
USO DE ANTIVIRAL NA PROFILAXIA DA COVID-19 OU NO TRATAMENTO DA COVID-19 LEVE

O Projeto Diretrizes, uma iniciativa da Associação Médica Brasileira, visa combinar informações da área médica para padronizar as condutas, e para auxiliar no raciocínio e na tomada de decisões dos médicos. As informações fornecidas por esse Projeto devem ser avaliadas criticamente pelo médico responsável pela conduta que será adotada, dependendo das condições e do quadro clínico de cada paciente.

Elaboração: julho de 2021.

Autoria: Associação Médica Brasileira, Sociedade Brasileira de Infectologia e Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia.

Participantes: Alexandre Naime, Hélio Bacha e Suzana Tanni.

Grupo MBE AMB: Wanderley Marques Bernardo.

ÍNDICE

SEÇÃO	PÁGINA
QUESTÃO CLÍNICA	03
MÉTODO	03
RESULTADOS	04
CONCLUSÃO	05
REFERÊNCIAS	06
ANEXOS	08

QUESTÃO CLÍNICA

Em pacientes com risco ou diagnóstico de COVID-19 leve o uso terapêutico de antiviral reduz o risco de adoecimento (infecção PCR +), hospitalização (enfermaria ou UTI), ventilação mecânica ou mortalidade, e não aumenta o risco de eventos adversos?

MÉTODO

CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE PARA OS ESTUDOS A SEREM INCLUÍDOS

PICO

Paciente: risco de COVID-19 ou COVID-19 leve confirmado por PCR

Intervenção: Antiviral

Comparação: Sem antiviral ou placebo

Outcome: adoecimento (infecção PCR +), hospitalização (enfermaria ou UTI), ventilação não invasiva ou mecânica, mortalidade, eventos adversos

Desenho de estudo: Ensaios clínicos randomizados (ECR) fase 3 e Revisões sistemáticas de ECR fase 3 atendendo ao PICO.

Outros critérios: Sem limites de período consultado, de idioma ou de disponibilidade de texto completo.

BASES CONSULTADAS COM AS RESPECTIVAS ESTRATÉGIAS

Medline, EMBASE e Clinical Trials

#1 = (COVID OR COV OR CORONAVIRUS OR SARS)

#2 = (Antiviral Agents OR Antiviral OR Antivirals)

#3 = #1 AND #2

#4 = #3 AND Random*

DADOS EXTRAÍDOS

Serão extraídos dos trabalhos os dados referentes à autoria, ano de publicação, descrição dos pacientes, das intervenções (antiviral e comparação), dos desfechos e do tempo de seguimento.

RISCO DE VIESES E QUALIDADE DA EVIDÊNCIA

O risco de vieses será avaliado por meio dos itens do Rob 2¹, acrescidos de outros elementos fundamentais, e expresso em muito grave, grave ou não grave. A qualidade da evidência será extrapolada a partir do risco de vieses obtido do(s) estudo(s), se não houver meta-análise, utilizando a terminologia GRADE² em muito baixa, baixa e elevada, e por meio do software GRADEpro² (se houver meta-análise) em muito baixa, baixa, moderada e elevada.

ANÁLISE E SÍNTESE DOS DESFECHOS

Os desfechos quando categóricos serão expressos por grupo (antiviral e comparação) e por meio do número de eventos e do risco calculado (%) para cada grupo (divisão do número de eventos pelo total de pacientes em cada grupo). Caso a diferença do risco (DR) entre os grupos seja significativa (confiança de 95%) esta será expressa acompanhada do Intervalo de Confiança de 95% (IC95%) e do Número Necessário para tratar (NNT) ou para produzir dano (NNH). Se houver mais de um estudo incluído com desfechos comuns estes serão agregados por meio da meta-análise utilizando-se o software RevMan 5.4³.

RESULTADOS

Foram recuperados 753, 126 e 79 estudos na base Medline, Embase e Clinical Trials, respectivamente. Eliminando-se as duplicatas e atendendo aos critérios de elegibilidade foram selecionados 10 estudos para que seus textos completos fossem acessados, dos quais se excluiu 9 trabalhos (motivos de exclusão na Tabela 1 – planilha Inclusão/Exclusão motivos)⁴⁻¹². Então, para sustentar esta avaliação atendendo aos critérios de elegibilidade foi selecionado 1 ensaio clínico randomizado (ECR)¹³.

Em pacientes adultos com quadro clínico de COVID-19, não hospitalizados, foi comparado o uso de lopinavir-ritonavir (800 mg e 200 mg, respectivamente, a cada 12 horas seguido por 400 mg e 100 mg, respectivamente, a cada 12 horas durante 9 dias) em 244 pacientes, com placebo (n: 227). Os desfechos analisados de interesse foram hospitalização, mortalidade e eventos adversos¹³.

RESULTADO DO ESTUDO INCLUÍDO

Os resultados (desfechos) serão expressos em relação ao tratamento de antiviral (lopinavir-ritonavir) em pacientes com quadro de COVID-19 leve: hospitalização, mortalidade, eventos adversos e eventos adversos graves.

Hospitalização: não há diferença no risco de hospitalização entre os dois grupos comparados (antiviral e placebo).

Mortalidade: não há diferença na mortalidade entre os dois grupos comparados (antiviral e placebo).

Eventos adversos: o risco de eventos adversos nos grupos comparados antiviral e placebo foi de 37.7% e 21.2%, respectivamente. Então, há aumento no risco de eventos adversos de 16.5% (IC95% 8.3 a 24.6%) com uso de antiviral nesses pacientes (NNH: 6; IC95% 4 a 12).

Eventos adversos graves: o risco de eventos adversos graves nos grupos comparados antiviral e placebo foi de 37.7% e 20.2%, respectivamente. Então, há aumento no risco de eventos adversos de 17.4% (IC95% 9.4 a 25.4%) com uso de antiviral nesses pacientes (NNH: 6; IC95% 4 a 10).

RISCO DE VIESES E QUALIDADE DA EVIDÊNCIA DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

O risco de vieses do estudo incluído para suportar as conclusões sobre o tratamento não é grave. A qualidade da evidência pode ser considerada elevada.

SÍNTESE DA EVIDÊNCIA (CONCLUSÃO)

Há aumento no risco de eventos adversos e eventos adversos graves em pacientes não hospitalizados com quadro de COVID-19 leve tratados com antiviral (lopinavir-ritonavir).

RECOMENDAÇÃO

O uso de antiviral em pacientes com quadro de COVID-19 leve (não hospitalizados) não é recomendado pois além de não produzir benefício, produz dano.

REFERÊNCIAS

1. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, Cates CJ, Cheng H-Y, Corbett MS, Eldridge SM, Hernán MA, Hopewell S, Hróbjartsson A, Junqueira DR, Jüni P, Kirkham JJ, Lasserson T, Li T, McAleenan A, Reeves BC, Shepperd S, Shrier I, Stewart LA, Tilling K, White IR, Whiting PF, Higgins JPT. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019; 366: l4898.
2. GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Software]. McMaster University, 2020 (developed by Evidence Prime, Inc.). Available from gradepr.org.
3. Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.4. The Cochrane Collaboration, 2020.
4. Bosaeed M, Alharbi A, Hussein M, Abalkhail M, Sultana K, Musattat A, et al. Multicentre randomised double-blinded placebo-controlled trial of favipiravir in adults with mild COVID-19. *BMJ Open*. 2021 Apr 14;11(4):e047495. doi: 10.1136/bmjopen-2020-047495. PMID: 33853806; PMCID: PMC8053307.
5. Udawadia ZF, Singh P, Barkate H, Patil S, Rangwala S, Pendse A, et al. Efficacy and safety of favipiravir, an oral RNA-dependent RNA polymerase inhibitor, in mild-to-moderate COVID-19: A randomized, comparative, open-label, multicenter, phase 3 clinical trial. *Int J Infect Dis*. 2021 Feb;103:62-71. doi: 10.1016/j.ijid.2020.11.142. Epub 2020 Nov 16. PMID: 33212256; PMCID: PMC7668212.
6. Khalili H, Nourian A, Ahmadinejad Z, Emadi Kouchak H, Jafari S, Dehghan Manshadi SA, et al. Efficacy and safety of sofosbuvir/ledipasvir in treatment of patients with COVID-19; A randomized clinical trial. *Acta Biomed*. 2020 Nov 10;91(4):e2020102. doi: 10.23750/abm.v91i4.10877. PMID: 33525212; PMCID: PMC7927527.
7. Chen J, Xia L, Liu L, Xu Q, Ling Y, Huang D, et al. Antiviral Activity and Safety of Darunavir/Cobicistat for the Treatment of COVID-19. *Open Forum Infect Dis*. 2020 Jun 21;7(7):ofaa241. doi: 10.1093/ofid/ofaa241. PMID: 32671131; PMCID: PMC7337805.
8. Li Y, Xie Z, Lin W, Cai W, Wen C, Guan Y, et al. Efficacy and Safety of Lopinavir/Ritonavir or Arbidol in Adult Patients with Mild/Moderate COVID-19: An Exploratory Randomized Controlled Trial. *Med (N Y)*. 2020 Dec 18;1(1):105-113.e4. doi: 10.1016/j.medj.2020.04.001. Epub 2020 May 19. PMID: 32838353; PMCID: PMC7235585.

9. Huang YQ, Tang SQ, Xu XL, Zeng YM, He XQ, Li Y, et al. No Statistically Apparent Difference in Antiviral Effectiveness Observed Among Ribavirin Plus Interferon-Alpha, Lopinavir/Ritonavir Plus Interferon-Alpha, and Ribavirin Plus Lopinavir/Ritonavir Plus Interferon-Alpha in Patients With Mild to Moderate Coronavirus Disease 2019: Results of a Randomized, Open-Labeled Prospective Study. *Front Pharmacol.* 2020 Jul 14;11:1071. doi: 10.3389/fphar.2020.01071. PMID: 32765274; PMCID: PMC7378850.
10. Wu X, Yu K, Wang Y, Xu W, Ma H, Hou Y, et al. Efficacy and Safety of Triazavirin Therapy for Coronavirus Disease 2019: A Pilot Randomized Controlled Trial. *Engineering (Beijing).* 2020 Oct;6(10):1185-1191. doi: 10.1016/j.eng.2020.08.011. Epub 2020 Sep 8. PMID: 32923016; PMCID: PMC7476906.
11. Ren Z, Luo H, Yu Z, Song J, Liang L, Wang L, et al. A Randomized, Open-label, Controlled Clinical Trial of Azvudine Tablets in the Treatment of Mild and Common COVID-19, A Pilot Study. *Adv Sci (Weinh).* 2020 Jul 14;7(19):2001435. doi: 10.1002/advs.202001435. Epub ahead of print. PMID: 32837847; PMCID: PMC7404576.
12. Zhao H, Zhang C, Zhu Q, Chen X, Chen G, Sun W, et al. Favipiravir in the treatment of patients with SARS-CoV-2 RNA recurrent positive after discharge: A multicenter, open-label, randomized trial. *Int Immunopharmacol.* 2021 Apr 21;97:107702. doi: 10.1016/j.intimp.2021.107702. Epub ahead of print. PMID: 33930706; PMCID: PMC8059985.
13. Reis G, Moreira Silva EADS, Medeiros Silva DC, Thabane L, Singh G, Park JJH, et al. Effect of Early Treatment With Hydroxychloroquine or Lopinavir and Ritonavir on Risk of Hospitalization Among Patients With COVID-19: The TOGETHER Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open.* 2021 Apr 1;4(4):e216468. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.6468. PMID: 33885775; PMCID: PMC8063069.

ANEXOS

TABELA 1 – ANTIVIRAL INCLUSÃO E EXCLUSÃO

PMID	First Author	Journal/Book	Year	DOI	INCLUÍDO/EXCLUÍDO MOTIVOS
33853806	Bosaeed M	BMJ Open	2021	10.1136/bmjopen-2020-047495	EXCLUÍDO: PROTOCOLO
33885775	Reis G	JAMA Netw Open	2021	10.1001/jamanetworkopen.2021.6468	EXCLUÍDO: HOSPITALIZADO
33212256	Udwadia ZF	Int J Infect Dis	2021	10.1016/j.ijid.2020.11.142	INCLUÍDO
33525212	Khalili H	Acta Biomed	2020	10.23750/abm.v91i4.10877	INCLUÍDO