

Paxlovid: desenvolvimento, farmacologia e implicações para a prática farmacêutica

Paxlovid: development, pharmacology and implications for pharmaceutical practice

Paxlovid: desarrollo, farmacología e implicaciones para la práctica farmacéutica

Recebido: 03/05/2023 | Revisado: 12/05/2023 | Aceitado: 13/05/2023 | Publicado: 18/05/2023

Alexandre Alves Carvalho

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-9459-5255>

Faculdade Ages de Jacobina, Brasil

E-mail: alexandre049@academico.faculdadeages.edu.br

Karla Silva Lima

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-8990-0974>

Faculdade Ages de Jacobina, Brasil

E-mail: karla211@academico.faculdadeages.edu.br

Ana Oclenidia Dantas Mesquita

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-6217-2704>

Faculdade Ages de Jacobina, Brasil

E-mail: ana.oclenidia@ages.edu.br

Resumo

O paxlovid é um medicamento oral constituído por dois princípios ativos, o nirmatrelvir e o ritonavir, que atuam impedindo a replicação viral do Sars-CoV-2 através da inibição reversível da protease 3Clpro. Desenvolvido em um curto intervalo de tempo pela Pfizer, o paxlovid foi autorizado temporariamente em caráter experimental pela ANVISA para o tratamento da Covid-19 em adultos que não requerem o uso de oxigênio suplementar e que apresentam alto risco de desenvolver graves complicações. Assim, o objetivo do trabalho foi de apresentar uma revisão sobre o paxlovid no tratamento da Covid-19, uma visão geral das propriedades farmacológicas, incluindo farmacodinâmica, farmacocinética e potenciais interações medicamentosas, seu desenvolvimento e implicações para a prática farmacêutica. Trata-se de uma revisão da literatura do tipo narrativa, baseada em resultados de uma pesquisa bibliográfica realizada na plataforma PubMed entre os dias 18 e 20 de fevereiro de 2023, processada em três etapas: identificação, triagem e inclusão. Um total de 708 artigos foram identificados e cerca de 3,24% da amostra total foi elegida para revisão. A adição do artigo Covid-19: fisiopatologia e alvos para intervenção terapêutica, foi validada, totalizando uma amostra final de 24 artigos elegidos. Com a eficácia, efetividade e segurança bem esclarecidas por diversos estudos clínicos e à luz da farmacologia, o paxlovid representa uma ferramenta fundamental no combate contra o vírus Sars-CoV-2, contudo, o farmacêutico deve executar um manejo crítico, considerando o risco e o potencial de interações farmacológicas entre o paxlovid e outros medicamentos.

Palavras-chave: Tratamento farmacológico da Covid-19; Fármaco antiviral; Farmacologia; Covid-19.

Abstract

Paxlovid is an oral medication consisting of two active principles, nirmatrelvir and ritonavir, which act by preventing the viral replication of Sars-CoV-2 through the reversible inhibition of the 3Clpro protease. Developed in a short period of time by Pfizer, paxlovid was temporarily authorized on an experimental basis by ANVISA for the treatment of Covid-19 in adults who do not require the use of supplemental oxygen and who are at high risk of developing serious complications. Thus, the objective of the work was to present a review of paxlovid in the treatment of Covid-19, an overview of the pharmacological properties, including pharmacodynamics, pharmacokinetics and potential drugs interactions, its development and implications for pharmaceutical practice. This is a literature review of the narrative type, based on the results of a bibliographical research carried out on the PubMed platform between february 18th and 20th, 2023, processed in three stages: identification, screening and inclusion. A total of 708 articles were identified and approximately 3.24% of the total sample was selected for review. The addition of the article Covid-19: pathophysiology and targets for therapeutic intervention was validated, resulting in a final sample of 24 selected articles. With its efficacy, effectiveness and safety well clarified by several clinical studies and in the light of pharmacology, paxlovid represents a fundamental tool in the fight against the Sars-CoV-2 virus, however, the pharmacist must perform a critical management, considering the risk and the potential for pharmacological interactions between paxlovid and other drugs.

Keywords: Pharmacological treatment of Covid-19; Antiviral drug; Pharmacology; Covid-19.

Resumen

Paxlovid es un medicamento oral compuesto por dos principios activos, nirmatrelvir y ritonavir, que impiden la replicación viral del Sars-CoV-2 mediante la inhibición reversible de la proteasa 3Clpro. Desarrollado en un corto período de tiempo por Pfizer, paxlovid fue autorizado temporalmente de forma experimental por ANVISA para el

tratamiento de Covid-19 en adultos que no requieren el uso de oxígeno suplementario y que tienen un alto riesgo de desarrollar complicaciones graves. Por lo tanto, el objetivo del trabajo fue presentar una revisión de paxlovid en el tratamiento de Covid-19, una descripción general de las propiedades farmacológicas, incluida la farmacodinámica, la farmacocinética y las posibles interacciones farmacológicas, su desarrollo e implicaciones para la práctica farmacéutica. Se trata de una revisión bibliográfica de tipo narrativo, basada en los resultados de una investigación bibliográfica realizada en la plataforma PubMed entre el 18 y el 20 de febrero de 2023, procesada en tres etapas: identificación, cribado e inclusión. Se identificaron un total de 708 artículos y se seleccionó para revisión aproximadamente el 3,24% de la muestra total. Se validó la incorporación del artículo Covid-19: fisiopatología y dianas para la intervención terapéutica, totalizando una muestra final de 24 artículos seleccionados. Con la eficacia, efectividad y seguridad bien aclaradas por varios estudios clínicos y a la luz de la farmacología, paxlovid representa una herramienta fundamental en la lucha contra el virus Sars-CoV-2, sin embargo, el farmacéutico debe realizar un manejo crítico, considerando el riesgo y el potencial de las interacciones farmacológicas entre paxlovid y otras drogas.

Palabras clave: Tratamiento farmacológico de Covid-19; Medicamento antiviral; Farmacología; Covid-19.

1. Introdução

O paxlovid é um medicamento antiviral peptidomimético, inibidor de protease de segunda geração desenvolvido pela Pfizer, aprovado para uso emergencial, em caráter experimental no Brasil, em março de 2022, pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para o tratamento da síndrome respiratória aguda grave ou Covid-19, em adultos que não requerem o uso de oxigênio suplementar e que apresentam alto risco de desenvolver complicações graves da doença (ANVISA, 2022; Paxlovid, 2022). O paxlovid, denominação comercial, é um medicamento oral constituído por dois princípios ativos, o nirmatrelvir ou PF-07321332 e o ritonavir, que atuam sinergicamente para inibir a replicação viral do Sars-CoV-2, agente etiológico da Covid-19 (De Almeida et al., 2020; Joyce et al., 2022).

O Sars-CoV-2, responsável pela pandemia da Covid-19 reconhecida pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em março de 2020, pertencente a família *Coronaviridae*, é um vírus RNA de fita simples positiva do tipo beta constituído por um nucleocapsídeo e espículas que medeiam o processo de infecção (De Almeida et al., 2020). Fases iniciais da zona replicativa proporcionam condições adequadas para a produção de duas poliproteínas ORF1a e ORF1ab nomeadas como pp1a e pp1ab, para efetiva replicação do Sars-CoV-2, as quais devem necessariamente ser clivadas pelas proteases virais papaina protease (PLpro) e a quimiotripsina protease tipo 3 (3Clpro) para originar proteínas intermediárias e não estruturais que formarão vírions para infecção de novos hospedeiros (De Almeida et al., 2020; Reina & Iglesias, 2022).

Aspectos farmacológicos fundamentais de interações medicamentosas acabam por limitar o uso do paxlovid em função do ativo ritonavir, a sua potente atividade intrínseca de inibir a CYP3A4, isoforma responsável pela biotransformação de mais de 50% dos medicamentos comercializados, tem relevância clínica extrema para tratamentos onde são administrados com medicamentos substratos da CYP3A, indutores ou inibidores, tornando crítica a prescrição e o manejo do paxlovid (Loos et al., 2022; Roberts et al., 2022).

No Brasil, o medicamento paxlovid é apresentado na forma de comprimidos revestidos, é comercializado em embalagem secundária contendo cinco blísteres de embalagem primária, cada blíster contém quatro comprimidos revestidos de nirmatrelvir de 150mg cada e dois de ritonavir com 100mg cada (Paxlovid, 2022). A associação de nirmatrelvir mais ritonavir é contraindicada para pacientes com insuficiência hepática e renal grave, aos que possuem algum histórico de hipersensibilidade aos ativos e/ou excipientes dos medicamentos e aqueles em uso de medicamentos altamente dependentes do metabolismo da CYP3A4, assim como indutores dessa isoforma do citocromo P450, além do seu uso não está autorizado para pacientes que requerem hospitalização por razão da Covid-19 grave ou crítica, para profilaxia de Covid-19 pré ou pós-exposição, e utilização por mais de cinco dias (Paxlovid, 2022).

O profissional farmacêutico, no que cabe às suas atribuições gerenciais e clínicas de supervisão, orientação, participação em equipe multidisciplinar e seguimento farmacoterapêutico, tem um papel fundamental no manejo do paxlovid a partir de serviços como a revisão da farmacoterapia, monitoração, auxílio no ajuste de doses para pacientes acometidos por

insuficiência renal leve ou moderada, potenciais interações medicamentosas e aplicação adequada do ciclo da assistência farmacêutica (CFF, 2013). Ainda mais, considerando as particularidades comerciais do paxlovid como a apresentação de dois princípios ativos remetendo a um só nome comercial, posologia e disposição de dois medicamentos em embalagem primária (Paxlovid, 2022).

Este trabalho tem como objetivo apresentar uma revisão narrativa da literatura sobre o paxlovid no tratamento da Covid-19, uma visão geral das propriedades farmacológicas, incluindo farmacodinâmica, farmacocinética e potenciais interações medicamentosas, seu desenvolvimento e implicações para a prática farmacêutica.

2. Metodologia

Trata-se de uma revisão da literatura do tipo narrativa apoiada por razões bibliográficas que se alinham adequadamente com a abordagem proposta para o tema em pauta, a qual oferece maior amplitude de discussão e subjetividade, e contribui significativamente para o agrupamento de informações publicadas em um curto intervalo temporal (Rother, 2007). Baseada em resultados de uma pesquisa bibliográfica realizada na plataforma de busca de fonte secundária da *National Library of Medicine*, PubMed, entre os dias 18 e 20 de fevereiro de 2023, acerca do medicamento paxlovid, seu desenvolvimento e informações técnicas, seguindo a ordem metodológica de identificação, triagem e inclusão.

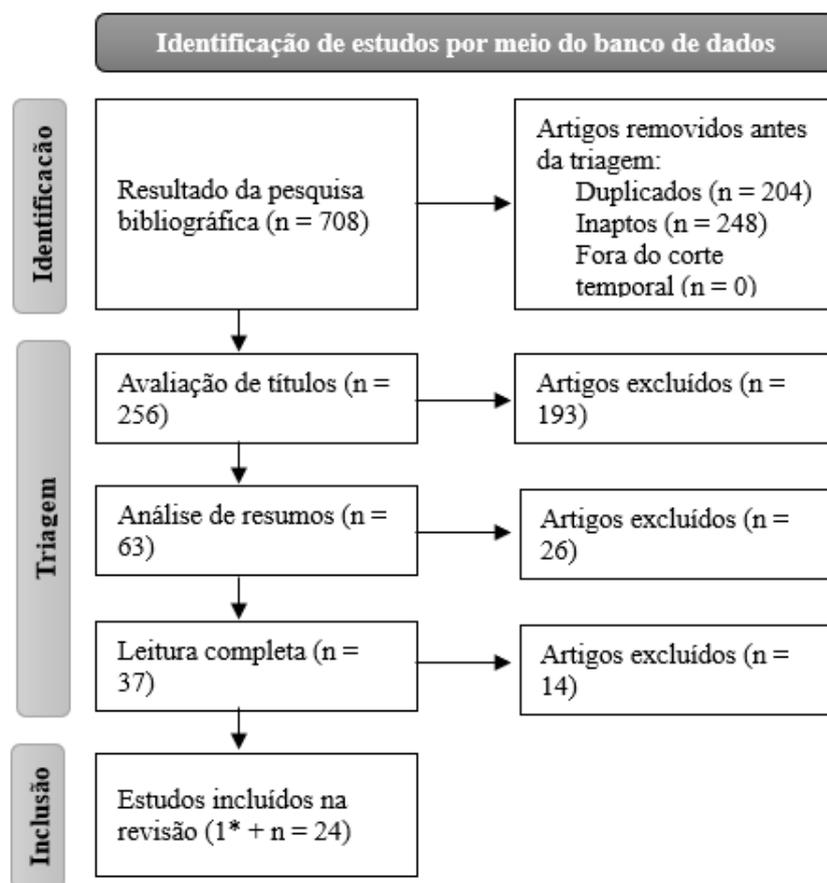
Na etapa de identificação restringiu-se a pesquisa o filtro “no último 1 ano”, sendo utilizados os seguintes descritores de vocabulário controlado (MeSH - *Medical Subject Headings*): Paxlovid, PF-07321332, nirmatrelvir e ritonavir. Os critérios de inclusão dos estudos foram: (1) relato de informações relevantes quanto o desenvolvimento, a farmacodinâmica e farmacocinética do paxlovid; (2) abordagem clínica de potenciais interações medicamentosas e eventos adversos; e o (3) papel do farmacêutico no manejo do PF-07321332; sob avaliação de referências, acesso ao texto e relevância para a pesquisa. Para delimitação e refinamento, os critérios eliminatórios foram: (1) informações não pertinentes; e (2) duplicatas.

A triagem dos estudos foi realizada seguindo três fases: a primeira fase com avaliação dos títulos; segunda fase, análise dos resumos dos artigos selecionados na 1ª fase; e, terceira fase, com a leitura completa dos artigos aprovados na 2ª fase. Seguindo, os artigos da 3ª fase foram examinados e fichados para verificação da elegibilidade e inclusão na bibliografia do presente trabalho. A inserção de um artigo complementar ao tipo de abordagem utilizada foi proposta e analisada pelos autores na fase de inclusão, a bula do medicamento na versão brasileira e adicionais da ANVISA, do Conselho Federal de Farmácia (CFF) e artigo de apoio metodológico foram incorporados na bibliografia, mas não foram contabilizados na amostra final de artigos científicos elegidos.

3. Resultados e Discussão

Um total de 708 estudos foram encontrados na execução da equação de pesquisa, em variados idiomas e abrangências diversas sobre o paxlovid. As referências bibliográficas do resultado da pesquisa foram exportadas e devidamente registradas no programa *Clarivate Analytics EndNote Web* para exclusão de estudos duplicados, onde 204 (29% da amostra total – AT) foram eliminados da primeira amostra. 504 trabalhos (71% da AT) tiveram suas referências, acesso ao texto e relevância para a pesquisa analisadas previamente pelos autores e 248 artigos foram considerados inaptos para aplicação no trabalho. As etapas de identificação, triagem e inclusão são apresentadas na Figura 1.

Figura 1 - Etapas de identificação, triagem e inclusão (adaptado do fluxograma PRISMA).



*Considere o artigo: Covid-19: fisiopatologia e alvos para intervenção terapêutica, adicionado com fim procedente complementar ao tipo de abordagem proposta para o tema. Fonte: Autores.

Para avaliação crítica da amostra na etapa da triagem, 256 títulos foram examinados e 193 artigos foram removidos nesta fase. Com a amostra atual correspondente a aproximadamente 9% da AT, 63 estudos foram submetidos a segunda fase da triagem, resultando em 26 artigos eliminados com base no consenso entre os autores após análise dos resumos. 37 artigos alcançaram a terceira fase do processo de triagem. A leitura completa foi realizada dessa amostra, a qual continha um total de 36 artigos no idioma inglês e 1 em espanhol.

Por fim, 23 artigos (cerca de 3,24% da AT) foram elegidos para fundamentação de acordo com a equação de pesquisa e critérios. A adição do artigo Covid-19: fisiopatologia e alvos para intervenção terapêutica, procedente complementar ao presente trabalho, foi validada pela autoria, totalizando uma amostra final de 24 artigos elegidos, sendo, originalmente, 22 em língua inglesa, 1 em espanhol e 1 em português.

Para compor um quadro representativo das referências bibliográficas resultantes da equação de pesquisa e artigo adicional, foram extraídas as seguintes informações: título original e traduzido, autor(es), data de aceitação ou publicação e revista, ordenadas por leitura e apresentadas na Tabela 1.

Tabela 1 - Caracterização dos artigos elegidos.

TÍTULO ORIGINAL	TÍTULO TRADUZIDO	AUTOR(ES)	DATA DE ACEITAÇÃO OU PUBLICAÇÃO	REVISTA DE PUBLICAÇÃO
The efficacy of Paxlovid against Covid-19 is the result of the tight molecular docking between Mpro and antiviral drugs (nirmatrelvir and ritonavir)	A eficácia do Paxlovid contra o Covid-19 é o resultado do acoplamento molecular estreito entre Mpro e medicamentos antivirais (nirmatrelvir e ritonavir)	Dawood, A. A.	2 de novembro de 2022	Advances in Medical Sciences
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	A história, mecanismo e perspectivas do nirmatrelvir (PF-07321332): um principal inibidor de protease oralmente biodisponível usado em combinação com ritonavir para reduzir hospitalizações relacionadas ao Covid-19	Joyce, R. P., Hu, V. W., Wang, J.	30 de agosto de 2022	Medicinal Chemistry Research
The Mechanism-Based Inactivation of CYP3A4 by Ritonavir: What Mechanism?	A Inativação Baseada no Mecanismo do CYP3A4 pelo Ritonavir: Que Mecanismo?	Loos, N. H. C., Beijnen, J. H., Schinkel, A. H.	30 de agosto de 2022	International Journal of Molecular Sciences
Covid-19: FDA authorises pharmacists to prescribe Paxlovid	Covid-19: FDA autoriza farmacêuticos a prescrever Paxlovid	Tanne, J. H.	8 de julho de 2022	The BMJ
Pandora's box: paxlovid, prescribing, pharmacists and pandemic	Caixa de pandora: paxlovid, prescrição, farmacêuticos e pandemia	Roberts, J. A., Duncan, A., Cairns, K. A.	10 de fevereiro de 2022	Journal of Pharmacy Practice and Research
Covid-19: "Grotesque inequity" that only a quarter of paxlovid courses go to poorer countries	Covid-19: "Desigualdade grotesca" que apenas um quarto dos cursos paxlovid vão para países mais pobres	Iacobucci, G.	21 de novembro de 2022	The BMJ
From Positive to Negative to Positive Again - The Mystery of Why Covid-19 Rebounds in Some Patients Who Take Paxlovid	De positivo para negativo para positivo novamente - o mistério de por que o Covid-19 se recupera em alguns pacientes que tomam Paxlovid	Rubin, R.	8 de junho de 2022	News & Analysis
The Path to Paxlovid	O caminho para Paxlovid	Halford, B.	4 de abril de 2022	American Chemical Society Central Science
Advances and challenges in using nirmatrelvir and its derivatives against SARS-CoV-2 infection	Avanços e desafios no uso do nirmatrelvir e seus derivados contra a infecção por SARS-CoV-2	Chen, W., Liang, B., Wu, X., et al.	29 de outubro de 2022	Journal of Pharmaceutical Analysis
Nirmatrelvir más ritonavir (Paxlovid) una potente combinación inhibidora de la proteasa 3CLpro del SARS-CoV-2	Nirmatrelvir mais ritonavir (Paxlovid) uma potente combinação de inibidores de protease SARS-CoV-2 3CLpro	Reina, J. & Iglesias, C.	21 de fevereiro de 2022	Revista Española de Quimioterapia
Recommendations for the Management of Drug-Drug Interactions Between the Covid-19 Antiviral Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid) and Comedications	Recomendações para o gerenciamento de interações medicamentosas entre o antiviral Covid-19 Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid) e os comedimentos	Marzolini, C., Kuritzkes, D. R., Marra, F., et al.	10 de maio de 2022	Clinical Pharmacology & Therapeutics
Effectiveness of Paxlovid in Reducing Severe Coronavirus Disease 2019 and Mortality in High-Risk Patients	Eficácia do Paxlovid na redução da doença grave por coronavírus 2019 e na mortalidade em pacientes de alto risco	Najjar-Debbiny, R., Gronich, N., Weber, G., et al.	2 de junho de 2022	Clinical Infectious Diseases
Covid-19: What is the evidence for the antiviral Paxlovid?	Covid-19: Quais são as evidências para o antiviral Paxlovid?	Extance, A.	27 de abril de 2022	The BMJ

Nirmatrelvir Plus Ritonavir: First Approval	Nirmatrelvir Mais Ritonavir: Primeira Aprovação	Lamb, Y. N.	19 de março de 2022	Drugs
Oral Nirmatrelvir/Ritonavir Therapy for Covid-19: The Dawn in the Dark?	Terapia Oral Nirmatrelvir/Ritonavir para Covid-19: O Amanhecer no Escuro?	Hung, Y., Lee, J., Chiu, C., et al.	9 de fevereiro de 2022	Antibiotics
Management of drug-drug interactions with nirmatrelvir/ritonavir in patients treated for Covid-19: Guidelines from the French Society of Pharmacology and Therapeutics (SFPT)	Manejo de interações medicamentosas com nirmatrelvir/ritonavir em pacientes tratados para Covid-19: Diretrizes da Sociedade Francesa de Farmacologia e Terapêutica (SFPT)	Lemaitre, F., Grégoire, M., Monchard, C., et al.	20 de abril de 2022	Therapie
Efficacy and safety of Paxlovid for Covid-19: a meta-analysis	Eficácia e segurança de Paxlovid para Covid-19: uma meta-análise	Zheng, Q., Wang, M., Cheng, Y., et al.	30 de setembro de 2022	Journal of Infection
Efficacy and safety of three new oral antiviral treatment (molnupiravir, fluvoxamine and Paxlovid) for Covid-19: a meta-analysis	Eficácia e segurança de três novos tratamentos antivirais orais (molnupiravir, fluvoxamina e Paxlovid) para Covid-19: uma meta-análise	Wen, W., Chen, C., Tang, J., et al.	21 de janeiro de 2022	Annals of Medicine
Simultaneous quantification of nirmatrelvir and ritonavir by LC-MS/MS in patients treated for Covid-19	Quantificação simultânea de nirmatrelvir e ritonavir por LC-MS/MS em pacientes tratados para Covid-19	Martens-Lobenhoffer, J., Boger, C. R., Kielstein, J., et al.	1 de dezembro de 2022	Journal of Chromatography B
Paxlovid: Mechanism of Action, Synthesis, and In Silico Study	Paxlovid: Mecanismo de Ação, Síntese e Estudo em silício	Marzi, M. M., Vakil, K., Bahmanyar, M., et al.	7 de julho de 2022	BioMed Research International
Structural basis for the in vitro efficacy of nirmatrelvir against SARS-CoV-2 variants	Base estrutural para eficácia in vitro de nirmatrelvir contra variantes de SARS-CoV-2	Greasley, S. E., Noell, S., Plotnikova, O., et al.	22 de abril de 2022	J. Biol. Chem.
Antiviral Drug Discovery for the Treatment of Covid-19 Infections	Descoberta de medicamentos antivirais para o tratamento de infecções por Covid-19	Ng, T. I., Correia, I., Seagal, J., et al.	4 de maio de 2022	Viruses
Covid-19: Fisiopatologia e Alvos para Intervenção Terapêutica	Covid-19: Pathophysiology and Targets for Therapeutic Intervention	De Almeida, J. O., De Oliveira, V. R. T., Avelar, J. L. S., et al.	17 de setembro de 2020	Revista Virtual de Química
Managing nirmatrelvir/ritonavir during Covid-19: pharmacists' experiences from the Perak state of Malaysia	Gerenciando nirmatrelvir/ritonavir durante a Covid-19: experiências de farmacêuticos do estado de Perak, na Malásia	Chang, C. T., Ong, S. Y., Lim, X. J., et al.	23 de outubro de 2022	Journal of Pharmaceutical Policy and Practice

Fonte: Autores.

3.1 Nirmatrelvir

O ativo primário de função exclusiva e direta do paxlovid sob o vírus da Covid-19 é o nirmatrelvir, um inibidor de protease covalente de segunda geração, peptidomimético, biodisponível oralmente, que associado com o ritonavir tem um perfil de exposição mais vantajoso a farmacoterapia (Joyce et al., 2022). O nirmatrelvir atua contra a atividade enzimática da protease 3Cl_{pro} do Sars-CoV-2, ligando-se reversivelmente ao resíduo catalítico de cisteína promovendo a formação de um binário cisteína-histidina, bloqueando onze clivagens de poliproteínas do Sars-CoV-2, inibindo a replicação viral (Dawood, 2022; Marzi et al., 2022).

Estudos demonstram a boa tolerabilidade, segurança e eficácia de até 89% na redução de hospitalização ou morte relacionadas a Covid-19 quando administrado dentro de três dias após o início dos sintomas na dose oral de 300mg de nirmatrelvir combinado com 100mg de ritonavir (Chen et al., 2022; Reina & Iglesias, 2022). Administrado isoladamente, o nirmatrelvir apresenta meia-vida de curta duração, podendo resultar em exposição subótima e comprometer a eficácia do tratamento (Lemaitre et al., 2022). Por essa fragilidade, a sua combinação com o ritonavir se faz necessária para contornar essa limitação, a qual acaba por expor o paxlovid a potenciais interações medicamentosas que podem resultar na exclusão de uma grande população ao tratamento com nirmatrelvir e ritonavir (Ng et al., 2022; Lemaitre et al., 2022).

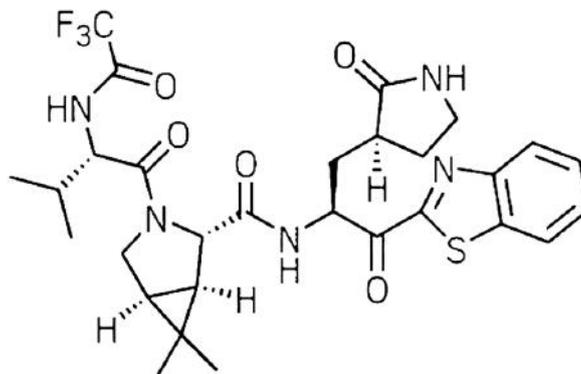
A protease 3Clpro ou Mpro, alvo terapêutico do nirmatrelvir, é um homodímero com preferência de substrato para glutamina, constituído de 303 aminoácidos organizados em três domínios, que executa uma função fundamental no processo de replicação viral (Reina & Iglesias, 2022). Do tipo cisteína protease, a 3Clpro promove a clivagem de onze sítios distintos das poliproteínas pp1a e pp1ab para formação de proteínas intermediárias e não estruturais essenciais para participação da formação do complexo replicação-transcrição na constituição de novas partículas infectantes, os vírions, e no suporte a RNA polimerase dependente de RNA, a fim de promover o início da transcrição de uma fita simples de RNA a partir do genoma viral (De Almeida et al., 2020; Reina & Iglesias, 2022).

O surgimento do nirmatrelvir ocorreu por meio da modificação química de um composto derivado de hidroximetilcetona ou PF-00835231, desenvolvido entre os anos de 2002 e 2003 como alternativa terapêutica contra a epidemia de Sars-CoV-1 (Reina & Iglesias, 2022). Em 13 de março de 2020, dois dias depois da declaração oficial de pandemia de Covid-19 pela Organização Mundial da Saúde, uma equipe de cientistas da companhia farmacêutica Pfizer, liderada pelo químico medicinal Dafydd Owen, dá início ao projeto de formulação de um antiviral para o tratamento de Covid-19 com biodisponibilidade oral (Halford, 2022). Com a vantagem de possuir um inibidor de protease de primeira geração contra o Sars-CoV-1, o tempo de desenvolvimento do nirmatrelvir foi consideravelmente reduzido, onde o antiviral passou de um pensamento ao primeiro teste clínico em humanos no intervalo de 12 meses, a ponto de a comunidade científica consagrar o evento como o projeto de desenvolvimento de medicamento mais rápido já registrado (Extance, 2022; Halford, 2022).

A partir da análise estrutural do PF-00835231 (estrutura semelhante a um peptídeo) e a constatação do mesmo sítio de ligação do composto no Sars-CoV-1 e no Sars-CoV-2, testes preliminares elucidaram a função inibitória do derivado de hidroximetilcetona no Sars-CoV-2, por sua vez, a biodisponibilidade oral era altamente afetada por conta de doadores de hidrogênio que acabavam por impedir a absorção do fármaco devido a sua apreensão no intestino quando ingerido, assim, diversos mecanismos químicos foram aplicados de maneira estratégica para remoção máxima dos grupamentos polares a fim de possibilitar a biodisponibilidade oral sem a perda da potência inibitória da molécula (Halford, 2022).

O doador de hidrogênio α -hidroximetilcetona e o doador da fração leucina, elencaram parte do desafio químico, onde o doador da fração leucina impactou na potência da molécula por conta da perda de uma ligação crítica com a glutamina, contudo, a inserção do grupamento trifluoroacetamida se destacou em sua capacidade de permear a barreira intestinal nos testes (Halford, 2022). O α -hidroximetilcetona foi substituído por dois grupos reativos diferentes que resultaram em dois compostos distintos, um com o grupo reativo benzotiazol-2-ilcetona, com estrutura química apresentada na Figura 2, e o de grupo reativo nitrílico, resultando na decisão de escolha do composto contendo o grupo reativo nitrílico devido a vantagens como a maior solubilidade, menor propensão de epimerização e amplitude de escala de produção industrial, ocorrendo em 22 de julho de 2020, a fabricação do composto PF-07321332, que logo veio a ser chamado de nirmatrelvir (Joyce et al., 2022; Halford, 2022).

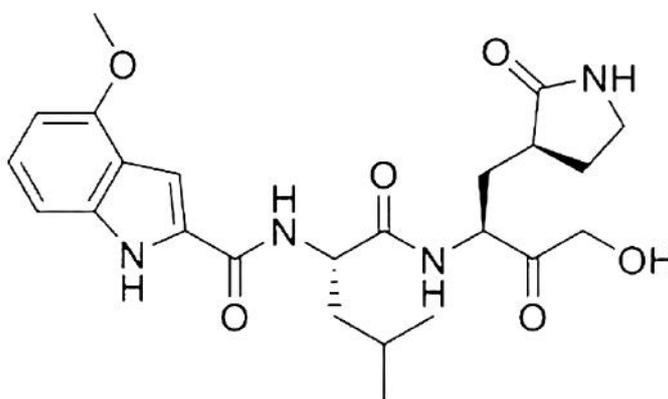
Figura 2 - Estrutura química do composto benzotiazol-2-ilcetona.



Fonte: Halford, (2022).

Notadamente, características residuais podem ser observadas comparando as estruturas químicas dos compostos PF-00835231 e PF-07321332, apresentadas nas Figuras 3 e 4, respectivamente, como a estrutura bicíclica e a lactama, único grupamento presente no nirmatrelvir do seu derivado PF-00835231 (Halford, 2022). A combinação do PF-07321332 ao inibidor da CYP3A ritonavir, deu origem ao antiviral paxlovid que atualmente está disponível em diversos países como Estados Unidos, China, Reino Unido, Canadá, Austrália, República da Coreia, Nova Zelândia, Alemanha, França, Itália, Holanda, Bélgica, Luxemburgo e Brasil, aprovado temporariamente pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária em março de 2022, para uso emergencial em caráter experimental pelo voto nº 73 (ANVISA, 2022; Chen et al., 2022).

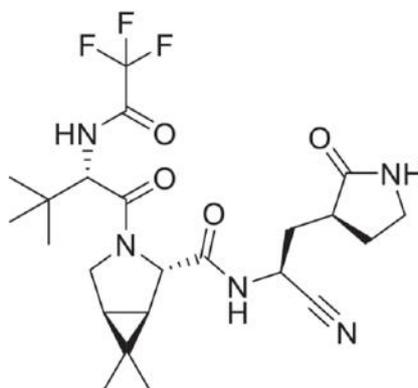
Figura 3 - Estrutura química do composto PF-00835231.



Fonte: Joyce et al., (2022).

Na farmacodinâmica, o nirmatrelvir forma um complexo com a 3Clpro por interação covalente com a cisteína com carga negativa a qual se aproxima do grupamento nitrílico do nirmatrelvir formando um aduto de tioimidato reversível com a protease, inibindo a atividade proteolítica da 3Clpro, com concentração inibitória 50% variando entre 10 e 100nm (Chen et al., 2022; Hung et al., 2022). A interação com a protease do tipo papaína ocorre com concentração inibitória 50%, acima de 20µm, não sendo sugestivo de supressão da atividade enzimática da Plpro (Chen et al., 2022). Ademais, análises *in vitro* fortalecem a seletividade do nirmatrelvir, demonstrando pouca ou nenhuma interferência com receptores metabotrópicos, quinases, transportadores e canais iônicos cardíacos (Joyce et al., 2022). Até então, não há ocorrência de protease de cisteína humana que possui atividade de clivagem após a glutamina, aumentando substancialmente a seletividade e afinidade do nirmatrelvir a 3Clpro (Ng et al., 2022; Joyce et al., 2022; Marzi et al., 2022).

Figura 4 - Estrutura química do PF-07321332.



Fonte: Joyce et al., (2022).

Estudos farmacocinéticos, incluindo metodologias como a cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE), demonstram que a meia-vida do nirmatrelvir com ritonavir coadministrado ocorre em 6,05 horas, possibilitando o intervalo de dosagem padrão de doze horas, ao contrário do que aconteceria caso fosse administrado isoladamente, com meia-vida de 59,9 minutos em humanos (Chen et al., 2022; Martens-Lobenhoffer et al., 2022). O nirmatrelvir associado com o ritonavir atinge um tempo de concentração máxima da droga em 3,00 horas, com metabolismo mediado pela CYP3A4 através de reações de oxidação principalmente, gerando metabólitos como o M1 (PF-07329265), M2 (PF-07329266), M3 (PF-07329267) e M4 (PF-07329268) como metabólitos monohidroxilados, e m/z 498, como desidrogenado (Chen et al., 2022). Derivados e análogos do nirmatrelvir foram patenteados por outras companhias farmacêuticas além da Pfizer, como a Pardes Biosciences e Enanta Pharmaceuticals (Hung et al., 2022; Joyce et al., 2022; Lamb, 2022).

A eliminação acontece principalmente pela via renal com o fármaco inalterado, mas também sendo encontrada concentrações de aproximadamente 35% do fármaco inalterado nas fezes (Lamb, 2022). Quando administrados com refeição rica em gordura, um discreto aumento pode ocorrer na exposição do nirmatrelvir comparado às condições de jejum, contudo, a administração dos fármacos com ou sem alimentos não possui ressalvas rigorosas, podendo acontecer (Paxlovid, 2022). A taxa de ligação a proteínas plasmáticas em humanos do nirmatrelvir é de aproximadamente 69%, independentemente da concentração do fármaco, o que pode estar associado à taxa de exposição sistêmica quando comparado com o ritonavir, que possui taxa de ligação a proteínas plasmáticas podendo alcançar até 99,5%, aumentando a concentração plasmática livre do nirmatrelvir (Lamb, 2022; Paxlovid, 2022).

Destacam-se evidências da eficácia do nirmatrelvir em mutações como Alfa, Beta, Gama, Lambda e Ômicron do Sars-CoV-2, pela razão principal de a protease 3Clpro ser altamente conservada nas mutações, com sítio de ligação do nirmatrelvir-3Clpro possuindo semelhança de aproximadamente 96% em comparação com a protease do Sars-CoV-1 (De Almeida et al., 2020; Greasley et al., 2022). Mutações como a substituição da prolina por histidina (mutação P132H) na variante Ômicron, não são significativas em relação a atividade inibitória do nirmatrelvir, o inverso ocorre com as variadas mutações que acontecem com a proteína *spike* que afeta a eficácia das vacinas e causa preocupação (Chen et al., 2022; Dawood, 2022; Joyce et al., 2022; Reina & Iglesias, 2022).

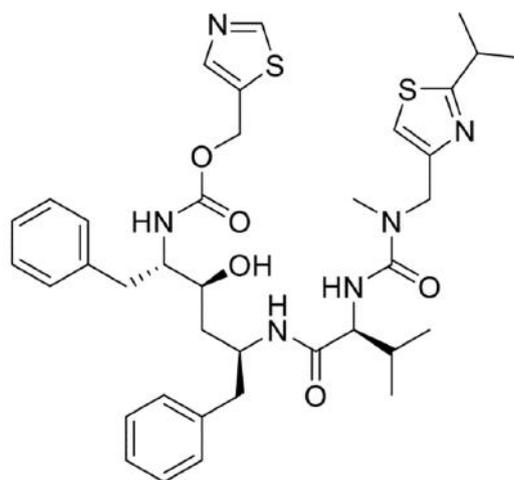
Ressalta-se que o alvo terapêutico do medicamento paxlovid em função do ativo nirmatrelvir, é a altamente conservada protease 3Clpro, e que este medicamento é uma alternativa terapêutica complementar, afinal, as vacinas continuam sendo as principais armas terapêuticas contra o Sars-CoV-2 (Ng et al., 2022; Joyce et al., 2022). Por fim, há oportunidades de melhorias contínuas da molécula do PF-07321332, onde a sua estabilidade metabólica pode ser melhorada para tornar-se independente de inibidores do citocromo P450, assim como regiões da sua estrutura química podem fornecer mais energia livre

nas interações com a enzima, podendo aumentar a afinidade de ligação do fármaco à protease 3Clpro (Dawood, 2022; Reina & Iglesias, 2022; Wen et al., 2022).

3.2 Ritonavir

O ativo ritonavir ou ABT-538, com estrutura química ilustrada na figura 5, foi inicialmente desenvolvido como um inibidor de protease do HIV-1, contudo, problemas de tolerabilidade com altas doses e o rápido desenvolvimento de resistência viral e subsequente redução da eficácia terapêutica, levaram à sua descontinuação como alternativa terapêutica isolada (Loos et al., 2022; Martens-Lobenhoffer et al., 2022).

Figura 5 - Estrutura química do ritonavir.



Fonte: Joyce et al., (2022).

Entre os anos de 1997 e 1998, a partir de estudos com a testosterona, o ritonavir em doses de 100-200mg, uma ou duas vezes ao dia, teve sua capacidade inibitória para CYP3A descrita pela primeira vez, trazendo de volta a sua aplicabilidade clínica, considerando que a baixa dosagem reduziu os efeitos colaterais, produziu menos indução enzimática e aumentou a tolerabilidade ao fármaco (Loos et al., 2022).

Mais de duas décadas após as primeiras aplicações do ritonavir como potenciador farmacocinético, a sua relevância clínica voltou a ser evidente, desta vez no desenvolvimento do antiviral paxlovid (Loos et al., 2022). Reconhecendo a baixa estabilidade metabólica do PF-07321332, degradado rapidamente pela CYP3A4, os cientistas da Pfizer incluíram uma dose baixa de ritonavir na formulação do paxlovid, tornando a aplicação clínica do nirmatrelvir inteiramente viável, permitindo que o medicamento fosse administrado apenas duas vezes ao dia, atrasando o metabolismo, aumentando a exposição sistêmica, prolongando sua meia-vida e aumentando sua eficácia terapêutica (Halford, 2022; Joyce et al., 2022; Loos et al., 2022).

O ritonavir não dispõe de atividade inibitória contra a protease 3Clpro, agindo exclusivamente como um potente inibidor irreversível do citocromo P450, mais especificamente na CYP3A4, devido sua maior prevalência nas populações das sociedades mais desenvolvidas (Halford, 2022; Joyce et al., 2022). Apesar de possuir maior entropia configuracional a isoforma CYP3A5, a afinidade de ligação do ritonavir para ambas isoformas é semelhante, considerando que o sítio ativo da CYP3A4 se alarga e aumenta em altura na formação do complexo CYP3A4-ritonavir, o que resulta em um acoplamento altamente contido da estrutura (Halford, 2022; Joyce et al., 2022; Loos et al., 2022).

Assim, quatro mecanismos podem intermediar a função inibitória do ritonavir com a CYP3A4, *a priori*, (1) a formação de um complexo intermediário metabólico; (2) a ligação firme do ritonavir inalterado ao ferro heme da CYP; (3) a

destruição da heme; e (4) a formação de uma ligação covalente com o polipeptídeo CYP3A por um intermediário reativo do ritonavir, no entanto, por se tratar também de um substrato da CYP3A, metabólitos gerados a partir do ritonavir também podem possuir potencial de inibição, o que restringe a determinação de mecanismos definitivos do efeito inibitório do ritonavir (Loos et al., 2022).

Entre os aspectos clínicos críticos para o manejo do paxlovid, a natureza de inibição irreversível do ritonavir merece destaque. Uma vez inibida a isoforma CYP3A4, a sua capacidade funcional estará integralmente comprometida até a ocorrência da expressão e síntese de novas CYP3A4, sendo dependente da taxa de renovação da isoforma nos tecidos intestinal e hepático, que pode variar em função do local de síntese em média 3 a 3,5 dias ou mais (Loos et al., 2022; Roberts et al., 2022). Ademais, há evidências que indicam que o uso prolongado do ritonavir não parece resultar na perda de sua eficácia, entretanto, é importante considerar que o ritonavir pode induzir deficiência de melatonina devido à sua capacidade de promover o metabolismo dessa substância, sendo assim, essa condição deve ser especialmente considerada em pacientes idosos tratados com paxlovid (Chen et al., 2022; Loos et al., 2022).

O ritonavir apresentou um tempo médio de concentração máxima de 3,98 horas após a administração de 100mg e 300mg de nirmatrelvir, promovendo o aumento de cerca de oito vezes da concentração plasmática de nirmatrelvir (Lamb, 2022). É importante destacar a elevada taxa de ligação do ritonavir às proteínas plasmáticas, que varia entre 98% e 99,5%, e tem implicações clínicas relevantes em casos de insuficiência hepática ou outras condições que afetem os níveis de proteínas plasmáticas, podendo influenciar a farmacodinâmica e toxicidade do paxlovid (Chen et al., 2022). A meia-vida foi de 6,15 horas e a eliminação ocorreu através do sistema hepatobiliar, com cerca de 86% da dose recuperada nas fezes, sendo que parte dessa fração pode ser atribuída ao ritonavir não absorvido (Chen et al., 2022; Hung et al., 2022; Lamb, 2022).

Além de inibir a CYP3A4, o ritonavir exercer também essa função em algumas proteínas transportadoras, na CYP2D6, glicoproteína P e transportadores hepáticos de captação de ânions orgânicos, o que pode levar a um aumento da absorção intestinal de alguns medicamentos, por exemplo, anticoagulantes orais de ação direta e estatinas (Chen et al., 2022; Marzolini et al., 2022). A indução enzimática também é função do ritonavir, com potencial de induzir as CYP2C19, 2C8, 2C9, 1A2, 2B6, a uridina difosfato (UDP) e a glucuroniltransferase (UGT), podendo reduzir a área sob curva de concentração de medicamentos metabolizados por essas enzimas (Marzolini et al., 2022; Roberts et al., 2022). Parte da relevância clínica da função indutora de isoformas do P450 e outras proteínas não é levada em consideração devido o curto período de tratamento com paxlovid, que dura cinco dias, não sendo suficiente, teoricamente, para produzir uma indução enzimática clinicamente significativa, considerando a necessidade de um período maior de tratamento com nirmatrelvir e ritonavir à medida que novas enzimas são sintetizadas (Chen et al., 2022; Marzolini et al., 2022).

Com isso, o principal alerta do uso de paxlovid no tratamento da Covid-19 é a influência do ritonavir no metabolismo de medicamentos em uso concomitante, o que pode levar a ineligibilidade de uma população considerável ao tratamento, reações adversas e a interações medicamentosas críticas. Mas não há contraposição de que o ritonavir é um dos inibidores mais eficazes da CYP3A e que por fatores de fragilidade metabólica do fármaco primário, nirmatrelvir, deve ser administrado em combinação para aumentar a biodisponibilidade oral, sendo um importante determinante da exposição sistêmica geral do fármaco, abrindo janelas de desenvolvimento para que os inibidores da próxima geração usufruam de maior estabilidade metabólica para a remoção da dependência de uso concomitante de inibidores da CYP, como o ritonavir (Joyce et al., 2022; Loos et al., 2022; Roberts et al., 2022).

3.3 Implicações para a prática farmacêutica

No Brasil, o medicamento paxlovid é apresentado na forma de comprimidos revestidos e é comercializado em embalagem secundária contendo cinco blísteres de embalagem primária, cada blíster contém quatro comprimidos revestidos de

nirmatrelvir de 150mg cada e dois de ritonavir com 100mg cada (Paxlovid, 2022). Esse antiviral é indicado para o tratamento de Covid-19 em pacientes adultos que não requerem o uso de oxigênio suplementar e que apresentam risco aumentado de progressão para o estado grave da doença (ANVISA, 2022; Paxlovid, 2022). É importante destacar que as indicações de uso podem variar discretamente entre autoridades regulatórias, sendo que em algumas delas, como na FDA (*Food and Drug Administration*) dos Estados Unidos, é permitida a utilização do paxlovid em pacientes pediátricos a partir de 12 anos com 40kg ou mais, indicação que não consta na atual vigência da ANVISA (ANVISA, 2022; Lamb, 2022; Najjar-Debbiny et al., 2022).

Para pacientes elegíveis, o tratamento deve iniciar assim que possível após resultado positivo de teste viral direto e no prazo de até cinco dias após o início dos sintomas, com posologia recomendada de dois comprimidos de nirmatrelvir e um de ritonavir, administrados por via oral, duas vezes ao dia, por um período de cinco dias, totalizando por curso terapêutico diário 600mg de nirmatrelvir e 200mg de ritonavir (Paxlovid, 2022). A medicação pode ocorrer com ou sem refeições e os comprimidos não devem ser mastigados, partidos ou esmagados (Lamb, 2022; Paxlovid, 2022). Em casos de esquecimento de uma dose, a unidade posológica deve ser rapidamente administrada dentro de um prazo de até oito horas do horário previsto e o esquema de administração normal deve ser retomado, contudo, quando ultrapassadas mais de oito horas do horário programado, a unidade posológica esquecida não deve ser administrada e a farmacoterapia deve ser retomada de acordo com a posologia normal (Paxlovid, 2022).

No gerenciamento de interações medicamentosas, é fundamental levar em consideração diversos critérios, tais como o potencial do paxlovid em prevenir o agravamento da doença em pacientes, a duração curta do tratamento, a possibilidade de monitoramento dos efeitos do medicamento e a segurança da interrupção temporária de outros tratamentos durante o uso de nirmatrelvir e ritonavir, além disso, é crucial avaliar o risco da interação e considerar as opções de manejo disponíveis, caso a interação seja controlável (Martens-Lobenhoffer et al., 2022; Marzolini et al., 2022). A Sociedade Francesa de Farmacologia e Terapêutica recomenda que farmacêuticos e farmacologistas realizem a triagem de interações medicamentosas para garantir a segurança do paciente e prevenir danos relacionados à farmacoterapia (Marzolini et al., 2022).

Estudos farmacocinéticos apontam que a inibição máxima da CYP3A4 pelo ritonavir ocorre dois dias após o início do tratamento em pacientes tratados com o medicamento midazolam (Chen et al., 2022). A função indutora máxima ocorre apenas em cinco a sete dias e evidências sugerem que mais de 80% da inibição é restabelecida em função da taxa de expressão e síntese dos tecidos intestinal e hepático em três dias após a interrupção do tratamento em adultos jovens e idosos (Chen et al., 2022; Loos et al., 2022; Marzolini et al., 2022).

No manejo do paxlovid associado a farmacoterapias interrompidas ou aquelas que tiveram a dose reduzida, o intervalo de tempo de retorno deve obedecer ao prazo de 72 horas após a última dose de nirmatrelvir/ritonavir, para fármacos que possuem índice terapêutico estreito, a recomendação é de no mínimo três dias, se houver possibilidade, sem impacto clínico significativo, até cinco dias após o término do tratamento com paxlovid, havendo possibilidade de alguns medicamentos continuarem a ser utilizados mesmo com a constatação de interação medicamentosa prévia, desde que o manejo do paciente seja realizado de forma minuciosa tanto por parte do prescritor quanto do farmacêutico clínico a fim de garantir segurança ao tratamento (Marzolini et al., 2022).

As interações medicamentosas são apontadas como o principal desafio clínico, especialmente quando associadas a tratamentos que necessitam de ser suspensos em razão de interações medicamentosas graves, mas que não podem ser interrompidos temporariamente (Roberts et al., 2022; Rubin, 2022). Ademais, as várias bases de dados disponíveis sobre interações medicamentosas apresentam-se como inconsistentes e às vezes contraditórias, tornando necessário seguir estritamente as informações dispostas em bula (Roberts et al., 2022).

A combinação de nirmatrelvir e ritonavir é contraindicada para aqueles que apresentam insuficiência hepática ou insuficiência renal grave, assim como aqueles que possuem histórico de hipersensibilidade aos componentes ativos e/ou excipientes dos medicamentos, e, os pacientes em tratamento com medicamentos que são altamente dependentes do metabolismo da enzima CYP3A4 ou indutores dessa isoforma do citocromo P450 também devem evitar o uso dessa combinação terapêutica (Paxlovid, 2022; Roberts et al., 2022). Além disso, seu uso não está autorizado para pacientes que requerem hospitalização por razão da Covid-19 grave ou crítica, para profilaxia pré ou pós-exposição ao Sars-CoV-2, e sua utilização deve ser limitada a um intervalo de cinco dias (Paxlovid, 2022).

Os efeitos adversos e alteração laboratorial relatados em função do uso de paxlovid foram: cefaleia, disgeusia, mialgia, níveis sanguíneos de hormônio estimulante da tireoide discretamente aumentados, distúrbios gastrointestinais, náuseas, vômitos, diarreia e hipertensão (Chen et al., 2022). Em casos de insuficiência renal moderada, é necessário ajustar a dosagem, reduzindo a quantidade de nirmatrelvir para um comprimido de 150mg por dose, atingindo uma dosagem terapêutica diária de 300mg de nirmatrelvir e 200mg de ritonavir (Martens-Lobenhoffer et al., 2022; Paxlovid, 2022).

Em algumas circunstâncias, pode ser necessário ajustar o regime posológico de medicamentos de terapia crônica de um paciente devido a potencial interação farmacológica, sendo importante considerar nesses casos, o efeito prolongado da inibição da CYP3A4 pelo ritonavir antes de retomar a terapia, além disso, o paciente e cuidadores devem ser devidamente orientados para minimizar os riscos de problemas relacionados a medicamentos (Roberts et al., 2022).

No contexto de suas funções gerenciais e clínicas, é inquestionável o papel essencial desempenhado pelo farmacêutico na gestão do medicamento paxlovid. Isso envolve a prestação de orientação ao paciente, a revisão da farmacoterapia, o monitoramento do tratamento e do paciente, o apoio no ajuste de doses, a gestão de potenciais interações medicamentosas, a verificação dos critérios de elegibilidade dos pacientes e a aplicação adequada do ciclo da assistência farmacêutica (CFF, 2013). É imperativo que as particularidades comerciais do medicamento, tais como a apresentação de apenas um nome comercial que remete a dois princípios ativos, unidades posológicas (três ou dois comprimidos por horário), a disposição de dois medicamentos distintos em uma única embalagem primária e os casos de rebote pós-tratamento conforme relatados por Rubin (2022) e Zheng e colaboradores (2022), não influenciem as decisões clínicas do farmacêutico.

O estudo de Chang e colaboradores (2022), conduzido no estado de Perak, Malásia, reforça o papel e o protagonismo dos farmacêuticos na aplicação efetiva do ciclo da assistência farmacêutica durante a pandemia de Covid-19, a qual levou a escassez de medicamentos para tratar a doença e um desequilíbrio entre oferta e demanda, o que tornou ainda mais importante o papel dos farmacêuticos na distribuição adequada do medicamento paxlovid.

No estudo, os farmacêuticos foram responsáveis por monitorar os níveis de estoque de paxlovid e distribuí-lo de forma adequada para os hospitais do estado, e a conservação dos medicamentos foi estritamente controlada, seguindo exigências rigorosas de armazenamento e temperatura para garantir a estabilidade físico-química do produto, conservado entre 15°C a 30°C, com intervalo de temperatura ótimo de 20°C a 25°C (Chang et al., 2022; Paxlovid, 2022).

Os farmacêuticos relataram dificuldades no processo de adesão dos pacientes ao regime farmacoterapêutico já que muitos deles interromperam deliberadamente o uso do medicamento em razão de melhora dos sintomas, mesmo com orientações incisivas sobre a importância da conclusão completa do curso terapêutico, sendo previsto então o comprometimento da eficácia, além da perda econômica devido à elevada média de custo do tratamento e o desperdício de doses (Chang et al., 2022).

Outra implicação na prática farmacêutica diz respeito a acessibilidade ao tratamento e a avaliação de pacientes abrangendo as dimensões biopsicossociais, o acesso ao paxlovid deve ser considerado. A Pfizer, em parceria com o *Medicine Patent Pool*, concordou em licenciar alguns países para expandir a acessibilidade ao tratamento com paxlovid, autorizando fabricantes de genéricos a produzir versões genéricas de nirmatrelvir/ritonavir e distribuí-las para países de baixa e média

renda, renunciando o recebimento de alíquotas financeiras sobre a comercialização em países de baixa renda e outros incluídos no acordo (Extance, 2022; Iacobucci, 2022). A alocação de cursos de tratamento para esses países foi muito menor quando comparada proporcionalmente com os cursos à distribuição em países de alta renda (Iacobucci, 2022).

Cabe mencionar a importância do farmacêutico no acesso ao tratamento. Nos Estados Unidos, a FDA autorizou farmacêuticos devidamente licenciados a prescrever paxlovid para pacientes elegíveis que testaram positivo para a Covid-19, com algumas limitações, visando a acessibilidade principalmente em áreas rurais e pobres, contudo, mesmo com posicionamentos divergentes de algumas autoridades, a decisão foi mantida com algumas ressalvas, estipulando que se o farmacêutico prescritor constatasse informações insuficientes para avaliação do paciente, o mesmo deveria ser encaminhado para outro profissional de saúde, como um enfermeiro de prática avançada ou médico licenciado (Tanne, 2022).

4. Considerações Finais

O medicamento paxlovid tem mostrado ser uma alternativa eficaz contra a Covid-19 em pacientes com risco de desenvolver formas graves da doença, sendo bem tolerado pelos utentes, apresentando propriedades farmacológicas conservadoras comparado a outros inibidores de protease e poucos efeitos adversos.

Embora estudos de farmacovigilância sejam necessários, considerando o rápido desenvolvimento, bem como pesquisas adicionais envolvendo o profissional farmacêutico em âmbito clínico e gerencial e investigações para avaliar a eficácia e segurança em outras populações de pacientes, é notória a representatividade do paxlovid como alternativa terapêutica no combate à pandemia de Covid-19, especialmente quando associada à vacinação, sendo esta, ainda, a principal arma contra o Sars-CoV-2. Além disso, a elaboração do paxlovid abre portas para o desenvolvimento de novos fármacos antivirais inibidores de protease e outros fármacos em um curto intervalo de tempo com auxílio das tecnologias disponíveis na atual era, como a modelagem computacional.

Apesar da excelente tolerabilidade dos utentes ao tratamento com nirmatrelvir e ritonavir, uma parcela considerável de infectados pelo Sars-CoV-2 não é elegível para o tratamento devido a condições fisiológicas ou ao uso de medicamentos que não podem ter suas doses ajustadas ou suspensas por conta de interações medicamentosas graves com o paxlovid. Logo, é interessante para o futuro, o desenvolvimento de inibidores de protease de terceira geração mais estáveis metabolicamente e que não necessitem de reforços farmacocinéticos como o ritonavir, em sua composição.

Para continuidade à linha de pesquisa, sugere-se que trabalhos futuros sejam realizados com o objetivo de corroborar com o aprofundamento dos impactos dessas implicações na prática clínica farmacêutica, de forma direta onde outras perspectivas também possam ser investigadas.

Por fim, destaca-se o papel do profissional farmacêutico tanto em pesquisas de desenvolvimento de novos fármacos quanto na atuação clínica, manejo do paxlovid e aplicação do ciclo da assistência farmacêutica, monitorando parâmetros laboratoriais do tratamento farmacoterapêutico, revisando prescrições, identificando potenciais interações medicamentosas, além de avaliações individualizadas para ajuste de doses, orientação e adequação dos horários de administração das unidades posológicas, armazenamento e conservação do medicamento e principalmente, uma dispensação exitosa.

Referências

- ANVISA. (2022). *Voto nº 73, 30 de março de 2022*. Processo nº 25351.904288/2022-58. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. [SEI_ANVISA1831020Voto73PaxlovidAUE.pdf](#) (www.gov.br).
- CFE. (2013). *Resolução CFE nº 585, de 29 de agosto de 2013*. Regulamenta as atribuições clínicas do farmacêutico e dá outras providências. Diário Oficial da União, Brasília.
- Chang, C. T., Ong, S. Y., Lim, X. J., Chew, L. S. & Rajan, P. (2022). Managing nirmatrelvir/ritonavir during Covid-19: pharmacists' experiences from the Perak state of Malaysia. *Journal of Pharmaceutical Policy and Practice*, 15 (70), 1-6. <https://doi.org/10.1186/s40545-022-00469-1>.

- Chen, W., Liang, B., Wu, X., Li, L., Wang, C. & Xing, D. (2022). Advances and challenges in using nirmatrelvir and its derivatives against SARS-CoV-2 infection. *Journal of Pharmaceutical Analysis*, 1-7. <https://doi.org/10.1016/j.jpha.2022.10.005>.
- Dawood, A. A. (2022). The efficacy of Paxlovid against Covid-19 is the result of the tight molecular docking between Mpro and antiviral drugs (nirmatrelvir and ritonavir). *Advances in Medical Sciences*, 68 (1), 1-9. <https://doi.org/10.1016/j.advms.2022.10.001>.
- De Almeida, J. O., De Oliveira, V. R. T., Avelar, J. L. S., Moita, B. S. & Lima, L. M. (2020). Covid-19: Fisiopatologia e Alvos para Intervenção Terapêutica. *Revista Virtual de Química*, 12 (6), 1464-1497. <http://dx.doi.org/10.21577/1984-6835.20200115>.
- Extance, A. (2022). Covid-19: What is the evidence for the antiviral Paxlovid? *The BMJ*, 377, 1-3. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.o1037>.
- Greasley, S. E., Noel, S., Plotnikova, O. ... & Stepan, C. M. (2022). Structural basis for the in vitro efficacy of nirmatrelvir against SARS-CoV-2 variants. *J. Biol. Chem.*, 298 (6), 1-7. <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2022.101972>.
- Halford, B. (2022). The Path to Paxlovid. *American Chemical Society Central Science*, 8 (4), 405-407. <https://doi.org/10.1021/acscentsci.2c00369>.
- Hung, Y., Lee, J., Chiu, C. ... & Ko, W. (2022). Oral Nirmatrelvir/Ritonavir Therapy for Covid-19: The Dawn in the Dark?. *Antibiotics*, 11 (2), 1-7. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11020220>.
- Iacobucci, G. (2022). Covid-19: "Grotesque inequity" that only a quarter of paxlovid courses go to poorer countries. *The BMJ*, 379, 1. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.o2795>.
- Joyce, R. P., Hu, V. W. & Wang, J. (2022). 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*, 31 (10), 1637-1646. <https://doi.org/10.1007/s00044-022-02951-6>.
- Lamb, Y. N. (2022). Nirmatrelvir Plus Ritonavir: First Approval. *Drugs*, 82 (2022), 585-591. <https://doi.org/10.1007/s40265-022-01692-5>.
- Lemaitre, F., Grégoire, M., Monchaud, C. ... & Solas, C. (2022). Management of drug-drug interactions with nirmatrelvir/ritonavir in patients treated for Covid-19: Guidelines from the French Society of Pharmacology and Therapeutics (SFPT). *Thérapie*, 77 (5), 509-521. <https://doi.org/10.1016/j.therap.2022.03.005>.
- Loos, N. H. C., Beijnen, J. H. & Schinkel, A. H. (2022). The Mechanism-Based Inactivation of CYP3A4 by Ritonavir: What Mechanism?. *International Journal of Molecular Sciences*, 23 (17), 1-24. <https://doi.org/10.3390/ijms23179866>.
- Martens-Lobenhoffer, J., Boger, C. R., Kielstein, J. & Bode-Boger, S. M. (2022). Simultaneous quantification of nirmatrelvir and ritonavir by LC-MS/MS in patients treated for Covid-19. *Journal of Chromatography B*, 1212. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2022.123510>.
- Marzi, M., Wakil, M. K., Bahmanyar, M. & Zarenezhad, E. (2022). Paxlovid: Mechanism of Action, Synthesis, and In Silico Study. *BioMed Research International*, 2022, 1-16. <https://doi.org/10.1155/2022/7341493>.
- Marzolini, C., Kuritzkes, D. R., Marra, F. ... & Khoo, S. (2022). Recommendations for the Management of Drug-Drug Interactions Between the Covid-19 Antiviral Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid) and Comedications. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 0 (0), 1-10. <https://doi:10.1002/cpt.2646>.
- Najjar-Debbiny, R., Gronich, N., Weber, G. ... & Saliba, W. (2022). Effectiveness of Paxlovid in Reducing Severe Coronavirus Disease 2019 and Mortality in High-Risk Patients. *Clinical Infectious Diseases*, 76 (3), 342-349. <https://doi.org/10.1093/cid/ciac443>.
- Ng, T. I., Correia, I., Seagal, J. ... & Kati, N. W. M. (2022). Antiviral Drug Discovery for the Treatment of Covid-19 Infections. *Viruses*, 14 (5), 961. <https://doi.org/10.3390/v14050961>.
- Paxlovid. (2022). Wyeth. Bula do medicamento. [paxlovid_bulas_29_04_2022.pdf \(www.gov.br\)](http://www.gov.br/paxlovid_bulas_29_04_2022.pdf).
- Reina, J. & Iglesias, C. (2022). Nirmatrelvir más ritonavir (Paxlovid) una potente combinación inhibidora de la proteasa 3CLpro del SARS-CoV-2. *Revista Española de Quimioterapia*, 35 (3), 236-240. <https://doi:10.37201/req/002.2022>.
- Roberts, J. A., Ducan, A. & Cairns, K. A. (2022). Pandora's box: paxlovid, prescribing, pharmacists and pandemic. *Journal of Pharmacy Practice and Research*, 52 (1), 1-4. <https://doi: 10.1002/jppr.1799>.
- Rother, E. T. (2007). Revisão sistemática X revisão narrativa. *Acta Paulista de Enfermagem*, 20 (2). <https://doi.org/10.1590/S0103-21002007000200001>.
- Rubin, R. (2022). From Positive to Negative to Positive Again - The Mystery of Why Covid-19 Rebounds in Some Patients Who Take Paxlovid. *News & Analysis*, 327 (24), 2380-2382. doi:10.1001/jama.2022.9925.
- Tanne, J. H. (2022). Covid-19: FDA authorises pharmacists to prescribe Paxlovid. *The BMJ*, 378, 1. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.o1695>.
- Wen, W., Chen, C., Tang, J. ... & Mao, Q. (2022). Efficacy and safety of three new oral antiviral treatment (molnupiravir, fluvoxamine and Paxlovid) for Covid-19: a meta-analysis. *Annals of Medicine*, 54 (1), 516-523. <https://doi.org/10.1080/07853890.2022.2034936>.
- Zheng, Q., Ma, P., Wang, M. ... & Zhang, C. (2022). Efficacy and safety of Paxlovid for Covid-19: a meta-analysis. *Journal of Infection*, 86 (1), 95-97. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2022.09.027>.