

## **ANTAGONISTAS DO RECEPTOR DE ENDOTELINA PARA O TRATAMENTO DE PACIENTES COM COVID-19.**

### **Revisão sistemática rápida**

*Esta revisão rápida (rapid review methodology) (1) foi produzida por meio de uma ação colaborativa entre a Unidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (UATS-HAOC) e o Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Sírio-Libanês (NATS-HSL).*

#### **Autores**

- Haliton Alves de Oliveira Junior – Coordenador, UATS-HAOC
- Flávia Cordeiro de Medeiros – Pesquisadora, UATS-HAOC
- Gabriela Vilela de Brito – Pesquisadora, UATS-HAOC
- Jessica Yumi Matuoka – Pesquisadora, UATS-HAOC
- Lays Pires Marra – Pesquisadora, UATS-HAOC
- Patrícia do Carmo Silva Parreira – Pesquisadora, UATS-HAOC
- Rachel Riera – Coordenadora, NATS-HSL
- Ângela Maria Bagattini – Pesquisadora, NATS-HSL
- Daniela Vianna Pachito - Pesquisadora, NATS-HSL

Citar como: Oliveira Jr HA, Medeiros FC, Brito GV, Matuoka JY, Marra LP, Parreira PCL, Pachito DV, Bagattini AM, Riera R. Antagonistas do receptor da endotelina para o tratamento de pacientes com COVID-19. Revisão sistemática rápida. Disponível em: <https://oxfordbrazilebm.com/index.php/2020/04/14/antagonistas-do-receptor-de-endotelina-para-o-tratamento-de-pacientes-com-covid-19/>. Acessado em [acrescentar dia, mês e ano].

Potenciais conflitos de interesse: os autores declaram não haver conflito de interesse relacionado ao planejamento e à execução deste documento.

Agradecimentos: Os autores agradecem as duas instituições de origem por proporcionarem esta atividade colaborativa.

São Paulo, 09 de abril de 2020.

## RESUMO

**Contexto:** Dada a pandemia do COVID-19, identificou-se a necessidade de pesquisar medicamentos que atuem na função pulmonar como possíveis tratamentos para a doença, entre eles os antagonistas de endotelina. Por inibirem os receptores de endotelina (um neuro hormônio de concentração elevada no tecido pulmonar), localizados principalmente nas células do músculo liso vascular pulmonar e nas células endoteliais vasculares pulmonares, estes agentes bloqueiam a vasoconstrição e a proliferação celular local, diminuindo o remodelamento tecidual e a resistência pulmonar e aumentando o débito cardíaco. Desta forma, estes agentes podem representar um alvo terapêutico para a doença.

**Objetivos:** Identificar, avaliar sistematicamente e sumarizar as melhores evidências científicas disponíveis sobre a eficácia e a segurança dos antagonistas do receptor de endotelina para COVID-19.

**Métodos:** Revisão sistemática rápida (*rapid review methodology*).

**Resultados:** Foram identificados 2.051 estudos, dos quais nenhum foi incluído após o processo de seleção. Não foram identificados estudos finalizados ou em andamento que pesquisassem a classe como um possível alvo para o tratamento da COVID-19.

**Conclusão:** Esta revisão sistemática rápida não identificou estudos que avaliassem os efeitos dos antagonistas do receptor de endotelina para o tratamento da COVID-19. Deste modo, até que resultados de estudos clínicos com esta finalidade estejam disponíveis, não é possível estimar a eficácia e a segurança desses medicamentos no tratamento de pacientes com COVID-19, tampouco recomendar seu uso rotineiro para esta situação.

**Palavras-chave:** COVID-19; SARS-CoV-2; Coronavírus; antagonistas do receptor de endotelina.

## CONTEXTO

Dada a pandemia da COVID-19, identificou-se a necessidade de pesquisar medicamentos que atuem na função pulmonar como possíveis tratamentos para a doença, entre eles os antagonistas de endotelina. Por inibirem os receptores de endotelina (um neuro hormônio de concentração elevada no tecido pulmonar), localizados principalmente nas células do músculo liso vascular pulmonar e nas células endoteliais vasculares pulmonares, estes agentes bloqueiam a vasoconstrição e a proliferação celular local. Assim, diminuem o remodelamento tecidual e a resistência pulmonar e aumentam o débito cardíaco, o que justifica a investigação dos antagonistas do receptor de endotelina como opções terapêuticas para a doença.

## JUSTIFICATIVA

Dado o exposto, a fim de informar cientificamente, e de modo imparcial, a tomada de decisão em saúde, foi desenvolvida uma revisão sistemática rápida (*rapid review methodology*) (1) para mapear e avaliar criticamente as melhores evidências existentes sobre o uso dos antagonistas do receptor de endotelina para COVID-19.

## OBJETIVOS

Identificar, avaliar sistematicamente e sumarizar as melhores evidências científicas disponíveis sobre a eficácia e a segurança do uso dos antagonistas do receptor de endotelina para COVID-19.

Pergunta estruturada (acrônimo PICOS):

Os antagonistas do receptor de endotelina são eficazes e seguros para o tratamento de COVID-19?

- P (população): pessoas com suspeita ou infecção confirmada por COVID-19.
- I (intervenção): antagonistas do receptor de endotelina
- C (comparadores): sem especificação, não fixado

- O (*outcomes*, desfechos): desfechos de eficácia e segurança (ex: redução de mortalidade, alta, redução da proporção de pacientes com SARS, internações, etc).
- S (*studies*, estudos): estudos que avaliassem o uso dos antagonistas do receptor de endotelina para COVID-19. Não houve delimitação do delineamento metodológico dos estudos selecionados.

## MÉTODOS

### Desenho e local

Esta foi uma revisão rápida desenvolvida na Unidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (UATS-HAOC), com o apoio do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Sírio-Libanês (NATS-HSL).

### Critérios para inclusão de estudos

#### (a) Tipos de participante

Pacientes (adultos e crianças) com suspeita ou diagnóstico confirmado de infecção por COVID-19.

#### (b) Tipo de intervenção

Antagonistas do receptor de endotelina (ex. bosentana, ambrisentana), seja uso isolado ou em associação com outras intervenções.

#### (c) Tipos de estudos

Tendo em conta o número limitado de estudos que possa ter sido publicado até o momento e que o objetivo desta revisão é mapear o conhecimento, foram considerados os seguintes desenhos de estudo, seguindo a hierarquia das evidências e considerando a qualidade metodológica dos estudos primários identificados: ensaios clínicos randomizados, ensaios clínicos *quasi*-randomizados, ensaios clínicos não randomizados, estudos coorte, estudos caso-controle, estudos de coorte único experimental (fase 1 ou

2). Estudos experimentais pré-clínicos ou estudos em animais foram considerados apenas na ausência de qualquer estudo clínico em humanos.

## Desfechos

Foram considerados nesta revisão rápida quaisquer desfechos clínicos e laboratoriais relatados pelos estudos incluídos.

### Busca por estudos

#### *Busca eletrônica*

Foi realizada busca eletrônica nas seguintes bases de dados gerais:

- Cochrane Library (via Wiley);
- Embase (via Elsevier);
- Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE, via PubMed).

Foi realizada busca eletrônica nas seguintes bases consideradas de literatura cinzenta:

- Opengrey (<https://opengrey.eu>)
- Medrxiv (<https://www.medrxiv.org/>)

Foi realizada busca eletrônica nas seguintes bases de registros de ensaios clínicos:

- ClinicalTrials.gov (<https://clinicaltrials.gov>)
- International Clinical Trials Register Platform (ICTRP), World Health Organization (WHO) (busca em 06 de abril de 2020).

Dada a escassez de evidência sobre os inibidores de endotelina, foi realizada busca adicional (livre) de validação nas seguintes fontes de informação:

- Google Scholar

- Epistemonikos (<https://www.epistemonikos.org>)
- Portal Saúde Baseada em Evidências (plataforma Sabiá),
- Uptodate, Micromedex
- Center of Diseases Control (CDC)
- *COVID-19 Global research on coronavirus disease* disponível em: <https://search.bvsalud.org/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/>;
- *R&D Blueprint: Coronavirus disease (COVID-2019) R&D*, disponível em: <https://www.who.int/blueprint/priority-diseases/key-action/novel-coronavirus/en/>
- *Web base application to analyse clinical trials to evaluate therapeutics for COVID-19*, direcionada pela OMS e disponível em: <https://app.powerbi.com/view?r=eyJrljoiMjA1ZDA0N2YtOTUzMi00ZTU1LWFMIMDA0MjYtMjU2ODQyIiwidCI6ImY2MTBjMG13LWJkMjQtNGl3OS04MTBiLTNkYzI4MGFmYjU5MCIslmMiOjh9>>)

Também houve busca no sítio da WHO/ATC para identificação de fármacos pertencentes a classe dos antagonistas do receptor da endotelina que pudessem não ter sido contemplados.

Estas estratégias, em alguns casos, continham apenas termos para “COVID-19”, numa tentativa de tornar mais sensível a estratégia de busca, haja vista que a busca contendo os termos relacionados aos inibidores de endotelina não retornavam resultados.

As estratégias de busca elaboradas e utilizadas para cada base eletrônica de dados estão apresentadas no quadro do **Anexo 1**. Não foram utilizadas restrições de data, idioma ou *status* (resumo ou texto completo) da publicação. As buscas foram realizadas em 07 e 08 de abril de 2020.

### Seleção dos estudos

O processo de seleção dos estudos foi realizado por um revisor e checado por um segundo, qualquer divergência foi resolvida por consenso.

A seleção dos estudos foi realizada em duas etapas. Na primeira etapa foram avaliados os títulos e resumos das referências identificadas por meio da estratégia de busca e os estudos potencialmente elegíveis foram pré-selecionados. Na segunda etapa, foi

realizada a avaliação do texto na íntegra dos estudos pré-selecionados para confirmação da elegibilidade.

O processo de seleção foi realizado manualmente, já que foram recuperados poucos estudos de interesse.

### **Avaliação crítica dos estudos incluídos**

Inicialmente, planejou-se fazer a avaliação da qualidade metodológica e/ou do risco de viés dos estudos que seriam incluídos a partir das ferramentas apropriadas para cada desenho de estudo.

- Ensaio clínico randomizado: Tabela de Risco de Viés da Cochrane (2).
- Ensaio clínico não randomizado ou *quasi*-randomizado: ROBINS-I (3).
- Estudos longitudinais observacionais comparativos (caso-controle e coorte): ROBINS-I (3) ou Newcastle-Ottawa (4).
- Para os estudos clínicos fase 1 ou fase 2 sem grupo comparador direto seria utilizada a ferramenta da série de casos do Instituto Joanna Briggs (5).

### **Apresentação dos resultados**

Planejou-se, inicialmente, apresentar narrativamente os resultados dos estudos incluídos. Os dados dos desfechos avaliados pelos estudos incluídos seriam relatados considerando as estimativas de tamanho de efeito (risco relativo, diferença de risco absoluto, *hazard ratio*, razão de chances, número necessário para tratar e outros) e suas respectivas medidas de confiança e variância e (medidas de dispersão, intervalos de confiança e valores de p), desde que disponíveis.

### **Avaliação da certeza do corpo das evidências obtidas**

Inicialmente, pensou-se em avaliar o grau de certeza das evidências que seriam obtidas com esta revisão rápida por meio da abordagem GRADE (6), de modo que seria construída uma tabela resumo com os achados na plataforma GRADEpro GDT.

## RESULTADOS

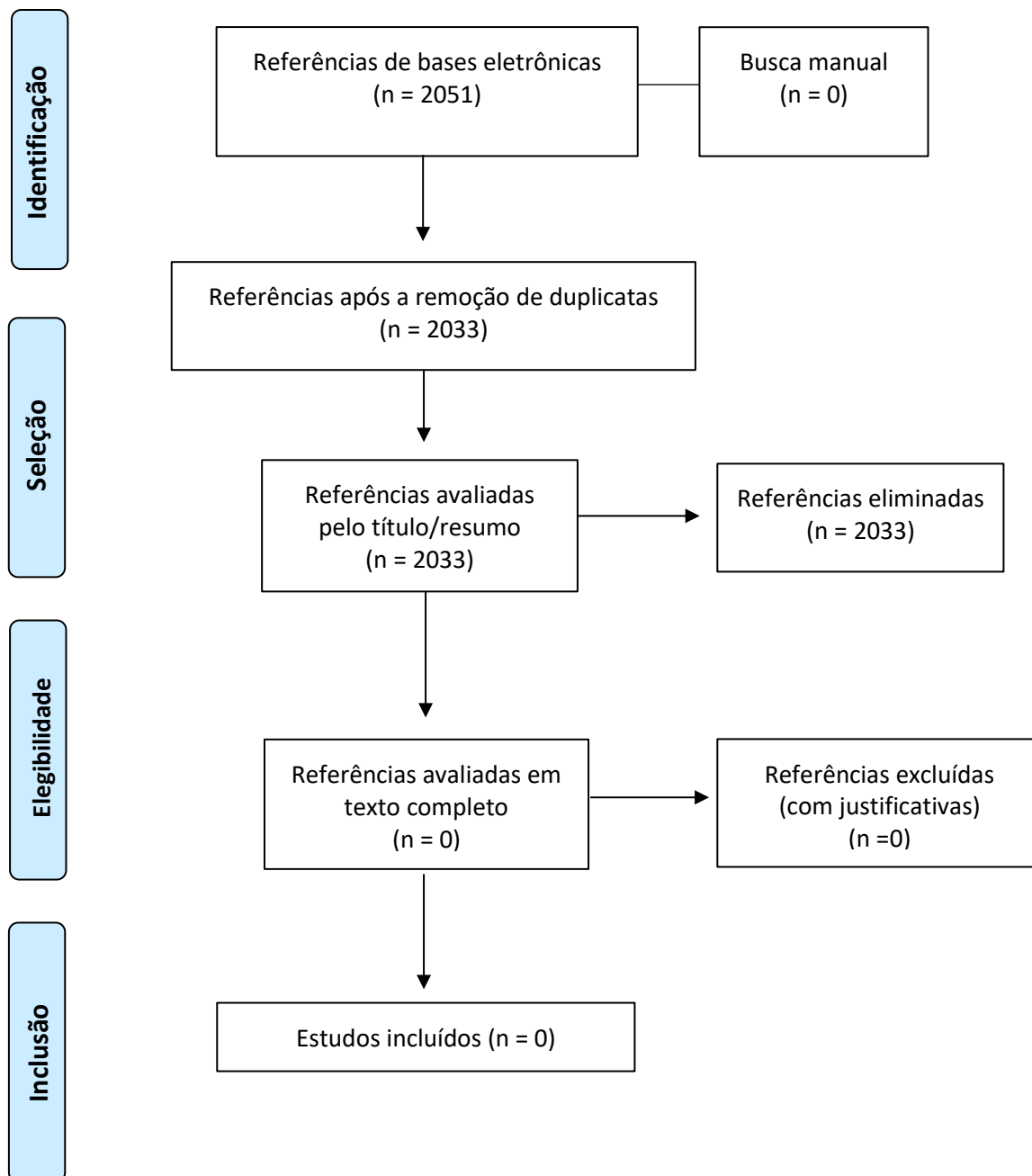
### Resultados da busca

As estratégias de busca recuperaram 2051 referências. Durante o processo de seleção, nenhum estudo atendeu ao escopo a pergunta PICO de pesquisa. Dessa forma, nenhum estudo foi considerado elegível, sendo esta uma revisão vazia.

O fluxograma do processo de seleção está apresentado na **Figura 1**.



**Figura 1.** Fluxograma do processo de seleção de estudos



## CONCLUSÕES

Esta revisão sistemática rápida não identificou nenhum estudo clínico (com dados disponíveis) que avaliasse os efeitos dos antagonistas dos receptores de endotelina para tratamento da infecção por COVID-19. Com base nos achados disponíveis não há confirmação sobre a eficácia e a segurança do uso desses medicamentos em pacientes com COVID-19. Nenhuma recomendação acerca do uso destes medicamentos pode ser feita.

## REFERÊNCIAS

1. Tricco AC, Langlois E V, Straus SE, Research A for HP and S, Organization WH. Rapid reviews to strengthen health policy and systems: a practical guide [Internet]. Geneva PP - Geneva: World Health Organization; Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/258698>
2. Julian PT Higgins DGA and JAS on behalf of the CSMG and the CBMG. Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies. [Internet]. The Cochrane Collaboration. [cited 2020 Mar 26]. Available from: [https://handbook-5-1.cochrane.org/chapter\\_8/8\\_16\\_chapter\\_information.htm](https://handbook-5-1.cochrane.org/chapter_8/8_16_chapter_information.htm)
3. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: A tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016;
4. GA Wells, B Shea, D O'Connell, J Peterson, V Welch, M Losos PT. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses [Internet]. The Ottawa Hospital. Available from: [http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp)
5. The Joanna Briggs Institute. The Joanna Briggs Institute Critical Appraisal tools for use in JBI Systematic Reviews Checklist for Case Series. 2017.
6. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008 Apr;336(7650):924–6.

## Anexo 1. Estratégias utilizadas para as buscas eletrônicas

Base de dados	Estratégia de busca	Resultados
Cochrane Library	<p>#1: MeSH descriptor: [SARS Virus] explode all trees</p> <p>#2: severe acute respiratory syndrome coronavirus OR severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 OR SARS-CoV-2 OR SARS CoV 2 OR SARS-CoV 2 OR coronavirus disease 2019 OR COVID 19 OR COVID-19 OR nCoV 2019 (Word variations have been searched)</p> <p>#3: #1 OR #2 (Word variations have been searched)</p> <p>#4: MeSH descriptor: [Endothelin A Receptor Antagonists] explode all trees</p> <p>#5: MeSH descriptor: [Endothelin B Receptor Antagonists] explode all trees</p> <p>#6: MeSH descriptor: [Endothelin Receptor Antagonists] explode all trees</p> <p>#7: MeSH descriptor: [Bosentan] explode all trees</p> <p>#8: MeSH descriptor: [Atrasentan] explode all trees</p> <p>#9: #4 OR #5 OR #6 OR #7 #8 OR endothelin inhibitor OR endothelin antagonist OR bosentan OR ambrisentan OR macitentan OR tezosentan OR sitaxsentan OR atrasentan OR BQ-123 OR zibosentan OR darusentan OR clazosentan OR aprocitantan (Word variations have been searched)</p> <p>#10: #9 AND #3</p> <p>#11: MeSH descriptor: [Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus] explode all trees</p> <p>#12: #3 OR #11 (Word variations have been searched)</p> <p>#13: #12 AND #9 (Word variations have been searched)</p>	3
Embase	<p>('endothelin a receptor antagonist'/exp OR 'endothelin a receptor antagonist' OR 'endothelin b receptor antagonist'/exp OR 'endothelin b receptor antagonist' OR 'endothelin receptor antagonist'/exp OR 'endothelin receptor antagonist' OR 'endothelin antagonist'/exp OR 'endothelin antagonist' OR 'endothelin inhibitor' OR 'bosentan'/exp OR 'bosentan' OR 'ambrisentan'/exp OR 'ambrisentan' OR 'macitentan'/exp OR 'macitentan' OR 'tezosentan'/exp OR 'tezosentan' OR 'sitaxsentan'/exp OR 'sitaxsentan' OR 'atrasentan'/exp OR 'atrasentan' OR 'zibosentan' OR 'bq-123'/exp OR 'bq-123' OR 'darusentan'/exp OR 'darusentan' OR 'clazosentan'/exp OR 'clazosentan' OR 'aprocitantan'/exp OR 'aprocitantan') AND [embase]/lim</p> <p>AND</p> <p>('sars-related coronavirus'/exp OR 'sars-related coronavirus' OR 'severe acute respiratory syndrome coronavirus'/exp OR 'severe acute respiratory syndrome coronavirus' OR 'severe acute respiratory syndrome coronavirus 2'/exp OR 'severe acute respiratory syndrome coronavirus 2' OR 'sars-cov-2' OR 'sars cov 2' OR 'sars-cov2' OR 'coronavirus disease 2019'/exp OR 'coronavirus</p>	0

	disease 2019' OR 'covid-19' OR 'covid 19'/exp OR 'covid 19' OR 'sars coronavirus'/exp OR 'sars coronavirus' OR 'middle east respiratory syndrome coronavirus'/exp OR 'middle east respiratory syndrome coronavirus' OR 'severe acute respiratory syndrome coronavirus'/exp OR 'severe acute respiratory syndrome coronavirus' OR 'mers-cov'/exp OR 'mers-cov' OR 'mers cov'/exp OR 'mers cov' OR 'sars cov'/exp OR 'sars cov' OR 'sars-cov'/exp OR 'sars-cov') AND [embase]/lim	
Medrxiv	endothelin receptor antagonist bosentan ambrisentan macitentan tezosentan sitaxsentan atrasentan BQ-123 zibosentan darusentan clazosentan aprocitantan	0
	Darusentan	0
	clazosentan	0
	aprocitantan	0
	COVID-19 SARS-CoV-2	1348
MEDLINE (via PubMed)	((("Endothelin Receptor Antagonists"[Mesh] OR "Endothelin B Receptor Antagonists"[Mesh] OR "Endothelin A Receptor Antagonists"[Mesh] OR endothelin antagonist OR endothelin inhibitor OR "Bosentan"[Mesh] OR bosentan OR "ambrisentan" [Supplementary Concept] OR ambrisentan OR "macitentan" [Supplementary Concept] OR macitentan OR "tezosentan" [Supplementary Concept] OR tezosentan OR "sitaxsentan" [Supplementary Concept] OR sitaxsentan OR "Atrasentan"[Mesh] OR atrasentan OR "cyclo(Trp-Asp-Pro-Val-Leu)" [Supplementary Concept] OR BQ-123 OR "ZD4054" [Supplementary Concept] OR zibosentan OR "darusentan" [Supplementary Concept] OR Darusentan OR "aprocitantan" [Supplementary Concept] OR aprocitantan OR "clazosentan" [Supplementary Concept] OR Clazosentan)) AND ("SARS Virus"[Mesh] OR Severe Acute Respiratory Syndrome Virus OR Severe Acute Respiratory Syndrome coronavirus 2 OR SARS-CoV-2 OR SARS-Cov2 OR SARS CoV 2 OR coronavirus disease 2019 OR COVID 19 OR COVID-19 OR nCoV 2019 OR "Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus"[Mesh] OR "SARS Virus"[Mesh] OR SARS-CoV OR SARS CoV OR MERS-CoV OR MERS CoV)	0
Opengrey	(bosentan OR endothelin receptor antagonist OR ambrisentan OR macitentan OR tezosentan OR sitaxsentan OR atrasentan OR BQ-123 OR zibosentan OR darusentan OR clazosentan OR aprocitantan) AND (covid 19 OR SARS-CoV-2 OR covid-19 OR SARS-CoV2 OR MERS-CoV OR MERS CoV OR SARS-CoV OR SARS CoV OR middle east respiratory syndrome OR severe acute respiratory syndrome)	0
ClinicalTrials.gov	bosentan OR ambrisentan OR macicetan OR tezosentan OR sitaxsentan OR atrasentan OR BQ-123 OR zibosentan   COVID 19 OR COVID-19 OR SARS-CoV 2 OR SARS-CoV-2 OR nCoV 2019 OR severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 OR MERS-CoV OR MERS CoV OR middle eats respiratory syndrome coronavirus	0
	Covid-19	388
	Endothelin Receptor Antagonists	274
	Darusentan	6
	clazosentan	7

	aprocitentan	5
WHO-ICTRP (banco de dados- Excel de 06/04/2020)	endothelin	19
Tripdbase	Endothelin Receptor Antagonists AND COVID-19	0
	ambrisentan AND COVID-19	0
	bosentan AND COVID-19	1
	macitentan AND COVID-19	0
	tezosentan AND COVID-19	0
	sitaxsentan AND COVID-19	0
	atrasentan AND COVID-19	0
	BQ-123 AND COVID-19	0
	Zibosentan AND COVID-19	0
	Darusentan AND COVID-19	0
	Clazosentan AND COVID-19	0
	aprocitentan AND COVID-19	0