

PROGRAMA DE VOLUNTARIADO ACADÊMICO

TRADUÇÃO LIVRE DE ARTIGOS CIENTÍFICOS SOBRE O COVID-19

Este projeto visa realizar a tradução livre de artigos científicos relacionados ao COVID-19, publicados em revistas internacionais de renome, com o objetivo de fornecer material traduzido e facilitar a compreensão e acesso à informação relevante aos profissionais de saúde de diversas áreas e a população em geral. Não há conflitos de interesse.

Título original: A Trial of Lopinavir-Ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19.

Autores: B. Cao, Y; D. Wen, W; Liu, Jingli Wang, G; *et al.*

Publicado em: The New England Journal of Medicine, March 18, 2020

DOI: 10.1056/NEJMoa2001282

Um estudo da ação de Lopinavir-Ritonavir em adultos hospitalizados com Covid-19 grave.

1. Resumo

Contexto

Nenhuma terapêutica ainda se provou efetiva para o tratamento da doença grave causada pelo SARS-CoV-2.

Metodologia

Conduzimos um estudo randomizado, controlado e aberto envolvendo pacientes adultos hospitalizados com infecção por SARS-CoV-2 confirmada, a qual causa a doença respiratória Covid-19, e uma saturação de oxigênio (Sao₂) de 94% ou menos enquanto respiravam ar ambiente, ou uma razão da pressão parcial de oxigênio (Pao₂) pela fração inspirada de oxigênio (Fio₂) menor que 300 mmHg. Os pacientes foram aleatoriamente designados, em uma proporção 1:1, a receberem ambos lopinavir-ritonavir (400 mg e 100 mg, respectivamente) duas vezes ao dia, por 14 dias, em adição ao tratamento padrão, ou apenas o tratamento padrão. O desfecho primário foi o tempo de melhora clínica, definido como o tempo desde a randomização

até a melhora clínica de 2 pontos, em uma escala de 0 a 7, ou a alta hospitalar, o que vier primeiro.

Resultados

Um total de 199 pacientes laboratorialmente confirmados com infecção por SARS-CoV-2 submeteram-se à randomização; 99 foram designados para o grupo lopinavir-ritonavir, e 100 ao grupo de tratamento padrão. O tratamento com lopinavir-ritonavir não foi associado a uma diferença do tratamento padrão no tempo de melhora clínica (taxa de risco para melhora clínica, 1,24; 95% intervalo de confiança [IC], 0,90 a 1,72). A mortalidade após 28 dias foi similar em ambos os grupos lopinavir-ritonavir e tratamento padrão (19,2% vs. 25,0%; diferença, -5,8 pontos percentuais; 95% IC, -17,3 a 5,7). Os percentuais de pacientes com RNA viral detectável em vários momentos foram similares. Em uma análise modificada de intenção de tratamento, o grupo lopinavir-ritonavir levou um tempo médio de melhora clínica que foi 1 dia menor que o observado pelo grupo de tratamento padrão (taxa de risco, 1,39; 95% IC, 1,00 a 1,91). Eventos gastrointestinais adversos foram mais comuns no grupo lopinavir-ritonavir, porém eventos adversos graves foram mais comuns no grupo de tratamento padrão. O tratamento com Lopinavir-ritonavir foi cessado

antecipadamente em 13 pacientes (13,8%) devido a eventos adversos.

Conclusões

Em pacientes adultos hospitalizados com Covid-19 grave, não foram observados benefícios com o tratamento com lopinavir-ritonavir para além do tratamento padrão. Estudos futuros com pacientes com essa doença grave podem ajudar a confirmar ou excluir a possibilidade de um benefício no tratamento. (Financiado por Major Projects of National Science and Technology on New Drug Creation and Development and others; Chinese Clinical Trial Register number, ChiCTR2000029308.)

2. Introdução

Com início em dezembro de 2019, o novo coronavírus, denominado SARS-CoV-2, causou um surto internacional de uma doença respiratória chamada Covid-19. O amplo espectro de extensão da Covid-19 vai de leve, doença autolimitada do trato respiratório a pneumonia grave e progressiva, falha múltipla de órgãos, e morte.¹⁻⁴ Até agora, não há agentes terapêuticos específicos para infecção por coronavírus. Após a emergência da síndrome respiratória aguda grave (SARS) em 2003, a análise de medicamentos aprovados apontou o lopinavir, um inibidor da aspartato protease tipo 1 do vírus da imunodeficiência humana (HIV), como tendo ação inibitória contra o SARS-CoV, o vírus que causa SARS em humanos.⁵⁻⁷ Ritonavir é combinado ao lopinavir para aumentar sua meia-vida plasmática por meio da inibição do citocromo P450. Um estudo aberto publicado em 2004 sugeriu, por comparação com um grupo de controle histórico que recebeu apenas ribavirin, que a adição de lopinavir-ritonavir (400 mg e 100 mg, respectivamente) a ribavirin reduziu o risco de efeitos clínicos adversos (síndrome do desconforto respiratório agudo [ARDS] ou morte) bem como a carga viral entre os pacientes com SARS.⁵ Todavia, a falta de randomização, de um grupo controle contemporâneo e de um uso concomitante de glicocorticoides e ribavirin naquele estudo dificultou a avaliação do efeito de lopinavir-ritonavir. Similarmente, lopinavir possui atividade, tanto in vitro quanto em

animais de experimentação, contra o coronavírus da síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV), e relatos de casos sugeriram que a combinação de lopinavir-ritonavir com ribavirin e interferon alfa resultaram em depuração viral e sobrevivência.¹⁰⁻¹² Porém, devido à falta de dados conclusivos sobre a eficácia dessa abordagem em humanos, um estudo clínico (com interferon beta-1b recombinante) para MERS está em curso (ClinicalTrials.gov number, NCT02845843).¹³⁻¹⁵

Para avaliar a eficácia e segurança do tratamento para infecção por SARS-CoV-2 com lopinavir-ritonavir via oral, nós conduzimos um estudo randomizado, controlado e aberto, LOTUS China (Lopinavir Trial for Suppression of SARS-CoV-2 in China), em pacientes adultos hospitalizados com Covid-19.

3. Metodologia

Pacientes

Pacientes foram avaliados por elegibilidade com base no teste (ShanghaiZJ BioTec or Sansure Biotech) positivo de reação em cadeia da polimerase e da transcriptase reversa (RT-PCR) para SARS-CoV-2 em uma amostra do trato respiratório testada pelo Centro de Controle de Doenças local ou por um laboratório de diagnóstico projetado. Pacientes homens ou mulheres não gestantes e maiores de 18 anos foram elegíveis caso eles tivessem uma amostra de diagnóstico que fosse positiva para RT-PCR, tivessem pneumonia confirmada por imagem de tórax e tivessem saturação de oxigênio (SaO₂) de 94% ou menos durante respiração em ar ambiente ou uma razão da pressão parcial de oxigênio (PaO₂) pela fração de oxigênio inspirado (FiO₂) (PaO₂:FiO₂) igual ou abaixo de 300 mg Hg. O critério de exclusão incluiu decisão médica de que o envolvimento no estudo não era de maior interesse para o paciente, presença de qualquer condição que impedisse o protocolo de ser seguido seguramente, alergia ou hipersensibilidade conhecidas a lopinavir-ritonavir, doença hepática grave conhecida (e.g., cirrose, com um nível de alanina aminotransferase >5x o limite superior da variação normal ou um nível de aspartato aminotransferase >5x o limite superior da variação

normal), uso de medicamentos que são contraindicados com lopinavir-ritonavir e que não pudessem ser substituídos ou interrompidos durante o período do estudo (veja o Apêndice Suplementar, disponível com o texto completo deste artigo em NEJM.org); gravidez ou amamentação, ou infecção por HIV conhecida, por causa de preocupações sobre o desenvolvimento de resistência ao lopinavir-ritonavir se usado sem combinação com outros antirretrovirais. Pacientes impossibilitados de engolir receberam lopinavir-ritonavir através de um tubo nasogástrico.

Projeto e supervisão do estudo

Este foi um estudo aberto, randomizado individualmente e controlado e que foi conduzido de 18 de janeiro de 2020 até 3 de fevereiro de 2020 (a data de registro do último paciente), no Hospital Jin Yin-Tan, em Wuhan, Província de Hubei, na China. Por causa da natureza emergencial do estudo, placebos de liponavir-ritonavir não foram preparados. Pacientes elegíveis foram escolhidos randomicamente em uma proporção de 1:1 para receber ambos lopinavir-ritonavir (400 mg e 100 mg, oralmente; providenciados gratuitamente pela autoridade de saúde nacional) duas vezes ao dia, mais tratamento padrão, ou tratamento padrão isolado, por 14 dias. O tratamento padrão compreendeu, conforme necessário, oxigênio suplementar, ventilação não invasiva e invasiva, agentes antibióticos, suporte vasopressor, terapia de substituição renal, e oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO). Para equilibrar a distribuição de suporte de oxigênio entre os dois grupos como um indicador de gravidade de insuficiência respiratória, à randomização foi estratificada com base nos métodos de suporte respiratório no momento do registro: sem suporte de oxigênio ou suporte de oxigênio com ducto ou máscara nasal, ou fluxo intenso de oxigênio, ventilação não invasiva, ou ventilação invasiva incluindo ECMO. A sequência de randomização do bloco permutado (quatro pacientes por bloco), incluindo estratificação, foi preparada por um estatístico sem envolvimento com o estudo, usando SAS software, versão 9.4 (SAS Institute). Para minimizar viés de alocação, nós executamos a ocultação da alocação com um sistema de resposta interativo baseado na Rede até

que a randomização estivesse finalizada no sistema por meio de um computador ou celular.

O estudo foi aprovado pelo quadro de revisão institucional do Hospital Jin Yin-Tan. Consentimento informado por escrito foi obtido de todos os pacientes ou do representante legal do paciente caso o paciente estivesse muito indisposto para fornecer consentimento. O estudo foi conduzido em conformidade com os princípios da Declaração de Helsinki e com as orientações da Boa Prática Clínica da Conferência Internacional em Harmonização. Os autores foram responsáveis por projetar o estudo e por compilar e analisar os dados. Os autores asseguram a integridade e a precisão dos dados e a aderência do estudo ao protocolo. Os detalhes completos sobre o projeto do estudo são providenciados no protocolo, disponível em NEJM.org.

Monitoramento clínico e laboratorial

Os pacientes foram avaliados uma vez ao dia por enfermeiros treinados, usando cartões diários que registravam dados em uma escala ordinal de sete categorias e em segurança do dia 0 até o dia 28, o dia da alta do hospital, ou o dia da morte. A segurança foi monitorada pelo serviço de Boa Prática Clínica do Hospital Jin Yin-Tan. Outros dados clínicos foram registrados usando-se o formulário de registro de casos da WHO-ISARIC (Organização Mundial da Saúde – Consórcio Internacional de Infecções Respiratórias Agudas Graves e Emergentes) (<https://isaric.tghn.org>). Amostras de zaragatoa orofaríngeas periódicas foram obtidas no dia 1 (antes da administração de lopinavir-ritonavir) e nos dias 5, 10, 14, 21 e 28 até a ocorrência de alta ou morte e foram testadas no Laboratório de Pesquisa Clínica Teddy (Tigermed – DiAn Joint Venture), usando-se RT-PCR quantitativa em tempo real (veja o Apêndice Suplementar). RNA foi extraído das amostras clínicas com o sistema MagNA Pure 96, detectado e quantificado por Cobas z480 Qpcr (Roche), com o uso de testes LightMix Modular SARS-CoV-2 (COVID19) (TIB MOBIOL). Estas amostras foram obtidas de todos os 199 pacientes que ainda estavam vivos em todos os momentos. A amostragem não parava quando uma zaragatoa em um dado momento dava negativo.

Zaragatoas de garganta basal foram testadas para detecção de gene E, gene RdRp e gene N, e amostras nas visitas subsequentes foram quantitativamente e qualitativamente detectadas para gene E. Dados clínicos foram registrados em papéis de formulários de registro de caso e depois duplamente digitalizados em um banco de dados eletrônico e validados por funcionários do estudo.

Medidas de resultado

O ponto final primário foi o tempo para melhora clínica, definido como o tempo da randomização até uma melhora de dois pontos (a partir do estado na randomização) em uma escala ordinal de sete categorias ou até alta do hospital, qualquer que acontecesse primeiro. O ponto final da melhora clínica foi usado em nosso estudo prévio sobre influenza e foi também recomendado pelo grupo especialista da WHO R&D Blueprint. Escalas ordinais têm sido usadas como pontos finais em estudos clínicos em pacientes hospitalizados com influenza grave. A escala ordinal de sete categorias consistia das seguintes categorias: 1, não hospitalizado com retomada de atividades normais; 2, não hospitalizado, mas incapaz de retomar atividades normais; 3, hospitalizado, não necessitando de oxigênio suplementar; 4, hospitalizado, necessitando de oxigênio suplementar; 5, hospitalizado, necessitando de terapia de oxigênio em fluxo intenso nasal, ventilação mecânica não invasiva, ou ambos; 6, hospitalizado, necessitando de ECMO, ventilação mecânica invasiva, ou ambos; e 7, morte. Outros resultados clínicos incluíam estado clínico avaliado conforme a escala ordinal de sete categorias nos dias 7 e 14, mortalidade no dia 28, a duração da ventilação mecânica, a duração da hospitalização em sobreviventes, e o tempo (em dias) do início do tratamento à morte. Medidas virológicas incluíam as proporções com detecção de RNA viral ao longo do tempo e medições de área de título de RNA viral sob a curva.

Resultados de segurança incluíam eventos adversos que ocorressem durante o tratamento, eventos adversos graves, e descontinuação precoce do tratamento. Eventos adversos foram classificados de acordo com os

Critérios de Terminologia Comuns do Instituto Nacional de Câncer, versão 4.0.

Análise estatística

O estudo foi iniciado em rápida resposta à emergência de saúde pública quanto à Covid-19, em um momento no qual havia informação muito limitada sobre resultados clínicos em pacientes hospitalizados com Covid-19. O tamanho total da amostra original foi estabelecido em 160, uma vez que forneceria ao estudo 80% de poder para detectar uma diferença, no nível de significância bilateral de $\alpha=0,05$, de 8 dias no tempo mediano para a melhora clínica entre os dois grupos, assumindo que o tempo mediano no grupo de tratamento padrão fosse 20 dias e que 75% dos pacientes atingiriam melhora clínica. O registro planejado de 160 pacientes no estudo ocorreu rapidamente, e a avaliação naquele momento foi de que o estudo estava insuficiente; deste modo, foi tomada a decisão de continuar o registro pelos investigadores. Subsequentemente, quando outro agente (remdesivir) tornou-se disponível para estudos clínicos, nós decidimos suspender as inscrições para o estudo.

A análise primária de eficácia foi com base na intenção de tratar e incluiu todos os pacientes que haviam sido submetidos à randomização. O tempo para melhora clínica foi avaliado após todos os pacientes terem atingido o dia 28, sendo que a morte ou a incapacidade de alcançar melhora clínica antes do dia 28 foram consideradas como censuradas convenientemente no dia 28 (a censura conveniente ocorre quando um evento pode ter ocorrido após a última vez que uma pessoa esteve sob observação, mas o momento específico do evento é desconhecido). O tempo para melhora clínica foi retratado pelo gráfico de Kaplan-Meier e comparado com um teste log-rank. As razões de risco com intervalos de confiança de 95% foram calculadas por meio do modelo de riscos proporcionais de Cox. Cinco pacientes que haviam sido atribuídos ao grupo de lopinavir-ritonavir não receberam nenhuma dose (três deles faleceram dentro de 24 horas) mas foram incluídos na análise de intenção de tratar, visto que nenhuma remoção recíproca ocorreu no grupo de tratamento padrão. Uma análise modificada de intenção de tratar

que excluiu as três mortes prematuras também foi realizada. O teste post hoc inclui análise de subgrupos para Escore 2 de Alerta Precoce Nacional (em inglês, NEWS2) igual ou inferior a 5 ou maior do que 5 e aqueles que foram submetidos à randomização até 12 dias ou mais do que 12 dias depois do início da doença. Devido ao plano de análise estatística não incluir uma provisão para corrigir a multiplicidade em testes para resultados secundários e outros, os resultados são registrados como estimativas pontuais e intervalos de confiança de 95%. As larguras dos intervalos de confiança não foram ajustadas para multiplicidade, então os intervalos não devem ser usados para inferir efeitos de tratamento definitivos para resultados secundários. Análises de segurança foram baseadas na exposição ao tratamento real do paciente. Análises estatísticas foram conduzidas com o software SAS, versão 9.4 (SAS Institute).

4. Resultados

Pacientes

Dos 199 pacientes que foram submetidos à randomização, 99 pacientes foram prescritos para receber lopinavir-ritonavir e 100 pacientes para tratamentos padrões isolados. Dos 99 pacientes prescritos para receber lopinavir-ritonavir, 94 (94,9%) receberam o tratamento como prescrito (Fig. 1). No grupo de lopinavir-ritonavir, 5 pacientes não receberam nenhuma dose de lopinavir-ritonavir: 3 devidos a morte precoce dentro de 24 horas após a randomização e outros 2 porque o médico assistente recusou prescrever lopinavir-ritonavir depois da randomização. A idade mediana dos pacientes era 58 anos (Intervalo Interquartil [IIQ], 49 a 68 anos), e 60,3% dos pacientes eram homens (Tabela 1). O intervalo de tempo mediano entre o início dos sintomas e a randomização foi de 13 dias (IIQ, 11 a 16 dias) (Tabela 2). Não havia nenhuma diferença importante entre grupos quanto a características demográficas, resultados de testes laboratoriais de referência, distribuição de escores de escala ordinal, ou escores do NEWS2 na inscrição. Durante o estudo, glicocorticoides sistêmicos foram administrados em 33,0% dos pacientes no grupo de liponavir-ritonavir e em 35,7% dos pacientes no grupo de tratamentos padrões.

Resultado primário

Os pacientes prescritos para lopinavir-ritonavir não tiveram um tempo para melhora clínica diferente do daqueles prescritos para tratamentos padrões isolados na população com intenção de tratar (média, 16 dias vs. 16 dias; taxa de risco para melhora clínica, 1,31; intervalo de confiança [IC] de 95%, 0,95 a 1,85; $P=0,09$) (Fig. 2). Na população com intenção de tratar modificada, o tempo médio para melhora clínica foi 15 dias no grupo de lopinavir-ritonavir, em comparação com 16 dias no grupo de tratamentos padrões (taxa de risco, 1,39; IC de 95%, 1,00 a 1,91) (Tabela S1 e Fig. S1 no Apêndice Suplementar). Na população com intenção de tratar, o tratamento com lopinavir-ritonavir dentro de 12 dias após o início dos sintomas não foi associado a menor tempo para melhora clínica (taxa de risco, 1,25; IC de 95%, 0,77 a 2,05); resultados similares foram encontrados a respeito de tratamentos mais tardios com lopinavir-ritonavir (taxa de risco, 1,30; IC de 95%, 0,84 a 1,99) (Fig. S2A e S2B). Nenhuma diferença significativa foi observada quando o tempo para melhora clínica foi avaliado pelo escore NEWS2 no registro na população com intenção de tratar (Fig. S3A e S3B). Além do mais, quando o tempo para piora clínica (definida como o aumento de uma categoria na escala de sete categorias) foi comparado entre os dois grupos, nenhuma diferença foi observada (taxa de risco para piora clínica, 1,01; IC de 95%, 0,76 a 1,34) (Fig. S4).

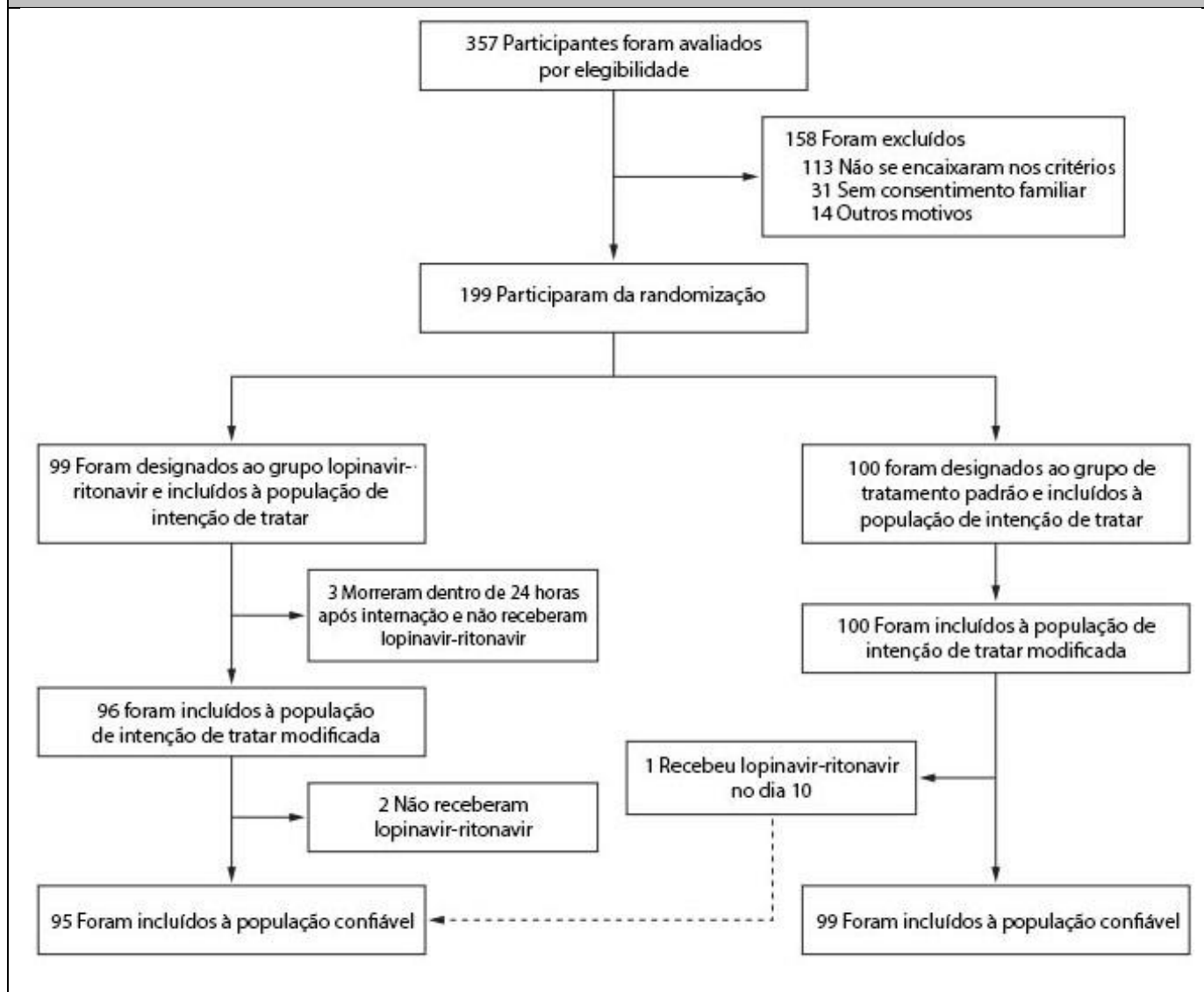
Resultados secundários

A mortalidade no dia 28 foi numericamente menor no grupo de lopinavir-ritonavir do que no grupo de tratamentos padrões tanto para a população com intenção de tratar (19,2% vs. 25,0%; diferença, -5,8 pontos percentuais; IC de 95%, -17,3 a 5,7) quanto para a população com intenção de tratar modificada (16,7% vs. 25,0%; diferença, -8,3 pontos percentuais; IC de 95%, -19,6 a 3,0) (Tabela 3). Pacientes no grupo de lopinavir-ritonavir tiveram uma permanência menor na unidade de terapia intensiva (UTI) do que os pacientes no grupo de tratamentos padrões (média, 6 dias vs. 11 dias; diferença, -5 dias; IC de 95%, -9 a 0), e a duração da randomização até a alta do hospital foi numericamente menor (média, 12 dias vs. 14 dias; diferença, 1 dia; IC de 95%, 0 a 3). Além disso, a porcentagem de pacientes

com melhora clínica no dia 14 foi maior no grupo de lopinavir-ritonavir do que no grupo de tratamentos padrões (45,5% vs. 30,0%; diferença, 15,5 pontos percentuais; IC de 95%, 2,2 a 28,8) (Fig. S5). Não houve

diferenças significantes para outros resultados tais como duração da oxigenoterapia, duração da hospitalização, e tempo entre a randomização e a morte.

Figura 1. Randomização e designação de tratamento.



Virologia

Um total de 69 pacientes (35%) que tiveram um diagnóstico de amostra de trato respiratório positivo para RT-PCR tiveram resultado negativo para RT-PCR na zaragatoa de garganta obtida depois do consentimento. As cargas de RNA viral basal médias (+ou-SD) nas zaragatoas de garganta obtidas após consentimento foram levemente superiores no grupo de lopinavir-ritonavir do que no grupo de tratamentos padrões na

randomização (4,4+ou-2,0 log10 cópias por mililitro vs. 3,7+ou-2,1) (Tabela 2). As cargas de RNA viral ao longo do tempo não diferiram entre os receptores de lopinavir-ritonavir e os receptores de tratamentos padrões (Fig. 3), incluindo análise de acordo com a duração da doença (Fig. S6). A porcentagem de pacientes com RNA viral detectável para SARS-CoV-2 foi similar para os grupos de liponavir-ritonavir e de tratamentos padrões em qualquer dia de amostragem

(dia 5, 34,5% vs. 32,9%; dia 10, 50,0% vs. 48,6%; dia 14, 55,2% vs. 57,1%; dia 21, 58,6% vs. 58,6%; e dia 28, 60,3% vs. 58,6%) (Tabela S2).

Tabela 1. Características demográficas e clínicas dos pacientes nos dados de referência. *

Característica	Total (N=199)	Lopinavir- Ritonavir (N=99)	Tratamento padrão (N=100)
Idade, mediana (IIQ) – anos	58 (49–68)	58 (50–68)	58 (48–68)
Sexo masculino – n.º (%)	120 (60,3)	61 (61,6)	59 (59)
Condições coexistentes			
Diabetes	23 (11,6)	10 (10,1)	13 (13)
Doença cerebrovascular	13 (6,5)	5 (5,1)	8 (8)
Câncer	6 (3,0)	5 (5,1)	1 (1)
Temperatura corporal, mediana (IIQ) - °C	36,5 (36,4–36,8)	36,5 (36,4–37)	36,5 (36,5–36,8)
Febre – n.º (%)	182 (91,5)	89 (89,9)	93 (93)
Frequência respiratória >24/min – n.º (%)	37 (18,8)	21 (21,6)	16 (16)
Pressão arterial sistólica <90 mmHg – n.º (%)	2 (1,0)	2 (2)	0
Contagem de leucócitos ($\times 10^9$ /litro) – mediana (IIQ)	7 (5,1–9,4)	7,3 (5,3–9,6)	6,9 (4,9–9,1)
4–10 $\times 10^9$ /litro – n.º (%)	137 (70,3)	64 (67,4)	73 (73)
<4 $\times 10^9$ /litro – n.º (%)	20 (10,3)	12 (12,6)	8 (8)
>10 $\times 10^9$ /litro – n.º (%)	38 (19,5)	19 (20)	19 (19)
Contagem de linfócitos ($\times 10^9$ /litro) – mediana (IIQ)	0,9 (0,6–1,2)	0,8 (0,6–1,4)	0,9 (0,5–1,2)
$\geq 1,0 \times 10^9$ /litro – n.º (%)	73 (37,4)	37 (38,9)	36 (36)
<1,0 $\times 10^9$ /litro – n.º (%)	122 (62,6)	58 (61,1)	64 (64)
Contagem de plaquetas ($\times 10^9$ /litro) – mediana (IIQ)	207 (158–284)	201 (155–287)	210 (163–269)
$\geq 100 \times 10^9$ /litro – n.º (%)	186 (95,4)	91 (95,8)	95 (95)
<100 $\times 10^9$ /litro – n.º (%)	9 (4,6)	4 (4,2)	5 (5)
Creatinina sérica (μ mol/litro) – mediana (IIQ)	69,5 (57,2–82,5)	70,7 (56,4–82,7)	67,4 (58,4–82,5)
$\leq 133 \mu$ mol/litro – n.º (%)	189 (96,9)	93 (96,9)	96 (97)
>133 μ mol/litro – n.º (%)	6 (3,1)	3 (3,1)	3 (3)
Aspartato aminotransferase (U/litro) – mediana (IIQ)	34 (26–45)	33 (25–42)	34 (27–45)
≤ 40 U/litro – n.º (%)	155 (79,5)	78 (81,3)	77 (77,8)
>40 U/litro – n.º (%)	40 (20,5)	18 (18,8)	22 (22,2)
Alanina aminotransferase (U/litro) – mediana (IIQ)	33 (22–55)	33 (22–53,5)	34 (22–59)
≤ 50 U/litro – n.º (%)	115 (59)	61 (63,5)	54 (54,5)
>50 U/litro – n.º (%)	80 (41)	35 (36,5)	45 (45,5)
Lactato desidrogenase (U/litro) – mediana (IIQ)	325 (245–433)	322 (243–409)	327 (245–470)
≤ 245 U/litro – n.º (%)	50 (25,8)	24 (25,3)	26 (26,3)
>245 U/litro – n.º (%)	144 (74,2)	71 (74,7)	73 (73,7)
Creatina quinase (U/litro) – mediana (IIQ)	69 (44–155)	57 (42–126)	72 (45–110)
≤ 185 U/litro – n.º (%)	168 (86,6)	81 (85,3)	87 (87,9)
>185 U/litro – n.º (%)	26 (13,4)	14 (14,7)	12 (12,1)

*Os valores mostrados são baseados nos dados disponíveis. Os valores laboratoriais da contagem de leucócitos, contagem de linfócitos, contagem de plaquetas, lactato desidrogenase e creatina quinase foram fornecidos por 95 pacientes do grupo lopinavir-ritonavir; e os valores de creatinina sérica, aspartato aminotransferase e alanina aminotransferase foram fornecidos por 96 pacientes desse grupo. Os valores laboratoriais de creatinina sérica, aspartato aminotransferase, alanina aminotransferase, lactato desidrogenase e creatina quinase foram fornecidos por 99 pacientes do grupo de tratamento padrão. Para converter os valores de creatinina para miligramas por decilitro (mg/dL), divise-se por 88,4. IIQ denota intervalo interquartil.

Tabela 2. Status dos pacientes e tratamentos recebidos durante ou após registro. *

Característica	Total (N=199)
Contagem do NEWS2 no dia 1 – mediana (IIQ)	5 (4–6)
Escala em 7 categorias no dia 1	
3: Hospitalizado, não requerendo suplementação de oxigênio – n.º (%)	28 (14,1)
4: Hospitalizado, requerendo suplementação de oxigênio – n.º (%)	139 (69,8)
5: Hospitalizado, requerendo HFNC ou ventilação mecânica não invasiva – n.º (%)	31 (15,6)
6: Hospitalizado, requerendo ECMO, respiração mecânica invasiva, ou ambas – n.º (%)	1 (0,5)
Dias desde o início da doença até a randomização – mediana (IIQ)	13 (11–16)
Prematura (≤ 12 dias desde o início dos sintomas) – n.º (%)	90 (45,2)
Tardia (> 12 dias desde o início dos sintomas) – n.º (%)	109 (54,8)
Carga viral média – \log_{10} cópias/mL no dia 1	$4,0 \pm 2,1$
Com uso de interferon durante o registro – n.º (%)	22 (11,1)
Tratamentos durante o período de estudo – n.º (%)	
Vasopressores	44 (22,1)
Terapia de substituição renal	9 (4,5)
Ventilação mecânica não invasiva	29 (14,6)
Ventilação mecânica invasiva	32 (16,1)
ECMO	4 (2)
Antibióticos	189 (95)
Glicocorticoides	67 (33,7)
Dias desde o início da doença até o tratamento com glicocorticoides – mediana (IIQ)	13 (11–17)
Dias de tratamento com glicocorticoides – mediana (IIQ)	6 (3–11)

Tabela 2 (continuação)

Lopinavir-Ritonavir (N=99)	Tratamento Padrão (N=100)
5 (4–6)	5 (4–7)
11 (11,1)	17 (17)
72 (72,7)	67 (67)
15 (15,2)	16 (16)
1 (1)	0
13 (11–7)	13 (10–16)
42 (42,4)	48 (48)
57 (57,6)	52 (52)
$4,4 \pm 2$	$3,7 \pm 2,1$
9 (9,1)	13 (13)
17 (17,2)	27 (27)
3 (3)	6 (6)
10 (10,1)	19 (19)
14 (14,1)	18 (18)
2 (2)	2 (2)
94 (94,9)	95 (95)
32 (32,3)	35 (35)
13 (12–19)	13 (9–17)
7 (3–11)	6 (2–12)

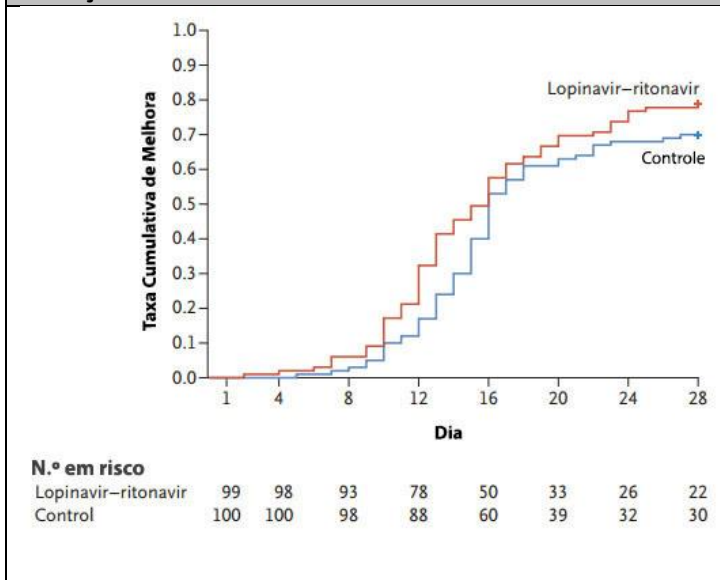
* Valores mais-ou-menos são médias \pm SD. ECMO denota oxigenação por membrana extracorpórea; HFNC, cânula nasal de alto fluxo para tratamento com oxigênio, e NEWS2, Escore 2 de Alerta Precoce Nacional.

Segurança

Um total de 46 pacientes (48,4%) no grupo de lopinavir-ritonavir e 49 (49,5%) no grupo de tratamentos padrões relataram eventos adversos entre a randomização e o dia 28 (Tabela 4). Eventos adversos gastrointestinais, incluindo náusea, vômito e diarreia, foram mais comuns no grupo de lopinavir-ritonavir do que no grupo de tratamentos padrões (Tabela 4). As porcentagens de pacientes com anormalidades laboratoriais foram similares nos dois grupos (Tabela 4). Eventos adversos graves ocorreram em 51 pacientes: 19 eventos no grupo de lopinavir-ritonavir e 32 eventos no grupo de tratamentos padrões (Tabela 4). Houve 4 eventos adversos gastrointestinais graves no grupo de liponavir-

ritonavir e nenhum no grupo de tratamentos padrões; os 4 eventos foram julgados pelos investigadores como relacionados

Figura 2. Tempo para melhora clínica na população com intenção de tratar.



com a medicação do estudo. Insuficiência respiratória, lesão renal aguda, e infecção secundária foram mais comuns em pacientes recebendo tratamentos padrões. Todas as mortes durante o período de observação foram julgadas pelos investigadores locais como não relacionadas com a intervenção.

5. Discussão

Este estudo randomizado descobriu que o tratamento com lopinavir-ritonavir, quando adicionado ao tratamento de suporte padrão, não foi associado a melhora clínica ou redução da mortalidade de pacientes graves com Covid-19, diferente daquele associado ao tratamento padrão sozinho. No entanto, na análise de intenção de tratar modificada, que excluiu três pacientes com morte precoce, a diferença no tempo médio para a melhora clínica entre os grupos (mediana, 15 dias vs. 16 dias) foi significativa, ainda que modesta. É importante notar que a mortalidade geral neste estudo (22,1%) foi substancialmente maior do que a mortalidade de 11% a 14,5% relatada em estudos descritivos iniciais de pacientes hospitalizados com

Covid-19, o que indica que registramos uma população gravemente doente.

Nossa população de pacientes era heterogênea em relação à duração e gravidade da doença no momento da inscrição. Em um subgrupo de teste post hoc, observou-se que a diferença na mortalidade entre o grupo lopinavir-ritonavir e o grupo de atendimento padrão era numericamente maior entre os pacientes tratados dentro de 12 dias após o início dos sintomas do que entre aqueles tratados posteriormente. Questionar se o tratamento com lopinavir-ritonavir para Covid-19 poderia ter benefício clínico se aplicado mais cedo na evolução do quadro é importante e requer estudos mais aprofundados. A descoberta é consistente com estudos que mostram que pacientes com pneumonia viral por SARS-CoV-2 têm progressão na segunda semana da doença e com os efeitos do tempo de tratamento observados em estudos antivirais anteriores em SARS e influenza grave. Além disso, descobrimos que o número de receptores de lopinavir-ritonavir que tiveram complicações graves (lesão renal aguda e infecções secundárias) ou que necessitaram de ventilação mecânica não invasiva ou invasiva para insuficiência respiratória foi menor do que naqueles que não receberam o tratamento. Essas observações geram hipóteses e requerem estudos adicionais para determinar se o tratamento com lopinavir-ritonavir, administrado em determinado estágio da doença, poderia reduzir algumas complicações no Covid-19.

Descobrimos que a adição de lopinavir-ritonavir ao tratamento não reduziu a carga viral de RNA ou a duração da detecção do RNA viral em comparação ao tratamento de suporte padrão sozinho. No caso de SARS-CoV-2, o RNA viral ainda era detectado em 40,7% dos pacientes do grupo lopinavir-ritonavir ao final do estudo (dia 28). Um relatório recente mostrou que a duração média do decaimento viral para Covid-19 foi de 20 dias em pacientes com doença grave, podendo durar até 37 dias. Nem esse estudo, nem o atual, encontraram evidências de que o lopinavir-ritonavir exerceu efeito antiviral significativo. As razões para a aparente falta de efeito antiviral são incertas, mas os métodos de amostragem usados no estudo atual eram,

provavelmente, subótimos. As amostras foram coletadas apenas de forma intermitente (nos dias 1, 5, 10, 14, 21 e 28), e amostragens mais frequentes nos primeiros cinco dias poderiam ter fornecido uma caracterização mais detalhada da cinética da carga viral nos dois grupos nesse período crítico.

Além disso, estudos anteriores mostraram que amostras de swab da garganta apresentam menores cargas virais do que as amostras nasofaríngeas e, mais importante,

não foi possível realizar amostras das secreções do trato respiratório inferior. Importante notar que, dependendo do tipo de célula utilizada, as concentrações efetivas de 50% (EC₅₀) de lopinavir *in vitro* para SARS-CoV variaram de 4,0 a 10,7 µg por mililitro, embora outros estudos tenham relatado que o lopinavir estava inativo ou que concentrações mais altas (25 µg por mililitro) foram necessários para inibição.

Tabela 3. Desfechos na População com Intenção de Tratar. *

Característica	Total (N=199)	Lopinavir-Ritonavir (N=99)
Tempo para melhora clínica – mediana, n.º de dias (IIQ)	16 (15 a 17)	16 (13 a 17)
Mortalidade até o dia 28 – n.º (%)	44 (22,1)	19 (19,2) §
Prematura (≤12 dias após início dos sintomas)	21 (23,3)	8 (19)
Tardia (>12 dias após início dos sintomas)	23 (21,1)	11 (19,3)
Melhora clínica – n.º (%)		
Dia 7	8 (4)	6 (6,1)
Dia 14	75 (37,7)	45 (45,5)
Dia 28	148 (74,4)	78 (78,8)
Tempo de internação em UTI – mediana, n.º de dias (IIQ)	10 (5 a 14)	6 (2 a 11)
Sobreviventes	10 (8 a 17)	9 (5 a 44)
Não sobreviventes	10 (4 a 14)	6 (2 a 11)
Duração da respiração mecânica invasiva – mediana, n.º de dias (IIQ)	5 (3 a 9)	4 (3 a 7)
Suporte de oxigênio – dias (IIQ)	13 (8 a 16)	12 (9 a 16)
Internação hospitalar – mediana, n.º de dias (IIQ)	15 (12 a 17)	14 (12 a 17)
Tempo desde a randomização até a alta – mediana, n.º de dias (IIQ)	13 (10 a 16)	12 (10 a 16)
Tempo desde a randomização até a morte – mediana, n.º de dias (IIQ)	10 (6 a 15)	9 (6 a 13)
Escore na escala em 7 categorias no dia 7 – n.º de pacientes (%)		
2: Não hospitalizado, mas incapaz de retomar às atividades normais	4 (2)	4 (4)
3: Hospitalizado, não requerendo suplementação de oxigênio	29 (14,6)	12 (12,1)
4: Hospitalizado, requerendo suplementação de oxigênio	109 (54,8)	58 (58,6)
5: Hospitalizado, requerendo HFNC ou respiração mecânica não invasiva	35 (17,6)	14 (14,1)
6: Hospitalizado, requerendo ECMO, respiração mecânica invasiva, ou ambos	10 (5)	6 (6,1)
7: Morto	12 (6)	5 (5,1)
Escore na escala em 7 categorias no dia 14 – n.º de pacientes (%)		
2: Não hospitalizado, mas incapaz de retomar às atividades normais	71 (35,7)	43 (43,4)
3: Hospitalizado, não requerendo suplementação de oxigênio	32 (16,1)	8 (8,1)
4: Hospitalizado, requerendo suplementação de oxigênio	45 (22,6)	25 (25,3)
5: Hospitalizado, requerendo HFNC ou respiração mecânica não invasiva	11 (5,5)	5 (5,1)
6: Hospitalizado, requerendo ECMO, respiração mecânica invasiva, ou ambos	8 (4)	3 (3,0)
7: Morto	32 (16,1)	15 (15,2)

Tabela 3 (continuação)

Característica	Tratamento Padrão (N=100)	Diferença †
Tempo para melhora clínica – mediana, n.º de dias (IIQ)	16 (15 a 18)	1,31 (0,95 a 1,8) ‡
Mortalidade até o dia 28 – n.º (%)	25 (25)	–5,8 (–17,3 a 5,7)
Prematura (≤12 dias após início dos sintomas)	13 (27,1)	–8 (–25,3 a 9,3)
Tardia (>12 dias após início dos sintomas)	12 (23,1)	–3,8 (–19,1 a 11,6)
Melhora clínica – n.º (%)		
Dia 7	2 (2)	4,1 (–1,4 a 9,5)
Dia 14	30 (30)	15,5 (2,2 a 28,8)
Dia 28	70 (70)	8,8 (–3,3 a 20,9)
Tempo de internação em UTI – mediana, n.º de dias (IIQ)	11 (7 a 17)	–5 (–9 a 0)
Sobreviventes	11 (9 a 14)	–1 (–16 a 38)
Não sobreviventes	12 (7 a 17)	–6 (–11 a 0)
Duração da respiração mecânica invasiva – mediana, n.º de dias (IIQ)	5 (3 a 9)	–1 (–4 a 2)
Suporte de oxigênio – dias (IIQ)	13 (6 a 16)	0 (–2 a 2)
Internação hospitalar – mediana, n.º de dias (IIQ)	16 (13 a 18)	1 (0 a 2)
Tempo desde a randomização até a alta – mediana, n.º de dias (IIQ)	14 (11 a 16)	1 (0 a 3)
Tempo desde a randomização até a morte – mediana, n.º de dias (IIQ)	12 (6 a 15)	–3 (–6 a 2)
Escore na escala em 7 categorias no dia 7 – n.º de pacientes (%)		
2: Não hospitalizado, mas incapaz de retomar às atividades normais	0	
3: Hospitalizado, não requerendo suplementação de oxigênio	17 (17)	
4: Hospitalizado, requerendo suplementação de oxigênio	51 (51)	
5: Hospitalizado, requerendo HFNC ou respiração mecânica não invasiva	21 (21)	
6: Hospitalizado, requerendo ECMO, respiração mecânica invasiva, ou ambos	4 (4)	
7: Morto	7 (7)	
Escore na escala em 7 categorias no dia 14 – n.º de pacientes (%)		
2: Não hospitalizado, mas incapaz de retomar às atividades normais	28 (28)	
3: Hospitalizado, não requerendo suplementação de oxigênio	24 (24)	
4: Hospitalizado, requerendo suplementação de oxigênio	20 (20)	
5: Hospitalizado, requerendo HFNC ou respiração mecânica não invasiva	6 (6)	
6: Hospitalizado, requerendo ECMO, respiração mecânica invasiva, ou ambos	5 (5)	
7: Morto	17 (17)	

* A Melhora Clínica foi definida como o declínio de 2 categorias na escala de 7 categorias modificada de status clínico ou alta hospitalar. UTI denota Unidade de Terapia Intensiva.

† As diferenças foram expressas como as diferenças entre as taxas ou entre as medianas (estimador de Hodges–Lehmann) e intervalos de 95% de confiança.

‡ A taxa de risco para melhora clínica foi estimada pelo modelo de riscos proporcionais de Cox.

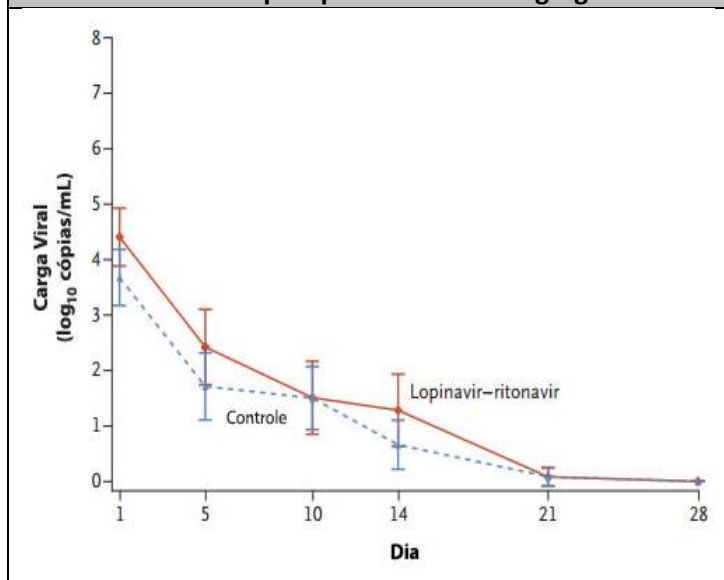
§ Este total inclui 3 pacientes que morreram dentro de 24 horas após a randomização e não reveberam lopinavir-ritonavir.

Para MERS-CoV, os valores de EC₅₀ variaram de 5 a mililitro) quanto as mínimas (5,5 µg por mililitro) de lopinavir em adultos se aproximam dessas concentrações séricas de pico médio (9,6 µg por concentrações. Ainda se questiona se o valor de EC₅₀ é

Acesse: <http://www.toledo.ufpr.br/portal/artigos-cientificos-covid-19/>

um limiar adequado e se as concentrações não acopladas de lopinavir no plasma humano são suficientes para a inibição da SARS-CoV-2.

Figura 3. Mudança média da linha de base na Carga Viral RNA de SARS-CoV-2 por qPCR em swab de garganta.



As barras I indicam intervalos de 95% de confiança. Resultados inferiores ao limite mínimo de quantificação de reação em cadeia da polimerase (do inglês, PCR) e superiores ao limite qualitativo de detecção são imputados com 1 log cópias/mL; resultados para pacientes com indicação negativa para RNA viral são imputados com 0 log cópias/mL. Dentre os 199 pacientes, 130 (59 do grupo lopinavir-ritonavir e 71 do grupo de tratamento padrão) obtiveram dados virológicos que foram usados para calcular a carga viral, enquanto que o resto dos pacientes não obtiveram RNA viral detectável no swab de garganta ao longo do tempo.

Cerca de 14% dos receptores de lopinavir-ritonavir não conseguiram concluir o curso completo de administração de 14 dias. Isso ocorreu, principalmente, devido a eventos gastrointestinais adversos, incluindo anorexia, náuseas, desconforto abdominal ou diarreia, além de dois eventos adversos graves, ambos de gastrite aguda. Dois receptores apresentaram erupções cutâneas autolimitadas. Tais efeitos colaterais, incluindo os riscos de lesão hepática, pancreatite, erupções cutâneas mais graves e prolongamento do intervalo QT, e o potencial para múltiplas interações medicamentosas devido à inibição do CYP3A, estão bem documentados

com essa combinação de medicamentos. O perfil dos efeitos colaterais observados no estudo atual desperta preocupação acerca dos regimes de doses mais altas e prolongadas de lopinavir-ritonavir afim de melhorar os resultados.

Nosso julgamento tem várias limitações. Em particular, o estudo não foi cego, logo, é possível que o conhecimento da designação do tratamento possa ter influenciado na tomada de decisão clínica, podendo ter afetado as medidas de escala ordinal que utilizamos. Nós continuaremos a acompanhar esses pacientes para avaliar seu prognóstico a longo prazo. As características dos pacientes no início do estudo foram, geralmente, balanceadas, porém as cargas virais presentes na garganta de pacientes do grupo lopinavir-ritonavir foram um pouco maiores, aumentando a possibilidade de que esse grupo teria mais replicação viral. Embora não tenhamos observado diferenças na frequência de uso de intervenções farmacológicas concomitantes entre os grupos, como uso de glicocorticoides, isso pode ter sido outro fator de confundimento. Além disso, aproximadamente 45% e 40% dos pacientes do grupo lopinavir-ritonavir tiveram detecção positiva de RNA em swabs de garganta nos dias 14 e 28, respectivamente, porém, não sabemos se ainda havia vírus infeccioso, pois não tentamos isolamento viral ou avaliar a possível emergência de variantes de SARS-CoV-2 com suscetibilidade reduzida ao lopinavir. Finalmente, não temos dados sobre os níveis de exposição ao lopinavir nesses pacientes graves e, muitas vezes, críticos.

Concluindo, descobrimos que o tratamento com lopinavir-ritonavir não acelerou significativamente a melhora clínica, reduziu a mortalidade ou diminuiu a detectabilidade do RNA viral da garganta em pacientes com Covid-19 grave. Esses dados iniciais devem informar estudos futuros para avaliar esse e outros medicamentos no tratamento da infecção por SARS-CoV-2. Se a combinação de lopinavir-ritonavir com outros antivirais, como foi feito com SARS e está sendo estudada com MERS-CoV, poderá aumentar os efeitos antivirais, melhorando os resultados clínicos, ainda não foi determinado.

Tabela 4. Sumário de Eventos Adversos na População Confiável. *

Evento	Lopinavir-Ritonavir (N=95)		Tratamento Padrão (N=99)	
	Qualquer grau	Grau 3 ou 4	Qualquer grau	Grau 3 ou 4
	Número (percentual)			
Evento adverso qualquer	46 (48,4)	20 (21,1)	49 (49,5)	11 (11,1)
Linfopenia	16 (16,8)	12 (12,6)	12 (12,1)	5 (5,1)
Náusea	9 (9,5)	1 (1,1)	0	0
Trombocitopenia	6 (6,3)	1 (1,1)	10 (10,1)	2 (2,0)
Leucopenia	7 (7,4)	1 (1,1)	13 (13,1)	0
Vômito	6 (6,3)	0	0	0
Aumento de aspartato aminotransferase	2 (2,1)	2 (2,1)	5 (5,1)	4 (4,0)
Desconforto abdominal	4 (4,2)	0	2 (2,1)	0
Diarreia	4 (4,2)	0	0	0
Dor de estômago	4 (4,2)	1 (1,1)	1 (1,0)	0
Neutropenia	4 (4,2)	1 (1,1)	8 (7,6)	0
Aumento de Bilirubina Total	3 (3,2)	3 (3,2)	3 (3,0)	2 (2,0)
Aumento de creatinina	2 (2,1)	2 (2,1)	7 (7,1)	6 (6,1)
Anemia	2 (2,1)	2 (2,1)	5 (5,0)	4 (4,0)
Rash	2 (2,1)	0	0	0
Hipoalbuminemia	1 (1,1)	1 (1,1)	4 (4,0)	1 (1,0)
Aumento de alanina aminotransferase	1 (1,1)	1 (1,1)	4 (4,0)	1 (1,0)
Aumento de creatina quinase	0	0	1 (1,0)	0
Queda de apetite	2 (2,1)	0	0	0
Intervalo QT longo	1 (1,1)	0	0	0
Distúrbios de sono	1 (1,1)	0	0	0
Rubor facial	1 (1,1)	0	0	0
Evento adverso grave	19 (20)	17 (17,9)	32 (32,3)	31 (31,3)
Falha respiratória ou ARDS	12 (12,6)	12 (12,6)	27 (27,3)	27 (27,3)
Insuficiência renal aguda	3 (3,2)	2 (2,1)	6 (6,1)	5 (5,1)
Infecção secundária	1 (1,1)	1 (1,1)	6 (6,1)	6 (6,1)
Choque	2 (2,1)	2 (2,1)	2 (2,0)	2 (2,0)
Anemia severa	3 (3,2)	3 (3,2)	0	0
Gastrite aguda	2 (2,1)	0	0	0
Hemorragia digestiva baixa	2 (2,1)	1 (1,1)	0	0
Pneumotórax	0	0	2 (2,0)	2 (2,0)
Perda de consciência	1 (1,1)	0	0	0
Coagulação intravascular disseminada	1 (1,1)	0	1 (1,0)	1 (1,0)
Sepse	0	0	1 (1,0)	1 (1,0)
Insuficiência cardíaca aguda	0	0	1 (1,0)	1 (1,0)

* Eventos adversos que ocorreram em mais de 1 paciente após a randomização até o dia 28 são mostrados. Alguns pacientes sofreram mais de um efeito adverso. Como não há graus de eventos adversos para os níveis séricos de hipersensibilidade à troponina (biomarcador cardíaco) e de lipídios, as proporções de pacientes com valores inferiores à linha de base foram listadas aqui. A proporção de aumentada hipersensibilidade à troponina foi maior no grupo de Tratamento Padrão que no grupo Lopinavir-Ritonavir (14,1% vs. 9,5%). Um total de 55 pacientes (52,4%) no grupo de Tratamento Padrão e 65 (68,4%) no grupo Lopinavir-Ritonavir tiveram níveis de lipídios normais durante o registro, porém anormais após o registro. Todas as mortes foram devido a insuficiência respiratória. ARDS indica Síndrome do desconforto respiratório agudo.

Apoiado por doações dos principais projetos nacionais de ciência e tecnologia para criação e desenvolvimento de novos medicamentos (2020ZX09201001) e 2020ZX09201012); o projeto de emergência da Covid-19 da Academia Chinesa de Ciências Médicas (CAMS) (2020HY320001); e a Bolsa Nacional de Ciências para Ilustres Jovens Acadêmicos (81425001 / H0104). Dr. Jaki é beneficiário de uma bolsa de pesquisa sênior do Instituto Nacional de Pesquisas em Saúde (2015-08-001). Dr. Horby relata ter recebido financiamento do Wellcome Trust, da Fundação Bill e Melinda Gates e do Departamento de Saúde e Assistência Social do Reino Unido.

Os formulários de divulgação fornecidos pelos autores estão disponíveis no texto completo deste artigo em NEJM.org.

Uma declaração de compartilhamento de dados fornecida pelos autores está disponível com o texto completo deste artigo em NEJM.org.

Agradecemos a todos os pacientes que participaram deste estudo e a suas famílias. Também agradecemos a Bandar Al Knawy e Yaseen Arabi por compartilharem a documentação do estudo MIRACLE e os relatórios da reunião Novel Coronavirus R&D da OMS. O Laboratório de Pesquisa Clínica da Teddy (Shanghai) serviu como laboratório central e a Roche Diagnostics (Shanghai) forneceu instrumentos e detecção de ensaio para SARS-CoV-2. Dedicamos esse trabalho à memória dos profissionais de saúde que deram suas vidas no atendimento a pacientes com Covid-19.

Referências

1. 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.
2. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020;395:507-13.
3. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-

infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020 February 7 (Epub ahead of print).

4. Liu K, Fang YY, Deng Y, et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. *Chin Med J (Engl)* 2020 February 7 (Epub ahead of print).
5. Chu CM, Cheng VC, Hung IF, et al. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax* 2004;59:252-6.
6. Chen F, Chan KH, Jiang Y, et al. Invitro susceptibility of 10 clinical isolates of SARS coronavirus to selected antiviral compounds. *J Clin Virol* 2004;31:69-75.
7. Wu C-Y, Jan J-T, Ma S-H, et al. Small molecules targeting severe acute respiratory syndrome human coronavirus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:10012-7.
8. de Wilde AH, Jochmans D, Posthuma CC, et al. Screening of an FDA-approved compound library identifies four smallmolecule inhibitors of Middle East respiratory syndrome coronavirus replication in cell culture. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58:4875-84.
9. Chan JF-W, Yao Y, Yeung M-L, et al. Treatment with lopinavir/ritonavir or interferon- β 1b improves outcome of MERS-CoV infection in a nonhuman primate model of common marmoset. *J Infect Dis* 2015;212:1904-13.
10. Kim UJ, Won E-J, Kee S-J, Jung S-I, Jang H-C. Combination therapy with lopinavir/ritonavir, ribavirin and interferon- α for Middle East respiratory syndrome. *Antivir Ther* 2016;21:455-9.
11. Spanakis N, Tsiodras S, Haagmans BL, et al. Virological and serological analysis of a recent Middle East respiratory syndrome coronavirus infection case on a triple combination antiviral regimen. *Int J Antimicrob Agents* 2014; 44:528-32.
12. Min C-K, Cheon S, Ha N-Y, et al. Comparative and kinetic analysis of viral shedding and immunological responses in MERS patients representing a broad spectrum of disease severity. *Sci Rep* 2016;6:25359.

13. Chan JFW, Chan K-H, Kao RYT, et al. Broad-spectrum antivirals for the emerging Middle East respiratory syndrome coronavirus. *J Infect* 2013;67:606-16.
14. Hart BJ, Dyal J, Postnikova E, et al. Interferon- β and mycophenolic acid are potent inhibitors of Middle East respiratory syndrome coronavirus in cell-based assays. *J Gen Virol* 2014;95:571-7.
15. Arabi YM, Allothman A, Balkhy HH, et al. Treatment of Middle East Respiratory Syndrome with a combination of lopinavir/ritonavir and interferon- β 1b (MIRACLE trial): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2018;19:81.
16. International Severe Acute Respiratory and Emerging Infections Consortium (ISARIC) home page (<https://isaric.tghn.org/>).
17. Wang Y, Fan G, Salam A, et al. Comparative effectiveness of combined favipiravir and oseltamivir therapy versus oseltamivir monotherapy in critically ill patients with influenza virus infection. *J Infect Dis* 2019 December 11 (Epub ahead of print).
18. Coronavirus disease (COVID-2019) R&D. Geneva: World Health Organization (<http://www.who.int/blueprint/priority-diseases/key-action/novel-coronavirus/en/>).
19. National Early Warning Score (NEWS) 2: standardising the assessment of acute illness severity in the NHS. London: Royal College of Physicians, 2017 (<https://www.rcplondon.ac.uk/projects/outputs/national-early-warning-score-news-2>).
20. Chan KS, Lai ST, Chu CM, et al. Treatment of severe acute respiratory syndrome with lopinavir/ritonavir: a multicentre retrospective matched cohort study. *Hong Kong Med J* 2003;9:399-406.
21. Muthuri SG, Venkatesan S, Myles PR, et al. Effectiveness of neuraminidase inhibitors in reducing mortality in patients admitted to hospital with influenza A H1N1pdm09 virus infection: a meta-analysis of individual participant data. *Lancet Respir Med* 2014;2:395-404.
22. Louie JK, Yang S, Acosta M, et al. Treatment with neuraminidase inhibitors for critically ill patients with influenza A (H1N1)pdm09. *Clin Infect Dis* 2012;55: 1198-204.
23. Katzen J, Kohn R, Houk JL, Ison MG. Early oseltamivir after hospital admission is associated with shortened hospitalization: a 5-year analysis of oseltamivir timing and clinical outcomes. *Clin Infect Dis* 2019;69:52-8.
24. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020 March 11 (Epub ahead of print).
25. Zou L, Ruan F, Huang M, et al. SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients. *N Engl J Med*. DOI: 10.1056/NEJMc2001737.
26. Yamamoto N, Yang R, Yoshinaka Y, et al. HIV protease inhibitor nelfinavir inhibits replication of SARS-associated coronavirus. *Biochem Biophys Res Commun* 2004;318:719-25.

Correspondence Copyright © 2020 Massachusetts Medical Society.

Traduzido por¹: Alessandra Antonioli, Luis Fernando Rafalski Pereira e Pablo Guarisco Ferreira
Supervisão²: Patricia Leen Kosako

1. Acadêmicos de Medicina da Universidade Federal do Paraná (UFPR), campus Toledo.
2. Professor do curso de Medicina da UFPR, campus Toledo.