



## REMDESIVIR E FAVIPIRAVIR PARA INFECÇÃO POR SARS-CoV-2 (COVID-19).

### Revisão sistemática

*Ana Luiza Cabrera Martimbianco, Rafael Leite Pacheco, Carolina de Oliveira Cruz Latorraca, Rachel Riera  
Oxford-Brazil EBM Alliance.*

Citar como: Martimbianco ALC, Pacheco RL, Latorraca COC, Riera R. Remdesivir e favipiravir para infecção por SARS-CoV-2 (COVID-19). Revisão sistemática. Disponível em: <https://oxfordbrazilebm.com/index.php/2020/04/21/remdesivir-e-favipiravir-para-infeccao-por-sars-cov-2/>. Acessado em [acrescentar dia, mês e ano].

Potenciais conflitos de interesse: os autores declaram não haver conflito de interesse relacionado ao planejamento e à execução deste estudo.

São Paulo, 20 de abril de 2020.

### RESUMO

**Contexto:** Em meio à situação emergencial de pandemia, diversos tratamentos previamente aprovados para outras doenças têm sido investigados para o tratamento da COVID-19. **Objetivos:** Identificar, avaliar sistematicamente e sumarizar as evidências científicas disponíveis sobre o remdesivir e favipiravir para pacientes com infecção por SARS-CoV-2 (COVID-19). **Métodos:** Revisão sistemática. **Resultados:** Foram identificados três estudos com dados disponíveis: um ensaio clínico randomizado e um não randomizado, classificados com risco crítico de viés, e um estudo coorte único experimental, classificado com baixo risco de viés. Além disso, foram identificados 17 estudos clínicos em andamento. As diferenças clínicas e metodológicas entre os estudos identificados e com dados disponíveis impediram que seus resultados fossem agrupados por meio de metanálises. Evidência de certeza muito baixa mostraram que o favipiravir parece ter algum benefício quanto à melhora dos sintomas quando comparado ao umifenovir; bem como a associação

favipiravir/interferon alfa parece ter algum benefício quanto à redução do tempo de negatificação da carga viral, melhora do aspecto da tomografia de pulmão e menor risco de eventos adversos quando comparada a associação lopinavir/ritonavir/interferon alfa. Em relação ao remdesivir, o fato de não ter sido analisado com grupo comparador impede qualquer estimativa de seu efeito. **Conclusão:** Esta revisão sistemática identificou três estudos clínicos, com qualidade metodológica limitada, incluindo 373 adultos internados com infecção por SARS-CoV-2, e que avaliaram os efeitos do favipiravir ou do remdesivir quando comparados a outras intervenções (mas não a placebo ou terapia de suporte). Considerando a confiança muito baixa nos resultados, nenhuma estimativa sobre a eficácia e a segurança desses medicamentos pode ser assumida neste momento.

**Palavras-chave:** COVID-19; SARS-CoV-2; Coronavirus; remdesivir [Supplementary Concept]; favipiravir [Supplementary Concept].

## CONTEXTO

O surgimento do novo coronavírus (SARS-CoV-2) deu início a um esforço global em busca de tratamentos eficazes para o combate à COVID-19. Em meio à situação emergencial de pandemia, diversos tratamentos previamente aprovados para outras doenças semelhantes têm sido investigados para o tratamento da COVID-19 [Gordon, 2020; Reina 2020; Sheahan 2020].

O remdesivir é um medicamento de atividade antiviral de amplo espectro contra vírus de RNA, desenvolvido em 2017 como uma opção de tratamento compassivo para a infecção pelos vírus Ebola, e posteriormente testado para MERS-CoV e SARS-CoV [Sheahan 2017; Tchesnokov 2019]. 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 [Gordon, 2020; Tchesnokov, 2019; Wang 2020]. Outro medicamento de ação antiviral semelhante tem sido testado para o tratamento do COVID-19, o favipiravir foi desenvolvido em 2002 para o tratamento de infecções por vírus influenza [Furuta, 2002].



Estudos *in vitro* e *in vivo* mostraram que o remdesivir parece melhorar a função pulmonar e promover a redução da carga viral na infecção por MERS-CoV, e mais recentemente, SARS-CoV-2 [de Wit, 2020; Sheahan 2020; Williamson 2020]. Ainda, alguns estudos relataram a supressão *in vivo* da replicação do vírus com o favipiravir para o ebola [Oestereich, 2014] e SARS-CoV-2 [Chang, 2020]. No entanto, a eficácia clínica e a segurança de ambos os medicamentos precisam ser avaliadas para permitir recomendações sobre o seu uso no tratamento de pacientes com infecção por SARS-CoV-2.

## OBJETIVOS

Identificar, avaliar sistematicamente e sumarizar as evidências disponíveis sobre a eficácia e a segurança do remdesivir e do favipiravir para pacientes com infecção por SARS-CoV-2 (COVID-19).

Pergunta estruturada (acrônimo PICO):

P (população): participantes com diagnóstico confirmado ou provável de infecção por SARS-CoV-2 (COVID-19)

I (intervenção): remdesivir ou favipiravir

C (comparador): placebo, outro medicamento ativo ou melhor tratamento de suporte

O (*outcomes* ou desfechos): desfechos de eficácia e segurança (detalhados adiante)

## MÉTODOS

### Desenho e local

Esta foi uma revisão sistemática desenvolvida pela Oxford-Brazil EBM Alliance, conduzida de acordo com o *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* [Higgins 2019] e o AMSTAR-2 (*Assessing the Methodological quality of Systematic reviews*) [Shea

2017]. A revisão foi relatada seguindo as recomendações do PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) [Moher 2009].

## **Critérios para inclusão de estudos**

### *(a) Tipos de participante*

Pacientes (adultos e crianças) com diagnóstico confirmado ou provável de infecção por SARS-CoV-2 (COVID-19), independente da gravidade.

### *(b) Tipos de intervenção*

Remdesivir ou favipiravir em qualquer dose, esquema ou duração de tratamento, desde que tenha sido possível estimar os efeitos isolados destes medicamentos.

### *(c) Tipos de estudos*

Tendo em conta o número limitado de estudos que possa ter sido publicado até o momento e que o objetivo desta revisão é mapear o conhecimento, foram considerados os seguintes desenhos de estudo, seguindo a hierarquia das evidências e considerando a qualidade metodológica dos estudos primários identificados: ensaios clínicos randomizados, ensaios clínicos *quasi*-randomizados, ensaios clínicos não randomizados, 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.

## **Desfechos**

Foram considerados nesta revisão sistemática quaisquer desfechos clínicos, laboratoriais e de imagem, conforme relatados pelos estudos incluídos e priorizando os seguintes:

### *Primários*

- Mortalidade relacionada à infecção por SARS-CoV-2 (COVID-19);
- Eventos adversos graves;
- Síndrome respiratória aguda por SARS-CoV-2 (COVID-19).

### *Secundários*

- Mortalidade geral (por todas as causas);
- Internação em unidade de terapia intensiva;
- Necessidade de ventilação mecânica invasiva;
- Eventos adversos não graves;
- Qualidade de vida.

### *Terciários:*

- Desfechos laboratoriais ou de exames de imagem;
- Tempo de internação hospitalar;
- Tempo de internação em unidade de terapia intensiva.

## **Busca por estudos**

### *Busca eletrônica*

Foi realizada busca eletrônica nas seguintes bases de dados gerais:

- Cochrane Library (via Wiley);
- Embase (via Elsevier);
- Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE, via PubMed).



Foi realizada busca eletrônica na seguinte base de literatura cinzenta:

- Opengrey (<https://opengrey.eu>)

Foi realizada busca eletrônica nas seguintes bases de registros de ensaios clínicos \*:

- ClinicalTrials.gov (<https://clinicaltrials.gov>)
- COVID-19 | NIH, U.S. Fed (<https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=COVID-19&fund=0&fund=1>)
- WHO Trial Registry Network: COVID-19 studies from the ICTRP database ([https://clinicaltrials.gov/ct2/who\\_table](https://clinicaltrials.gov/ct2/who_table))
- International Clinical Trials Register Platform (ICTRP), World Health Organization (WHO). No momento da elaboração desta revisão, a busca nesta base de registros encontrava-se indisponível.

Foi realizada busca manual na seguinte base e relatos de estudos ainda não publicados em periódico indexados:

- COVID-19 SARS-CoV-2 preprints from medRxiv and bioRxiv (<https://connect.medrxiv.org/relate/content/181>, <https://www.medrxiv.org/>).

As estratégias de busca elaboradas e utilizadas para cada base eletrônica de dados estão apresentadas no quadro do **Anexo 1**. Não foram utilizadas restrições de data, idioma ou *status* (resumo ou texto completo) da publicação. As buscas foram realizadas em 19 de abril de 2020.

#### *Busca manual*

Foi realizada busca manual nas listas de referências dos estudos relevantes.

## Seleção dos estudos

O processo de seleção dos estudos foi realizado por dois revisores independentes, e todas as divergências resolvidas por um terceiro revisor.

A seleção dos estudos foi realizada em duas etapas. Na primeira etapa foram avaliados os títulos e resumos das referências identificadas por meio da estratégia de busca, sendo os estudos potencialmente elegíveis pré-selecionados. Na segunda etapa, foi realizada a avaliação do texto na íntegra dos estudos pré-selecionados para confirmação da elegibilidade.

O processo de seleção foi realizado por meio da plataforma Rayyan (<https://rayyan.qcri.org>) [Ouzanni 2016].

## Avaliação crítica dos estudos incluídos

A avaliação da qualidade metodológica e/ou do risco de viés dos estudos incluídos foi realizada e por dois revisores independentes e um terceiro revisor resolveu as divergências. Foram utilizadas ferramentas apropriadas para cada desenho de estudo, como seguem:

- Ensaio clínico randomizado: Tabela de Risco de Viés da Cochrane [Higgins 2019]
- Ensaio clínico não randomizado ou *quasi*-randomizado: ROBINS-I [Stern 2016]
- Estudos longitudinais observacionais comparativos (caso-controle e coorte): ROBINS-I [Stern 2016].
- Para os estudos clínicos fase 1 ou fase 2 sem grupo comparador direto seria utilizada a ferramenta de série de casos do Instituto Joanna Briggs [JBI 2017].

## Apresentação dos resultados

Quando os resultados de estudos clínicos e metodologicamente homogêneos estavam disponíveis, seria realizada síntese quantitativa dos dados por meio de metanálises, com

modelos de efeitos randômicos, utilizando o software Review Manager 5.3. (RevMan 5.3). Para as estimar o tamanho do efeito de variáveis dicotômicas, contínuas ou do tipo 'tempo para o evento', foi utilizado o risco relativo (ou odds ratio para estudos retrospectivos), diferença de médias e hazard ratio, respectivamente. Um intervalo de confiança de 95% foi considerado para todas as estimativas.

Quando isso não foi possível, resultados foram relatados narrativamente considerando, sempre que disponíveis, as estimativas de tamanho de efeito (risco relativo, diferença de risco absoluto, *hazard ratio*, razão de chances, número necessário para tratar e outros) e suas respectivas medidas de confiança e variância e (medidas de dispersão, intervalos de confiança e valores de p).

### Avaliação da certeza do corpo das evidências obtidas

Para a avaliação do grau de certeza das evidências obtidas ao final desta revisão sistemática, foi utilizada a abordagem GRADE [Guyatt 2008] e construída uma tabela resumo com os achados dos estudos incluídos por meio da plataforma GRADEpro GDT.

## RESULTADOS

### Resultados das buscas

As buscas eletrônicas identificaram 3.405 referências e a busca manual, uma referência. Durante o processo de seleção, foram eliminadas 193 referências duplicadas (referências idênticas) e 3.191 referências que não estavam de acordo com a pergunta PICO após a leitura de título e resumo (primeira etapa).

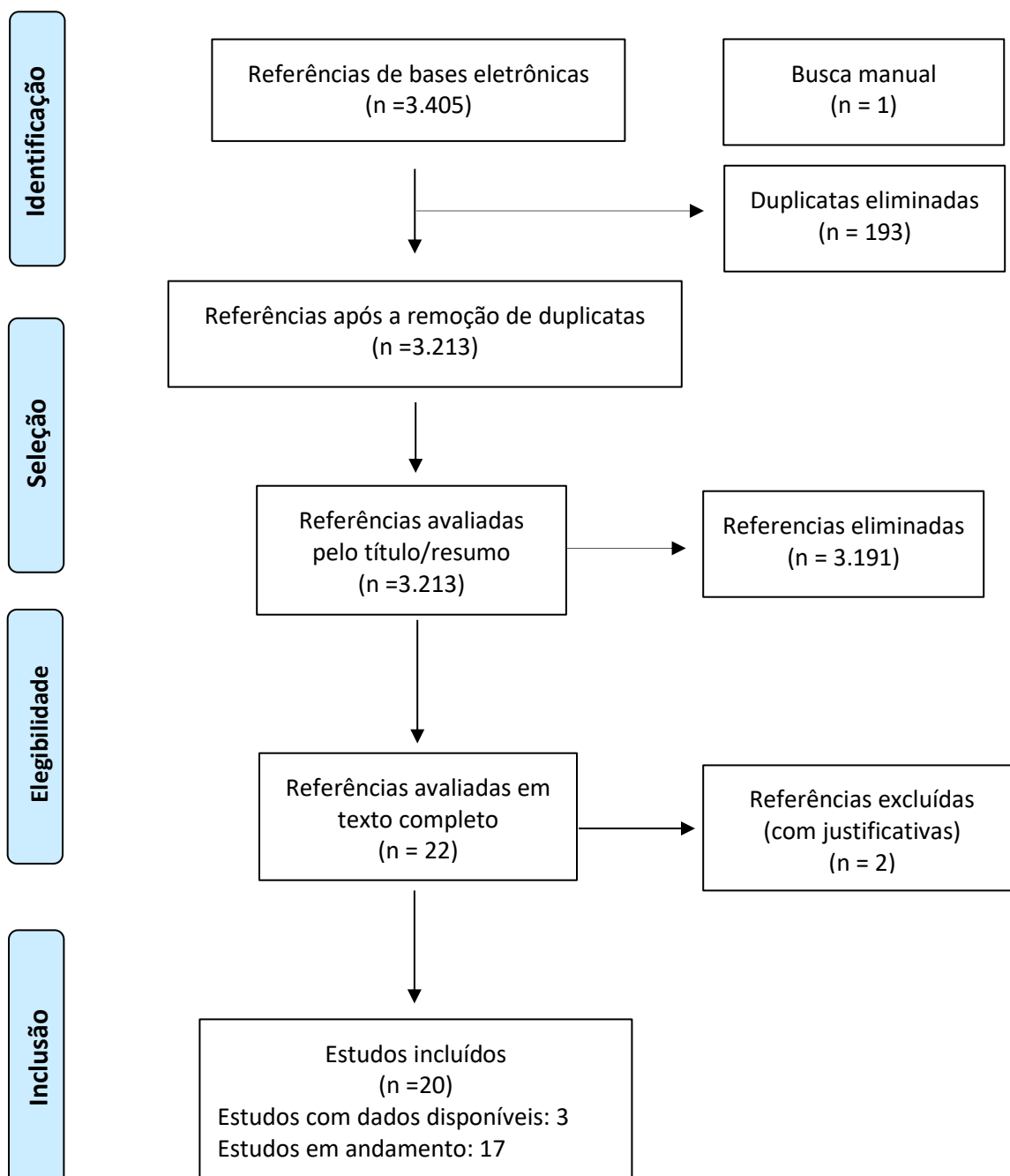
Após a leitura do texto completo das 22 referências selecionadas, a elegibilidade de 20 delas foi confirmada e duas referências foram excluídas por serem relatos de caso [Hillaker 2020; Holshue 2020] (segunda etapa de seleção). O fluxograma do processo de seleção está apresentado na **Figura 1**. Após o processo de seleção, os seguintes estudos foram incluídos:

- Um ensaio clínico randomizado [Chen 2020]



- Um ensaio clínico não randomizado [Cai 2020]
- Um estudo de coorte único experimental sem grupo comparador (estudo clínico de fase 2) [Grein 2020]
- 17 estudos clínicos em andamento (**Anexo 2**)

**Figura 1.** Fluxograma do processo de seleção de estudos



## Resultados dos estudos incluídos

O **Quadro 1** apresenta os aspectos metodológicos e os principais achados dos três estudos incluídos e com dados disponíveis. Os detalhes dos 17 estudos em andamento estão apresentados no **Anexo 2**.

Os dois ensaios clínicos [Chen2020; Cai 2020] eram heterogêneos do ponto de vista clínico e metodológico. A heterogeneidade clínica foi devida a diferenças na duração do tratamento, nas cointervenções e nos grupos comparadores. A heterogeneidade metodológica se deveu principalmente à presença ou ausência de randomização, aos diferentes desfechos e ao tempo de avaliação destes desfechos. Tais fatos tornaram inapropriado sintetizar os resultados dos dois estudos por meio de metanálises.

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

Característica/ Estudo	Chen 2020	Cai 2020	Grein 2020
<b>País</b>	China	China	EUA, Europa, Canadá e Japão
<b>Delineamento</b>	Ensaio clínico randomizado, aberto (ChiCTR2000030254)	Ensaio clínico não randomizado, aberto (ChiCTR2000029600)	Coorte único experimental prospectivo (sem grupo comprador, fase 2)
<b>População (n)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pacientes hospitalizados com diagnóstico documentado de pneumonia por COVID-19</li> <li>&gt; 18 anos de idade</li> <li>Duração sintomas 12 dias (n = 240)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pacientes hospitalizados com diagnóstico documentado de pneumonia por COVID-19</li> <li>16 a 75 anos (n = 80)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pacientes hospitalizados com diagnóstico documentado de COVID-19</li> <li>SatO<sub>2</sub> &lt;94%</li> <li>Média 64 anos (23 a 83)</li> <li>Duração sintomas 12 dias (9 a 15) (n = 53)</li> </ul>

<b>Intervenção</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Favipiravir (via oral) 1600 mg, duas vezes ao dia no primeiro dia, seguido de 600 mg, duas vezes ao dia, por até 10 dias, associado a terapia de suporte (n = 116)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Favipiravir (via oral) 1600 mg, duas vezes ao dia no primeiro dia, seguido de 600 mg, duas vezes ao dia, por até 14 dias, associado ao interferon <math>\alpha</math> e terapia de suporte (n = 35)</li> </ul>	Remdesivir (via intravenosa; uso compassionado) 200 mg/1 dia seguido de 100 mg/dia por 9 dias
<b>Comparador</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Umifenovir (via oral) 200mg, três vezes ao dia, por até 10 dias, associado a terapia de suporte (n = 120)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Lopinavir 400 mg/ritonavir 100mg (via oral) duas vezes ao dia por até 14 dias, associado ao interferon <math>\alpha</math> e terapia de suporte (n = 45)</li> </ul>	Sem grupo comparador
<b>Principais resultados</b>	<p>Após 7 dias de tratamento:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Insuficiência respiratória: favipiravir 1/116 <i>versus</i> umifenovir 4/120 (p = 0,37)</li> <li>Mortalidade: Não houve nenhuma morte</li> <li>Eventos adversos leves: <ul style="list-style-type: none"> <li>Total: favipiravir 37/116 <i>versus</i> umifenovir 28/120</li> <li>Aumento do ácido úrico sérico: favipiravir 13,7% <i>versus</i> umifenovir 2,5% (p = 0,0014)</li> </ul> </li> <li>Necessidade ventilação mecânica não invasiva: favipiravir 18,1% (21/116) <i>versus</i> umifenovir 22,5% (27/120) (p = 0,40)</li> <li>Taxa de recuperação clínica: favipiravir 61,2% (71/116) <i>versus</i> umifenovir 51,6% (62/120) (p = 0,13)</li> <li>Redução dos sintomas (febre e tosse): melhora a favor do favipiravir (p&lt;0.0001)</li> </ul>	<p>Após 14 dias:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Eventos adversos: <ul style="list-style-type: none"> <li>Total: Favipiravir (11,4%) <i>versus</i> lopinavir/ritonavir (55,56%) (p &lt; 0,01)</li> <li>Favipiravir: diarreia (n = 2), lesão hepática (n = 1), dieta deficiente (n = 1)</li> <li>Lopinavir/ritonavir: diarreia (n = 5), vômito (n = 5), náusea (n = 6), erupção cutânea (n = 4), lesão hepática (n = 3)</li> </ul> </li> <li>Tempo até a negatificação da carga viral: favipiravir 4 dias <i>versus</i> lopinavir/ritonavir 11 dias (p &lt; 0,001)</li> <li>Melhora das alterações da tomografia de tórax: <ul style="list-style-type: none"> <li>Dias 4 e 8: não houve diferenças significativas entre os dois grupos (p &gt; 0,05)</li> <li>Dia 14: melhora a favor do favipiravir (32/35; 91,4%) <i>versus</i> lopinavir/ritonavir (28/45, 62,2%) (RR 0,23 IC 95% 0,07 a 0,71; p = 0,004)</li> </ul> </li> </ul>	<p>Após 18 dias de tratamento:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>60% (n = 32) apresentaram eventos adversos (aumento enzimas hepáticas, diarreia, erupção cutânea, insuficiência renal e hipotensão)</li> <li>Mortalidade 13%: <ul style="list-style-type: none"> <li>18% pacientes em ventilação invasiva</li> <li>5% pacientes sem ventilação invasiva</li> </ul> </li> <li>68% (n = 36) apresentaram melhora/mudança da categoria de suporte de O<sub>2</sub></li> <li>57% (17/30) foram extubados</li> <li>47% (n = 25) tiveram alta hospitalar</li> </ul>

<b>Financiamento</b>	Programa Nacional de Pesquisa e Desenvolvimento da China	Departamento de Ciência e Tecnologia da Província de Guangdong, China	Gilead Sciences
<b>Risco de viés</b>	Alto risco de viés (Tabela de Risco de viés da Cochrane)	Risco crítico de viés (ROBINS-I)	Baixo risco de viés (ferramenta Instituto Joanna Briggs para séries de casos)

IC 95%: intervalo de confiança de 95%; RR: risco relativo; SatO<sub>2</sub>: saturação arterial de oxigênio.

## Qualidade metodológica e risco de viés dos estudos incluídos

Os julgamentos do risco de viés dos estudos incluídos, bem como suas justificativas, estão apresentados nos **Quadros 2, 3 e 4**.

### Quadro 2. Risco de viés dos estudos incluídos: Tabela de Risco de Viés da Cochrane [Higgins 2019]

Domínio / estudo	Chen 2020
Geração da sequência	Baixo risco  <i>“Randomized open label (1:1 ratio between Arbidol and Favipiravir) was produced by professional statistical software SAS (version 9.4) and assigned to patients”</i>  Os autores relatam o método de randomização e parece adequado.
Sigilo de alocação	Risco incerto  Não relatado
Mascaramento dos participantes e equipe	Alto risco  Estudo aberto
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos	Risco incerto  Não está claro se o avaliador dos desfechos foi mascarado.
Dados incompletos dos desfechos	Risco incerto  Perda de 4 pacientes (3.3%) no grupo favipiravir, razões não relatadas
Relato seletivo	Baixo risco

Registro do estudo (ChiCTR2000030254) em 26/02/20 e data do início do recrutamento de participantes 20/02/20. Não prospectivo, porém diante do número de participantes e análise os desfechos planejados, considerou-se baixo risco de viés.

Outras fontes de viés

Baixo risco

Não foi identificada nenhuma outra fonte de viés aparente

### Quadro 3. Risco de viés dos estudos incluídos: ROBINS-I [Stern 2016]

Domínio / estudo	Chen 2020
Viés devido a fatores de confusão	Baixo risco  A tabela de características iniciais dos participantes não mostrou diferenças entre os grupos em nenhuma das variáveis analisadas. Todos os participantes tinham nível moderado de gravidade da doença.
Viés relacionado à seleção dos participantes no estudo	Risco crítico de viés  Os participantes incluídos nos dois grupos foram selecionados de um mesmo hospital, porém os pacientes do grupo comparador (lopinavir/ritonavir) foram incluídos após o início do tratamento.
Viés na classificação das intervenções	Risco crítico de viés  Há um alto risco de que as intervenções recebidas pelos participantes do grupo comparador não tenham sido padronizadas.
Viés devido a desvio das intervenções	Risco crítico de viés  Como o grupo comparador foi selecionado de maneira retrospectiva, há um alto risco de desequilíbrio entre os grupos quanto às co-intervenções, à implementação da intervenção e à adesão.
Viés devido à perda de informação (relato incompleto dos desfechos)	Baixo risco  Os dados das coortes selecionadas estavam aparentemente completos.
Viés relacionado à avaliação/mensuração dos desfechos	Risco crítico de viés  É muito provável que a avaliação do desfecho tenha sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida pelos participantes do estudo.
Viés relacionado ao relato dos desfechos	Risco crítico de viés

As coortes foram selecionadas de um grupo maior de participantes e não é possível excluir viés relacionado ao relato dos desfechos.

Viés geral

Risco crítico de viés

**Quadro 4.** Risco de viés dos estudos incluídos: ferramenta de série de casos do Instituto Joanna Briggs [JBI 2017]

Domínio / estudo	Grein 2020
Os critérios de inclusão estavam claros?	Sim
A condição foi mensurada de maneira adequada e confiável para todos os participantes incluídos?	Sim
Foram utilizados métodos válidos para identificação da condição para todos os participantes incluídos?	Sim
Os participantes foram incluídos de maneira consecutiva?	Sim
Todos os participantes com a condição foram incluídos?	Incerto (Não relatado)
Houve relatos claros dos dados demográficos dos participantes?	Sim
Houve relatos claros informações clínicas dos participantes?	Sim
Os resultados ou acompanhamento dos casos foram claramente relatados?	Sim
Houve relatos claros das informações demográficas do(s) local(is)/ clínica(s) do estudo?	Sim
A análise estatística foi apropriada?	Sim

**Certeza nas evidências identificadas**

Foi utilizada a metodologia GRADE para avaliar a certeza da evidência para os desfechos de interesse dessa revisão (listados na seção métodos) [Guyatt 2008]. A certeza da evidência

para favipiravir comparado ao umifenovir foi considerada muito baixa para todos os desfechos incluídos, principalmente devido à imprecisão e ao risco de viés. Isso quer dizer que, até o momento, os efeitos do favipiravir para pessoas com COVID-19 continuam incertos (**Anexo 3**).

## DISCUSSÃO

Esta revisão sistemática identificou três estudos com dados disponíveis: dois ensaios clínicos (um randomizado e outro não randomizado) e um estudo de coorte único (prospectivo). Também foram identificados 17 estudos clínicos em andamento.

Dois dos estudos incluídos foram realizados na China e um por meio de coalisão entre Estados Unidos, Europa, Canadá e Japão. Foram avaliados 373 adultos hospitalizados com diagnóstico de infecção por SARS-CoV-2 (com pneumonia ou não) confirmado por diferentes critérios. O favipiravir foi comparado ao umifenovir e ao lopinavir/ritonavir, e o remdesivir foi analisado sem grupo comparador. Os três estudos avaliaram a segurança dos medicamentos e a melhora clínica. Não foram identificados estudos comparando estes dois medicamentos com placebo ou com a terapia de suporte.

As diferenças clínicas e metodológicas entre os estudos identificados e com dados disponíveis impediram que seus resultados fossem agrupados por meio de metanálises.

Os resultados de um estudo sugerem que o favipiravir possa ter algum benefício quanto à melhora dos sintomas quando comparado ao umifenovir (evidência de certeza muito baixa), mas a avaliação deste desfecho foi subjetiva. Os resultados do segundo estudo sugerem que quando comparada com ritonavir/lopinavir/interferon alfa, associação favipiravir/interferon alfa possa ter algum benefício quanto à redução do tempo de negativação viral, melhora do aspecto da tomografia de pulmão e menor risco de eventos adversos após 14 dias. O único estudo com remdesivir, não apresentou um grupo comparador, o que impede qualquer estimativa sobre sua eficácia.

A avaliação global do risco de viés mostrou que os dois ensaios clínicos apresentaram limitações metodológicas sérias e foram classificados como risco crítico de viés devido principalmente à ausência ou inadequação da randomização, ausência de sigilo de alocação, de mascaramento de pacientes, equipe e avaliadores dos desfechos. Estas falhas metodológicas importantes limitam a confiança nos seus resultados. O estudo de coorte único experimental (fase 2) apresentou baixo risco de viés de acordo com a ferramenta utilizada para série de casos, porém o fato de não incluir um grupo comparador também reduz a confiança e nos resultados do estudo.

Como limitações desta revisão, vale ressaltar que devido ao caráter emergente da pandemia e a necessidade de respostas rápidas, o protocolo desta revisão não foi registrado na plataforma PROSPERO. Entretanto, o processo de planejamento e condução desta revisão seguiu as recomendações do *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* e o seu relato foi elaborado de acordo com o PRISMA Statement.

Como implicações para a prática, ainda não é possível recomendar ou não o uso do remdesivir ou do favipiravir para pacientes com infecção por SARS-CoV-2 até que os resultados de estudos em andamento estejam disponíveis. Esta revisão identificou 10 estudos clínicos em andamento sobre favipiravir, alguns comparando com placebo ou terapia de suporte, e planejados para incluir 1.020 adultos com diagnóstico de COVID-19. Outros sete estudos sobre remdesivir, com 11.972 participantes, também estão sendo conduzidos e serão finalizados a partir de maio de 2020. Com os resultados destes estudos, novas evidências poderão ser identificadas e espera-se uma maior confiança em seus resultados no sentido de apoiar a tomada de decisão.

## CONCLUSÕES

Esta revisão sistemática identificou três estudos clínicos, com qualidade metodológica limitada, incluindo 373 adultos internados com infecção por SARS-CoV-2, e que avaliaram



os efeitos do favipiravir ou do remdesivir quando comparados a outras intervenções (mas não a placebo ou terapia de suporte). Considerando a confiança muito baixa nos resultados, nenhuma estimativa sobre a eficácia e a segurança desses medicamentos pode ser assumida neste momento.

## REFERÊNCIAS

Chen C, Zhang Y, Huang J, *et al.* Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: A Randomized Clinical Trial. medRxiv 2020.03.17.20037432; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.17.20037432>. Disponível em: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.17.20037432v4>. [Acessado em 19 de abril de 2020].

de Wit E, Feldmann F, Cronin J, *et al.* Prophylactic and therapeutic remdesivir (GS-5734) treatment in the rhesus macaque model of MERS-CoV infection. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020 Mar 24;117(12):6771-6776. doi: 10.1073/pnas.1922083117.

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*. 2020 Apr 10;295(15):4773-4779. doi: 10.1074/jbc.AC120.013056. Epub 2020 Feb 24.

Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.0 (updated July 2019). Cochrane, 2019. Disponível em: [www.training.cochrane.org/handbook](http://www.training.cochrane.org/handbook). [Acessado em 16 de abril de 2020].

Hillaker E, Belfer JJ, Bondici A, Murad H, Dumkow LE. Delayed Initiation of Remdesivir in a COVID-19 Positive Patient. *Pharmacotherapy*. 2020 Apr 13. doi: 10.1002/phar.2403. [Epub ahead of print].



Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, et al. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. *N Engl J Med*. 2020 Mar 5;382(10):929-936. doi: 10.1056/NEJMoa2001191. Epub 2020 Jan 31.

JBIC. The Joanna Briggs Institute Critical Appraisal tools for use in JBI Systematic Reviews. Checklist for Case Series. 2017. Disponível em:

[https://joannabriggs.org/sites/default/files/2019-05/JBI\\_Critical\\_Appraisal-Checklist\\_for\\_Case\\_Series2017\\_0.pdf](https://joannabriggs.org/sites/default/files/2019-05/JBI_Critical_Appraisal-Checklist_for_Case_Series2017_0.pdf). [Acessado em 14 de abril de 2020].

Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement*. *BMJ* 2009;339:b2535, doi: 10.1136/bmj.b2535.

Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan — a web and mobile app for systematic reviews. *Systematic Reviews* (2016) 5:210. doi: 10.1186/s13643-016-0384-4.

Reina J. Remdesivir, la esperanza antiviral frente al SARS-CoV-2. *Revista Española de Quimioterapia*. doi:10.37201/req/028.2020

Schulz KF, Chalmers I, Hayes RJ, et al Empirical evidence of bias. Dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials. *JAMA J Am Med Assoc* [Internet]. 1995 273(5):408–12. Disponível em: <http://jama.amaassn.org/cgi/doi/10.1001/jama.273.5.408>. [Acessado em 10 de abril de 2020].

Shea BJ, Reeves BC, Wells G, 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;358:j4008.

Sheahan TP, Sims AC, Graham RL, et al. Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. *Sci Transl Med* 2017;9.



Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nat Commun* 2020;11:222.

Stern JAC, Hernán MA, Reeves BC, *et al.* ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of intervention; *BMJ* 2016;355@i4919. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.i4919>. [Acessado em 16 de abril de 2020].

Tchesnokov EP, Feng JY, Porter DP, Götte M. Mechanism of Inhibition of Ebola Virus RNA-Dependent RNA Polymerase by Remdesivir. *Viruses*. 2019 Apr 4;11(4). pii: E326. doi: 10.3390/v11040326.

Wang M, Cao R, Zhang L, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res* 2020;30:269-71.

Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, *et al.* GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*.2008;336:924.

Williamson B, Feldmann F, Schwarz B, Meade-White K, Porter D, Schulz J, et al. Clinical benefit of remdesivir in rhesus macaques infected with SARS-CoV-2. *bioRxiv* [Internet]. 2020 Jan 1;2020.04.15.043166. Available from: <http://biorxiv.org/content/early/2020/04/15/2020.04.15.043166>.

## ANEXOS

### ANEXO 1. Estratégias utilizadas para as buscas eletrônicas (19 de abril de 2020)

Base de dados	Estratégia de busca	Resultados
Cochrane Library	<p>#1 MeSH descriptor: [Coronavirus] explode all trees</p> <p>#2 "COVID-19" OR (COVID) OR (Coronavirus) OR (SARS-CoV-2) OR (Coronaviruses) OR (Deltacoronavirus) OR (Deltacoronaviruses) OR "Munia coronavirus HKU13" OR (Coronavirus HKU15) OR (Coronavirus, Rabbit) OR (Rabbit Coronavirus) OR (Coronaviruses, Rabbit) OR (Rabbit Coronaviruses) OR "Bulbul coronavirus HKU11" OR "Thrush coronavirus HKU12"</p> <p>#3 #1 OR #2</p>	167
Embase	<p>#1 'coronaviridae'/exp OR 'coronavirus' OR 'coronaviridae' OR 'covid-19' OR covid OR coronavirus OR 'sars cov 2' OR coronaviruses OR deltacoronavirus OR deltacoronaviruses OR 'munia coronavirus hku13' OR (Coronavirus HKU15) OR (Coronavirus, Rabbit) OR (Rabbit Coronavirus) OR (Coronaviruses, Rabbit) OR (Rabbit Coronaviruses) OR 'bulbul coronavirus hku11' OR 'thrush coronavirus hku12'</p> <p>#2 'remdesivir'/exp OR remdesivir OR '(l-alanine, N-((S)-hydroxyphenoxyphosphinyl)-, 2-ethylbutyl ester, 6-ester with 2-C-(4-aminopyrrolo(2,1-f)(1,2,4)triazin-7-yl)-2,5-anhydro-d-altroneitrile)' OR '(2-ethylbutyl (2S)-2-(((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(4-aminopyrrolo(2,1-f)(1,2,4)triazin-7-yl)-5-cyano-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl) methoxy)(phenoxy) phosphoryl) amino propanoate)' OR (GS-5734) OR (RDV) OR (remdesivir-triphosphate) OR (remdesivir-TP) OR 'UNII-3QKI37EEHE'</p> <p>#3 'favipiravir'/exp OR favipiravir OR 't-705 cpd' OR '6-fluoro-3-hydroxy-2-pyrazinecarboxamide' OR 't-705' OR avigan OR favilavir OR 't-7-0-5' OR 't 705'</p> <p>#4 'antivirus agent'/exp OR (Agents, Antiviral) OR Antivirals OR (Antiviral Drugs) OR (Drugs, Antiviral)</p> <p>#5 #2 OR #3 OR #4</p> <p>#6 #1 AND #5</p>	694
MedRxiv / bioRxiv (COVID-19 SARS-CoV-2 preprints)	<p># 1 remdesivir OR (GS-5734) OR (RDV) OR (remdesivir-triphosphate) OR (remdesivir-TP) OR favipiravir OR (T-705 cpd) OR (6-fluoro-3-hydroxy-2-pyrazinecarboxamide) OR OR (T-7-5) OR Avigan OR Favilavir OR (T-705)</p> <p>#3 #1 OR #2</p>	77

MEDLINE (via PubMed)	<p>#1 "Coronavirus"[Mesh] OR "COVID-19" OR (COVID) OR (Coronavirus) OR (SARS-CoV-2) OR (Coronaviruses) OR (Deltacoronavirus) OR (Deltacoronaviruses) OR "Munia coronavirus HKU13" OR (Coronavirus HKU15) OR (Coronavirus, Rabbit) OR (Rabbit Coronavirus) OR (Coronaviruses, Rabbit) OR (Rabbit Coronaviruses) OR "Bulbul coronavirus HKU11" OR "Thrush coronavirus HKU12"</p> <p>#2 "Antiviral Agents"[Mesh] OR (Agents, Antiviral) OR Antivirals OR (Antiviral Drugs) OR (Drugs, Antiviral)</p> <p>#3 "remdesivir" [Supplementary Concept] OR (l-alanine, N-((S)-hydroxyphenoxyphosphinyl)-, 2-ethylbutyl ester, 6-ester with 2-C-(4-aminopyrrolo(2,1-f)(1,2,4)triazin-7-yl)-2,5-anhydro-d-altrionitrile) OR (2-ethylbutyl (2S)-2-(((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(4-aminopyrrolo(2,1-f) (1,2,4)triazin-7-yl)-5-cyano-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl) methoxy)(phenoxy) phosphoryl) amino propanoate) OR remdesivir OR (GS-5734) OR (RDV) OR (remdesivir-triphosphate) OR (remdesivir-TP) OR "UNII-3QK137EEHE"</p> <p>#4 favipiravir [Supplementary Concept] OR (T-705 cpd) OR (6-fluoro-3-hydroxy-2-pyrazinecarboxamide) OR Favipiravir OR (T-705) OR Avigan OR Favilavir OR (T-7-0-5) OR (T 705)</p> <p>#5 #2 OR #3 OR #4</p> <p>#6 #1 AND #5</p>	1660
Opengrey	#1 "COVID-19" OR (COVID) OR (Coronavirus) OR "SARS-CoV-2" OR (Coronaviruses) OR (Deltacoronavirus) OR (Deltacoronaviruses) OR "SARS CoV 2"	75
ClinicalTrials	#1 remdesivir OR (GS-5734) OR (remdesivir-triphosphate) OR (remdesivir-TP) OR favipiravir OR (T-705 cpd) OR (T-7-5) OR Avigan OR Favilavir OR (T-7-5) OR (T-705)	58
ClinicalTrials COVID - 19	toda a base com o termo COVID-19	657
COVID-19   NIH, U.S. Fed	#1 remdesivir OR favipiravir OR Avigan OR Favilavir	10
WHO Trial Registry Network COVID-19	#1 remdesivir OR (GS-5734) OR (RDV) OR (remdesivir-triphosphate) OR (remdesivir-TP)" OR favipiravir OR (T-705 cpd) OR (6-fluoro-3-hydroxy-2-pyrazinecarboxamide) OR OR (T-7-5) OR Avigan OR Favilavir OR (T-7-5) OR (T-705)	75
Total	-----	3.405

## ANEXO 2. Características e detalhes metodológicos dos estudos clínicos em andamento.

Estudo	Status	Data prevista Início/Fim	Desenho	Participantes (n)	Intervenção	Comparadores	Principais desfechos	Financiamento
NCT04336904	Ainda não recrutando	Março 2020 / julho 2020	ECR	COVID-19 confirmada  Até 10 dias de início dos sintomas  Quadro pulmonar moderado  18 a 75 anos de idade  (n=100)	Favipiravir	Placebo	Tempo até a recuperação clínica  Tempo até a negatificação de rt-PCR  Taxa de piora da pneumonia  Tempo até a melhora da febre  Tempo até melhora da tosse  Tempos até melhora da dispneia  Taxa de necessidade de oxigênio suplementar  Taxa de admissão em UTI  Mortalidade	Giuliano Rizzardini
NCT04292899 2020-000841-15 (EU-CTR)	Recrutando	Março 2020 / maio 2020	ECR	COVID-19 confirmada  Até 4 dias de início dos sintomas  Internados, com saturação O <sub>2</sub> ≤ 94% ou uso de oxigênio suplementar  12 anos ou mais de idade  (n=6.000)	Remdesivir + terapia de suporte	Remdesivir + terapia de suporte (diferente dose)	Taxa de melhora clínica Taxa de eventos adversos	Gilead Sciences
NCT04292730 2020-000842-32 (EU-CTR)	Recrutando	Março 2020 / maio 2020	ECR	COVID-19 confirmada  Até 4 dias de início dos sintomas  Internados, com	Remdesivir	Comparador 1: remdesivir + terapia de suporte (diferente dose)  Comparador 2:	Taxa de melhora clínica Taxa de eventos adversos	Gilead Sciences

				<p>saturação O<sub>2</sub> ≤ 94% ou uso de oxigênio suplementar</p> <p>Alteração pulmonar pela radiografia</p> <p>12 anos ou mais de idade</p> <p>(n=1600)</p>		terapia de suporte		
NCT04349241	Ainda não recrutando	Abril 2020 / dezembro 2020	ECR	<p>COVID-19 confirmada</p> <p>Doença leve a moderada</p> <p>18 a 80 anos de idade</p> <p>(n=100)</p>	Favipiravir	Oseltamivir + hidroxicloroquina	<p>Negativação da carga viral</p> <p>Melhora clínica</p> <p>Melhora radiológica</p>	Ain Shams University
NCT04333589	Ainda não recrutando	Abril 2020 / setembro 2020	ECR	<p>COVID-19 confirmada</p> <p>18 anos ou mais de idade</p> <p>(n=210)</p>	Favipiravir	Terapia de suporte	<p>Negativação da carga viral</p> <p>Taxa de cura</p>	Peking University First Hospital
NCT04310228 ChiCTR20000 30894	Recrutando	Março 2020 / maio 2020	ECR	<p>COVID-19 confirmada</p> <p>18 a 65 anos de idade</p> <p>Interleucina-6 elevada</p> <p>(n=210)</p>	Favipiravir	<p>Comparador 1: tocilizumabe</p> <p>Comparador 2: tocilizumabe + favipiravir</p>	<p>Negativação da carga viral</p> <p>Taxa de cura</p> <p>Tempo para negativação da carga viral</p> <p>Melhora radiológica</p> <p>Mortalidade</p> <p>Tempo de internação hospitalar</p> <p>Taxa de necessidade de ventilação mecânica</p>	Peking University First Hospital
NCT04323761	Disponível	Disponível	Grupo	COVID-19 confirmada	Remdesivir	----	Não estabelecido	Gilead Sciences

			único (acesso expandido)	12 anos ou mais de idade  Internados, em ventilação mecânica invasiva  (n= não estabelecido)	(uso compassivo)			
NCT04315948	Recrutando	Março 2020 / março 2023	ECR	COVID-19 confirmada  18 anos ou mais de idade  Internados, com saturação O <sub>2</sub> ≤ 94% ambiente ou uso de oxigênio ou de ventilação mecânica  (n=3.100)	Remdesivir	Comparador 1: lopinavir/ritonavir  Comparador 2: interferon beta-1A  Comparador 3: hidroxiclороquina  Comparador 4: terapia de suporte	Condição clínica (escala de 0-7)  Tempo para melhora clínica  Tempo para alta hospitalar  Nos dias sem uso de oxigênio  Taxa de uso de ventilação não invasiva ou oxigênio em alto fluxo  Tempo de uso de ventilação não invasiva ou oxigênio em alto fluxo  Taxa de uso de ventilação invasiva  Tempo de uso de ventilação invasiva  Tempo de internação  Mortalidade  Eventos adversos  (total = 29 desfechos)	Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale, France
NCT04280705	Recrutando	Fevereiro 2020 / abril 2023	ECR	COVID-19 confirmada  18 a 99 anos de idade  Internados	Remdesivir	Placebo	Tempo até a recuperação clínica  Alterações laboratoriais  Alteração em escore de gravidade	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID)



				(n=572)			Eventos adversos graus 3 ou 4 eventos adversos Tempo de internação hospitalar (total = 29 desfechos)	
NCT04351295	Ainda não recrutando	Abril 2020 / dezembro 2023	ECR	COVID-19 confirmada Adultos e crianças (n =40)	Favipiravir	Placebo	Cura virológica	Tanta University
NCT04346628	Ainda não recrutando	Abril 2020 / abril 2021	ECR	COVID-19 confirmada 18 anos ou mais de idade Quadro respiratório ausente ou leve (n=120)	Favipiravir	Terapia de suporte	Tempo para negatificação da carga viral (PCR) Taxa de participante com piora clínica Carga viral Taxa de desenvolvimento de anticorpos Tempo até melhora completa dos sintomas	Stanford University
NCT04321616	Recrutando	Março 2020 / novembro 2021	ECR	COVID-19 confirmada 18 anos ou mais de idade Internados (n=700)	Remdesivir+ terapia de suporte	Comparador 1: hidroxicloroquina + terapia de suporte  Comparador 1: hidroxicloroquina + remdesivir terapia de suporte	Mortalidade hospitalar Necessidade e tempo de ventilação mecânica  Necessidade e tempo de internação em UTI Mortalidade em 28 dias Negatificação de carga viral (PCR)  Coinfecção  Disfunção orgânica  Marcadores inflamatórios e de disfunção endotelial	Oslo University Hospital

NCT04319900 ChiCTR20000 30987	Recrutando	Março 2020 / junho 2020	ECR	COVID-19 confirmada  Até 14 dias de início dos sintomas ou de mais de 14 dias, sem melhora radiológica, com persistência dos sintomas e com PCR positivo em 3 dias  18 a 75 anos de idade  (n=150)	Favipiravir	Comparador 1: favipiravir + hidroxicloroquina  Comparador 2: placebo	Tempo até recuperação dos sintomas respiratórios  Tempo até à negatificação da carga viral  Duração da febre  Progressão da doença  Tempo até melhora radiológica  PCR  Linfócitos	Beijing Chao Yang Hospital
NCT04302766	Disponível	Disponível	Grupo único - acesso expandido	COVID-19 confirmada com quadro moderado a grave  Adultos ou crianças  (n = não estabelecido)	Remdesivir	-----	Não estabelecido	U.S. Army Medical Research and Development Command
ChiCTR20000 30113	Recrutando	Fevereiro 2020 / maio 2020	ECR	COVID-19 confirmada  PCR positivo após 10 dias de uso de roranavir / ritonavir  16 a 75 anos de idade  (n=30)	Favipiravir	Roranavir + ritonavir	Exames laboratoriais  Tomografia de tórax	The Third People's Hospital of Shenzhen
ChiCTR20000 29548	Ainda não recrutando	Fevereiro 2020 / junho 2020	ECR	COVID-19 confirmada  Menos de 4 dias de início dos sintomas  18 a 75 anos de idade  (n=30)	Favipiravir	Comparador 1: baloxavir marboxil  Comparador 2: lopinavir/ritonavir	Tempo até negatificação da carga viral  Tempo até melhora dos sintomas  Necessidade de ventilação mecânica  Taxa de internação em UTI	The First Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine

							Mortalidade	
							Complicações	
ChiCTR2000029544	Ainda não recrutando	Fevereiro 2020 / maio 2020	ECR	COVID-19 confirmada 18 a 75 anos de idade (n=30)	Favipiravir + terapia de suporte	Comparador 1: baloxavir marboxil + terapia de suporte  Comparador 2: terapia de suporte	Tempo até negatificação da carga viral  Tempo até melhora dos sintomas  Necessidade de ventilação mecânica  Taxa de internação em UT  Mortalidade  Negatificação e carga viral  Eventos adversos	The First Hospital Affiliated to Zhejiang University's Medical School

*ECR: Ensaio Clínico Randomizado; n: número de participantes; UTI: Unidade de Terapia Intensiva; PCR: Polymerase Chain Reaction (reação de polimerase em cadeia); rt=PCR; real-time Polymerase Chain Reaction (reação de polimerase em cadeia em tempo real)*

### ANEXO 3. Tabela de resumo dos achados e GRADE

#### Favipiravir comparado ao umifenovir para infecção por SARS-CoV-2 (COVID-19)

Paciente ou população: infecção por SARS-CoV-2			Intervenção: Favipiravir		Comparação: Umifenovir	Contexto: Hospitalar
Desfechos	Efeitos absolutos potenciais* (95% CI)		Efeito relativo (95% CI)	No de participantes (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)	Comentários
	Risco com favipiravir	Risco com umifenovir				
Insuficiência respiratória. Avaliado com: número de casos	não combinado	não combinado	-	240 (1 ECR)	⊕○○○ MUITO BAIXA <sup>a,b</sup>	Os autores relataram 1 caso em 116 no grupo favipiravir comparado a 4 casos em 120 no grupo umifenovir (p = 0,37) em 7 dias de seguimento
Mortalidade	não combinado	não combinado	-	240 (1 ECR)	⊕○○○ MUITO BAIXA <sup>a,b</sup>	Os autores relataram que não houve nenhuma morte em nenhum dos grupos em 7 dias de seguimento.
Eventos adversos leves Avaliado com: número de casos	não combinado	não combinado	-	240 (1 ECR)	⊕○○○ MUITO BAIXA <sup>a,b</sup>	Os autores relataram a ocorrência de 37 eventos adversos leves associados no grupo favipiravir e 28 no grupo umifenovir
Necessidade ventilação mecânica não invasiva	não combinado	não combinado	-	240 (1 ECR)	⊕○○○ MUITO BAIXA <sup>a,b</sup>	Os autores relataram 21 casos em 116 no grupo favipiravir comparado a 62 casos em 120 no grupo umifenovir (p = 0,13) em 7 dias de seguimento
Taxa de recuperação clínica. Avaliada com: recuperação contínua (> 72 horas) dos sintomas	não combinado	não combinado	-	240 (1 ECR)	⊕○○○ MUITO BAIXA <sup>a,b</sup>	Os autores relataram 71 casos em 116 no grupo favipiravir comparado a 27 casos em 120 no grupo umifenovir (p = 0,40) em 7 dias de seguimento
Redução dos sintomas (febre e tosse)	não combinado	não combinado	-	240 (1 ECR)	⊕○○○ MUITO BAIXA <sup>a,b</sup>	Melhora a favor do favipiravir (p<0,0001) em 7 dias de seguimento

### ANEXO 3. Tabela de resumo dos achados e GRADE

#### Favipiravir comparado ao umifenovir para infecção por SARS-CoV-2 (COVID-19)

**Paciente ou população:** infecção por SARS-CoV-2

**Intervenção:** Favipiravir

**Comparação:** Umifenovir

**Contexto:** Hospitalar

Desfechos	Efeitos absolutos potenciais* (95% CI)		Efeito relativo (95% CI)	Nº de participantes (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)	Comentários
	Risco com favipiravir	Risco com umifenovir				

#### GRADE Working Group grades of evidence

**Alta certeza:** estamos muito confiantes de que o efeito verdadeiro esteja próximo ao da estimativa do efeito

**Moderada certeza:** estamos moderadamente confiantes na estimativa do efeito: é provável que o efeito verdadeiro seja próximo da estimativa do efeito, mas existe a possibilidade de que seja substancialmente diferente.

**Baixa certeza:** nossa confiança na estimativa do efeito é limitada: O efeito real pode ser substancialmente diferente da estimativa do efeito

**Muito baixa certeza:** temos muito pouca confiança na estimativa do efeito: o efeito verdadeiro provavelmente será substancialmente diferente da estimativa do efeito

#### Explicações para redução da certeza das evidências

a. Limitações metodológicas: alto risco de viés pela Tabela de Risco de Viés da Cochrane, relacionados à randomização e mascaramento. Redução de dois níveis (-2)

b. Imprecisão: Estudo único, com pequeno tamanho amostral. Redução de dois níveis (-2)