

# AVANÇOS E DESAFIOS NO TRATAMENTO DA COVID-19: UMA REVISÃO DOS MEDICAMENTOS ANTIVIRAIS, ENFOQUE EM NIRMATRELVIR-RITONAVIR, VV116 E MONULPIRAVIR

Data de aceite: 02/05/2024

### **Fabiane Mayella Querido Albano Pimentel**

Universidade de Vassouras  
Vassouras - Rio de Janeiro  
<https://orcid.org/0009-0002-2523-5650>

### **Hélcio Serpa de Figueiredo Júnior**

Universidade de Vassouras  
Vassouras - Rio de Janeiro  
<https://orcid.org/0000-0002-2735-607X>

**RESUMO:** A pandemia de COVID-19, causada pelo vírus SARS-CoV-2, é um desafio global com mais de 750 milhões de casos confirmados e 6 milhões de mortes. O estudo revisou 830 artigos sobre medicamentos antivirais para COVID-19, selecionando 21 para análise. Foram excluídos estudos não pertinentes, resultando em 16 artigos finais. A variante “*Omicron*”, atualmente dominante, é mais infecciosa, mas menos virulenta. O desenvolvimento de medicamentos antivirais eficazes é crucial para prevenir a progressão da doença. O Nirmatrelvir-Ritonavir (Paxlovid) destaca-se como tratamento eficaz para o COVID-19 classificado como leve a moderado em pacientes com fatores de risco. Estudos mostram que o Paxlovid

reduz a mortalidade bem como o risco de doença grave, sendo aprovado em vários países. Outros medicamentos também estão em desenvolvimento, valendo citar o como o VV116, que não é inferior ao Nirmatrelvir-Ritonavir na redução do tempo de recuperação clínica, mas causa menos eventos adversos, porém, o impacto do VV116 no rebote da carga viral ainda não é conhecido. Ante as novas variantes emergentes, é crucial avaliar continuamente a eficácia dos medicamentos antivirais existentes e desenvolver novas estratégias terapêuticas. Em resumo, os medicamentos antivirais representam avanços no tratamento da COVID-19, mas seu uso deve ser cuidadosamente avaliado, considerando os riscos e benefícios, especialmente em relação ao potencial de rebote da carga viral. A pesquisa contínua é essencial para enfrentar os desafios da pandemia.

**PALAVRAS-CHAVE:** Nirmatrelvir; covid-19; tratamento

# ADVANCES AND CHALLENGES IN THE TREATMENT OF COVID-19: A REVIEW OF ANTIVIRAL MEDICATIONS, FOCUS ON NIRMATRELVIR-RITONAVIR, VV116, AND MOLNUPIRAVIR

**ABSTRACT:** The COVID-19 pandemic, caused by the SARS-CoV-2 virus, is a global challenge with over 750 million confirmed cases and 6 million deaths. The study reviewed 830 articles on antiviral drugs for COVID-19, selecting 21 for analysis. Non-relevant studies were excluded, resulting in 16 final articles. The Omicron variant, currently dominant, is more infectious but less virulent. The development of effective antiviral drugs is crucial to prevent disease progression. Nirmatrelvir-ritonavir (Paxlovid) stands out as an effective treatment for mild to moderate COVID-19 in patients at risk for severe disease. Studies show that Paxlovid reduces the risk of severe disease and death, and it has been approved in several countries. Other drugs, such as VV116, are also in development. VV116 is not inferior to nirmatrelvir-ritonavir in reducing the time to clinical recovery, with fewer adverse events in patients with mild to moderate COVID-19. However, the impact of VV116 on viral rebound is not yet known. With new emerging variants, it is crucial to continuously evaluate the effectiveness of existing antiviral drugs and develop new therapeutic strategies. In summary, antiviral drugs represent advancements in COVID-19 treatment, but their use should be carefully evaluated, considering the risks and benefits, especially regarding the potential for viral rebound. Continuous research is essential to address the challenges of the pandemic.

**KEYWORDS:** Nirmatrelvir; covid-19; treatment.

## INTRODUÇÃO

A pandemia de COVID-19, causada pelo vírus SARS-CoV-2, tem representado um desafio global sem precedentes desde o final de 2019. Contando com mais de 750 milhões de casos confirmados e 6 milhões de mortes em todo o mundo, a COVID-19 permanece sendo uma das maiores ameaças à saúde humana no século XXI (XU J, et al. 2023). A variante “*Omicron*”, atualmente dominante entre as variantes do SARS-CoV-2, apresenta duas vezes mais mutações em sua proteína *spike* do que a variante “*Delta*”, tornando-se mais infecciosa, porém menos virulenta, com uma taxa de hospitalização de menos de 0,5%. Nesse contexto, o desenvolvimento de medicamentos antivirais eficazes torna-se fundamental para prevenir a progressão da doença para formas graves e reduzir a carga viral (XU J, et al. 2023)

Entre os medicamentos antivirais disponíveis, o Nirmatrelvir-Ritonavir (Paxlovid) tem sido destacado como um tratamento eficaz para pacientes ambulatoriais com fatores de risco e portadores de COVID-19 classificado como leve a moderado (DEO R, et al. 2023). O Paxlovid consiste em Nirmatrelvir, um inibidor de protease semelhante ao 3C do SARS-CoV-2, e Ritonavir, que atua como um inibidor do citocromo P450 3A4, aumentando assim os níveis séricos do Nirmatrelvir (XU J, et al. 2023). Estudos indicam que o Paxlovid tem sido eficaz na redução do risco de doença grave e morte em pacientes infectados com COVID-19, sendo aprovado para uso emergencial em diversos países. No entanto,

é importante considerar os possíveis efeitos adversos e limitações desse medicamento, especialmente em relação ao seu uso em diferentes populações e em face de novas variantes do vírus (DEO R, et al. 2023)

A eficácia dos medicamentos antivirais, como o nirmatrelvir-ritonavir, na redução da carga viral e na prevenção da progressão da doença é um avanço significativo no tratamento da COVID-19 (DEO R, et al. 2023). No entanto, o uso generalizado desses medicamentos tem sido acompanhado por relatos de rebote da carga viral após o tratamento, especialmente com o Nirmatrelvir-Ritonavir, caracterizado por uma “recrudescência” da COVID-19 com flutuação da carga viral e sintomas típicos. Esses relatos destacam a importância de estudos rigorosos para avaliar a eficácia e segurança desses medicamentos, bem como para entender melhor os mecanismos por trás do rebote viral e sua gestão clínica (YANG Z, et al. 2024).

Além do Nirmatrelvir-Ritonavir, outros medicamentos antivirais têm sido desenvolvidos para o tratamento da COVID-19, incluindo o VV116, um novo derivado do Remdesivir, inibidor da RNA polimerase dependente de RNA (INT L), disponível por via oral. Estudos indicam que o VV116 equivale ao Nirmatrelvir-Ritonavir quanto a redução do tempo para recuperação clínica sustentada, e conta com menos eventos adversos. No entanto, o impacto do VV116 no rebote da carga viral após o tratamento ainda não é conhecido, destacando a necessidade de mais pesquisas nessa área (YANG Z, et al. 2024).

Diante da emergência de novas variantes do SARS-CoV-2, como a variante “*Omicron*”, é crucial avaliar continuamente a eficácia dos medicamentos antivirais existentes e desenvolver novas estratégias terapêuticas (XU J, et al. 2023). A disponibilidade de medicamentos antivirais orais, como o Nirmatrelvir e o Molnupiravir, representa uma nova abordagem no tratamento da COVID-19, permitindo que os pacientes possam ser tratados em casa logo após o diagnóstico (SINGH AK, et al. 2023.). No entanto, é essencial monitorar de perto a eficácia dos mesmos em diferentes populações e quanto às novas variantes do vírus, a fim de garantir a melhor abordagem para a manutenção do controle da pandemia (XU J, et al. 2023).

Em resumo, os medicamentos antivirais, como o Nirmatrelvir-Ritonavir e o VV116, representam avanços significativos no tratamento da COVID-19, reduzindo a carga viral e prevenindo a progressão da doença para formas graves (DEO R, et al. 2023) (YANG Z, et al. 2024). No entanto, o uso desses medicamentos deve ser cuidadosamente avaliado em cada caso, levando em consideração os riscos e benefícios, especialmente em relação ao potencial de rebote da carga viral e sua gestão clínica. A pesquisa contínua nessa área é crucial para melhorar as estratégias terapêuticas e enfrentar os desafios apresentados pela pandemia de COVID-19 (XU J, et al. 2023).

## MÉTODOS

Trata-se de um estudo de revisão integrativa da literatura, realizada nos bancos de informações National Library of Medicine (PubMed), Scientific Eletronic Library Online (SciELO) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). A busca pelos artigos foi realizada utilizando os seguintes descritores: Nirmatrelvir; covid; treatment, considerando o operador booleano “AND” entre as respectivas palavras. As seguintes etapas foram realizadas: estabelecimento do tema; definição dos parâmetros de elegibilidade; definição do requisito de admissão e de exclusão; verificação das publicações nas bases de dados; exame das informações encontradas; análise dos estudos encontrados e exposição dos resultados. Foram incluídos artigos publicados nos últimos 4 anos (2020 - 2023), no idioma inglês e português e artigos do tipo ensaio clínico, estudo clínico randomizado e artigos de jornal. Foi usado como critério de exclusão os artigos que acrescentavam outras informações além do tema central e os que não abordavam especificamente os avanços e desafios no tratamento da COVID-19 com os medicamentos antivirais.

## RESULTADOS

Diante da associação dos descritores utilizados, obteve-se um total de 830 trabalhos analisados, 825 foram selecionados da base de dados PubMed, 5 na base de dados LILACS e 0 da base de dados SciELO. A utilização do critério de inclusão: artigos publicados nos últimos 4 anos (2020-2023), que resultou em um total de 830 artigos. Em seguida foi adicionado como critério de inclusão os artigos do tipo ensaio clinico, ensaio clinico controlado randomizado ou artigos de jornal, totalizando 21 artigos. Foram selecionados os artigos em português ou inglês, resultando em 21 artigos e depois adicionado a opção texto completo gratuito, totalizando 16 artigos. Após a leitura dos resumos foram excluídos aqueles que não se adequaram ao tema abordado ou que estavam em duplicação, totalizando 16 artigos, conforme ilustrado na Figura 1.



FIGURA 1: Fluxograma para identificação dos artigos no PubMed, LILACS e SciELO.

Fonte: Autores (2024)

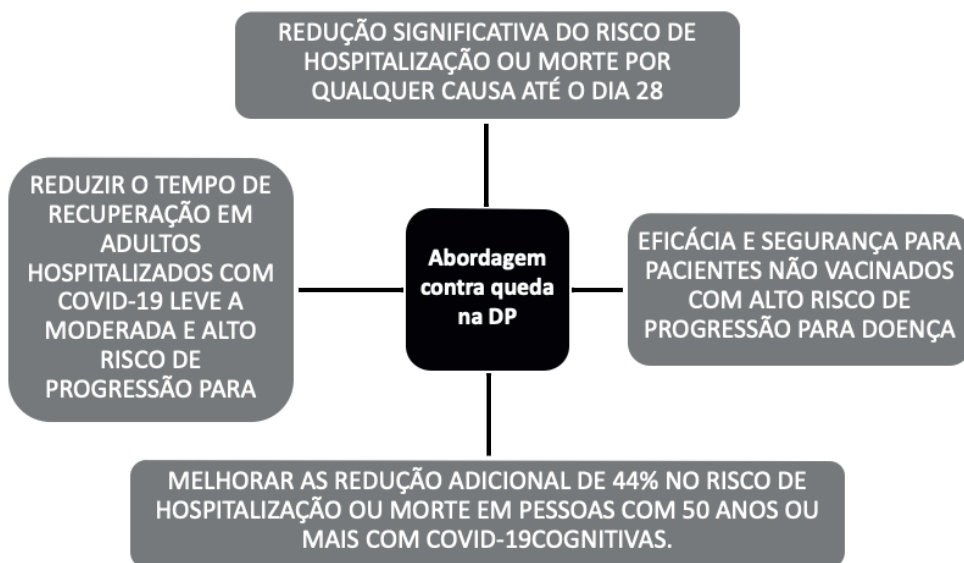


FIGURA 2: Síntese dos resultados mais encontrados de acordo com os artigos analisados.

Fonte: Autores (2024)

## DISCUSSÃO

Ensaio em pacientes não vacinados demonstraram que a administração via oral de Nirmatrelvir com Ritonavir, em três dias após o início dos sintomas da COVID-19, reduziu significativamente o risco de hospitalização ou morte até o vigésimo oitavo dia. A eficácia foi mantida mesmo quando o tratamento foi iniciado em até cinco dias. Houve uma redução adicional na carga viral do SARS-CoV-2 no quinto dia. Os eventos adversos mais comuns foram disgeusia, diarreia e vômitos. O Nirmatrelvir somado ao Ritonavir foram eficazes e seguros para pacientes não vacinados e com alto risco de progressão para doença grave. Enquanto isso, o Molnupiravir e os anticorpos monoclonais também são opções terapêuticas, mas apresentam limitações tais como a disponibilização somente em via intravenosa e, também, potencial resistência a variantes. Em resumo, o tratamento com Nirmatrelvir e Ritonavir pode reduzir a gravidade e mortalidade da COVID-19 e reduzir rapidamente a carga viral do SARS-CoV-2 (HAMMOND J, et al. 2023).

Não obstante, a comparação dos antivirais VV116 e Nirmatrelvir-Ritonavir em adultos com fatores de risco e portadores da COVID-19 leve a moderada, demonstrou que o VV116 equivale ao Nirmatrelvir-Ritonavir na redução do tempo para recuperação clínica sustentada, evitando mortes e/ou casos grave. Ainda, os participantes do grupo VV116 tiveram menos eventos quando comparados ao grupo do Nirmatrelvir-Ritonavir. Ou seja, o tratamento antiviral oral (Nirmatrelvir-Ritonavir) mostrou-se eficaz e seguro, sendo uma opção viável para reduzir a hospitalização e facilitar a profilaxia pós-exposição à COVID-19.

O referido estudo foi realizado durante um pico de contágios da COVID-19, principalmente com a variante *Ômicron*, em Xangai na China, e incluiu uma alta proporção de pacientes vacinados, com resultados semelhantes nos subgrupos vacinados e não vacinados. Há diversas limitações, dentre elas a falta de um grupo placebo devido às restrições de produção e a necessidade de validar os resultados em populações mais diversificadas com variantes virais diferentes (CAO Z, et al. 2023)

Este estudo observacional emulou um ensaio clínico para avaliar a eficácia do Nirmatrelvir-Ritonavir na prevenção de hospitalização ou morte entre pacientes com cinquenta anos ou mais durante a epidemia de *Ômicron*, em um contexto de alta prevalência de vacinação. O tratamento foi associado a uma redução adicional de 44% (quarenta e quatro por cento) no risco de hospitalização ou morte, sendo os resultados consistentes com estudos anteriores. No entanto, algumas diferenças no contexto dos estudos podem explicar uma magnitude menor de redução de risco em comparação com ensaios clínicos anteriores, como a inclusão de pacientes vacinados e uma taxa global de hospitalização mais baixa. Apesar das limitações, este estudo confirma a eficácia do Nirmatrelvir-Ritonavir (Paxlovid) na prevenção de hospitalização e morte entre pessoas com 50 anos ou mais com COVID-19, ressaltando a importância do seu uso em populações vacinadas e não vacinadas (DRYDEN-Peterson S, et al. 2022)

Um estudo em Hong Kong, também durante a epidemia de “Ômicron” avaliou a eficácia do Molnupiravir e do Nirmatrelvir-Ritonavir em pacientes hospitalizados com COVID-19, independentemente do estado de vacinação. Ambos os antivirais reduziram a mortalidade por todas as causas, sendo o Molnupiravir mais eficaz em pessoas mais velhas. Estudos anteriores em pacientes não hospitalizados mostraram resultados inconsistentes, levantando dúvidas sobre a eficácia, especialmente em pessoas vacinadas. No entanto, este estudo destaca o benefício do uso dos citados medicamentos em pacientes hospitalizados, mesmo em ambientes sobrecarregados. Embora conte com algumas limitações, como o subdiagnóstico de complicações graves, os resultados reforçam a importância desses antivirais no tratamento da COVID-19, especialmente em populações vulneráveis (WAN EYF, et al. 2023).

Também foi descrito o uso inicial de doses modificadas de Nirmatrelvir-Ritonavir em pacientes dialíticos com COVID-19. Os medicamentos foram bem tolerados, com resolução dos sintomas e baixas taxas de hospitalização, não havendo relatos de mortes relacionadas à COVID-19, porém, grande parte dos pacientes precisaram de ajustes nos medicamentos para evitar interações medicamentosas.

Sendo esta a maior descrição do uso desses medicamentos em pacientes em diálise. A dose foi selecionada com base em dados farmacocinéticos e foi considerada segura, sem eventos adversos graves observados. Embora o estudo não seja um ensaio clínico randomizado e tenha limitações, ele contribui para a implementação de um protocolo de dose modificada desses medicamentos em pacientes em diálise, proporcionando uma opção terapêutica importante, especialmente em momentos de limitações terapêuticas devido a variantes resistentes e falta de outras opções de tratamento (HIREMATH S, et al. 2023)

Em Ontário, uma pesquisa mostrou que o uso de nirmatrelvir-ritonavir em pacientes com COVID-19 e em diálise foi associado a uma redução significativa nas chances de internação hospitalar por COVID-19 ou morte por todas as causas, com um Número Necessário para Tratar (NNT) de 62. Os resultados foram consistentes em várias faixas etárias, comorbidades e status vacinal, sendo os maiores benefícios observados em pacientes mais velhos e subvacinados ou não vacinados. O estudo observou um benefício clínico significativo do uso desses medicamentos, embora menor do que um estudo anterior. Os resultados indicam que o nirmatrelvir-ritonavir é eficaz na redução da hospitalização por COVID-19 e morte, especialmente em pacientes mais vulneráveis. A presença de interações medicamentosas potenciais não pareceu influenciar negativamente a eficácia do tratamento (SCHWARTZ KL, et al. 2023).

A necessidade de terapêuticas seguras e eficazes para a COVID-19 em ambientes comunitários é urgente, visando reduzir a carga viral, melhorar o tempo de recuperação e prevenir resultados adversos. O nirmatrelvir/ritonavir, um antiviral oral, recebeu autorização para uso em pacientes não hospitalizados com alto risco de progressão para doença grave. Estudos pré-clínicos mostraram sua potente atividade antiviral, biodisponibilidade oral e perfil

de toxicidade favorável. Um estudo de fase III demonstrou que o Nirmatrelvir/Ritonavir é 88% eficaz na redução da hospitalização ou morte em pacientes tratados até 5 dias após o início dos sintomas. Em estudos clínicos, o Nirmatrelvir/Ritonavir foi bem tolerado, sem eventos adversos graves relatados. A coadministração com Ritonavir melhorou as concentrações plasmáticas do Nirmatrelvir, mantendo-as em níveis eficazes. A dose recomendada para os ensaios clínicos de fase II/III é de 300 mg de Nirmatrelvir em combinação com 100 mg de Ritonavir, administrados duas vezes ao dia por 5 dias (SINGH RSP, et al. 2022).

Uma análise do mundo real envolvendo mais de 250 mil pessoas com infecção por SARS-CoV-2 e em risco de doença grave por COVID-19 mostrou que o tratamento com Nirmatrelvir reduziu significativamente o risco de hospitalização ou morte em 30 dias. Este efeito protetor foi observado em pessoas não vacinadas, vacinadas com uma ou duas doses, e naquelas que receberam um reforço da vacina, bem como em pessoas com infecção primária ou reinfectadas. A eficácia do Nirmatrelvir foi consistente em diferentes faixas etárias, gêneros, grupos étnicos e em diferentes momentos da pandemia, incluindo variantes como a BA.1, BA.2 e BA.5. As descobertas foram robustas às análises de sensibilidade e aos controles negativos e positivos. Esses resultados sugerem que o Nirmatrelvir é eficaz na redução do risco de complicações graves da COVID-19 em diversas populações (XIE Y, et al. 2023).

É importante salientar que, foi observado que pacientes com insuficiência renal apresentaram maior exposição sistêmica ao nirmatrelvir em comparação com aqueles com função renal normal, após uma dose única de 100 mg potencializada com ritonavir. Os valores médios geométricos de AUC inf foram duas a três vezes maiores nos grupos com insuficiência renal moderada e grave, respectivamente. Houve uma correlação negativa significativa entre AUC inf e TFGe, indicando que a função renal afeta a exposição ao Nirmatrelvir. Apesar disso, o Nirmatrelvir/Ritonavir foi seguro em todos os grupos, com efeitos adversos leves e sem impacto significativo nos parâmetros laboratoriais ou vitais. Estes resultados sugerem a importância de ajustar a dosagem do Nirmatrelvir em pacientes com insuficiência renal para garantir a segurança e eficácia do tratamento (TOUSSI SS, et al. 2022).

Ademais, foi comparado o Molnupiravir e o Nirmatrelvir potencializado por Ritonavir na eliminação viral precoce da COVID-19, sendo a primeira avaliação farmacodinâmica comparativa desses tratamentos em pacientes. Ambos os medicamentos aceleraram a depuração viral, mas o Nirmatrelvir potencializado foi substancialmente mais eficaz do que o Molnupiravir. Isso sugere que a inibição da principal protease viral pelo Nirmatrelvir é mais potente na redução da replicação viral. O estudo também indicou que a eficácia antiviral dos tratamentos está associada à prevenção da progressão para doença grave, destacando a importância de administrar medicamentos antivirais eficazes o mais cedo possível no curso da doença. Apesar das limitações do estudo, como ser de centro único e avaliar pacientes de baixo risco, os resultados fornecem insights valiosos para a escolha de tratamentos antivirais na COVID-19 (SCHILLING WHK, et al. 2023).



Foram investigados pacientes não hospitalizados com COVID-19 tratados com VV116 ou Nirmatrelvir-Ritonavir por 5 dias. Ambos os tratamentos apresentaram taxas semelhantes de recuperação viral lenta (VLR) e rebote dos sintomas, com taxas em torno de 20% para VLR e 25% para recuperação dos sintomas. Apesar das altas taxas de rebote, nenhum paciente apresentou progressão da doença devido a esse fenômeno. O estudo contribui com evidências importantes sobre a recuperação da COVID-19 após tratamento antiviral em pacientes majoritariamente vacinados e infectados com variantes “Ômicron”. A análise também revelou que o VLR não necessariamente coincidiu com a recuperação dos sintomas, sugerindo que esses podem ser processos distintos na doença. O estudo reconhece algumas limitações, como o tamanho da amostra e a falta de medição das respostas imunológicas do hospedeiro, mas fornece insights valiosos sobre o tratamento da COVID-19 com esses medicamentos antivirais (YANG Z, et al. 2024. ).

Uma observação relevante foi o uso de Paxlovid no tratamento de pacientes adultos chineses infectados com a variante “Ômicron” do SARS-CoV-2. Paxlovid foi associado a uma redução significativa no tempo de eliminação de ácido nucleico, nos dias até o teste de *swab* negativo e nos dias de resolução dos primeiros sintomas, além de melhorar a taxa negativa de teste de ácido nucleico e a condição pós-COVID-19. Alguns pacientes tratados com *Paxlovid* apresentaram nova detecção de ácido nucleico em curto prazo após se tornarem negativos, possivelmente devido à capacidade do medicamento de suprimir o vírus enfraquecer após o tratamento. Não foram relatados eventos adversos graves ou mortes associadas ao tratamento com *Paxlovid*. O estudo não foi randomizado e foi realizado em um único centro, com uma amostra pequena de adultos jovens, portanto, os resultados devem ser interpretados com cautela. Mais ensaios clínicos são necessários para validar esses resultados (XU J, et al. 2023).

A descrição da eficácia e segurança do Molnupiravir em pacientes com COVID-19 pós-vacinação ou com histórico de infecção por SARS-CoV-2 foi outra abordagem significativa, observando-se que o Molnupiravir não foi estudado em indivíduos vacinados, e seu papel pode ser limitado devido ao menor risco de hospitalização e morte nesse grupo. Em pacientes com anticorpo nucleocapsídeo positivo, sugere-se evitar o uso do Molnupiravir, a menos que a relação benefício-risco seja favorável. Quanto à eficácia contra diferentes variantes do SARS-CoV-2, estudos *in vitro* indicam que o Molnupiravir pode ser eficaz contra o “Ômicron”, embora não haja dados clínicos disponíveis ainda. Comparativamente, o Molnupiravir demonstrou reduzir o risco de hospitalização ou morte em pacientes com COVID-19 leve a moderado, com um número necessário para tratar variando de 18 a 34, dependendo do medicamento comparado. No entanto, questões de segurança persistem, especialmente em relação ao potencial de mutação do vírus sob tratamento com Molnupiravir (SINGH AK, et al. 2023).

O estudo investigou o uso de epigalocatequina-3-galato (EGCG) atomizado em pacientes oncológicos com pneumonia por COVID-19. O EGCG foi bem tolerado e mostrou

segurança em doses até 5878  $\mu\text{mol/L}$ , com apenas náuseas e desconforto estomacal observados na dose mais alta. O estudo alcançou seu objetivo primário, demonstrando um perfil de segurança favorável e uma taxa significativa de melhoria de imagem e taxa de não progressão da pneumonia grave. O EGCG possui propriedades anti-inflamatórias e imunomoduladores, sugerindo potencial para reduzir a inflamação pulmonar e controlar a progressão da doença. No entanto, o estudo teve limitações, incluindo o tamanho pequeno da amostra, a falta de um grupo de controle e a necessidade de ensaios multicêntricos randomizados de fase III para validar seus resultados (YIN X, et al. 2024).

## CONCLUSÃO

A pandemia de COVID-19, causada pelo vírus SARS-CoV-2, continua a representar um desafio global significativo, com mais de 750 milhões de casos confirmados e 6 milhões de mortes em todo o mundo. A variante “Ômicron”, atualmente dominante, apresenta maior chance de infecção, mas menor virulência, com taxas de hospitalização inferiores a 0,5%. Nesse contexto, o desenvolvimento de medicamentos antivirais eficazes é crucial para prevenir a progressão da doença para formas graves e reduzir a carga viral. Entre os medicamentos antivirais disponíveis, o Nirmatrelvir-Ritonavir (Paxlovid) tem se destacado como um tratamento eficaz para pacientes ambulatoriais com COVID-19 leve a moderado e fatores de risco para doença grave. Estudos indicam que o Paxlovid é eficaz na redução do risco de doença grave e morte em pacientes infectados com COVID-19, sendo aprovado para uso emergencial em diversos países. No entanto, é importante considerar os possíveis efeitos adversos e limitações desse medicamento, especialmente em relação ao seu uso em diferentes populações e em face de novas variantes do vírus. Além do Nirmatrelvir-Ritonavir, outros medicamentos antivirais, como o VV116, têm sido desenvolvidos para o tratamento da COVID-19. Estudos indicam que o VV116 não é inferior ao Nirmatrelvir-Ritonavir na redução do tempo para recuperação clínica sustentada, com menos eventos adversos em pacientes com COVID-19 leve a moderada. No entanto, o impacto do VV116 no rebote da carga viral após o tratamento ainda não é conhecido, destacando a necessidade de mais pesquisas nessa área. Diante da emergência de novas variantes do SARS-CoV-2, como a variante “Ômicron”, é crucial avaliar continuamente a eficácia dos medicamentos antivirais existentes e desenvolver novas estratégias terapêuticas. A disponibilidade de medicamentos antivirais orais, como o Nirmatrelvir e o Molnupiravir, representa uma nova abordagem no tratamento da COVID-19, permitindo que os pacientes possam ser tratados em casa logo após o diagnóstico. No entanto, é essencial monitorar de perto a eficácia desses medicamentos em diferentes populações e em face de novas variantes do vírus, a fim de garantir a melhor abordagem terapêutica para o controle da pandemia. Em resumo, os medicamentos antivirais, como o Nirmatrelvir-Ritonavir e o VV116, representam avanços significativos no tratamento da COVID-19, reduzindo a carga viral e prevenindo

a progressão da doença para formas graves. No entanto, o uso desses medicamentos deve ser cuidadosamente avaliado em cada caso, levando em consideração os riscos e benefícios, especialmente em relação ao potencial de rebote da carga viral e sua gestão clínica. A pesquisa contínua nessa área é crucial para melhorar as estratégias terapêuticas e enfrentar os desafios apresentados pela pandemia de COVID-19.

## REFERÊNCIAS

Hammond J, et al. **Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19.** N Engl J Med. 2022 Apr 14;386(15):1397-1408.

Cao Z, et al. **VV116 versus Nirmatrelvir-Ritonavir for Oral Treatment of Covid-19.** N Engl J Med. 2023 Feb 2;388(5):406-417.

Dryden-Peterson S, et al. **Nirmatrelvir Plus Ritonavir for Early COVID-19 in a Large U.S. Health System : A Population-Based Cohort Study.** Ann Intern Med. 2023 Jan;176(1):77-84.

Wan EYF, et al. **Effectiveness of Molnupiravir and Nirmatrelvir-Ritonavir in Hospitalized Patients With COVID-19: A Target Trial Emulation Study.** Ann Intern Med. 2023 Apr;176(4):505-514.

Hiremath S, et al. **Early Experience with Modified Dose Nirmatrelvir/Ritonavir in Dialysis Patients with Coronavirus Disease 2019.** Clin J Am Soc Nephrol. 2023 Apr 1;18(4):485-490.

Schwartz KL et al. **Population-based evaluation of the effectiveness of nirmatrelvir-ritonavir for reducing hospital admissions and mortality from COVID-19.** CMAJ. 2023 Feb 13;195(6):E220-E226.

Bajema KL, et al. **Effectiveness of COVID-19 Treatment With Nirmatrelvir-Ritonavir or Molnupiravir Among U.S. Veterans: Target Trial Emulation Studies With One-Month and Six-Month Outcomes.** Ann Intern Med. 2023 Jun;176(6):807-816.

Singh RSP, et al. **Innovative Randomized Phase I Study and Dosing Regimen Selection to Accelerate and Inform Pivotal COVID-19 Trial of Nirmatrelvir.** Clin Pharmacol Ther. 2022 Jul;112(1):101-111.

Xie Y, Bowe B, Al-Aly Z. **Nirmatrelvir and risk of hospital admission or death in adults with covid-19: emulation of a randomized target trial using electronic health records.** BMJ. 2023 Apr 11;381:e073312.

Toussi SS, et al. **Pharmacokinetics of Oral Nirmatrelvir/Ritonavir, a Protease Inhibitor for Treatment of COVID-19, in Subjects With Renal Impairment.** Clin Pharmacol Ther. 2022 Oct;112(4):892-900.

Schilling WHK, et al. **Antiviral efficacy of molnupiravir versus ritonavir-boosted nirmatrelvir in patients with early symptomatic COVID-19 (PLATCOV): an open-label, phase 2, randomised, controlled, adaptive trial.** Lancet Infect Dis. 2024 Jan;24(1):36-45.

Yang Z, et al. **COVID-19 Rebound After VV116 vs Nirmatrelvir-Ritonavir Treatment: A Randomized Clinical Trial.** JAMA Netw Open. 2024 Mar 4;7(3):e241765.

Deo R, et al. **Symptom and Viral Rebound in Untreated SARS-CoV-2 Infection.** Ann Intern Med. 2023 Mar;176(3):348-354.

Xu J, et al. **Impact of Paxlovid on in-hospital outcomes and post-COVID-19 condition in adult patients infected with SARS-CoV-2 Omicron variant: A non-randomized controlled clinical trial.** Medicine (Baltimore). 2023 Dec 22;102(51):e36714

Singh AK, et al. **An updated practical guideline on use of molnupiravir and comparison with agents having emergency use authorization for treatment of COVID-19.** Diabetes Metab Syndr. 2022 Feb;16(2):102396.

Yin X, et al. **Phase I/II clinical trial of efficacy and safety of EGCG oxygen nebulization inhalation in the treatment of COVID-19 pneumonia patients with cancer.** BMC Cancer. 2024 Apr 17;24(1):486.