

PAXLOVID (NIRMATRELVIR + RITONAVIR)

Péricles Dourado (BM, Msc), Alessandra Lima (CD, PhD), Luciana Vieira (Ft, PhD)

02 de março de 2022

O Paxlovid consiste em nirmatrelvir, que impede a replicação do vírus SARS-CoV-2 ao inibir uma de suas proteínas; e ritonavir, que retarda a degradação do nirmatrelvir para ajudá-lo a permanecer no corpo por um período mais longo em concentrações mais altas. O Paxlovid é administrado em três comprimidos (dois comprimidos de nirmatrelvir e um comprimido de ritonavir) tomados em conjunto por via oral duas vezes por dia durante cinco dias, num total de 30 comprimidos. Paxlovid não está autorizado para uso por mais de cinco dias consecutivos (FDA, 2021).

Os possíveis efeitos colaterais do Paxlovid são: diminuição do paladar, diarreia, pressão alta e dores musculares. Além disso, o uso de Paxlovid ao mesmo tempo que outras drogas pode resultar em interações medicamentosas potencialmente significativas. O uso de Paxlovid em pessoas com infecção por HIV-1 não controlada ou não diagnosticada pode levar à resistência ao HIV-1 (FDA, 2021).

Paxlovid não é recomendado em doentes com insuficiência renal grave ou insuficiência hepática grave. Em pacientes com insuficiência renal moderada, é necessária uma dose reduzida de Paxlovid. O ritonavir pode causar danos ao fígado; portanto, deve-se ter cautela ao administrar Paxlovid a pacientes com doenças hepáticas preexistentes, anormalidades das enzimas hepáticas ou inflamação do fígado. Pacientes com problemas renais ou hepáticos devem discutir com seu médico se Paxlovid é adequado para eles (FDA, 2021). Dado o alto risco de interação medicamentosa, os sistemas hospitalares e de saúde devem realizar monitoramento e apoio à decisão para o uso de Paxlovid (FISHBANE et al., 2022).

Por agir, em parte, inibindo um grupo de enzimas que degradam certos medicamentos, o uso do Paxlovid concomitante com drogas que dependem destas enzimas para serem degradadas é contraindicado, pois, em alguns casos, as concentrações elevadas desses fármacos estão associadas a reações adversas graves e/ou fatais. Por outro lado, o uso do Paxlovid com drogas que, inversamente, induzem fortemente essas mesmas enzimas também é contraindicado, uma vez que, neste caso, há a degradação mais rápida do nirmatrelvir ou do ritonavir, fato que diminui suas concentrações plasmáticas e que, potencialmente, pode reduzir sua ação e levar ao desenvolvimento de resistência viral. O uso do Paxlovid também não pode ser iniciado imediatamente após a interrupção do tratamento com quaisquer fármacos dos grupos mencionados porque os efeitos desses medicamentos podem permanecer por algum tempo após a descontinuação da terapia (FDA, 2021).

Os dados primários que subsidiaram a autorização emitida pelos Estados Unidos são provenientes de um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo que estuda o Paxlovid para tratamento de adultos sintomáticos não hospitalizados com diagnóstico laboratorialmente confirmado de infecção pelo SARS-CoV-2. Os pacientes eram adultos com 18 anos de idade ou mais com, pelo menos, uma condição subjacente que os coloca em risco de evoluir para COVID-19 grave. Todos os pacientes não haviam recebido a vacina contra a COVID-19 e não haviam sido previamente infectados com o vírus em questão. O principal resultado medido no estudo foi a proporção de pessoas que foram hospitalizadas por esta doença ou morreram por qualquer causa durante 28 dias de acompanhamento. O Paxlovid reduziu significativamente a proporção de pessoas que precisaram ser hospitalizadas ou que morreram por qualquer causa relacionada à COVID-19 em 88%, em comparação com o placebo entre pacientes tratados dentro de cinco dias do início dos sintomas e que não receberam tratamento com anticorpos monoclonais terapêuticos para COVID-19. Nesta análise, 1.039 pacientes receberam Paxlovid e 1.046 pacientes receberam placebo e, entre esses pacientes, 0,8% que receberam Paxlovid foram hospitalizados ou morreram durante 28 dias de acompanhamento em comparação com 6% dos pacientes que receberam placebo. A segurança e eficácia do Paxlovid para o tratamento da COVID-19 continuam a ser avaliadas (FDA, 2021).

Em 22 de dezembro de 2021 a *U.S. Food and Drug Administration* (FDA), agência federal norte-americana, emitiu uma autorização de uso emergencial do Paxlovid produzido pela empresa Pfizer, primeira droga antiviral oral para tratar casos leves a moderados de COVID-19 em adultos e crianças a partir dos 12 anos de idade que pesem (pelo menos) 40 kg, que testaram positivo para o SARS-CoV-2 e que possuam um elevado risco de evoluírem para casos graves da doença, incluindo hospitalização ou óbito. Esta droga está disponível apenas por prescrição e o tratamento deve ser iniciado o mais rápido possível após o diagnóstico de COVID-19 e dentro de cinco dias após o início dos sintomas (FDA, 2021).

A emissão de uma autorização de uso emergencial é diferente de uma aprovação do FDA. Com base na revisão do FDA da totalidade das evidências científicas disponíveis, a agência determinou que é razoável acreditar que Paxlovid pode ser eficaz para o tratamento de COVID-19 leve a moderado em pacientes autorizados. A agência também determinou que os benefícios conhecidos e potenciais do Paxlovid, quando usado de acordo com os termos e condições da autorização, superam os riscos conhecidos e potenciais do produto. Não existem alternativas adequadas, aprovadas e disponíveis ao Paxlovid para o tratamento da COVID-19 (FDA, 2021).

De acordo com a agência norte-americana, o uso do Paxlovid não está autorizado para a prevenção pré ou pós-exposição ao SARS-CoV-2, nem para o início do tratamento naqueles que requerem hospitalização devido à COVID-19 grave ou crítica. O Paxlovid não substitui a vacina para os indivíduos cuja vacinação e a dose de reforço são recomendadas (FDA, 2021).

Em 31 de dezembro de 2021, autoridades britânicas consideraram seguro e eficaz o uso do Paxlovid na redução do risco de hospitalização e morte em pessoas com doença leve a infecção moderada por COVID-19 que correm um risco aumentado de desenvolver doença grave. Esta droga é mais eficaz quando tomada durante os estágios iniciais da infecção e, portanto, recomenda-se seu uso o mais rápido possível dentro do prazo de cinco dias após o

início dos sintomas. A autorização foi concedida para uso em pessoas com 18 anos ou mais com infecção leve a moderada por COVID-19 e, pelo menos, um fator de risco para desenvolver doença grave. Esses fatores de risco incluem obesidade, idade avançada (>60 anos), diabetes mellitus ou doença cardíaca (UK, 2021).

Em 17 de janeiro de 2022, a agência de saúde canadense autorizou o uso do nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid), como o primeiro tratamento antiviral oral do Canadá para casos leves a moderados de COVID-19 em adultos que não requerem hospitalização e correm alto risco de evoluírem para as formas graves da doença (CANADA, 2022).

O tratamento terapêutico é um complemento importante e crítico das vacinas. A vacinação e as medidas de saúde pública não farmacêuticas continuam a ser as ferramentas mais importantes para prevenir doenças graves em decorrência da infecção pelo SARS-CoV-2. As autoridades sanitárias canadenses recomendam fortemente a vacinação para todas as pessoas elegíveis que vivem no país (CANADA, 2022).

No Canadá, o suprimento inicial limitado deste fármaco deve ser priorizado para aqueles que estão em maior risco de desenvolver as formas graves da COVID-19. Os indivíduos nas categorias a seguir têm a maior probabilidade de evoluírem para as formas graves da COVID-19 e devem ter prioridade para o tratamento devido à oferta limitada do fármaco; conforme a oferta permitir, os critérios de priorização devem ser expandidos para incluir outras populações com risco aumentado de doença grave (CANADA, 2022):

- Indivíduos moderada a gravemente imunocomprometidos, independentemente do status de vacinação contra a COVID-19;
- Indivíduos ≥ 80 anos de idade cujas vacinas não estejam em dia;
- Indivíduos com ≥ 60 anos de idade que morem em comunidades carentes, rurais ou remotas, que residem em asilos, ou que vivem em comunidades dos povos aborígenes cujas vacinas não estejam atualizadas.

Deve-se considerar a disponibilização de uma oferta maior para uso em comunidades rurais e remotas em que há acesso limitado a cuidados terciários e onde fatores como insegurança alimentar, moradia inadequada e um quantitativo maior de doenças preexistentes podem aumentar o risco de piores desfechos para as infecções pelo SARS-CoV-2. Populações especiais, como indivíduos com deficiências físicas ou de desenvolvimento, geralmente enfrentam obstáculos para realizarem testes e receberem assistência adequada e podem estar em risco de evoluírem para os piores desfechos da COVID-19. Assim, suas necessidades devem ser consideradas no planejamento para implementação (CANADA, 2022).

Antes de iniciar o tratamento a infecção deve ser confirmada, preferencialmente, por teste de RT-PCR. Se isso não for possível ou se os resultados não puderem ser disponibilizados em até 5 dias após o início dos sintomas, testes rápidos de antígeno podem ser usados. No contexto de oferta muito limitada do medicamento, o tratamento com base no diagnóstico clínico deve ser evitado (CANADA, 2022).

Em 27 de janeiro de 2022 a Agência Europeia de Medicamentos (EMA) emitiu uma autorização condicional de comercialização para o Paxlovid. Na União Europeia (UE) o uso desta droga foi autorizado para o tratamento de casos de COVID-19 em adultos que não

necessitam de oxigênio suplementar e que estão em maior risco da doença se tornar grave (EMA, 2022).

A autorização condicional de comercialização (ACC) é utilizada como procedimento de autorização rápido para adiantar a aprovação de medicamentos durante emergências de saúde pública na UE. As ACCs permitem a autorização de fármacos que atendem a uma necessidade médica não assistida até o momento, com base em dados menos completos do que o normalmente exigido. Isso acontece se o benefício da disponibilidade imediata de um medicamento para os pacientes supera o risco inerente ao fato de nem todos os dados estarem ainda disponíveis. Uma vez concedida a ACC, a empresa deve fornecer mais dados dentro de prazos pré-definidos para confirmar que os benefícios continuam superando os riscos (EMA, 2022).

No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) recebeu no dia 16 de fevereiro de 2022 o pedido de uso emergencial do Paxlovid protocolado pela Pfizer. De acordo com a agência, o prazo de avaliação para uso emergencial e temporário deste antiviral de uso oral é de até 30 dias (ANVISA, 2022).

Ao divulgar os dados apresentados em um trabalho desenvolvido pelo Institute for Clinical and Economic Review (ICER, 2022), Adams (2022) reporta que o custo do Paxlovid por hospitalização evitada foi de US\$ 21.000, e que seu custo por ano de vida ajustado à qualidade foi de US\$ 18.000. Fato que torna este tratamento financeiramente vantajoso, uma vez que o ICER considera que qualquer valor abaixo de US\$ 100.000 por ano de vida ajustado à qualidade é rentável.

Em um estudo canadense, Lee e colaboradores (2022) afirmam que o uso do Paxlovid é menos oneroso do que as hospitalizações e poderia reduzir a pressão sobre o sistema de saúde. Os pesquisadores estimaram o custo médio da internação por COVID-19 em US\$ 21.752 e, assumindo um risco de hospitalização de linha de base de 5%, verificaram que o custo do Paxlovid por hospitalização evitada foi de \$ 12.720. Além disso, descobriram que, dentre as drogas avaliadas no trabalho, o Paxlovid é mais eficaz na prevenção de hospitalizações ao evitar uma internação a cada 24 pacientes (LEE et al., 2022).

Medicamentos como o Paxlovid podem mudar o curso da pandemia se os resultados dos ensaios clínicos se mantiverem no mundo real. Mas pouco se sabe sobre o quão bem as drogas funcionarão em grande escala e com que facilidade elas podem ser usadas nos lugares que mais precisam delas. A seguir há cinco fatores-chave que podem determinar como os novos antivirais contra a COVID-19 podem moldar o curso da pandemia (LEDFORD, 2021):

1. Qual é a eficácia dos novos antivirais?
2. Os tratamentos são seguros?
3. As drogas funcionarão contra as variantes de preocupação?
4. O coronavírus pode se tornar resistente aos antivirais?
5. Quem poderá ter acesso aos novos medicamentos? Como ficam as questões envolvendo propriedade intelectual; a capacidade para realizar testes a fim de iniciar o tratamento no tempo adequado; e as grandes aquisições realizadas pelas nações mais ricas que limitam o acesso aos suprimentos em outras partes do mundo?

REFERÊNCIAS

[ADAMS, K. COVID-19 treatments prove cost-effective, ICER says. The Becker's Hospital Review. 2022.](#) Acesso em 02/03/2022.

[ANVISA – AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Anvisa recebe pedido de uso emergencial do Paxlovid. 2022.](#) Acesso em 23/02/2022.

CANADA. Considerations for the use of nirmatrelvir/ritonavir to treat COVID-19 in the context of limited supply. 2022. Acesso em 23/02/2022.

EMA – EUROPEAN MEDICINES AGENCY. COVID-19: EMA recommends conditional marketing authorisation for Paxlovid. 2022. Acesso em 23/02/2022.

FDA – U.S. FOOD & DRUG ADMINISTRATION. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes First Oral Antiviral for Treatment of COVID-19. 2021. Acesso em 23/02/2022.

FISHBANE, S. et al. Special considerations for Paxlovid treatment among transplant recipients with SARS-CoV-2 infection. Am J Kidney Dis. 2022. Acesso em 24/02/2022.

ICER – INSTITUTE FOR CLINICAL AND ECONOMIC REVIEW. Special Assessment of Outpatient Treatments for COVID-19. 2022. Acesso em 02/03/2022.

LEDFOORD, H. COVID antiviral pills: what scientists still want to know. Nature. 2021. Acesso em 24/02/2022.

[LEE, T.C. et al. Outpatients Therapies for COVID-19: How Do We Choose? Open Forum Infect Dis. 2022.](#) Acesso em 02/03/2022.

UK – UNITED KINGDOM. Oral COVID-19 antiviral, Paxlovid, approved by UK regulator. 2021. Acesso em 23/02/2022.