



20 de outubro de 2020

## NOTA TÉCNICA INFORMATIVA Nº 02/2020

**Evidências científicas sobre a utilização da Terapia com Lopinavir (LPV) e Ritonavir (RTV) no tratamento e/ou prevenção da infecção pelo Novo Coronavírus (SARS-CoV-2).**

### **Contextualização:**

Devido a pandemia causada pelo SARS-CoV-2, tratamentos para cura e/ou reabilitação, vacinas e outras formas de prevenção contra o Novo Coronavírus têm sido pesquisados em todo o mundo. Nas últimas semanas tem se intensificado a quantidade de informações falsas e equivocadas sobre essa doença, bem como a sua terapêutica, deixando a população mais insegura e incerta, e até equivocada quanto a COVID-19. Nesse prisma, recebemos questionamentos sobre a eficácia e efetividade do medicamento Lopinavir, associado ou não ao Ritonavir, no tratamento e/ou prevenção da COVID-19.

Até o momento nenhum recurso terapêutico foi considerado eficaz para a inativação do vírus, havendo alguns medicamentos que ajudam no curso clínico da infecção do SARS-CoV-2. Portanto, como trata-se de um vírus com alta transmissibilidade, recomenda-se adotar e respeitar as medidas preventivas, como o isolamento e distanciamento social, higienização das mãos, e outras medidas, reduzindo a infecção e mitigando o impacto dessa doença.

Atualmente, não existe um composto antiviral eficaz licenciado para o tratamento contra o Coronavírus humanos ou SARS-CoV-2 (CHOY, K. T. *et al.*, 2020). E em razão da urgência por tratamentos eficazes, tem-se pesquisado e buscado ensaios clínicos para desenvolver o melhor recurso terapêutico para atender à necessidade da população mundial com medicamentos que já são

### **Autores da Nota Técnica nº2/2020**

Keila Eduarda Pereira dos Santos<sup>1</sup>; Luiz Eduardo Oliveira Matos<sup>1</sup>; Taís Cristina Unfer<sup>2</sup>; Izabel Cristina Pereira Rocha<sup>3</sup>

1 - Discente do Curso de Graduação em Farmácia e Estagiário do CIMUFS-LAG.

2 - Farmacêutica e Coordenadora do CIMUFS-LAG;

3 - Farmacêutica Residente em Saúde da Família UFS-LAG

utilizados em outras condições de saúde, como antiparasitários, imunossupressores e outros.

## **Evidências**

Os medicamentos antivirais Lopinavir (LPV) e Ritonavir (RTV), utilizados inicialmente no tratamento do HIV, estão sendo estudados como possíveis inativadores do SARS-CoV-2, pois ambos são inibidores de protease. No caso do SARS-CoV-2, o alvo seria a Mpro, onde sua ação bloqueada impediria a efetiva replicação viral. Normalmente, sugere-se utilização de outro inibidor de protease, como o Ritonavir para melhorar o perfil farmacocinético do Lopinavir. Entretanto, o Ritonavir vai causar um efeito sinérgico, aumentando a meia-vida plasmática do Lopinavir, pois inibe também a enzima metabolizadora citocromo P450 CYP3A4 do organismo (CAO, B. *et al*, 2020).

A administração oral do LPV+RTV seguida de alimento não gera efeitos significativos na biodisponibilidade dos mesmos.. A dosagem usual é de: Lopinavir 400mg e Ritonavir 100mg. A posologia é feita de 12 em 12 horas, sendo uma proporção de 4:1, porém com a inibição da CYP3A4, a concentração plasmática vista é cerca de 20:1. Ambos os fármacos possuem biodisponibilidade de cerca de 90% e alta ligação com proteínas plasmáticas, principalmente à  $\alpha_1$ -glicoproteína ácida; e possui baixa penetração fracionada no líquido cefalorraquidiano e no sêmen (BRUNTON, 2012, p. 1651-1652).

Um ponto importante a ser observado quanto ao uso do LPV+RTV são as contraindicações, efeitos colaterais e interações medicamentosas mais comuns. É contraindicado, ou merece maior atenção, o uso desses medicamentos em casos de porfiria, doença cardiovascular, hemofilia e, pancreatite. Dentre os efeitos colaterais mais comuns encontram-se os distúrbios gastrointestinais. As interações medicamentosas mais comuns envolvem contraceptivos orais combinados, medicamentos antiepiléticos, fluticasona inalada e sinvastatina, por conta da inibição da enzima citocromo P450, fazendo com que meia-vida desses medicamentos aumente (DORWARD; GBINIGIE, 2020).

Devido o Lopinavir ser um fármaco inibidor de protease, em 2003, durante o aparecimento do primeiro vírus que causa a Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS), o SARS-CoV-1, ele foi sugerido como tratamento promissor. CHU, *et al*.

(2003), demonstraram uma inibição *in vitro* do vírus SARS-CoV, porém estudos *in vivo* demonstraram que o fármaco possui baixa biodisponibilidade, por isso tal medicamento deve ser combinado com o Ritonavir, que inibe a enzima (citocromo P450 3A) responsável pela metabolização do Lopinavir (CHOY, 2020), aumentando a sua meia-vida. Além disso, a combinação desses fármacos apresentou atividade inibitória do vírus causador da Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV), *in vivo*, e do vírus da Síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV), *in vitro* (McIntosh, 2020).

Um ensaio clínico randomizado, aberto e controlado realizado por Cao *et al.* (2020), na China, avaliou a segurança e a eficácia do Lopinavir (400mg) + Ritonavir (100mg) no tratamento da COVID-19. Foram selecionados 199 pacientes, adultos hospitalizados, com resultado positivo de Transcriptase Reversa-Reação em Cadeia da Polimerase (RT-PCR), para o vírus SARS-CoV-2. Tais pacientes apresentavam saturação de oxigênio crítica,  $\leq 94\%$  no ar ambiente e, pneumonia. Os 199 pacientes foram divididos em 2 grupos 100 receberam o tratamento padrão e 99 a combinação de LPV/RTV, de 12 em 12 horas, por 14 dias.

O resultado primário não demonstrou diferença significativa quanto a melhora clínica, entre os dois grupos (média de 16 dias). Quanto aos resultados secundários, a mortalidade foi quantitativamente inferior no grupo que recebeu o LPV/RTV quando comparado ao grupo que recebeu tratamento padrão (19,2% e 25,0%, respectivamente). Outros dados apresentados, quanto ao tempo médio na Unidade de Terapia Intensiva (UTI), mostram que o tempo de internação nos indivíduos que receberam LPV+RTV em relação ao grupo com tratamento padrão foi reduzido (6 e 11 dias, respectivamente). Em suma, observou-se no estudo que até o 14º dia de acompanhamento, o grupo recebendo a combinação dos antivirais apresentou uma melhora clínica de 45,5% em comparação a 30,0% no tratamento padrão..

Dados obtidos durante o ensaio clínico revelaram que o valor de RNA viral detectável (SARS-CoV-2) foi muito semelhante nos dois grupos (LPV+RTV e tratamento padrão) (CAO, *et al.*, 2020). Conclui-se que, em termos de eficiência, as terapêuticas utilizadas foram semelhantes, embora não tenham eliminado o vírus do organismo.

O estudo de DORWARD & GBINIGIE (2020), exibe o possível mecanismo de ação do vírus SARS-CoV-2, em que para ocorra a reprodução do RNA viral nas células do hospedeiro é necessário que a enzima 3-quimiotripsina-like (3CL<sup>pro</sup>) mantenha-se em atividade. Assim, o LPVr, impossibilitaria a ação dessa enzima, evitando a propagação viral no organismo do indivíduo. Entretanto, tais evidências mostram que o lopinavir impede a atividade do vírus in vitro. Ademais, o vírus não contém o alvo (bolsa simétrica C2) que está presente no mecanismo dos fármacos inibidores da protease do HIV. Nesse prisma, a utilização da combinação dos referidos medicamentos - lopinavir (400 mg) e ritonavir (100 mg) - torna-se duvidosa.

Um estudo retrospectivo feito por LAI (2020), mostra a análise de 298 casos de pacientes hospitalizados com resultado positivo para o vírus SARS-CoV-2, na cidade de Shenzhen. Grande parte dos doentes obtiveram tratamento antiviral: 229 utilizaram LPV+RTV, 30 utilizaram Favipiravir e, 39 não receberam tratamento antiviral. A utilização desses medicamentos como forma terapêutica individual não resultou na erradicação viral nem agiu de forma significativa na evolução clínica da COVID-19 (CAI, 2020). Além disso, observou-se dano hepático nos casos críticos, depois da utilização de diversos medicamentos, a exemplo do LPV+RTV (18,6%).

Diante do exposto, e de acordo com Diretrizes Para Diagnóstico e Tratamento da COVID-19 (2020), o uso habitual desses medicamentos não é indicado como terapêutica para indivíduos com COVID-19. Entretanto, pode haver exceções, como em pesquisa clínica ou em programas de uso compassivo.

### **Recomendações para farmacêuticos**

- Os medicamentos Lopinavir/Ritonavir devem ser dispensados apenas com a presença da prescrição médica, pois são medicamentos de controle especial.
- Os medicamentos Lopinavir/Ritonavir estão restritos a pesquisas clínicas e/ou uso compassivo, dentro de ambiente hospitalar.

O Centro de Informações sobre Medicamentos da Universidade Federal de Sergipe (Campus Lagarto) tem como objetivo fornecer informações técnico-científicas a respeito de medicamentos e correlatos, e sanar possíveis dúvidas existentes, auxiliando assim toda a gama de profissionais da saúde e sociedade em geral. A equipe do CIMUFS-LAG estará atenta para novas atualizações e/ou orientações e espera ter colaborado para a promoção do Uso Racional de Medicamentos frente à pandemia da COVID-19.

### **Referências**

ASSOCIAÇÃO DE MEDICINA INTENSIVA BRASILEIRA. **Considerações sobre os medicamentos com potencial efeito farmacológico para o vírus SARS-HCoV-2.** SP. Disponível em:

[https://www.amib.org.br/fileadmin/user\\_upload/amib/2020/abril/16/Consideracoes\\_sobre\\_os\\_medicamentos\\_com\\_potencial\\_efeito\\_farmacologico\\_para\\_o\\_virus\\_SARS-HCoV-2\\_pelo\\_Departamento\\_de\\_Farmacia\\_AMIB\\_.pdf](https://www.amib.org.br/fileadmin/user_upload/amib/2020/abril/16/Consideracoes_sobre_os_medicamentos_com_potencial_efeito_farmacologico_para_o_virus_SARS-HCoV-2_pelo_Departamento_de_Farmacia_AMIB_.pdf)

BRUNTON, L. L. **Goodman & Gilman: As Bases Farmacológicas da Terapêutica.** 12ª ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2012.

CAI, Q., et al. **COVID-19 in a designated infectious diseases hospital outside Hubei Province, China.** MedRxiv. Abril de 2020. Disponível em:

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/all.14309>

CAO, B. *et al.* **A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19.** N Engl J Med. Março de 2020. Disponível em:

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2001282>

CHOY, Ka-Tim *et al.* **Remdesivir, lopinavir, emetine, and homoharringtonine inhibit SARS-CoV-2 replication in vitro.** ScienceDirect. Vol 178. 0166-3542. Junho de 2020. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S016635422030200X?via%3Dihub>

CHU, C. M. *et al.* **Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings.** *Thorax* 59: p 253. 2003. Disponível em:

<https://thorax.bmj.com/content/59/3/252>

DORWARD, J; GBINIGIE, K. **Lopinavir/ritonavir: A rapid review of effectiveness in COVID-19.** Oxford COVID-19 Evidence Service Team Centre for Evidence-Based Medicine. Abril 2020. Disponível em:

<https://www.cebm.net/covid-19/lopinavir-ritonavir-a-rapid-review-of-the-evidence-for-effectiveness-in-treating-covid/>

GROSS, A. E. **Roles of the clinical pharmacist during the COVID-19 pandemic.** Journal of the American College of Clinical Pharmacy. Março de 2020. Disponível em: <https://accpjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/jac5.1231>

LAI, S. T. **Treatment of severe acute respiratory syndrome.** *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 24, 583–591. September, 2005. Disponível em:

<https://link.springer.com/article/10.1007/s10096-005-0004-z#citeas>

MCINTOSH, K. M. D. **Doença de coronavírus 2019 (COVID-19).** 2020. Disponível em:

<http://www2.ebserh.gov.br/documents/1688403/5111980/4.pdf/49227786-d768-470e-9ea2-7e021aa96cc9>

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Informe diário de Evidências | Covid-19.** Brasília. Abril de 2020. Disponível em:

[http://docs.bvsalud.org/biblioref/2020/04/1087820/informediario\\_evidencias\\_covid19\\_referente\\_13\\_04.pdf](http://docs.bvsalud.org/biblioref/2020/04/1087820/informediario_evidencias_covid19_referente_13_04.pdf)

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Diretrizes Para Diagnóstico e Tratamento da Covid-19 – versão 2.** SCTIE. Abril de 2020. Disponível em:

<https://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2020/Abril/13/Diretrizes-COVID-13-4.pdf>

Oldfield, V; Plosker, G. L. **LOPINAVER/RITONAVIR.** SpringerLink. 66 1275–1299. 2006. Disponível em:

<https://link.springer.com/article/10.2165%2F00003495-200666090-00012#citeas>