

Atazanavir para a COVID-19

Revisão sistemática rápida

Esta revisão rápida (rapid review methodology) 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:

- Lays Pires Marra – Pesquisadora, UATS-HAOC
- 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
- Patrícia do Carmo Silva Parreira – Pesquisadora, UATS-HAOC
- Ângela Maria Bagattini – Pesquisadora, NATS-HSL
- Daniela Vianna Pachito - Pesquisadora, NATS-HSL
- Rachel Riera – Coordenadora, NATS-HSL

Citar como: Marra LP, Oliveira Jr HA, Medeiros FC, Brito GV, Matuoka JY, Parreira PCL, Bagattini AM, Pachito DV, Riera R. Atazanavir para COVID-19. Revisão sistemática rápida. Disponível em: https://oxfordbrazilebm.com/index.php/2020/05/08/atazanavir-para-covid-19_2/. 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, 04 de maio de 2020.

RESUMO

Contexto: Esta foi uma revisão rápida desenvolvida durante a epidemia da COVID-19 no Brasil no intuito de informar cientificamente, e de modo imparcial, a tomada de decisão em saúde. **Objetivos:** Identificar, avaliar sistematicamente e sumarizar as melhores evidências científicas disponíveis sobre a eficácia e a segurança do uso do atazanavir para COVID-19. **Métodos:** Revisão sistemática rápida (*rapid review methodology*). **Resultados:** Foram realizadas buscas sistemáticas nas principais bases de dados, as buscas foram realizadas no dia 13 de abril de 2020 e atualizadas no dia 28 de abril de 2020. Após o processo de seleção, não foi identificado nenhum estudo clínico realizado com o atazanavir para o tratamento de pacientes com COVID-19. Também não há estudos em andamento. Os estudos disponíveis foram realizados in vitro e apresentam resultados contraditórios. Em um dos estudos os autores relataram que não foi observada atividade antiviral do atazanavir contra a SARS CoV-2. Em outro estudo, o atazanavir sozinho e associado ao ritonavir apresentou inibição da replicação viral de SARS-CoV-2 em diferentes linhagens celulares, e a associação de ritonavir ao atazanavir demonstrou ser ainda mais potente na inibição da replicação de SARS-CoV-2 comparado com atazanavir sozinho e com cloroquina. A ação inibitória de atazanavir isolado e associado ao ritonavir também foi comprovada em células epiteliais pulmonares humanas. **Conclusão:** Apesar dos resultados divergentes dos estudos in vitro, o atazanavir é um medicamento em potencial a ser avaliado em ensaios clínicos quanto a eficácia no tratamento da COVID-19. Até o momento, o uso de atazanavir no tratamento da COVID-19 permanece não comprovado e depende de testes clínicos para que haja avanço no reconhecimento de sua eficácia.

Palavras-chave: COVID-19; SARS-CoV-2; Coronavírus; atazanavir.

CONTEXTO

Esta revisão sistemática rápida foi desenvolvida pela Unidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (UATS-HAOC), durante a epidemia da COVID-19 no Brasil.

O número global de casos e de mortes por COVID-19 continuam a crescer a cada dia. Nesta situação alarmante, esforços de emergência estão em andamento para encontrar um tratamento eficaz para a COVID-19. Atualmente há mais de 1.161 estudos cadastrados na base de dados do *ClinicalTrials*, que avaliam medicamentos, procedimentos e terapias para o tratamento da COVID-19 (1). No entanto, até o momento não há um medicamento específico com eficácia comprovada para o tratamento da COVID-19.

JUSTIFICATIVA

O reaproveitamento de medicamentos existentes é uma opção apropriada para o enfrentamento da COVID-19. Estudos como os realizados por Xing et al. (2020) e Beck et al. (2020) utilizam uma abordagem computacional para identificar possíveis candidatos para o tratamento da COVID-19. Foram apontados como alternativas promissoras os seguintes medicamentos atazanavir, remdesivir, efavirenz, ritonavir (2), bortezomibe, dactolisibe, alvocidibe e metotrexato (3), que posteriormente precisam serem avaliados quanto a eficácia e segurança em humanos com COVID-19.

No intuito de informar cientificamente, e de modo imparcial, a tomada de decisão em saúde, foi desenvolvida uma revisão sistemática rápida (*rapid review methodology*) para mapear e avaliar criticamente as melhores evidências existentes sobre o uso do atazanavir para o tratamento da COVID-19.

OBJETIVOS

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

Pergunta estruturada (acrônimo PICOS):

O atazanavir é eficaz e seguro para o tratamento da COVID-19?

- P (população): pessoas com suspeita ou infecção confirmada por COVID-19.
- I (intervenção): atazanavir.
- C (comparadores): medidas gerais de suporte, placebo, nenhuma intervenção ou qualquer outro tratamento ativo.
- O (*outcomes*, desfechos): desfechos de eficácia e segurança.
- S (*studies*, estudos): estudos in vitro, em animais, estudos clínicos primários ou secundários.

MÉTODOS

Desenho e local

Esta foi uma revisão rápida desenvolvida pela Unidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (UATS-HAOC), com colaboração 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

Atazanavir isolado ou em associação com outras intervenções.

(c) Tipos de estudos

Tendo em vista o número limitado de informações sobre a utilização deste medicamento e que o objetivo desta revisão é mapear o conhecimento, foram considerados todos os estudos publicados. 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 in vitro, experimentais pré-clínicos e 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 conforme 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);
- Base específica da World Health Organization (WHO) para a COVID-19 (<https://search.bvsalud.org/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/>).

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

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

Foi realizada busca eletrônica no ClinicalTrials.gov (<https://clinicaltrials.gov>), bases de registros de ensaios clínicos.

A base International Clinical Trials Register Platform (ICTRP), World Health Organization (WHO), não foi pesquisada, por estar indisponível na data da busca.

Foi realizada busca adicional (livre) de validação no Google Scholar e no Epistemonikos (<https://www.epistemonikos.org>).

As estratégias de busca elaboradas e utilizadas para cada base eletrônica de dados estão apresentadas no

ANEXO 1

ANEXO 1

Quadro 1. Estratégias utilizadas para as buscas eletrônicas. Não foram utilizadas restrições de data, idioma ou *status* (resumo ou texto completo) da publicação. As buscas foram realizadas em 13 de abril de 2020 e atualizadas no dia 28 de abril de 2020.

Busca manual

Foi realizada busca manual nas listas de referências dos estudos relevantes.

Seleção dos estudos

O processo de seleção dos estudos foi realizado por um único revisor, e qualquer dúvida foi resolvida com um segundo revisor.

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 por meio da plataforma Rayyan (<https://rayyan.qcri.org>) (4).

Avaliação crítica dos estudos incluídos

A avaliação da qualidade metodológica e/ou do risco de viés dos estudos incluídos foi realizada utilizando ferramentas apropriadas para cada desenho de estudo, como segue:

- Ensaio clínico randomizado: Tabela de Risco de Viés da Cochrane (5).
- Ensaio clínico não randomizado ou *quasi*-randomizado: ROBINS-I (6).
- Estudos longitudinais observacionais comparativos (caso-controle e coorte): ROBINS-I (6) ou Newcastle-Ottawa (7).

- 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 (8).

Apresentação dos resultados

As características dos estudos incluídos, identificados pelas buscas, foram apresentadas narrativamente, com os principais desfechos relatados pelos autores.

RESULTADOS

Resultados da busca

As estratégias de busca recuperaram dezoito referências. Durante o processo de seleção, foram eliminadas cinco referências que não estavam de acordo com o PICOS após a leitura de título e resumo (primeira etapa). Na leitura do texto completo, onze estudos confirmaram a elegibilidade (segunda etapa). A lista de estudos excluídos e as razões para exclusão estão apresentados no **ANEXO 2**. O fluxograma do processo de seleção está apresentado na **Figura 1**. Após o processo de seleção, três estudos foram incluídos.

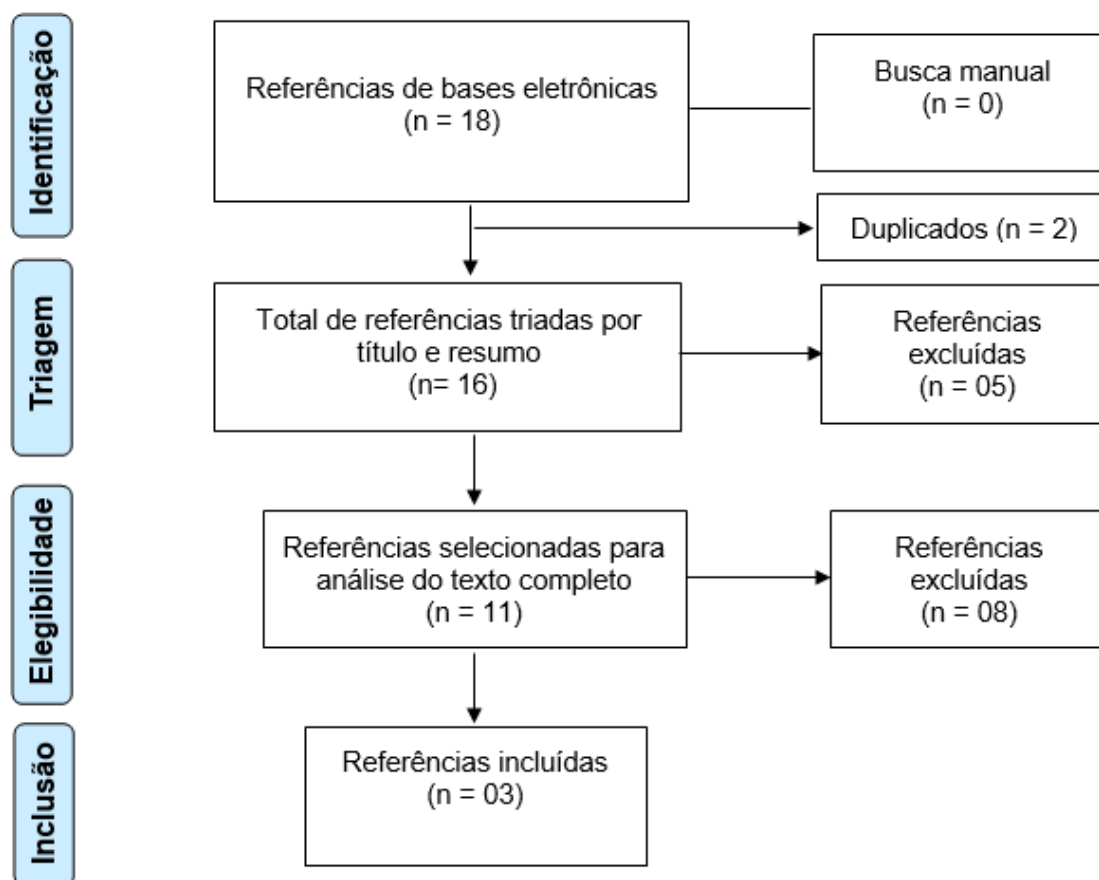


Figura 1. Fluxograma do processo de seleção de estudos

Não foi identificado nenhum estudo clínico, os três estudos incluídos são estudos in vitro (9–11). Os aspectos metodológicos e os principais achados dos estudos incluídos são descritos na **Tabela 1**.

Fintelman-Rodrigues et al (2020)

Estudo realizado por Fintelman-Rodrigues et al (2020), na Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz, Rio de Janeiro), avaliou a resposta do atazanavir sozinho ou em combinação com o ritonavir, na replicação viral do SARS-CoV-2 em modelos de infecção por cultura de células (10).

O direcionamento da enzima Mpro do SARS-CoV-2 pelo atazanavir e lopinavir foi avaliado por modelagem molecular usando uma estrutura representativa (PDB: 6LU7). Os achados indicam que atazanavir interage com SARS-CoV-2 Mpro de maneira mais

espontânea e estável que o lopinavir. Também foi avaliado se o atazanavir poderia inibir a atividade da enzima Mpro do SARS-CoV-2 por purificação parcial da enzima em frações celulares obtidas das células infectadas pelo SARS-CoV-2 e realizando perfis zimográficos. Os resultados confirmaram esta hipótese e foram consistentes com as previsões da modelagem molecular e das análises dinâmicas que sugerem que o atazanavir inibe a atividade enzimática da Mpro do SARS-CoV-2, por se ligar e direcionar a atividade enzimática da codificação Mpro do SARS-CoV-2.

Os autores avaliaram a inibição da replicação de SARS-CoV-2 pelo atazanavir sozinho, ou em combinação com o ritonavir, usando uma variedade de sistemas celulares diferentes. A cloroquina foi utilizada como controle positivo. Os resultados apontam que o SARS-CoV-2 é suscetível ao atazanavir em diferentes tipos de células. A associação atazanavir / ritonavir foi a terapia mais potente observada *in vitro* (**Tabela 1**).

O atazanavir sozinho e atazanavir / ritonavir foram testados em doses ótima (10 μ M) e subótima (1 μ M) em um modelo de infecção por SARS-CoV-2 utilizando monócitos primários humanos. Os resultados indicam que o atazanavir impede a morte celular e a produção de citocinas pró-inflamatórias nos monócitos infectados com SARS-CoV-2. O atazanavir / ritonavir e a cloroquina foram igualmente eficientes em inibir a replicação viral nos monócitos humanos.

Yamamoto et al. 2020

Yamamoto et al. 2020 avaliaram a atividade antiviral de nove medicamentos inibidores da protease do HIV-1 contra SARS-CoV-2 *in vitro*. Foram avaliadas as concentrações máximas (C_{max}), mínima ($C_{mín}$), concentração efetiva de 50% (CE 50), a concentração citotóxica de 50% (CC 50) e o índice de seletividade (IS, $CC\ 50 / CE\ 50$) dos medicamentos ritonavir, saquinavir, amprenavir, darunavir, indinavir, tipranavir, atazanavir, nelfinavir e lopinavir (11). Para avaliar a eficácia e segurança desses medicamentos foi calculada a razão da C_{max} e da CC50 ($C_{max} / CE50$) e a razão da $C_{mín}$ e da CE 50 ($C_{mín} / EC50$). Quanto maior essa proporção indica que o medicamento pode ser eficaz no tratamento de pacientes com COVID-19 e quanto menor indica que a concentração não é suficiente para alcançar um resultado eficaz. De todos os medicamentos avaliados o nelfinavir apresentou os resultados mais satisfatórios (CE 50

= 1,13 μ M, CC 50 = 24,32 μ M, IS = 21,52) inibiu, com potência, a replicação do vírus na concentração mais baixa e exibiu o IS mais alto nos inibidores da protease do HIV-1 testados. O IS mede o quanto um composto é ativo contra o vírus sem causar danos à viabilidade das células de mamíferos/ humanos. Quanto maior esta razão, mais seletiva é a droga sobre o vírus e, conseqüentemente, menor efeito ela tem sobre a célula dos mamíferos/ humanos. O atazanavir apresentou uma CE 50 de 9,36 μ M, CC 50 > 81 μ M e IS > 8,65, suprimido SARS-CoV-2 a menos de 10 μ M. O baixo IS do atazanavir pode aumentar a preocupação com os efeitos adversos nos pacientes com COVID-19 (**Tabela 1**).

Jeon et al. (2020)

Jeon et al. (2020) testaram a atividade antiviral de 48 medicamentos aprovados pela FDA, selecionados em uma triagem previa para SARS-CoV, quanto à sua capacidade de inibir a infectividade por SARS CoV-2 (9). As células infectadas foram pontuadas por análise de imunofluorescência usando um anticorpo contra a proteína N da SARS-CoV-2. Cloroquina, lopinavir e remdesivir foram utilizados como drogas de referência. Os autores não observaram nenhuma atividade antiviral do atazanavir e do favipiravir contra a SARS CoV-2 (**Tabela 1**).

Tabela 1. Aspectos metodológicos e principais achados dos estudos incluídos

Estudo	Fintelman-Rodrigues et al. 2020 (10)	Yamamoto et al. 2020 (11)	Jeon et al. 2020 (9)
Desenho	Estudo in vitro	Estudo in vitro	Estudo in vitro
População / Condição de interesse	Células Vero E6 e células epiteliais do pulmão humano (A549) infectadas com SARS-CoV-2	Células Vero E6/TMPRSS2 infectadas com SARS-CoV-2	Células Vero ATCC CCL-81 infectadas com SARS-CoV-2
Intervenção	atazanavir / ritonavir, atazanavir sozinho, cloroquina	atazanavir, saquinavir, amprenavir, darunavir, indinavir, tipranavir, ritonavir, lopinavir e nelfinavir.	50 medicamentos foram avaliados*
Financiamento	CNPq, FAPERJ e CAPES	Japan Agency for Medical Research and Development to N.Y. e pela JSPS KAKENHI	Governo coreano (MSIT)
Desfechos:			
CE 50: Concentração efetiva de 50% das células	atazanavir / ritonavir: $0,5 \pm 0,08 \mu\text{M}$ atazanavir sozinho: $2,0 \pm 0,12 \mu\text{M}$ cloroquina CE 50 de $1,0 \pm 0,07 \mu\text{M}$	atazanavir: $9,36 \mu\text{M}$ saquinavir: $8,83 \mu\text{M}$ amprenavir: $31,32 \mu\text{M}$ darunavir: $46,41 \mu\text{M}$ indinavir: $59,14 \mu\text{M}$ tipranavir: $13,34 \mu\text{M}$ ritonavir: $8,63 \mu\text{M}$ lopinavir: $5,73 \mu\text{M}$ nelfinavir: $1,13 \mu\text{M}$	NR
CC 50: concentração citotóxica de 50% das células	atazanavir / ritonavir: $280 \pm 3 \mu\text{M}$, atazanavir sozinho: $312 \pm 8 \mu\text{M}$ CC 50 cloroquina: $259 \pm 5 \mu\text{M}$	atazanavir > $81 \mu\text{M}$ saquinavir: $44,43 \mu\text{M}$ amprenavir: > $81 \mu\text{M}$ darunavir: > $81 \mu\text{M}$ indinavir: > $81 \mu\text{M}$ tipranavir: $76,80 \mu\text{M}$ ritonavir: $74,11 \mu\text{M}$ lopinavir: $74,44 \mu\text{M}$ nelfinavir: $24,32 \mu\text{M}$	NR

IS: Índice de seletividade (IS= CC 50 / CE 50)	atazanavir / ritonavir: 560 atazanavir sozinho: 156 cloroquina: 259	atazanavir > 8,65 saquinavir: 5,03 amprenavir: > 2,03 darunavir: > 1,75 indinavir: >1,37 tipranavir:5,76 ritonavir: 8,59 lopinavir: 12,99 nelfinavir: 21,52	NR
Relação entre a eficácia e segurança: Cmax/CE 50 e Cmin/ CE 50	NR	atazanavir: Cmax/EC50 = 0.93 Cmin/CE50 = 0.19 nelfinavir: Cmax / CE 50 = 6,23 Cmin / CE 50 = 3,43	NR
CI 50: 50% da concentração inibitória máxima	NR	NR	atazanavir e favipiravir não apresentaram atividade antiviral Niclosamide: CI 50 = 0.28 µM Ciclesonide: CI 50 = 4.33 µM Em 24 medicamentos** a CI 50 variou entre 0,1 a 10 µm

*atazanavir, favipiravir, abemaciclib, dicloridrato de amodiaquina, anidulafungina, bazedoxifeno, cloridrato de berbamina, camostat, cefarantina, difosfato de cloroquina, ciclesonida, citrato de clomifeno, closifina, hidrocloreto de cloro, cloridrato de clomifenol, isopomiferina, ivacaftor, lanatosídeo c, ceritinibe, cloridrato de loperamida, lopinavir, lusutrombopag, mefloquina, mequitazina, niclosamida, osajina, mesilato de osimertinib, ouabain, oxiclozanida, penflurididina, clorexidazina), salinomicina, sódio, tetrandrina, cloridrato de tioridazina, tilorona, citrato de toremifeno e triparanol.

**tilorona, ciclosporina, loperamida, mefloquina, amodiaquina, proscillaridina, digitoxina, digoxina, hexaclorofeno, caproato de hidroxiprogesterona, salinomicina, uabain, cefarantina, ciclesonida, oxiclozanida, anidulafungina, gilteritinibe, berbamina, tetrandrina, abemaciclib, ivacafamidae, bazedox.

CNPq: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico; FAPERJ: Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro; CAPES: Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior, Brasil; Células Vero: células epiteliais renais extraídas de macaco verde africano; NR: não relatado; Cmax: concentração máxima; Cmin.: concentração mínima.

Avaliação da certeza da evidência

Por se tratar de estudos in vitro a qualidade da evidência é extremamente baixa. Este tipo de delineamento não é utilizado para embasar a tomada de decisão a respeito da utilização do medicamento, para isto são necessários estudos clínicos.

Informações sobre o medicamento avaliado

O atazanavir é um medicamento antirretroviral, inibidor de protease (Anti-HIV), que atua inibindo seletivamente o processamento de poliproteínas Gag e Gag-Pol virais nas células infectadas pelo HIV-1, impedindo assim a formação de virions maduros (12). Possui registro na ANVISA (no Brasil), FDA (nos Estados Unidos), EMA (na Europa) e TGA (na Austrália), com indicação de tratamento da infecção por HIV-1, em combinação com outros agentes antirretrovirais.

Este medicamento é contraindicado em caso de hipersensibilidade ao atazanavir ou qualquer componente da formulação (por exemplo, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, erupções cutâneas tóxicas); terapia concomitante com alfuzosina, cisaprida, elbasvir/ grazoprevir, glecaprevir/ pibrentasvir, derivados do ergot (dihidroergotamina, ergonovina, ergotamina, metilergonovina), indinavir, irinotecano, lovastatina, lurasidona (quando o atazanavir é coadmin.) pimizida, rifampicina, sildenafil (quando usado para hipertensão arterial pulmonar), sinvastatina, erva de São João ou triazolam (13).

Em geral as reações adversas relacionadas ao uso do atazanavir com uma frequência superior a 10% dos casos relatados nos ensaios clínicos são: erupção cutânea (adultos de 3% a 21%; crianças 14%), aumento do colesterol sérico (≥ 240 mg / dL: 6% a 25%), aumento da amilase (adultos: $> 2 \times$ LSN: $\leq 14\%$), náusea (3% a 14%), aumento da bilirrubina sérica ($\geq 2,6 \times$ LSN: adultos de 35% a 49%; crianças de 16%), icterícia (crianças de 13% a 15%; adultos de 5% a 9%), aumento da creatina fosfoquinase (> 5 vezes o LSN: 6% a 11%), tosse (crianças 21%) e febre (crianças de 18% a 19%; adultos 2%) (13).

Algumas advertências e preocupações relacionadas a efeitos adversos do atazanavir devem ser observadas, especialmente em casos de bilirrubina elevada; redistribuição de

gordura; reações de hipersensibilidade graves; síndrome de reconstituição imunológica (por exemplo, doença de Graves, polimiosite, síndrome de Guillain-Barré); nefrolitíase/colelitíase; angioedema, insuficiência renal crônica, bloqueio atrioventricular completo; intervalo PR e QT prolongado no ECG; diabetes mellitus e eritema multiforme (13).

DISCUSSÃO

Não foi identificado nenhum estudo clínico realizado com o atazanir para o tratamento de pacientes com COVID-19, e não há nenhum estudo em andamento cadastrado nas bases de dados consultadas. Foram identificados três estudos *in vitro* que avaliaram o potencial do atazanavir na inibição da replicação viral do SARS CoV-2 (9–11).

O atazanavir foi apontado nos estudos de abordagem computacional, que estudam as características e interação da molécula do medicamento com o vírus, como um candidato em potencial para o tratamento da COVID-19 (2,14). No entanto os resultados dos estudos *in vitro* são contraditórios, em um dos estudos os autores relataram que não foi observada atividade antiviral do atazanavir contra a SARS CoV-2 (9). Em outro estudo o atazanavir sozinho e associado ao ritonavir apresentou inibição da replicação viral de SARS-CoV-2 em diferentes linhagens celulares(10). A associação de ritonavir ao atazanavir demonstrou ser ainda mais potente na inibição da replicação de SARS-CoV-2 em células Vero, comparado com atazanavir sozinho e com cloroquina. A ação inibitória de atazanavir isolado e associado ao ritonavir também foi comprovada em células epiteliais pulmonares humanas (10).

No entanto, este medicamento ainda não foi testado em pessoas com COVID-19 e não sabemos se a dosagem que é possível de se utilizar em humanos será eficaz no tratamento. Portanto, ainda são necessários estudos clínicos para que seja comprovada a eficácia do atazanavir no tratamento do COVID-19.

CONCLUSÕES

Esta revisão sistemática rápida não identificou nenhum estudo clínico disponível que avaliasse o perfil de eficácia e segurança do uso do atazanavir no tratamento da COVID-19. Foram identificados três estudos in vitro, no qual os resultados do atazanavir divergiram quanto a sua capacidade de inibição do SARS CoV-2. Tendo em vista que os estudos apresentam diferenças metodológicas e avaliaram desfechos diferentes, o atazanavir continua sendo um medicamento em potencial a ser avaliado em ensaios clínicos quanto a eficácia no tratamento da COVID-19. Até o momento, o uso de atazanavir no tratamento da COVID-19 permanece não comprovado e depende de testes clínicos para que haja avanço no reconhecimento de sua eficácia.

REFERÊNCIAS

1. ClinicalTrials.gov. COVID-19 - List Results [Internet]. 2020 [cited 2020 Apr 12]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=COVID-19>
2. Beck BR, Shin B, Choi Y, Park S, Kang K. Predicting commercially available antiviral drugs that may act on the novel coronavirus (SARS-CoV-2) through a drug-target interaction deep learning model. *Comput Struct Biotechnol J*.
3. Xing J, Shankar R, Drelich A, Paithankar S, Chekalin E, Dexheimer T, et al. Reversal of Infected Host Gene Expression Identifies Repurposed Drug Candidates for COVID-19. *bioRxiv*. 2020 Apr 9;2020.04.07.030734.
4. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev* [Internet]. 2016 Dec 5 [cited 2020 Apr 9];5(1):210. Available from: <http://systematicreviewjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13643-016-0384-4>
5. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ WV. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions | Cochrane Training* [Internet]. 2019 [cited 2020 Apr 9]. Available from: <https://training.cochrane.org/handbook>
6. 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 Oct 12;355.
7. Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality if nonrandomized studies in meta-analyses. [Internet]. 2012 [cited 2020 Apr 9]. Available from: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp
8. JBI - Joanna Briggs Institute. Checklist for Case Series Critical Appraisal Checklist for Case Series [Internet]. 2017 [cited 2020 Apr 9]. Available from: <http://joannabriggs.org/research/critical-appraisal->

tools.htmlwww.joannabriggs.org

9. Jeon S, Ko M, Lee J, Choi I, Byun SY, Park S, et al. Identification of antiviral drug candidates against SARS-CoV-2 from FDA-approved drugs. bioRxiv [Internet]. 2020 Mar 28 [cited 2020 Apr 14];2020.03.20.999730. Available from: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.03.20.999730v1>
10. Fintelman-Rodrigues N, Sacramento CQ, Lima CR, Silva FS da, Ferreira AC, Mattos M, et al. Atazanavir inhibits SARS-CoV-2 replication and pro-inflammatory cytokine production. bioRxiv. 2020 Apr 6;2020.04.04.020925.
11. Yamamoto N, Matsuyama S, Hoshino T, Yamamoto N. Nelfinavir inhibits replication of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 in vitro. bioRxiv. 2020 Apr 8;2020.04.06.026476.
12. Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Ltda. Reyataz: sulfato de atazanavir. Bula de medicamento. 2019;
13. UpToDate®. Atazanavir: Drug information [Internet]. UpToDate®. 2020 [cited 2020 Apr 13]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/atazanavir-drug-information?search=atazanavir&source=panel_search_result&selectedTitle=1~118&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1#F25707939
14. Mahapatra S, Nath P, Chatterjee M, Das N, Kalita D, Roy P, et al. Repurposing Therapeutics for COVID-19: Rapid Prediction of Commercially available drugs through Machine Learning and Docking. medRxiv. 2020 Apr 7;2020.04.05.20054254.
15. Li Z, Li X, Huang Y-Y, Wu Y, Zhou L, Liu R, et al. FEP-based screening prompts drug repositioning against COVID-19. bioRxiv [Internet]. 2020 Mar 25 [cited 2020 Apr 14];2020.03.23.004580. Available from: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.03.23.004580v1?ct=>
16. Rios P, Radhakrishnan A, Antony J, Thomas SM, Muller M, Straus SE, et al.

Effectiveness and safety of antiviral or antibody treatments for coronavirus. medRxiv. 2020;2020.03.19.20039008.

17. Dong L, Hu S, Gao J. Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Drug Discov Ther.* 2020 Feb 29;14(1):58–60.
18. Ortega JT, Serrano ML, Pujol FH, Rangel HR. Unrevealing sequence and structural features of novel coronavirus using in silico approaches: The main protease as molecular target. *EXCLI J.* 2020;19:400–9.
19. Musarrat F, Chouljenko V, Nabi R, Dahai A, Jois S, Kousoulas K. The anti-HIV Drug Nelfinavir Mesylate (Viracept) is a Potent Inhibitor of Cell Fusion Caused by the SARS-CoV-2 Spike (S) Glycoprotein Warranting further Evaluation as an Antiviral against COVID-19 infections. *bioRxiv.* 2020 Apr 24;2020.04.24.060376.
20. Arshad U, Pertinez H, Box H, Tatham L, Rajoli RK, Curley P, et al. Prioritisation of potential anti-SARS-CoV-2 drug repurposing opportunities based on ability to achieve adequate target site concentrations derived from their established human pharmacokinetics. *medRxiv.* 2020 Apr 22;2020.04.16.20068379.

ANEXO 1

Quadro 1. Estratégias utilizadas para as buscas eletrônicas

Base de dados	Estratégia de busca	Resultados 13/04/2020	Resultados 28/04/20
MEDLINE (via PubMed)	((novel coronavirus OR covid-19 OR coronavirus disease 2019 OR covid 19 OR covid - 19 OR sars-cov-2 OR sars cov 2 OR "COVID-19" [Supplementary Concept] OR "SARS Virus"[Mesh] OR "Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus"[Mesh] OR severe acute respiratory syndrome coronavirus OR SARS-CoV OR MERS-CoV)) AND ("Atazanavir Sulfate"[Mesh] OR atazanavir OR atazanavir sulfate OR atazanavir plus ritonavir OR atazanavir plus cobicistat))	0	1
Cochrane Library	#1 MeSH descriptor: [SARS Virus] explode all trees #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) #5 #1 OR #2 (Word variations have been searched) #15 MeSH descriptor: [Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus] explode all trees #16 #5 OR #15 (Word variations have been searched) #15 MeSH descriptor: [Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus] explode all trees #16 #5 OR #15 (Word variations have been searched) #40 MeSH descriptor: [Atazanavir Sulfate] explode all trees #41 #40 OR atazanavir OR atazanavir sulphate OR atazanavir sulfate OR atazanavir plus ritonavir OR atazanavir plus cobicistat #42 #16 AND #41	0	0
Embase	(('atazanavir'/exp OR 'atazanavir' OR 'atazanavir plus ritonavir'/exp OR 'atazanavir plus ritonavir' OR 'atazanavir plus cobicistat'/exp OR 'atazanavir plus cobicistat' OR 'atazanavir sulphate'/exp OR 'atazanavir sulphate' OR 'atazanavir sulfate') AND [embase]/lim) AND (('sars-related coronavirus'/exp OR 'sars-related coronavirus' OR 'covid 19'/exp OR 'covid 19' OR 'covid-19' OR 'novel coronavirus' OR 'sars-cov2' OR 'sars-ncov' OR 'sars-cov-2' OR 'Middle East respiratory syndrome coronavirus'/exp OR 'SARS coronavirus'/exp OR 'SARS-related coronavirus'/exp OR 'severe acute respiratory syndrome coronavirus' OR 'SARS-CoV' OR 'MERS-CoV')) AND [embase]/lim	5	+3
Medrxiv	atazanavir AND COVID 19	2	+1
BioRxiv	atazanavir AND COVID 19	4	+1
Opengrey	(atazanavir) AND COVID 19	0	0

ClinicalTrials.gov	atazanavir Covid-19 OR SARS-CoV-2 OR severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 OR coronavirus disease 2019	0	0
WHO (base específica para COVID 19)	atazanavir	1	0

ANEXO 2

Tabela 2. Motivo de exclusão dos estudos avaliados

Estudo	Motivo de exclusão
Beck et al. 2020 (2)	Estudo de modelagem computacional
Li et al. 2020 (15)	Estudo fora do escopo.
Mahapatra et al. 2020 (14)	Estudo fora do escopo.
Rios et al. 2020 (16)	É uma revisão rápida, no entanto não inclui estudos que avaliassem o atazanavir para pacientes com COVID-19.
Dong et al. (2020) (17)	Revisão narrativa, não apresenta resultado para atazanavir
Ortega et al. (2020) (18)	Estudo de modelagem computacional
Musarrat et al. (2020) (19)	Estudo de modelagem computacional, não apresenta resultado para atazanavir
Arshad et al. (2020) (20)	Estudo de farmacocinética/ farmacodinâmica, inclui estudos já inseridos anteriormente