

CORONAVÍRUS **C O V I D - 1 9**

Remdesivir para tratamento de pacientes com COVID-19

Junho/2020 Última Atualização: D.
Departamento de Gestão e Incorporação de
Tecnologias e Inovação em Saúde - DGITIS/SCTIE

MINISTÉRIO DA SAÚDE

SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE GESTÃO E INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS E INOVAÇÃO EM SAÚDE
COORDENAÇÃO-GERAL DE GESTÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE
COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO E AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

NOTA TÉCNICA

1. ASSUNTO: Medicamento remdesivir para tratamento de pacientes com COVID-19.

2. ANÁLISE**Condição clínica**

O Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave 2 (abreviado para SARS-CoV-2, do inglês *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*), anteriormente conhecida como novo coronavírus (2019-nCoV), é um agente zoonótico recém-emergente que surgiu em dezembro de 2019, em Wuhan, China, causando manifestações respiratórias, digestivas e sistêmicas, sendo a doença nomeada de COVID-19 (do inglês *Coronavirus Disease 2019*) (1).

Ainda não há informações robustas sobre a história natural da doença, nem medidas de efetividade para manejo clínico dos casos de infecção pelo COVID-19, restando ainda muitos detalhes a serem esclarecidos. No entanto, sabe-se que o vírus tem alta transmissibilidade e provoca uma síndrome respiratória aguda que varia de casos leves – cerca de 80% – a casos muito graves com insuficiência respiratória –entre 5% e 10% dos casos requerendo tratamento especializado em unidades de terapia intensiva (UTI) (2). Sua letalidade varia, principalmente, conforme a faixa etária.

Revisão sistemática recentemente publicada incluiu 19 estudos que descreveram as características clínicas e laboratoriais da doença (3). Os autores encontraram que em relação às manifestações clínicas, febre (88,7%), tosse (57,6%) e dispnéia (45,6%) foram as mais prevalentes. Em relação aos achados laboratoriais, diminuição da albumina (75,8%), elevação da proteína C reativa (58,3%) e da lactato desidrogenase (LDH) (57,0%), linfopenia (43,1%) e a alta taxa de sedimentação de eritrócitos (VHS) (41,8%) foram os resultados laboratoriais mais prevalentes (2). Nas radiografias de tórax, o comprometimento da pneumonia era predominantemente bilateral em 73% dos pacientes. Entre os pacientes, dos 20,3% que necessitaram de UTI, 32,8% tinham Síndrome Respiratória Aguda Grave – SRAG; 13,0% com lesão cardíaca aguda; 7,9 % com lesão renal aguda (IC95% 1,8-14,0%); 6,2% com choque e 13,9% tiveram resultados fatais (2).

O tratamento da covid-19 é de suporte. Até a presente data, nenhuma vacina, antiviral ou outro tratamento específico está disponível, no entanto há vários estudos em andamento.

A tecnologia

O remdesivir (Veklury®, RDV) é um medicamento de atividade antiviral de amplo espectro contra vírus de ácido ribonucleico (*ribonucleic acid*, RNA), desenvolvido em 2017 como uma opção de tratamento compassivo para a infecção pelos vírus Ebola, e posteriormente testado para síndrome respiratória do Oriente Médio (abreviado para MERS-CoV, do inglês *Middle East respiratory syndrome coronavirus*) e SARS-CoV (4). Seu mecanismo de ação parece interferir na síntese da RNA polimerase viral, causando atraso na terminação da cadeia e diminuição da produção de RNA viral (5).

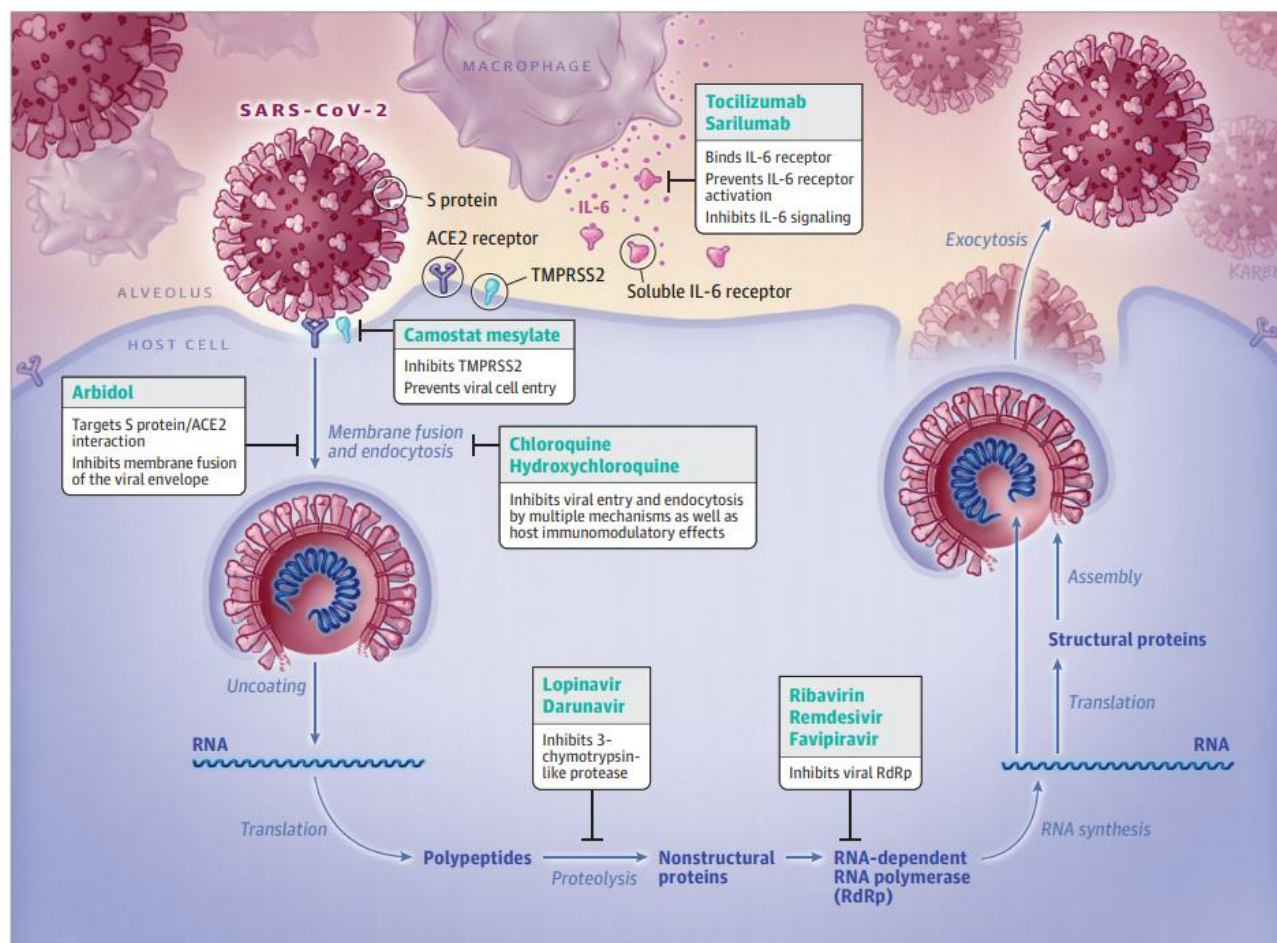


Figura 1. Esquema ilustrativo do ciclo de vida viral da Síndrome Respiratória Aguda Coronavírus 2 (SARS-CoV-2) e potenciais alvos de drogas demonstrando o mecanismo de ação do Remdesivir extraído de Sanders et al, 2020 (6).

Cumprе ressaltar que o RDV foi aprovado para uso compassivo e expandido pela Agência Europeia de Medicamentos (abreviado para EMA, do inglês *European Medicines Agency*) para pacientes submetidos à ventilação mecânica invasiva, hospitalizados que necessitam de oxigênio suplementar, ventilação não invasiva, dispositivos de alto fluxo de oxigênio ou oxigenação por membrana extracorpórea (7). A decisão foi tomada baseada no ensaio clínico NIAID-ACTT (8). A Agência norte-americana de medicamentos e alimentos (abreviado para FDA, do inglês *Food and Drug Administration*) recomendou, por meio de uma carta, o uso emergencial do RDV devido a publicação do ensaio clínico randomizado (ECR) de Wang e col. (2020) (9), com seguintes pontos:

o SARS-CoV-2 pode causar uma doença ou risco grave ou potencialmente fatal; com a totalidade das evidências científicas disponíveis para a FDA, é razoável acreditar que o medicamento possa ser eficaz no tratamento da COVID-19; não há outras alternativas adequadas, aprovadas e disponíveis para o uso emergencial na COVID-19 (10). Além disso, o Ministério da Saúde, Trabalho e Bem-Estar do Japão, também, concedeu o uso excepcional do RDV para pacientes com COVID-19 (11,12), bem como o Ministério da Saúde e Bem-Estar da Família da Índia para pacientes com doença moderada com oxigênio (13), o Ministério da Saúde e Bem-Estar da Coréia do Sul também autorizou o uso emergencial do RDV (14), a Administração de Alimentos e Medicamentos de Taiwan do Ministério da Saúde e Bem-Estar autorizou o uso do RDV de forma condicional (15) e a Autoridade de Ciências da Saúde de Singapura concedeu a aprovação condicional ao RDV (16). Atualmente, o RDV não possui registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) (17), entretanto tem sido descrito como a terapia mais promissora por ter uma potente atividade *in vitro* contra a SARS-CoV-2.

Objetivo

O objetivo desta nota técnica é analisar as evidências científicas sobre eficácia, efetividade e segurança do medicamento RDV para tratamento de pacientes com COVID-19.

Com o objetivo de nortear a busca da literatura foi formulada a pergunta estruturada, de acordo com o acrônimo PICO (População, intervenção, comparador e *outcomes* [desfechos]), conforme **Tabela 1**.

Pergunta de Pesquisa: O medicamento remdesivir é uma opção segura e eficaz para o tratamento da COVID-19?

Tabela 1. Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICO)

População (P)	pacientes com diagnóstico confirmado ou provável de infecção por SARS-CoV-2 (COVID-19).
Intervenção (I)	remdesivir.
Comparador (C)	placebo, outro medicamento ativo ou melhor tratamento de suporte.
Desfechos (Outcomes) (O)	Desfechos de eficácia e segurança.
Tipo de estudo	Ensaio clínico randomizado, ensaio clínico quase-experimental, ensaio clínico não randomizado, estudos de coorte e estudos caso-controle. Na ausência destes desenhos, seriam considerados também estudos clínicos de fase 2 (coorte único experimental - sem grupo controle) ou séries de casos (com no mínimo dois casos).

Foram realizadas buscas nas bases de dados Medline (via PubMed) e Embase, no banco de dados de publicações sobre COVID-19 da Organização Mundial de Saúde (OMS) e no MedRxiv (base pre-prints de artigos na área de saúde) (18) com **acesso em 20 de abril de 2020 e renovada em 14 de junho de 2020**. As estratégias

de busca estão descritas abaixo. Adicionalmente, consultamos o site da *Oxford-Brazil Evidence-Based Medicine Alliance* (19).

QUADRO 1. ESTRATÉGIA DE BUSCAS POR EVIDÊNCIAS NAS PLATAFORMAS DE BUSCA.

Plataformas de busca	Estratégia	Localizados	Duplicadas	Incluídos
MEDLINE (via PubMed)	(((((("severe acute respiratory syndrome coronavirus 2") OR "wuhan coronavirus") OR "covid 19 virus") OR "sars cov 2") OR "sars2") OR "2019 ncov") OR "2019 novel coronavirus") OR "covid 19"[Supplementary Concept]) OR "2019 novel coronavirus infection") OR "2019 ncov infection") OR "covid 19 patients") OR "coronavirus disease 19") OR "covid19") OR "2019 novel coronavirus disease") OR "coronavirus disease 2019")) AND (Remdesivir)))	206	233	3
Embase	('severe acute respiratory syndrome coronavirus 2'/exp OR 'severe acute respiratory syndrome coronavirus 2' OR 'covid-19 virus' OR 'wuhan coronavirus' OR 'sars cov 2' OR sars2 OR '2019 ncov' OR '2019 novel coronavirus'/exp OR '2019 novel coronavirus' OR 'covid 19'/exp OR 'covid 19' OR '2019 novel coronavirus infection' OR '2019-ncov infection' OR 'covid-19 pandemic' OR 'coronavirus disease-19' OR '2019-ncov disease' OR covid19 OR '2019 novel coronavirus disease' OR 'coronavirus disease 2019'/exp OR 'coronavirus disease 2019') AND ('remdesivir'/exp OR 'remdesivir')	405		
WHO database of publications on coronavirus disease (COVID-19)	tw:(remdesivir)	194		0
MedRxiv	"remdesivir AND (COVID-19 OR COVID 19 OR SARS COV 2 OR Severe Acute Respiratory Syndrome coronavirus 2 OR MERS-CoV OR MERS CoV)"	222	0	1
TOTAL		1027	233	4

Seleção dos estudos

A seleção dos estudos foi realizada em duas etapas. Na primeira etapa foram avaliados os títulos e resumos das publicações identificadas por meio da estratégia de busca, sendo as publicações potencialmente elegíveis pré-selecionados (fases 1 e 2). Na segunda etapa (fase 3), foi realizada a avaliação do texto na íntegra das publicações pré-selecionados para confirmação da elegibilidade. O processo de seleção foi realizado por meio da plataforma Rayyan (20).

A busca nas plataformas MEDLINE (via PubMed), Embase, MedRxiv e no banco de dados sobre a Covid-19 da OMS, resultou em 1027 publicações (206 no PubMed, 405 no Embase, 194 no banco da OMS e 222 no MedRxiv), sendo que 233 eram duplicadas. Foram lidos os títulos e resumos das 794 publicações (fase 1 e 2), sendo incluído quatro estudos na leitura completa (fase 3): uma série de casos com 12 pacientes, dois estudos

de coorte com de uso compassivo do medicamento em pacientes com Covid-19 e uma revisão sistemática (RS) de ECR que comparou o RDV em comparação a placebo, outro medicamento ativo, RDV em outras doses ou esquemas, ou melhor tratamento de suporte da busca no site da *Oxford-Brazil Evidence-Based Medicine Alliance*.

Análise crítica dos estudos incluídos

Riera e col. (2020) (21)

A Revisão Sistemática (RS) incluiu 11 estudos: três Ensaios Clínicos Randomizados (ECR) de Beigel e col. (2020) (8), Wang e col. (2020) (9); Goldman e col. (2020) (22) descritos abaixo e oito estudos clínicos em andamento.

Wang e col. (2020) (9) e Beigel e col. (2020) (8) - RDV versus placebo

Desfecho: Carga Viral

O estudo não identificou diferença estatisticamente significantes entre os grupos de tratamento.

Desfecho: Tempo até melhora/recuperação clínica

O estudo de Wang e col. (2020) (9) não identificou diferença estatisticamente significativa entre os grupos de tratamento (HR: 1,23; IC95%: 0,87 a 1,75). O estudo de Beigel e col. (2020) (8) relatou menor tempo até a recuperação com o uso de RDV (mediana de 11 dias no grupo RDV *versus* 15 dias no grupo placebo; $p < 0,001$).

Desfecho: Proporção de participantes com melhora/recuperação clínica

O estudo de Wang e col. (2020) (9) não identificou diferença estatisticamente significativa entre os grupos aos 14 dias (RR: 1,15; IC95%: 0,71 a 1,86) ou 28 dias (RR: 1,13; IC95%: 0,91 a 1,41). O estudo de Beigel e col. (2020) (8) relatou maior probabilidade de recuperação clínica com o uso do RDV (RR: 1,18; IC95%: 1,07 a 1,32).

Desfecho: Ventilação mecânica invasiva

O estudo de Wang e col. (2020) (9) não identificou diferença estatisticamente significativa entre os grupos de tratamento.

Desfecho: Oxigenoterapia

O estudo de Wang e col. (2020) (9) não identificou diferença estatisticamente significativa entre os grupos de tratamento.

Desfecho: Eventos adversos

Os resultados da meta-análise dos estudos Wang e col. (2020) e Beigel e col. (2020) (8) apontaram para uma menor taxa de eventos adverso (EA) graves com o uso do RDV quando comparado com o uso do placebo (RR: 0,77; IC95%: 0,63 a 0,94; 2 estudos; 1.296 participantes; $I^2 = 0\%$) (Fig. 2). Para os EA graus 3 ou 4 não foram verificadas diferenças estatísticas entre os grupos de tratamento na meta-análise (RR: 0,86; IC95%: 0,72 a 1,02; 2 estudos; 1296 participantes; $I^2 = 0\%$) (Fig. 2).

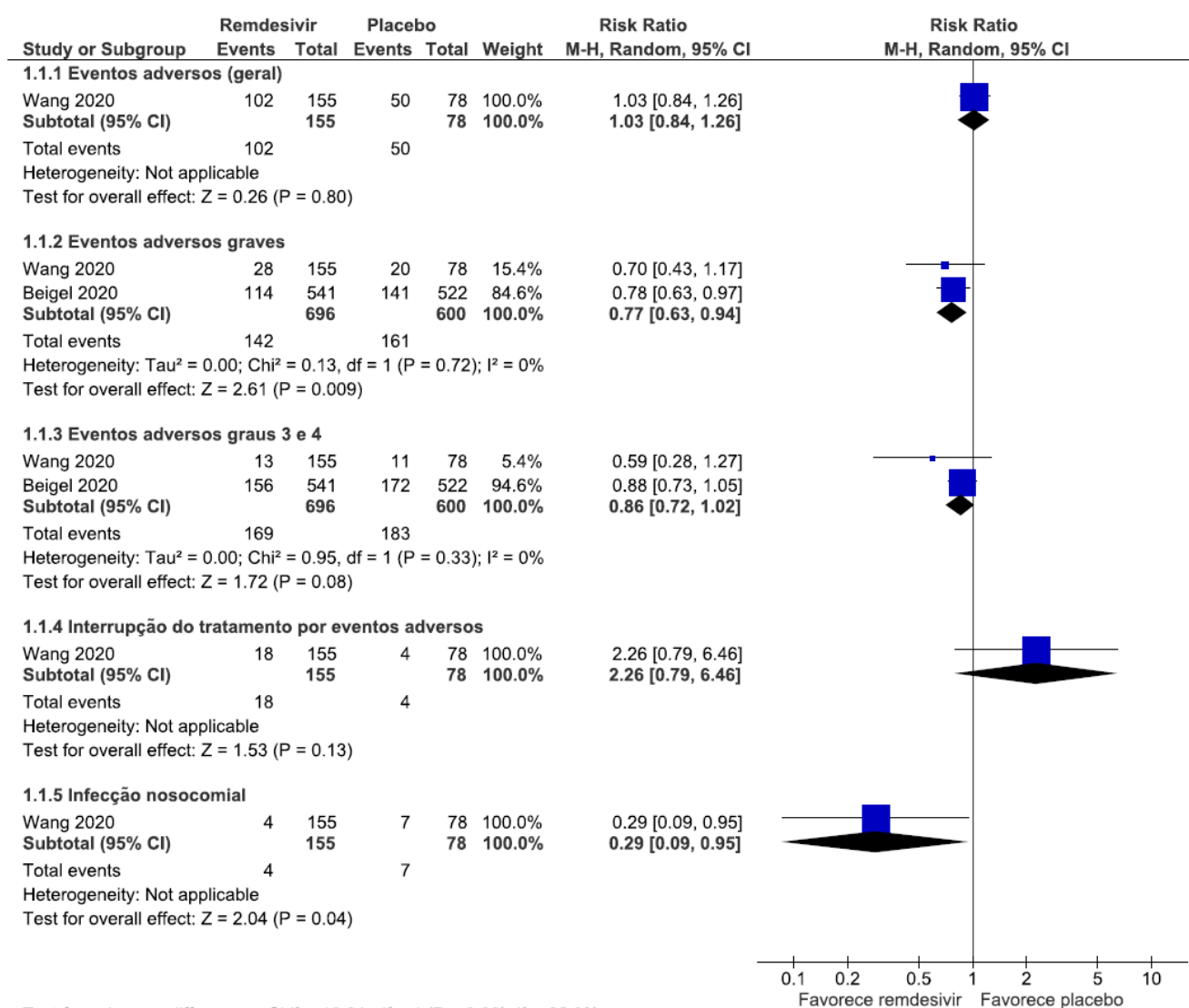


Figura 2. Resultados individuais e meta-análise do desfecho eventos adversos. Fonte: Riera e col. (2020) (21).

Desfecho: Mortalidade

A meta-análise com os dois ECR, Wang e col. (2020) e Beigel e col. (2020) (8), não identificaram resultados estatisticamente significantes para o desfecho mortalidade (Fig. 3).

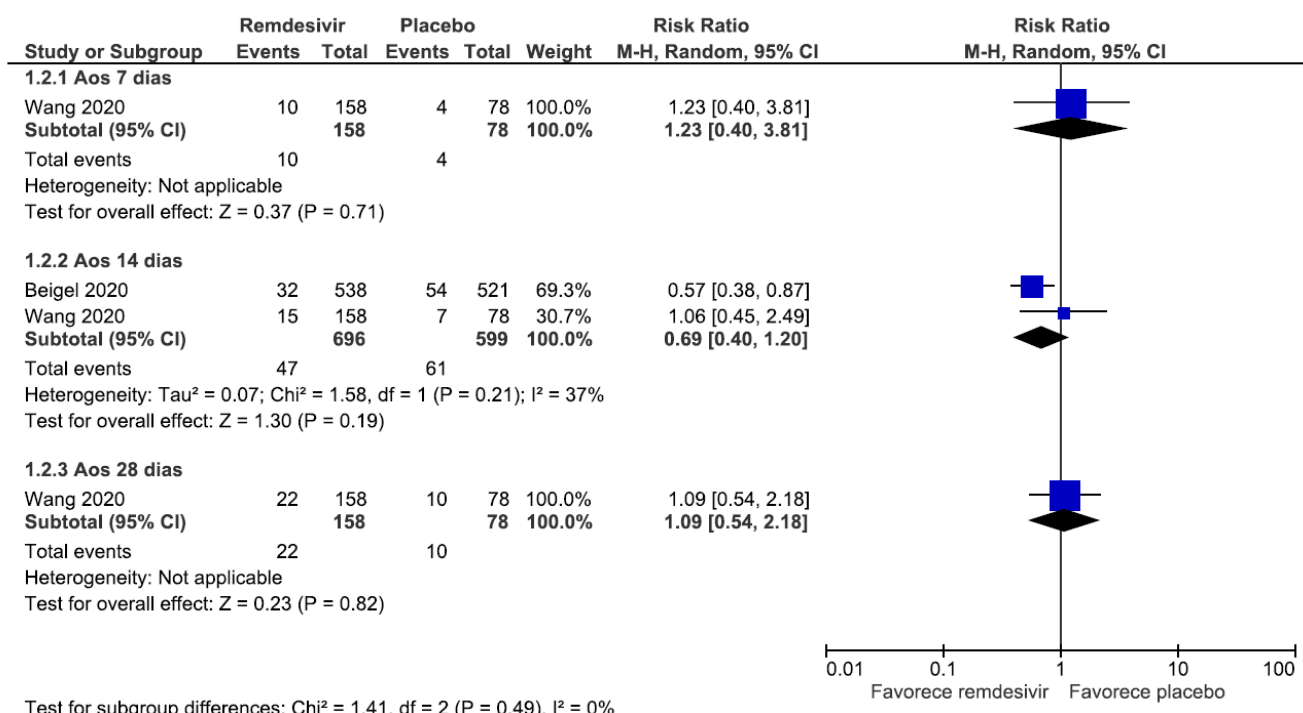


Figura 3. Resultados individuais e meta-análise do desfecho mortalidade. Fonte: Riera e col. (2020) (21).

Goldman e col. (2020) (22) - RDV por 5 dias versus RDV por 10 dias

O Ensaio Clínico Randomizado (ECR) não identificou resultados estatisticamente significantes entre os dois esquemas de tratamento para nenhum dos desfechos de eficácia avaliados ou mortalidade.

Kujawski e col., 2020 (23)

Serie de casos de 12 pacientes com mediana de idade de 53 anos (variação de 21-68), dos quais 67% eram homens e todos confirmados para COVID-19. Destes pacientes, apenas três receberam tratamento antiviral com remdesivir, por uso compassivo de 4-10 dias. O objetivo deste estudo foi descrever as características clínicas e epidemiológicas dos 12 primeiros casos nos EUA. Sendo assim, nenhum dado de desfecho terapêutico foi relatado para o remdesivir. Todos os pacientes que utilizaram remdesivir também receberam antibióticos e outros medicamentos sintomáticos ou para comorbidades. Todos os pacientes tiveram eventos adversos após o uso de remdesivir, mas a extensão e gravidade destes eventos não é relatada. Sendo assim, as informações deste estudo não agregam informação para a terapêutica de pneumonia por COVID-19 e as suas informações são meramente especulativas. Cumpre ressaltar que as evidências advindas deste estudo devem ser interpretadas com cautela, haja vista o desenho de estudo e metodologias com alto risco de viés.

Grein e col, 2020 (24)

Estudo de coorte com dados de 53 pacientes hospitalizados graves (de um total de 61) demonstraram que houve melhora da evolução clínica (status de suporte de oxigênio) em 36 pacientes (68%) que fizeram uso compassivo do remdesivir com acompanhamento médio de 18 dias. Sete (13%) dos 53 pacientes morreram após a conclusão do tratamento.

As principais limitações desse estudo de coorte foram o pequeno número de pacientes e acompanhamento relativamente curto. Não foram coletados dados de carga viral para confirmar os efeitos antivirais do remdesivir ou qualquer associação entre a carga viral inicial e a supressão viral. A duração da terapia com remdesivir não foi totalmente uniforme. Além disso, faltam informações sobre oito pacientes tratados (perda de seguimento) e a ausência de um grupo controle randomizado.

Pelas limitações apresentadas no estudo é quase que impossível discernir se existe ou não um efeito do tratamento. Isto se deve em grande parte à população de pacientes ser bastante heterogênea, desde aqueles que necessitam de baixa dose de oxigênio, que têm maior probabilidade de sobreviver de qualquer forma, até casos muito mais graves. Este último grupo de pacientes apresenta um quadro muito mais heterogêneo.

De acordo com a RDC/Anvisa nº 38, de 12 de agosto de 2013 (25), o uso compassivo “é a disponibilização de medicamento novo promissor, para uso pessoal de pacientes e não participantes de programa de acesso expandido ou de pesquisa clínica, ainda sem registro na Anvisa, que esteja em processo de desenvolvimento clínico, destinado a pacientes portadores de doenças debilitantes graves e/ou que ameacem a vida e sem alternativa terapêutica satisfatória com produtos registrados no país. ” Pesquisas baseadas neste tipo de uso devem ser tratadas com extrema cautela, pois não há grupo controle ou randomização, que são alguns dos pilares das boas práticas em estudos clínicos.

Antinori e col, 2020 (26)

Estudo de coorte prospectivo (compassivo) e aberto do RDV, realizado no Hospital Luigi Sacco, Milão, Itália, entre 23 de fevereiro e 20 de março de 2020, envolveu 35 pacientes com pneumonia, 18 na unidade de terapia intensiva (UTI) e 17 na enfermaria, por SARS-CoV-2, confirmada por um teste positivo de reação em cadeia da polimerase com transcriptase reversa (RT-PCR), com idade ≥ 18 anos com ventilação mecânica ou com um nível de saturação de oxigênio de $\leq 94\%$ no ar ou um valor ≥ 4 no National Early Warning Score 2. Os pacientes foram excluídos se o nível de alanina ou aspartato aminotransferase fosse >5 vezes o limite superior da faixa normal e a depuração da creatinina fosse <30 mL/min. O esquema de tratamento foi uma dose intravenosa de 200 mg no primeiro dia, seguida por uma dose intravenosa de 100 mg do segundo ao décimo dia de tratamento. Os pacientes puderam continuar os tratamentos existentes, incluindo a hidroxicloroquina, mas tiveram que interromper o lopinavir/ritonavir.

O desfecho primário foi a mudança no estado clínico com base em uma escala ordinal de 7 categorias (1 = não hospitalizado, retomando as atividades diárias normais; 7 = falecido). O desfecho secundário foi a segurança, incluindo EA que levaram à interrupção prematura do tratamento. Os EA foram classificados usando *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* para Eventos Adversos, versão 4.0.

No décimo dia de tratamento com RDV, quatro (22,2%) dos pacientes da UTI apresentaram melhora no status de hospitalização (um ainda estava hospitalizado, mas não necessitava de oxigênio suplementar e três haviam sido desmamados da ventilação invasiva), dez (55,5%) estavam em ventilação invasiva e quatro (22,2%) haviam morrido. No 28º dia de seguimento, o status de hospitalização de 38,9% dos pacientes na UTI havia melhorado (seis tiveram alta, um foi desmamado da ventilação invasiva), 16,7% ainda estavam em ventilação mecânica e os outros 44,4% haviam morrido.

Entre os pacientes da enfermaria, o status de hospitalização de 6 (35,3%) havia melhorado no décimo dia do tratamento com RDV (um recebeu alta, três não precisavam mais suplementação de oxigênio e, dois ainda estavam hospitalizados, mas não necessitavam de terapia de alto fluxo e/ou ventilação mecânica não invasiva); mas 10 ainda necessitavam de terapia de alto fluxo e/ou ventilação mecânica não invasiva, e um havia morrido. No 28º dia de acompanhamento, o status de hospitalização havia melhorado em 88,2% dos pacientes da enfermaria (14 receberam alta, um não precisava mais da suplementação de oxigênio), mas um ainda necessitava de terapia de alto fluxo e/ou ventilação mecânica não invasiva e um havia morrido.

O Evento Adverso (EA) mais frequente foi hepatotoxicidade, com aumento de grau 3-4 nos níveis de transaminases em 42,8% dos pacientes. O EA mais frequente que levou à interrupção do tratamento foi lesão renal aguda, observada em quatro pacientes, todos na UTI, três dos quais morreram. O RDV também foi descontinuado em três pacientes que apresentaram um aumento de grau 3-4 nos níveis de transaminase e em um paciente que desenvolveu uma erupção maculopapular grave.

As principais limitações desse estudo de coorte foram o pequeno número de pacientes e acompanhamento relativamente curto. Não foram coletados dados de carga viral para confirmar os efeitos antivirais do remdesivir ou qualquer associação entre a carga viral inicial e a supressão viral. A duração da terapia com remdesivir não foi totalmente uniforme. Além disso, a coorte não possui um grupo controle e o estudo foi baseado no uso compassivo (RDC/Anvisa nº 38, de 12 de agosto de 2013 (25)). Assim, os resultados devem ser vistos com cautela.

Quadro 1. Aspectos metodológicos e principais achados dos estudos incluídos.

Característica/ Estudo	Grein 2020	Antinori 2020	Kujawski 2020	Riera 2020
País	EUA, Europa, Canadá e Japão.	Itália (multicêntrico).	EUA.	Brasil
Delineamento	Coorte único experimental prospectivo (sem grupo comprador, fase 2)	Estudo de coorte prospectivo (sem grupo comprador).	Série de casos.	Revisão Sistemática.
População (n)	Pacientes hospitalizados com diagnóstico documentado de COVID-19. <ul style="list-style-type: none"> • SatO2 <94%; • Média 64 anos (23 a 83); • Duração sintomas 12 dias (9 a 15) (n = 53). 	Pacientes hospitalizados com diagnóstico de COVID-19 confirmada por um teste positivo de reação em cadeia da polimerase com transcriptase reversa (RT-PCR) <ul style="list-style-type: none"> • SatO2 <94%; • Pacientes internados na UTI (n=18) e na enfermaria (n = 17); • Média 63 anos (51 a 69); • Duração sintomas 7 dias (5 a 10) (n = 35). 	Serie de casos de 12 pacientes com mediana de idade de 53 anos (variação de 21-68), dos quais 67% eram homens e todos confirmados para COVID-19. Destes pacientes, apenas três receberam tratamento antiviral com remdesivir, por uso compassivo de 4-10 dias. Objetivo: Descrever as características clínicas e epidemiológicas dos 12 primeiros casos nos EUA.	Pacientes (adultos e crianças) com diagnóstico confirmado ou provável de infecção por SARS-CoV-2 (COVID-19), independente da gravidade do quadro clínico e do cenário de atendimento (ambulatorial ou hospitalar).
Intervenção	Remdesivir (via intravenosa; uso compassivo) 200 mg/1 dia seguido de 100 mg/dia por 9 dias.	Remdesivir (via intravenosa; uso compassivo) 200 mg no primeiro dia, seguida por uma dose de 100 mg entre segundo dia e o décimo. Os pacientes puderam continuar os tratamentos existentes, incluindo a	Apenas foram descritos os casos com uso de remdesivir. O estudo não menciona a dose utilizada. Caso 1: Remdesivir; vancomicina e cefepima para pneumonia adquirida no hospital; cápsulas de	Remdesivir em qualquer dose, esquema ou duração de tratamento, desde que tenha sido possível estimar os efeitos isolado deste medicamento.

		hidroxicloroquina, mas tiveram que interromper o lopinavir/ritonavir de acordo com as recomendações da empresa Gilead.	benzonatato; paracetamol; ibuprofeno; dextrometorfano; guaifenesina, ondansetrona e lorazepan. Caso 2: Remdesivir; ceftriaxona e azitromicina para pneumonia adquirida na comunidade; metilprednisolona 40 mg iv; prednisona 40 mg oral, por exacerbação de DPOC; furosemida; e nistatina para candidíase oral. Caso 3: remdesivir; metronidazol para giardíase e costridioidesdifficili; Oseltamivir (empírico para COVID-19); furosemida (piora de hipóxia).	
Comparador	Sem grupo comparador.	Sem grupo comparador.	Sem grupo comparador.	Placebo, outro medicamento ativo, remdesivir em outras doses ou esquemas, ou melhor tratamento de suporte.
Principais resultados	<ul style="list-style-type: none"> Após 18 dias de tratamento: 60% (n = 32) apresentaram eventos adversos (aumento enzimas hepáticas, diarréia, erupção cutânea, 	<ul style="list-style-type: none"> Status de hospitalização no decimo dia. <p>Quadro pacientes na UTI (n= 18; 22,2%) apresentaram melhora no</p>	Remdesivir foi descontinuado após melhora do quadro respiratório. O estudo não fornece parâmetros clínicos para essa decisão.	<ul style="list-style-type: none"> Remdesivir versus placebo <p>Não foram verificados resultados estatisticamente significantes para os</p>

	<p>insuficiência renal e hipotensão).</p> <p>Mortalidade 13%: 18% pacientes em ventilação invasiva. 5% pacientes sem ventilação invasiva.</p> <p>68% (n = 36) apresentaram melhora/mudança da categoria de suporte de oxigênio.</p> <p>57% (17/30) foram extubados. 47% (n=25) tiveram alta hospitalar.</p>	<p>status de hospitalização versus 6 (n = 17; 35,3%) dos pacientes da enfermaria.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Status de hospitalização no vigésimo oitavo dia. <p>38,9% dos pacientes na UTI havia melhorado versus 88,2% dos pacientes da enfermaria.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortes no decimo dia. <p>Quatro pacientes (22,2%) da UTI haviam morrido versus um do grupo da enfermaria.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Morte no vigésimo oitavo dia. <p>Oito pacientes (44,4%) da UTI haviam morrido versus um do grupo da enfermaria</p>	<p>Eventos adversos que apareceram após o uso de remdesivir:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Caso 1: náusea, gastroparese; níveis elevados de aminotransferases; • Caso 2: Náusea leve e desconforto abdominal no início da infusão, níveis elevados de aminotransferases; • Caso 3: diarreia, hematêmese e níveis elevados de aminotransferases. 	<p>desfechos: carga viral ventilação mecânica invasiva, oxigenoterapia.</p> <p>Tempo até melhora/recuperação clínica</p> <p>O estudo de Wang (2020) não demonstrou diferença estatisticamente significativa entre os grupos de tratamento (HR: 1,23; IC95%: 0,87 a 1,75)</p> <p>Beigel (2020) relatou menor tempo até a recuperação com o uso do remdesivir versus placebo (p <0,001).</p> <p>Proporção de participantes com melhora/recuperação clínica</p> <p>O estudo de Wang (2020) não identificou diferença estatisticamente significativa entre os grupos</p> <p>O estudo de Beigel (2020) relatou maior probabilidade de recuperação clínica com o uso do remdesivir (RR: 1,18; IC95%: 1,07 a 1,32).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Remdesivir por 5 dias versus remdesivir por 10 dias
--	---	---	---	---

				<p>Eventos adversos</p> <p>Os resultados da meta-análise apontaram para uma menor taxa de eventos adversos graves com o uso do remdesivir quando comparado com o uso do placebo (RR: 0,77; IC95%: 0,63 a 0,94; 2 estudos; 1.296 participantes; $I^2 = 0\%$) (Fig. 2). Para os eventos adversos de graus 3 ou 4 não foram verificadas diferenças estatísticas</p> <p>Mortalidade</p> <p>Os resultados não foram estatisticamente significantes para o desfecho mortalidade</p> <ul style="list-style-type: none"> • Remdesivir por 5 dias versus por 10 dias <p>os resultados não foram estatisticamente significantes entre os dois esquemas de tratamento para nenhum dos desfechos</p>
--	--	--	--	--

				de eficácia avaliados ou mortalidade.
Financiamento	Gilead Sciences	Gilead Sciences	Nenhum financiamento externo foi recebido.	Não relatam
Risco de viés ou qualidade metodológica do estudo	Baixo risco de viés (ferramenta Instituto Joanna Briggs para séries de casos).	Baixa qualidade	Alto risco de viés (Série de casos).	Qualidade moderada*

Legenda: EUA = Estados Unidos da América. Fonte: Adaptado de Martimbianco e col. (2020) (27), Wells e col. (2020) (28) e das Diretrizes para diagnóstico e tratamento da Covid-19 (29). *Shea e col. (2017) (30).

Também foram pesquisados ensaios clínicos no *ClinicalTrial.gov* (31) utilizando os termos: SARS-CoV-2, 2019-nCoV, 2019 novel coronavirus e severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 juntamente com Remdesivir.

Estudos clínicos estão em andamento para avaliar a segurança e a atividade antiviral do remdesivir em pacientes com COVID-19 leve a moderada ou grave (NCT04292730, NCT04257656, NCT04252664 e NCT04280705).

3. CONCLUSÕES

Atualmente existem uma revisão sistemática que incluiu três ensaios clínicos com RDV em comparação ao placebo ou em comparação com ele em esquemas de tratamentos diferentes. Os resultados apontaram para a falta de benefício do RDV na redução do tempo de ventilação mecânica, oxigenoterapia, hospitalização e na mortalidade. Além disso, o RDV não demonstrou um maior risco de eventos adversos. As estimativas relacionadas à melhora/recuperação clínica foram divergentes entre os estudos incluídos. Os dois esquemas de administração, 5 ou 10 dias de RDV, não demonstraram diferenças estatisticamente significantes. Os estudos observacionais foram conduzidos sem grupo comparador e com um número pequeno de pacientes. Assim, os resultados dos estudos devem ser interpretados com cautela, pois nenhum deles foi conclusivo em demonstrar a eficácia, efetividade e segurança do RDV. Ademais, o RDV não teve resultados estatisticamente significantes para o desfecho mortalidade.

No dia 23 de março de 2020, o diretor geral da OMS, Dr. Tedros Adhanom Ghebreyesus, anunciou a realização de um grande estudo clínico para testar medicamentos com atividade antiviral contra SARS-CoV-2 (32). Esse estudo já possui registro de protocolo (NCT04321616) e se propõe a avaliar os medicamentos remdesivir, lopinavir/ritonavir, cloroquina/hidroxicloroquina e interferon beta.

Diante do exposto, é necessário e prudente aguardar pelos resultados dos estudos em andamento a serem divulgados em um horizonte temporal próximo para estimar o real benefício da tecnologia no tratamento de pacientes com a COVID-19.

4. REFERÊNCIAS

1. Bonilla-Aldana DK, Dhama K, Rodriguez-Morales AJ. Revisiting the One Health Approach in the Context of COVID-19: A look into the Ecology of this Emerging Disease. *Adv Anim Vet Sci*. 2020; 8:234–7.
2. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção Primária à Saúde (SAPS). PROTOCOLO DE MANEJO CLÍNICO DO CORONAVÍRUS (COVID-19) NA ATENÇÃO PRIMÁRIA À SAÚDE. Versão 3. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção Primária à Saúde, organizadores. Brasília; 2019. 33 p.
3. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, Villamizar-Peña R, Holguin-Rivera Y, Escalera-Antezana JP, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis*. 2020;101623.
4. Sheahan TP, Sims AC, Graham RL, Menachery VD, Gralinski LE, Case JB, et al. Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. *Sci Transl Med [Internet]*. 28 de junho de 2017 [citado 24 de abril de 2020];9(396). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5567817/>
5. Gordon CJ, Tchesnokov EP, Feng JY, Porter DP, Götte M. The antiviral compound remdesivir potently inhibits RNA-dependent RNA polymerase from Middle East respiratory syndrome coronavirus. *J Biol Chem*. 10 de abril de 2020;295(15):4773–9.
6. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA [Internet]*. 13 de abril de 2020 [citado 24 de abril de 2020]; Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6019>.
7. European Medicines Agency. EMA provides recommendations on compassionate use of remdesivir for COVID-19 [Internet]. European Medicines Agency. 2020 [citado 24 de abril de 2020]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-expanding-remdesivir-compassionate-use-patients-not-mechanical-ventilation>.
8. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Preliminary Report. *N Engl J Med [Internet]*. 2020 May 22; Available from: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2007764>.
9. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet [Internet]*. abril de 2020; Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673620310229>.
10. Food and Drug Administration. FDA. Letter on the request for emergency use of Remdesivir for COVID-19 [Internet]. FDA. 2020 [citado 5 de março de 2020]. Disponível em: <https://www.fda.gov/media/137564/download>.
11. Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare . MHLW. Expert Meeting on the Novel Coronavirus Disease Control. [Internet]. MHLW 2020 [citado 18 de maio de 2020]. Disponível em: <https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000631466.pdf>.
12. Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare . MHLW. Expert Meeting on the Novel Coronavirus Disease Control. [Internet]. MHLW 2020 [citado 18 de maio de 2020]. Disponível em: <https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000631266.pdf>.
13. Ministry of Health and Family Welfare. MOHFW. Covid-19 India. [citado 15 de maio de 2020]. Disponível em: <https://www.mohfw.gov.in/pdf/ClinicalManagementProtocolforCOVID19.pdf>.

14. Ministry of Health and Welfare. MOHW. [citado 15 de junho de 2020]. Disponível em: <https://www.mohw.go.kr/eng/index.jsp>.
15. Taiwan Food and Drug Administration (TFDA) of the Ministry of Health and Welfare (MOHW). [citado 15 de junho de 2020]. Disponível em: <https://www.mohw.gov.tw/cp-115-54422-2.html>.
16. Health Sciences Authority (HSA). [citado 15 de junho de 2020]. Disponível em: https://www.hsa.gov.sg/announcements/news/conditional_approval_remdesivir
17. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. ANVISA. Consultas ANVISA. [Internet]. ANVISA. 2020 [citado 24 de abril de 2020]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>.
18. medRxiv.org - the preprint server for Health Sciences. [Internet]. [citado 24 de abril de 2020]. Disponível em: <https://www.medrxiv.org/>.
19. Oxford-Brazil EBM Alliance. [Internet]. [citado 15 de junho de 2020]. Disponível em: <https://https://oxfordbrazilebm.com/>.
20. Rayyan QCRI [Internet]. [citado 24 de abril de 2020]. Disponível em: https://rayyan.qcri.org/users/sign_in.
21. Riera R, Pacheco RL, Latorraca COC, Fontes LE, Martimbianco ALC. Remdesivir para infecção por SARS-CoV-2 (COVID-19). Revisão sistemática. Disponível em: <https://oxfordbrazilebm.com/index.php/2020/05/02/remdesivir-para-infeccao-por-sars-cov-2-covid-19-revisao-sistematica2>. [acessado em 06/05/2020].
22. Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, Marks KM, Bruno R, Montejano R, et al. Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med* [Internet]. 27 de maio de 2020; Disponível em: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2015301>.
23. Kujawski SA, Wong KK, Collins JP, Epstein L, Killerby ME, Midgley CM, et al. First 12 patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the United States. *medRxiv*. 12 de março de 2020;2020.03.09.20032896.
24. Grein J, Ohmagari N, Shin D, Diaz G, Asperges E, Castagna A, et al. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 10 de abril de 2020;0(0):null.
25. BRASIL, Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução da Diretoria Colegiada - RDC No 38, de 12 de agosto de 2013. [Internet]. [citado 24 de abril de 2020]. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/3795687/RDC_38_2013_.pdf/a7a89a0f-e60f-4088-9516-e514bfc0fcff
26. Antinori S, Cossu MV, Ridolfo AL, Rech R, Bonazzetti C, Pagani G, et al. Compassionate remdesivir treatment of severe Covid-19 pneumonia in intensive care unit (ICU) and Non-ICU patients: Clinical outcome and differences in post-treatment hospitalisation status. *Pharmacol Res* [Internet]. 11 de maio de 2020;158:104899. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104899>.
27. REMDESIVIR E FAVIPIRAVIR PARA INFECÇÃO POR SARS-COV-2 (COVID-19). Revisão sistemática. [Internet]. Oxford Brazil EBM Alliance. [citado 24 de abril de 2020]. Disponível em: <https://oxfordbrazilebm.com/index.php/2020/04/21/remdesivir-e-favipiravir-para-infeccao-por-sars-cov-2/>.
28. Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses [Internet]. The Ottawa Hospital Research Institute. 2019 [citado 22 de novembro de 2019]. Disponível em: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.

29. BRASIL, Ministério da Saúde., Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde - SCTIE. Diretrizes para Diagnóstico e Tratamento da COVID-19 - Versão 3 [Internet]. [citado 24 de abril de 2020]. Disponível em: <https://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2020/Abril/18/Diretrizes-Covid19.pdf>
30. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. BMJ. 2017 Sep 21;358:j4008.
31. Home - ClinicalTrials.gov [Internet]. [citado 24 de abril de 2020]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/>
32. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 23 March 2020 [Internet]. [citado 24 de abril de 2020]. Disponível em: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---23-march-2020>