

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, 29 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 realizadas em 27 de maio de 2020. **Resultados:** Foram identificados dois ensaios clínicos randomizados (ECRs) com qualidade metodológica boa a moderada comparando remdesivir versus placebo e um ECR com qualidade baixa comparando diferentes esquemas de administração de remdesivir. Oito ECRs estão em andamento. **Conclusão:** Com uma certeza baixa a moderada no conjunto final das evidências, esta revisão sistemática não identificou benefício do remdesivir na redução do tempo de ventilação mecânica, oxigenoterapia, hospitalização e na mortalidade. O remdesivir não se associou a maior risco de eventos adversos. As estimativas relacionadas à melhora/recuperação clínica foram divergentes entre os estudos incluídos. Os dados preliminares comparando o uso de remdesivir por cinco e dez dias não mostraram diferença entre esses dois esquemas de tratamento para nenhum dos desfechos de eficácia avaliados ou na mortalidade aos 14 dias.

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.

(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 27 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 clínica e metodologicamente homogêneos estiveram disponíveis, foi 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, 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

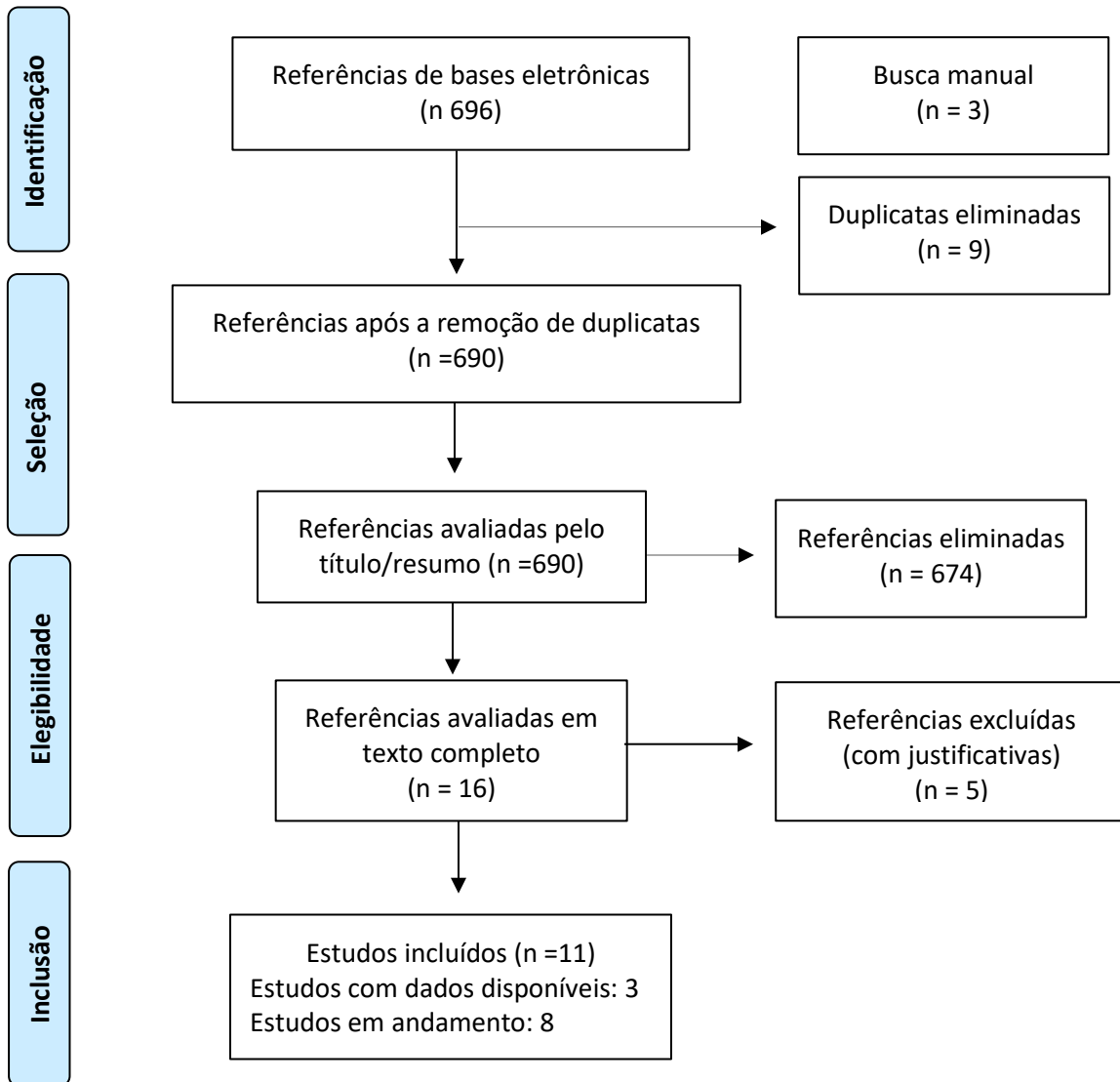
Resultados das buscas

As buscas eletrônicas identificaram 696 referências e a busca manual, três referências. Durante o processo de seleção, foram eliminadas nove referências duplicadas (referências idênticas) e 674 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 16 referências selecionadas, a elegibilidade de 11 delas foi confirmada e cinco referências foram excluídas [Grein 2020; Hillaker 2020; Holshue 2020; Hsu 2020; Lin 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:

- Três ensaios clínicos randomizado publicados [Beigel 2020; Goldman 2020; Wang 2020b]
- Oito estudos clínicos em andamento (**Anexo 2**)

Figura 1. Fluxograma do processo de seleção de estudos



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

Característica/ Estudo	Wang 2020b	Beigel 2020	Goldman 2020
País	China	Estados Unidos, Europa e Ásia	Estados Unidos, Europa e Ásia
Delineamento	Ensaio clínico randomizado multicêntrico (NCT04257656)	Ensaio clínico randomizado multicêntrico (NCT04280705)	Ensaio clínico randomizado multicêntrico (NCT04292899)
Status	Finalizado, publicado	Resultados preliminares, publicado	Dados preliminares
Tamanho amostral	237	1.063 (dados disponíveis para 1.059)	402 (6.000 planejados)
População	<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 	<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. 	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes hospitalizados com diagnóstico documentado de 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

		<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 18 anos de idade 	
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 = 538)	Remdesivir intravenoso 200 mg/dia no primeiro dia seguido de 100 mg/dia por 4 dias (n = 200)
Comparador	Placebo (n = 78)	Placebo (n = 521)	Remdesivir intravenoso 200 mg/dia no primeiro dia seguido de 100 mg/dia por 9 dias (n = 197)
Negativação da carga viral	Sem diferença entre os grupos (PCR)	Não avaliado	Não avaliado
Melhora clínica	<p>Tempo para melhora clínica, em dias (escala NEWS, 6 pontos) (mediana, IQ):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Remdesivir: 21 (13 a 28) • Placebo: 23 (15 a 28) (HR: 1,23; IC95%: 0,87 a 1,75). <p>Proporção de pacientes com melhora clínica aos 14 dias (redução de 2 pontos em uma escala de 0-6):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Remdesivir: 27% (42/158) • Placebo: 23% (18/78) (RR: 1,15; IC95%: 0,71 a 1,86) <p>Proporção de pacientes com melhora clínica aos 28 dias:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Remdesivir: 65% (103/158) • Placebo: 58% (45/78) (RR: 1,13; IC95%: 0,91 a 1,41) 	<p>Tempo até a recuperação clínica, em dias e até o dia 28 (foram considerados como apresentando recuperação clínica: pacientes hospitalizados e sem oxigênio e cuidados médicos contínuos; não hospitalizados com limitação de atividades e/ou oxigênio domiciliar, não hospitalizados sem limitação de atividades) (mediana, IC95%):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Remdesivir: 11 (9 a 12) • Placebo: 15 dias (13 a 19) (p<0,001; n = 1.059) <p>Proporção de pacientes com recuperação clínica:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Remdesivir: 62% (334/538) • Placebo: 52,3% (273/521) (RR: 1,18; IC95%: 1,07 a 1,32) 	<p><i>Resultados preliminares com 397 participantes</i></p> <p>Proporção de pacientes com melhora clínica em 14 dias (≥ 2 pontos na escala ordinal de 7 pontos):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Remdesivir 5 dias: 65% (129/200) • Remdesivir 10 dias: 54% (107/197) (RR: 0,65; IC95%: 1,19 a 1,40) <p>Proporção de pacientes com recuperação clínica em 14 dias:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Remdesivir 5 dias: 64% (129/200) • Remdesivir 10 dias: 54% (106/197) (RR: 1,20; IC95%: 1,02 a 1,41)

			<p>Proporção de pacientes com alta hospitalar em 14 dias:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Remdesivir 5 dias: 60% (120/200) • Remdesivir 10 dias: 52% (103/197) <p>(RR: 1,15; IC95%: 0,96 a 1,37)</p> <p>Tempo para a melhora clínica (mediana, dias):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Remdesivir 5 dias: 10 • Remdesivir 10 dias: 11 <p>0,79 (0,61 a 1,01)</p>
Ventilação mecânica	<p>Tempo de ventilação mecânica invasiva (mediana, em dias):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Remdesivir: 7 dias (4 a 16) • Placebo: 15,5 dias (6 a 21) <p>(DM: -4 dias; IC95%: -14 a 2)</p>	Não avaliado	<p>Proporção de pacientes em ventilação mecânica invasiva no dia 5 foi uma análise exploratória (post-hoc)</p>
Oxigenioterapia	<p>Tempo de oxigenioterapia (mediana, em dias):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Remdesivir: 19 dias (11 a 30) • Placebo: 21 dias (14 a 30,5) <p>(DM: -2 dias; IC95%: -6 a 1)</p>	Não avaliado	<p>Proporção de pacientes em oxigenioterapia no dia 5 foi uma análise exploratória (post-hoc).</p>
Tempo de hospitalização	<p>Tempo de hospitalização (mediana, em dias):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Remdesivir: 25 dias (16 a 38) • Placebo: 24 dias (18 a 36) <p>(DM: 1 dia; IC95%: - 4 a 4).</p>	Não avaliado	Não avaliado

<p>Eventos adversos</p>	<p>Eventos adversos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Remdesivir: 66% (102/155) • Placebo: 64% (50/78) <p>Eventos adversos graves:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Remdesivir: 8% (28/155) • Placebo: 14% (20/78) <p>Eventos adversos graus 3 ou 4:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Remdesivir: 28,8% (13/155) • Placebo: 33% (11/78) <p>Interrupção do tratamento devido a eventos adversos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Remdesivir: 12% (18/155) • Placebo: 5% (4/78) <p>Proporção de doentes com infecção nosocomial:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Remdesivir: 3% (4/155) • Placebo: 9% (7/78) 	<p>Eventos adversos graves:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Remdesivir: 21,1% (114/541) • Placebo: 27% (141/522) <p>Eventos adversos graus 3 ou 4:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Remdesivir: 28,8% (156/541) • Placebo: 33% (172/522) 	<p>Proporção de pacientes com eventos adversos em 14 dias:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Remdesivir 5 dias: 70% (141/200) • Remdesivir 10 dias: 74% (145/197) <p>(RR: 0,96; IC95%: 0,85 a 1,08)</p> <p>Proporção de pacientes com eventos adversos graves em 14 dias:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Remdesivir 5 dias: 21% (42/200) • Remdesivir 10 dias: 35% (68/197) <p>(RR: 0,61; IC95%: 0,44 a 0,85)</p> <p>Proporção de pacientes com eventos adversos e necessidade de interrupção do tratamento dentro de 14 dias:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Remdesivir 5 dias: 4% (9/200) • Remdesivir 10 dias: 10% (20/197) <p>(RR: 0,44; IC95%: 0,21 a 0,95)</p>
--------------------------------	--	---	---

Mortalidade	Aos 28 dias: <ul style="list-style-type: none"> • Remdesivir: 4% (22/158) • Placebo: 13% (10/78) 	Aos 14 dias: <ul style="list-style-type: none"> • Remdesivir: 5,9% (32/538) • Placebo: 10,3% (54/521) 	Aos 14 dias: <ul style="list-style-type: none"> • Remdesivir 5 dias: 8% (16/200) • Remdesivir 10 dias: 11% (21/197) (RR: 0,75; IC95%: 0,40 a 1,39)
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 medianas; HR: Hazard Ratio; IC 95%: intervalo de confiança de 95%; IQ: intervalo interquartil; NEWS: National Early Warning Score; PaO₂ /FiO₂: pressão parcial de oxigênio arterial / fração inspirada de oxigênio; RR: risco relativo; SatO₂: saturação arterial de oxigênio.

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

Resultados dos estudos incluídos

Comparação 1: Remdesivir versus placebo

Dois estudos, envolvendo 1.300 participantes, avaliaram esta comparação [Wang 2020b; Beigel 2020] considerando a mesma dose de remdesivir por 10 dias.

(1) Carga viral

Um estudo avaliou este desfecho [Wang 2020b] e não identificou diferença entre os grupos comparados quanto a carga viral, avaliada por PCR ao longo do estudo.

(2) Melhora clínica

- Tempo até melhora/recuperação clínica

Os dois estudos avaliaram o tempo até a melhora/recuperação clínica utilizando diferentes definições. Eles também apresentaram medianas (com intervalo interquartil ou IC95%) para as estimativas de tamanho de efeito (dados com distribuição não gaussiana). Deste modo, optou-se por não realizar uma metanálise considerando (a) a heterogeneidade da definição de ‘melhora clínica’, (b) as incertezas associadas a validade de síntese quantitativa para dados com distribuição não normal, e (c) a falta de padronização de métodos validados para transformar as medidas apresentadas em médias e desvio-padrão.

Os resultados dos estudos foram divergentes. O estudo de Wang 2020b não identificou diferença significativa entre os grupos (HR: 1,23; IC95%: 0,87 a 1,75) e o estudo de Biegel relatou menor tempo até a recuperação com o uso de remdesivir (mediana de 11 dias no grupo remdesivir *versus* 15 dias no grupo placebo; $p < 0,001$).

- Proporção de participantes com melhora/recuperação clínica

Os dois estudos consideraram este desfecho utilizando diferentes definições de melhora/recuperação clínica e avaliados em diferentes tempos de seguimento. Os resultados dos estudos foram divergentes. O estudo de Wang 2020b não identificou diferença 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 Biegel 2020 relatou maior probabilidade de recuperação clínica com o uso do remdesivir (RR: 1,18; IC95%: 1,07 a 1,32).

(3) Ventilação mecânica invasiva

Um estudo avaliou este desfecho [Wang 2020b] e não identificou diferença entre os grupos comparados quanto ao tempo de ventilação mecânica invasiva (DM: -4 dias; IC95%: -14 a 2; um estudo, 237 participantes).

(4) Oxigenoterapia

Um estudo avaliou este desfecho [Wang 2020b] e não e não identificou diferença entre os grupos comparados quanto ao tempo de oxigenioterapia (DM: -2 dias; IC95%: - 6 a 1; um estudo, 237 participantes).

(5) Tempo de hospitalização

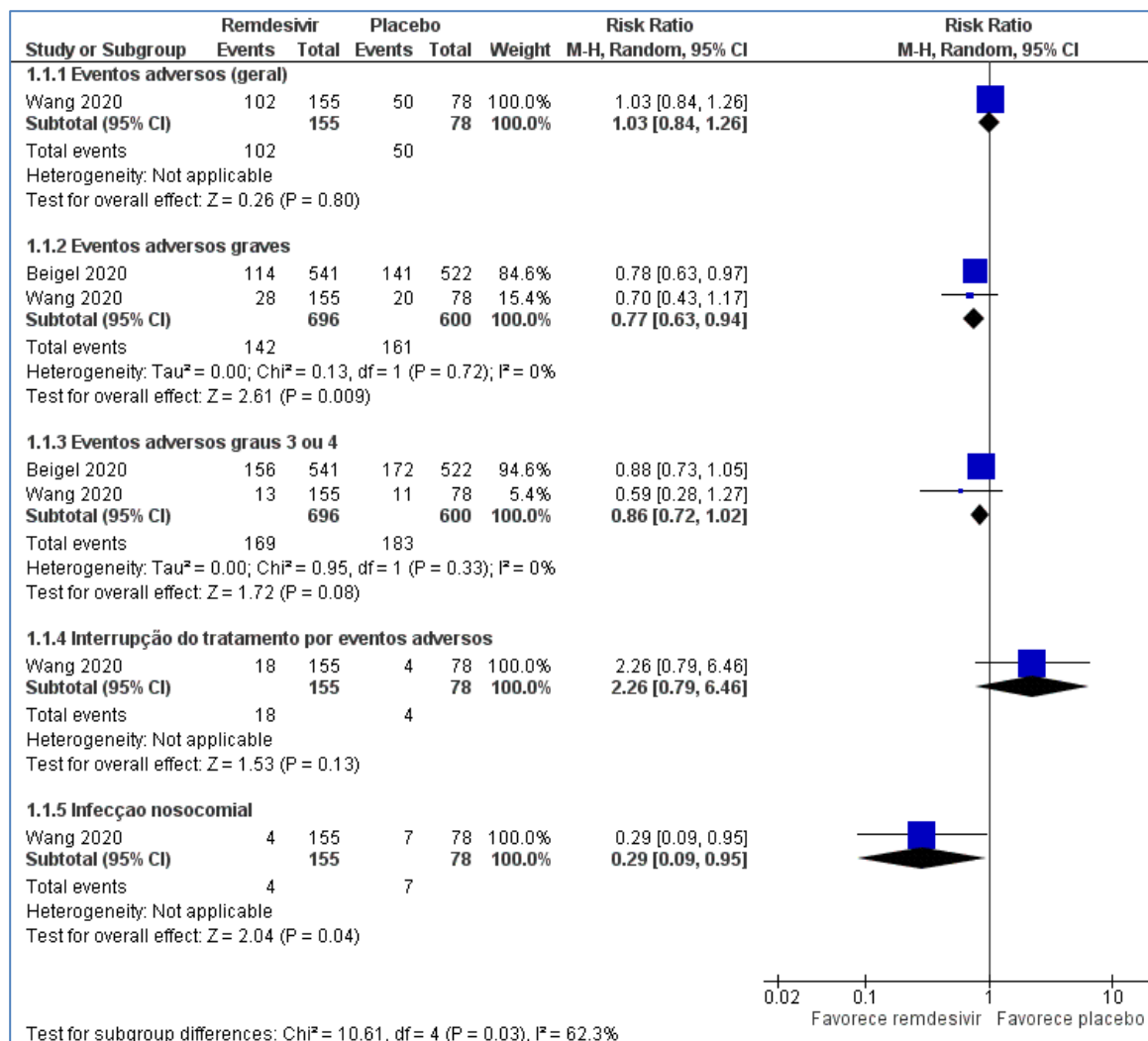
Um estudo avaliou este desfecho [Wang 2020] e não identificou diferença entre os grupos comparados quanto ao tempo de oxigenioterapia (DM: 1 dia; IC95%: - 4 a 4; um estudo, 237 participantes).

(6) Eventos adversos

Dois estudos avaliaram este desfecho de diferentes formas [Wang 2020b; Beigel 2020]. As únicas metanálises possíveis identificaram: (a) menor taxa de eventos adverso graves com o uso de remdesivir quando comparado com o uso do placebo (RR: 0,77; IC95%: 0,63 a 0,94; 2 estudos; 1.296 participantes; $I^2 = 0\%$) e (b) nenhuma diferença estatística entre os grupos quanto aos eventos

adversos graus 3 ou 4 (RR: 0,86; IC95%: 0,72 a 1,02; 2 estudos; 1296 participantes; $I^2 = 0\%$) (Figura 2).

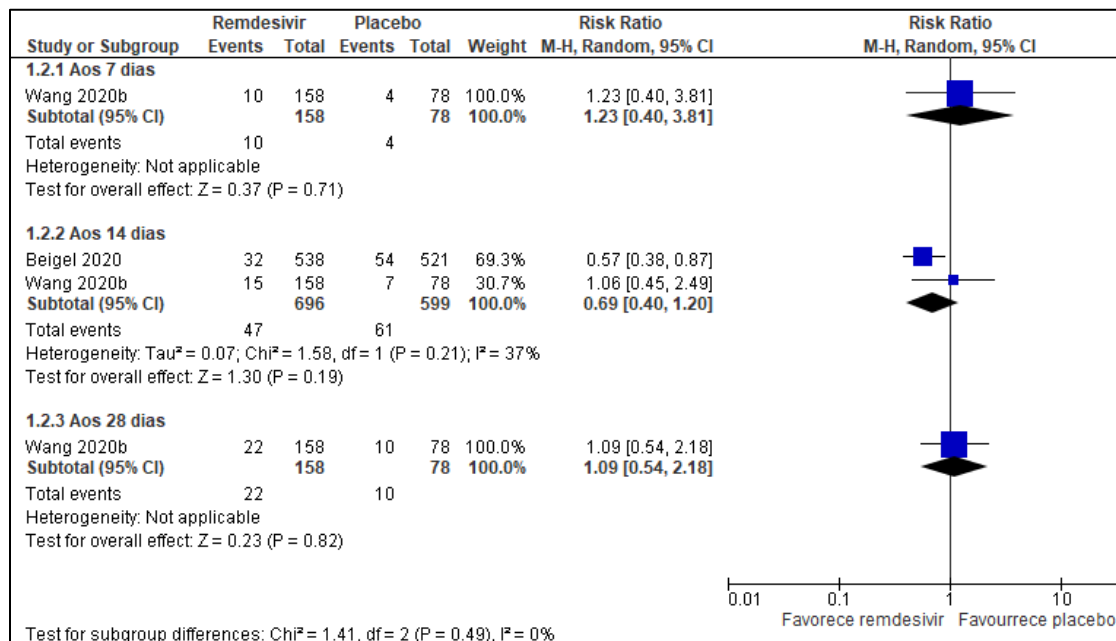
Figura 2. Resultados individuais e metanálises do desfecho ‘eventos adversos’.



(7) Mortalidade

Dois estudos avaliaram este desfecho [Wang 2020b; Beigel 2020] após 7, 14 e 28 dias. Não foi identificada diferença significativa entre o remdesivir e o placebo (Figura 3).

Figura 3. Resultados individuais e metanálise do desfecho ‘mortalidade’.



Comparação 2: Remdesivir por 5 dias *versus* remdesivir por 10 dias

Um estudo incluído avaliou esta comparação e considerou dados de 397 adultos e crianças hospitalizados com quadro grave de Covid-19 [Goldman 2020]. Os resultados não identificaram diferença entre os dois esquemas de tratamento para nenhum dos desfechos de eficácia avaliados ou na mortalidade (**Quadro 1**).

Qualidade metodológica e risco de viés dos estudos incluídos

A avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos incluídos está apresentada na **Figura 4** e as justificativas para cada julgamento, no **Quadro 2**.

Figura 4. Risco de viés dos ensaios clínicos randomizado publicados, utilizando a Tabela de Risco de Viés da Cochrane [Higgins 2019]

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias): Mortalidade	Blinding of participants and personnel (performance bias): Outros desfechos	Blinding of outcome assessment (detection bias): Mortalidade	Blinding of outcome assessment (detection bias): Outros desfechos	Incomplete outcome data (attrition bias): Mortalidade	Incomplete outcome data (attrition bias): Outros desfechos	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Beigel 2020	+	?	+	-	+	+	+	+	-	?
Goldman 2020	+	?	+	-	+	-	-	-	-	?
Wang 2020b	+	+	+	+	+	+	+	+	+	?

Amarelo = risco incerto de viés; Verde: risco baixo de viés; Vermelho: risco alto de viés.

Domínios:

- *Random sequence generation (selection bias) = Geração da sequência de alocação (viés de seleção)*
- *Allocation concealment (selection bias) = Sigilo de alocação (viés de seleção)*
- *Blinding of participants and personnel (performance bias) = Mascaramento de participantes e equipe (viés de condução)*
- *Blinding of outcome assessment (detection bias) = Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção)*
- *Incomplete outcome data (attrition bias) = Dados incompletos dos desfechos (viés de atrito)*
- *Selective reporting (reporting bias) = Relato seletivo (viés de relato)*
- *Other bias = Outros vieses*

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	Beigel 2020	Goldman 2020
Geração da sequência de alocação	<p>Baixo risco</p> <p><i>“...randomisation sequence, including stratification, was prepared by a statistician not involved in the trial using SAS software”</i></p> <p>Os autores relatam o método de randomização e ele parece apropriado.</p>	<p>Baixo risco</p> <p><i>“Enrollment and randomization of subjects is done online using the enrollment module of Advantage eClinical®”</i></p> <p>Os autores não relatam o método de randomização</p>	<p>Baixo risco</p> <p><i>“Participants who meet eligibility criteria are randomized in a 1:1 ratio to 1 of 2 treatment groups on Day 1 using an IWRS and assigned a subject number. Randomization is not stratified.”</i></p> <p>Os autores relatam a utilização de um software para a realização da geração da sequência.</p>
Sigilo de alocação	<p>Baixo risco</p> <p><i>“Eligible patients were allocated to receive medication in individually numbered packs, according to the sequential order of the randomisation centre.”</i></p> <p><i>“Envelopes were prepared for emergency unmasking.”</i></p> <p>Os autores relatam o método de sigilo de alocação e ele parece apropriado.</p>	<p>Risco Incerto</p> <p>Os autores não relatam o método para manutenção do sigilo de alocação.</p>	<p>Risco Incerto</p> <p>Os autores não relatam o método para manutenção do sigilo de alocação.</p>
Mascaramento dos participantes e equipe - mortalidade	<p>Baixo risco</p> <p><i>“Patients received the same volume of placebo infusions”</i></p> <p>Métodos de manutenção do mascaramento foram relatados e parecem adequados.</p>	<p>Baixo risco</p> <p><i>“The treatment will be prepared by the licensed pharmacist and administered by an unblinded study nurse. All follow-up safety and efficacy evaluations will be performed by blinded clinic staff.”</i></p>	<p>Baixo risco</p> <p>Estudo aberto. No entanto, o julgamento para a determinação deste desfecho não é influenciado pela ausência de mascaramento dos avaliadores.</p>

Equipe não estava cega sobre a alocação dos participantes, mas é pouco provável que este fato tenha impactado este desfecho.

<p>Mascaramento dos participantes e equipe – outros desfechos</p>	<p>Baixo risco <i>“Patients received the same volume of placebo infusions”</i></p> <p>Métodos de manutenção do mascaramento foram relatados e parecem adequados.</p>	<p>Alto risco <i>“The treatment will be prepared by the licensed pharmacist and administered by an unblinded study nurse. All follow-up safety and efficacy evaluations will be performed by blinded clinic staff.”</i></p> <p>Equipe não estava cega sobre a alocação dos participantes</p>	<p>Alto risco</p> <p>Estudo aberto. O julgamento para a determinação destes desfechos pode ser influenciado pela ausência de mascaramento dos participantes e equipe.</p>
<p>Mascaramento dos avaliadores dos desfechos - mortalidade</p>	<p>Baixo risco <i>“Patients received the same volume of placebo infusions”</i></p>	<p>Baixo risco <i>“The treatment will be prepared by the licensed pharmacist and administered by an unblinded study nurse. All follow-up safety and efficacy evaluations will be performed by blinded clinic staff.”</i></p> <p>Métodos de manutenção do mascaramento de avaliadores dos desfechos foram relatados e parecem adequados.</p>	<p>Baixo risco</p> <p>Estudo aberto. No entanto, o julgamento para a determinação deste desfecho não é influenciado pela ausência de mascaramento dos avaliadores.</p>
<p>Mascaramento dos avaliadores dos desfechos - outros desfechos</p>	<p>Baixo risco <i>“Patients received the same volume of placebo infusions”</i></p>	<p>Baixo risco <i>“The treatment will be prepared by the licensed pharmacist and administered by an unblinded study nurse. All follow-up safety and efficacy evaluations will be performed by blinded clinic staff.”</i></p> <p>Métodos de manutenção do mascaramento de avaliadores dos desfechos foram relatados e parecem adequados.</p>	<p>Alto risco</p> <p>Estudo aberto. O julgamento para a determinação destes desfechos pode ser influenciado pela ausência de mascaramento dos avaliadores dos desfechos.</p>
<p>Dados incompletos dos desfechos - mortalidade</p>	<p>Baixo risco</p> <p>Poucas perdas (4%), razões foram relatadas, análise por intenção de tratar.</p>	<p>Baixo risco</p> <p>Poucas perdas (1,35%), razões foram relatadas, análise por intenção de tratar.</p>	<p>Alto risco</p> <p>Houve alta taxa de perdas: 28/200 (14%) no grupo 5 dias e 111/197 (56%) no grupo 10 dias. Houve desbalanço destas taxas entre os grupos de comparação.</p>

Dados incompletos dos desfechos - outros desfechos	Baixo risco Poucas perdas (4%), razões foram relatadas, análise por intenção de tratar.	Baixo risco Poucas perdas (1,35%), razões foram relatadas, análise por intenção de tratar.	Alto risco Houve alta taxa de perdas: 28/200 (14%) no grupo 5 dias e 111/197 (56%) no grupo 10 dias. Houve desbalanço destas taxas entre os grupos de comparação.
Relato seletivo	Baixo risco Registro prospectivo do estudo (NCT04257656). Todos os desfechos planejados foram analisados e relatados.	Alto risco Houve alteração da definição do desfecho primário na plataforma de registro do estudo (www.clinicaltrials.gov) em 16 de abril de 2020. O relato da mortalidade aos 28 dias não foi apresentado na publicação com dados preliminares.	Alto risco Houve alteração da definição do desfecho primário na plataforma de registro do estudo (www.clinicaltrials.gov) em 06 de abril de 2020.
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 é possível estimar em que extensão este fato pode ter impactado os resultados apresentados até este momento.	Risco incerto Os dados apresentados são preliminares. Não é possível estimar em que extensão este fato pode ter impactado os resultados apresentados até este momento.	Risco incerto Houve modificação dos critérios de exclusão (pacientes em ventilação mecânica x pacientes em ventilação mecânica \geq 5 dias). Estudo foi replanejado para incluir 6.000 participantes. Os dados publicados se referem a 402 pacientes randomizados. Não é possível estimar em que extensão este fato pode ter impactado os resultados apresentados até este momento.

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
Hsu 2020	Estudo de coorte único experimental que utilizou técnicas de simulação para as estimativas de um grupo controle
Lin 2020	Estudo de coorte único experimental que utilizou técnicas de simulação para as estimativas de um grupo controle

Avaliação da 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) para a comparação principal (remdesivir *versus* placebo). A certeza da evidência foi considerada baixa a moderada para os desfechos avaliados. A redução da certeza ocorreu principalmente devido à imprecisão. A tabela resumo com os achados dos estudos e as justificativas da avaliação estão apresentadas no **Anexo 3**.

DISCUSSÃO

Esta revisão sistemática identificou três ensaios clínicos randomizados com dados disponíveis, envolvendo participantes hospitalizados com Covid-19 e avaliando as comparações:

- Remdesivir *versus* placebo: dois estudos com dados publicados incluindo 1.300 participantes [Beigel 2020; Wang 2020b];
- Remdesivir durante 10 dias *versus* 5 dias: um estudo, planejado para incluir 6.000 participantes, com dados publicados preliminares incluindo 397 participantes [Goldman 2020].

Para a comparação remdesivir versus placebo, os estudos incluídos:

- Não identificaram diferença na concentração de carga viral entre as intervenções (certeza na evidência não foi avaliada);
- Apresentaram resultados divergentes nas estimativas de tempo até melhorar/recuperação clínica e na porcentagem de pacientes com melhora/recuperação clínica (certeza na evidência não foi avaliada);
- Não identificaram diferença no tempo de ventilação mecânica, de oxigenoterapia e de hospitalização (evidência de certeza baixa);
- Não identificaram maior risco de eventos adversos graves com o uso do remdesivir (evidência de certeza moderada).
- Não identificaram diferença na mortalidade aos 28 dias (evidência de certeza baixa).

O conjunto final dessas evidências são de certeza baixa a moderada, ou seja, resultados de novos estudos podem modificar as estimativas atuais.

Os desfechos foram avaliados por um ou dois estudos, que tiveram divergências importantes nos seus resultados e conclusões. Quanto à mortalidade, o estudo de Wang 2020b, que possui menor tamanho amostral, não identificou benefício com o remdesivir aos 14 e 28 dias. Já o estudo Beigel 2020 identificou um benefício aos 14 dias, mas ainda não divulgou os resultados de mortalidade aos 28 dias. Assim, a metanálise para a mortalidade aos 14 dias reflete a heterogeneidade entre os dois estudos que pode ser devida a erros aleatórios (tamanho amostral, por exemplo) ou a erros sistemáticos (vieses). O intervalo de confiança da metanálise é amplo e consistente com uma redução de até 40% ou com um aumento de até 20% no risco de morte com o uso do remdesivir para Covid-19.

Pontua-se aqui que o estudo Wang 2020b foi interrompido precocemente por falta de pacientes e, assim, não incluiu a amostra inicialmente calculada. Portanto, o baixo poder amostral não pode ser afastado como uma justificativa para que uma diferença estatisticamente significativa não tenha sido identificada na melhora clínica.

Um estudo publicado com dados preliminares 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 como mortalidade [Goldman 2020]. 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 de 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. No estudo de Beigel 2020 foi identificado alto risco de relatos seletivo dos desfechos, pois a definição do desfecho primário foi modificada no registro na plataforma ClinicalTrials após o início dos estudos e a inclusão de participantes, risco incerto do sigilo de alocação e risco incerto devido ao fato dos resultados serem preliminares.

O estudo de Goldman 2020, que comparou dois esquemas de remdesivir, apresenta limitações metodológicas relacionadas às perdas (alta taxa e desbalanço entre os grupos de comparação). Um número expressivamente maior de participantes do grupo de tratamento de 10 dias recebeu alta hospitalar, o que pode ter impactado as análises relacionadas à melhora/recuperação e tempo de melhora/recuperação. Também houve alteração do desfecho primário planejado originalmente na plataforma ClinicalTrials um mês após o início do estudo e inclusão de participantes, configurando alto risco de viés de relato seletivo de desfechos.

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.

CONCLUSÕES

Foram identificados três ensaios clínicos randomizados (ECRs) com pacientes hospitalizados por Covid-19, comparando (a) remdesivir *versus* placebo (dois ECRs com boa qualidade metodológica) e (b) dois esquemas de administração de remdesivir (um ECR com importantes limitações metodológicas).

Com uma certeza baixa a moderada no conjunto final das evidências, esta revisão sistemática não identificou benefício do remdesivir na redução do tempo de ventilação mecânica, oxigenoterapia,

hospitalização e na mortalidade. O remdesivir não se associou a maior risco de eventos adversos. As estimativas relacionadas à melhora/recuperação clínica foram divergentes entre os estudos incluídos.

Os dados preliminares comparando o uso de remdesivir por cinco e dez dias não mostraram diferença entre esses dois esquemas de tratamento para nenhum dos desfechos de eficácia avaliados ou na mortalidade.

REFERÊNCIAS

Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Preliminary Report. *N Engl J Med*. Doi: 10.1056/NEJMoa2007764. Disponível em:

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2007764>. [Acessado em 24 de maio 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.

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 24 de maio de 2020].

Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, et al. Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 May 27, 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2015301. [Epub ahead of print].

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 24 de maio 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 24 de maio de 2020].

Hsu CY, Lai CC, Yen AMF, Chen SLS, Chen HH. Efficacy of remdesivir in COVID-19 patients with a simulated two-arm controlled study. *Medrxiv Preprint*. Disponível em: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.02.20088559v1>. [Acessado em 24 de maio de 2020].

Lin TY, Chang WJ, Hsu CY, *et al.* Impacts of remdesivir on dynamics and efficacy stratified by the severity of COVID19: a simulated two-arm controlled study. *Medrxiv Preprint*. Disponível em: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.17.20104711v1>. [Acessado em 24 de maio 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 24 de maio 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 24 de maio de 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. Disponível em: <http://biorxiv.org/content/early/2020/04/15/2020.04.15.043166>. [Acessado em 24 de maio de 2020].

ANEXOS

ANEXO 1. Estratégias utilizadas para as buscas eletrônicas (27 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>	71
MedRxiv	# 1 remdesivir OR (GS-5734) OR (RDV) OR (remdesivir-triphosphate) OR (remdesivir-TP)	184
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>	172
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)	32
WHO COVID-19	#1 remdesivir OR (GS-5734) OR (RDV)	149
Total	-----	696

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 NEW), 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/ritonavi r+ 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>	Sunnybrook Health Sciences Centre AbbVie Apotex Inc.
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)

ANEXO 3.

Sumário dos resultados e certeza no conjunto final das evidências (GRADE)

Remdesivir versus placebo para Covid-19						
Paciente ou população: Covid-19		Cenário: Pacientes hospitalizados		Intervenção: Remdesivir	Comparador: PLacebo	
Desfechos	Efeitos absolutos antecipados* (IC95%)		Efeito relativo (IC 95%)	Nº de participantes (estudos)	Certeza na evidência (GRADE)	Comentários
	Risco placebo	Risco remdesivir				
Negativação da carga viral (PCR)	-	-	-	-	-	Um estudo avaliou este desfecho [Wang 2020], mas não relatou os dados da % de negativação da carga viral, apenas das concentrações da carga viral nos dois grupos ao longo do estudo.
% de participantes com melhora/recuperação clínica	-	-	-	-	-	Dois estudos consideraram este desfecho utilizando diferentes definições de melhora/recuperação clínica e avaliados em diferentes tempos de seguimento. Os resultados dos estudos foram divergentes. O estudo de Wang 2020b não identificou diferença 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 Biegel 2020 relatou maior probabilidade de recuperação clínica com o uso do remdesivir (RR: 1,18; IC95%: 1,07 a 1,32).
Tempo até melhora/recuperação clínica	-	-	-	-	-	Dois estudos consideraram este desfecho utilizando diferentes definições de melhora/recuperação clínica. Os resultados dos estudos foram divergentes. O estudo de Wang 2020b não identificou diferença significativa entre os grupos (HR: 1,23; IC95%: 0,87 a 1,75) e o estudo de Biegel relatou menor tempo até a recuperação com o uso de remdesivir (mediana de 11 dias no grupo remdesivir versus 15 dias no grupo placebo; p <0,001).
Tempo de ventilação mecânica	-	-	-	237 1 ECR	⊕⊕○○ BAIXA ^a	Um ECR avaliou este desfecho [Wang 2020b] e não identificou diferença entre os grupos comparados quanto ao tempo de ventilação mecânica invasiva (DM: -4 dias; IC95%: -14 a 2; um estudo, 237 participantes).
Tempo de oxigenioterapia	-	-	-	237 1 ECR	⊕⊕○○ BAIXA ^a	Um estudo avaliou este desfecho [Wang 2020b] e não e não identificou diferença entre os grupos comparados quanto ao tempo de oxigenioterapia (DM: -2 dias; IC95%: - 6 a 1; um estudo, 237 participantes).

Remdesivir versus placebo para Covid-19

Paciente ou população: Covid-19		Cenário: Pacientes hospitalizados		Intervenção: Remdesivir		Comparador: Placebo	
Desfechos	Efeitos absolutos antecipados* (IC95%)		Efeito relativo (IC 95%)	Nº de participantes (estudos)	Certeza na evidência (GRADE)	Comentários	
	Risco placebo	Risco remdesivir					
Tempo de hospitalização	-	-	-	237 1 ECR	⊕⊕○○ BAIXA ^a	Um estudo avaliou este desfecho [Wang 2020] e não e não identificou diferença entre os grupos comparados quanto ao tempo de oxigenioterapia (DM: 1 dia; IC95%: - 4 a 4; um estudo, 237 participantes).	
Eventos adversos graves	-	-	RR: 0,77; IC95%: 0,63 a 0,94	1296 2 ECR	⊕⊕⊕○ MODERADA ^b	-	
Mortalidade aos 28 dias	-	-	RR: 1,09; IC 95% 0,54 a 2,18	236 1 ECR	⊕⊕○○ BAIXA ^a	O estudo de Biegel 2020 planejou avaliação de mortalidade aos 28 dias, porém este dado ainda não foi publicado.	

* O risco no grupo de intervenção (e seu intervalo de confiança de 95%) é baseado no risco assumido no grupo comparador e no efeito relativo da intervenção (e seu IC de 95%).

IC: Intervalo de confiança; ECR: ensaio clínico randomizado; PCR: *Polymerase Chain Reaction* (reação e polimerase em cadeia); RR: Risco relativo

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. Imprecisão (amplo intervalo de confiança). Redução de dois níveis (-2)

b. Imprecisão (pequeno número de eventos). Redução de um nível (-1)