

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

Revisão sistemática

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

Citar como: 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-sistemica2>. [acessado em 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, 2 de maio 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:** Sistemáticamente identificar, avaliar e sumarizar as evidências disponíveis sobre os efeitos do remdesivir para pacientes com infecção por SARS-CoV-2 (COVID-19). **Métodos:** Revisão sistemática com buscas em 1º de maio de 2020. **Resultados:** Foram identificados três ensaios clínicos randomizados (ECRs), com dados disponíveis, comparando (a) remdesivir *versus* placebo (um ECR publicado e um ECR com dados preliminares) e (b) dois esquemas de administração de remdesivir para pacientes hospitalizados com COVID-19 (um ECR com dados preliminares). Oito ECRs estão em andamento. Os dados disponíveis até o momento são escassos e/ou imprecisos para permitir metanálises. A qualidade metodológica do ECR publicado foi considerada adequada e os dois estudos com dados preliminares serão avaliados assim que os relatos estiverem disponíveis. Os estudos não foram concordantes sobre os efeitos do remdesivir quanto ao tempo até a melhora clínica, mas foram consistentes ao não identificarem redução na mortalidade. Outros desfechos avaliados incluíram tempo de ventilação mecânica invasiva, tempo de oxigenioterapia, tempo de

hospitalização e eventos adversos. Para todos estes desfechos, não foram identificadas diferenças significativas entre remdesivir e placebo. **Conclusão:** Os resultados para o desfecho ‘tempo até a melhora clínica’ não foram consistentes entre os estudos e a realização de uma metanálise, assim que os dados completos estiverem disponíveis, poderá resolver esta inconsistência. Para os demais desfechos de eficácia e segurança, não foi identificado benefício com o remdesivir. Os efeitos da administração de remdesivir em esquemas de cinco e dez dias foram comparáveis. A publicação dos dados completos dos estudos preliminarmente divulgados poderá impactar de modo substancial nas conclusões desta revisão sistemática. Com os resultados destes estudos, novas evidências poderão ser identificadas e espera-se uma maior confiança no conjunto final das evidências para apoiar a tomada de decisão.

Palavras-chave: COVID-19; SARS-CoV-2; Coronavirus; Remdesivir; Revisão Sistemática.

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.

No dia 1º de maio de 2020, a U. S. Food and Drug Administration (FDA) concedeu autorização emergencial, não definitiva, para a comercialização e uso do medicamento remdesivir para adultos e crianças hospitalizados com COVID-19 [FDA 2020]. Este tipo de decisão ocorre em circunstâncias excepcionais de emergência de saúde pública quando não há alternativas terapêuticas eficazes.

O remdesivir é um medicamento com 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 2020a].

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]. No entanto, a eficácia clínica e a segurança deste medicamento precisam ser avaliadas para permitir recomendações sobre o seu uso no tratamento de pacientes com infecção por SARS-CoV-2.

OBJETIVOS

Sistematicamente identificar, avaliar e sumarizar as evidências disponíveis sobre os efeitos do remdesivir 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

C (comparador): placebo, outro medicamento ativo, remdesivir em outras doses ou esquemas, 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 do quadro clínico e do cenário de atendimento (ambulatorial ou hospitalar)

(b) Tipos de intervenção

Remdesivir em qualquer dose, esquema ou duração de tratamento, desde que tenha sido possível estimar os efeitos isolado deste medicamento.

(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>)
- WHO Trial Registry Network: COVID-19 studies from the ICTRP database (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:

- MedRxiv (<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 1º. de maio 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 estivessem 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 (ou diferença de médias padronizada, no caso de diferentes ferramentas de mensuração) e *hazard ratio*, respectivamente. Um intervalo de confiança de 95% foi considerado para todas as estimativas.

Quando isso não foi possível, os 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, seria 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

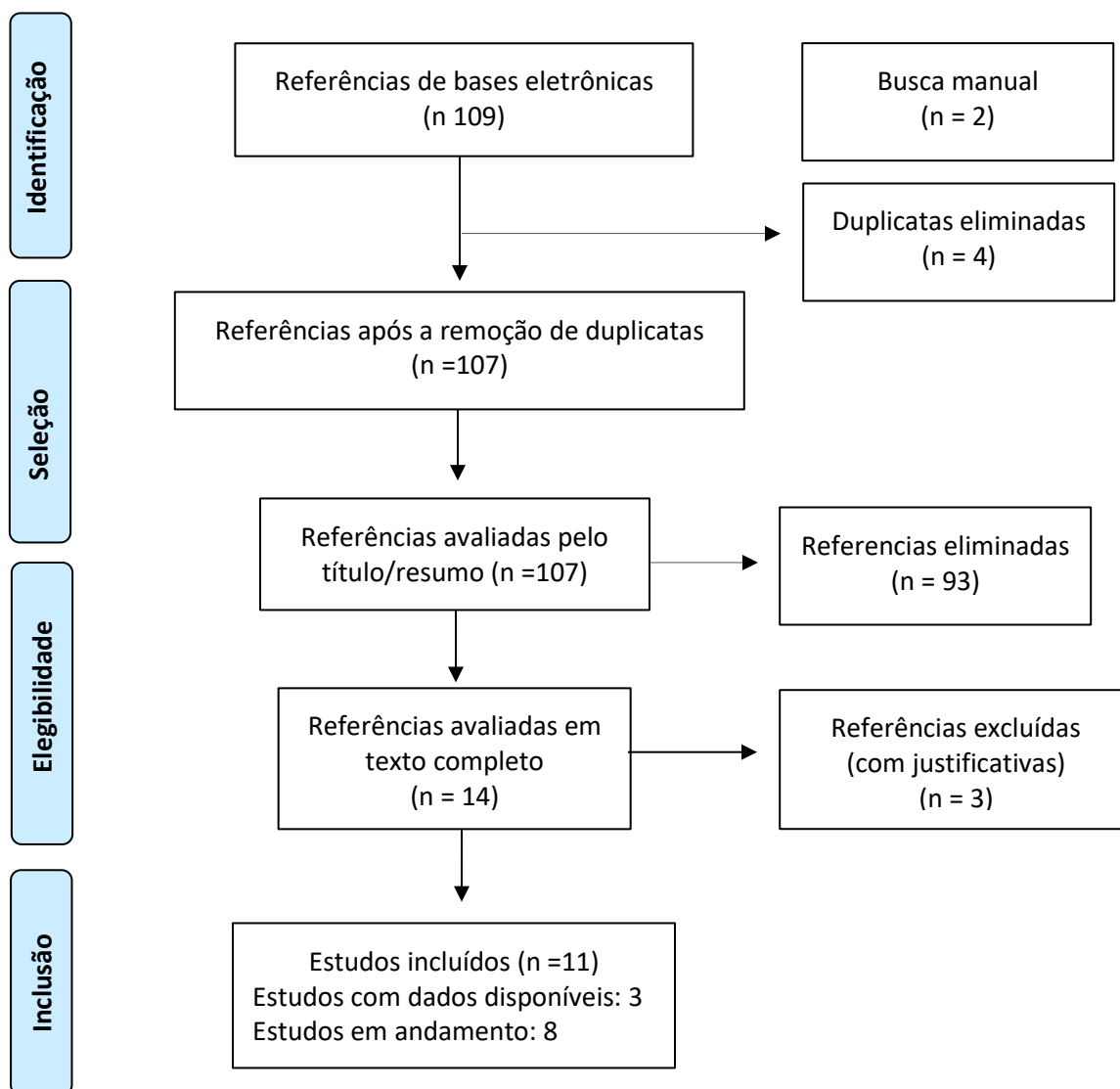
As buscas eletrônicas identificaram 109 referências e a busca manual, duas referências. Durante o processo de seleção, foram eliminadas quatro referências duplicadas (referências idênticas) e 93

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 14 referências selecionadas, a elegibilidade de 11 delas foi confirmada e três referências foram excluídas [Grein 2020; Hillaker 2020; Holshue 2020] (segunda etapa de seleção). O fluxograma do processo de seleção está apresentado na **Figura 1**. Após o processo de seleção, 11 estudos foram incluídos:

- Um ensaio clínico randomizado publicado [Wang 2020b];
- Dois ensaios clínicos randomizados com resultados preliminares divulgados [NCT04280705 e NCT04292899];
- Oito 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 nove estudos em andamento estão apresentados no **Anexo 2**.

Remdesivir versus placebo

Dois estudos avaliaram esta comparação [Wang 2020b; NCT04280705] e o número total de participantes não está claro, pois o NCT04280705 não divulgou esta informação. Estes estudos avaliaram a mesma dose de remdesivir por 10 dias, consideraram pelo menos dois desfechos semelhantes (mortalidade e tempo para melhora clínica), mas medidos em diferentes momentos. Com a publicação dos dados finais do NCT04280705, a possibilidade de metanálise será reavaliada.

Os dados do ensaio clínico publicado (237 adultos hospitalizados) não identificaram diferenças estatísticas entre remdesivir e placebo para os desfechos: tempo para melhora clínica, proporção de pacientes em cada categoria da escala clínica, mortalidade após 28 dias, tempo de ventilação mecânica invasiva, tempo de oxigenoterapia, tempo de hospitalização, eventos adversos, eventos adversos graves, interrupção do tratamento devido a eventos adversos e negatização da carga viral [Wang 2020b]. A proporção de pacientes que desenvolveu infecção nosocomial foi maior no grupo placebo do que no grupo remdesivir. Por meio de uma análise de subgrupo, este estudo sugere que a administração mais precoce de remdesivir (< 10 dias do início dos sintomas) possa ter um efeito mais positivo.

Os dados preliminares do estudo NCT04280705 sugerem benefícios do remdesivir na redução do tempo até a recuperação clínica, mas sem diferenças da mortalidade. Os resultados de outros 27 desfechos planejados ainda não foram divulgados.

Remdesivir por 5 dias versus remdesivir por 10 dias

Um estudo com dados preliminares divulgados avaliou esta comparação e considerou dados de 397 adultos e crianças hospitalizados com quadro grave de COVID-19 [NCT04292899]. Os resultados não identificaram diferença entre os dois esquemas de tratamento para nenhum dos desfechos avaliados, incluindo desfechos que não foram planejados.

Quadro 1. Aspectos metodológicos e principais achados dos estudos incluídos com dados disponíveis

Característica/Estudo	Wang 2020b	NCT04280705	NCT04292899
País	China	Estados Unidos, Europa e Ásia	Estados Unidos, Europa e Ásia
Delineamento	Ensaio clínico randomizado multicêntrico (NCT04257656)	Ensaio clínico randomizado multicêntrico	Ensaio clínico randomizado multicêntrico
Status	Finalizado e publicado	Resultados preliminares (27 de abril de 2020)	Dados preliminares (29 de abril de 2020)
População (n)	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes hospitalizados com diagnóstico documentado de COVID-19 • Pneumonia com confirmação radiográfica • $\text{SatO}_2 \leq 94\%$ ou $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ • ≥ 18 anos de idade • Duração sintomas ≤ 12 dias <p>(n = 237)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes hospitalizados com diagnóstico documentado de COVID-19, com PCR positivo na amostra colhida < 72 horas antes da randomização ou PCR positivo na amostra colhida ≥ 72 horas antes da randomização, incapacidade documentada de obter uma amostra repetida e doença progressiva sugestiva de infecção por SARS-CoV-2. • Doença com qualquer duração desde que presente pelo menos um dos seguintes: Infiltrados pulmonares em exame de imagem ou $\text{SatO}_2 \leq 94\%$ ao ar ambiente ou necessidade de oxigênio suplementar ou ventilação mecânica. • ≥ 18 anos de idade <p>Clinicaltrials n = 800</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes hospitalizados com diagnóstico documentado de COVID-19 COVID-19 confirmada, com quadro clínico grave • Até 4 dias de início dos sintomas • Saturação $\text{O}_2 \leq 94\%$ ou uso de oxigênio suplementar • ≥ 12 anos de idade <p>(n=6.000 planejados)</p>

		NIAID website n = 1.063	
Intervenção	Remdesivir intravenoso 200 mg/dia no primeiro dia seguido de 100 mg/dia por 9 dias (n= 158)	Remdesivir intravenoso 200 mg/dia no primeiro dia seguido de 100 mg/dia por 9 dias (n = não disponível)	Remdesivir intravenoso 200 mg/dia no primeiro dia seguido de 100 mg/dia por 4 dias (n = 200)
Comparador	Placebo (n = 78)	Placebo (n = não disponível)	Remdesivir intravenoso 200 mg/dia no primeiro dia seguido de 100 mg/dia por 9 dias (n = 197)
Principais resultados	<ul style="list-style-type: none"> • Tempo para melhora clínica (escala NEWS, 6 pontos): sem diferença entre os grupos (HR: 1,23; IC95%: 0,87 a 1,75). • Proporção de pacientes em cada categoria da escala clínica NEWS (de seis pontos) nos dias 7, 14 e 28: sem diferença entre os grupos. 	<p><i>Resultados preliminares (número de participantes não divulgado)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Tempo até a recuperação clínica (hospitalizado e sem oxigênio e cuidados médicos contínuos; não hospitalizado com limitação de atividades e/ou oxigênio domiciliar, não hospitalizado sem limitação de atividades): 11 dias no grupo remdesivir <i>versus</i> 15 dias no grupo placebo (p<0,001) • Mortalidade: sem diferença entre os grupos (8% no grupo remdesivir <i>versus</i> 1,6% no grupo placebo; p=0,059). <p><i>Resultados ainda não disponíveis:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Alterações laboratoriais • Alteração no escore clínico NEWS • Escore clínico na escala ordinal da OMS (0 a 8) • Eventos adversos graus 3 ou 4 • Eventos adversos • Tempo de hospitalização 	<p><i>Resultados preliminares com 397 participantes</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Proporção de pacientes com melhora clínica em 14 dias (≥ 2 pontos na escala ordinal de 7 pontos): 65% (129/200) remdesivir 5 dias <i>versus</i> 54% (107/197) remdesivir 10 dias (p = 0,16) • Proporção de pacientes com eventos adversos em 14 dias: 71% (141/200) remdesivir 5 dias <i>versus</i> 74% (145/197) remdesivir 10 dias (p = 0,86) <p><i>Resultados preliminares divulgados, mas não planejados:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Proporção de pacientes com recuperação clínica em 14 dias: 65% (129/200) remdesivir 5 dias <i>versus</i> 54% (106/197) remdesivir 10 dias (p = 0,17) • Proporção de pacientes com alta hospitalar em 14 dias: 60%

<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidade após 28 dias: sem diferença entre os grupos, com 14% no grupo remdesivir (22/158) <i>versus</i> 13% no grupo placebo (10/78) (RR: 1,09; IC95%: 0,54 a 2,18). • Tempo de ventilação mecânica invasiva (média, em dias): sem diferença entre os grupos, com 7 dias (4 a 16) no grupo remdesivir <i>versus</i> 15,5 dias (6 a 21) no grupo placebo (DM: -4; IC95%: -14 a 2) • Tempo de oxigenoterapia (média, em dias): sem diferença entre os grupos, com 19 dias (11 a 30) no grupo remdesivir <i>versus</i> 21 dias (14 a 30,5) no grupo placebo (DM: -2 dias; IC95%: -6 a 1). • Tempo de hospitalização (média, em dias): sem diferença entre os grupos, com 25 dias (16 a 38) no grupo remdesivir <i>versus</i> 24 dias (18 a 36) no grupo placebo (DM: 1 dia; IC95%: - 4 a 4). • Proporção de doentes com infecção nosocomial: 3% (4/155) no grupo remdesivir <i>versus</i> 9% (7/78) no grupo placebo (RR: 0,29; IC95%: 0,09 a 0,95). • Eventos adversos: sem diferença entre os grupos, com 66% com remdesivir (102/155) <i>versus</i> 64% (50/78) no grupo placebo (RR: 0,29; IC95%: 0,09 a 0,95). • Eventos adversos graves: sem diferença entre os grupos, com 8% no grupo remdesivir (28/155) <i>versus</i> 14% (20/78) no grupo placebo (RR: 0,70; IC95%: 0,43 a 1,17). • Interrupção do tratamento devido a eventos adversos: sem diferença entre os grupos, com 	<p>(total = 29 desfechos)</p>	<p>(120/200) remdesivir 5 dias <i>versus</i> 52% (103/197) remdesivir 10 dias (p = 0,44)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalidade em 14 dias: 8% (16/200) remdesivir 5 dias <i>versus</i> 11% (21/197) remdesivir 10 dias (p = 0,70) • Proporção de pacientes com eventos adversos graus 3 ou 4 em 14 dias: 4% (8/200) remdesivir 5 dias <i>versus</i> 5% (10/197) remdesivir 10 dias (p = 0,65) • Proporção de pacientes com eventos adversos graves em 14 dias: 2% (3/200) remdesivir 5 dias <i>versus</i> 2% (4/197) remdesivir 10 dias (p = 0,73) • Proporção de pacientes com eventos adversos e necessidade de interrupção do tratamento dentro de 14 dias: 5% (9/200) remdesivir 5 dias <i>versus</i> 10% (20/197) remdesivir 10 dias (p = 0,07)
--	-------------------------------	---

	<p>12% no grupo remdesivir (18/155) versus 5% no grupo placebo (4/78) (RR: 2,26; IC95%: 0,79 a 6,46)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Negativação da carga viral (PCR): sem diferença entre os grupos. 		
Financiamento	Chinese Academy of Medical Sciences Emergency Project of COVID-19, National Key Research and Development Program of China, the Beijing Science and Technology Project	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) Gilead Sciences	Gilead Sciences

DM: diferença de médias; HR: Hazard Ratio; IC 95%: intervalo de confiança de 95%; NEWS: National Early Warning Score; PaO₂ / FiO₂: pressão parcial de oxigênio arterial / fração inspirada de oxigênio; RR: risco relativo; SatO₂: saturação arterial de oxigênio.

Qualidade metodológica e risco de viés dos estudos incluídos

A avaliação do risco de viés do ensaio clínico publicado [Wang2020b] está apresentada na **Figura 2** e as justificativas para cada julgamento, no **Quadro 2**. A avaliação do risco de viés dos dois estudos com dados preliminares [NCT04280705 e NCT04292899] não foi consolidada, considerando que ainda não existem informações suficientes para que seja feita de modo apropriado. No entanto, algumas observações envolvendo de viés de relato seletivo e outros vieses foram pontuadas e serão consideradas definitivas apenas quando a avaliação do risco de viés for consolidada (na próxima versão desta revisão sistemática).

Figura 2. Risco de viés do ensaio clínico randomizado publicado, utilizando a Tabela de Risco de Viés da Cochrane [Higgins 2019]

Wang 2020	+	Geração da sequência
	+	Sigilo de alocação
	+	Mascaramento dos participantes e equipe: Desfecho objetivo - Mortalidade
	+	Mascaramento dos participantes e equipe: Desfechos subjetivos - Outros desfechos
	+	Mascaramento dos avaliadores dos desfechos: Desfecho objetivo - Mortalidade
	?	Mascaramento dos avaliadores dos desfechos: Desfechos subjetivos - Outros desfechos
	+	Dados incompletos dos desfechos: Desfecho objetivo - Mortalidade
	+	Dados incompletos dos desfechos: Desfechos subjetivos - Outros desfechos
	+	Relato seletivo
	?	Outras fontes de viés

Quadro 2. Justificativas para a avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados incluídos, utilizando a Tabela de Risco de Viés da Cochrane [Higgins 2019]

Domínio / estudo	Wang 2020b	NCT04280705	NCT04292899
Geração da sequência de alocação	Baixo risco <i>“...randomisation sequence, including stratification, was prepared by a statistician not involved in the trial using SAS software”</i> Os autores relatam o método de randomização e ele parece apropriado.	Não avaliado	Não avaliado
Sigilo de alocação	Baixo risco <i>“Eligible patients were allocated to receive medication in individually numbered packs, according to the sequential order of the randomisation centre.”</i> <i>“Envelopes were prepared for emergency unmasking.”</i> Os autores relatam o método de sigilo de alocação e ele parece apropriado.	Não avaliado	Não avaliado
Mascaramento dos participantes e equipe - mortalidade	Baixo risco <i>“Patients received the same volume of placebo infusions”</i>	Não avaliado	Não avaliado
Mascaramento dos participantes e equipe – outros desfechos	Baixo risco <i>“Patients received the same volume of placebo infusions”</i>	Não avaliado	Não avaliado
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos - mortalidade	Baixo risco Não há informações claras sobre o mascaramento dos avaliadores, porém é pouco provável que a ausência de mascaramento possa ter influenciado o julgamento para este desfecho	Não avaliado	Não avaliado
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos - outros desfechos	Risco incerto Não há informações claras sobre o mascaramento dos avaliadores, e é provável que a ausência de mascaramento possa ter influenciado o julgamento para estes desfechos	Não avaliado	Não avaliado
Dados incompletos dos desfechos - mortalidade	Baixo risco Poucas perdas (4%), razões foram relatadas, análise por intenção de tratar.	Não avaliado	Não avaliado

Dados incompletos dos desfechos - outros desfechos	Baixo risco Poucas perdas (4%), razões foram relatadas, análise por intenção de tratar.	Não avaliado	Não avaliado
Relato seletivo	Baixo risco Registro prospectivo do estudo (NCT04257656). Todos os desfechos planejados foram analisados e relatados.	Não avaliado *	Não avaliado * §
Outras fontes de viés	Risco incerto Este estudo foi interrompido precocemente com a alegação de dificuldade de incluir participantes pela redução de casos em Wuhan.	Não avaliado	Não avaliado**

* Houve alteração da definição do desfecho primário na plataforma de registro do estudo (www.clinicaltrials.gov) em 16 de abril de 2020 para o NCT04280705 e em 6 de abril de 2020 para o NCT04292899.

§ Os dados preliminares divulgados em 29 de abril de 2020 incluem desfechos não planejados no estudo (como taxa de recuperação clínica e de alta hospitalar aos 14 dias).

** Houve modificação dos critérios de exclusão (pacientes em ventilação mecânica x pacientes em ventilação mecânica ≥ 5 dias)

Estudo excluídos

Os estudos excluídos e as razões para exclusão estão apresentados no **Quadro 3**.

Quadro 3. estudos excluídos e as razões para exclusão

Estudo	Razão para exclusão
Grein 2020	Coorte único experimental prospectivo (sem grupo comparador, fase 2)
Hillaker 2020	Relato de caso
Holshue 2020	Relato de caso

Avaliação da certeza nas evidências identificadas

A avaliação da certeza no conjunto final das evidências será realizada assim que houver disponibilização dos resultados dos ensaios clínicos que tiveram seus dados preliminares divulgados (NCT04280705 e NCT04292899).

DISCUSSÃO

Esta revisão sistemática identificou três ensaios clínicos randomizados com dados disponíveis, envolvendo pelo menos 634 participantes hospitalizados com COVID-19: um estudo com dados publicados [Wang 2020b] e dois estudos com dados preliminares divulgados em mídias e *websites* [NCT04280705; NCT04292899].

Dois estudos compararam remdesivir versus placebo [Wang 2020b; NCT04280705], mas devido a indisponibilidade de dados até o momento, não foi possível realizar, e nem mesmo avaliar, a possibilidade de sínteses quantitativas dos resultados. Com a publicação de dados adicionais e mais detalhados do estudo NCT04280705, a possibilidade de metanálise será reavaliada com base na heterogeneidade clínica e metodológica entre eles. Os dois estudos apresentaram resultados inconsistentes quanto aos benefícios do remdesivir no tempo de melhora clínica, mas foram concordantes ao não identificarem efeito do medicamento na redução mortalidade de pacientes com COVID-19. Esta inconsistência pode ser devida a erros aleatórios (devido ao tamanho amostral, por exemplo) ou a erros sistemáticos (vieses). Pontua-se aqui que o estudo publicado [Wang 2020b] foi interrompido precocemente por falta de pacientes e, portanto, não incluiu a amostra inicialmente calculada. Portanto, o baixo poder amostral não pode ser afastado como uma razão para que uma diferença estatisticamente significativa não tenha sido identificada na melhora clínica.

Um estudo com dados preliminares divulgados comparou o uso de remdesivir por cinco e dez dias e não identificou diferença entre os dois esquemas de tratamento para nenhum dos desfechos avaliados, incluindo desfechos que não foram planejados [NCT04292899]. Apesar de não ter sido demonstrada diferença estatística significativa, as estimativas pontuais de eficácia (melhora clínica e alta hospitalar) e de segurança (mortalidade, eventos adversos em geral) foram piores com o esquema de tratamento mais longo.

A qualidade metodológica (e risco de viés) foi considerada adequada para o estudo publicado [Wang 2020b], exceto pelo fato da interrupção precoce do estudo por falta de participante, o que provavelmente reduziu o poder amostral para detectar a diferença inicialmente estimada entre as intervenções comparadas quanto ao tempo para melhora clínica.

A qualidade metodológica dos dois estudos com dados preliminares será avaliada quando o relato dos resultados fornecer informações suficientes para o julgamento. No entanto, algumas preocupações foram levantadas durante a elaboração desta revisão com base em informações

disponíveis até o momento. O risco de viés de relato seletivo de desfecho parece ser alto para ambos os estudos, pois a definição do desfecho primário foi modificada nos respectivos registros na plataforma ClinicalTrials após o início dos estudos e a inclusão de participantes. Adicionalmente, ao longo da condução do estudo NCT04292899, houve modificação dos critérios de elegibilidade relacionados à ventilação mecânica, e não sabemos o quanto este fato pode impactar os resultados definitivos.

Como limitações desta revisão sistemática, 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. A avaliação da certeza no conjunto final de evidências disponíveis (GRADE) não foi realizada nesta versão, mas será assim que detalhes dos estudos com resultados preliminares sejam disponibilizados.

Por fim, enfatiza-se que os resultados dos estudos disponíveis não foram concordantes sobre os efeitos do remdesivir na melhora clínica quando comparado ao placebo. Para todos os demais desfechos de eficácia, originados de um único ensaio clínico interrompido precocemente, não foram identificados benefícios com o uso do remdesivir.

A divulgação de detalhes metodológicos e estatísticos dos estudos com dados preliminares – incluindo estimativas de tamanho de efeito e respectivas medidas de confiança e/ou dispersão, número de eventos e número de participantes - permitirá avaliar a possibilidade de metanálise, que poderá resolver a discordância apontada e reduzir a incerteza sobre a evidência existente.

CONCLUSÕES

Esta revisão sistemática identificou três ensaios clínicos randomizados (ECR), com dados disponíveis de modo definitivo ou preliminar, comparando (a) remdesivir *versus* placebo (incluindo um ECR com boa qualidade metodológica) e (b) dois esquemas de administração de remdesivir para pacientes hospitalizados com COVID-19.

Os resultados para o desfecho primário ‘tempo até a melhora clínica’ não foram consistentes entre os estudos e a realização de uma metanálise, assim que os dados completos estiverem disponíveis, poderá resolver esta inconsistência. Para os demais desfechos de eficácia e segurança, não foi

identificado benefício com o remdesivir. Os efeitos da administração de remdesivir em esquemas de cinco e dez dias foram comparáveis.

A publicação dos dados completos dos estudos preliminarmente divulgados poderá impactar de modo substancial nas conclusões desta revisão sistemática. Com os resultados destes estudos, novas evidências poderão ser identificadas e espera-se uma maior confiança no conjunto final das evidências para apoiar a tomada de decisão.

REFERÊNCIAS

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.

FDA. U.S Food and Drug Administration. FDA News release: Coronavirus (COVID-19) Update: Daily Roundup May 1, 2020. Disponível em: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-daily-roundup-may-1-2020>. [Acessado em 1º de maio de 2020].

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.

Grein J, Ohmagari N, Shin D, et al. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Apr 10. doi: 10.1056/NEJMoa2007016. [Epub ahead of print].

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.

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. [Acessado em 30 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.

JBI. 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. [Acessado em 30 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.

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 Jun 28;9(396). pii: eaal3653. doi: 10.1126/scitranslmed.aal3653.

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, Herrán 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 30 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. [Wang 2020a]

Wang Y, Zhang D, Du G, *et al.* Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-

blind, placebo-controlled, multicentre trial. Published: April 29, 2020 DOI:

[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31022-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31022-9). Disponível em:

[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)31022-9/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)31022-9/fulltext). [Acessado em 1º. maio 2020]. [Wang 2020b]

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 (1º. de maio 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 remdesivir OR 9GS-5734) OR (RDV) Or (remdesivir-triphosphate) OR (remdesivir-TP) OR "UNII-3QKI37EEhE"</p> <p>#4 #1 OR #2</p> <p>#5 #4 AND #3</p>	13
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 (GS-5734) OR (RDV) OR (remdesivir-triphosphate) OR (remdesivir-TP) OR 'UNII-3QKI37EEHE'</p> <p>#3 #1 AND #2</p>	42
MedRxiv	# 1 remdesivir OR (GS-5734) OR (RDV) OR (remdesivir-triphosphate) OR (remdesivir-TP)	92

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 "remdesivir" [Supplementary Concept] OR remdesivir OR (GS-5734) OR (RDV) OR (remdesivir-triphosphate) OR (remdesivir-TP) OR "UNII-3QKI37EEHE"</p> <p>#3 #1 AND #2</p>	88
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)	22
WHO Trial Registry Network COVID-19 01/05/2020	#1 remdesivir OR (GS-5734) OR (RDV)	12
Total	-----	109

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
EUCTR2020-000936-23	Recrutando	Março 2020 /	ECR	<p>COVID-19</p> <p>Diagnóstico há menos de 72 horas (PCR)</p> <p>≥ 18 anos de idade</p> <p>Hospitalizados, crepitação ao exame físico, com saturação O₂ ≤ 94% ou uso de oxigênio suplementar ou ventilação mecânica</p> <p>(n = 3.100)</p>	Remdesivir	<p>Comparador 1: lopinavir/ritonavir</p> <p>Comparador 2: hidroxicloroquina</p>	<p>Classificação clínica no dia 15</p> <p>Gravidade clínica (Escala NEWS), oxigenação, ventilação mecânica)</p> <p>Tempo de hospitalização</p> <p>Tempo de ventilação mecânica</p> <p>Tempo de uso de oxigênio suplementar</p> <p>Mortalidade</p> <p>Eventos adversos</p>	<p>INSERM (Institut national de la santé et de la recherche médicale)</p> <p>Gilead Sciences</p>
JPRN-JRCT2031190264	Recrutando	Março 2020 / março 2023	ECR	<p>COVID-19</p> <p>Diagnóstico há menos de 72 horas (PCR)</p> <p>≥ 20 anos de idade</p> <p>Hospitalizados, com saturação O₂ ≤ 94% ou uso de oxigênio suplementar ou ventilação mecânica</p>	Remdesivir	Placebo	<p>Tempo para melhora de dois pontos da escala NEWS</p> <p>Classificação clínica NEWS nos dias 3, 5, 8, 11, 22 e 29.</p> <p>Número de dias sem uso de oxigênio suplementar (até dia 29)</p> <p>Número de dias sem uso de ventilação mecânica não-invasiva (até dia 29)</p> <p>Número de dias sem uso de ECMO (até dia 29)</p>	<p>National Research and Development Agency National International Medical Research Center Hospital</p>

				Alteração pulmonar no exame de imagem (n = 100) COVID-19 ≥ 18 anos de idade Hospitalizados (n = 10.000)	Remdesivir + terapia suporte	Comparador 1: Hidroxicloroquina + terapia suporte Comparador 2: Cloroquina + terapia suporte Comparador 3: lopinavir/ritonavir + terapia suporte Comparador 4: interferon beta 1a	Tempo de hospitalização Mortalidade aos 14 e 28 dias	
EUCTR2020-001366-11	Recrutando	Março 2020	ECR				Mortalidade geral Tempo de hospitalização Tempo para início da ventilação mecânica Tempo para internação em UTI	World Health Organization)
EUCTR2020-000982-18 PER-010-20								
IRCT20200405046953N1								
ISRCTN83971151 (Solidarity)								
NCT04349410	Recrutando	Abril / novembro 2020	ECR	COVID-19	Remdesivir	Comparador 1: hidroxicloroquina + azitromicina Comparador 2: hidroxicloroquina + doxiciclina Comparador 3: hidroxicloroquina + clindamicina Comparador 4: hidroxicloroquina + clindamicina +	Imagem pulmonar pela ressonância magnética Sobrevida Taxa de extubação	The Camelot Foundation

						<p>primaquine baixa dose</p> <p>Comparador 5: hidroxicloroquina + clindamicina + primaquine alta dose</p> <p>Comparador 6: tocilizumab</p> <p>Comparador 7: metilprednisolona</p> <p>Comparador 8: Interferon-Alfa 2B</p> <p>Comparador 9: losartana</p> <p>Comparador 10: plasma convalescente</p>		
NCT04330690	Recrutando	Março 2018/maio 2018	ECR	<p>COVID-19 confirmada</p> <p>≥ 18 anos de idade</p> <p>Hospitalizados (n=440)</p>	Remdesivir + terapia de suporte	<p>Comparador 1: Lopinavir/ritonavir + terapia de suporte</p> <p>Comparador 2: hidroxicloroquina + terapia de suporte</p> <p>Comparador 3: Terapia de suporte</p>	<p>Mortalidade por todas as causas</p> <p>Tempo até a recuperação clínica</p> <p>Sintomas clínicos</p> <p>Mortalidade</p> <p>Duração da hospitalização</p> <p>Necessidade de ventilação mecânica</p>	<p>Sunnybrook Health Sciences Centre AbbVie Apotex Inc.</p>
NCT04292730 EUCTR2020- 000842-32	Recrutando	Março 2020 / maio 2020	ECR	<p>COVID-19 confirmada, com quadro clínico moderado</p>	Remdesivir + terapia de suporte	Comparador 1: remdesivir + terapia de suporte (diferente dose)	<p>Taxa de melhora clínica</p> <p>Taxa de eventos adversos</p>	Gilead Sciences

				<p>Até 4 dias de início dos sintomas</p> <p>Internados, com saturação O₂ > 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>		<p>Comparador 2: terapia de suporte</p>		
NCT04315948	Recrutando	Março 2020 / março 2023	ECR	<p>COVID-19 confirmada</p> <p>18 anos ou mais de idade</p> <p>Internados, com saturação O₂ ≤ 94% ambiente ou uso de oxigênio ou de ventilação mecânica</p> <p>(n=3.100)</p>	Remdesivir	<p>Comparador 1: lopinavir/ritonavir</p> <p>Comparador 2: interferon beta-1A</p> <p>Comparador 3: hidroxicloroquina</p> <p>Comparador 4: terapia de suporte</p>	<p>Condição clínica (escala de 0-7)</p> <p>Tempo para melhora clínica</p> <p>Tempo para alta hospitalar</p> <p>Nos dias sem uso de oxigênio</p> <p>Taxa de uso de ventilação não invasiva ou oxigênio em alto fluxo</p> <p>Tempo de uso de ventilação não invasiva ou oxigênio em alto fluxo</p> <p>Taxa de uso de ventilação invasiva</p> <p>Tempo de uso de ventilação invasiva</p> <p>Tempo de hospitalização</p> <p>Mortalidade</p>	Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale, France

							Eventos adversos (total = 29 desfechos)	
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 hospitalização em UTI Mortalidade em 28 dias Negativação de carga viral (PCR) Coinfecção Disfunção orgânica Marcadores inflamatórios e de disfunção endotelial	Oslo University Hospital

ECMO: Extracorporeal Membrane Oxygenation; 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)