br/resources/ses/perfil/gestor/assistencia-farmacologica/pactuacoes-relativas-a-assistencia-farmacologica/apendice_01-_nota_tecnica_266_2022_nirmatrelvir_ritonavir.pdf). Acesso em: 05 mai. 2023.

BRASIL, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Farmacopeia Brasileira – volume 6**. 2019. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/farmacopeia/farmacopeia-brasileira>. Acesso em 17 jun. 2024.

BRUNTON, L. L.; HILAL-DANDAN, R.; KNOLLMANN, B. C. **Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics**. 13 ed. McGraw-Hill Education, 2018.

CALY, L.; DRUCE, J.D.; CATTON, M.G.; JANS, D.A.; WAGSTAFF, K.M. The FDA approved Drug Ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. **Antiviral Research**, v. 178, n. 104787, 2020. DOI: 10.1016/j.antiviral.2020.104787.

CARESTIATO, T.; VON DER WEID, I. Remdesivir: Mecanismo de ação, ensaios clínicos e pedidos de patentes depositados no INPI. **Instituto Nacional da Propriedade Industrial**. 2020. Disponível em: [https://www.gov.br/inpi/pt-br/servicos/patentes/tecnologias-para-covid-19/Arquivos%20Textos/Estudo3\\_Remdesivir.pdf](https://www.gov.br/inpi/pt-br/servicos/patentes/tecnologias-para-covid-19/Arquivos%20Textos/Estudo3_Remdesivir.pdf). Acesso em: 03 mar. 2022.

CAO, B.; WANG, Y.; WEN, D.; LIU, W.; WANG, J.; FAN, G.; RUAN, I.; SONG, B.; CAI, Y.; WEI, M.; LI, X.; XIA, J.; CHEN, N.; XIANG, J.; YU, T.; BAI, T.; XIE, X.; ZHANG, L.; LI, C.; YUAN, Y.; CHEN, H.; LI, H.; HUANG, H.; TU, S.; GONG, F.; LIU, L.; WEI, Y.; DONG, C.; ZHOU, F.; GU, X.; XU, J.; LIU, Z.; ZHANG, Y.; LI, H.; SHANG, L.; WANG, K.; LI, K.; ZHOU, X.; DONG, X.; QU, Z.; LU, S.; HU, X.; RUAN, S.; LUO, S.; WU, J.; PENG, L.; CHENG, F.; PAN, L.; ZOU, J.; JIA, C.; WANG, J.; LIU, X.; WANG, S.; WU, X.; GE, Q.; HE, J.; ZHAN, H.; QIU, F.; GUO, L.; HUANG, C.; JAKI, T.; HAYDEN, F.; HORBY, P. W.; ZHANG, D.; WANG, C. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe COVID-19. **The New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 19, p. 1787-1799, 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2001282.

CAO, Z.; GAO, W.; BAO, H.; FENG, H.; MEI, S.; CHEN, P.; GAO, Y.; CUI, Z.; ZHANG, Q.; MENG, X.; GUI, H.; WANG, W.; JIANG, Y.; SONG, Z.; SHI, Y.; SUN, J.; ZHANG, Y.; XIE, Q.; XU, Y.; NING, G.; ZHAO, R. VV116 versus Nirmatrelvir-

Ritonavir for Oral Treatment of COVID-19. **The New England journal of Medicine**, n. 388, v. 5, p. 406–417, 2022. DOI: 10.1056/NEJMoa2208822.

CAVALLI, R.; DONALISIO, M.; BISAZZA, A.; CIVRA, A.; RANUCCI, E.; FERRUTI, P.; LEMBO, D. Chapter One - Enhanced Antiviral Activity of Acyclovir Loaded into Nanoparticles. **Methods in Enzymology**, v. 509, p. 1-19, 2012. DOI: 10.1016/B978-0-12-391858-1.00001-0.

CHOUDHURY, A.; MUKHERJEE, S. In silico studies on the comparative characterization of the interactions of SARS-CoV-2 spike glycoprotein with ACE2 receptor homologs and human TLRs. **Journal of Medical Virology**, p. 1-9, 2020. DOI: 10.1002/jmv.25987.

CURITIBA, PREFEITURA MUNICIPAL. Secretaria Municipal de Saúde. **Ofício nº 653/2022 – SMS de 25 de novembro de 2022**. Disponível em: [https://www.crmpr.org.br/uploadAddress/Of653-2022\[5645\].pdf](https://www.crmpr.org.br/uploadAddress/Of653-2022[5645].pdf). Acesso em: 10 out. 2023.

DABBOUS, H. M.; ABD-ELSALAM, S.; EL-SAYED M. H.; SHERIEF, A. F.; EBEID, F. F. S.; EL GHAFAR, M. S. A.; SOLIMAN, S.; ELBAHNASAWY, M.; BADAWI, R.; TAGELDIN, M. A. Efficacy of favipiravir in COVID-19 treatment: a multi-center randomized study. **Archives of Virology**, v. 166, n. 3, p. 949-954, 2021. DOI: 10.1007/s00705-021-04956-9.

DAS, M. K.; RAO, K. R. Evaluation of zidovudine encapsulated ethylcellulose microspheres prepared by water-in-oil-in-oil (w/o/o) double emulsion solvent diffusion technique. **Acta poloniae pharmaceutica**, v. 63, n. 2, p. 141-148, 2006.

DENG, Y.; SHEN, L.; YANG, Y.; SHEN, J. Development of nanoparticle-based orodispersible palatable pediatric formulations. **International journal of pharmaceutics**, v. 596, 120206, 2021. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2021.120206.

DESAI, J.; THAKKAR, H. Darunavir-Loaded Lipid Nanoparticles for Targeting to HIV Reservoirs. **AAPS PharmSciTech**, v. 19, n. 2, p. 648-660, 2018. DOI: 10.1208/s12249-017-0876-0.

DESTACHE, C. J.; BELGUM, T.; GOEDE, M.; SHIBATA, A.; BELSHAN, M. A. Antiretroviral release from poly(DL-lactide-co-glycolide) nanoparticles in mice. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 65, n. 10, p. 2183-2187, 2010. DOI: doi: 10.1093/jac/dkq318.

DONALISIO, M.; LEONE, F.; CIVRA, A.; SPAGNOLO, R.; OZER, O.; LEMBO, D.; CAVALLI, R. Acyclovir-Loaded Chitosan Nanospheres from Nano-Emulsion Templating for the Topical Treatment of Herpesviruses Infections. **Pharmaceutics**, v.10, n. 2, p. 46, 2018. DOI: 10.3390/pharmaceutics10020046.

ELKATEB, H.; TATHAM, L. M.; CAULDBECK, H.; NIEZABITOWSKA, E.; OWEN, A.; RANNARD, S.; McDONALD, T. Optimization of the synthetic parameters of lipid polymer hybrid nanoparticles dual loaded with darunavir and ritonavir for the

treatment of HIV. **International Journal of Pharmaceuticals**, v. 588, 119794, 2020. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2020.119794.

ELKATEB, H.; CAULDBECK, H.; NIEZABITOWSKA, E.; HOGARTH, C.; ARNOLD, K.; RANNARD, S.; McDONALD, T. O. High drug loading solid lipid nanoparticles, nanostructured lipid carriers and nanoemulsions for the dual drug delivery of the HIV drugs darunavir and ritonavir. **JCIS Open**, v. 11, 100087, 2023. DOI: 10.1016/j.jciso.2023.100087.

EMA, European Medicines Agency. **Authorized COVID-19 Treatments**. 2023. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/public-health-threats/coronavirus-disease-COVID-19/COVID-19-medicines#authorised-COVID-19-treatments-14490>. Acesso em: 10 out. 2023

FDA, Food and Drug Administration. **FDA Approves First Treatment for COVID-19**. 2020. Disponível em: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-treatment-COVID-19>. Acesso em: 31 jan. 2022

FDA, Food and Drug Administration. **Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes First Oral Antiviral for Treatment of COVID-19**. 2021. Disponível em: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-COVID-19-update-fda-authorizes-first-oral-antiviral-treatment-COVID-19>. Acesso em: 10 out. 2022

FDA, Food and Drug Administration. **Know Your Treatment Options for COVID-19**. 2023. Disponível em: <https://www.fda.gov/consumers/consumer-updates/know-your-treatment-options-COVID-19>. Acesso em: 10 out. 2023

FORD, N.; VITORIA, M.; RANGARAJ, A.; NORRIS, S. L.; CALMY, A.; DOHERTY, M. Systematic review of the efficacy and safety of antiretroviral drugs against SARS, MERS or COVID-19: initial assessment. **Journal of the International AIDS Society**, v. 23, n. 4, e25489, 2020. DOI: 10.1002/jia2.25489.

GOLAN, D. E.; TASHJIAN, A. H.; ARMSTRONG, E. J.; ARMSTRONG, A. W. **Princípios de Farmacologia: A Base Fisiopatológica da Farmacologia**. 3 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014.

GOLDMAN, J. D.; LYE, D. C. B.; HUI, D. S.; MARKS, K. M.; BRUNO, R.; MONTEJANO, R. Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe COVID-19. **New England Journal of Medicine**, v. 383, p. 1827-1837, 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2015301.

HAMMOND, J.; LEISTER-TEBBE, H.; GARDNER, A.; ABREU, P.; BAO, W.; WISEMANDLE, W.; BANIECKI, M.; HENDRICK, V. M.; DAMLE, B.; SIMÓN-CAMPOS, A.; PYPSTRA, R.; RUSNAK, J. M.; EPIC-HR Investigators. Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with COVID-19. **The New England Journal of Medicine**, v. 386, n. 15, p. 1397-1408, 2022. DOI: 10.1056/NEJMoa2118542.

HAMMOND, J.; FOUNTAINE, R. J.; YUNIS, C.; FLEISHAKER, D.; ALMAS, M.; BAO, W.; WISEMANDLE, W.; BANIECKI, M.; HENDRICK, V. M.; KALFOV, V.; SIMÓN-CAMPOS, A.; PYPSTRA, R.; RUSNAK, J. M. Nirmatrelvir for Vaccinated or Unvaccinated Adult Outpatients with COVID-19. **The New England Journal of Medicine**, v. 390, n. 13, p. 1186-1195, 2024. DOI: 10.1056/NEJMoa2309003.

HIGGINS, J. P. T.; THOMAS, J.; CHANDLER, J.; CUMPSTON, M.; LI, T.; PAGE, M. J.; WELCH, V. A. **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.2 (updated February 2021)**. 2021. Disponível em: [www.training.cochrane.org/handbook](http://www.training.cochrane.org/handbook). Acesso em 04 mar. 2021

HOFFMANN, M.; KLEINE-WEIBER, H.; SCHROEDER, S.; KRÜGER, N.; HERRLER, T.; ERICHSEN, S.; SCHIERGENS, T. S.; HERRLER, G.; WU, N.H.; NITSCHKE, A.; MÜLLER, M. A.; DROSTEN, C.; PÖHLMANN, S. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. **Cell**, v. 181, n. 2, p. 271-280.e8, 2020. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.052.

HUMENIUK, R.; MATHIAS, A.; CAO, H.; OSINUSI, A.; SHEN, G.; CHNG, E.; LING, J.; VU, A.; GERMAN, P. Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Remdesivir, An Antiviral for Treatment of COVID-19, in Healthy Subjects. **Clinical and Translational Science**, v. 13, n. 5, p. 896-906, 2020. DOI: 10.1111/cts.12840.

HUNG, I.F.N; LUNG, K.C.; TSO, E.Y.K.; LIU, R.; CHUNG, T.W.H.; CHU, M.Y.; NG, Y. Y.; LO, J.; CHAN, J.; TAM, A. R.; SHUM, H. P.; CHAN, V.; WU, A. K. L.; SIN, K. M.; LEUNG, W. S.; LAW, W. L.; LUNG, D. C.; SIN, S.; YEUNG, P.; YIP, C. C. Y.; ZHANG, R. R.; FUNG, A. Y. F.; YAN, E. Y. W.; LEUNG, K. H.; IP, J. D.; CHU, A. W. H.; CHAN, W. M.; CHAN, J. W. M.; YAN, W. W.; CHAN, W. M.; CHAN, J. F. W.; LIE, A. K. W.; TSANG, W. T. Y.; CHENT, V. C. C.; QUE, T. L.; LAU, C. S.; CHAN, K. H.; TO, K. K. W.; YUEN, K. Y. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir–ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial. **Lancet**, v. 395, n. 10238, p.1695–1704, 2020. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31042-4.

ICH, International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. **Validation of Analytical Procedures Q2(R2)**. November 2023. Disponível em: <https://www.ich.org/page/quality-guidelines>. Acesso em 20 mai.2025

JADAD, A. R.; MOORE, R. A.; CARROLL, D.; JENKINSON, C.; REYNOLDS, D. J.; GAVAGHAN, D. J.; MCQUAY, H. J. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? **Controlled Clinical Trials**, n. 17, v. 1, p. 1-12, 1996. DOI: 10.1016/0197-2456(95)00134-4.

JAIN, S.; SHARMA, J. M.; JAIN, A. K.; MAHAJAN, R. R. Surface-stabilized lopinavir nanoparticles enhance oral bioavailability without coadministration of ritonavir. **Nanomedicine**, v. 8, n. 10, p. 1639–1655, 2013. DOI: 10.2217/nnm.12.181.

JIANG, B.; LI, G.; YU, J.; XU, X.; PAN, H.; ZHAO, C.; ZHONG, J.; ZHANG, F. Synthesis and crystal characteristics of nirmatrelvir. **Reaction Chemistry & Engineering**, v. 8, n. 7, p. 1747–1749, 2023. DOI: 10.1039/D3RE00019B.

JOSHI, G.; KUMAR, A.; SAWANT, K. Bioavailability enhancement, Caco-2 cells uptake and intestinal transport of orally administered lopinavir-loaded PLGA nanoparticles. **Drug delivery**, v. 23, n. 9, p. 3492–3504, 2016. DOI: 10.1080/10717544.2016.1199605.

JOYCE, R. P.; HU, V.W.; WANG, J. The history, mechanism, and perspectives of nirmatrelvir (PF-07321332): an orally bioavailable main protease inhibitor used in combination with ritonavir to reduce COVID-19-related hospitalizations. **Medicinal Chemistry Research**, v. 31, n. 10, p. 1637–1646, 2022. DOI: 10.1007/s00044-022-02951-6.

JUUL, S.; NIELSEN, N.; BENTZER, P.; VERONIKI, A. A.; THABANE, L.; LINDER, A.; KLINGENBERG, S.; GLUUD, C.; JAKOBSEN, J. C. Interventions for treatment of COVID-19: a protocol for a living systematic review with network meta-analysis including individual patient data (The LIVING Project). **Systematic Reviews**, v. 9, n. 1, p. 108, 2020. DOI: 10.1186/s13643-020-01371-0.

KALIL, A. C.; PATTERSON, T. F.; MEHTA, A. K.; TOMASHEK, K. M.; WOLFE, C. R.; GHAZARYAN, V.; MARCONI, V. C.; RUIZ-PALACIOS, G. M.; HSIEH, L.; KLINE, S.; TAPSON, V.; IOVINE, N. M.; JAIN, M. K.; SWEENEY, D. A.; EL SAHLY, H. M.; BRANCHE, A. R.; REGALADO PINEDA, J.; LYE, D. C.; SANDKOVSKY, U.; LUETKEMEYER, A. F.; ACTT-2 Study Group Members. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with COVID-19. **The New England journal of medicine**, v. 384, n. 9, p. 795–807, 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2031994.

KALIL, A. C.; MEHTA, A. K.; PATTERSON, T. F.; ERDMANN, N.; GOMEZ, C. A.; JAIN, M. K.; WOLFE, C. R.; RUIZ-PALACIOS, G. M.; KLINE, S.; REGALADO PINEDA, J.; LUETKEMEYER, A. F.; HARKINS, M. S.; JACKSON, P. E. H.; IOVINE, N. M.; TAPSON, V. F.; OH, M. D.; WHITAKER, J. A.; MULARSKI, R. A.; PAULES, C. I.; INCE, D.; ACTT-3 study group members. Efficacy of interferon beta-1a plus remdesivir compared with remdesivir alone in hospitalised adults with COVID-19: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. **The Lancet. Respiratory medicine**, v. 9, n. 12, p. 1365–1376, 2021. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00384-2.

KARKI, K.; SUNDARAM, B.; SHARMA, B. R.; LEE, S. J.; MALIREDDI, R. K. S.; NGUYEN, L. N.; CHRISTGEN, S.; ZHENG, M.; WANG, Y.; SAMIR, P.; NEALE, G.; VOGEL, P.; KANNEGANTI, T. D. ADAR1 restricts ZBP1-mediated immune response and PANoptosis to promote tumorigenesis. **Cell Reports**, v. 37, n. 3, 109858, 2021. DOI: 10.1016/j.celrep.2021.109858.

KATATA-SERU, L.; OJO, B. M.; OKUBANJO, O.; SOREMEKUN, R.; AREMU, O. S. Nanoformulated Eudragit lopinavir and preliminary release of its loaded suppositories. **Heliyon**, v. 6, n. 5, e03890, 2020. DOI: 10.1016/j.heliyon.2020.e03890.

KATZUNG, B.G. **Basic & Clinical Pharmacology**. 14 ed. McGraw-Hill Education; 863-864. 2018.

KHALILI, H.; NOURIAN, A.; AHMADINEJAD, Z.; EMADI KOUCHAK, H.; JAFARI, S.; MANSHADI, S. A. D.; RASOLINEJAD, M.; KEBRIAEZADEH, A. Efficacy and safety of sofosbuvir/ ledipasvir in treatment of patients with COVID-19; A randomized clinical trial. **Acta Biomedica**, v. 91, n. 4, e2020102, 2020. DOI: 10.23750/abm.v91i4.10877.

KREUTZ, R.; ALGHARABLY, E. A. E. H.; AZIZI, M.; DOBROWOLSKI, P.; GUZIK, T.; JANUSZEWICZ, A.; PERSU, A.; PREJBISZ, A.; RIEMER, T. G.; WANG, J. G.; BURNIER, M. Hypertension, the renin-angiotensin system, and the risk of lower respiratory tract infections and lung injury: implications for COVID-19. **Cardiovascular Research**, n. 116, v. 10, p. 1688-1699, 2020. DOI: 10.1093/cvr/cvaa097.

KOKIC, G.; HILLEN, H. S.; TEGUNOV, D.; SEITZ, F.; SCHIMITZOVA, J.; SIEWERT, A.; HÖBARTNER, C.; CRAMER, P. Mechanism of SARS-CoV-2 polymerase stalling by remdesivir. **Nature Communications**, v. 12, n. 1, 279. DOI: 10.1038/s41467-020-20542-0.

KUMAR, M. A.; SUNDARARAJAN, R. Identification, characterization, and in silico ADMET prediction of nirmatrelvir and its degradation products using HPLC-PDA and LC-QTOF-MS/MS. **Rapid communications in mass spectrometry**, v. 38, n. 20, e9896, 2024. DOI: 10.1002/rcm.9896.

LAMERS, M. M.; HAAGMANS, B. L. SARS-CoV-2 pathogenesis. **Nature Reviews Microbiology**, n. 20, p. 270–284. 2022. DOI: 10.1038/s41579-022-00713-0.

LANKALAPALLI, S.; SANDELA, D.; PUDI, A.; KOLLURU, N. Preparation and Evaluation of Sofosbuvir Polyelectrolyte Microparticles. **International Journal of Research in Pharmacy and Chemistry**, v. 7, n. 4, p. 547-557. 2017. Disponível em: <https://www.ijrpc.com/files/04-10-17/25.pdf>. Acesso em: 25 nov. 2024.

LEMBO, D.; SWAMINATHAN, S.; DONALISIO, M.; CIVRA, A.; PASTERO, L.; AQUILANO, D.; VAVIA, P.; TROTTA, F.; CAVALLI, R. Encapsulation of Acyclovir in new carboxylated cyclodextrin-based nanosponges improves the agent's antiviral efficacy. **International Journal of Pharmaceuticals**, v. 443, n. 1-2, p. 262-272, 2013. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2012.12.031.

LI, G.; HU, R.; ZHANG, X. Antihypertensive treatment with ACEI/ARB of patients with COVID-19 complicated by hypertension. **Hypertension Research**, v. 43, n. 6, p. 588–590, 2020. DOI: 10.1038/s41440-020-0433-1.

LI, C.; HE, Q.; QIAN, H.; LIU, J. Overview of the pathogenesis of COVID-19 (Review). **Experimental and therapeutic medicine**, n. 22 v. 3, 1011, 2021. DOI: 10.3892/etm.2021.10444.

LIU, W.; LI, H. COVID-19: Attacks the 1-Beta Chain of Hemoglobin to Disrupt Respiratory Function and Escape Immunity by Capsid-Like System. ChemRxiv. Cambridge: **Cambridge Open Engage**; 2023; This content is a preprint and has not been peer-reviewed. DOI: 10.26434/chemrxiv-2021-dtpv3-v12.

LIU, J.; PAN, X.; ZHANG, S.; LI, M.; MA, K.; FAN, C.; LY, Y.; GUAN, X.; YANG, Y.; YE, X.; DENG, X.; WANG, Y.; QIN, L.; XIA, Z.; GE, Z.; ZHOU, Q.; ZHANG, X.; LING, Y.; QI, T.; WEN, Z.; HUANG, S.; ZHANG, L.; WANG, T.; LIU, Y.; HUANG, Y.; LI, W.; DU, H.; CHEN, Y.; XU, Y.; ZHAO, Q.; ZHAO, R.; ANNANE, D.; QU, J.; CHEN, D. Efficacy and safety of Paxlovid in severe adult patients with SARS-Cov-2 infection: a multicenter randomized controlled study. **The Lancet regional health**, v. 33, 100694, 2023. DOI: 10.1016/j.lanwpc.2023.100694.

LOU, Y.; LIU, L.; YAO, H.; HU, X.; SU, J.; XU, K.; LUO, R.; YANG, X.; HE, L.; LU, X.; ZHAO, Q.; LIANG, T.; QIU, Y. Clinical Outcomes and Plasma Concentrations of Baloxavir Marboxil and Favipiravir in COVID-19 Patients: An Exploratory Randomized, Controlled Trial. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.157, n. 105631, 2021. DOI: 10.1016/j.ejps.2020.105631.

MACDOUGALL, C. Antiviral and Antiretroviral Agents. In: OLSON, K. R.; ANDERSON, I. B.; BENOWITZ, N. L.; BLANC, P. D.; CLARK, R. F.; KEARNEY, T. E.; KIM-KATZ, S. Y.; WU, A. B. eds. **Poisoning & Drug Overdose**, McGraw-Hill Education; 2018. Disponível em: <https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2284&sectionid=248383550>. Acesso em: 20 dez. 2025.

MAHAJAN, L.; SINGH, A. P.; GIFTY. Clinical outcomes of using remdesivir in patients with moderate to severe COVID-19: A prospective randomised study. **Indian journal of anaesthesia**, v. 65, Suppl 1, S41–S46, 2021. DOI: 10.4103/ija.IJA\_149\_21.

MARUBOYANA, L. P.; RAMASWAMY, S.; REDDY, P. M.; GADE, R.; KOTTA, Y.; DWARAMPUDI, L. P.; SURENDRAN, V.; NAGARAJ, N.; RAMASWAMY, K. Formulation and Evaluation of Chitosan Based Sofosbuvir Solid Lipid Nanoparticles. **NanoWorld Journal**, v. 9, S3, S544-S551, 2023. DOI: 10.17756/nwj.2023-s3-098.

MELO, A. B.; CHINELATE, G. C. B.; MARINHO, J. P. A.; ALBUQUERQUE, K. G. S.; ARAÚJO, L. A. **Uso da Quitosana para microencapsulação de probióticos**. Portal e-Food, 2024. Disponível em: <https://portalefood.com.br/artigos/uso-da-quitosana-para-microencapsulacao-de-probioticos/>. Acesso em: 20 nov.2025.

MENG, J.; STURGIS, T. F.; YOUAN, B. B. Engineering tenofovir loaded chitosan nanoparticles to maximize microbicide mucoadhesion. **European journal of pharmaceutical sciences**, v. 44, n. 1-2, p. 57–67, 2011. DOI: 10.1016/j.ejps.2011.06.007.

MERCURIO, I; TRAGNI, V.; BUSTO, F.; DE GRASSI, A.; PIERRI, C. L. Protein structure analysis of the interactions between SARS-CoV-2 spike protein and the human ACE2 receptor: from conformational changes to novel neutralizing antibodies. **Cellular and Molecular Life Sciences**, n. 78, p. 1501–1522, 2021. DOI: 10.1007/s00018-020-03580-1.

MILKOVA, V.; KAMBUROVA, K.; MARTINOV, P.; VILHELMOVA-ILIEVA, N.; RASHEV, V. Chitosan-Based Nanocarriers for Delivery of Remdesivir. **Scientia Pharmaceutica**, v. 91, n. 3, 37, 2023. DOI: 10.3390/scipharm91030037.

MILL, J. G.; POLESE, J. Post-COVID Syndrome or Long COVID: A New Challenge for the Healthcare System. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 120, n. 11, e20230750, 2023. DOI 10.36660/abc.20230750.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Coronavírus Brasil**. 2025. Disponível em: <https://covid.saude.gov.br>. Acesso em: 29 dez. 2025

NEVES, M. T.; SANTOS, F. R.; GONÇALVES, D. J. R.; FERNANDES, J. G.; JUSTINO, H. F. M.; JUNIOR, B. R. C. L.; VIEIRA, E. N. R. Uso da tecnologia de lipossomas no encapsulamento de compostos bioativos - Revisão. **The Journal of Engineering and Exact Sciences**, v. 7, n. 4, p. 13295–13301, 2021. DOI: 10.18540/jcecvl7iss4pp13295-01-20e.

NGUYEN D. N.; PALANGETIC, L.; CLASEN, C.; VAN DER MOOTER, G. One-step production of darunavir solid dispersion nanoparticles coated with enteric polymers using electrospraying. **Journal of Pharmaceuticals and Pharmacology**, v. 68, n. 5, p. 625-633, 2016. DOI: 10.1111/jphp.12459.

NOJOMI, M.; YASSIN, Z.; KEVVANI, H.; MAKIANI, M. J.; ROHAM, M.; LAALI, A.; DEHGHAN, N.; NAVAEI, M.; RANJBAR, M. Effect of Arbidol (Umifenovir) on COVID-19: a randomized controlled trial. **BMC Infectious Diseases**, v. 20, n. 1, 954, 2020. DOI: 10.1186/s12879-020-05698-w.

OLIVEIRA, V. C.; COSTA, N. A.; PAIVA, M. J. A.; MAGALHÃES, I. S.; GONÇALVES, D. J. R.; VIEIRA, E. N. R.; MENDES, F. Q. Microencapsulação de Óleos essenciais para adição em revestimentos em frutas e vegetais: revisão de literatura. In: CRUZ, A. G.; AZEREDO, D. R.; SIGNORI, K. I. **Congresso Latino-Americano de Segurança de Alimentos (livro eletrônico): pesquisa e avanços em segurança de alimentos**. Jardim do Seridó (RN): Agron Food Academy, 2023. p. 63-82. DOI: 10.53934/08082023-03.

OPAS, Organização Pan-Americana de Saúde. **Histórico da emergência internacional de COVID-19**. 2024. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/historico-da-emergencia-internacional-COVID-19>. Acesso em: 08 dez.2024.

OSUCHOWSKI, M. F.; WINKLER, M. S.; SKIRECKI, T.; CAJANDER, S.; SHANKARHARI, M.; LACHMANN, G.; MONNERET, G.; VENET, F.; BAUER, M.; BRUNKHORST, F. M.; WEIS, S.; GARCIA-SALIDO, A.; KOW, M.; CAVAILLON, J. M.; UHLE, F.; WEIGAND, M. A.; FLOHÉ, S. B.; WIERSINGA, W. J.; ALMANSA, R.; DE LA FUENTE, A.; MARTIN-LOECHES, I.; MEISEL, C.; SPINETTI, T.; SCHEFOLD, J. C.; CILLONIZ, C.; TORRES, A.; GIAMARELLOS-BOURBOULIS, E. J.; FERRER, R.; GIRARDIS, M.; COSSARIZZA, A.; NETEA, M. G.; VAN DER POLL, T.; BERMEJO-MARTÍN, J. F.; RUBIO, I. The COVID-19 puzzle: deciphering pathophysiology and phenotypes of a new disease entity. **The Lancet Respiratory Medicine**, v. 9, n. 6, p. 622–642, 2021. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00218-6.

PAVIA, D. L.; LAMPMAN, G. M.; KRIZ, G. S.; VYVIAN, J. R. **Introdução à Espectroscopia**. 4 ed. São Paulo: Cengage Learning, 2010.

PEREIRA, K. C.; FERREIRA, D. C. M.; ALVARENGA, G. F.; PEREIRA, M. S. S.; BARCELOS, M. C. S.; COSTA, J. M. G. Microencapsulação e liberação controlada por difusão de ingredientes alimentícios produzidos através da secagem por atomização: revisão. **Brazilian Journal of Food Technology**, n. 21, e2017083, 2018. DOI: 10.1590/1981-6723.08317.

PFIZER, Laboratórios Ltda. **PAXLOVID™ (nirmatrelvir, ritonavir)**. 2023. Disponível em: <https://www.pfizer.com.br/bulas/paxlovid>. Acesso em 10 out. 2023.

PILLAY, T. S. Gene of the month: the 2019-nCoV/SARS-CoV-2 novel coronavirus spike protein. **Journal of Clinical Pathology**, n. 73, p. 366–369. 2020. DOI: 10.1136/jclinpath-2020-206658.

PRAJAPAT, M.; SARMA, P.; SHEKHAR, N.; AVTI, P.; SINHA, S.; KAUR, H.; KUMAR, S.; BHATTACHARYYA, A.; KUMAR, H.; BANSAL, S.; MEDHI, B. Drug targets for corona virus: A systematic review. **Indian Journal of Pharmacology**, v. 52, n.1, p. 56–65. 2020. DOI: 10.4103/ijp.IJP\_115\_20.

RAMPERSAD, S.; TENNANT, P. Replication and Expression Strategies of Viruses. **Viruses**, p. 55-82, 2018. DOI: 10.1016/B978-0-12-811257-1.00003-6.

RANG, H. P.; RITTER, J. M.; FLOWER, R. J.; HENDERSON, G. **Farmacologia**. 9 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2020.

RAMDHAN, P.; LI, C. Targeting viral methyltransferases: An approach to antiviral treatment for ssRNA viruses. **Viruses**, n. 14, v. 2, p. 379-406, 2022. DOI: 10.3390/v14020379.

RAVI, P. R.; VATS, R.; DALAL, V.; MURTHY, A. N. A hybrid design to optimize preparation of lopinavir loaded solid lipid nanoparticles and comparative pharmacokinetic evaluation with marketed lopinavir/ritonavir coformulation. **The Journal of pharmacy and pharmacology**, v. 66, n. 7, p. 912–926, 2014. DOI: 10.1111/jphp.12217.

RAVI, P. R.; VATS, R. Comparative pharmacokinetic evaluation of lopinavir and lopinavir-loaded solid lipid nanoparticles in hepatic impaired rat model. **The Journal of pharmacy and pharmacology**, v. 69, n. 7, p. 823–833, 2017. DOI: 10.1111/jphp.12716.

REINA, J.; IGLESIAS, C. Nirmatrelvir más ritonavir (Paxlovid) una potente combinación inhibidora de la proteasa 3CLpro del SARS-CoV-2. **Revista Española de Quimioterapia**, n. 35, v. 3, p. 236-240, 2022. DOI: 10.37201/req/002.2022.

REOLON, J. B.; BRUSTOLIN, M.; ACCARINI, T.; VICOZZI, G. P.; SARI, M. H. M.; BENDER, E. A.; HAAS, S. E.; BRUM, M. C. S.; GÜNDEL, A.; COLOMÉ, L. M. Co-encapsulation of acyclovir and curcumin into microparticles improves the physicochemical characteristics and potentiates in vitro antiviral action: Influence of the polymeric composition. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 131, p. 167-176, 2019. DOI: 10.1016/j.ejps.2019.02.019.

SADEGHI, A.; ALI, A. A.; NOROUZI, A.; KHEIRI, Z.; ANUSHIRVANI, A.; MONTAZERI, M.; HOSAMIRUDSAI, H.; AFHAMI, S.; AKBARPOUR, E.; ALIANNEJAD, R.; RADMARD, A. R.; DAVARPANAH, A.; LEVI, J.; WENTZEL, H.; QAVI, A.; GARRATT, A.; SIMMONS, B.; HILL, A.; MERAT, S. Sofosbuvir and daclatasvir compared with standard of care in the treatment of patients admitted to hospital with moderate or severe coronavirus infection (COVID-19): a randomized controlled trial. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 75, n. 11, p. 3379-3385, 2020. DOI: 10.1093/jac/dkaa334.

SAMIR, P.; MALIREDDI, R. K. S.; KANNEGANTI, T. D. The PANoptosome: A Deadly Protein Complex Driving Pyroptosis, Apoptosis, and Necroptosis (PANoptosis). **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 10, 238, 2020. DOI: 10.3389/fcimb.2020.00238.

SANTOS, N. S. O.; ROMANO, N. T. V.; WIGG, M. D. **Virologia Humana**. 3 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2015.

SATAPATHY, B. S.; SAHOO, P. K.; PATTNAIK, S.; NAYAK, A. K.; MAHARANA, L.; SAHOO, R. N. Conveyance of sofosbuvir through vesicular lipid nanocarriers as an effective strategy for management of viral meningitis. **RSC advances**, v. 13, n. 47, p. 33500–33513, 2023. DOI: 10.1039/d3ra06540e.

SCHILLING, W. H. K.; JITTAMALA, P.; WATSON, J. A.; BOYD, S.; LUVIRA, V.; SIRIPOON, T.; NGAMPRASERTCHAI, T.; BATTY, E. M.; CRUZ, C.; CALLERY, J. J.; SINGH, S.; SAROJ, M.; KRUBKONTHO, V.; NGERNSENG, T.; TANGLAKMANKHONG, N.; TUBPRASERT, J.; ABDAD, M. Y.; MADMANEE, W.; KOUHATHONG, J.; SUWANNASIN, K.; PLATCOV Collaborative Group. Antiviral efficacy of molnupiravir versus ritonavir-boosted nirmatrelvir in patients with early symptomatic COVID-19 (PLATCOV): an open-label, phase 2, randomised, controlled, adaptive trial. **The Lancet. Infectious diseases**, v. 24, n. 1, p. 36-45, 2024. DOI: 10.1016/S1473-3099(23)00493-0.

SERBAN, A. M.; NACU, I.; ROSCA, I.; GHILAN, A.; RUSU, A. G.; NITA, L. E.; DARIE-NITA, R. N.; CHIRIAC, A. P. Preparation and Characterization of Polymeric Microparticles Based on Poly(ethylene brassylate-co-squaric Acid) Loaded with Norfloxacin. **Pharmaceutics**, v. 16, n. 4, p. 550, 2024. DOI: 10.3390/pharmaceutics16040550.

SHAILENDER, J.; RAVI, P. R.; SAHA, P. DALVI, A.; MYNENI, S. Tenofovir disoproxil fumarate loaded PLGA nanoparticles for enhanced oral absorption: Effect of experimental variables and in vitro, ex vivo and in vivo evaluation. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, n. 158, p. 610-619, 2017. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2017.07.037.

SHANG, J.; YE, G.; SHI, K.; WAN, Y.; LUO, C.; AIHARA, H.; GENG, Q.; AUERBACH, A.; LI, F. Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2. **Nature**, v. 581, n. 7807, p. 221-224, 2020. DOI: 10.1038/s41586-020-2179-y.

SHADDEL, R.; HESARI, J.; AZADMARD-DAMIRCHI, S.; HAMISHEHKAR, H.; FATHI-ACHACHLOUEI, B.; HUANG, Q. Use of gelatin and gum Arabic for

encapsulation of black raspberry anthocyanins by complex coacervation. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 107, n. Pt B, p. 1800-1810, 2018. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2017.10.044.

SHEPHERD, S. J.; ISSADORE, D.; MITCHELL, M. Microfluidic formulation of nanoparticles for biomedical applications. **Biomaterials**, v. 274, 120826, 2021. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2021.120826.

SILVA, P. T.; FRIES, L. L. M.; MENEZES, C. R.; HOLKEM, A. T.; SCHWAN, C. L.; WIGMANN, E. F.; BASTOS, J. O.; SILVA, C. B. Microencapsulation: concepts, mechanisms, methods and some applications in food technology. **Ciência Rural**, v.44, n.7, p.1304-1311, 2014. DOI: 10.1590/0103-8478cr20130971.

SOHAG, A. A. M.; HANNAN, M. A.; RAHMAN, S.; HOSSAIN, M.; HASAN, M.; KHAN, M. K.; KHATUN, A.; DASH, R.; UDDIN, M. J. Revisiting potential druggable targets against SARS-CoV-2 and repurposing therapeutics under preclinical study and clinical trials: A comprehensive review. **Drug Development Research**, v. 81, n. 8, p. 919–941, 2020. DOI: 10.1002/ddr.21709.

SOUTH, A. M.; TOMLINSON, L.; EDMONSTON, D.; HIREMATH, S.; SPARKS, M. A. Controversies of renin–angiotensin system inhibition during the COVID-19 pandemic. **Nature Reviews Nephrology**, v. 16, n. 6, p. 305–307, 2020. DOI: 10.1038/s41581-020-0279-4.

SOUTO, E.B.; SEVERINO, P.; SANTANA, M.H.A. Preparação de Nanopartículas Poliméricas a partir da Polimerização de Monômeros – Parte I. **Polímeros**, vol. 22, n. 1, p. 96-100, 2012. DOI: 10.1590/S0104-14282012005000006.

SPINNER, C. D.; GOTTLIEB, R. L.; CRINER, G. J.; LÓPEZ, J. R. A.; CATTELAN, A. M.; VILADOMIU, A. S.; OGBUAGU, O.; MALHOTRA, P.; MULLANE, K. M.; CASTAGNA, A.; CHAI, L. Y. A.; ROESTENBERG, M.; TSANG, O. T. Y.; BERNASCONI, E.; TURNIER, P. L.; CHANG, S. C.; SENGUPTA, D.; HYLAND, R. H.; OSINUSI, A. O.; CAO, H.; BLAIR, C.; WANG, H.; GAGGAR, A.; BRAINARD, D. M.; MCPHAIL, M.; BHAGANI, S.; AHN, M. Y.; SANYAL, A. J.; HUHN, G.; MARTY, F. M. Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients with Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. **JAMA** v. 324, n. 11, p. 1048-1057, 2020. DOI: 10.1001/jama.2020.16349.

TAI, W.; HE, L.; ZHANG, X.; PU, J.; VORONIN, D.; JIANG, S.; ZHOU, Y.; DU, L. Characterization of the receptor-binding domain (RBD) of 2019 novel coronavirus: implication for development of RBD protein as a viral attachment inhibitor and vaccine. **Cellular & Molecular Immunology**, n. 17, p. 613 – 620, 2020. DOI: 10.1038/s41423-020-0400-4.

TAM, A. R.; ZHANG, R. R.; LUNG, K. C.; LIU, R.; LEUNG, K. Y.; LIU, D.; FAN, Y.; LU, L.; LAM, A. H.; CHUNG, T. W.; YIP, C. C.; LO, J.; WU, A. K.; LEE, R.; SIN, S.; NG, P. Y.; CHAN, W. M.; SHUM, H. P.; YAN, W. W.; CHAN, J. F.; HUNG, I. F. Early Treatment of High-Risk Hospitalized Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Patients With a Combination of Interferon Beta-1b and Remdesivir: A Phase 2 Open-label Randomized Controlled Trial. **Clinical infectious diseases: an official publication**

of the **Infectious Diseases Society of America**, v. 76, n.3, e216–e226, 2023. DOI: 10.1093/cid/ciac523.

TOMARO-DUCHESNEAU, C.; SAHA, S.; MALHOTRA, M.; KALOULI, I.; PRAKASH, S. Microencapsulation for the Therapeutic Delivery of Drugs, Live Mammalian and Bacterial Cells, and Other Biopharmaceutics: Current Status and Future Directions. **Journal of Pharmaceutics**, v. 2013, n. 2013, 103527, 2013. DOI: 10.1155/2013/103527.

VANISKI, R.; CORTI, D.; DRUNKLER, D. A. Técnicas e materiais empregados na microencapsulação de probióticos. **Brazilian Journal of Food Research**, v. 8, n. 1, p. 156-184, 2017. DOI: 10.3895/rebrapa.v8n1.3651.

VEERAREDDY, V.; GANDLA, K. Development and Validation of a New RP-HPLC Method for the Simultaneous Estimation of Nirmatrelvir, Ritonavir and Molnupiravir in Formulated Nanosponges, Plasma Samples and its Pharmacokinetic Study. **Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research**, v. 58, n. 4, p. 1299-1310, 2024. DOI: 10.5530/ijper.58.4.142.

VITIELLO, A.; LA PORTA, R.; TRAMA, U.; FERRARA, F.; ZOVI, A.; AUTI, A. M.; DI DOMENICO, M.; BOCCCELLINO, M. Pandemic COVID-19, an update of current status and new therapeutic strategies. **Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology**, v. 395, p. 1159-1165, 2022. DOI: 10.1007/s00210-022-02265-9.

WANG, Y.; LI, P.; TRAN, Thao T. D.; ZHANG, J.; KONG, L. Manufacturing Techniques and Surface Engineering of Polymer Based Nanoparticles for Targeted Drug Delivery to Cancer. **Nanomaterials**, v. 6, n. 2, 26, 2016. DOI: 10.3390/nano6020026.

WANG, Y.; ZHANG, D.; DU, G.; DU, R.; ZHAO, J.; JIN, Y.; FU, S.; GAO, L.; CHENG, Z.; LU, Q.; HU, Y.; LUO, G.; WANG, K.; LU, Y.; LI, H.; WANG, S.; RUAN, S.; YANG, C.; MEI, C.; WANG, Y.; DING, D.; WU, F.; TANG, X.; YE, X.; YE, Y.; LIU, B.; YANG, J.; YIN, W.; WANG, A.; FAN, G.; ZHOU, F.; LIU, Z.; GU, X.; XU, J.; SHANG, L.; ZHANG, Y.; CAO, L.; GUO, T.; WAN, Y.; QIN, H.; JIANG, Y.; JAKI, T.; HAYDEN, F. G.; HORBY, P. W.; CAO, B.; WANG, C. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. **Lancet**, v. 395, n. 10236, p. 1569-1578, 2020. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31022-9.

WARREN, L. **Microbiologia médica e imunologia**. 13 ed. São Paulo: Mc Graw Hill, 2016.

WHO, World Health Organization. Solidarity Trial Consortium. Repurposed Antiviral Drugs for COVID-19 — Interim WHO Solidarity Trial Results. **New England Journal of Medicine**, v. 384, p. 497-511, 2021. DOI: 10.1056/NEJMoa2023184.

WHO, World Health Organization. Solidarity Trial Consortium. Remdesivir and three other drugs for hospitalised patients with COVID-19: final results of the WHO Solidarity randomised trial and updated meta-analyses. **Lancet**, v. 399, n. 10399, p. 1941-1953, 2022. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)00519-0.

WHO, World Health Organization. Department of Essential Medicines and Health Products. **The International Pharmacopoeia**. 11th Edition, 2023. Disponível em: <https://ospguides.ovid.com/OSPguides/jbidb.htm>. Acesso em 10 out.2023.

WHO, World Health Organization. **COVID-19 Global Risk Assessment**. September 2025. Disponível em: <https://www.who.int/publications/m/item/covid-19-global-risk-assessment-v8>. Acesso em 29 dez. 2025.

WOLTERS KLUWER HEALTH. **JBI EBP Database Guide**. 2020. Disponível em: <https://ospguides.ovid.com/OSPguides/jbidb.htm>. Acesso em 01 mar.2021.

YAN, R.; ZHANG, Y.; LI, Y.; XIA, L.; GUO, Y.; ZHOU, Q. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. **Science**, v. 367, n. 6485, 1444–1448, 2020. DOI: 10.1126/science.abb2762.

YANG, Z.; XU, Y.; ZHENG, R.; YE, L.; LY, G.; CAO, Z.; HAN, R.; LI, M.; ZHU, Y.; CAO, Q.; DING, Y.; WANG, J.; TAN, Y.; LIU, F.; WEI, D.; TAN, W.; JIANG, W.; SUN, J.; SUN, S.; SHAO, J.; BI, Y. COVID-19 Rebound After VV116 vs Nirmatrelvir-Ritonavir Treatment: A Randomized Clinical Trial. **JAMA network open**, v. 7, n. 3, e241765, 2024. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2024.1765.

YUKI, K.; FUJIOGI, M.; KOUTSOGIANNAKI, S. COVID-19 pathophysiology: A review. **Clinical immunology**, v. 215, n. 108427, 2020. DOI: 10.1016/j.clim.2020.108427.

ZHANG, H.; PENNINGER, J. M.; LI, Y.; ZHONG, N.; SLUTSKY, A. S. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. **Intensive Care Medicine**, v. 46, n. 4, p. 586–590, 2020. DOI: 10.1007/s00134-020-05985-9.

ZHANG, L.; LIU, Y. Potential interventions for novel coronavirus in China: A systematic review. **Journal of Medical Virology**, v. 92, n. 5, p. 479–490, 2020. DOI: 10.1002/jmv.25707.

ZHANG, L.; ZHOU, R. Structural Basis of the Potential Binding Mechanism of Remdesivir to SARS-CoV-2 RNA-dependent RNA polymerase. **The Journal of Physical Chemistry**, v. 124, n. 32, p. 6955-6962, 2020. DOI: 10.1021/acs.jpcc.0c04198

ZHANG, Q.; XIANG, R.; HUO, S.; ZHOU, Y.; JIANG, S.; WANG, Q.; YU, F. Molecular mechanism of interaction between SARS-CoV-2 and host cells and interventional therapy. **Signal Transduction and Targeted Therapy**, v. 6, n. 233, p. 1-19, 2021. DOI: 10.1038/s41392-021-00653-w.

ZHOU L.; GODSE, S.; SINHA, N.; KODIDELA, S.; SINGH, U.; KUMAR, S. Darunavir Nanoformulation Suppresses HIV Pathogenesis in Macrophages and Improves Drug Delivery to the Brain in Mice. **Pharmaceutics**, v. 16, n. 4, 555, 2024. DOI: 10.3390/pharmaceutics16040555.

ZOU, X.; CHANG, K.; FAN, G.; ZHENG, H.; SHEN, H.; TANG, L.; YANG, Y.; WANG, Y.; ZHAO, L.; LY, H.; ZHOU, X.; SHEN, X.; CHEN, L.; TONG, X.; CAO, B.; CAP-China network. Effectiveness and safety of Sanhan Huashi granules versus nirmatrelvir-ritonavir in adult patients with COVID-19: A randomized, open-label, multicenter trial. **Science bulletin**, v. 69, n.12, p. 1954 – 1963, 2024. DOI: 10.1016/j.scib.2024.04.040.