

Reposicionamento do fármaco baricitinibe para o tratamento da Covid-19

Drug repurposing of baricitinib for the treatment of Covid-19

Marcus Vinícius Nora de Souza^{1*}, Victor Facchinetti¹, Karoline Chagas Lisboa Aboud¹, Letícia Bárbara da Penha¹, Claudia Regina Brandão Gomes¹

RESUMO

Reposicionamento de fármacos é uma estratégia muito utilizada atualmente pela indústria farmacêutica. Essa estratégia é baseada no emprego de medicamentos disponíveis no mercado, que terão outras aplicações e serão utilizados no tratamento de outras doenças. A principal vantagem dessa abordagem, é o ganho de tempo e custo considerável na comercialização do medicamento, já que estão disponíveis uma série de dados físico-químicos, farmacológicos, toxicológicos, dentre outros. Neste contexto, essa estratégia tem sido também empregada com sucesso na descoberta de fármacos capazes de combater a COVID-19, doença causada pelo novo coronavírus SARS-CoV-2. Um desses estudos está baseado no fármaco baricitinibe, empregado em pessoas com artrite reumatóide, que vem apresentando promissoras perspectivas contra essa doença e será abordado no presente artigo de revisão.

Palavras-chave: Coronavírus; COVID-19; Baricitinibe; Mecanismo de Ação; Farmacologia

ABSTRACT

The drug repurposing strategy is widely used by the pharmaceutical industry nowadays. This strategy is based on researching the potential of some marketed drugs to treat different diseases. The main advantages of this approach are the considerable savings in time and commercialization cost due to the previous availability of a series of physical-chemical, pharmacological and toxicological data, among others. In this context, this strategy has been actively employed in the discovery of new drugs against COVID-19, a disease caused by the new coronavirus, SARS-CoV-2. One of these studies is based on the repurposing of Baricitinib, a drug originally employed to treat rheumatoid arthritis, which shows promising results against this disease and will be covered in this review paper.

Keywords: Coronavirus; COVID-19; Baricitinib; Mechanism of Action; Pharmacology

¹ Instituição de afiliação 1. Instituto de Tecnologia em Fármacos- FIOCRUZ

*E-mail: marcus.nora@far.fiocruz.br

INTRODUÇÃO

O baricitinibe (**Figura 1**) é um medicamento indicado na forma de monoterapia ou em combinação com o metotrexato (MTX) para o tratamento de pacientes adultos com artrite reumatoide ativa do tipo moderado a grave e que apresentam baixa resposta ou intolerância a um ou mais antirreumáticos modificadores da doença (DMARDs não biológicos e biológicos). É administrado por via oral, de modo contínuo, na dose diária de 4 mg. Pode ou não ser acompanhado de alimentos. No entanto, em pacientes com idade acima de 75 anos, pacientes com histórico de infecções crônicas ou recorrentes, ou aqueles que apresentaram controle prolongado da doença com a dose usual, é aceitável uma redução da dose, para 2 mg ao dia (LILLY, 2021; CDER, 2018).

A COVID-19, doença infecciosa, pandêmica e letal, transmitida pelo coronavírus SARS-CoV-2, é, atualmente, um grande problema de saúde pública mundial (Brasil, 2020). A maior parte dos pacientes sintomáticos apresenta quadro clínico leve, porém cerca de 20% dos doentes necessitam de hospitalização e 20% necessitarão de internação em Unidade de Terapia Intensiva (UTI). Alguns pacientes apresentam deterioração clínica súbita entre 7 a 10 dias após a internação, conhecida como síndrome do desconforto respiratório agudo, com falência de múltiplos órgãos. Essa deterioração ocorre, interessantemente, quando os títulos virais estão em declínio, fazendo com que se suponha que uma resposta imune exagerada esteja envolvida. Existe correlação entre as complicações da COVID-19 e anormalidades na coagulação, hipercetonemia, altas taxas de reagentes de fase aguda, além de uma tempestade de citocinas. Sabendo dessas características, vários compostos e agentes que atuam inibindo um ou mais componentes da cascata pró-inflamatória tem sido investigado para atuar nesse processo (GRASSELLI *et. al.*, 2020; Fu *et. al.*, 2020).

Neste contexto, o reposicionamento de fármacos é uma estratégia bastante promissora. Essa estratégia é baseada, no emprego de medicamentos disponíveis no mercado, que terão outras aplicações e serão utilizados no tratamento de outras doenças. A principal vantagem dessa abordagem, é o ganho de tempo e custo considerável na comercialização do medicamento, já que estão disponíveis uma série de dados físico-químicos, farmacocinéticos, toxicológicos, dentre outros. Após diversas buscas, o baricitinibe mostrou-se como um possível medicamento capaz de modular a imunopatologia da infecção por SARS-CoV-2, a partir da inibição de um importante via de sinalização de citocinas (JORGENSEN *et. al.*, 2020). O baricitinibe, atua inibindo a

via de sinalização intracelular da interleucina-2, interleucina-6, interleucina-10, interferon- γ e fator estimulador de colônias de granulócitos macrófagos, que são elevadas em casos graves de Covid-19; com isso, há o comprometimento da proteína quinase 1 do SARS-CoV-2, prevenindo sua entrada nas células. O baricitinibe também melhora a contagem de linfócitos em pacientes com Covid-19 (KALIL *et. al.*, 2020). Com isso, o objetivo desse trabalho é compilar importantes porções do conhecimento disponíveis sobre esse fármaco, incluindo seu mecanismo de ação, status de aprovação contra COVID-19, aspectos farmacocinéticos, farmacodinâmicos e toxicológicos e, por fim, resultados relevantes reportados contra COVID-19 em ensaios clínicos.

METODOLOGIA

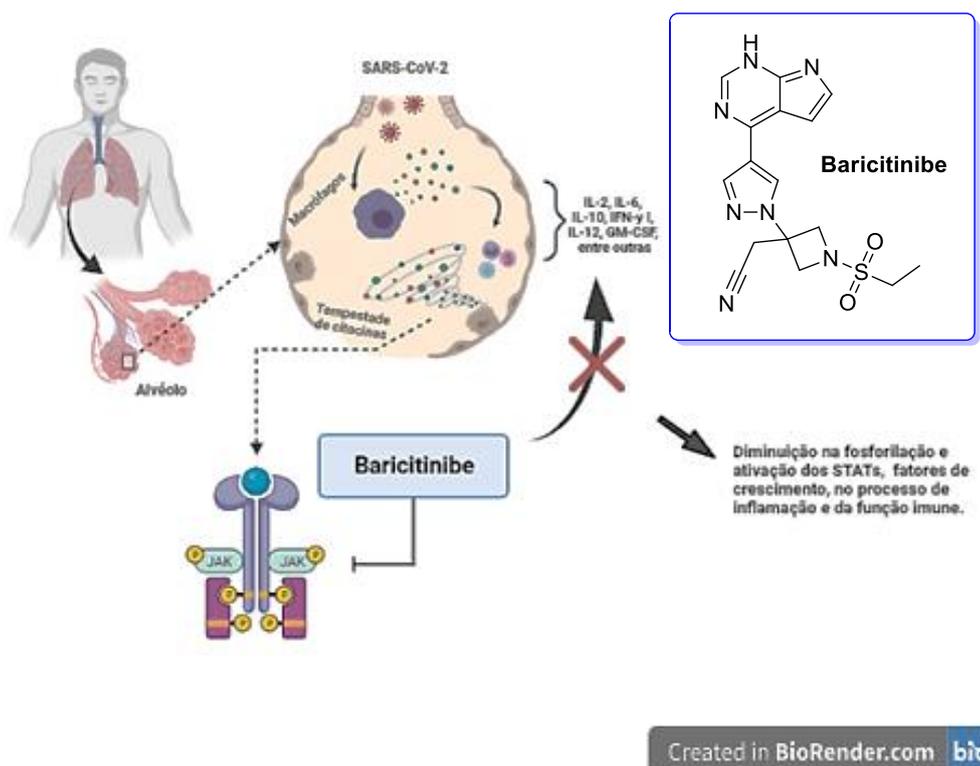
Foram revisados artigos científicos e documentos oficiais relevantes, em português e inglês, para compilar informações sobre o baricitinibe e seu status como um medicamento potencial para tratar COVID-19. A pesquisa bibliográfica foi realizada utilizando-se o motor de busca Google, o Google Scholar e Pubmed, utilizando-se os termos "baricitinibe COVID", "aprovação baricitinibe" e seus equivalentes em inglês "*Baricitinib COVID*" e "*Baricitinib Approval*". Os ensaios clínicos em andamento foram pesquisados na base de dados clinicaltrials.gov utilizando-se o termo "*Baricitinib*", e todos os ensaios clínicos relacionados COVID-19 foram compilados. Todas as pesquisas foram realizadas entre outubro e dezembro de 2021.

MECANISMO DE AÇÃO

O baricitinibe é um medicamento de base sintética, alvo específico, inibidor da tirosina quinase e inibidor seletivo de Janus quinases - JAK1 e JAK2. As enzimas Janus quinases (JAK) são responsáveis pela transdução dos sinais intracelulares, entre os receptores presentes na superfície celular, de diversas citocinas e fatores de crescimento envolvidos na hematopoiese, inflamação e função imune. As JAKs fosforilam e ativam transdutores de sinal e ativadores de transcrição (STAT) na via de sinalização intracelular, o que leva a uma ativação na expressão de genes no interior da célula. Por inibir parcialmente a atividade enzimática da JAK1 e JAK2, o baricitinibe modula essas vias de sinalização, reduzindo a fosforilação e ativação dos STAT. Essas duas vias estão ligadas à hiper inflamação gerada pelo sistema imune como forma de defesa. Além disso, também reduzem a endocitose do SARS-CoV-2 e a liberação de novos mediadores pró-

inflamatórios (TERRA *et. al*, 2012). Por apresentar ação inibitória menos potente sobre a JAK3, acredita-se que isso pode reduzir a imunossupressão ligada à inibição da pan-JAK, porém essa seletividade só é observada em ensaios enzimáticos (AEM, 2017).

Figura 1 – Mecanismo de ação proposto para o Baricitinibe no tratamento da COVID-19.



Fonte: Criado por biorender.com

O baricitinibe também apresenta efeitos antivirais ao sinalizar fatores dos hospedeiros necessários ao vírus para entrar nas células, além de suprimir a regulação da enzima conversora de angiotensina-2 pelo Interferon do tipo I. Contudo, por ter um efeito imunossupressor, no curso de infecções virais agudas, esse medicamento pode retardar a eliminação viral e deixar o paciente mais propenso a desenvolver infecções oportunistas secundárias (TERRA *et. al*, 2012).

STATUS DE APROVAÇÃO

O baricitinibe, nos EUA e Reino Unido, foi lançado em 2017 como indicação para tratamento da artrite reumática. No Brasil, recebeu a aprovação para este mesmo uso no

final de 2018, pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e em março de 2020, foi incluso no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde para tratamento da artrite reumatóide. Com o advento da pandemia da COVID-19, este fármaco recebeu em novembro de 2020, autorização da FDA (U. S. Food and Drug Administration) para uso emergencial em associação com o Remdesivir, um antiviral, para o tratamento da COVID-19. Essa autorização contempla o uso em crianças (>2anos) e adultos hospitalizados que estejam em oxigenoterapia, ventilação mecânica invasiva ou oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) (FDA, 2021). No Brasil, o baricitinibe obteve aprovação da ANVISA em setembro de 2021, com indicação para o tratamento de pacientes adultos com COVID-19, hospitalizados que tenham a necessidade de oxigênio por máscara ou cateter nasal, alto fluxo de oxigênio ou ventilação não invasiva (BRASIL, 2021a).

DOSE APROVADA

A dose de baricitinibe recomendada para o tratamento da artrite reumatoide é de 4mg/dia, aos pacientes acima de 75 anos e os com histórico de infecções crônicas, é aceitável a dose de 2mg/dia, além disso, esta posologia também pode ser utilizada nos pacientes que obtiveram controle prolongado da doença com a dose maior de 4mg. Em relação à posologia do baricitinibe no tratamento da COVID-19, a FDA aprovou 4mg/dia, por via oral, para adultos e crianças a partir de 9 anos de idade, e 2 mg em crianças entre 2 e 9 anos. Ademais, ressalta-se que ajustes de posologia devem ser feitos em casos clínicos específicos, como, por exemplo, pacientes com insuficiência renal. A duração de tratamento recomendada é de 14 dias ou até ocorrer alta hospitalar (FDA, 2021).

FARMACOCINÉTICA (PK)

O baricitinibe é administrado por via oral e apresenta rápida absorção, com um $T_{máx}$ de cerca de 1 hora. Seu PK é linear em relação ao tempo e sua biodisponibilidade total é de aproximadamente 80%. Ao ser administrado junto às refeições, não se observou efeito clinicamente significativo (AEM, 2017). Após administração por perfusão intravenosa, o volume médio de distribuição foi de 76 litros, o que significa que ele se distribui pelos tecidos e liga-se a aproximadamente 50% das proteínas plasmáticas.

Seu metabolismo é mediado pelo CYP3A4 e sua biotransformação está em cerca de menos de 10 % da dose. Não foi possível quantificar metabólitos no plasma. A depuração do baricitinibe é renal e ocorre através da filtração glomerular e secreção ativa através do OAT3, Pgp, BCRP e MATE2-K. Em um estudo, cerca de 75% da dose administrada foi eliminada na urina, enquanto aproximadamente 20% foram encontradas nas fezes. A depuração média aparente (C/F) em pacientes com a função renal é comprometida e tem a AUC reduzida, mostrando que a exposição ao baricitinib é significativamente afetada. E parâmetros como o peso corporal, o sexo, raça e etnia não apresentaram efeito clinicamente relevante sobre a farmacocinética do fármaco (JORGENSEN et. al., 2020).

Observa-se um aumento na exposição ao baricitinibe de mais de duas vezes em pessoas com insuficiência renal de moderada a grave ou com doença renal. A exposição também aumenta mais de 2 vezes em pessoas com doença renal em estágio terminal (ESRD). A exposição em pacientes com COVID-19 ou outras infecções virais agudas não foi relatada, pois a presença de infecções agudas no início dos estudos foi critério de exclusão em todos os ensaios clínicos de AR (CDER, 2017).

O tempo de meia-vida do fármaco em voluntários saudáveis é de 6 a 9 horas, enquanto em pacientes com Artrite reumatoide é de 12 horas e, naqueles com insuficiência renal grave ou ESRD aumenta para 19 horas. O baricitinibe é facilmente dialisável, apresentando uma depuração média por hemodiálise de 6 L/H (JORGENSEN et. al., 2020).

Em um estudo onde foram realizadas análises farmacocinéticas populacionais, observou-se que o peso corporal não tem um impacto clinicamente significativo na depuração de baricitinibe, no entanto, foi relatado que pacientes obesos com AR apresentam menor taxa de resposta ao medicamento. Os parâmetros de PK em mulheres grávidas ou amamentando não foram relatados até o momento. Não se sabe se o baricitinibe atravessa a placenta em humanos. Malformações esqueléticas e de desenvolvimento foram observadas na prole de ratas grávidas expostas a doses supra terapêuticas de baricitinibe. Por fim, os efeitos sobre a fertilidade em animais foram inconsistentes (CDER, 2017).

TOXICIDADE, EFEITOS ADVERSOS E INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

In vitro, o baricitinibe não inibiu nem induziu, de forma significativa, a atividade das enzimas do Citocromo P. A coadministração com medicamentos como a sinvastatina, etinilestradiol e levonorgestrel, que são exemplos de substratos da CYP3A, não demonstrou alterações relevantes na farmacocinética desses fármacos (LILLY, 2021).

Alguns casos de trombose venosa profunda (TVP), embolia pulmonar (EP) foram relatados por pacientes que usaram baricitinibe. Sendo assim, em pacientes com fatores de risco ou com históricos de TVP/EP, além de idosos, obesos, ou que farão cirurgias e ficarão imobilizados, é recomendado o uso com cautela do baricitinibe. Caso apareçam características clínicas de TVP/EP, o tratamento deve ser interrompido imediatamente e iniciado um novo tratamento para o quadro de TVP/ EP (LILLY, 2021).

Muitos casos de trombose foram observados em pacientes com a infecção grave causada pelo coronavírus. A principal forma de acesso do SARS-CoV-2 ao corpo do hospedeiro ocorre pela interação da glicoproteína de superfície S do vírus com a glicoproteína humana ECA2. A ECA2 desempenha um importante papel no Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona, convertendo as angiotensinas I e II em 1-9 e 1-7, respectivamente. Essas angiotensinas 1-9 e 1-7 exprimem, dentre outros efeitos, vasodilatação e ação anti-inflamatória. A infecção pelo vírus leva à morte de células ricas em receptores ECA2, acarretando numa redução da atividade da ECA2 circulante. Sendo assim, há predomínio da angiotensina II, que apresenta efeito hipertensor e inflamatório, inibe a expressão do ativador do plasminogênio tecidual (tPA), aumenta a atividade do ativador do plasminogênio tecidual tipo 1 (PAI-1), além de estimular a cascata de coagulação pela via do fator tissular (FT).

Um efeito exclusivo do baricitinibe, que não foi observado em outros inibidores da JAK, é o aumento na contagem de plaquetas, que ocorre rapidamente logo após o início do tratamento, atingindo o pico por volta de 2 semanas. Posteriormente, há leve redução na contagem de plaquetas, porém, durante a terapia esse parâmetro se mantém acima do normal. Essa trombocitose pode estar associada à dose administrada, porém ela ainda é observada com a dose mínima observada que é a de 2 mg/dia. Porém, ainda não há nenhuma associação temporal ou quantitativa que seja clara entre o aumento das plaquetas e os eventos trombóticos. Curiosamente, com outros inibidores da JAK, como o Tofacitinibe e Upadacitinibe, ocorre a diminuição das plaquetas e trombocitopenia ocasional (JORGENSEN et. al., 2020). Eventos trombóticos e outros efeitos adversos

relacionados à dose, juntamente com a ausência de um benefício claro de eficácia na AR com a dose de 4 mg / dia versus 2 mg / dia, foram as principais razões por trás da falha do FDA em aprovar a primeira submissão pelo fabricante em 2017 para aprovação do baricitinibe para o tratamento da AR (FDA, 2018). Além disso, os rótulos europeus e japoneses para o baricitinibe foram atualizados para incluir uma precaução relacionada ao potencial de eventos tromboembólicos em pacientes de risco (CDER, 2018). Dessa forma, outro ponto importante abordado por CJ Jorgensen *et al.* (JORGENSEN *et. al.*, 2020) é que altos níveis de ativação de neutrófilos e a formação de redes extracelulares de neutrófilos em pacientes Covid+ relacionam-se a um risco aumentado de complicações trombóticas. A marcante elevação do Dímero D, que se explica pela presença maciça de trombose microvascular e ativação do sistema fibrinolítico, evidência que a infecção pelo SARS-Cov-2 exibe efeitos na coagulação.

Não foram observadas diferenças de segurança e eficácia relacionada a indivíduos jovens ou mais idosos, porém sabe-se que os pacientes mais velhos (acima de 75 anos), possuem maior sensibilidade às doses de baricitinib, necessitando de doses menores. Em pacientes com insuficiência renal, também são recomendadas doses menores e, em pacientes que possuem TFG estimada de < 30 mL/min/1,73 m², não é recomendada a administração. Além disso, não se recomenda a associação do baricitinibe com outros imunossupressores, pois existe o risco de efeito aditivo de imunossupressão. (DOCHERTY *et al.*, 2020)

Os principais efeitos colaterais observados na administração do baricitinibe são cefaléia, infecções do trato respiratório e nasofaringite. Segundo Docherty *et.al*, cerca de 10% dos pacientes que são admitidos em CTI necessitam de ventilação e intubação mecânica invasiva (DOCHERTY *et. al.*, 2020). Diversos estudos relacionam a intubação mecânica a uma alta incidência de infecções e as pessoas com pneumonia SARS CoV-2 apresentam um maior risco de infecções do trato respiratório inferior devido a síndrome do desconforto respiratório agudo e ao tempo prolongado de ventilação mecânica. Essa síndrome já é um conhecido fator de risco para a pneumonia associada ao ventilador (VAP). Somado a isso, em pacientes com a infecção grave pelo COVID-19 administram-se agentes imunossupressores e a infecção por si só já leva a alterações na resposta imune, contribuindo para uma maior suscetibilidade a infecções oportunistas (ROUZÉ *et. al.*, 2021).

O baricitinibe deve ser administrado com cautela em pessoas com maior risco para perfuração gastrointestinal (LILLY, 2021). Pacientes que estão internados tendem a ficar sob estresse e assim desenvolver úlceras gástricas. Cabe ressaltar que, a infecção por SARS-CoV-2 gera um estresse oxidativo no organismo, tornando o indivíduo mais propenso a desenvolver distúrbios digestivos (PENG *et. al.*, 2020).

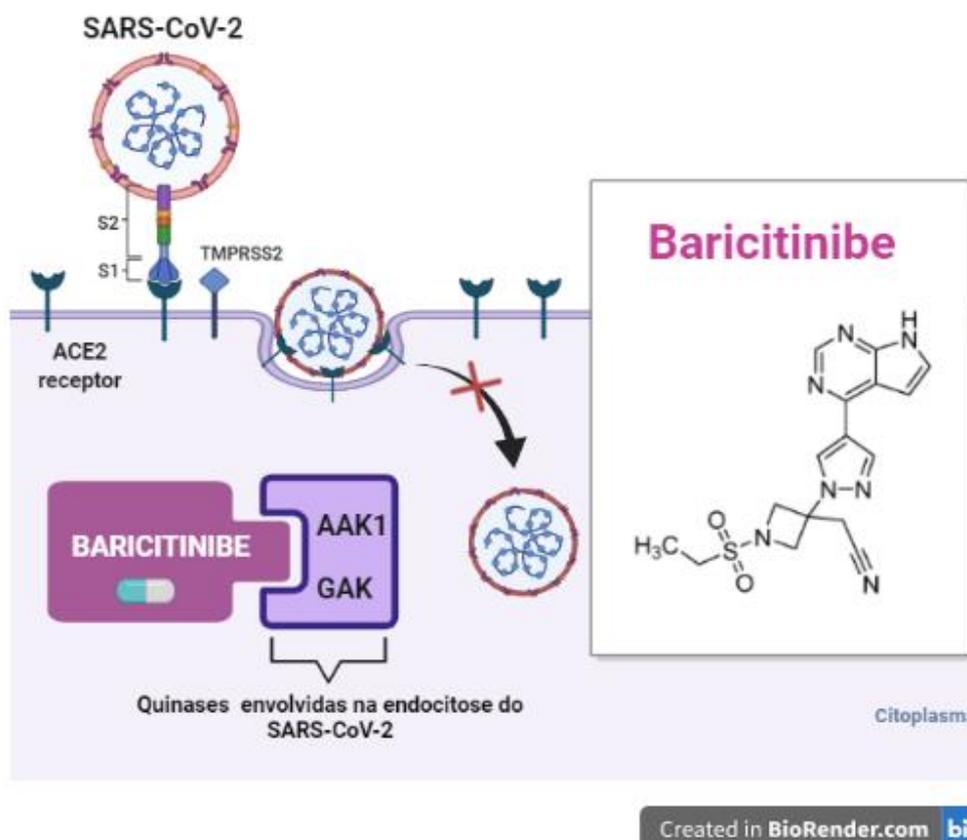
Por fim, Pacientes com COVID-19 grave apresentaram uma baixa resposta ao IFN-1 e isso mostrou ter relação com altas cargas virais e piores desfechos. Em outros estudos, a deficiência do interferon do tipo I levou a uma resposta inflamatória exacerbada com altos níveis de IL-6 E TNF- α . Esses resultados indicam que iniciar rapidamente um tratamento com baricitinibe nesses pacientes pode evitar o prolongamento da imunidade inata anormal e suprimir a resposta hiper inflamatória que é característica da doença. Uma questão preocupante quanto ao uso do baricitinibe em casos de COVID-19 é a inibição na sinalização de mediadores da restauração imunológica, como exemplo o IL-2 E IL-7, o que pode favorecer o desenvolvimento de infecções nosocomiais (JORGENSEN *et. al.*, 2020). Sabe-se que é uma característica dos inibidores da JAK, devido a atividade imunossupressora, aumentar o risco de desenvolvimento de complicações infecciosas e doenças oportunistas. Um estudo de meta-análise atribuiu ao uso desses inibidores um maior risco de infecção por herpes zoster, que precisa de um período de enfraquecimento da imunidade inata do paciente para se ativar (MAIA *et. al.*, 2021; KALIL *et. al.*, 2020).

EM BUSCA DE UM TRATAMENTO PARA A COVID-19

A síndrome respiratória causada pelo SARS-CoV-2 infectou milhares de pessoas ao redor do mundo, ocasionando mais de 6 milhões de mortes (JOHNS HOPKINS, 2022) e conseqüentemente, a necessidade de rapidez nas pesquisas por fármacos que possam ser úteis na terapêutica desta infecção. Em fevereiro de 2020, com base em algoritmos de inteligência artificial, o baricitinibe foi proposto como um potencial fármaco ao tratamento da COVID-19, uma vez que os autores pensaram na possibilidade do baricitinibe atenuar diretamente a resposta inflamatória causada pela infecção do SARS-CoV-2, além de ser identificado como um inibidor da quinase (NAK) com alta afinidade pela proteína quinase 1 associada a AP2 (AAK1). A proteína AAK1 foi descrita anteriormente como um regulador essencial na endocitose mediada pela clatrina de coronavírus e de outros vírus, ou seja, o baricitinibe poderia ter efeitos antivirais diretos ao impedir a etapa de entrada do vírus na célula-alvo (**Figura 2**). Portanto, esse

mecanismo poderia ser complementar à inibição da tempestade de citocinas associada à infecção grave da COVID-19 (THOMS *et. al.*, 2021).

Figura 2 – Mecanismo de ação do baricitinib como inibidor de membros da família de quinases envolvidas na endocitose do Sars-CoV- 2 mediada por clatrina (NAK).



Fonte: Criado por biorender.com

A autorização do uso emergencial do baricitinib em associação com Remdesivir em novembro de 2020 foi possível pelos resultados obtidos do ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo (NCT04401579), conduzido pelo National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) e denominado Adaptive Covid-19 Treatment Trial (ACTT-2) que sugere que essa associação é mais benéfica comparada ao uso do remdesivir em monoterapia, considerando tanto a redução do tempo de recuperação como a aceleração da melhora no estado clínico, uma vez que pacientes que necessitam de oxigênio de alto fluxo ou ventilação mecânica não invasiva durante a hospitalização parecem se beneficiar mais com o tratamento combinado. De fato, houve redução no tempo de recuperação de 18 para 10 dias e a taxa de mortalidade e a evolução

para ventilação mecânica foi significativamente menor para este grupo de pacientes (BRASIL, 2021b). Além desse, no ensaio clínico de Marconi *et al.* (MARCONI *et al.*, 2021), o qual teve como participantes 1525 pacientes, comparou-se a associação do baricitinibe com o tratamento padrão versus o tratamento padrão com placebo, obtendo-se como resultado uma redução significativa da mortalidade com o uso do baricitinibe quando comparado ao placebo. (FLORESCU; KALIL, 2021)

Dessa forma, os achados desses estudos citados indicam que o baricitinibe apresenta sinergismo com outros tipos de terapia padrão, incluindo remdesivir e dexametasona. Além disso, o baricitinibe em associação ao Remdesivir é uma opção para alérgicos à dexametasona ou, na ausência dela, para pacientes graves com necessidade de suporte ventilatório de baixo fluxo, ventilação invasiva ou oxigenação por membrana extracorpórea (DE MENEZES *et al.*, 2021). Além disso, em cerca de 30% dos pacientes hospitalizados com COVID-19 observou-se lesão no miocárdio com aparente relação com a maior mortalidade em curto prazo. Acredita-se que há uma relação entre a patogênese da lesão do miocárdio com o processo pró-inflamatório ocorrido em resposta à infecção, e que o baricitinibe pode atuar como protetor (JORGENSEN *et al.*, 2020). Atualmente, diversos ensaios clínicos (**Tabela 1**) correlacionando o baricitinibe em monoterapia ou em associação a outros fármacos estão em andamento de acordo com o clinicaltrials.gov e as evidências obtidas a partir desses estudos poderão fornecer embasamento para futuras avaliações quanto à eficácia e segurança deste fármaco no tratamento da COVID-19.

Tabela 1. Outros ensaios clínicos em andamento com Baricitinibe no tratamento da COVID-19, de acordo com a base de dados clinicaltrials.gov, até dezembro de 2021.

Status	Título	Intervenções	Localização	Fase
Recrutando	<i>Baricitinib in Hospitalized COVID-19 Patients with Diabetes Mellitus</i>	- Baricitinibe - Remdesivir - Dexametasona	-Bangladesh	Fase 3
Ainda não Recrutando	<i>Efficacy and Safety of Baricitinib in Patients with Moderate and Severe COVID-19</i>	- Baricitinibe - Placebo	-Bangladesh	Fase 3
Recrutando	<i>Efficacy of Ramdicitvir and Baricitinib for the Treatment of COVID-19 Severe Patients</i>	- Remdesivir - Baricitinibe - Tocilizumabe	- Bangladesh	Fase 3

Ainda não Recrutando	<i>A Study of Baricitinib (LY3009104) in Children With COVID-19 (COV-BARRIER-PEDS)</i>	- Baricitinibe	- Estados Unidos	Fase 3
Ainda não Recrutando	<i>Factorial Randomized Trial of Remdesivir and Baricitinib Plus Dexamethasone for COVID-19 (the AMMURAVID Trial)</i>	- Baricitinibe - Remdesivir - Dexametasona	-Itália	Fase 3
Ainda não Recrutando	<i>Baricitinib Compared to Standard Therapy in Patients With COVID-19</i>	- Baricitinibe	-Itália	Fase 2
Ativo, não recrutando	<i>Clinical Trial to Evaluate Efficacy of 3 Types of Treatment in Patients With Pneumonia by COVID-19</i>	- Imatinibe -Baricitinibe - Tratamento de suporte	- Espanha	Fase 2
Ainda não Recrutando	<i>Baricitinib in Symptomatic Patients Infected by COVID-19: an Open-label, Pilot Study.</i>	- Baricitinibe	- Itália	Fase 2 Fase 3
Ativo, Não Recrutando	<i>Adaptive COVID-19 Treatment Trial 4 (ACTT-4)</i>	- Baricitinibe - Remdesivir - Dexametasona - Placebo	- Estados Unidos	Fase 3
Recrutando	<i>multi-Arm Therapeutic Study in Pre-ICU Patients Admitted With COVID-19 - Repurposed Drugs (TACTIC-R)</i>	-Ravulizumabe -Baricitinibe - Tratamento Padrão	- Reino Unido	Fase 4
Recrutando	<i>Treatment of Moderate to Severe Coronavirus Disease (COVID-19) in Hospitalized Patients</i>	-Baricitinibe	- Canadá	Fase 2
Ainda não Recrutando	<i>Baricitinib for corona Virus pneumonia (COVID-19): a Therapeutic Trial</i>	-Baricitinibe	-Itália	Fase 2
Recrutando	<i>EU SolidAct: An Adaptive Pandemic and Emerging Infection Platform Trial</i>	- Baricitinibe - Placebo	- Áustria	Fase 2 Fase 3
Recrutando	<i>Clinical Trial to Evaluate the Efficacy of Different Treatments in Patients With COVID-19</i>	-Emtricitabine / Tenofovir - Baricitinibe + Dexametasona - Dexametasona	-Espanha	Fase 3

<p>Recrutando</p>	<p><i>Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Lopinavir</i> - <i>Ritonavir</i> - <i>Corticoesteroide</i> <i>Hidroxicloroquina</i> - <i>Azitromicina</i> - <i>Biológico: Plasma Convalescente</i> - <i>Tocilizumabe</i> - <i>Biológico: Imunoglobulina</i> - <i>Anticorpos Neutralizantes sintéticos</i> - <i>Aspirina</i> - <i>Colchicina</i> - <i>Baricitinibe</i> - <i>Anakinra</i> - <i>Fumarato de dimetila</i> - <i>Corticosteróide em altas doses</i> - <i>Empagliflozina</i> 	<ul style="list-style-type: none"> - Indonésia - Nepal - Reino Unido 	<p>Fase 2</p> <p>Fase 3</p>
--------------------------	---	---	---	-----------------------------

CONCLUSÃO

A COVID-19, doença infecciosa transmitida pelo coronavírus SARS-CoV-2, é responsável pela síndrome respiratória aguda grave. Essa doença, é atualmente, um grave problema de saúde pública mundial, causando uma série de problemas sociais e econômicos, com a morte de milhões de pessoas nas mais diferentes classes sociais e faixas etárias. Devido ao grau pandêmico e letal dessa doença, faz-se necessário novas estratégias e alternativas no combate a esse vírus. Neste contexto, o reposicionamento de fármacos é uma estratégia bastante promissora, que permite o desenvolvimento de medicamentos com custo e tempo reduzidos, já que esses fármacos estão no mercado e possuem uma série de informações previamente já estudadas. Neste contexto, o fármaco Baricitinibe, utilizado em pessoas com artrite reumatóide, vem apresentando promissoras perspectivas contra essa doença, sendo autorizado emergencialmente pelo FDA em novembro de 2020 e pela ANVISA em setembro de 2021 no tratamento de pacientes graves. Outros estudos estão em andamento de modo a determinar o potencial do uso

desse fármaco no tratamento de pessoas com quadros clínicos menos severos e/ou com comorbidades.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

AGRADECIMENTOS

Os autores gostariam de agradecer à FAPERJ e ao CNPq pelo apoio.

REFERÊNCIAS

AEM. Agência Europeia de Medicamentos. Olumiant, INN-baricitinib. Resumo das características do medicamento, 2017. Disponível em:

<https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/olumiant-epar-product-information_pt.pdf. > Acesso em: 10 novembro de 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Orientações a Respeito da Infecção pelo SARS-CoV-2 (Conhecida como COVID-19) em crianças, 2020. Disponível em:

<<https://portaldeboaspraticas.iff.fiocruz.br/biblioteca/orientacoes-a-respeito-da-infeccao-pelo-sars-cov-2-conhecida-comocovid-19-em-criancas/>>. Acesso em: 13 outubro de 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Anvisa aprova indicação de baricitinibe para Covid-19, 2021a. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/anvisa-aprova-indicacao-de-baricitinibe-para-covid-19>> Acesso em: 10 novembro de 2021.

> Acesso em: 10 novembro de 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Baricitinibe para o tratamento da COVID 19. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema único de Saúde, 2021b –

Disponível em:

http://conitec.gov.br/images/Radar/Alerta_MHT_Baricitinibe_tratamentoCOVID-19_23062021.pdf>. Acesso em: 17 dezembro 2021.

CDER. CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH. US Food and Drug Administration. Medical review baricitinib. NDA 207-924, 2017. Disponível em: <

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/207924Orig1s000MedR.pdf > Acesso em: 12 novembro de 2021.

CDER. CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH: APPLICATION NUMBER: 207924Orig1s000. SUMMARY REVIEW, 2018. Disponível em: <

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/207924Orig1s000SumR.pdf > Acesso em: 9 outubro de 2021.

LILLY. Bula para Profissional da Saúde. Olumiant. Baricitinibe, 2021. Disponível em: https://assets.ctfassets.net/fhvti7ztpwfk/7xzxpwZspEP5JLyEBMxrJc/1eb6965c6e44036197a1525bf03c030e/Olumiant_-_Bula_Profissional_de_Sa__de.pdf. Acesso em: 9 outubro de 2021.

DE MENEZES, T. *et al.* Tratamento Farmacológico da COVID-19 à Luz das Evidências: Os Principais Fármacos, suas Indicações e seu Manejo Terapêutico, uma Revisão Integrativa. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, v. 7, n. 5, p. 480-497, 2021.

DOCHERTY A.B. *et al.* Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Charac- terisation Protocol: prospective observational cohort study. **BMJ**. 2020. DOI: 10.1136/bmj.m1985

FDA. Briefing Document. Food and Drug Administration. Arthritis Advisory Committee Meeting. April 23, 2018. Disponível em: <<https://www.fda.gov/media/112372/download>>. Acesso em: 8 outubro de 2021.

FDA. Food and Drug Administration. Baricitinib EUA Letter of Authorization, 2021. Disponível em: <https://www.fda.gov/media/143822/download>. Acesso em: 9 outubro de 2021.

FLORESCU, D. F.; KALIL, A. C. Janus Kinase inhibitors for the treatment of hospitalized patients with COVID-19. **Current Opinion in Critical Care**, v. 27, n. 5, p. 493-495, 2021.

Fu, L. *et al.* Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: A systematic review and meta-analysis. **Journal of Infections**, v. 80, n. 6, p. 656-665, 2020.

GRASSELLI, *et. al.* Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected with SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. **JAMA**, v. 323, n. 16, p. 1574-1581, 2020.

JOHNS HOPKINS. Coronavirus Resource Center, 2022. Disponível em: <<https://coronavirus.jhu.edu/>>. Acesso em: 08/04/2022.

JORGENSEN, S. C. J. *et. al.* Baricitinib: A review of pharmacology, safety and emerging clinical experience in COVID-19. **Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy**. v. 40, n. 8; p. 843-856, 2020.

KALIL, A. C. *et. al.* Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19. **New England Journal of Medicine**. v. 384, p. 795-807, 2020.

MAIA, C. M. F. *et. al.* Increased number of Herpes Zoster cases in Brazil related to the COVID-19 pandemic. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 104, p. 732-733, 2021.

MARCONI, V. C. *et al.* Baricitinib plus standard of care for hospitalized adults with COVID-19. **MedRxiv** [Preprint]. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1101/2021.04.30.2125593>

NEVES, U. Distúrbios digestivos podem aumentar risco de óbito por Covid-19, aponta estudo. Disponível em: <https://pebmed.com.br/disturbios-digestivos-podem-aumentar-risco-de-obito-por-covid-19-aponta-estudo/>. Acesso em: 8 outubro de 2021.

PENG, L. *et al.* A real-world disproportionality analysis of FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) events for baricitinib. **Expert Opinion on Drug Safety**. v. 19, n. 11, p. 1505-1511, 2020.

ROUZÉ, A. *et al.* Relationship between SARS-CoV-2 infection and the incidence of ventilator-associated lower respiratory tract infections: a European multicenter cohort study. **Intensive Care Medicine**, v. 47, n. 2, p. 188–198, 2021.

TERRA, R. *et al.* Efeito do exercício no sistema imune: resposta, adaptação e sinalização celular. **Revista Brasileira de Medicina Do Esporte**, v. 18, n. 3, p. 208–214, 2012.

THOMS B. L. *et al.* Efficacy of Combination Therapy with The JAK Inhibitor Baricitinib in The Treatment of COVID-19. **Research Square** [Preprint], 2021. DOI: [10.21203/rs.3.rs-835734/v1](https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-835734/v1).

Recebido em: 21/04/2022

Aprovado em: 25/05/2022

Publicado em: 30/05/2022