

USO DO GANCICLOVIR NO TRATAMENTO DA COVID-19

**Airton dos Santos Filho (MD), Péricles Dourado (BM, Msc),
Luciana Vieira (Ft, Msc, PhD), Alessandra Lima (CD, Msc, PhD)**

14 de abril de 2021

Desde os primeiros surtos da doença provocada pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2), que se disseminou rapidamente pelo mundo, há um interesse crescente em encontrar um potencial agente terapêutico para a doença. A prática atual para tratar COVID-19 é variável, o que reflete a incerteza em grande escala e, para tentar sanar essa incerteza, numerosos ensaios clínicos randomizados de diferentes medicamentos estão em andamento com o intuito de melhor orientar a clínica (WHO,2020).

Dentre as diferentes linhas de pesquisa empregadas atualmente, muitos grupos têm trabalhado com a estratégia de reaproveitamento de medicamentos para combater a infecção provocada pelo SARS-CoV-2. Tal abordagem é relevante durante uma pandemia, porque o desenvolvimento de novos medicamentos é demorado, caro e a segurança é fundamental. O reaproveitamento de medicamentos concentra-se na pesquisa de novas indicações para fármacos já existentes e pode reduzir os desafios enfrentados no desenvolvimento de novas drogas (KHADKA et al, 2020).

Apesar de resultados promissores, as limitações ao reaproveitamento de medicamentos, como uma baixa taxa de sucesso e a possibilidade de eventos adversos, não podem ser negligenciadas. Com pesquisas contínuas e avanços técnicos, o reaproveitamento, sem dúvida, fornecerá uma contribuição científica notável para a inovação no desenvolvimento de medicamentos e na prática da farmacoterapia para o tratamento de novas doenças ou doenças existentes de uma nova maneira (KHADKA et al, 2020).

Ao longo da pandemia de COVID-19, diversos estudos clínicos e pré-clínicos foram realizados com fármacos que possuem conhecido efeito terapêutico em outras doenças inflamatórias e/ou virais, a fim de se verificar possível benefício contra a infecção pelo SARS-CoV-2 (MOHAMED et al, 2020; LIMA et al, 2020; ALMEIDA et al, 2020). Entre os medicamentos antivirais, destacam-se os estudos com Lopinavir/Ritonavir (Kaletra), Umifenovir (Arbidol) e Oseltamivir (Tamiflu), porém todos com importantes limitações metodológicas como número baixo de participantes, ausência de grupo controle com placebo e uso concomitante de outros fármacos (YOUSEFIFARD et al, 2020). O único fármaco antiviral aprovado atualmente pela FDA (U.S. Food And Drug Administration) para o tratamento de COVID-19 é o Remdesivir (RDV), com aprovação obtida em outubro de 2020 (FDA, 2020).

No Brasil, o Remdesivir é o primeiro medicamento com indicação aprovada para o tratamento da COVID-19, não deve ser vendido em farmácias e seu uso é estritamente hospitalar. O registro aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária em 12 de março de 2021 foi concedido de forma condicional, mediante assinatura de um termo de compromisso em que o laboratório deve continuar os estudos e apresentar os dados complementares sobre o produto ao longo de sua utilização (ANVISA, 2021).

Assim como o RDV, o Ganciclovir também é um antiviral análogo de purina, cujo nome químico é 9-(1,3-dihidroxi-2-propoximetil) guanina, também conhecido como DHPG. É um nucleosídeo sintético análogo da 2'-desoxiguanosina que possui ação antiviral contra o citomegalovírus humano (CMV), os vírus do herpes simples 1 e 2 (HSV-1, HSV-2), o vírus do herpes humano tipo 6,7 e 8 (HHV-6, HHV-7 e HHV-8), o vírus de Epstein-Barr (EBV), o vírus da varicela zoster (VZV) e o vírus da Hepatite B. A atividade virustática do fármaco é devido à inibição da síntese do DNA viral por 2 mecanismos: (1) inibição competitiva da incorporação da desoxiguanosina trifosfato (DGTP) ao DNA pela DNA polimerase e (2) a incorporação do trifosfato de ganciclovir ao DNA viral causa um subsequente término ou grande limitação do alongamento do DNA viral. As principais indicações do medicamento são para prevenção/tratamento de infecções pelo citomegalovírus (CMV) em pacientes imunodeprimidos e para a prevenção da doença por CMV em pacientes receptores de transplante (ANVISA, 2017).

Jockusch e colaboradores (2020) focaram sua análise em pró-fármacos de cinco análogos de nucleotídeos (Cidofovir, Abacavir, Valganciclovir / Ganciclovir, Stavudina e Entecavir) que são medicamentos aprovados pela FDA para o tratamento de outras infecções virais e seus perfis de segurança estão bem estabelecidos. Segundo os pesquisadores, depois de demonstrarem a capacidade de inibir a replicação viral em cultura de células, as moléculas candidatas poderão ser avaliadas rapidamente como terapias em potencial para COVID-19. Neste trabalho, dentre os destaques listados pelos autores, consta a ação inibitória do ganciclovir sobre a polimerase do SARS-CoV-2 (JOCKUSCH et al, 2020).

O Ganciclovir foi utilizado para o tratamento de pacientes com COVID-19 na China. Chen e colaboradores (2020) publicaram uma série de casos, composta por 99 pacientes, em Wuhan. Destes, 75 (76%) utilizaram fármacos antivirais: Oseltamivir, Ganciclovir e Lopinavir/Ritonavir. Entretanto, devido à natureza metodológica descritiva do estudo, os autores não conseguiram evidenciar a relação do Ganciclovir como um fator chave em desfechos clínicos favoráveis (CHEN et al, 2020).

Shi e colaboradores (2020) publicaram o caso de um paciente de 42 anos em Wuhan, província de Hubei – China, tratado de COVID-19 em janeiro de 2020 com o uso de Ganciclovir e Oseltamivir, além de antibióticos (Meropenem e Linezolida) e tratamento de suporte, evoluindo com melhora clínica e radiológica das lesões pulmonares até a alta após 25 dias de hospitalização (SHI et al, 2020). Outro relato semelhante foi feito por Han e colaboradores

(2020) sobre um paciente diabético, 23 anos, com COVID-19 hospitalizado durante 15 dias e tratado com os antivirais Ganciclovir e Oseltamivir, antibióticos (Meropenem e Linezolida) e medicamentos sintomáticos. Este caso também evidenciou melhora clínica e radiológica, tendo recebido alta hospitalar após 02 semanas (HAN et al, 2020).

Em um estudo observacional, retrospectivo e unicêntrico, conduzido com 1190 pacientes adultos (≥ 18 anos) com COVID-19 atendidos no Hospital de Doenças Infecciosas de Wuhan de 29 de dezembro de 2019 a 28 de fevereiro de 2020, os autores concluíram que, na população de estudo, durante a admissão hospitalar, um alto escore SOFA (um marcador importante para indicar a gravidade da disfunção de múltiplos órgãos) e linfocitopenia poderiam prever que pacientes não graves desenvolveriam a forma grave da doença. O dímero D elevado, leucocitopenia, trombocitopenia e diabetes foram fatores de risco independentes para morte hospitalar em pacientes graves com COVID-19. Os pesquisadores apontaram que administração de oseltamivir ou ganciclovir pode ter sido benéfica para reduzir a mortalidade em pacientes graves (figura 1), ressalvadas as limitações metodológicas de um estudo observacional (LIU et al, 2020).

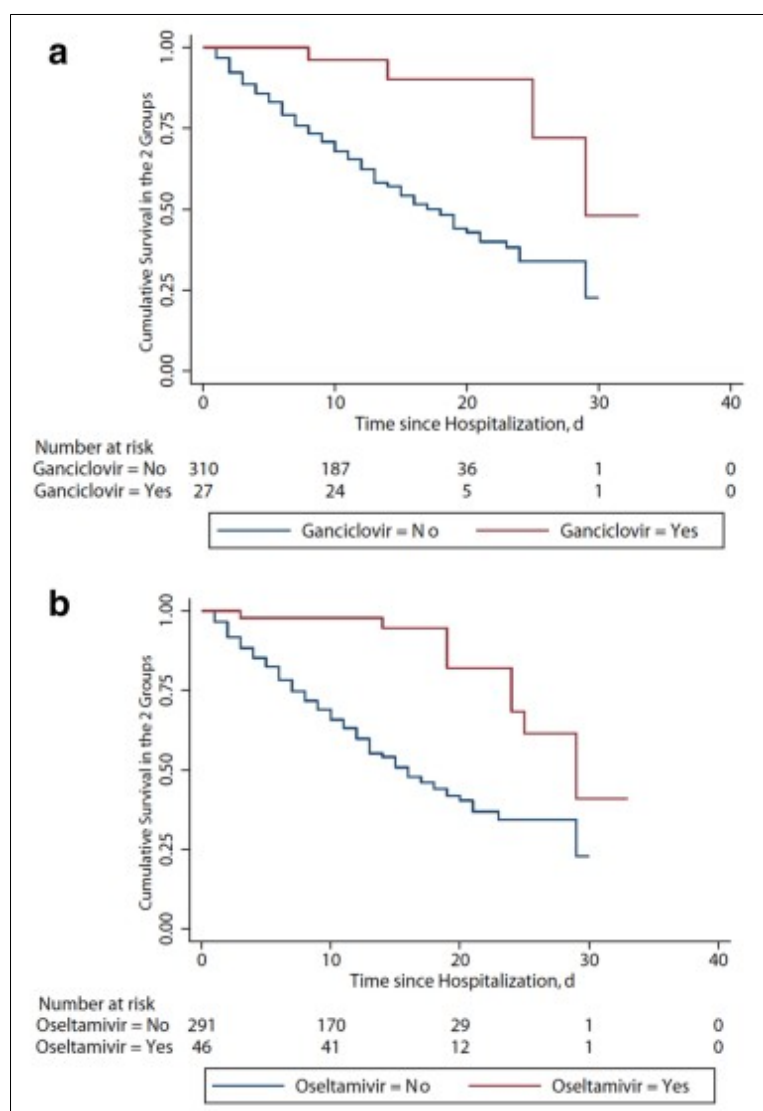


Figura 1 – Curva de sobrevida cumulativa em pacientes graves com COVID-19 com oseltamivir ou ganciclovir.

a O uso de ganciclovir durante a internação hospitalar reduziu o risco de morte (razão de risco, 0,20; IC 95% 0,07–0,55; $p < 0,001$).

b O uso de oseltamivir durante a internação hospitalar reduziu o risco de morte (razão de risco, 0,21; IC 95% 0,10–0,43; $p < 0,001$)

(Fonte: LIU et al, 2020)

Até o momento os trabalhos acerca do uso do ganciclovir para tratar pacientes que contraíram o novo coronavírus são escassos e ainda não foram realizados ensaios clínicos com este fármaco, apenas relatos e séries de caso foram localizados na literatura. Considerando os estudos analisados e a pirâmide de evidência proposta pelo Oxford Center for Evidence-Based Medicine (figura 02), ainda não existe evidência robusta para sustentar a utilização deste fármaco, em larga escala, no tratamento da COVID-19.

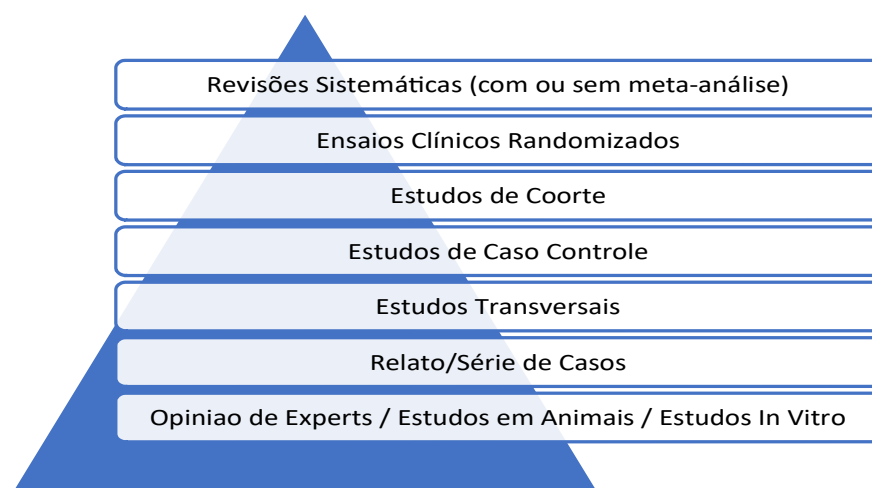


Figura 2 – Pirâmide de Evidência adaptada de Oxford Center for Evidence-Based Medicine (OCEBM, 2011)

REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, S.M.V. et al. COVID-19 therapy: What weapons do we bring into battle? *Bioorg Med Chem*. 2020. Acesso em 07/04/2021.
- ANVISA – AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Bulário eletrônico – Bula do profissional: Ganciclovir sódico. 2017. Acesso em 07/04/2021.
- ANVISA – AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Anvisa aprova registro da vacina da Fiocruz/AstraZeneca e de medicamento contra o coronavírus. 2021. Acesso em 12/04/2021.
- CHEN, N. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet*. 2020. Acesso em 07/04/2021.
- FDA – U. S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. FDA’s approval of Veklury (remdesivir) for the treatment of COVID-19 – The Science of Safety and Effectiveness. 2020. Acesso em 07/04/2021.
- HAN, X. et al. A Diabetic Patient With 2019-nCoV (COVID-19) Infection Who Recovered and Was Discharged From Hospital. *J Thorac Imaging*. 2020. Acesso em 07/04/2021.
- JOCKUSCH, S. et al. A library of nucleotide analogues terminate RNA synthesis catalyzed by polymerases of coronaviruses that cause SARS and COVID-19. *Antiviral Research*. 2020. Acesso em 12/04/2021.

KHADKA, S. et al. Repurposing drugs for COVID-19: An approach for treatment in the pandemic. *Altern Ther Health Med*. 2020. Acesso em 08/04/2021.

LIMA, W.G. et al. The potential of drug repositioning as a short-term strategy for the control and treatment of COVID-19 (SARS-CoV-2): a systematic review. *Archives of Virology*. 2020. Acesso em 07/04/2021.

LIU, J. et al. Clinical outcomes of COVID-19 in Wuhan, China: a large cohort study. *Ann. Intensive Care*. 2020. Acesso em 12/04/2021.

MOHAMED, K. et al. Computational drug discovery and repurposing for the treatment of COVID-19: A systematic review. *Bioorg Chem*. 2021. Acesso em 07/04/2021.

SHI, H. et al. Evolution of CT Manifestations in a Patient Recovered from 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) Pneumonia in Wuhan, China. *Radiology*. 2020. Acesso em 07/04/2021.

WHO – WORLD HEALTH ORGANIZATION. Therapeutics and COVID-19 – Living Guideline 20 November 2020. 2020. Acesso em 08/04/2021.

YOUSEFIFARD, M. et al. Antiviral therapy in management of COVID-19: a systematic review on current evidence. *Arch Acad Emerg Med*. 2020. Acesso em 07/04/2021.