



## **Artigo comentado AMIB**

### **Departamento de Farmácia AMIB**

#### ***A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19***

Autores do artigo: B. Cao, Y. Wang, D. Wen, W. Liu, Jingli Wang, G. Fan, L. Ruan, B. Song, Y. Cai, M. Wei, X. Li, J. Xia, N. Chen, J. Xiang, T. Yu, T. Bai, X. Xie, L. Zhang, C. Li, Y. Yuan, H. Chen, Huadong Li, H. Huang, S. Tu, F. Gong, Y. Liu, Y. Wei, C. Dong, F. Zhou, X. Gu, J. Xu, Z. Liu, Y. Zhang, Hui Li, L. Shang, K. Wang, K. Li, X. Zhou, X. Dong, Z. Qu, S. Lu, X. Hu, S. Ruan, S. Luo, J. Wu, L. Peng, F. Cheng, L. Pan, J. Zou, C. Jia, Juan Wang, X. Liu, S. Wang, X. Wu, Q. Ge, J. He, H. Zhan, F. Qiu, L. Guo, C. Huang, T. Jaki, F.G. Hayden, P.W. Horby, D. Zhang, and C. Wang  
Publicado no *The New England Journal of Medicine* em 18 de Março de 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2001282

#### **Comentários:**

##### **Gabriel Daltoso Esteves**

Farmacêutico Clínico Especialista em Farmacologia pela Universidade de São Caetano do Sul e em Farmácia Clínica pelo Instituto de Pós Graduação (IPOG) de São Paulo.

##### **Jaqueline Pilon de Meneses**

Farmacêutica Clínica Especialista em Farmácia Clínica e Farmacologia pelo Instituto de Pesquisa e Educação em Saúde de São Paulo e Mestre em ciências da saúde pela disciplina de infectologia da Universidade Federal de São Paulo.

##### **Michelle Silva Nunes**

Farmacêutica Clínica Especialista em Terapia Intensiva do Adulto pelo Programa de Residência Integrada Multiprofissional em Saúde do Hospital Universitário Onofre Lopes – UFRN.

##### **Romênio Nogueira Borges**

Farmacêutico Clínico Especialista em Terapia Intensiva do Adulto pelo Programa de Residência Integrada Multiprofissional em Saúde do Hospital Universitário Walter Cantídio - UFC.

**ASSOCIAÇÃO DE MEDICINA INTENSIVA BRASILEIRA - AMIB**

Rua Armanda, 93 7º andar Vila Olímpia, São Paulo-SP 04545-100  
Tel. (11) 5089-2642 [www.amib.org.br](http://www.amib.org.br) [associados@amib.org.br](mailto:associados@amib.org.br)



O lopinavir- ritonavir (LPV/r) é uma combinação com segurança e eficácia comprovada e, portanto, licenciado para o tratamento do vírus da imunodeficiência humana (HIV). O lopinavir inibe a protease aspartato do HIV tipo 1, enquanto o ritonavir inibe o citocromo P450, de modo a aumentar a meia-vida plasmática do lopinavir (Huang et al., 2020).

Relatos de casos sugeriram que a combinação de LPV/r com ribavirina e interferon-alfa resultou em depuração virológica e sobrevivência em estudo realizado após comprovada a atividade, tanto *in vitro* quanto em modelo animal, do lopinavir contra o coronavírus responsável pela Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV). (Chan et al., 2015).

O estudo LOTUS China (*Lopinavir Trial for Repression of SARS-Cov-2 in China*), randomizado, controlado e aberto, foi conduzido em pacientes adultos com diagnóstico confirmado de COVID-19, hospitalizados no Jin Yin-Tan, Wuhan, província de Hubei, na China. Todos os pacientes, ou seus representantes legais, assinaram o termo de consentimento informado exigido pelo conselho institucional de revisão do hospital. O objetivo desse estudo foi avaliar a eficácia e segurança do LPV/r, administrados por via oral, na infecção por SARS-CoV-2.

Discutiremos a seguir pontos relevantes desse artigo Chinês, publicado posteriormente a estudos que, inicialmente, influenciaram a utilização de LPV/r em SARS-CoV-2.

Os autores apresentam os dados analisados de 199 pacientes comparando o tratamento de LPV/r 400/100 mg via oral duas vezes ao dia por 14 dias (n=99) associado ao tratamento padrão, com tratamento padrão sem LPV/r (n= 100). O tratamento padrão consistiu em oxigênio suplementar, ventilação não invasiva e invasiva, antibioticoterapia, suporte vasopressor, terapia de substituição renal e oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO), conforme necessário. Corticoides sistêmicos foram administrados em cerca de um terço dos pacientes de forma similar nos dois grupos.

O desfecho primário foi o tempo até a melhora clínica: tempo entre a randomização e a melhora de 2 pontos numa escala ordinal de 7 categorias, ou alta hospitalar, o que ocorresse primeiro. A escala era composta pelas seguintes categorias: 1: paciente não hospitalizado capaz de retomar suas atividades normais; 2: paciente não hospitalizado, mas incapaz de retomar suas atividades normais; 3: paciente hospitalizado sem necessidade de oxigênio suplementar; 4: paciente hospitalizado que necessitou de oxigênio suplementar; 5: paciente hospitalizado que necessitou de cateter nasal oxigênio de alto fluxo, ventilação mecânica não invasiva ou ambos; 6: paciente hospitalizado que precisou de ECMO, ventilação mecânica invasiva, ou ambos; e 7: paciente que foi a óbito.

Os desfechos secundários incluíram mortalidade em 28 dias, tempo de internação e o tempo de depuração viral. Para avaliar a depuração viral, amostras de swab orofaríngea foram obtidas em série no dia 1 (antes de o LPV/r ser administrado) e nos dias 5, 10, 14, 21 e 28 até a alta ou óbito. A análise primária ocorreu na população do grupo com intenção de tratar (n = 99 LPV/r , n = 100 tratamento padrão) e notou-se que 5 pacientes do grupo LPV/r não chegaram a iniciar o tratamento (3 pacientes morreram antes da administração do medicamento do estudo e em 2 pacientes o médico recusou prescrever após a randomização). As três mortes foram contabilizadas estatisticamente em uma análise modificada aplicada ao grupo LPV/r, do qual esses pacientes foram excluídos. No entanto, os outros 2 pacientes foram incluídos em todas as avaliações, apesar de não terem recebido a tratamento.

A média de idade da população foi de 58 anos (IQR, 49 – 68 anos) e comorbidades não foram frequentes. Do total de pacientes, 92% tiveram febre, 19% taquipneia (>24 irpm) e 1% apresentaram hipertensão (<90 mmHg). Na escala ordinal, a categoria da linha de base mais comum foi a de número 4 - paciente hospitalizado, que necessitou de oxigênio suplementar, 70%. A média de dias com sintomas da doença no início da randomização foi de 13 dias (IQR, 11-

16) e a carga viral basal média foi de  $4,0 \pm 2,1 \log_{10}$ . Não houve diferença entre os dois grupos em nenhuma dessas medidas de linha de base.

Também não houve diferença no tempo para melhora clínica entre o grupo tratado com LPV/r, (mediana de 16 dias - IQR 13-17 dias), e o tratamento padrão sem o antiviral (mediana de 16 dias - IQR 15-18 dias;  $p = 0,09$ ) na análise dos grupos com intenção de tratar. Embora o resultado tenha sido estatisticamente significativo na análise modificada do grupo (15 dias [13-17] no grupo LPV/r e 16 dias [15 - 18] no grupo com tratamento padrão), o impacto seria de importância clínica limitada.

Apesar dos autores declararem no texto publicado originalmente em 18 de março de 2020 que na população "*intention to treat*", o tratamento com LPV/r dentro de 12 dias após o início dos sintomas foi associado a um menor tempo para melhora clínica (HR, 1,25; IC 95%, 1,77 a 2,05), mas o tratamento tardio com LPV/r não foi associado a um menor tempo para melhora clínica (HR, 1,30; IC 95%, 0,84 a 1,99), uma análise mais detalhada do dado demonstra um erro de transcrição. O limite inferior do intervalo de confiança de 95% para "tratamento dentro de 12 dias" deve ser de 0,77 e, portanto, não é significativo. Isso foi corrigido pela revista em 25 de março de 2020 (McCreary et al., 2020).

A mortalidade em 28 dias foi numericamente menor nos pacientes tratados com LPV/r (19,2% vs. 25,0%; diferença de - 5,8%, IC 95% - 17,3 a 5,7) e também na análise modificada do grupo tratado (16,7% vs. 25,0%; diferença - 8,3%, IC 95% - 19,6 a 3,0). No entanto, esses números não alcançaram significância estatística.

Embora o tempo de permanência na UTI pareça mais curto no grupo tratado com adição de LPV/r (mediana 6 dias - IQR 2-11), em comparação ao tratamento padrão isolado (mediana de 11 dias - IQR 7-17), uma análise mais detalhada revela que isso ocorre porque os pacientes não sobreviventes tratados com LPV/r morreram antes dos pacientes do grupo controle, portanto, como a análise foi

limitada aos sobreviventes, o tempo real de permanência na UTI é semelhante entre LPV/r (9 dias - 5-44) e pacientes do grupo com tratamento padrão (11 dias - 9-14). Além disso, não houve diferença na depuração viral entre os dois grupos estudados nos dias de amostragem 5, 10, 14, 21 ou 28. As taxas de eventos adversos foram semelhantes em ambos (McCreary et al., 2020).

### **Considerações:**

- 1- O tempo desde o início dos sintomas até a randomização foi de 13 dias. Acreditamos que se a terapia antiviral for eficaz para a doença, naturalmente, é mais provável que seu uso seja benéfico quando utilizado precocemente, enquanto a replicação viral for maior, ao invés de duas semanas após o início dos sintomas. Além disso, mesmo que tenha falhado em alcançar significância estatística, a terapia com LPV/r foi associada a uma redução absoluta de 33% da mortalidade quando comparada ao tratamento padrão.
- 2- O estudo supracitado menciona algumas reações adversas detectadas: náusea, vômito, diarreia e erupção cutânea e relata que alguns pacientes não tiveram condições clínica para continuar o tratamento devido ao surgimento de eventos adversos graves, como gastrite aguda.
- 3- O estudo demonstrou que o uso do LPV/r não reduziu o número de dias para o surgimento de melhora clínica. Os autores observaram uma mediana de 16 dias tanto para os pacientes que receberam LPV/r, quanto para os pacientes que receberam o tratamento padrão.
- 4- O tempo de permanência em UTI foi semelhante nos pacientes em uso do LPV/r quando comparado com o tratamento padrão (9 *versus* 11 dias). No

entanto, mais estudos são necessários para avaliar o real impacto do uso desse medicamento na redução do tempo de internação em UTI.

- 5- Não houve diferença na depuração viral entre os dois grupos do estudo nos dias de amostragem 5, 10, 14, 21 e 28.
- 6- A pesquisa não avaliou o uso de LPV/r associado a outros medicamentos, o que pode ser um fator limitante considerando as possíveis interações medicamentosas.
- 7- Um terço dos pacientes que fizeram uso do LPV/r também utilizaram glicocorticoides. Ainda não se sabe o real papel dos glicocorticoides em pacientes com COVID-19.
- 8- O estudo foi feito com um grupo controle, porém sem uso de placebo e sem cegamento.

### **Conclusões:**

Apesar dos resultados pouco animadores e incapazes de fundamentar evidência quanto à eficácia do LPV/r em pacientes com COVID-19, mais pesquisas devem ser encorajadas, dentro dos preceitos éticos que delimitaram o referido artigo, tanto em pacientes com a doença em estágio mais grave, quanto mais precocemente, em casos leves, com o intuito de definir melhor os benefícios e riscos da utilização dessa combinação antiviral no tratamento da COVID-19.

Embora haja diversos estudos em andamento, até o presente momento, além do artigo aqui comentado, há apenas mais dois ensaios clínicos publicados que avaliaram os efeitos do LPV/r em pacientes com COVID-19, ambos com casuística inferior a esse e também insuficientes na constituição de evidência da eficácia do medicamento para a doença estudada (Ye et al, 2019; Zhu et al, 2020).

A combinação não tem licença da Agência Nacional de Vigilância Sanitária para tratamento da COVID-19, nem autorização de uso compassivo pelo Ministério da Saúde, além de estar relacionada a reações adversas como: pancreatite, hepatite, prolongamento do intervalo QT, infarto do miocárdio, diarreia, náusea, relato de síndrome de Stevens-Johnson e eritema multiforme (Huang et al., 2020), portanto, não é recomendável sua utilização fora do contexto da pesquisa clínica.

## Referências

Bin Cao, M.D., Yeming Wang, M.D., Danning Wen, M.D., Wen Liu, M.S., et al. A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospital, China. *New England Journal of Medicine* 2020.

Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395 497-506.

Chan JF-W, Yao Y, Yeung M-L, et al. Treatment with lopinavir/ritonavir or interferon- $\beta$ 1b improves outcome of MERS-CoV infection in a nonhuman primate model of common marmoset. *J Infect Dis* 2015;212:1904-1913.

McCreary EK, Pogue JM. Society of Infectious Diseases Pharmacists. 2020. Disponível em: <https://s3.amazonaws.com/contagion/COVID-19%20Treatment%20Updates%20March%2019-24,%202020.pdf>. Acesso em: 18 Mar 2020.

X.-T. Ye, Y.-L. Luo, S.-C. Xia, Q.-F. Sun, J.-G. Ding, Y. Zhou, W. Chen, X.-F. Wang, W.-W. Zhang, W.-J. Du, Z.-W. Ruan, L. Hong. Clinical efficacy of lopinavir/ritonavir in the treatment of Coronavirus disease 2019. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2020; 24 (6): 3390-3396

Zhu, Z, et al Arbidol monotherapy is superior to lopinavir/ritonavir in treating COVID-19. *Journal of Infection*. 2020