



São Paulo, 20 de abril de 2021

Ministério da Saúde

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde

DGITIS - Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde SCTIE

Ministério da Saúde MS

Assunto: Solicitação da Incorporação de Veklury®(Rendesevir), indicado para o tratamento da doença causada pelo coronavírus de 2019 (COVID 19) em adultos e adolescentes (com idade igual ou superior a 12 anos e com peso corporal de, pelo menos, 40 kg) com pneumonia que requerem administração suplementar de oxigênio (oxigênio de baixo ou alto fluxo, ou outra ventilação não invasiva no início do tratamento).



Roni Donan

Relações Governamentais

Gilead Sciences Farmacêutica do Brasil Ltda

Gilead Sciences Farmacêutica do Brasil Ltda.

Av. Dr.Chucri Zaidan 1240, Torre Golden, 15º andar

São Paulo, SP 04711-130 – Tel: 11 3036 9988

www.gilead.com

RENDESIVIR NO TRATAMENTO DE PACIENTES COM COVID-19 HOSPITALIZADOS, COM PNEUMONIA, E SUPLEMENTAÇÃO DE OXIGÊNIO

Dossiê de Avaliação de Tecnologia em Saúde

Abril 2021

Sumário

Sumário	2
Lista de figuras	4
Lista de tabelas.....	6
1. Resumo Executivo	8
2. Descrição da Doença	11
2.1. Características clínicas	11
2.2. Epidemiologia	13
2.3. Tratamentos	15
2.4. Diretrizes clínicas.....	16
2.5. Carga da doença e necessidades não atendidas	19
3. Informações sobre o randesivir (Veklury®).....	22
3.1. Características do medicamento e indicação (44)	22
3.2. Aspectos farmacológicos e farmacocinéticos (44)	23
3.3. Preço de randesivir	24
4. Evidências científicas	25
4.1. Contexto	25
4.2. Pergunta de pesquisa e critérios de elegibilidade	25
4.3. Busca de evidências e extração dos dados	26
4.4. Síntese das evidências científicas	27
4.5. Ensaios Clínicos	28
4.6. Estudos Observacionais	59
4.7. Modelagem e Simulação de Coortes	72
4.8. Revisões sistemáticas e metanálises.....	76
4.9. Avaliações Econômicas	81
4.10. Avaliação da qualidade metodológica.....	88
4.11. Evidências Clínicas Adicionais.....	89
4.12. Considerações finais	Error! Bookmark not defined.
5. Avaliações de Agências Internacionais de ATS.....	102
6. Análise de Custo-Efetividade	105
6.1. Objetivo	105
6.2. Métodos.....	105
6.3. Resultados	119
6.4. Considerações finais	Error! Bookmark not defined.

7.	Análise de Impacto Orçamentário	125
7.1.	Objetivo	125
7.2.	Métodos.....	125
7.3.	Resultados	129
7.4.	Considerações finais	131
8.	Referências	133
	Apêndice I: Estratégias de buscas utilizadas	148
	Apêndice II: Estudos excluídos durante a leitura completa	153
	Apêndice III: Tabelas adicionais	162
	Apêndice VI: Avaliação da qualidade geral das evidências (GRADE).....	164

Lista de Figuras

Figura 1. Distribuição de casos confirmados de COVID-19 (cumulativo) em 11 de março de 2021, segundo painel da Organização Mundial de Saúde (5)	14
Figura 2. Estrutura do rendesivir (pró-fármaco).....	23
Figura 3. Fluxograma da revisão sistemática	28
Figura 4. Curvas de Kaplan-Meier para recuperação acumulativa (A - população geral de pacientes, B - pacientes não recebendo oxigênio, C - paciente recebendo oxigênio, D - pacientes recebendo oxigênio de alto fluxo ou ventilação mecânica não invasiva)	32
Figura 5. Curva de Kaplan-Meier sobrevida em pacientes com escore 5 na linha de base (acima) e escore 6 na linha de base (abaixo).....	33
Figura 6. Status clínico de acordo com a escala ordinal nos dias 11, 14 e 28 por grupo de tratamento.....	38
Figura 7. Tempo para melhora clínica na análise ITT.	42
Figura 8. Carga viral por PCR quantitativo no (A) trato respiratório superior e (B) trato respiratório inferior.....	43
Figura 9. Taxa de resposta (%) por dia por grupo de tratamento	47
Figura 10. Efeitos de (a) rendesivir, (b) hidroxicloroquina, (c) lopinavir e (d) interferona na mortalidade durante 28 dias.....	51
Figura 11. (A) Proporção de pacientes recuperados no dia 14 e (B) Mortalidade no dia 14	57
Figura 12. Categorias de classificação dos pacientes utilizando os tratamentos com rendesivir e controle.	68
Figura 13. Modelo de transição para (A) o grupo de rendesivir e para (B) o grupo de controle (sem rendesivir).....	74
Figura 14. Probabilidade acumulativa de (A) alta hospitalar e (B) morte para rendesivir e controle	75
Figura 15. Estrutura do Modelo.....	82
Figura 16. Número de admissões em UTI com e sem rendesivir	84
Figura 17. Suporte de oxigênio no dia 14 de acordo com o suporte de oxigênio no dia 5. 92	
Figura 18. Suplementação de oxigênio antes e depois do tratamento	95
Figura 19. Incidência cumulativa de melhora clínica	96
Figura 20. Desfechos clínicos conforme a escala de 7-pontos	98
Figura 21. Modelo de Markov.....	107

Figura 22. Recuperação Cumulativa em pacientes escore 5 na linha de base com rendesivir e cuidados de suporte - curvas extrapoladas	108
Figura 23. Recuperação Cumulativa em pacientes escore 6 na linha de base com rendesivir e cuidados de suporte - curvas extrapoladas	109
Figura 24. Sobrevida em pacientes escore 5 na linha de base com rendesivir e cuidados de suporte - curvas extrapoladas	110
Figura 25. Sobrevida em pacientes escore 6 na linha de base com rendesivir e cuidados de suporte - curvas extrapoladas	110
Figura 26. Análise de sensibilidade univariada no Cenário Base – (RCEI, Custo por Pessoas-dias de leitos de UTI desocupados ganhos).....	122
Figura 27. Análise de sensibilidade probabilística no Cenário Base – (RCEI, Custo por Pessoas-dias de leitos de UTI desocupados ganhos).....	122
Figura 28. Análise de sensibilidade probabilística no Cenário “Custos de Hospitalização na Perspectiva de Hospitais Públicos” – (RCEI, Custo por Pessoas-dias de leitos de UTI desocupados ganhos).....	123
Figura 29. Projeção otimista de novos pacientes elegíveis por mês.....	127
Figura 30. Projeção otimista de novos pacientes elegíveis por mês.....	127
Figura 31. Análise de sensibilidade univariada do impacto orçamentário - Caso base com projeção otimista de novos casos	131
Figura 32. Análise de sensibilidade univariada do impacto orçamentário - Caso base com projeção conservadora de novos casos.....	131

Lista de Tabelas

Tabela 1. Características demográficas e clínicas basais dos pacientes	30
Tabela 2. Eventos adversos graves que ocorreram em 5 ou mais pacientes por grupo de tratamento.....	34
Tabela 3. Características basais dos pacientes	36
Tabela 4. Características basais dos pacientes	40
Tabela 5. Eventos adversos por grupo de tratamento.....	43
Tabela 6. Distribuição de pacientes dentre a escala ordinal no início, dia 14 e dia 28 para o grupo de tratamento	46
Tabela 7. Efeito de tratamento por escala inicial e dia de avaliação.....	47
Tabela 8. Características basais dos pacientes por grupo de tratamento	49
Tabela 9. Características basais dos pacientes por grupo de tratamento antes e depois de IPTW.....	55
Tabela 10. Estudos observacionais incluídos na revisão sistemática.....	60
Tabela 11. Desfechos clínicos avaliados no estudo.....	64
Tabela 12. Dados empíricos da evolução de pacientes com COVID-19 traduzido dos dados publicados.....	73
Tabela 13. Resultados estimados da probabilidade de transição entre estados de risco, morte e alta hospitalar.....	76
Tabela 14. Revisões sistemática e metanálises incluídas na presente revisão sistemática	77
Tabela 15. Custos totais com e sem rendesivir	84
Tabela 16. Análise do risco de viés dos ECRs incluídos na RS pela ferramenta Cochrane	88
Tabela 17. Avaliação de qualidade dos estudos observacionais	89
Tabela 18. Extrapolação das curvas de recuperação cumulativa para escore 5 - AIC E BIC	108
Tabela 19. Extrapolação das curvas de recuperação cumulativa para escore 6 - AIC E BIC	109
Tabela 20. Extrapolação das curvas de sobrevida para escore 5 - AIC E BIC.....	110
Tabela 21. Extrapolação das curvas de sobrevida para escore 6 - AIC E BIC.....	111
Tabela 22. Distribuição dos pacientes ao longo do tempo: escore 5 na linha de base	111
Tabela 23. Distribuição dos pacientes ao longo do tempo: escore 6 na linha de base	112
Tabela 24. Incidência de eventos adversos graves ou de grau 3 ou 4	112

Tabela 25. Custos de Hospitalização.....	115
Tabela 26. Custo relacionado ao tratamento de eventos adversos	115
Tabela 27. Análises de Sensibilidade - Parâmetros	116
Tabela 28. Resultados - Caso Base	119
Tabela 29. Resultados – Cenário de custos na perspectiva dos hospitais públicos.....	120
Tabela 30. Resultados – Cenário de custos na perspectiva dos hospitais públicos.....	121
Tabela 31. Estimativa da população elegível ao tratamento com rendesivir no mês 1	126
Tabela 32. Taxa de difusão no cenário com rendesivir	128
Tabela 33. Parâmetros adicionais avaliados na análise de sensibilidade do modelo de impacto orçamentário	128
Tabela 34. Impacto Orçamentário – Cenário Base, Projeção Otimista.....	129
Tabela 35. Impacto Orçamentário – Custos na Perspectiva dos Hospitais Públicos, Projeção Otimista	130
Tabela 36. Resultados de desfechos para população geral e por pontuação ordinal basal.	162
Tabela 37. Avaliação da qualidade geral das evidências (GRADE)	164

1. Resumo Executivo

Tecnologia: Rendesivir (nome comercial, Veklury®), pó liofilizado para solução injetável contendo 100 mg de rendesivir.

Indicação: Tratamento da doença causada pelo coronavírus de 2019 (COVID-19) em adultos e adolescentes (com idade igual ou superior a 12 anos e com peso corporal de, pelo menos, 40 kg) com pneumonia que requerem administração suplementar de oxigênio.

Introdução e necessidades não atendidas: Hoje, a pandemia de COVID-19 é a principal preocupação de saúde pública mundialmente. Desde a identificação do primeiro caso até meados de março de 2021, a Organização Mundial da Saúde informa que houve mais de 117 milhões de casos de COVID-19 confirmados no mundo, incluindo mais de 2,6 milhões de mortes. No Brasil, até 09 de abril de 2021, já foram registrados mais de 13,5 milhões de casos e 351 mil mortes, sendo um dos países indicadores mais graves em todo o mundo. Apesar de medidas de distanciamento social estarem implementadas e do início da vacinação de alguns grupos da população, o crescimento da pandemia no país ainda segue alarmante. Estima-se que cerca de 7% dos pacientes com COVID-19 serão hospitalizados e, destes, 34% requerem ventilação mecânica e cuidado intensivo desde o início. A sobrecarga do sistema de saúde tornou-se evidente em diversas regiões do país nos primeiros meses de 2021. Neste ano, a falta de leitos de unidade de terapia intensiva (UTI) e suprimentos necessários para ventilação mecânica passaram a ser algumas das principais barreiras no cuidado ao paciente com COVID-19, com impacto direto em mortalidade. No dia 12 de março de 2021, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) aprovou o registro do rendesivir, o primeiro e único antiviral com eficácia comprovada no tratamento de pacientes hospitalizados com COVID-19.

Evidências científicas: A eficácia e segurança do rendesivir foram avaliadas em quatro ensaios clínicos randomizados, de fase 3, e controlados por placebo, sendo o ACTT-1 o estudo que embasou a sua incorporação e disponibilização em diferentes sistemas de saúde internacionalmente e o seu registro no Brasil. O rendesivir diminuiu o tempo até a recuperação em comparação com pacientes tratados com placebo (mediana de 10 dias vs. 15 dias; razão de taxa de recuperação 1,29; intervalo de confiança [IC] 95%, 1,12 a 1,49; $p < 0,001$). Em pacientes com escore 5 na linha de base (hospitalizados com oxigenação de baixo fluxo), a mediana do tempo até a recuperação foi de 7 dias para rendesivir (IC 95%, 6-8) e 9 dias para placebo (IC 95%, 7-10). Em pacientes com escore 6 na linha de base (hospitalizados com oxigenação de alto fluxo ou ventilação mecânica

não-invasiva), esta medida foi de 15 dias para rendesivir (IC 95%, 10-27) e 19,5 dias (IC 95%, 14-26) para placebo. Com relação a mortalidade no dia 29, as estimativas foram de 11,4% e 15,2% para os grupos na população geral avaliada, respectivamente (razão de risco, 0,73; IC 95%, 0,52 a 1,03). No subgrupo com escore 5 na linha de base, a mortalidade apresentou diferença estatisticamente significativa entre o rendesivir e placebo (razão de risco, 0,30; IC 95%, 0,14 a 0,64). Entre os 913 pacientes recebendo oxigênio no início do estudo, o grupo de rendesivir continuou recebendo oxigênio por um período mais curto que os o grupo placebo (mediana, 13 dias vs. 21 dias). O tempo de hospitalização total também foi menor no grupo rendesivir (mediana 12 dias vs. 17 dias). Em relação à segurança, o rendesivir apresentou incidência de eventos adversos graves similar ao placebo, de 24,6% e 31,6%, respectivamente.

Avaliação econômica: A custo-efetividade do rendesivir, comparada a cuidados de suporte, no tratamento de pacientes hospitalizados com COVID-19 com pneumonia e suplementação de oxigênio foi avaliada na perspectiva do SUS utilizando um modelo de Markov com os seguintes estados de saúde: não recuperação (hospitalizados em enfermaria ou em UTI), recuperação e morte. A eficácia e segurança de rendesivir e cuidados de suporte foram extraídas do estudo ACTT-1. Os custos médicos diretos de medicamento, hospitalização e eventos adversos foram incluídos. Os custos de hospitalização foram avaliados em duas perspectivas: SIGTAP e hospitais públicos. A efetividade foi mensurada pelo número de pacientes recuperados, mortes evitadas e pessoas-dias de leito desocupados (totais, enfermaria e UTI). O rendesivir aumentou o número de pacientes recuperados em mais de 20% e reduziu a mortalidade em mais de 40%. Além disso, promoveu aumento da desocupação total de leitos hospitalares em 22,3%, chegando a um aumento de 48,2% na desocupação de leitos de UTI. No cenário SIGTAP, as razões de custo-efetividade incremental (RCEI) foram de R\$ 49.323 por paciente recuperado a mais, R\$ 51.927 por morte evitada e R\$ 1.703 por pessoa-dia de leito hospitalar desocupado a mais. Na perspectiva dos hospitais públicos, o rendesivir foi dominante, ou seja, além de ser mais efetivo, promoveu redução dos custos globais relacionados aos cuidados dos pacientes hospitalizados com COVID-19.

Análise de impacto orçamentário: No primeiro mês, estimou-se que 63.709 pacientes seriam elegíveis ao tratamento com rendesivir no SUS. Em um cenário otimista, em que o número de casos diminui progressivamente a partir do segundo mês, o impacto orçamentário da incorporação de rendesivir em três anos foi estimado em R\$ 359 milhões, considerando os custos de hospitalização do SIGTAP. No cenário mais conservador, com aumento dos casos até o terceiro mês e redução a partir do quinto, o impacto foi estimado em R\$ 685 milhões. Na perspectiva dos hospitais públicos, a

incorporação do remdesivir apresentou potencial economia de recursos em todos os cenários, com redução variando de R\$ 339 milhões a R\$ 645 milhões.

Conclusões: Frente à grave situação da pandemia de COVID-19 no Brasil, a necessidade de um tratamento eficaz e seguro, que reduza o impacto da doença aos brasileiros, e uma estratégia que diminua a sobrecarga do sistema de saúde é urgente. De acordo com as evidências clínicas e econômicas apresentadas neste dossiê, o remdesivir é o primeiro e único medicamento com registro no Brasil e eficácia comprovada para pacientes hospitalizados com COVID-19. A incorporação do remdesivir ao SUS permite uma alocação eficiente dos recursos em saúde, posto que o medicamento reduz a sobrecarga dos hospitais e pode também reduzir os custos associados ao cuidado da COVID-19. Além disso, o uso de um medicamento que acelere a alta hospitalar pode evitar que medidas mais custosas sejam necessárias, como a abertura de novos leitos, inclusive de UTI, e a instalação de hospitais de campanha.

2. Descrição da Doença

2.1. Características clínicas

Os coronavírus são uma família de vírus envelopados de genoma de RNA de fita simples positiva, conhecidos por causar infecções respiratórias e intestinais em mamíferos e pássaros. Alguns desses vírus de origem animal possuem a capacidade de infectar outras espécies, incluindo humanos. Até 2019, seis coronavírus eram conhecidos por causar doenças em humanos: quatro deles induzindo doenças respiratórias leves em indivíduos imunocompetentes, e dois altamente patogênicos, o SARS-CoV e o MERS-CoV, responsáveis por causar a epidemia de síndrome respiratória aguda grave na China em 2003 e no Oriente Médio em 2012 respectivamente (1,2).

Em dezembro de 2019, uma série de casos de pneumonia de causa desconhecida emergiram na província de Wuhan, China, com características clínicas semelhantes a uma pneumonia viral (3). Identificou-se que a doença, denominada COVID-19 (do inglês “*Coronavirus Disease 2019*”), é causada por um novo tipo de coronavírus, oficialmente denominado SARS-CoV-2 (do inglês, ‘*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*’) (4). Em janeiro de 2020, a Organização Mundial de Saúde (OMS) declarou o surto causado pelo novo coronavírus como uma “emergência de saúde pública de importância internacional” e, menos de dois meses depois, como uma pandemia. Desde o reporte do primeiro caso até meados de março de 2021, a OMS informa que existem mais de 117 milhões de casos de COVID-19 confirmados no mundo, incluindo mais de 2,6 milhão de mortes (5).

Em comparação ao SARS-CoV e ao MERS-CoV, o SARS-CoV-2 possui maior transmissibilidade e infectividade e menor mortalidade (4). Assim como o SARS-CoV, o novo coronavírus se liga ao receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA-2) para entrar nas células humanas (6), porém com uma afinidade cerca de dez vezes maior, o que poderia explicar sua transmissão mais rápida entre humanos comparado ao SARS-CoV (4).

As principais vias de transmissão do SARS-CoV-2 ocorrem por contato direto, indireto ou próximo com pessoas infectadas pelo vírus, através de secreções como saliva e gotículas respiratórias expelidas durante os atos de tossir, espirrar, falar ou cantar. Quando em contato próximo (dentro de 1 metro) com uma pessoa infectada, as gotículas respiratórias com o vírus viável podem atingir a boca, o nariz ou os olhos da outra pessoa, resultando em infecção. Em menor extensão, é possível ocorrer a transmissão por contato indireto envolvendo o contato com um objeto ou superfície contaminada por gotículas e secreções respiratórias expelidas por pessoas infectadas.

O SARS-CoV-2 pode permanecer viável nessas superfícies por períodos que variam de horas até nove dias, dependendo do tipo do material e de fatores ambientais, como temperatura e umidade. Ainda, pode ocorrer transmissão aérea durante procedimentos médicos que geram aerossóis (<5 µm de diâmetro), os quais podem permanecer infecciosos suspensos no ar por 3 horas ou mais. Até o momento, não existem evidências publicadas de transmissão por fezes, urina ou via intrauterina (7–9)

Estima-se que o período mediano de incubação do novo coronavírus é de 4 a 5 dias da exposição ao início dos sintomas, podendo se estender para 14 dias (10–12). É sugerido que o RNA do SARS-CoV-2 pode ser detectado nas pessoas de 1 a 3 dias após o início dos sintomas, com cargas virais maiores no primeiro dia e declínio gradual ao longo do tempo. A transmissão viral aparenta ocorrer principalmente através do contato com pessoas infectadas que manifestam sintomas. No entanto, estudos epidemiológicos têm documentado a transmissão de SARS-CoV-2 durante o período de incubação pré-sintomática e sugere-se que mesmo indivíduos assintomáticos podem transmitir o vírus, o que contribui para a elevada transmissão comunitária (7,13,14).

As manifestações clínicas de COVID-19 podem variar de infecção assintomática, a indivíduos com doença respiratória aguda ou pacientes com pneumonia em diversos graus de severidade (13). As evidências disponíveis sugerem que cerca de 80% dos casos de COVID-19 são assintomáticos ou com sintomas leves a moderados, 15% são severos, requerendo oxigenação, e 5% são infecções críticas, requerendo uso de ventilação (15,16). No geral, os sintomas mais comuns de COVID-19 em adultos são febre, tosse e fadiga ou mialgia (17,18). Alguns pacientes também experienciam sintomas gastrointestinais (19), perda de olfato e perda de paladar (20). Os sintomas apresentados também podem variar de acordo com a gravidade da doença: enquanto dispneia figura entre os sintomas mais comuns entre pacientes mais graves, não foi reportada tal diferença para febre alta, dor de cabeça e diarreia na comparação entre pacientes graves e não-graves (21).

A COVID-19 ainda pode evoluir para complicações, incluindo pneumonia, insuficiência respiratória devido ao dano alveolar, lesão miocárdica aguda, síndrome de angústia respiratória aguda (SARA) e até levar a óbito (17,18,22). Estima-se que 80% dos pacientes adultos morreram durante hospitalizações por conta de complicações relacionadas à COVID-19 (18). As complicações da COVID-19 são muito comuns entre pacientes com a forma severa da doença (mais de 50%). A maioria dos pacientes, no entanto, evolui com bom prognóstico (18,21). Observou-se que pacientes homens, mais velhos (idade mediana de aproximadamente 60 anos) e com condições de saúde pré-existent, principalmente hipertensão, diabetes mellitus e condições cardíacas, estão

associados a um risco maior de severidade aumentada da doença e a maior mortalidade hospitalar (18).

Além das complicações pulmonares, evidências emergentes sugerem que a COVID-19 pode levar a complicações cardíacas, dermatológicas, hematológicas, hepáticas, neurológicas, renais, entre outras. Eventos tromboembólicos também foram relatados em pacientes com a doença. Embora seja sugerido que as manifestações agudas da doença sejam menos severas em crianças que em adultos, casos de infecção por SARS-CoV-2 têm sido relatados na população infantil associados a uma síndrome inflamatória potencialmente severa (14).

O padrão atual para diagnóstico de COVID-19 é o teste em amostras nasofaríngeas, embora amostras nasais (narinas anteriores ou concha média) ou orofaríngeas sejam consideradas alternativas aceitáveis. Os testes de diagnóstico baseados na reação em cadeia da polimerase com transcriptase reversa (RT-PCR) são considerados o padrão ouro para detectar uma infecção por SARS-CoV-2 atual (14). A maior porcentagem (89%) de detecção do vírus com RT-PCR ocorre entre 0 a 4 dias após o início dos sintomas, caindo para 54% após 10 a 14 dias. Assim, quanto mais cedo for feito o teste, menor o risco de falsos negativos (23). Segundo a Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial, o diagnóstico por RT-PCR deve ser feito em amostras coletadas de pacientes sintomáticos na fase aguda (entre o 3º e 7º dia da doença, preferencialmente). No Brasil, estão disponíveis também testes de detecção de anticorpos contra o SARS-CoV-2, os chamados “testes rápidos”, que podem diagnosticar doença ativa ou pregressa. Apesar de validados, ressalta-se que tais testes apresentam limitações, sendo que a principal delas é a necessidade de esperar 8 dias após o início dos sintomas para realizá-los, uma vez que esse é o tempo necessário para que o sistema imunológico produza anticorpos em quantidade suficiente para ser detectada pelo teste (24).

2.2. Epidemiologia

Segundo dados da Organização Mundial de Saúde, do início da pandemia em dezembro de 2019 até 11 de março de 2021, havia cerca de 117 milhões de casos de COVID-19 confirmados no mundo, incluindo mais de 2,6 milhões de mortes. Desta forma, a taxa global de casos fatais é próxima de 2,2% (5). No entanto, o número total de casos pode estar subestimado, uma vez que se estima que cerca de 80% dos pacientes são assintomáticos ou com sintomas leves de COVID-19 (15,16). E estes,

além de não terem sido diagnosticados sistematicamente no início da pandemia, podem não procurar serviços de saúde para receber cuidados.

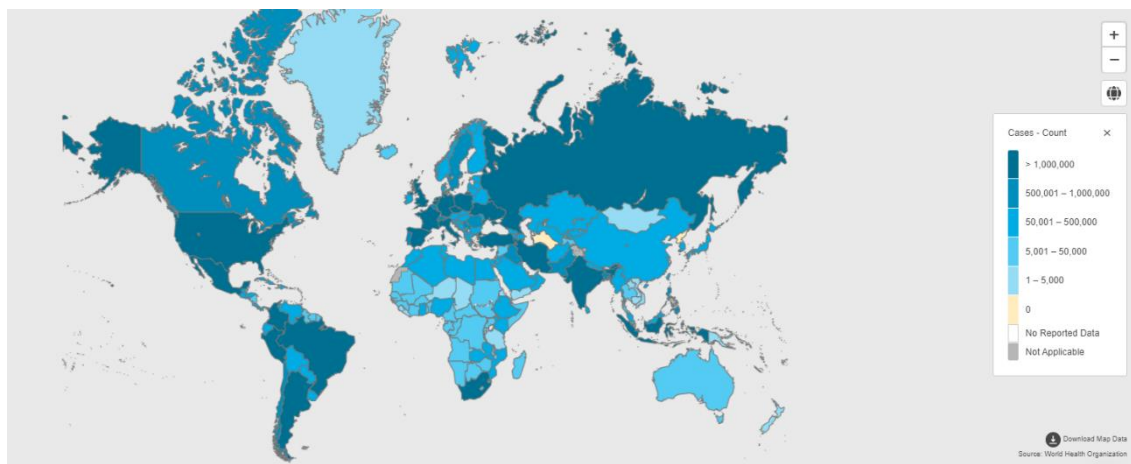


Figura 1. Distribuição de casos confirmados de COVID-19 (cumulativo) em 11 de março de 2021, segundo painel da Organização Mundial de Saúde (5)

As evidências disponíveis sugerem que a proporção de homens infectados por SARS-CoV-2 é maior do que a de mulheres, dentre os casos reportados. Em uma revisão sistemática de estudos com pacientes adultos de COVID-19, observou-se a presença de comorbidades em 31% desses pacientes, sendo hipertensão a mais prevalente (20,9%), seguida de insuficiência cardíaca (10,5%), diabetes mellitus (10,4%) e doença coronária (8,5%). Apesar de afetar pessoas de todas as idades, observou-se risco aumentado de severidade de COVID-19 em pacientes mais velhos e com condições de saúde pré-existent (18). Crianças também podem ser infectadas por SARS-CoV-2 e, de forma geral, apresentam manifestações agudas menos severas que adultos (14).

Apesar do surto ter se originado na China, atualmente a região das Américas representa a maior parte dos casos registrados (44,3%) e das mortes (47,9%) por COVID-19 desde o início da pandemia. A segunda região com maior número de casos registrados é a Europa (34,3%), seguida pelo Sudeste Asiático (11,7%), Mediterrâneo Oriental (5,7%), África (2,5%) e Pacífico Ocidental (1,4%). Em termos de mortes cumulativas, América e Europa registram os maiores números: 47,9% e 34,3% das mortes, respectivamente (5).

De acordo com o painel da OMS, os cinco países com maior número de casos absolutos de COVID-19 até março de 2021 são: Estados Unidos, Índia, Brasil, Rússia e Reino Unido (5). O Brasil já registrou mais de 11 milhões de casos confirmados e mais de 270 mil mortes desde o início da pandemia, registrando taxa de letalidade de 2,4%.

A região Sudeste do país reportou maior número cumulativo de casos (mais de 4 milhões) e mortes (mais de 123 mil) do país até o momento, seguida pelo Nordeste (25). Uma análise epidemiológica dos casos mais graves confirmados de COVID-19 no Brasil (pacientes hospitalizados) aponta que, de acordo com a tendência global, há maior proporção de casos graves na faixa etária ≥ 50 anos de idade (65,5%) e entre a população masculina (57,5%), em linha com o que se observa mundialmente. Dentre os pacientes graves de COVID-19, as comorbidades mais prevalentes foram doenças cardiovasculares (66,5%) e diabetes (54,5%). Foram reportados também casos diagnosticados em recém-nascidos, crianças, adolescentes e grávidas, porém em menor proporção (26).

2.3. Tratamentos

Até o momento, não há um tratamento antiviral desenvolvido especificamente para SARS-CoV-2. O controle da pandemia tem se baseado no controle da fonte de infecção, das rotas de transmissão e no uso de medicamentos existentes e tratamentos para controle proativo da progressão da doença e para manejo de complicações em pacientes críticos (4). Diversos estudos estão sendo conduzidos para investigar o uso de novos tratamentos e de medicamentos aprovados para outras indicações para o tratamento de COVID-19 e suas complicações (14). Segundo uma revisão de estudos sobre casos da doença em vários países, as estratégias de tratamentos mais usados nos pacientes foram antivirais (74%), oxigenoterapia (69%) e antibióticos (52%) (18).

No Brasil, o Ministério da Saúde oficialmente recomenda a combinação de cloroquina ou hidroxicloroquina com azitromicina para o manuseio medicamentoso precoce de pacientes adultos com COVID-19 (27), embora evidências sugiram que a hidroxicloroquina não reduza a mortalidade ou a necessidade de ventilação mecânica e provavelmente não possua outros benefícios para pacientes com COVID-19 (14,28). A internação hospitalar é considerada para casos considerados moderados até estabilização clínica e melhora dos parâmetros laboratoriais. Consideram-se casos graves os necessitam de internação hospitalar em terapia de unidade intensiva e que podem precisar de oxigenoterapia suplementar e administração de antibióticos em casos de sepse ou pneumonia bacteriana. Não se recomenda a administração rotineira de corticoides sistêmicos para o tratamento de pneumonia viral ou insuficiência respiratória, exceto se indicados para outros motivos, como uso crônico (24). Em nota técnica produzida pelo Ministério da Saúde em julho de 2020, afirmava-se que as evidências disponíveis mostram benefícios do uso de corticosteroides em pacientes

graves, com necessidade de suporte de oxigênio, mas não há evidências de uso para pacientes com sintomas moderados e leves ou para prevenção da infecção por SARS-CoV-2 (27,29).

2.4. Diretrizes clínicas

2.4.1. Orientações para Manejo de Pacientes com COVID-19 do Ministério da Saúde do Brasil (24)

O Ministério da Saúde brasileiro publicou suas recomendações (24) com o objetivo de orientar os profissionais de saúde da Rede Assistencial do SUS para atuação na identificação, notificação e manejo oportuno de casos suspeitos ou confirmados de infecção humana por SARS-CoV-2, mediante critérios técnicos, científicos e operacionais.

O documento não descreve em detalhes os medicamentos a serem utilizados para tratamento de síndrome respiratória por SARS-CoV-2. No entanto, recomenda-se, além da oxigenoterapia suplementar, administrar antibiótico dentro de uma hora da avaliação dos pacientes com sepse (de origem bacteriana) e/ou suspeita de pneumonia comunitária bacteriana, coletar culturas antes de iniciar o tratamento com antibiótico e reavaliar as indicações com base no resultado microbiológico. Corticosteroides sistêmicos não devem ser rotineiramente administrados para o tratamento da pneumonia viral ou insuficiência respiratória, a menos que sejam indicados por outro motivo.

2.4.2. Orientações para Manuseio Medicamentoso Precoce de Pacientes com Diagnóstico de COVID-19 do Ministério da Saúde do Brasil (27)

Na Nota Informativa nº17/2020-SE/GAB/SE/MS, o Ministério da Saúde divulgou suas orientações para o tratamento medicamentoso de pacientes com diagnóstico de COVID-19. Apesar de trazer orientações oficiais sobre o manejo precoce de pacientes com severidades leve, moderada e grave de sintomas, o documento não aborda especificamente o manejo de pacientes hospitalizados.

2.4.3. Diretrizes para o tratamento farmacológico da COVID-19. Consenso da Associação de Medicina Intensiva Brasileira, da Sociedade Brasileira de Infectologia e da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (30)

A Associação de Medicina Intensiva Brasileira (AMIB), Sociedade Brasileira de Infectologia (SBI) e Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT) desenvolveram em conjunto suas recomendações terapêuticas para manejo da COVID-19, publicadas em 18 de maio de 2020 (30).

Segundo o consenso elaborado pelas entidades, hidroxicloroquina, cloroquina, azitromicina, lopinavir/ritonavir, glicocorticoides, tocilizumabe e heparinas não são recomendados para o tratamento da COVID-19. Sugere-se a utilização de oseltamivir na suspeita de síndrome respiratória aguda grave ou em síndrome gripal com fatores de risco para complicações, na qual não se possa descartar o diagnóstico de influenza. Recomenda-se a utilização de antibacterianos em pacientes com COVID-19 com suspeita de coinfeção bacteriana.

Recomendações sobre rendesivir não foram incluídas no documento, visto que o medicamento não estava aprovado para uso no Brasil.

2.4.4. Diretrizes para tratamento da COVID-19 do *National Institutes of Health (NIH)* (31)

O *National Institutes of Health (NIH)*, agência responsável por pesquisas em saúde pública nos EUA, publicou suas diretrizes para o cuidado terapêutico da COVID-19, atualizada em 3 de dezembro de 2020 (31). As recomendações de tratamento são específicas para o nível de severidade da doença.

Em pacientes com COVID-19 hospitalizados que não requerem suplementação de oxigênio, dexametasona não deve ser utilizada e não há recomendações a favor ou contra o uso de rendesivir. No caso de pacientes hospitalizados que precisam de suplementação de oxigênio (exceto por equipamentos de alto fluxo, por oxigenação por membrana extracorpórea ou por ventilação mecânica invasiva ou não invasiva), recomenda-se o uso de rendesivir para os que requerem suplementação mínima de oxigênio, rendesivir combinado a dexametasona para os que requerem suplementação elevada de oxigênio, e dexametasona em monoterapia quando a combinação com rendesivir não puder ser utilizada ou não estiver disponível. Para pacientes hospitalizados requerendo suplementação de oxigênio por equipamento de alto fluxo ou ventilação não-invasiva, recomenda-se o uso de dexametasona em monoterapia ou em combinação com rendesivir. Já no caso de pacientes hospitalizados e sob ventilação

mecânica ou oxigenação por membrana extracorpórea, recomenda-se o uso de dexametasona.

A dose recomendada de rendesivir é de 200 mg em administração intravenosa (IV) no primeiro dia, seguido de 100 mg IV uma vez por dia durante 4 dias ou até alta hospitalar. O tratamento deve ser estendido para até 10 dias, caso não haja melhoria clínica substancial ao final do quinto dia de tratamento.

2.4.5. Diretrizes da *Infectious Diseases Society of America (IDSA)* para o tratamento e manejo de pacientes com COVID-19 (32)

A IDSA formou, em março de 2020, um painel de especialistas em doenças infecciosas para elaborar uma diretriz com recomendações para o tratamento de pacientes com COVID-19. Estas diretrizes têm sido atualizadas periodicamente, sendo a última versão revisada em 5 de março de 2021 (32).

O grupo recomenda contra o uso de hidroxicloroquina, em combinação ou não com azitromicina, e lopinavir/ritonavir em pacientes hospitalizados com COVID-19. Com relação à glicocorticoides, o painel recomenda e/ou sugere o uso de dexametasona em pacientes hospitalizados em estado crítico ou grave com COVID-19 ao invés do seu não uso. Já no caso de pacientes hospitalizados em estado não grave, sem hipoxemia requerendo suplementação de oxigênio, o painel não recomenda o uso de glicocorticoides. Sobre o uso de tocilizumabe, o grupo sugere seu uso em pacientes hospitalizados com COVID-19 em estado grave ou crítico e que apresentem níveis elevados de marcadores de inflamação sistêmica.

O painel da IDSA sugere o uso de rendesivir em vez de nenhum tratamento antiviral para pacientes hospitalizados com COVID-19 grave, sendo doença grave definida como nível de saturação de oxigênio $\leq 94\%$ em ar ambiente e aqueles que requerem suplementação de oxigênio, ventilação mecânica ou oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO). Em pacientes com suplementação de oxigênio, porém não em ventilação mecânica ou ECMO, sugere-se o tratamento com 5 dias de rendesivir ao tratamento com 10 dias do medicamento. No caso de pacientes admitidos ao hospital sem a necessidade do uso de suplementação de oxigênio e saturação de oxigênio superior a 94%, a IDSA é contra o uso de rotina de rendesivir. Em pacientes hospitalizados com COVID-19 grave com contraindicação ao uso de corticosteroides, o painel sugere o uso de baricitinibe em combinação com rendesivir ao invés de somente rendesivir.

2.4.6. Recomendações da *Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin* (DGIIN) em colaboração com outras sociedades médicas alemãs (33)

Em novembro de 2020, as sociedades médicas alemãs atualizaram suas recomendações para o tratamento de pacientes com COVID-19 em estado crítico. Em relação à terapia farmacológica específica, a diretriz ressalta que o único tratamento oficialmente aprovado especificamente para COVID-19 na Europa é remdesivir, com indicação para pneumonia associada ao SARS-CoV-2 com necessidade de oxigenoterapia. Seus potenciais benefícios incluem efetividade clínica em pacientes com a doença grave, conforme evidenciado por estudo clínico randomizado, placebo-controlado, multinacional e de alta qualidade, embora não tenha sido observado benefício clínico significativo para casos de COVID-19 leve a moderada. Dentre os potenciais riscos, é listada a hepatotoxicidade e possíveis eventos adversos ainda não categorizados. Desta forma, a avaliação da diretriz é que remdesivir pode ser considerado em pacientes hospitalizados com COVID-19 grave e manifestações pulmonares, sendo que o benefício parece ser maior para pacientes com hipoxemia e necessidade de oxigenoterapia.

Além de remdesivir, cuja abordagem baseia-se na terapêutica antiviral, a diretriz menciona que apenas dexametasona mostrou evidências de efetividade em pacientes hospitalizados com COVID-19 grave também. A abordagem da dexametasona baseia-se na modulação da resposta imune e tem efeito maior na redução de mortalidade em pacientes com ventilação mecânica, sendo essa a indicação recomendada pela diretriz. Não são recomendados outros tratamentos farmacológicos fora do contexto de estudos clínicos.

2.5. Carga da doença e necessidades não atendidas

Desde seu início no final de 2019, a pandemia de COVID-19 já causou mais de 2,6 milhões de mortes no mundo (5). Além da carga humanitária e das substanciais consequências para a economia global em múltiplos setores (34), existe um impacto econômico direto sobre os sistemas de saúde. Nos primeiros meses de expansão da pandemia na Europa, demonstrou-se a intensa pressão sobre os sistemas de saúde, com a demanda por leitos de terapia intensiva (UTI) e ventiladores mecânicos ultrapassando rapidamente a oferta disponível, mesmo em locais relativamente bem equipados em termos de recursos (35). Nos Estados Unidos, estima-se que, para cada um milhão de pacientes buscando tratamento para COVID-19, o sistema de saúde

americano incorrerá em cerca de 5,3 bilhões de dólares com custos médicos diretos (36).

No Brasil, um estudo observacional prospectivo realizado no Instituto Central do Hospital das Clínicas de São Paulo, cerca de 52% das internações realizadas precisaram de estadia na UTI, resultando em um custo médio de 20.002,80 dólares por hospitalização que envolveu UTI. Já a hospitalização que não precisou de UTI custou, em média, 4.839,57 dólares (37). Além disso, outro estudo realizado nacionalmente analisou mais de 250 mil prontuários de pacientes hospitalizados com COVID-19 e demonstrou que, no período entre 16 de fevereiro a 15 de agosto de 2020, a mortalidade intra-hospitalar foi de 38% (38). O impacto da COVID-19 na mortalidade dos pacientes é elevada quando considerados os casos mais graves, ou seja, a mortalidade de pacientes que foram admitidos em UTI foi de 59% e de pacientes que foram submetidos a ventilação mecânica foi de alarmantes 80% (38).

A carga da doença sobre os serviços de saúde é particularmente grande para pacientes com comorbidades. Estudos apontam que cerca de 20% dos pacientes com múltiplas comorbidades e com COVID-19 precisaram de internação na UTI, sendo que a hospitalização desses pacientes foi associada a uma taxa de letalidade superior a 13% (22). A existência de comorbidades também está associada a um risco aumentado de maior gravidade da doença (18). Os casos graves de COVID-19 comumente possuem complicações e incorrem em maior uso de recursos, como ventilação mecânica e terapia de substituição renal, comparados a pacientes não graves (18). Assim, pacientes com comorbidades estão associados a custos de internação até 24% mais altos, para aqueles com mais de três comorbidades (37). No Brasil, segundo análises com dados de maio de 2020 registrados no sistema SIVEP-Gripe, 30% dos casos hospitalizados de COVID-19 precisaram de internação na UTI, com duração mediana de 5 dias (intervalo interquartil 2-10 dias) (26).

Além do impacto direto sobre o sistema de saúde com o manejo de pacientes com COVID-19, a pandemia pode impactar outras doenças e áreas terapêuticas, com adiamento de tratamentos e recebimento de cuidados, o que pode levar a exacerbações prejudiciais destas condições (36). Por exemplo, em muitos países a situação gerada pela pandemia adiou a realização de diversas cirurgias oncológicas eletivas e de radioterapia. Estes adiamentos são preocupantes, pois um atraso de quatro semanas em uma cirurgia para remoção de tumores pode aumentar o risco de morte entre 6 a 8% e, por exemplo, um atraso de quatro semanas para uma radioterapia de câncer de cabeça e pescoço pode aumentar o risco de morte em 9% (39). Estima-se que o custo anual do câncer pode aumentar em 8% com os adiamentos e cancelamentos de tratamento oncológico (36).

As medidas de distanciamento social adotadas para conter a disseminação de casos de COVID-19 também trazem possíveis consequências psicológicas à população, com maiores índices de ansiedade, depressão, uso nocivo de álcool e bem-estar mental menor do que o usual (36,40). Pessoas com suspeita ou diagnóstico confirmado de COVID-19 sofrem com o medo das consequências da infecção e os que estão em quarentena ou confinamento lidam com tédio, solidão, ansiedade, culpa e raiva. Uma porcentagem considerável de pacientes apresentou sintomas de síndrome de estresse pós-traumático e depressão. Profissionais de saúde, especialmente os que atuam em linha de frente nos cuidados aos pacientes com COVID-19, estão vulneráveis tanto ao maior risco de infecção como a problemas de saúde mental, lidando com depressão, ansiedade, estresse, medo do contágio e de uma possível disseminação do vírus a familiares, amigos ou colegas, e frustração (41,42).

Tendo em vista este cenário, destaca-se a necessidade de tratamentos efetivos para o COVID-19. Atualmente, as principais estratégias para conter a pandemia se baseiam em medidas comportamentais para prevenir a disseminação do vírus e em cuidados de suporte aos doentes (43), além do programa nacional de imunização, que apesar de iniciado no ano de 2021, até o mês de março cobriu menos de 7% da população total.

Apesar dos esforços globais para se identificar intervenções efetivas para a prevenção e tratamento da COVID-19, levando a mais de 2.000 ensaios clínicos em andamento ou concluídos, evidências de tratamentos efetivos ainda são limitadas e o corpo de informações disponíveis tem se alterado constantemente durante os meses da pandemia. Diante das pressões impostas pela pandemia, profissionais de saúde precisaram utilizar tratamentos *off-label* para os quais existem apenas evidências de baixa qualidade e que podem não produzir benefícios aos pacientes (28). Assim, a disponibilização de um agente antiviral específico para tratar pacientes infectados por SARS-CoV-2 e que tenha um perfil favorável de risco-benefício, suportado por evidências de qualidade, endereçaria tais necessidades não atendidas para o cenário atual de tratamento de COVID-19 e pode ser uma importante ferramenta para aliviar a sobrecarga do sistema de saúde.

3. Informações sobre o rendesivir (Veklury®)

3.1. Características do medicamento e indicação (44)

O medicamento rendesivir (nome comercial VEKLURY®) é um antiviral de uso intravenoso indicado para o tratamento de COVID-19, doença causada pelo novo coronavírus SARS-CoV-2, em adultos e adolescentes (com idade igual ou superior a 12 anos e com peso corporal de pelo menos 40 kg) com pneumonia que requerem administração suplementar de oxigênio (oxigênio de baixo ou alto fluxo, ou outra ventilação não invasiva no início do tratamento).

O medicamento possui a seguinte apresentação disponível:

- Pó liofilizado (100 mg) para reconstituição em solução injetável de 5 mg/mL de rendesivir. Seu aspecto é um pó branco esbranquiçado a amarelo, que deve ser armazenado em temperatura ambiente (entre 15°C a 30°C).

O preparo da solução injetável a partir do pó liofilizado (reconstituição e/ou diluição para infusão) deve ser feito sob condições assépticas e no mesmo dia de sua administração. Como a composição do medicamento não contém agentes bacteriostáticos ou conservantes, deve-se tomar cuidado para prevenir uma contaminação microbiana inadvertida. Recomenda-se administrar o medicamento imediatamente após o preparo sempre que possível. Caso contrário, a solução diluída de rendesivir pode ser conservada por até 24 horas em temperatura ambiente (20 °C a 25 °C), ou por até 48 horas sob refrigeração (2°C a 8°C). A solução deve ser inspecionada visualmente quanto à presença de partículas e descoloração antes da administração; caso se observe alguma destas situações, deve-se descartá-la e preparar uma nova.

A dose recomendada de Veklury® na população indicada segue o seguinte esquema: no primeiro dia, administração intravenosa de uma dose única de 200 mg de rendesivir. A partir do segundo dia, recomenda-se administrar 100 mg, uma vez por dia, por via intravenosa. Cada infusão intravenosa deve ser feita ao longo de 30 a 120 minutos. O tratamento deve durar no mínimo 5 dias, mas não deve ser superior a 10 dias.

Não há necessidade de ajuste da dose para população mais idosa (mais de 65 anos). Até o momento, não há estudos que avaliem a farmacocinética e ajuste posológico em pacientes com insuficiência renal ou hepática. No entanto, observou-se elevações das transaminases nos ensaios clínicos com rendesivir, incluindo em voluntários saudáveis e pacientes com COVID-19. Assim, a função hepática deve ser

avaliada em todos os pacientes antes de iniciar o tratamento com Veklury® e monitorada durante a administração, conforme clinicamente apropriado. Seu uso em pacientes com insuficiência hepática deve ser feito se o potencial benefício superar o risco potencial. Em estudos *in vitro*, observou-se toxicidade renal para rendesivir, assim, recomenda-se determinar a taxa de filtração glomerular (TFGe) em todos os pacientes antes e durante o tratamento com Veklury®. O medicamento não deve ser administrado em pacientes com TFGe < 30 ml/min. Ademais, este medicamento é contraindicado em pacientes com histórico de hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes. Pacientes diabéticos devem se atentar ao alerta de que o medicamento contém açúcar (cerca 12g na dose inicial recomendada).

Em relação ao perfil de segurança, a reação adversa mais frequente observada em voluntários saudáveis foi o aumento das transaminases (14%). Já em pacientes com COVID-19, a reação adversa mais frequente foi a ocorrência de náuseas (4%).

3.2. Aspectos farmacológicos e farmacocinéticos (44)

O rendesivir é um pró-fármaco nucleotídeo, conforme representado na figura abaixo, que precisa ser metabolizado nas células para formar seu metabólito farmacologicamente ativo, o nucleosídeo trifosfato. O trifosfato de rendesivir atua como análogo da adenosina trifosfato (ATP) e compete com o substrato natural de ATP pela incorporação nas cadeias de RNA nascentes pela enzima RNA polimerase dependente do RNA, do SARS-CoV-2, resultando na terminação prematura da cadeia durante a replicação do RNA viral. O rendesivir exibiu atividade antiviral *in vitro* contra um isolado clínico de SARS-CoV-2 em células epiteliais primárias das vias respiratórias humanas com uma concentração eficaz de 50% (EC50) de 9,9 nM após 48 horas de tratamento.

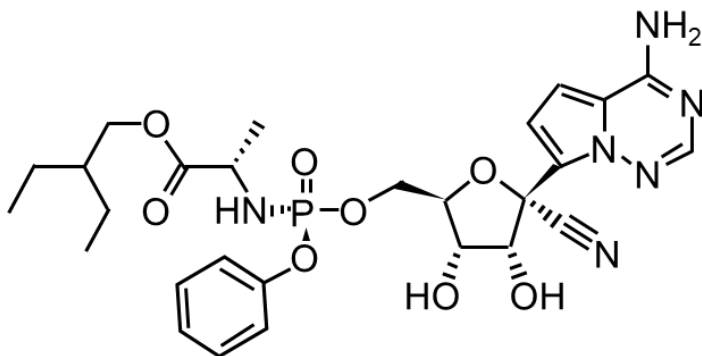


Figura 2. Estrutura do rendesivir (pró-fármaco)

As propriedades farmacocinéticas descritas a seguir foram estudadas em voluntários saudáveis, não havendo dados disponíveis até o momento sobre a farmacocinética em pacientes com COVID-19.

Ao final da infusão intravenosa de rendesivir para adultos, foi observada uma concentração plasmática máxima, independentemente do nível da dose, que diminuiu de maneira rápida posteriormente, com meia-vida aproximada de 1 hora. Foram observadas concentrações plasmáticas máximas do principal metabólito circulante de rendesivir entre 1,5 e 2,0 horas após o início de uma infusão intravenosa de 30 minutos. O rendesivir liga-se aproximadamente em 88% às proteínas plasmáticas humanas, ao contrário de seu metabólito circulante (2% ligado). No interior das células, o rendesivir é extensivamente metabolizado, gerando o análogo nucleosídeo trifosfato (forma ativa). A eliminação de rendesivir e, principalmente, de seu metabólito circulante ocorre por depuração renal.

Não foram feitos estudos clínicos de interação medicamentosa com rendesivir. O potencial global de interações é atualmente desconhecido, dessa forma, os pacientes devem permanecer sob observação próxima durante a administração do medicamento. No entanto, não se recomenda o uso concomitante de rendesivir com fosfato de cloroquina ou sulfato de hidroxicloroquina devido ao antagonismo observado *in vitro*. Nestes experimentos, o aumento das concentrações de fosfato de cloroquina diminuiu a formação de trifosfato de rendesivir nas células epiteliais brônquicas humanas normais, sendo necessário valores maiores de concentração eficaz de 50% (EC50) para rendesivir com o aumento das concentrações de fosfato de cloroquina.

3.3. Preço de rendesivir

Conforme publicado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), o Preço Fábrica (PF) com alíquota de 0% de ICMS para Veklury® (rendesivir) é de R\$ 2.386,62 para um frasco contendo 100 mg de rendesivir.

4. Evidências científicas

4.1. Contexto

Em 12 de março de 2021, a ANVISA anunciou o registro do medicamento rendesivir (Veklury®), como primeiro e único medicamento com indicação aprovada em bula e comprovação científica de eficácia e segurança para o tratamento de pacientes adultos e adolescentes (com idade igual ou superior a 12 anos e com peso corporal de, pelo menos, 40 kg) com COVID-19 com pneumonia que requerem administração suplementar de oxigênio.

A eficácia, segurança e efetividade de rendesivir foram avaliadas por diversos ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais. Em pacientes hospitalizados, com pneumonia, e que requerem administração suplementar de oxigênio, estes estudos demonstraram que o rendesivir reduz o tempo até a recuperação, a duração da hospitalização e a necessidade de ventilação mecânica, comparado ao tratamento realizado apenas com cuidados de suporte. Ainda, alguns estudos apontaram também a redução de mortalidade neste perfil de paciente. Em relação à segurança, o rendesivir apresentou perfil similar a placebo.

Nas seções a seguir está descrita a revisão sistemática da literatura realizada para construção deste dossiê de avaliação de tecnologia em saúde, com busca realizada em 18 de março de 2021, que incluiu um total de 111 publicações, relativas a cinco ensaios clínicos randomizados, nove estudos observacionais, dois estudos de modelagem de dados clínicos, 85 revisões sistemáticas e/ou metanálises e cinco avaliações econômicas. Os estudos primários encontram-se também descritos nas seções a seguir.

4.2. Pergunta de pesquisa e critérios de elegibilidade

O presente documento foi desenvolvido de acordo com as recomendações estabelecidas pelo Ministério da Saúde (45–48). Para a revisão sistemática, a pergunta de pesquisa foi estruturada no formato do acrônimo PICOS, apresentado a seguir:

P	Pacientes (<i>participants</i>)	Adultos e adolescentes (com idade igual ou superior a 12 anos e com peso corporal de, pelo menos, 40 kg) com COVID-19 com pneumonia que requerem administração suplementar de oxigênio
I	Intervenções (<i>interventions</i>)	Rendesivir com ou sem cuidado de suporte
C	Comparadores (<i>comparisons</i>)	Cuidado de suporte com ou sem tratamento medicamentoso e/ou placebo
O	Desfechos (<i>outcome</i>)	Quaisquer desfechos de eficácia, segurança, tolerabilidade, qualidade de vida e custo-efetividade
S	Desenho de estudo (<i>study design</i>)	Estudos clínicos randomizados e não-randomizados, estudos observacionais, revisões sistemáticas, metanálises, estudos econômicos

Pergunta: “Veklury® (rendesivir) é eficaz, seguro e custo-efetivo no tratamento de pacientes adultos e adolescentes (com idade igual ou superior a 12 anos e com peso corporal de, pelo menos, 40 kg) com COVID-19 com pneumonia que requerem administração suplementar de oxigênio (oxigênio de baixo ou alto fluxo, ou outra ventilação não invasiva no início do tratamento)?”

Os critérios adotados para inclusão de estudos nesta revisão sistemática são listados abaixo:

- Estudos clínicos randomizados e não-randomizados, estudos observacionais, revisões sistemáticas, metanálises e avaliações econômicas;
- Estudos em inglês ou português;
- Data de publicação livre.

Foram excluídos estudos que avaliavam pacientes sob ventilação mecânica, pacientes em tratamento fora de hospital e estudos sem braço controle (comparador).

4.3. Busca de evidências e extração dos dados

Para condução dessa revisão sistemática, foi elaborada uma estratégia de busca (baseada nos critérios de elegibilidade mencionados anteriormente), utilizando descritores que permitissem a identificação dos estudos de interesses em diferentes bases de dados, os quais foram combinados com os operadores lógicos booleanos AND e OR. A estratégia de busca completa está disponível no Apêndice I. A busca foi desenvolvida em quatro diferentes bases de dados: Pubmed, EMBASE, Cochrane

Library e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) (em 18/03/2021). Também foi realizada uma busca suplementar pela consulta em outras fontes da literatura.

O processo de *screening* (triagem) dos estudos identificados nas bases de dados seguiu etapas pré-estabelecidas pelas recomendações anteriormente mencionadas. Após as buscas nas bases de dados, realizou-se uma análise seguida de exclusão dos estudos em duplicatas. Na sequência, foi realizado o primeiro *screening* (fase 1), onde foram lidos os títulos e resumos dos estudos identificados nas bases de dados. Estudos que não obedeceram aos critérios de elegibilidade foram excluídos, enquanto os estudos incluídos foram elencados para o segundo *screening* (fase 2), de maneira que foram lidos na íntegra. Os estudos incluídos ao final do processo de triagem tiveram seus dados extraídos.

Estudos identificados como pré-print foram avaliados para verificar se já haviam sido publicados em revistas com revisão por pares. Se o estudo já tivesse sido publicado, foi considerado como duplicata e foi incluído apenas o estudo revisado por pares.

Na etapa de extração de dados, foram coletadas as seguintes informações: ano de publicação, tipo de evidência, tipo de publicação, desenho do estudo, objetivo do estudo, país, número e principais características dos pacientes, intervenções e comparadores, desfechos primários e secundários.

A avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados foi conduzida utilizando os critérios propostos pela ferramenta da Colaboração Cochrane (49). A qualidade dos estudos observacionais foi avaliada utilizando a ferramenta de Newcastle-Ottawa para estudos de coorte. A qualidade geral da evidência foi avaliada utilizando os critérios do sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*).

4.4. Síntese das evidências científicas

A busca nos portais eletrônicos, com base na estratégia pré-estabelecida, retornou 1406 publicações. Dois estudos foram adicionados a partir de busca manual. Do total de publicações, 327 foram excluídas por estarem em duplicata. Para as 1081 restantes, foi realizada a leitura de títulos e resumos. Após a primeira triagem, 171 publicações foram selecionadas para leitura na íntegra. Ao final da segunda triagem, 111 foram incluídas, 60 foram excluídas (42 por desenho de estudo, 3 por população, 4 por comparadores, 3 por desfechos e 8 por outros motivos), sendo 20 sobre descrição de resultados de estudos clínicos e observacionais, 85 revisões sistemáticas e/ou

metanálises e 6 publicações relativas a cinco estudos econômicos. A síntese dos resultados está descrita a seguir.

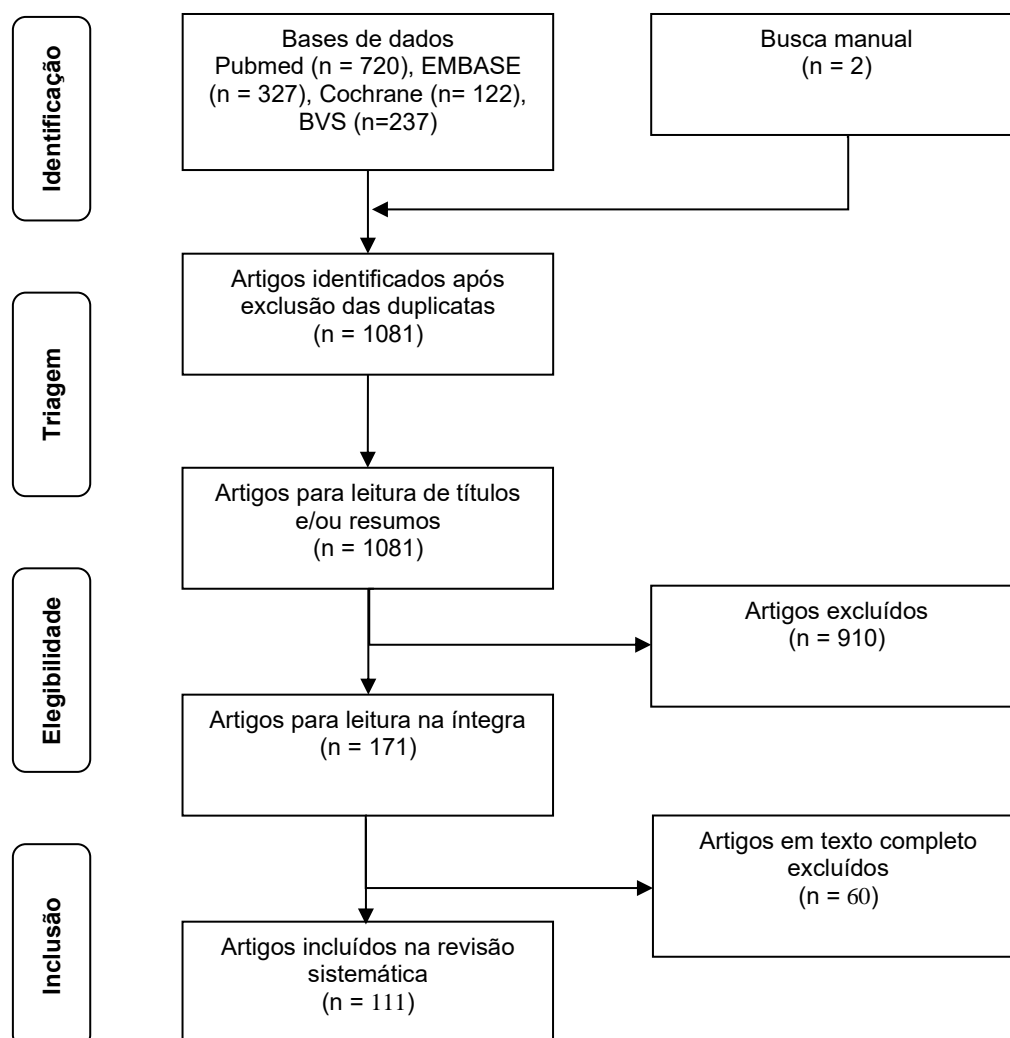


Figura 3. Fluxograma da revisão sistemática

4.5. Ensaios Clínicos

A eficácia e segurança do remdesivir no tratamento de pacientes com COVID-19 hospitalizados, com pneumonia, e em necessidade de suplementação de oxigênio, foi avaliada em cinco ensaios clínicos randomizados. Esta revisão sistemática incluiu nove publicações, referentes a estes cinco estudos, são eles:

- NCT04280705 – Estudo multicêntrico internacional ACTT-1 (50).
- NCT04292730 – Estudo multicêntrico internacional (51,52).
- NCT04257656 – Estudo multicêntrico chinês (53,54).

- NCT04315948 – Estudo DisCoVery, parte do SOLIDARITY *trial Consortium* da OMS (55,56).
- NCT04292899 – Estudo multicêntrico internacional (57,58).

4.5.1. NCT04280705 - ACTT-1 (50)

Beigel e colaboradores conduziram um estudo clínico randomizado, controlado e duplo-cego, denominado Ensaio Adaptativo de Tratamento da COVID-19 (ACTT-1). Este ensaio teve o objetivo de avaliar a eficácia e a segurança de rendesivir em comparação ao placebo no tratamento de pacientes hospitalizados com COVID-19, conduzido em 60 centros e 13 subcentros de 10 países.

Pacientes com COVID-19 severa, classificados como pacientes que requerem ventilação mecânica, suplementação de oxigênio, que apresentam saturação de oxigênio igual ou inferior à 94% enquanto respirando ar ambiente ou que apresentam taquipneia (taxa de respiração igual ou superior à 24 respirações por minutos), foram randomizados para receberem rendesivir ou placebo na proporção 1:1. Rendesivir foi administrado por via intravenosa em uma dose de ataque de 200mg no dia 1 seguida por manutenção com 100mg diárias do dia 1 até o dia 10, ou até alta hospitalar ou até a morte. Placebo foi administrado no mesmo esquema. Todos os pacientes receberam cuidado de suporte de acordo com o padrão de cuidado de cada centro de tratamento do estudo. Pacientes poderiam receber outros tratamentos desde que contemplados em políticas oficiais e diretrizes locais de cada hospital. Os pacientes foram avaliados durante o período de hospitalização, do dia 1 ao dia 28. O *status* clínico foi avaliado diariamente com base em uma escala ordinal de oito categorias e na Pontuação Nacional de Alerta Precoce (PNAP). Todos os eventos adversos de grau 3 e 4 que apresentaram aumento na severidade a partir do dia 1 ou reações de hipersensibilidade associadas à droga de grau 2 ou superior foram reportadas.

O estudo adotou como desfecho primário o tempo para recuperação, definido como o primeiro dia em que o paciente atinge os critérios para classificação em categoria 1, 2 ou 3 na escala ordinal. As categorias são:

- Categoria 1: não hospitalizado e sem limitação de atividades;
- Categoria 2: não hospitalizado com limitação de atividades, necessidade de oxigênio domiciliar ou ambos;
- Categoria 3: hospitalizado sem requerer suplementação de oxigênio ou sem necessidade de cuidado médico contínuo;
- Categoria 4: hospitalizado sem requerer suplementação de oxigênio, mas requerendo cuidado médico contínuo;

- Categoria 5: hospitalizado requerendo suplementação de oxigênio;
- Categoria 6: hospitalizado requerendo ventilação não-invasiva ou uso de dispositivos de alto fluxo de oxigênio;
- Categoria 7: hospitalizado recebendo ventilação mecânica invasiva ou oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO);
- Categoria 8: morte.

O desfecho secundário avaliado foi o status clínico no dia 15, de acordo com a escala ordinal. Outros desfechos secundários foram o tempo para melhoria em uma categoria e em duas categorias em relação à categoria basal, status clínicos pela escala ordinal nos dias 3, 5, 8, 11, 15, 22 e 29, variação média no status do dia 1 aos dias 3, 5, 8, 11, 15, 22 e 29, tempo para alta hospitalar ou PNAP igual ou menor a 2 (mantida por 24 horas), variação na PNAP do dia 1 aos dias 3, 5, 8, 11, 15, 22 e 29; número de dias com oxigênio suplementar até o dia 29, incidência e duração de nova utilização de oxigênio, número de dias de hospitalização até o dia 29, mortalidade nos dias 14 e 28 dias. Já os desfechos secundários de segurança incluíram eventos adversos (EAs) de grau 3 ou 4, EAs graves, descontinuação de tratamento e mudanças em parâmetros laboratoriais.

O resultado final deste estudo foi publicado em 5 de novembro de 2020. Dentre os 1.062 pacientes elegíveis e randomizados, 541 foram designados para receber rendesivir e 521 para receber placebo (análise com intenção de tratamento, ITT). Dentre os pacientes randomizados, 531 e 517 receberam tratamento com rendesivir e placebo, respectivamente. Considerando que alguns pacientes descontinuaram o tratamento, 517 do grupo de rendesivir e 508 do grupo de placebo completaram o estudo. A Tabela 1 exibe as principais características clínicas e demográficas dos pacientes do estudo.

Tabela 1. Características demográficas e clínicas basais dos pacientes

Características	Todos (N=1062)	Rendesivir (N=541)	Placebo (N=521)
Idade - anos	58,9±15,0	58,6±14,6	59,2±15,4
Sexo masculino - n° (%)	684 (64,4)	352 (65,1)	332 (63,7)
Raça ou grupo étnico — n° (%)†			
Índio-americano ou nativo do Alaska	7 (0,7)	4 (0,7)	3 (0,6)
Asiático	135 (12,7)	79 (14,6)	56 (10,7)
Preto ou Afro-Americano	226 (21,3)	109 (20,1)	117 (22,5)
Branco	566 (53,3)	279 (51,6)	287 (55,1)
Hispânico ou Latino	250 (23,5)	134 (24,8)	116 (22,3)
Tempo médio (IIQ) entre aparecimento dos sintomas e randomização — dias‡	9 (6–12)	9 (6–12)	9 (7–13)

Número de condições coexistentes — nº/total nº (%)‡			
Nenhum	194/1048 (18,5)	97/531 (18,3)	97/517 (18,8)
Uma	275/1048 (26,2)	138/531 (26,0)	137/517 (26,5)
Duas ou mais	579/1048 (55,2)	296/531 (55,7)	283/517 (54,7)
Condições coexistentes — nº/total nº (%)			
Diabetes tipo 2	322/1051 (30,6)	164/532 (30,8)	158/519 (30,4)
Hipertensão	533/1051 (50,7)	269/532 (50,6)	264/519 (50,9)
Obesidade	476/1049 (45,4)	242/531 (45,6)	234/518 (45,2)
Pontuação na escala ordinal — nº (%)			
Categoria 4	138 (13,0)	75 (13,9)	63 (12,1)
Categoria 5	435 (41,0)	232 (42,9)	203 (39,0)
Categoria 6	193 (18,2)	95 (17,6)	98 (18,8)
Categoria 7	285 (26,8)	131 (24,2)	154 (29,6)
Sem pontuação basal	11 (1,0)	8 (1,5)	3 (0,6)

Os resultados do desfecho primário mostraram que pacientes tratados com randesivir apresentaram tempo mais curto para recuperação em comparação com pacientes tratados com placebo (mediana de 10 dias vs 15 dias; razão de taxa de recuperação 1,29; intervalo de confiança [IC] 95%, 1,12 a 1,49; $p < 0,001$). Considerando a estratificação pela gravidade da doença, pacientes em estado grave ($n=957$) apresentaram tempo mediano de recuperação de 11 dias em comparação com 18 dias (razão de taxa de recuperação de 1,31; IC 95%, 1,12 a 1,52).

Uma análise ajustando a pontuação basal como covariante foi conduzida para avaliar o efeito geral no desfecho primário, mostrando que a análise ajustada obteve um efeito semelhante (razão de taxa de recuperação, 1,26; IC 95%, 1,09 a 1,46). Ainda, foi possível observar que o benefício de randesivir foi maior em pacientes randomizados mais precocemente, visto que a razão de taxa de recuperação foi de 1,37 (IC 95%, 1,14 a 1,64) para pacientes randomizados durante os 10 primeiros dias após aparecimento dos sintomas, enquanto para os randomizados após 10 dias essa taxa foi de 1,29 (IC 95%, 0,94 a 1,52).

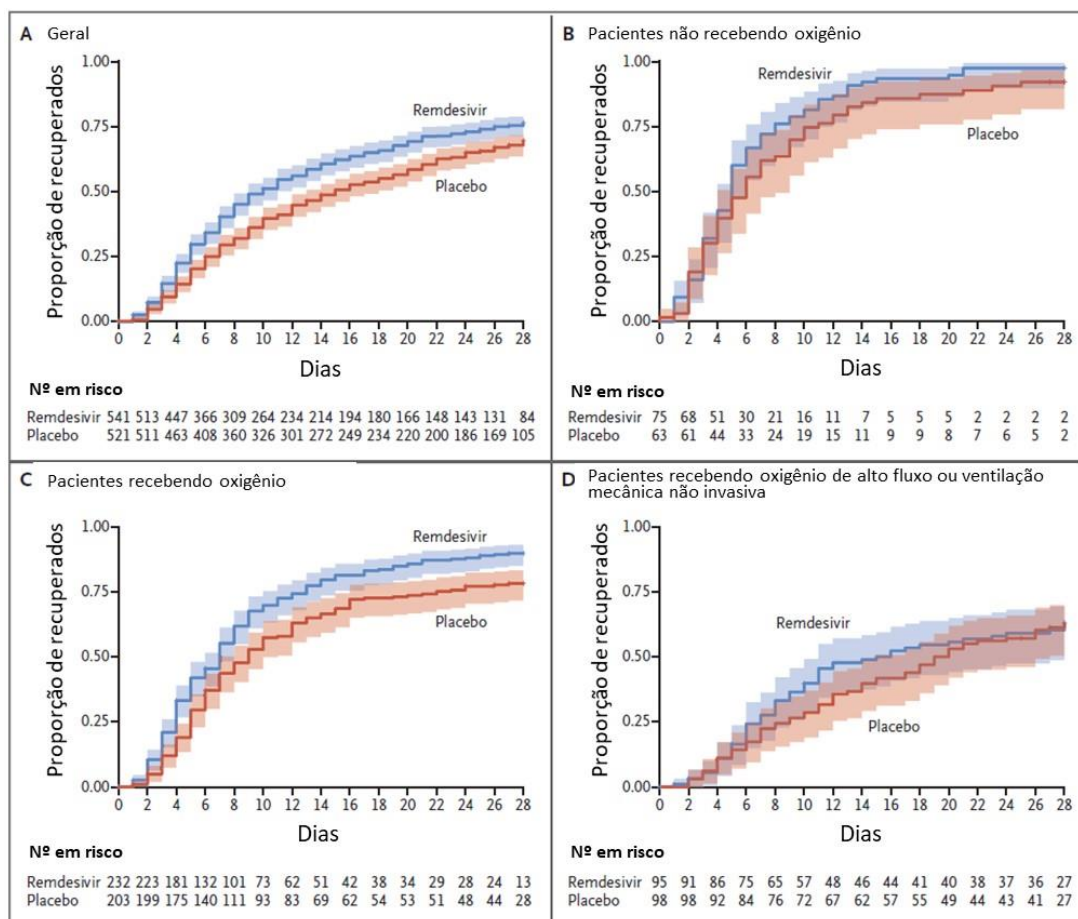


Figura 4. Curvas de Kaplan-Meier para recuperação acumulativa (A - população geral de pacientes, B - pacientes não recebendo oxigênio, C - paciente recebendo oxigênio, D - pacientes recebendo oxigênio de alto fluxo ou ventilação mecânica não invasiva)

Com relação aos desfechos secundários chave, os resultados do estudo demonstraram que as chances de melhora da pontuação da escala ordinal foram maiores em pacientes tratados com remdesivir, determinada pelo modelo de chances proporcionais no dia 15 (razão de possibilidades de melhora, 1,5; IC 95% 1,2 a 1,9, ajustada pela severidade da doença). Ainda, observou-se que as estimativas de Kaplan-Meier para mortalidade no dia 15 foram de 6,7% para o grupo de remdesivir e 11,9% para o grupo de placebo (razão de risco, 0,55; IC 95%, 0,36 a 0,83).

Com relação a mortalidade no dia 29, as estimativas foram de 11,4% e 15,2% para os grupos, respectivamente (razão de risco, 0,73; IC 95%, 0,52 a 1,03). Considerando os subgrupos de pacientes, pacientes com pontuação basal de 5 na escala ordinal apresentaram a maior diferença entre os tratamentos (razão de risco, 0,30; IC 95%, 0,14 a 0,64). A Figura 5 exibe a estimativa de Kaplan-Meier da proporção de pacientes com escore 5 e escore 6 na linha de base (disponível no material suplementar de Beigel et al., 2020 (50)).

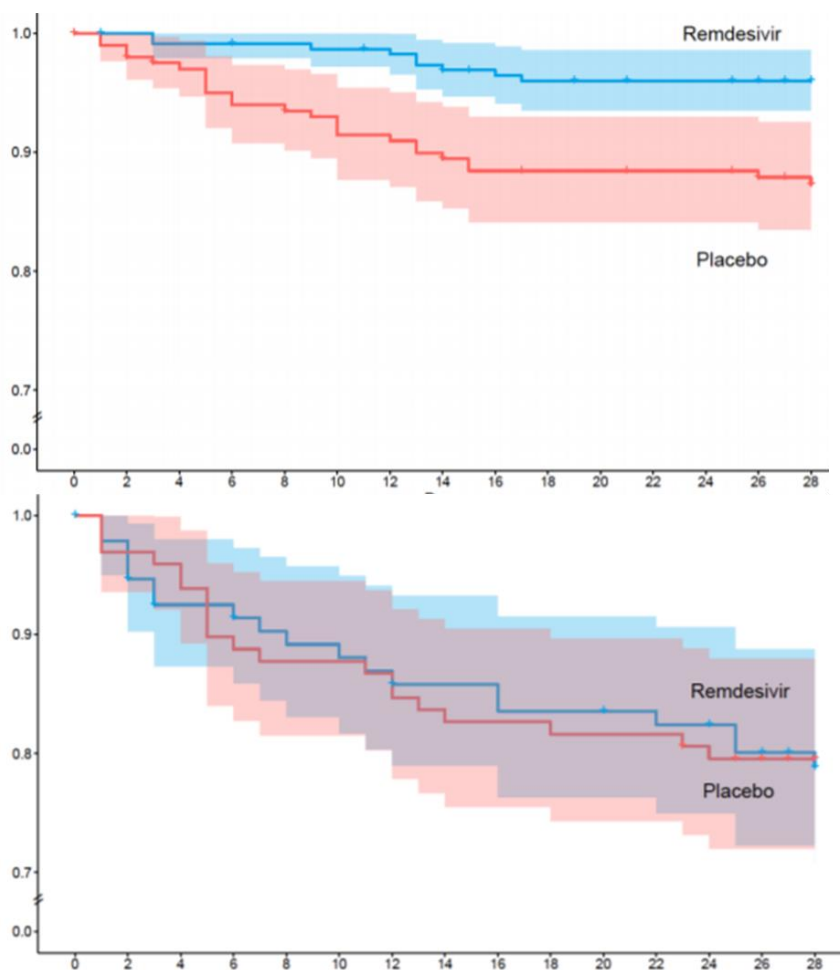


Figura 5. Curva de Kaplan-Meier sobrevida em pacientes com escore 5 na linha de base (acima) e escore 6 na linha de base (abaixo)

Dentre outros desfechos secundários, observou-se que pacientes tratados com remdesivir apresentaram menor tempo até a melhoria em uma ou duas categorias na escala ordinal com relação aos valores basais (melhora de uma categoria: mediana, 7 vs 9 dias; razão de taxa de recuperação, 1,23; IC 95%, 1,08 a 1,41; melhora de duas categorias: mediana, 11 vs 14 dias; razão da taxa, 1,19; IC 95%, 1,12 a 1,48). Dentre os 913 pacientes recebendo oxigênio na inclusão no estudo, pacientes do grupo de remdesivir continuaram recebendo oxigênio por um período mais curto que os do grupo placebo (mediana, 13 dias vs 21 dias). O tempo de hospitalização inicial também foi menor no grupo recebendo remdesivir que no grupo placebo (mediana 12 dias vs. 17 dias). A Tabela 36 no Apêndice II exibe resultados de desfechos para a população geral e para subgrupos de pontuação ordinal basal por tratamento.

Já com relação aos desfechos de segurança, observa-se que 24,6% dos pacientes tratados com remdesivir apresentaram EAs graves em comparação com 31,6% no grupo placebo. Eventos de grau 3 ou 4 foram reportados em 51,3% dos pacientes do grupo de remdesivir e em 57,2% no grupo placebo. Os investigadores

julgaram que 41 eventos foram relacionados ao rendesivir e 47 ao placebo. Nenhuma morte ocorreu devido ao tratamento designado. A Tabela 2 (disponível no material suplementar de Beigel et al., 2020 (50)) exibe a frequência de ocorrência, em pelo menos 5 pacientes, de eventos adversos graves por grupo de tratamento.

Tabela 2. Eventos adversos graves que ocorreram em 5 ou mais pacientes por grupo de tratamento

Evento - nº (%)	Rendesivir (n=532)	Placebo (n=516)
Qualquer evento	131 (24,6)	163 (31,6)
Parada cardíaca	10 (1,9)	7 (1,4)
Fibrilação atrial	5 (0,9)	1 (0,2)
Síndrome da disfunção múltipla de órgãos	5 (0,9)	3 (0,6)
Choque séptico	8 (1,5)	15 (2,9)
COVID-19	2 (0,4)	5 (1,0)
Queda na taxa de filtração glomerular	5 (0,9)	2 (0,4)
Injúria renal aguda	7 (1,3)	12 (2,3)
Insuficiência renal	2 (0,4)	5 (1,0)
Insuficiência respiratória	39 (7,3)	66 (12,8)
Insuficiência respiratória aguda	8 (1,5)	14 (2,7)
Angústia respiratória	6 (1,1)	11 (2,1)
Síndrome de angústia respiratória aguda	7 (1,3)	5 (1,0)
Pneumotórax	5 (0,9)	5 (1,0)
Embolia pulmonar	5 (0,9)	4 (0,8)
Hipóxia	4 (0,8)	4 (0,8)
Pneumonia por aspiração	4 (0,8)	2 (0,4)
Hipotensão	4 (0,8)	7 (1,4)
Choque séptico	5 (0,9)	4 (0,8)

Considerando os resultados obtidos neste estudo, os autores concluem que um curso de 10 dias com rendesivir foi superior ao placebo no tratamento de pacientes hospitalizados com COVID-19, sendo que rendesivir proporcionou um tempo reduzido de recuperação e apresentou maior chance de apresentar melhora de pontuação na escala ordinal ao final do dia 15. Estes resultados com relação à eficácia de rendesivir são suportados por outros estudos (51,53).

4.5.2. NCT04292730 (51,52)

4.5.2.1. Spinner et al. 2020 (51)

Spinner e colaboradores conduziram um estudo clínico randomizado, aberto e multicêntrico para avaliar a eficácia e ocorrência de eventos adversos de rendesivir

administrado por 5 ou 10 dias em comparação com o cuidado de suporte em pacientes hospitalizados com COVID-19 moderada com pneumonia (definida como evidência radiográfica de infiltração pulmonar e saturação de oxigênio superior a 94% em ar ambiente) (51).

O estudo incluiu pacientes de 105 hospitais nos EUA, Europa e Ásia, que foram randomizados na proporção 1:1:1 para receberem remdesivir por 5 dias, remdesivir por 10 dias ou cuidado de suporte. O estudo foi aberto pelo fato de que o patrocinador possuía número insuficiente de frascos de placebo para suportar o ensaio clínico. Todos os pacientes dos grupos de remdesivir foram randomizados para receberem 200 mg do medicamento no dia 1, seguido por 100 mg diariamente pelos dias subsequentes. O tratamento com remdesivir deveria ser descontinuado em qualquer paciente que apresentasse elevação severa no nível de enzimas hepáticas ou queda na liberação de creatinina para menos de 30 ml/min. Pacientes que apresentassem melhora significativa pelo julgamento do investigador poderiam receber alta hospitalar antes de finalizar o período designado de tratamento. A idade mínima para inclusão no estudo foi de 12 anos.

O *status* clínico dos pacientes foi avaliado diariamente do dia 1 ao dia 14 ou até alta hospitalar em uma escala ordinal de 7 pontos, consistida pelas categorias:

- Categoria 1: morte;
- Categoria 2: hospitalizado requerendo ventilação mecânica invasiva ou oxigenação por membrana extracorpórea;
- Categoria 3: hospitalizado requerendo ventilação mecânica não-invasiva ou dispositivos de alto fluxo de oxigênio;
- Categoria 4: hospitalizado requerendo oxigênio suplementar de baixo fluxo;
- Categoria 5: hospitalizado sem requer oxigênio suplementar, mas requerendo cuidado médico contínuo;
- Categoria 6: hospitalizado sem requerer oxigênio suplementar nem cuidados médicos contínuos;
- Categoria 7: não hospitalizado.

O desfecho primário avaliado foi a distribuição do status clínico com base na escala ordinal no dia 11. O desfecho secundário avaliado foi a proporção de pacientes com eventos adversos durante o estudo. Desfechos pré-especificados exploratórios foram o tempo para recuperação (melhoria de uma pontuação basal de 2 a 5 para pontuação 6 ou 7 ou de uma pontuação basal de 6 para 7), tempo para recuperação modificada (caracterizada por melhorar entre faixas de pontuações), tempo para

melhora clínica (melhoria de ≥ 2 pontos da pontuação basal), tempo de melhora de um ponto ou mais e tempo para descontinuação do suporte de oxigênio. A proporção de pacientes com estes desfechos foi avaliada nos dias 5, 7 e 11. Ainda, foram avaliados o tempo de hospitalização e mortalidade devido a todas as causas.

Dentre 612 pacientes que consentiram e foram avaliados com relação a elegibilidade, 596 foram randomizados e 584 iniciaram o estudo: 193 iniciaram tratamento de 10 dias com rendesivir, 191 iniciaram tratamento com 5 dias de rendesivir e 200 continuaram o cuidado de suporte. A Tabela 3 exibe as características clínicas basais e demográficas dos pacientes que receberam cada tratamento.

Tabela 3. Características basais dos pacientes

Características	Rendesivir 10 dias (n=193)	Rendesivir 5 dias (n=191)	Cuidado de suporte (n=200)
Idade, mediana (IIQ), anos	56 (45-66)	58 (48-66)	57 (45-66)
Sexo, n° (%)			
Masculino	118 (61)	114 (60)	125 (63)
Feminino	75 (39)	77 (40)	75 (38)
Raça, n°/total (%)			
Branco	107/188 (57)	109/186 (59)	112/193 (58)
Preto	37/188 (20)	35/186 (19)	27/193 (14)
Asiático	31/188 (16)	34/186 (18)	37/193 (19)
Outro	13/188 (7)	8/186 (4)	17/193 (9)
Hispanico ou etnicidade latina, n°/total (%)	42/186 (23)	25/187 (13)	34/186 (18)
Índice de Massa Corporal (IIQ)	28 (25-32)	27 (24-30)	27 (24-31)
Status clínico no dia 1 pela escala ordinal, n° (%)			
3	1 (1)	2 (1)	2 (1)
4	23 (12)	29 (15)	36 (18)
5	163 (84)	160 (84)	160 (80)
6	6 (3)	0 (2)	1 ()
Condições coexistentes, n° (%)			
Doença cardiovascular	111 (58)	111 (58)	107 (54)
Hipertensão	85 (44)	82 (43)	81 (41)
Diabetes	85 (44)	71 (37)	76 (38)
Asma	31 (16)	22 (12)	28 (14)
Duração da hospitalização antes da primeira dose de rendesivir, mediana (IIQ), dias	2 (1-3)	2 (1-3)	2 (1-3)
Duração dos sintomas antes da primeira dose de rendesivir, mediana (IIQ), dias	8 (5-11)	8 (5-11)	9 (6-11)
Medicamentos concomitantes, n° (%)			
Esteróides	29 (15)	33 (17)	38 (19)
Hidroxicloroquina/cloroquina	22 (11)	16 (8)	89 (45)
Lopinavir-ritonavir	11 (6)	10 (5)	43 (22)
Tocilizumabe	1 (1)	1 (1)	10 (5)
Azitromicina	41 (21)	35 (18)	62 (31)
Aspartato aminotransferase, mediana (IIQ), U/L	34 (23-48)	32 (25-48)	34 (24-49)
Alanina aminotransferase, mediana (IIQ), U/L	28 (21-47)	30 (19-51)	30 (19-49)

Taxa de filtração glomerular estimada, mediana (IIQ), ml/min	110 (86-143)	99 (75-130)	103 (78-130)
--	--------------	-------------	--------------

Os resultados do estudo para o desfecho primário demonstraram que, no dia 11, pacientes do grupo de 5 dias de rendesivir apresentaram uma probabilidade significativamente maior de distribuição em melhores status clínicos, com base na escala ordinal, em comparação com o grupo de cuidado de suporte (razão de possibilidades, 1,65; IC 95%, 1,09 a 2,48; $p=0,02$). Para o grupo de 10 dias de rendesivir, a diferença na distribuição em comparação com o grupo de cuidado de suporte não foi estatisticamente significativa ($p=0,18$). A Figura 6 exibe o status clínico por grupo de tratamento nos dias 11, 14 e 28. Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos de tratamento para os desfechos secundários de eficácia. As estimativas de Kaplan-Meier de mortalidade devido a todas as causas no dia 28 foram 1% (IC 95%, 0,0% a 2,6%) para o grupo de 5 dias de rendesivir (*log-rank* $p=0,43$ vs cuidado de suporte), 2% (IC 95%, 0,0% a 3,6%) para o grupo de 10 dias de rendesivir (*log-rank* $p=0,72$ vs cuidado de suporte) e 2% (IC 95%, 0,1% a 4,1%) para o grupo de cuidado de suporte.

Os resultados dos desfechos de segurança mostraram que eventos adversos foram identificados em 51%, 59% e 47% dos pacientes dos grupos de 5 dias de rendesivir, 10 dias de rendesivir e cuidado de suporte, respectivamente. A diferença em proporção entre os grupos de 5 dias de rendesivir e cuidado de suporte não foi estatisticamente significativa (4,8%; IC 95%, -5,2% a 14,7%; $p=0,36$). Porém, foi significativa entre os grupos de 10 dias de rendesivir e cuidado de suporte (12,0%, IC 95%, 1,6% a 21,8%; $p=0,02$). EAs graves foram menos comuns nos grupos de rendesivir (5% em ambos) em comparação ao grupo de cuidado de suporte (9%). Nenhuma morte foi atribuída ao tratamento com rendesivir.

Os autores entendem que a ausência de diferença no *status* clínico no grupo de pacientes tratados durante 10 dias de rendesivir pode ser justificada pelo fato de a decisão sobre alta hospitalar ter sido influenciada para duração do tratamento com rendesivir designado. A taxa de alta hospitalar atingiu seu pico no dia seguinte ao final do curso de tratamento em ambos os grupos: no dia 6 para o grupo de 5 dias de rendesivir e no dia 11 para o grupo de 10 dias de rendesivir. No entanto, avaliando os desfechos nos dias 14 e 28, distribuições semelhantes no *status* clínico foram observadas entre os grupos de rendesivir, possivelmente indicando para diferenças quando comparados com o cuidado de suporte. Conclui-se que pacientes randomizados para tratamento com rendesivir durante 5 dias apresentaram diferença estatisticamente significativa no *status* clínico em comparação com o cuidado de suporte.

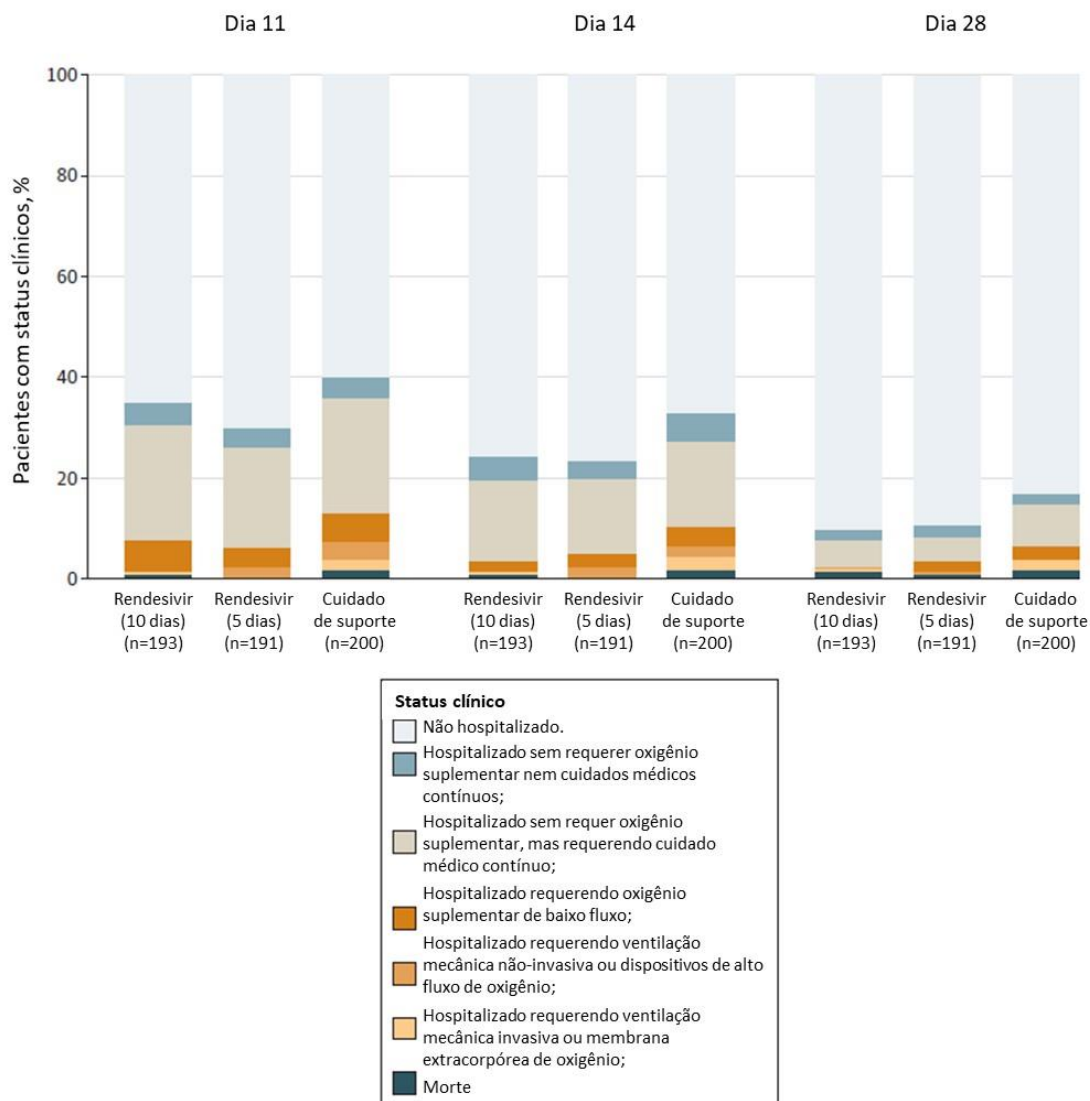


Figura 6. Status clínico de acordo com a escala ordinal nos dias 11, 14 e 28 por grupo de tratamento

4.5.2.2. Tsang et al., 2020 (52)

O objetivo desta publicação foi avaliar a eficácia e segurança de rendesivir em pacientes COVID-19 moderada com ou sem alanina aminotransferase (ALT) elevada, de acordo com os desfechos do ensaio clínico randomizado previamente reportado por Spinner e colaboradores. Para esta análise, os pacientes randomizados foram estratificados em ALT baixa (ALT na linha de base \leq Limite superior normal) e ALT alta (ALT na linha de base $>$ Limite superior normal).

De 584 pacientes tratados com rendesivir ou cuidados de suporte, 279 (48%) foram do grupo ALT alta (183 [66%] grupo rendesivir, 96 [34%] grupo cuidados de suporte). As características na linha de base foram similares entre os dois grupos, exceto pela duração dos sintomas antes do doseamento no grupo ALT baixa. O perfil

de eventos adversos foi similar entre os dois grupos. Eventos hepatobiliares, particularmente elevação de transaminases, não foram comuns, mas foram numericamente mais elevados no grupo rendesivir em pacientes com ALT baixa e alta. A comparação entre o tempo para a recuperação e a melhora clínica dos pacientes que receberam rendesivir *versus* cuidados de suporte foram similares entre os grupos ALT alta e baixa.

O estudo conclui que o uso de rendesivir em pacientes com COVID-19 moderada possui um perfil de eventos adversos e desfechos clínicos similares entre os pacientes com ALT alta e baixa.

4.5.3. NCT04257656 (53,54)

4.5.3.1. Wang et al., 2020 (53)

Wang e colaboradores conduziram um estudo clínico randomizado, controlado e duplo-cego para avaliar a eficácia e segurança de rendesivir intravenoso em comparação com placebo no tratamento de pacientes adultos admitidos com COVID-19 severa em 10 hospitais em Wuhan, na China. O estudo incluiu pacientes adultos com pneumonia confirmada por exames de imagem, que apresentavam saturação de oxigênio igual ou inferior a 94% em ar ambiente ou fração de oxigênio inspirado de 300 mmHg ou menos, e que apresentavam sintomas há menos de 12 dias.

Os pacientes foram randomizados para receberem rendesivir e placebo na proporção 2:1. Ainda, foram estratificados de acordo com o nível de necessidade de suporte de oxigênio. O grupo tratado com rendesivir recebeu uma dose de 200 mg no dia 1, seguido de 100 mg dentre os dias 2 e 10 em infusões únicas diárias. O grupo controle recebeu volume igual de placebo. Os pacientes foram avaliados diariamente com relação à escala ordinal de 6 categorias e à segurança.

O desfecho clínico primário avaliado foi o tempo para melhora clínica dentro de 28 dias após a randomização. A melhora clínica foi definida como uma redução de dois pontos na escala ordinal a partir do *status* inicial do paciente, ou alta hospitalar, o que acontecesse primeiro. A escala ordinal de seis pontos é definida como:

- Categoria 1: alta hospitalar ou atendimento dos critérios para alta hospitalar (definida como recuperação clínica);
- Categoria 2: admissão ao hospital sem requerer terapia com oxigênio;
- Categoria 3: admissão ao hospital para terapia com oxigênio (porém sem requerer ventilação não-invasiva ou de alto-fluxo);

- Categoria 4: admissão ao hospital para ventilação não-invasiva ou de alto-fluxo;
- Categoria 5: admissão ao hospital para oxigenação por membrana extracorpórea ou ventilação mecânica;
- Categoria 6: morte.

Os desfechos secundários foram a proporção de pacientes em cada categoria da escala ordinal nos dias 7, 14 e 28 após a randomização, mortalidade por todas as causas no dia 28, duração da terapia com oxigênio, duração da admissão ao hospital e proporção de pacientes com infecção nosocomial. Desfechos de segurança avaliados foram os eventos adversos emergentes ao tratamento, eventos adversos graves e descontinuações prematuras do estudo.

De 453 pacientes inicialmente planejados, devido ao controle do surto de COVID-19 em Wuhan, nenhum participante foi incluído após 12 de março de 2020, sendo que 255 pacientes foram triados e 237 eram elegíveis. Destes, 158 foram randomizados para receberem remdesivir e 79 para receber placebo. Um paciente do grupo de placebo deixou o estudo e, portanto, 158 e 78 pacientes foram incluídos na análise por intenção de tratamento (ITT). A Tabela 4 exibe as características basais dos pacientes da análise ITT.

Tabela 4. Características basais dos pacientes

Parâmetro	Remdesivir (n=158)	Placebo (n=78)
Idade, anos	66,0 (57,0–73,0)	64,0 (53,0–70,0)
Sexo		
Masculino	89 (56%)	51 (65%)
Feminino	69 (44%)	27 (35%)
Qualquer comorbidade	112 (71%)	55 (71%)
Hipertensão	72 (46%)	30 (38%)
Diabetes	40 (25%)	16 (21%)
Doença arterial coronariana	15 (9%)	2 (3%)
Temperatura corporal, °C	36,8 (36,5–37,2)	36,8 (36,5–37,2)
Febre	56 (35%)	31 (40%)
Taxa de respiração >24 inspirações por minuto	36 (23%)	11 (14%)
Contagem de células brancas, × 10 ⁹ por L		
Mediana	6,2 (4,4–8,3)	6,4 (4,5–8,3)
4–10	108/155 (70%)	58 (74%)
<4	27/155 (17%)	12 (15%)
>10	20/155 (13%)	8 (10%)
Contagem de linfócitos, × 10 ⁹ por L	0,8 (0,6–1,1)	0,7 (0,6–1,2)
≥1,0	49/155 (32%)	23 (29%)
<1,0	106/155 (68%)	55 (71%)
Contagem de plaquetas, × 10 ⁹ por L	183,0 (144,0–235,0)	194,5 (141,0–266,0)
≥100	148/155 (95%)	75 (96%)
<100	7/155 (5%)	3 (4%)

Creatinina sérica, µmol/L	68,0 (56,0–82,0)	71,3 (56,0–88,7)
≤133	151/154 (98%)	76 (97%)
>133	3/154 (2%)	2 (3%)
Aspartato aminotransferase, U/L	31,0 (22,0–44,0)	33,0 (24,0–48,0)
≤40	109/155 (70%)	49 (63%)
>40	46/155 (30%)	29 (37%)
Alanina aminotransferase, U/L	26,0 (18,0–42,0)	26,0 (20,0–43,0)
≤50	130/155 (84%)	66 (85%)
>50	25/155 (16%)	12 (15%)
Lactato desidrogenase, U/L	339,0 (247,0–441,5)	329,0 (249,0–411,0)
≤245	36/148 (24%)	17/75 (23%)
>245	112/148 (76%)	58/75 (77%)
Creatinina quinase, U/L	75,9 (47,0–131,1)	75,0 (47,0–158,0)
≤185	118/141 (84%)	54/67 (81%)
>185	23/141 (16%)	13/67 (19%)
Pontuação Nacional de Alerta Precoce = 2 no dia 1	5,0 (3,0–7,0)	4,0 (3,0–6,0)
Pontuação na escala ordinal no dia 1		
2	0	3 (4%)
3	129 (82%)	65 (83%)
4	28 (18%)	9 (12%)
5	0	1 (1%)
6	1 (1%)	0
Carga viral basal de swab nasofaríngeal e orofaríngeal, log ₁₀ cópias per mL	4,7 (0,3)	4,7 (0,4)
Recebendo alfa-2b interferona no início	29 (18%)	15 (19%)
Recebendo lopinavir–ritonavir no início	27 (17%)	15 (19%)
Tratamento com antibiótico no início	121 (77%)	63 (81%)
Tratamento com corticosteróide no início	60 (38%)	31 (40%)

Em pacientes da análise ITT, o tempo para melhora clínica no grupo de rendesivir não foi significativamente diferente do grupo de placebo (mediana 21,0 dias [IIQ 13,0–28,0] para rendesivir vs. 23,0 dias para placebo [IIQ 15,0–28,0]; HR 1,23 [IC 95% 0,87–1,75]). Considerando pacientes que iniciaram tratamento com rendesivir ou placebo dentro de 10 dias desde o início dos sintomas, os que receberam rendesivir apresentaram tempo para melhora clínica numericamente inferior aos que receberam placebo (mediana 18,0 dias [IIQ 12,0–28,0] vs. 23,0 dias [15,0–28,0]; HR 1,52 [0,95–2,43]). Se melhora clínica for definida como redução de um ponto na escala ordinal, o HR foi 1,34 (IC 95% 0,96–1,86). Para o tempo para deterioração clínica, definido como aumento de um ponto na escala ordinal ou morte, o HR foi de 0,95 (IC95% 0,55–1,64).

A mortalidade no dia 28 foi similar entre os tratamentos, sendo que 22 (14%) pacientes morreram no grupo de rendesivir e 10 (13%) no grupo de placebo. Em pacientes que iniciaram tratamento dentro de 10 dias desde o início dos sintomas, a mortalidade no dia 28 não foi significativamente diferente entre os grupos, porém foi numericamente maior no grupo de placebo. A taxa de melhora clínica nos dias 14 e 28

não foi significativamente diferente entre os grupos, porém numericamente maior no grupo de remdesivir. A Figura 7 exibe gráfico do tempo para melhora clínica na análise ITT para cada grupo.

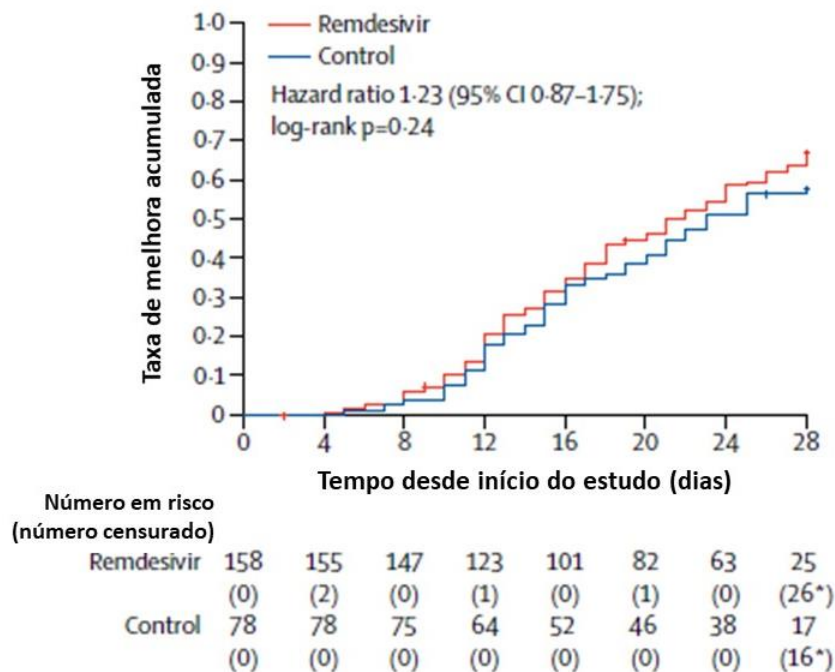


Figura 7. Tempo para melhora clínica na análise ITT.

A carga viral foi reduzida ao longo do tempo de maneira similar nos grupos (Figura 8A). Não foram observadas diferenças quando estratificados por intervalo de tempo desde o início dos sintomas. No subgrupo de pacientes em que a expectoração pode ser obtida (103 pacientes), a carga média viral de RNA no recrutamento foi quase 1-log maior no grupo de remdesivir (Figura 8B). Quando ajustado para carga viral basal no recrutamento, o grupo de remdesivir não apresentou diferença significativa no dia 5 em comparação ao placebo, porém apresentou queda ligeiramente mais acelerada na carga ($p=0,0672$).

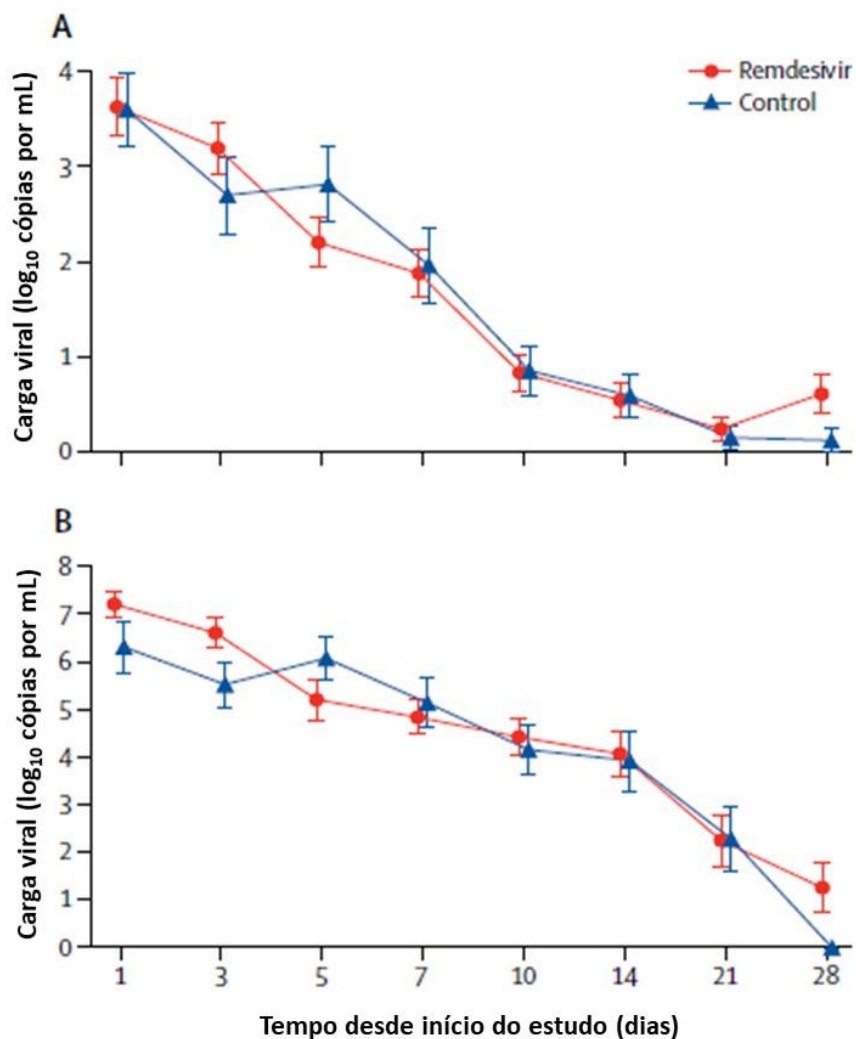


Figura 8. Carga viral por PCR quantitativo no (A) trato respiratório superior e (B) trato respiratório inferior

Eventos adversos foram reportados em 102 (66%) de 155 pacientes do grupo de remdesivir e em 50 (64%) de 78 pacientes do grupo de placebo. Eventos adversos graves foram reportados em 18% e em 26% dos pacientes tratados com remdesivir e placebo, respectivamente. A Tabela 5 exibe a frequência de eventos adversos reportados em cada grupo de tratamento.

Tabela 5. Eventos adversos por grupo de tratamento

	Remdesivir (n=155)		Placebo (n=78)	
	Qualquer grau	Grau 3 ou 4	Qualquer grau	Grau 3 ou 4
Evento adverso (em $\geq 2\%$ dos pacientes em qualquer grupo de tratamento)				
Qualquer	102 (66%)	13 (8%)	50 (64%)	11 (14%)

Hipoalbuminemia	20 (13%)	0	12 (15%)	1 (1%)
Hipocalemia	18 (12%)	2 (1%)	11 (14%)	1 (1%)
Glicose elevada	11 (7%)	0	6 (8%)	0
Anemia	18 (12%)	1 (1%)	12 (15%)	2 (3%)
Erupção cutânea	11 (7%)	0	2 (3%)	0
Trombocitopenia	16 (10%)	4 (3%)	5 (6%)	3 (4%)
Bilirrubina total elevada	15 (10%)	1 (1%)	7 (9%)	0
Lipídios elevados	10 (6%)	0	8 (10%)	0
Contagem elevada de células brancas	11 (7%)	0	6 (8%)	0
Hiperlipidemia	10 (6%)	0	8 (10%)	0
Nitrogênio ureico no sangue elevado	10 (6%)	0	5 (6%)	0
Neutrófilos elevados	10 (6%)	0	4 (5%)	0
Aspartato aminotransferase elevado	7 (5%)	0	9 (12%)	0
Constipação	21 (14%)	0	12 (15%)	0
Náusea	8 (5%)	0	2 (3%)	0
Diarreia	5 (3%)	0	2 (3%)	0
Vômito	4 (3%)	0	2 (3%)	0
Redução de sódio sérico	4 (3%)	0	2 (3%)	0
Redução de potássio sérico	4 (3%)	2 (1%)	1 (1%)	0
Eventos adversos graves				
Qualquer	28 (18%)	9 (6%)	20 (26%)	10 (13%)
Insuficiência respiratória ou Síndrome de angústia respiratória do adulto	16 (10%)	4 (3%)	6 (8%)	4 (5%)
Insuficiência cardiopulmonar	8 (5%)	0	7 (9%)	1 (1%)
Embolia pulmonar	1 (1%)	1 (1%)	1 (1%)	1 (1%)
Recorrência de COVID-19	1 (1%)	0	0	0
Parada cardíaca	1 (1%)	0	0	0
Síndrome coronária aguda	0	0	1 (1%)	1 (1%)
Taquicardia	0	0	1 (1%)	0
Choque séptico	1 (1%)	0	1 (1%)	1 (1%)
Abcesso pulmonar	0	0	1 (1%)	1 (1%)
Sepse	0	0	1 (1%)	1 (1%)
Bronquite	0	0	1 (1%)	1 (1%)
Trombocitopenia	1 (1%)	1 (1%)	0	0
Dímero-D elevado	0	0	1 (1%)	1 (1%)
Hemorragia do trato digestivo inferior	1 (1%)	1 (1%)	0	0
Íleo	0	0	1 (1%)	0
Trombose venosa profunda	1 (1%)	1 (1%)	1 (1%)	1 (1%)
Injúria renal aguda	1 (1%)	0	0	0
Cetoacidose diabética	0	0	1 (1%)	1 (1%)
Síndrome da disfunção de múltiplos órgãos	1 (1%)	0	2 (3%)	0

Dentre as principais limitações deste estudo estão a capacidade insuficiente de detectar diferenças assumidas nos desfechos clínicos, iniciação tardia do tratamento e ausência de dados na recuperação de infecção do vírus ou na possível emergência de

reduzida suscetibilidade a rendesivir. O uso frequente de corticosteróides na população de pacientes do estudo pode ter promovido replicação viral.

Segundo os autores, o regime intravenoso de rendesivir adotado foi bem tolerado, porém não resultou em efeitos clínicos ou antivirais significativos em pacientes com COVID-19 severa. No entanto, é importante considerar que, com o recrutamento de 235 participantes, o poder estatístico do estudo foi reduzido de 80% para 56%, o que limita qualquer conclusão sobre as diferenças nos efeitos de tratamento sobre os desfechos clínicos. Assim, não se pode excluir diferenças clinicamente significativas e foram observadas reduções numéricas em alguns parâmetros clínicos. Outros estudos com maiores populações podem suportar o entendimento sobre o efeito de rendesivir no tratamento da COVID-19.

4.5.3.2. Shih et al., 2020 (54)

Shih e colaboradores conduziram uma reavaliação do estudo clínico conduzido na China por Wang e colaboradores (53) por meio de uma análise de regressão logística com novo desfecho binário no objetivo de trazer luz aos resultados de eficácia obtidos no ensaio chinês.

O desfecho de tempo para recuperação ou melhora clínica, avaliado no ensaio chinês, possui limitações. O desfecho foi avaliado como “tempo para resposta”, indicando que foi considerado o tempo para primeira resposta, ignorando a possibilidade de piora em um dia subsequente. Ainda, o tempo para melhora clínica não é um desfecho adequado para pacientes que vieram a óbito durante o estudo. Por isso, o dado é censurado para estes pacientes. Esta censura não é justa para estes pacientes que estavam vivos sem atingir o critério de recuperação ou melhoria ao final do estudo. Por isso, uma análise alternativa é explorada por Shih e colaboradores.

Com base no estudo ACTT-1 (50), em que o critério de “recuperação” foi definido como atingir a pontuação 6, 7 ou 8 na escala ordinal, os autores do presente estudo buscaram categorias de pontuação correspondentes no estudo chinês e determinaram similarmente o critério de “recuperação” como atingir o *status* clínico com pontuação de 2 ou 1 na escala de 6 categorias (reversa). A definição das categorias na escala ordinal no estudo chinês são apresentadas na descrição do estudo de Wang e colaboradores (53). Como expressado por especialistas clínicos, evitar que pacientes em estado crítico requeiram suplementação de oxigênio no meio de uma crise pandêmica é um evento clinicamente significativo. Sendo assim, em cada avaliação, classifica-se como “resposta” atingir pontuação 2 ou 1, caso contrário, “sem resposta”. Assim, é

desenvolvida uma análise dos dados de resposta binária com o método de regressão logística. Este modelo inclui o *status* inicial da doença, o grupo de tratamento, dia de avaliação, tratamento por dia de interação e tratamento pela interação do *status* inicial.

Os dados incluíram 231 pacientes (153 no grupo de rendesivir e 78 no grupo de placebo) para a escala ordinal de 6 pontos no início e 225 pacientes (149 no grupo de rendesivir e 76 no grupo de placebo) no dia 28. A distribuição basal dos pacientes dentre as pontuações da escala ordinal são exibidos na Tabela 6. A maioria dos pacientes iniciaram tratamento com pontuação 3: estavam hospitalizados, requerendo suplementação de oxigênio, porém sem ventilação ou oxigenação por membrana extracorpórea.

Tabela 6. Distribuição de pacientes dentre a escala ordinal no início, dia 14 e dia 28 para o grupo de tratamento

	Início		Dia 14		Dia 28	
	Rendesivir, n=153 (%)	Placebo, n=78 (%)	Rendesivir, n=151 (%)	Placebo, n=78 (%)	Rendesivir, n=149 (%)	Placebo, n=76 (%)
1 (alta hospitalar)	0 (0%)	0 (0%)	45 (29,8%)	18 (23,1%)	99 (66,4%)	46 (60,5%)
2 (levemente severo)	0 (0%)	3 (3,8%)	18 (11,9%)	11 (14,1%)	11 (7,4%)	3 (3,9%)
3 (moderadamente severo)	124 (81%)	65 (83,3%)	59 (39,1%)	27 (34,6%)	15 (10,1%)	12 (15,8%)
4 (criticamente severa)	27 (17,6%)	9 (11,5%)	12 (7,9%)	8 (10,3%)	2 (1,3%)	2 (2,6%)
5 (criticamente severa)	1 (0,7%)	1 (1,3%)	4 (2,6%)	7 (9%)	2 (1,3%)	3 (3,9%)
6 (morte)	1 (0,7%)	0 (0%)	13 (8,6%)	7 (9%)	20 (13,4%)	10 (13,2%)

Há uma clara tendência crescente na taxa de resposta (pontuação ≤ 2) para ambos os grupos de tratamento (Figura 9). Os principais resultados da análise de regressão logística são exibidos na Tabela 7. Para pacientes com pontuação inicial igual a 3, a taxa de resposta com rendesivir foi de 85% e com placebo foi de 70% no dia 28 (*odds ratio* [OR]=2,38; p=0,0012). Já no dia 14, a taxa de resposta para esses pacientes foi de 43% para rendesivir e 33% para placebo (OR=1,53; p=0,0022). Ambos os resultados foram estatisticamente significantes com o ajuste de múltiplos testes.

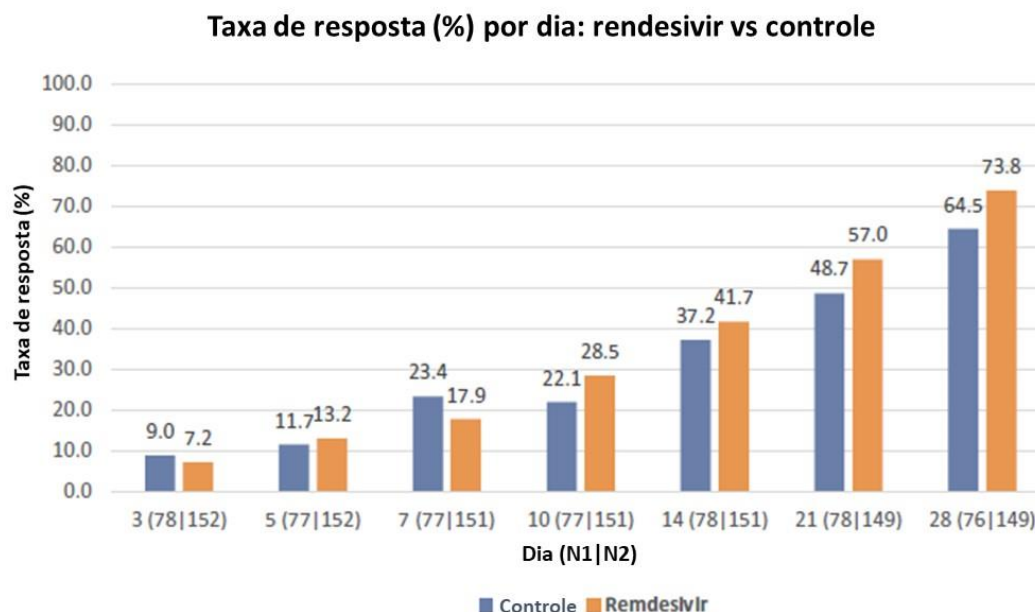


Figura 9. Taxa de resposta (%) por dia por grupo de tratamento

Tabela 7. Efeito de tratamento por escala inicial e dia de avaliação

Escala inicial	Dia	Grupo de tratamento	Taxa de resposta ajustada pelo modelo	OR	IC 95%		valor p
3	14	Placebo	0,33	1,53	0,28	0,38	0,0022
		Rendesivir	0,43		0,39	0,46	
	Rendesivir vs placebo				1,17	2,01	
	28	Placebo	0,7	2,58	0,61	0,78	
Rendesivir		0,85	0,8		0,89		
Rendesivir vs placebo				1,41	4,01		
4	14	Placebo	0,14	0,48	0,07	0,25	0,1082
		Rendesivir	0,07		0,04	0,12	
	Rendesivir vs placebo				0,19	1,18	
	28	Placebo	0,44	0,74	0,27	0,63	
Rendesivir		0,37	0,25		0,5		
Rendesivir vs placebo				0,29	1,89		

OR: odds ratio; IC: intervalo de confiança

Esta reanálise mostrou que boas taxas de resposta foram alcançadas com forte significância estatística para rendesivir em pacientes em estado moderadamente severo. Conclusões válidas podem ser feitas, mesmo considerando a terminação precoce e tamanho reduzido da amostra. Este estudo suporta os resultados obtidos no estudo ACTT-1 de que rendesivir é eficaz para o tratamento de COVID-19 severa, porém sugere que a eficácia do tratamento é observada somente em pacientes

hospitalizados em condições não criticamente severas (ou seja, sem necessidade de ventilação ou oxigenação por membrana extracorpórea).

4.5.4. NCT04315948 – SOLIDARITY Trial Consortium (55,56)

Os resultados preliminares do SOLIDARITY *trial Consortium* da OMS haviam sido publicados apenas para o desfecho de mortalidade (55). O estudo DisCoVery, que contempla a análise dos demais desfechos de eficácia e segurança, em um recorte de dados mais atualizado, foi incluído nesta revisão sistemática, mas ainda não havia sido revisado por pares até o momento de conclusão das buscas nas bases de dados eletrônicas. Ainda, apesar de o estudo incluir um braço de avaliação de rendesivir, os resultados referentes à esta coorte ainda não foram publicados (56).

4.5.4.1. Pan et al., 2021 (55)

O estudo elaborado pelo consórcio da Organização Mundial da Saúde (OMS) buscou avaliar a utilização de quatro drogas antivirais no tratamento da COVID-19. Este foi um estudo clínico randomizado, aberto e multicêntrico que avaliou os efeitos de rendesivir, hidroxicloroquina, lopinavir e interferona-beta 1a na mortalidade em hospital de pacientes adultos hospitalizados com diagnóstico de COVID-19, sem tratamento prévio.

Os pacientes foram randomizados em proporções iguais entre o tratamento de controle e qualquer droga do estudo disponível localmente (até 5 tratamentos: rendesivir, hidroxicloroquina, lopinavir e interferona-beta 1a e cuidado de suporte local). Lopinavir foi administrado em adição à interferona até 4 de julho de 2020. Hidroxicloroquina e lopinavir foram descontinuadas por futilidade em 18 de junho e 4 de julho, respectivamente. Os regimes de administração dos tratamentos em estudo foram:

- Rendesivir (intravenoso): 200 mg no dia 0 e 100 mg entre os dias 1 e 9;
- Hidroxicloroquina (oral): quatro comprimidos na hora 0, 4 comprimidos na hora 6 e 2 comprimidos a partir da hora 12 por 10 dias duas vezes ao dia. Cada comprimido continha 200 mg de sulfato de hidroxicloroquina;
- Lopinavir (oral): 2 comprimidos duas vezes ao dia por 14 dias. Cada comprimido continha 200 mg de lopinavir (mais 50 mg de ritonavir com o objetivo de desacelerar a depuração hepática de lopinavir);
- Interferona (majoritariamente subcutânea): 3 doses de 44 µg de interferona-beta 1^a subcutânea durante 6 dias. Quando interferona intravenosa estivesse

disponível, pacientes em terapia de oxigênio de alto-fluxo, ventilação ou oxigenação por membrana extracorpórea receberam 10 µg intravenoso diariamente durante 6 dias.

O desfecho primário especificado no protocolo foi a mortalidade durante um episódio de hospitalização. Os desfechos secundários especificados no protocolo foram iniciação de ventilação e duração da hospitalização. O tamanho apropriado da amostra de pacientes a serem incluídos no estudo não pôde ser estimado ao início do estudo.

Foram recrutados 11.330 pacientes de 405 hospitais em 30 países. Destes, 64 não tinham ou tinham consentimento incerto para monitoramento, deixando 11.266 pacientes para a análise com intenção de tratamento (ITT). Destes, 2.750 foram alocados para receberem remdesivir, 954 hidroxiclороquina, 1411 somente lopinavir-ritonavir, 2063 interferona e 4088 nenhuma droga do estudo. A Tabela 8 exibe as características basais dos pacientes para cada grupo de tratamento.

Tabela 8. Características basais dos pacientes por grupo de tratamento

	Remdesivir vs seu controle		Hidroxiclороquina vs seu controle		Lopinavir vs seu controle		Interferona vs seu controle	
	Ativo	Controle	Ativo	Controle	Ativo	Controle	Ativo	Controle
Todos participantes	2743	2708	947	906	1399	1372	2050	2050
Idade (anos)								
<50	961	952	335	317	511	501	720	697
50-69	1282	1287	410	396	597	596	934	973
70+	500	469	202	193	291	275	396	380
Suporte respiratório								
Sem oxigênio	661	664	345	341	528	539	482	490
Em oxigênio	1828	1811	517	483	759	719	1429	1430
Em ventilação	254	233	85	82	112	114	139	130
Lesões bilaterais no pulmão								
Não	287	259	154	170	235	256	162	155
Sim	2175	2153	656	618	985	945	1723	1718
Não examinado	281	296	137	118	179	171	165	177
Dias prévios no hospital								
0	724	712	296	281	423	403	678	677
1	917	938	317	312	442	445	681	662
2+	1102	1058	334	313	534	524	691	711
Localização geográfica								
Europa ou Canadá	715	698	286	267	349	350	254	244
América Latina	470	514	97	96	145	148	474	478
Ásia ou África	1558	1496	564	543	905	874	1322	1328

Outras características								
Homens	1706	1725	574	535	851	802	1303	1278
Fumante	178	161	92	82	141	124	136	138
Histórico de diabetes	707	666	199	205	341	324	489	537
Histórico de doença do coração	571	567	193	194	289	290	427	456
Histórico de doença crônica pulmonar	151	145	62	66	95	87	114	109
Histórico de asma	139	139	41	46	65	56	75	97
Histórico de doença crônica renal	36	41	15	14	15	23	11	22
% que estavam usando droga do estudo na metade da sua duração programada	95.8	1.6	94.6	5.6	93.6	2.0	93.7	1.9
% dos reportados com alta hospitalar que ainda estavam no hospital no:								
dia 7	69	59	64	54	68	59	55	51
dia 14	22	19	23	20	31	22	19	18
dia 21	9	8	11	10	12	11	8	7

A duração de tratamento programada para rendesivir foi de 10 dias (ou até morte ou alta hospitalar). Dentre os pacientes alocados no grupo de rendesivir, 98,5% iniciaram o tratamento e 96% estavam em uso do medicamento na metade deste período. A aderência aos outros tratamentos na metade da duração programada foi alta (94-95%).

Os resultados de mortalidade durante 28 dias de hospitalização são exibidos nas curvas de Kaplan-Meier para cada grupo de tratamento (Figura 10). Nenhum tratamento teve efeito definitivo na mortalidade, seja na análise geral ($p > 0,1$ cada) ou em qualquer subgrupo definido por idade ou ventilação no início. A razão da taxa de mortalidade (com intervalo de confiança [IC] de 95%, droga de estudo vs controle) foi de 0,95 (0,81-1,11; $p=0,50$) para rendesivir, 1,19 (0,89-1,59; $p=0,23$) para hidroxiquina, 1,00 (0,79-1,25; $p=0,97$) para lopinavir e 1,16 (0,96-1,39; $p=0,11$) para interferona. Nenhuma droga reduziu apreciavelmente a iniciação de ventilação nos que não estavam sob ventilação no início.

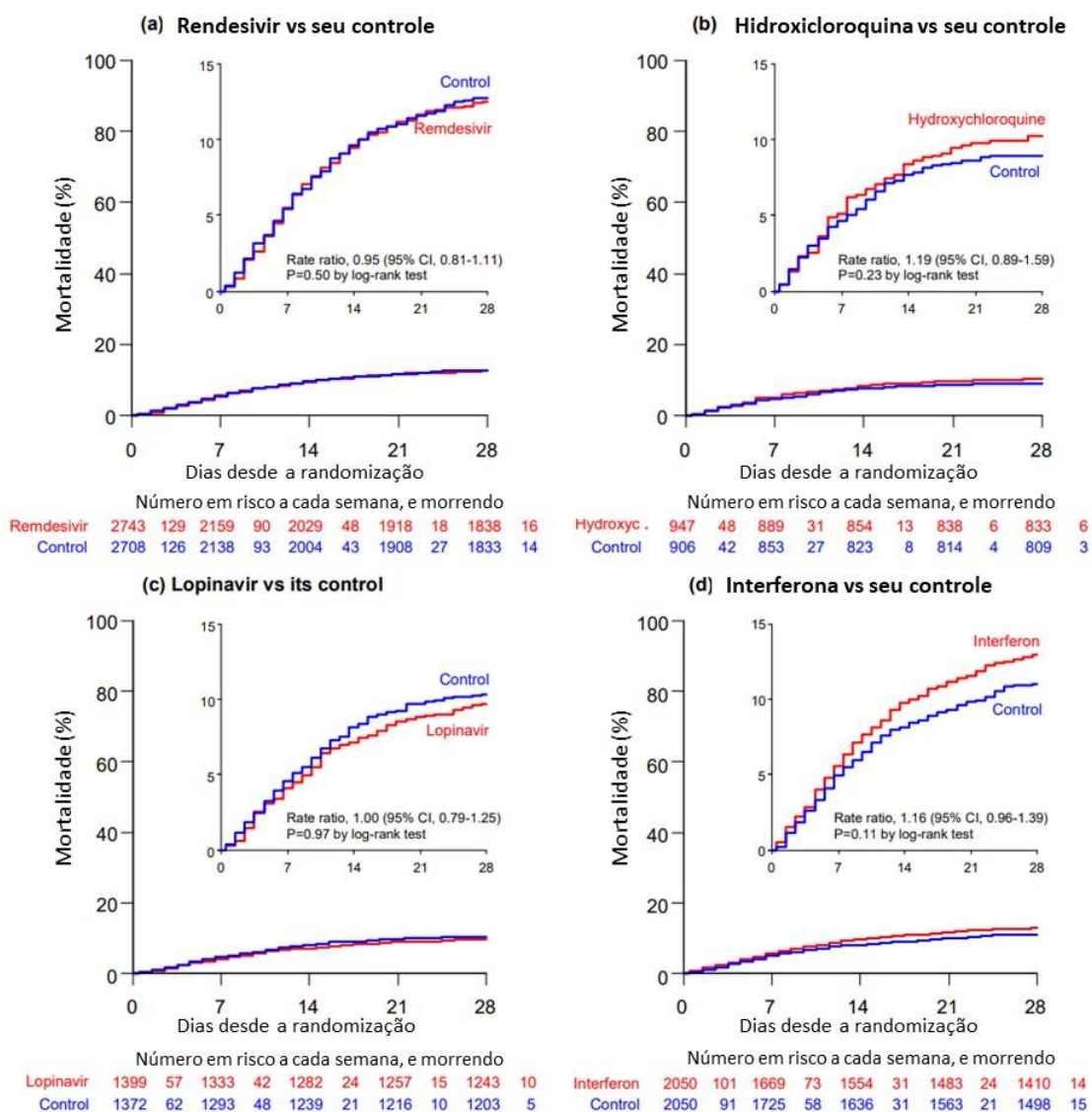


Figura 10. Efeitos de (a) rendesivir, (b) hidroxicloroquina, (c) lopinavir e (d) interferona na mortalidade durante 28 dias

Ainda, foi realizada uma metanálise para o desfecho de mortalidade, comparando rendesivir a placebo, considerando os estudos SOLIDARITY, ACTT-1 (no qual mortalidade foi um desfecho secundário), e dois estudos menores (NCT04292730 e NCT04292899), de modo estratificado por necessidade de suplementação de oxigênio ou ventilação. O resultado final agregado de razão da taxa de mortalidade entre rendesivir e placebo foi de 0,91 (0,79-1,05).

É importante ressaltar que o objetivo primário deste estudo foi avaliar os efeitos do rendesivir na mortalidade em hospital e, assim como no estudo ACTT-1, não demonstrou resultados estatisticamente significativos ao analisar-se a população hospitalizada como um todo, a qual é mais ampla do que a indicação de rendesivir

aprovada em bula pela ANVISA. Neste subgrupo – pacientes hospitalizados, com pneumonia e necessidade de suplementação de oxigênio – o benefício clínico foi claramente demonstrado pelo ensaio ACTT-1 como redução do tempo até a recuperação e redução da taxa de mortalidade em 15 dias (50).

4.5.4.2. Ader et al., 2021 (56) (DisCoVery)

Ader e colaboradores conduziram um estudo clínico randomizado, aberto, multicêntrico para investigar o tratamento de pacientes com COVID-19 sob uso de agentes antivirais. O estudo foi registrado no clinicaltrials.gov sob código NCT 04315948. **Até a data de conclusão deste documento, este artigo não havia sido revisado por pares.**

Como critérios de inclusão, foram considerados: pacientes adultos (idade ≥ 18 anos), hospitalizados com teste de PCR positivo para SARS-CoV-2 (<72 horas) com estertores pulmonares e com saturação de oxigênio $\leq 94\%$ ou com necessidade de suplementação de oxigênio. Os critérios de exclusão consideraram a contraindicação de qualquer medicação do estudo ou seu uso 29 dias antes do início do estudo; elevação das enzimas hepáticas > 5 vezes o limite superior normal e filtração glomerular inferior a 30 mL/min. Pacientes grávidas ou em período de amamentação foram excluídas.

Os pacientes foram randomizados 1:1:1:1:1 nos grupos: cuidado padrão (SoC), SoC com lopinavir/ritonavir (400 mg de lopinavir e 100 mg ritonavir a cada 12 horas por 14 dias), SoC e lopinavir/ritonavir mais IFN- β -1a (44 μ g subcutâneo nos dias 1, 3 e 6), SoC e hidroxiquina (200 mg ajustado para 400 mg duas vezes ao dia no dia 1 seguido de 400 mg uma vez por dia por 9 dias) ou SoC e remdesivir (200 mg no dia 1 seguido de 100 mg uma vez por dia até o término da hospitalização ou por 10 dias).

O desfecho primário foi o status clínico no dia 15 de acordo com a escala ordinal do *Master Protocol* da Organização Mundial da Saúde:

- Categoria 1: não hospitalizado e sem limitação de atividades;
- Categoria 2: não hospitalizado com limitação de atividades, necessidade de oxigênio domiciliar ou ambos;
- Categoria 3: hospitalizado sem requerer suplementação de oxigênio ou sem necessidade de cuidado médico contínuo;
- Categoria 4: hospitalizado requerendo qualquer suplementação de oxigênio;
- Categoria 5: hospitalizado requerendo ventilação mecânica não-invasiva ou uso de dispositivos de alto fluxo de oxigênio;

- Categoria 6: hospitalizado recebendo ventilação mecânica invasiva ou oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO);
- Categoria 7: morte.

Os desfechos secundários avaliados foram o status clínico no dia 29 e o tempo para melhora de duas categorias na escala ordinal de 7 pontos da OMS ou alta hospitalar até o dia 29, tempo para o *National Early Warning Score 2* (NEWS2) ≤ 2 ou alta hospitalar até o dia 29, tempo para alta hospitalar até o dia 29, dias livres de oxigenação e ventilação até o dia 29 e mortalidade até o dia 29.

Nesta análise interina dos resultados do estudo, ainda não estavam disponíveis os dados do grupo rendesivir, onde ainda estão sendo adicionados pacientes para este braço.

4.5.5. NCT04292899 – Estudo multicêntrico internacional (57,58)

O estudo NCT04292899 foi um estudo randomizado que comparou duas posologias de rendesivir. Por não ter apresentado braço controle sem rendesivir, a publicação original do estudo, realizada por Goldman e colaboradores, não foi incluída nesta revisão sistemática e está descrita na seção de Evidências Adicionais (59). Entretanto, duas publicações conduziram análises com os dados coletados neste estudo, comparados a um braço controle externo sem rendesivir. Ambas publicações foram incluídas nesta revisão e estão descritas nesta seção (57,58).

4.5.5.1. Olender et al, 2020 (57)

Olender e colaboradores compararam a eficácia de rendesivir e cuidados de suporte utilizando duas fontes distintas de dados. A eficácia de rendesivir foi avaliada com base em dados de um estudo clínico randomizado de fase 3 reportado por Goldman e colaboradores, e do cuidado de suporte, com base em dados provenientes de um estudo retrospectivo com uma coorte de pacientes com COVID-19 severa não tratados com rendesivir, utilizando o método de ponderação de tratamento de probabilidade inversa (*inverse probability of treatment weighting*, IPTW).

O estudo clínico randomizado de fase 3 (NCT04292899/GS-US-540–5773) avaliou a utilização de duas doses de rendesivir intravenoso no tratamento de COVID-19 severa, conduzido em 45 centros em diversos países. Os pacientes neste estudo foram randomizados na proporção 1:1:1. Um grupo recebeu cuidado de suporte (sujeito à prática clínica de cada centro) e rendesivir adicional em dose de 200 mg no dia 1,

seguido de 100 mg do dia 2 ao dia 5; o outro grupo recebeu intervenção semelhante, porém a manutenção com 100 mg de rendesivir foi do dia 2 ao dia 10.

O outro estudo é um estudo de mundo real, retrospectivo e longitudinal que avaliou desfechos clínicos em adultos com COVID-19 severa (EUPAS34303/GS-US-540–5807), conduzido em 16 centros em 5 países. Pacientes receberam o cuidado de suporte de acordo com as práticas clínicas locais de cada centro (coorte não tratada com rendesivir). Foi um estudo desenvolvido em linha com o estudo clínico NCT04292899 no que diz respeito ao desenho, critérios de elegibilidade e desfechos. Foram incluídos pacientes adultos hospitalizados com infecção por SARS-CoV-2 confirmada por PCR e que apresentavam saturação de oxigênio $\leq 94\%$ em ar ambiente ou que requeriam suplementação de oxigênio, e tinham evidência radiográfica de infiltração pulmonar.

O desfecho primário avaliado foi a recuperação no dia 14, baseado na escala ordinal de 7 pontos: melhoria para 5-7 de uma pontuação basal 2-4, melhoria para 6 ou 7 de uma pontuação basal de 5 e melhoria para 7 de uma pontuação basal de 6. As categorias da escala ordinal são:

- Categoria 1: morte;
- Categoria 2: hospitalizado requerendo ventilação mecânica invasiva ou oxigenação por membrana extracorpórea;
- Categoria 3: hospitalizado requerendo ventilação mecânica não-invasiva ou dispositivos de alto fluxo de oxigênio;
- Categoria 4: hospitalizado requerendo oxigênio suplementar de baixo fluxo;
- Categoria 5: hospitalizado sem requerer oxigênio suplementar, mas requerendo cuidado médico contínuo;
- Categoria 6: hospitalizado sem requerer oxigênio suplementar nem cuidados médicos contínuos;
- Categoria 7: não hospitalizado.

Os desfechos secundários avaliados foram morte no dia 14, melhora clínica no dia 14 (aumento de 2 pontos na escala ordinal ou alta hospitalar) e aumento de um ponto ou mais na escala ordinal no dia 14.

A análise incluiu todos os pacientes elegíveis recrutados da data de início e data de corte (*cutoff*) em ambos os estudos. No estudo 5773 e no estudo 5807, o dia 1 foi definido como randomização e admissão ao hospital, respectivamente. Dado que as coortes não foram randomizadas, desequilíbrios nas características basais poderiam gerar confundimento na interpretação de um potencial efeito do tratamento com

rendesivir. O método IPTW foi adotado para estimar o efeito do tratamento com rendesivir vs cuidado de suporte na população completa do estudo, de maneira a minimizar as perdas no tamanho da amostra e, conseqüentemente, em poder estatístico.

Dentre 397 pacientes que receberam rendesivir no estudo 5773, 298 foram incluídos nesta análise e 816 foram incluídos do estudo 5807. Depois de aplicar o método IPTW, como esperado, pequenas alterações foram notadas e 312 e 818 pacientes foram analisados no grupo de rendesivir e de cuidado de suporte, respectivamente.

Tabela 9. Características basais dos pacientes por grupo de tratamento antes e depois de IPTW

Parâmetro	Coorte antes de IPTW		Coorte depois de IPTW	
	Rendesivir (N = 298)	Não-rendesivir (N = 816)	Rendesivir (N = 312)	Não-rendesivir (N = 818)
Idade, anos (%)				
<40	11	11	10	11
40–64	45	54	50	50
≥65	44	35	40	39
Sexo masculino, %	61	60	59	59
Raça, %				
Branco	61	36	41	43
Preto/Afro-americano	14	29	29	25
Asiático	14	6	7	8
Outro/não reportado	11	28	22	24
Região, %				
América do Norte (EUA)	76	95	92	91
Europa	15	4	5	7
Ásia	8	1	3	2
Índice de massa corporal (kg/m ²), mediana (IIQ)	29 (25-34)	31 (27-36)	31 (26-35)	31 (27-35)
Condições coexistentes mais comuns, %				
Hipertensão	51	46	47	49
Câncer	12	11	12	12
Diabetes mellitus	25	26	30	26
Doença cardiovascular	30	17	23	22
Asma	14	11	10	13
Doença imunológicas	10	5	9	5
Doença pulmonar obstrutiva crônica	5	6	12	6
Insuficiência renal	9	5	9	5
Status clínico basal na escala ordinal, %				
2	4	7	8	6
3	17	13	11	14
4	63	60	63	61
5	16	21	17	19
6	0	0	0	0
Drogas potencialmente ativas contra SARS-CoV-2, c %				
Azitromicina	39	19	24	24
Grupo de hidroxicloroquina	17	75	15	72
Inibidor da HIV-protease	9	4	5	5
Biológicos	7	7	8	6

Ribavirina	1	2	2	2
Duração dos sintomas antes da avaliação basal, mediana (IIQ), dias	8 (5-11)	7 (4-8)	8 (6-11)	7 (4-8)
AST basal (U/L), mediana (IIQ)	43 (31-63)	43 (32-62)	47 (34-66)	41 (31-60)
ALT basal (U/L), mediana (IIQ)	33 (21-57)	33 (22-51)	36 (22-65)	32 (21-49)
Taxa de filtração glomerular estimada inicial por Cockcroft-Gault (mL/min), mediana (IIQ)	104 (79-140)	97 (73-131)	112 (82-145)	94 (72-129)

Os resultados da análise mostraram que, no dia 14, após IPTW, 74,4% dos pacientes do grupo de rendesivir atingiram o desfecho primário de recuperação em comparação com 59,0% do grupo de cuidado de suporte (Figura 11A). No modelo de regressão logística multivariável ponderado, a chance ajustada de recuperação para o grupo de rendesivir foi 2,03 vezes maior que para o grupo de não-rendesivir (IC 95% 1,34-3,08, $p < 0,001$). Uma melhoria de pelo menos dois pontos na escala ordinal (ou alta hospitalar) no dia 14 foi observada em 71,9% e em 58,8% dos pacientes ponderados no grupo de rendesivir e não-rendesivir, respectivamente (razão de possibilidade ajustada [aOR] 1,64; IC95% 1,10-2,43; $p = 0,01$). Uma melhora de pelo menos um ponto na escala ordinal no dia 14 foi observado em 76,2% e 60,2% dos pacientes, respectivamente (Aor 2,04; IC 95% 1,37-3,05; $p < 0,001$). Até o dia 14, a mortalidade ponderada no grupo de rendesivir foi 7,6% em comparação com 12,5% no grupo de não-rendesivir (Figura 11B). No modelo de regressão logística multivariável ponderado, rendesivir foi associado uma chance ajustada de morte 62% menor (OR 0,38; IC 95% 0,22-0,68; $p = 0,001$).

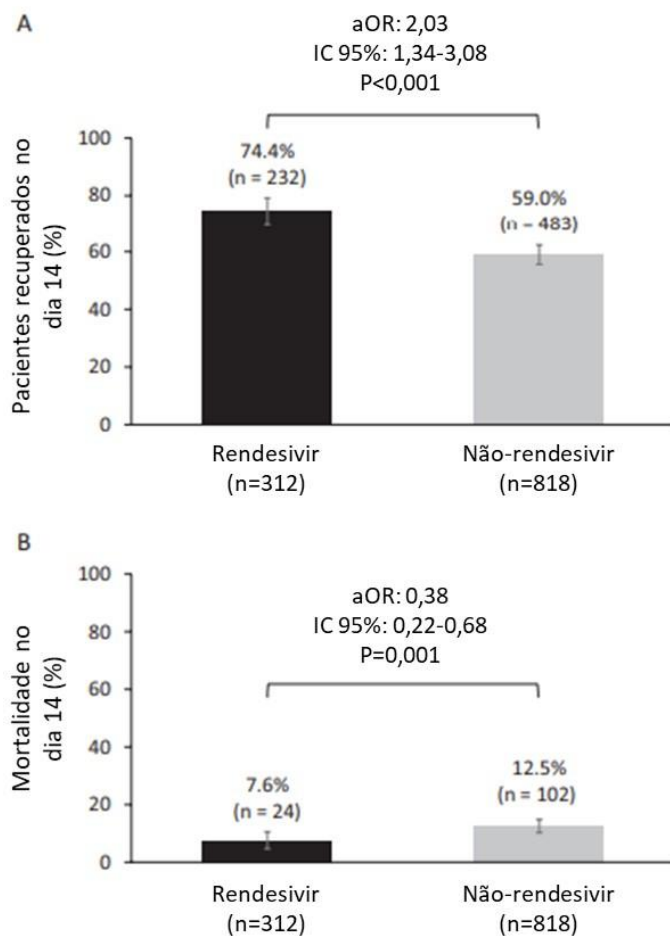


Figura 11. (A) Proporção de pacientes recuperados no dia 14 e (B) Mortalidade no dia 14

Os autores do estudo concluem que os resultados obtidos são encorajadores. A metodologia adotada neste estudo comparativo contribuiu para obtenção de resultados de eficácia robustos. Até a época de publicação desta análise, os estudos 5773 e 5807 ainda estavam em andamento e uma análise com a coorte completa é planejada. Em resumo, rendesivir esteve associado a uma taxa de recuperação significativamente maior e menor mortalidade que o cuidado de suporte (sem rendesivir) em pacientes com COVID-19 severa.

4.5.5.2. Kalligeros et al., 2021 (58)

Kalligeros e colaboradores conduziram uma análise de 2 centros quaternários (*Rhode Island Hospital* [RIH] e *The Miriam Hospital* [TMH]) que participaram de um estudo clínico de fase III, multicêntrico e aberto (NCT04292899) com pacientes hospitalizados com diagnóstico PCR positivo para COVID-19.

Os pacientes elegíveis deveriam se incluir nos seguintes critérios: (1) hospitalizado, idade ≥ 18 anos; (2) SARS-CoV-2 confirmado por PCR ≤ 4 dias antes da entrada no estudo; (3) saturação de oxigênio $\leq 94\%$ no ar ambiente ou requerendo suplementação de oxigênio; (4) presença radiográfica de infiltrados pulmonares. Os pacientes foram excluídos do estudo se incluíssem em algum dos seguintes critérios de exclusão: (1) ALT ou AST > 5 vezes o limite superior normal; (2) *clearance* de creatinina < 50 mL/min utilizando a equação de Cockcroft-Gault; (3) Gravidez ou amamentação. Rendesivir foi administrado na dose 200mg no primeiro dia e 100mg entre os dias 2 e 10 ou até a alta hospitalar.

O estudo clínico NCT04292899 não previa braço controle de tratamento, então, os autores deste estudo criaram um grupo controle considerando pacientes que possuíam diagnóstico positivo para COVID-19 que foram admitidos nos dois centros no período de 27 de fevereiro a 11 de maio de 2020 e não receberam rendesivir. Para reduzir o viés de seleção, foram considerados os seguintes critérios de inclusão: (1) hospitalização por pelo menos 48 horas; (2) infecção por COVID-19 confirmada por PCR; (3) saturação de oxigênio $\leq 94\%$ no ar ambiente ou requerendo suplementação de oxigênio; (4) presença radiográfica de infiltrados pulmonares. Os pacientes foram excluídos do estudo se incluíssem em algum dos seguintes critérios de exclusão: (1) ALT ou AST > 5 vezes o limite superior normal; (2) *clearance* de creatinina < 50 mL/min utilizando a equação de Cockcroft-Gault.

O desfecho primário avaliado no estudo foi a mortalidade intra-hospitalar em 28 dias. Como desfecho secundário, foi avaliado o impacto de rendesivir para a melhora clínica. Todos os desfechos foram censurados no dia 28 para pacientes com > 28 dias de hospitalização. A recuperação foi contabilizada quando os pacientes atingiram a classificação 1 ou 2 na escala ordinal de 6 pontos:

1. Não hospitalizado;
2. Hospitalização sem necessidade de oxigenação suplementar;
3. Hospitalização requerendo suplementação de oxigênio;
4. Hospitalização requerendo ventilação não invasiva de pressão positiva ou aparelhos de alto fluxo de oxigênio;
5. Hospitalização requerendo ventilação mecânica invasiva ou oxigenação extracorpórea por membrana;
6. Morte.

Entre o período de 27 de fevereiro e 1 de maio de 2020, foram identificados 711 pacientes. Um total de 554 pacientes recebeu apenas cuidados de suporte e 125

pacientes atingiram os critérios de inclusão para o estudo, 158 pacientes receberam o tratamento com rendesivir. Destes, 12 foram excluídos por receber a medicação para outros estudos clínicos e 47 pacientes receberam a medicação após as primeiras 48 horas. No total, 224 pacientes (grupo rendesivir: 99 pacientes; grupo controle: 125 pacientes) foram incluídos no estudo. A idade média (intervalo interquartil) foi de 59 anos (49 a 67) e 67% eram homens. Não foram notadas diferenças significativas entre os dois braços do estudo em relação as características basais sociodemográficas. Os pacientes do grupo controle possuíram maior porcentagem de doença crônica do coração (28,0% vs. 14,1%).

No total, 10,7% dos pacientes morreram em 28 dias após a admissão hospitalar. 13,6% dos pacientes que receberam cuidados de suporte e 7,1% dos pacientes que receberam o tratamento com rendesivir. Na análise primária do estudo, o risco relativo de morte nos 28 dias de acompanhamento foi numericamente menor no braço de rendesivir (risco relativo: 0,42; IC 95%: 0,16 a 1,08), mesmo após o ajuste por sexo, idade, raça e necessidade de oxigênio na admissão (RR ajustado: 0,49; IC 95%: 0,19 a 1,28) e após o ajuste por uso de corticosteroides sistêmicos e condições crônicas, como por exemplo, hipertensão, doença cardíaca, doença pulmonar crônica, obesidade e diabetes (RR ajustado: 0,44; IC 95% 0,16 a 1,23).

Não foram encontradas diferenças estatísticas entre o tempo médio para recuperação entre os dois grupos. Não houve diferenças estatísticas em eventos adversos. O uso de rendesivir não foi associado com o aumento de risco de dano renal agudo.

4.6. Estudos Observacionais

Em complemento aos dados de eficácia e segurança avaliados nos ensaios clínicos, diversos estudos observacionais reportaram os dados clínicos de rendesivir no mundo real. Esta revisão sistemática incluiu nove estudos observacionais que avaliaram ou descreveram a efetividade e/ou segurança do tratamento com rendesivir em pacientes com COVID-19 hospitalizados, com suplementação de oxigênio (60–68). Destes, oito apresentaram dados de efetividade (60–62,64–68) e um apenas análises de segurança (63).

É importante ressaltar que quatro dos estudos que apresentaram desfechos de efetividade, até o momento de confecção deste documento, ainda não haviam sido revisados por pares e; portanto, seus resultados podem passar por revisões (64–67). Um dos estudos incluídos estava disponível apenas como resumo (60).

Tabela 10. Estudos observacionais incluídos na revisão sistemática.

Autores, ano	Desenho do estudo	Braços (n)	Desfecho principal	Revisão por pares?
Joo et al., 2021 (68)	Retrospectivo, multicêntrico (Coreia)	Rendesivir (48) Cuidados de suporte (38)	<p>Desfechos primários: Nº de pacientes necessitando de suporte de ventilação mecânica significativamente menor (rendesivir: 22,9% vs controle: 44,7%, P = 0,032). Duração da ventilação mecânica estatisticamente inferior no grupo rendesivir (média, 1,97 ± 4,44 dias vs 5,37 ± 7,63 dias; P = 0,017).</p> <p>Desfechos secundários: escore NEWS no grupo rendesivir foi significativamente inferior (média, 1,85 ± 1,89 vs 4,17 ± 4,53). Nº de pacientes necessitando de ventilação mecânica no dia 14 foi menor no grupo rendesivir (0,0% vs 10,5%; P = 0,035).</p> <p>Análise de subgrupo: tratamento com rendesivir reduziu a necessidade de ventilação mecânica entre 29 pacientes que receberam oxigenioterapia na admissão (escala ordinal status 3 e 4) (21,1% vs 70,0%, P= 0,017).</p>	Sim
Cidade et al., 2020 (60)	Retrospectivo, centro único (Portugal)	Rendesivir (7) Cuidados de suporte (36)	<p>Desfechos primários: Redução da estadia em UTI no grupo rendesivir vs. controle (8,8 dias vs 12,1 dias, p = 0,408). Melhor performance no escore SOFA (p = 0,036) e melhora no escore da OMS (p = 0,030) no período de alta da UTI.</p> <p>Desfechos secundários: redução na duração da ventilação mecânica no grupo rendesivir vs. controle (4,9 dias vs 8,1 dias; p = 0,41).</p>	Resumo
Goldberg et al., 2021 (61)	Retrospectivo, centro único (Israel)	Rendesivir (29) Cuidados de suporte (113)	<p>Não foram encontradas diferenças estatísticas na redução da carga viral entre o grupo controle e o grupo tratado com rendesivir. Redução da duração da hospitalização dos pacientes em 1,4 dias (controle: 15,3 ± 11,4 dias; rendesivir: 13,9 ± 9,2 dias; p = 0,769) no grupo rendesivir.</p> <p>Análise de subgrupo: pacientes sem intubação, redução da duração de hospitalização em 3,1 dias (controle: 14,2 ± 10; rendesivir: 11,1 ± 5,4; p = 0,3) no grupo rendesivir. Diferenças não apresentaram significância estatística.</p>	Sim

Flisiak et al., 2020 (62)	Retrospectivo, multicêntrico (Polônia)	Rendesivir (122) Lopinavir/ritonavir (211)	<p>Desfecho primário: Melhora clínica avaliada pela escala ordinal da OMS foi superior no grupo de rendesivir quando avaliados os dias 21 (15%) e 28 (10%). Houve um aumento nos pacientes com alta hospitalar nos dias 21 e 28 no grupo rendesivir.</p> <p>Desfecho secundário: Redução na duração da oxigenioterapia no grupo rendesivir (15,6 ± 6,6 dias vs. 12,1 ± 11,2 dias, p = 0,72). Redução nos dias de hospitalização no grupo rendesivir (14,6 ± 4,7 dias e 18.1 ± 10.4 dias, p = 0,61).</p> <p>Segurança: Maior taxa de eventos adversos no grupo controle (39% vs 20%).</p>	Sim
<u>Falcão et al., 2021</u> (63)	Prospectivo, centro único (Portugal)	Rendesivir (48) Hidroxicloroquina (101)	<p>Segurança: O número de eventos adversos foi superior no grupo hidroxicloroquina (47,5% vs 12,5, p < 0,001). Tendência mantida após a estratificação por gênero, idade e medicamentos na linha de base. Descontinuação do tratamento por eventos adversos superior no grupo hidroxicloroquina (18 vs 3).</p>	Sim
<u>Saha et al., 2020</u> (64)	Retrospectivo, multicêntrico (Bangladesh)	Total (168) Rendesivir (31)	<p>Desfecho: proporção de pacientes que sobreviveram foi maior em pacientes que utilizaram rendesivir e dexametasona e também nos pacientes tratados com meropenem, em comparação com favipiravir e metilprednisolona.</p>	Não
<u>Fateh et al., 2021</u> (65)	Retrospectivo, centro único (Irã)	Total (324) Rendesivir (6)	<p>Desfechos: período de hospitalização de 10,16 ± 5,57. Mortalidade de 50% no grupo rendesivir. Em pacientes sem doenças subjacentes a mortalidade foi de 33,34%.</p>	Não
<u>Selvaraj et al., 2021</u> (66)	Retrospectivo, multicêntrico (Estados Unidos)	Controle (14) Rendesivir (14)	<p>Desfechos: aumento no número de dias de internação não significativo (14,1 ± 9,23 vs 10,4 ± 6,4; p = 0,228) e redução na necessidade de uso de oxigênio não significativa (15,5 ± 19,9 vs 18 ± 20,6; p = 0,751).</p>	Não
<u>Tsuzuki et al., 2021</u> (67)	Retrospectivo, multicêntrico (Japão)	Total (1907) Rendesivir (96)	<p>Desfechos: não foram significativamente diferentes entre os grupos, quando considerados o risco de fatalidade, ventilação mecânica invasiva, duração da ventilação mecânica invasiva e duração da estadia em UTI.</p>	Não

Joo et al., 2021 (68)

Joo e colaboradores conduziram um estudo observacional, retrospectivo, em diversos centros na Coreia. O estudo foi conduzido para avaliar a efetividade do uso do rendesivir na melhora clínica e redução da carga viral em pacientes com COVID-19 severa. Os pacientes foram incluídos no estudo no período entre 1 de junho de 2020 e 31 de julho de 2020.

Os pacientes incluídos no estudo possuíam idade ≥ 18 anos e receberam o diagnóstico laboratorial positivo para infecção por SARS-CoV-2. Os critérios de inclusão do estudo consideraram: (1) pneumonia identificada por radiologia (raio x ou tomografia computadorizada); (2) saturação de oxigênio $\leq 94\%$; (3) suplementação com oxigênio (feita por cânula nasal, máscara facial, cânula nasal de alto fluxo); (4) COVID-19 inicial (≤ 10 dias do início dos sintomas). Para ser considerado um caso de COVID-19 severa, os pacientes deveriam atender os critérios 1 a 3. Pacientes que receberam ventilação mecânica no dia de admissão, pacientes com dados de desfechos incompletos e pacientes com status de “não ressuscitados” foram excluídos da coorte.

Os desfechos foram aferidos nos dias hospitalares 14 e 28 para avaliar a efetividade do tratamento com rendesivir. O desfecho primário foi a melhora clínica de 1 a 2 pontos na escala ordinal de 8 pontos descrita por Sung e colaboradores (2020) (69) ou alta hospitalar:

- 1) Sem limitação em atividades diárias;
- 2) Limitação em atividades diárias, mas sem necessidade de suplementação de oxigênio;
- 3) Necessidade de oxigenioterapia via cânula nasal;
- 4) Necessidade de oxigenioterapia via máscara facial;
- 5) Necessidade de oxigenioterapia de alto fluxo ou ventilação mecânica não invasiva;
- 6) Necessidade de ventilação mecânica invasiva;
- 7) Falência múltipla dos órgãos ou necessidade de oxigenação extracorpórea por membrana (ECMO);
- 8) Morte.

A necessidade de suporte com ventilação mecânica nos dias 14 e 28 e a duração da oxigenioterapia e suporte de ventilação mecânica no dia 28 foram considerados desfechos coprimários. Os desfechos secundários avaliados neste estudo foram: *National Early Warning Score* (NEWS) nos dias 14 e 28, mortalidade associada ao COVID-19 nos dias 14 e 28, duração da hospitalização e todas as causas de

mortalidade durante a hospitalização. Para a análise da resposta virológica dos pacientes, foram coletadas amostras das regiões nasofaríngea e orofaríngea (trato respiratório superior) e, escarro e aspirado endotraqueal (trato respiratório inferior).

Foi realizada a avaliação de 101 pacientes de acordo com os critérios de inclusão do estudo em 20 hospitais. Após esta primeira avaliação, 15 pacientes foram excluídos por dados insuficientes ou por necessidade de ventilação mecânica no dia da admissão hospitalar. No total, 86 pacientes foram divididos entre os grupos rendesivir (n = 48) e cuidados de suporte (n = 38). A média de idade dos pacientes foi de 68,54 anos e 39,5% eram homens. Em média, o início dos sintomas ocorreu três dias antes da admissão. Rendesivir foi administrado, em média, 7,42 e 4,42 após o início dos sintomas e início da hospitalização, respectivamente. As diferenças nas características basais dos pacientes não foram estatisticamente significantes. Mais pacientes do grupo de cuidados de suporte receberam o tratamento com hidroxicloroquina ou rilpivirina comparado ao grupo rendesivir (p=0,001 e p=0,0035, respectivamente). Cerca de metade dos pacientes receberam o tratamento com corticosteroides e a proporção de pacientes com este tipo de terapia foi semelhante entre os grupos. Alguns pacientes do grupo de cuidados de suporte receberam tratamento com interferon (10,5%) ou terapia com plasma convalescente (18,4%) e nenhum do grupo rendesivir recebeu estas terapias.

O número de pacientes necessitando de suporte de ventilação mecânica no dia 28 foi estatisticamente inferior no grupo rendesivir (22,9% vs 44,7%, p= 0,032). A duração da ventilação mecânica também demonstrou estar estatisticamente inferior no grupo rendesivir (média, $1,97 \pm 4,44$ dias vs $5,37 \pm 7,63$ dias; p=0,017). Os outros desfechos primários avaliados não foram significativamente diferentes entre os dois grupos.

Entre os desfechos secundários do estudo, o escore NEWS no grupo rendesivir foi significativamente inferior (média, $1,85 \pm 1,89$) comparado com cuidados de suporte (média, $4,17 \pm 4,53$) e o número de pacientes necessitando de ventilação mecânica no dia 14 foi menor no grupo rendesivir (0,0% vs 10,5%; P = 0,035).

Em uma análise de subgrupo conduzida no estudo entre 29 pacientes que receberam oxigenioterapia na admissão (escala ordinal status 3 e 4) indicou que o tratamento com rendesivir reduziu a necessidade de ventilação mecânica (21,1% vs 70,0%, P= 0,017).

Tabela 11. Desfechos clínicos avaliados no estudo.

Variáveis	Total (n = 86)	Rendesivir (n = 48)	Cuidados de suporte (n = 38)	Valor de P
Melhora clínica (retirada de oxigenioterapia/alta hospitalar)				
Dia 14	42 (48,8)	27 (56,3)	15 (39,5)	0,122
Dia 28	72 (83,7)	42 (87,5)	30 (78,9)	0,286
Tempo para melhora, dias	12,23 ± 7,64	11,57 ± 7,11	13,11 ± 8,32	0,369
Necessidade de suporte de ventilação mecânica				
Dia 14	27 (31,4)	11 (22,9)	16 (42,1)	0,057
Dia 28	28 (32,6)	11 (22,9)	17 (44,7)	0,032
Tempo de duração da ventilação mecânica, dias	3,45 ± 6,25	1,97 ± 4,44	5,37 ± 7,63	0,017
Duração do suporte de O ₂ , dias	11,95 ± 7,63	11,25 ± 7,08	12,84 ± 8,28	0,339
NEWS				
Dia 14	2,85 ± 3,47	1,85 ± 1,89	4,17 ± 4,53	0,007
Dia 28	0,77 ± 2,40	0,30 ± 0,78	1,40 ± 3,48	0,074
Mortalidade associada a COVID-19				
Dia 14	3 (3,5)	2 (4,2)	1 (2,6)	1,000
Dia 28	5 (5,8)	2 (4,2)	3 (7,9)	0,651
Status clínico (dia 14)				
0) Alta	7 (8,1)	5 (10,4)	2 (5,3)	0,457
1) Sem limitação em atividades diárias;	24 (27,9)	14 (29,2)	10 (26,3)	0,770
2) Limitação em atividades diárias, mas sem necessidade de suplementação de oxigênio;	11 (12,8)	8 (16,7)	3 (7,9)	0,333
3) Necessidade de oxigenioterapia via cânula nasal;	24 (27,9)	13 (27,1)	11 (28,9)	0,848
4) Necessidade de oxigenioterapia via máscara facial;	1 (1,2)	0 (0,0)	1 (2,6)	0,442
5) Necessidade de oxigenioterapia de alto fluxo ou ventilação mecânica não invasiva;	8 (9,3)	4 (8,3)	4 (10,5)	0,728
6) Necessidade de ventilação mecânica invasiva;	4 (4,7)	0 (0,0)	4 (10,5)	0,035
7) Falência múltipla dos órgãos ou necessidade de oxigenação extracorpórea por membrana (ECMO);	4 (4,7)	2 (4,2)	2 (5,3)	1,000
8) Morte,	3 (3,5)	2 (4,2)	1 (2,6)	1,000
Status clínico (dia 28)				

0) Alta	63 (73,3)	37 (77,1)	26 (68,4)	0,367
1) Sem limitação em atividades diárias;	8 (9,3)	4 (8,3)	4 (10,5)	0,728
2) Limitação em atividades diárias, mas sem necessidade de suplementação de oxigênio;	2 (2,3)	1 (2,1)	1 (2,6)	1,000
3) Necessidade de oxigenioterapia via cânula nasal;	6 (7,0)	3 (6,3)	3 (7,9)	1,000
4) Necessidade de oxigenioterapia via máscara facial;	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	NA
5) Necessidade de oxigenioterapia de alto fluxo ou ventilação mecânica não invasiva;	1 (1,2)	1 (2,1)	0 (0,0)	1,000
6) Necessidade de ventilação mecânica invasiva;	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	NA
7) Falência múltipla dos órgãos ou necessidade de oxigenação extracorpórea por membrana (ECMO);	1 (1,2)	0 (0,0)	1 (2,6)	1,000
8) Morte,	5 (5,8)	2 (4,2)	3 (7,9)	0,651
Duração da hospitalização, dias	22,66 ± 11,17	21,79 ± 9,24	23,76 ± 13,26	0,419
Todas as causas de mortalidade	9 (10,1)	4 (8,0)	5 (12,8)	0,497

Para a análise da carga viral, foram utilizados os resultados de RT-PCR realizados antes dos 15 dias de hospitalização. Nas análises do trato respiratório superior, o grupo *rendesivir* (n = 46) demonstrou um crescimento significativo no número de Ct (mediana, 1,33; intervalo interquartil = 0,62 a 1,33), comparado ao grupo de cuidados de suporte (n = 35; mediana, 0,80; intervalo interquartil = 0,19 a 1,13; P = 0,043). O mesmo resultado foi encontrado quando analisadas as amostras do trato respiratório inferior (grupo *rendesivir*: n = 33; mediana, 0,99; intervalo interquartil = 0,26 a 1,15; grupo cuidados de suporte: n = 28; mediana, 0,57; intervalo interquartil = -0,05 a 0,99, P = 0,291).

A avaliação da redução da carga viral em faixa de tempos controladas (dias de hospitalização, 1-5, 6-10, 11-15) foi realizada para ambos os grupos. Para as amostras do trato respiratório superior, o *slope* dos valores de Ct foram significativamente aumentados no grupo *rendesivir* (média, 5,10 ± 3,08 vs 2,68 ± 3,63; P = 0,007). Os valores de Ct também foram significativamente aumentados entre os intervalos dos dias de hospitalização 1-5 a 11-15 no grupo *rendesivir* (n = 32; média, 10,19 ± 6,16 vs n = 28; média, 5,36 ± 7,27; P = 0,007). Para as análises do trato respiratório inferior, o

aumento de Ct do grupo rendesivir foi superior ao grupo cuidados de suporte, mas os resultados não foram estatisticamente significantes.

O estudo demonstrou um benefício clínico e virológico do uso de rendesivir quando comparado aos cuidados de suporte nos desfechos de menor necessidade de ventilação mecânica e redução da carga viral. Os resultados de melhora clínica e todas as causas de mortalidade não foram estatisticamente significativos. Os achados neste estudo suportam o uso precoce de rendesivir para pacientes diagnosticados com COVID-19 severa.

Cidade et al., 2020 (60)

Cidade e colaboradores conduziram um estudo retrospectivo em um centro em Portugal. Todos os pacientes adultos internados em UTI com pneumonia causada pelo SARS-CoV-2 foram elegíveis ao estudo. O objetivo do estudo foi a avaliação do tratamento com rendesivir nos desfechos de duração de internação em UTI, avaliação do escore de SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*) e melhora na escala ordinal de 8 pontos da OMS, comparado a pacientes que receberam apenas cuidados de suporte. Os pacientes do grupo de cuidados de suporte não estavam utilizando nenhum medicamento *off-label* para o tratamento de COVID-19. Os desfechos secundários avaliados foram a duração da ventilação mecânica, mortalidade em UTI e hospitalar em ambos os grupos. **Esta publicação é referente ao resumo publicado na ESICM lives 2020.**

Foram incluídos 43 pacientes na análise (36 do grupo de cuidados de suporte e 7 do grupo rendesivir) com idade média de 61 anos. 65% dos pacientes eram homens. A duração da estadia em UTI (8,8 dias vs 12,1 dias, $p = 0,408$) e a duração da ventilação mecânica (4,9 dias vs 8,1 dias; $p = 0,41$) foi menor no grupo rendesivir. O grupo rendesivir também performou melhor no escore SOFA ($p = 0,036$) e uma melhora no escore da OMS ($p = 0,030$) no período de alta da UTI.

Goldberg et al., 2021 (61)

Goldberg e colaboradores conduziram um estudo observacional e retrospectivo, em Israel, para avaliação da carga viral e duração da internação em pacientes com diagnóstico positivo de COVID-19 atendidos no *Rabin Medical Center* no período de março a novembro de 2020.

No total, 142 pacientes foram incluídos no estudo, 29 no grupo tratado com rendesivir e 113 no grupo controle. O tratamento com rendesivir foi realizado com 200 mg no dia 1 e 100 mg entre os dias 2 e 5.

Não foram encontradas diferenças estatísticas na redução da carga viral entre o grupo controle e o grupo tratado com rendesivir. No estudo, o tempo de hospitalização foi aferido a partir do primeiro teste realizado nos pacientes. A análise de toda coorte indicou que rendesivir foi efetivo em reduzir a duração da hospitalização dos pacientes em 1,4 dias (controle: $15,3 \pm 11,4$ dias; rendesivir: $13,9 \pm 9,2$ dias; $p = 0,769$). Quando analisados apenas os pacientes sem intubação, o medicamento reduziu a duração da hospitalização em 3,1 dias (controle: $14,2 \pm 10$; rendesivir: $11,1 \pm 5,4$; $p = 0,3$). Essas diferenças não apresentaram significância estatística, mas reforçam a potencial melhora apontada pelos ensaios clínicos em pacientes hospitalizados que não estão em ventilação mecânica. Ainda, é importante ressaltar que este é um estudo retrospectivo realizado em um único centro e que, portanto, todas as limitações inerentes ao método devem ser consideradas na avaliação de seus resultados.

Flisiak et al., 2020 (62)

Flisiak e colaboradores conduziram um estudo retrospectivo de mundo real para avaliar a efetividade e segurança do uso de rendesivir em pacientes com COVID-19.

A população do estudo foi selecionada a partir do registro SARSTer (1496 indivíduos). Para esta análise, foram considerados 333 pacientes que receberam o tratamento com rendesivir (200 mg no primeiro dia seguido de 100 mg de 5 a 10 dias) e lopinavir/ritonavir (administrado na dose de 400mg/100mg a cada 12 horas por 28 dias) considerado como grupo controle. Os pacientes foram inicialmente classificados em: assintomático, sintomático estável com a saturação de oxigênio $> 95\%$, sintomático instável com saturação de oxigênio entre 91% e 95% , sintomático instável com saturação de oxigênio $\leq 90\%$ ou síndrome respiratória aguda.

O desfecho primário avaliado no estudo foi a melhora clínica dos pacientes utilizando a escala de 8 pontos da OMS. A melhora foi considerada quando houvesse uma redução de 2 pontos a partir da linha de base nos dias 7, 14, 21 e 28 de hospitalização. Os desfechos secundários incluíram: taxa de mortalidade, taxa de necessidade de oxigenoterapia contínua, duração da oxigenoterapia, necessidade de ventilação mecânica, tempo total de hospitalização, e taxa de PCR positivo após 30 dias de hospitalização.

Dentre os pacientes incluídos, 122 receberam a terapia com randesivir. As características dos pacientes foram balanceadas entre os grupos (idade, sexo, IMC), mas houve uma predominância de homens em ambos grupos estudados. Os pacientes tratados com randesivir apresentaram maior doença sintomática instável na admissão ao hospital em relação ao grupo controle, mas a diferença não foi significativa.

Houve um aumento nos pacientes com alta hospitalar nos dias 21 e 28 no grupo randesivir (Figura 12). A melhora clínica avaliada pela escala ordinal da OMS também foi superior no grupo de randesivir quando avaliados os dias 21 e 28, com uma diferença entre o grupo controle de 15% e 10% respectivamente.

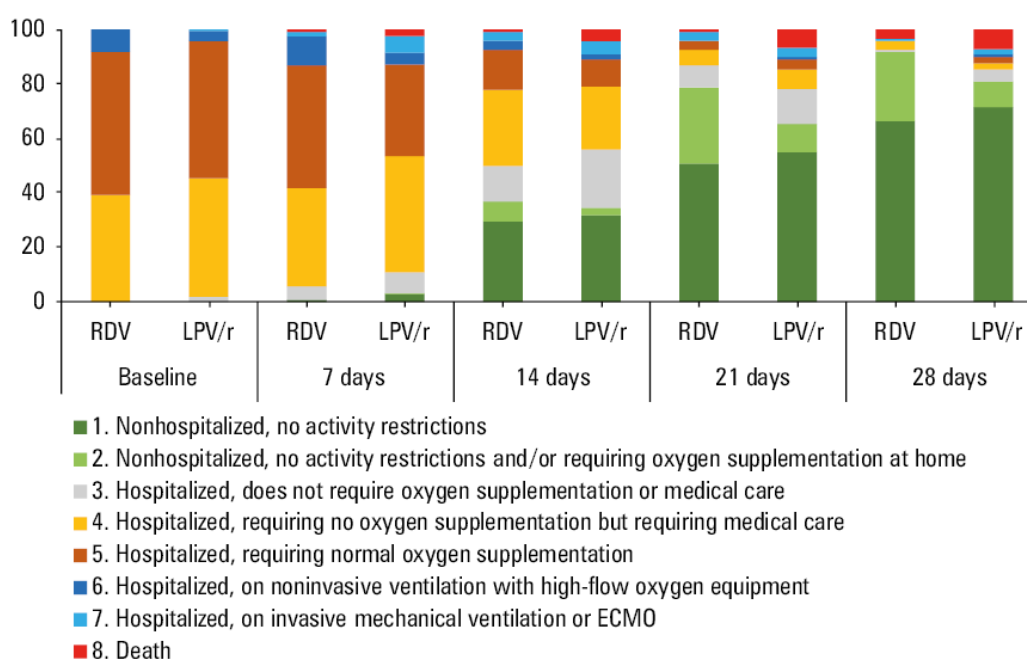


Figura 12. Categorias de classificação dos pacientes utilizando os tratamentos com randesivir e controle.

A duração da oxigenoterapia foi menor no grupo randesivir ($15,6 \pm 6,6$ dias vs. $12,1 \pm 11,2$ dias, $p = 0,72$). Os dias de hospitalização em todos os pacientes foi menor no grupo randesivir ($14,6 \pm 4,7$ dias no grupo randesivir e $18,1 \pm 10,4$ no grupo controle, $p = 0,61$).

Os pacientes do grupo controle experienciaram mais eventos adversos (39%) do que do grupo randesivir (20%). O evento adverso mais comum no grupo randesivir foi o aumento de aminotransferases (9,8%) e outros eventos adversos ocorreram de forma esporádica.

Falcão et al., 2021 (63)

Falcão e colaboradores conduziram um estudo prospectivo, observacional para avaliar a segurança de remdesivir e hidroxicloroquina em pacientes com COVID-19 em um centro português. Os pacientes foram incluídos no estudo no período de 16 de março de 2020 a 15 de agosto de 2020. Os pacientes foram considerados elegíveis ao estudo se apresentassem resultado positivo para o diagnóstico de infecção por SARS-CoV-2 por meio de PCR.

Um total de 149 participantes foram incluídos no estudo. Destes, 101 participantes foram incluídos no grupo de hidroxicloroquina e 48 no grupo remdesivir. A idade média dos pacientes do estudo foi $65,5 \pm 15,7$ e $62,0 \pm 17,0$ anos para os grupos hidroxicloroquina e remdesivir respectivamente.

Um total de 102 eventos adversos foram identificados com a média de ocorrência de 3,9 dias após o início do tratamento. No braço de remdesivir, houve uma variação de 2 a 7 dias até a ocorrência dos eventos. O número de eventos adversos foi superior no grupo hidroxicloroquina (47,5% vs 12,5, $p < 0,001$). Essa tendência foi mantida após a estratificação por gênero, idade e medicamentos na linha de base. A descontinuação do tratamento por eventos adversos ocorreu em 3 pacientes no grupo remdesivir e 18 pacientes do grupo hidroxicloroquina.

Saha et al., 2020 (64)

Saha e colaboradores conduziram um estudo observacional com o objetivo de investigar características clínicas e epidemiológicas, severidade da doença, tratamento e desfechos clínicos de casos críticos de COVID-19 em Bangladesh. **Até a data de conclusão deste documento, o artigo não havia sido revisado por pares.**

Foram incluídos 168 pacientes com COVID-19 em dois hospitais autorizados a atenderem pacientes críticos de COVID-19. Destes pacientes, 18,4% foram tratados com remdesivir. Os pacientes foram divididos segundo a severidade da doença: leve, moderada, severa e crítica. A maioria dos pacientes em estado severo ou crítico e alguns pacientes em estado moderado foram admitidos em UTI. Pacientes em estado severo tinham taxa de respiração maior ou igual a 30 batimentos por minuto em repouso e saturação de oxigênio $\leq 92\%$. Pacientes em estado crítico apresentavam insuficiência respiratória, sepse e choque, portanto requerendo ventilação mecânica. Apesar de 66,7% dos pacientes serem maiores de 50 anos, a maior proporção (28,6%) tinha entre

51 e 60 anos. A proporção de homens foi de 79,8%. Cerca de 82,1% dos pacientes apresentaram pelo menos uma condição crônica coexistente, predominantemente diabetes (52,4%), hipertensão (41,1%) e doença coronária (16,7%).

Agentes antivirais foram administrados em 56,0% dos pacientes, agentes antimicrobianos em 97,6%, antialérgicos em 75,0% e anti-inflamatórios em 99,7%. Os antivirais mais comuns utilizados foram favipiravir (42,3%) e rendesivir (18,4%). A proporção de pacientes que sobreviveram foi levemente maior em pacientes que utilizaram meropenem, assim como rendesivir e dexametasona, em comparação com favipiravir e metilprednisolona. Seis pacientes foram tratados com rendesivir e dexametasona e somente um morreu. Os autores concluem que rendesivir pode ser uma melhor opção no tratamento de pacientes com COVID-19 com relação a favipiravir. Estudos com população maior são necessários para avaliar a efetividade do uso combinado de rendesivir e dexametasona.

Fateh et al., 2021 (65)

Fateh e colaboradores conduziram uma coorte retrospectiva em pacientes adultos (idade ≥ 18 anos) que foram admitidos em um hospital em Isfahan, Irã de 28 de junho a 4 de novembro de 2020. **Até a data de conclusão deste documento, o artigo não havia sido revisado por pares.**

A infecção por SARS-CoV-2 foi confirmada a partir do exame de RT-PCR e dados de radiografia foram utilizados como complementares. Os pacientes que tiveram cerca de 30% de comprometimento pulmonar e saturação de oxigênio abaixo de 90% foram incluídos no estudo. No estudo foram considerados 12 grupos de tratamento. Como o rendesivir é o medicamento de interesse desta revisão sistemática, serão reportados os resultados apenas dos pacientes tratados com este medicamento.

Um total de 324 pacientes foram incluídos no estudo. A idade média, período de hospitalização e mortalidade foi de $61,37 \pm 16,76$, $7,22 \pm 4,23$ e $27,47\%$ respectivamente. Um total de 6 pacientes foram incluídos no grupo de rendesivir. A idade média, dose média e o período de hospitalização foram $62,6 \pm 22,33$, $4,34 \pm 1,75$ e $10,16 \pm 5,57$. A mortalidade foi de 50% neste grupo. Em pacientes sem doenças subjacentes a mortalidade foi de 33,34%.

Selvaraj et al., 2021 (66)

Selvaraj e colaboradores conduziram um estudo retrospectivo, multicêntrico de pacientes com doença renal terminal em hemodiálise sob o tratamento para COVID-19 com rendesivir. **Até a data de conclusão deste documento, o artigo não havia sido revisado por pares.**

Os critérios de inclusão do estudo foram idade superior a 18 anos com diagnóstico positivo de COVID-19 e doença renal terminal em hemodiálise. Foram considerados os seguintes critérios de exclusão: (1) Pacientes com idade inferior a 18 anos; (2) Pacientes que testaram positivo para SARS-CoV-2 mas sem evidência clínica de COVID-19 ou avaliação de marcadores inflamatórios; (3) Pacientes com doença renal terminal que receberam transplante e não estavam em diálise; (4) Pacientes com transaminite, com níveis 10 vezes superior ao limite normal.

Os pacientes tratados com dexametasona apresentaram posologia de 6 mg por dia por 10 dias. Com rendesivir, foi realizado em 5 dias, administrando 200 mg no primeiro dia e 100 mg nos dias subsequentes. Os desfechos primários considerados no estudo foram: duração da internação, mortalidade, necessidade máxima de oxigenação e escalção do tratamento com necessidade de ventilação mecânica.

Foram identificados 14 pacientes que receberam o tratamento com rendesivir e 14 pacientes no grupo controle. A idade média de todos os grupos foi de $65,28 \pm 14,14$ anos, a maioria dos pacientes eram do sexo feminino e caucasianos. O grupo de rendesivir apresentou um aumento no número de dias de internação não significativo ($14,1 \pm 9,23$ vs $10,4 \pm 6,4$; $p = 0,228$) e uma redução na necessidade de uso de oxigênio não significativa ($15,5 \pm 19,9$ vs $18 \pm 20,6$; $p = 0,751$).

O estudo possui algumas limitações, como por exemplo, o tamanho amostral que não foi considerado suficiente para detectar as diferenças entre os braços avaliados. Os autores concluíram que mais estudos são necessários para avaliar apropriadamente o impacto do rendesivir em pacientes com doença renal crônica.

Tsuzuki et al., 2021 (67)

Tsuzuki e colaboradores conduziram um estudo observacional utilizando dados de pacientes do estudo COVIREGI-JP para avaliar a eficácia e segurança de rendesivir na população japonesa. **Até a data de conclusão deste documento, o artigo não havia sido revisado por pares.**

Foram avaliados os seguintes desfechos: fatores demográficos, informações epidemiológicas na admissão; comorbidades; sinais e sintomas na admissão (incluindo condição clínica); desfechos na alta; uso de cuidados de suporte durante a hospitalização; administração de medicamentos durante a hospitalização e complicações durante a hospitalização. Como critérios de exclusão, foram considerados: (1) não japoneses; (2) admissão antes de 7 de maio de 2020 (data de aprovação do uso de rendesivir no Japão); (3) mais que 5 dias de sintomas antes da admissão; (4) mais de 8 dias entre o início dos sintomas e o tratamento com rendesivir; (5) tratados com favipiravir; (6) tratamento com rendesivir por menos que 3 dias.

Dentre os 15.255 pacientes do registro, 1.907 estavam de acordo com os critérios de inclusão do estudo. No total, 96 pacientes foram tratados com rendesivir. A duração do tratamento com rendesivir foi de 5 dias em 60,4% dos pacientes e 10 dias em 22,9%. 5,2% dos pacientes tiveram um tratamento com duração menor que 5 dias. Após o ajuste do escore de propensão, 74 pacientes foram considerados no grupo rendesivir e 195 pacientes no grupo controle.

Os desfechos avaliados na coorte ajustada não foram significativamente diferentes entre os grupos, quando considerados o risco de fatalidade, ventilação mecânica invasiva, duração da ventilação mecânica invasiva e duração da estadia em UTI. Apenas dois pacientes reportaram eventos adversos no grupo de rendesivir, sendo um paciente com aumento de enzimas hepáticas que foi considerado relação com a administração do medicamento. Nenhum paciente parou o uso de rendesivir por eventos adversos.

4.7. Modelagem e Simulação de Coortes

Hsu et al., 2020 (70)

Hsu e colaboradores conduziram um estudo controlado de braço duplo simulado para avaliação da eficácia de rendesivir na redução do estado avançado de saúde ou mortalidade devido à COVID-19 e tempo de hospitalização. **Até a data de conclusão deste documento, o artigo não havia sido revisado por pares.**

Os autores se basearam no estudo conduzido por Grein e colaboradores (71) sobre o uso compassivo de rendesivir em 53 pacientes com COVID-19. O estado de risco destes pacientes pode ser classificado em baixo risco (baixa ou nenhuma suplementação de oxigênio), médio risco (ventilação não-invasiva e alta suplementação

de oxigênio) e alto risco (oxigenação por membrana extracorpórea e ventilação invasiva). Os dados agregados de transição entre estados são exibidos na Tabela 12.

Tabela 12. Dados empíricos da evolução de pacientes com COVID-19 traduzido dos dados publicados

Evolução da doença		Frequência	(%)
De	para		
No recrutamento			
	Baixo	12	22,6%
	Médio	7	13,2%
	Alto	34	64,2%
No monitoramento			
Baixo	Baixo	197	87,9%
	Médio	4	1,8%
	Alta hospitalar	23	10,3%
Médio	Baixo	12	9,1%
	Médio	113	85,6%
	Alto	5	3,8%
	Alta hospitalar	1	0,8%
	Morte	1	0,8%
Alto	Baixo	11	2,5%
	Médio	11	2,5%
	Alto	403	93,3%
	Alta hospitalar	1	0,2%
	Morte	6	1,4%

As Figura 13A e B exibem os modelos de transição entre estados de risco da doença e estados de alta hospitalar e morte. A Figura 13B modela a progressão, levando à recuperação e morte, sem o uso de rendesivir e a Figura 13A modela não somente a progressão nos estados de risco como também a regressão resultante do uso de rendesivir. As estimativas derivadas do modelo sem o uso de rendesivir foram aplicadas para simular um grupo de pseudo-controle. O grupo de tratamento simulado com rendesivir apresentou um ajuste adequado com os dados observados com a administração de rendesivir ($p=0,38$).

As taxas de transição diária entre os estados de saúde foram estimadas pela aplicação de um modelo de Markov com simulação de Monte Carlo via Cadeia de Markov Bayesiana. Com base nas Figura 13A e B, a eficácia de rendesivir em reduzir a progressão subsequente para estados de alto risco e morte foram majoritariamente atribuídas às duas taxas de regressão diárias estimadas em 0,048 (IC 95% 0,027-0,066) do estado de médio risco para o de baixo risco e estimada em 0,155 (IC95% 0,098-

0,227) do estado de alto risco para o de médio risco durante hospitalização. A taxa geral de alta hospitalar mais alta independente do estado de risco no grupo tratado em comparação ao grupo de controle pode ser explicada pelo mecanismo de duas taxas de regressões durante hospitalização, resultando numa proporção dupla de alta hospitalar no estado de baixo risco no grupo tratado em oposição ao grupo de controle (0,149 [IC 95% 0,081-0,206] vs 0,070 [IC 95% 0,030-0,111]). Isso também explica a menor taxa de alta hospitalar para pacientes no estado de médio risco no grupo tratado em relação ao grupo de controle.

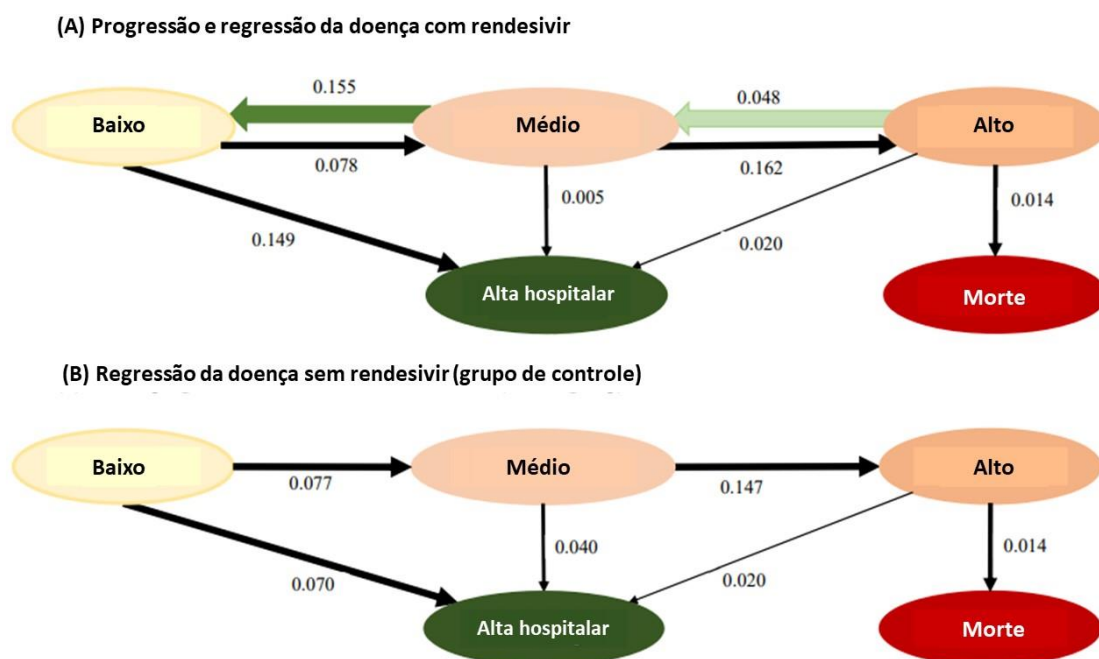
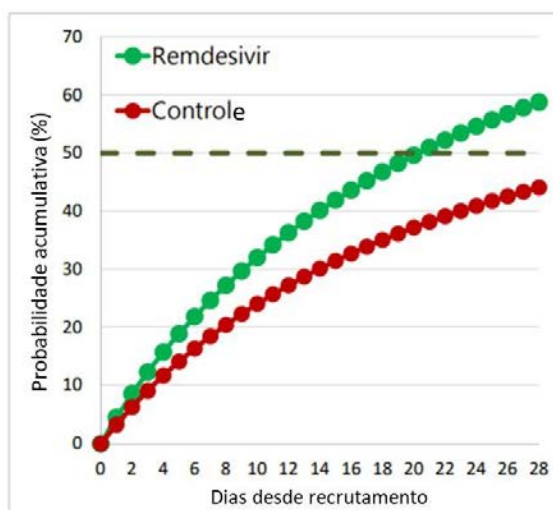


Figura 13. Modelo de transição para (A) o grupo de randesivir e para (B) o grupo de controle (sem randesivir)

A Figura 14 exibe a probabilidade acumulativa de alta hospitalar e de morte nos dois grupos de tratamento durante os 28 dias de monitoramento desde o recrutamento. Uma maior probabilidade de alta hospitalar e menor probabilidade de morte foram observadas no grupo tratado com randesivir. A utilização do medicamento levou a uma redução estatisticamente significativa de 29% na mortalidade (risco relativo: 0,71; IC 95% 0,65-0,78). A probabilidade acumulativa de alta hospitalar foi de 58,6% (IC 95% 57,9-59,5%) no grupo de randesivir e 44,1% (IC 95% 42,5-45,7%) no grupo de controle, indicando uma chance significativa 33% maior de alta hospitalar no grupo tratado.

(A) Probabilidade acumulativa de alta hospitalar



(B) Probabilidade acumulativa de morte

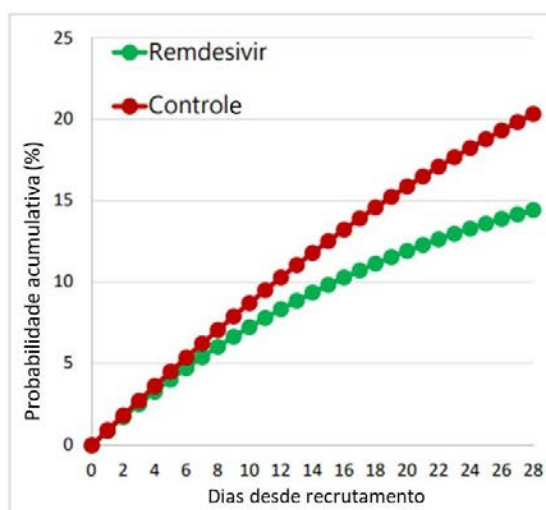


Figura 14. Probabilidade acumulativa de (A) alta hospitalar e (B) morte para remdesivir e controle

O tempo mediano para alta hospitalar no grupo tratado com remdesivir foi estimado em 5,5, 16,5 e 29,5 dias para pacientes nos estados de baixo, médio e alto risco, respectivamente. Esse resultado foi cerca de metade do tempo mediano observado no grupo de controle quando o tempo de monitoramento foi estendido para dois meses.

Lin et al., 2020 (72)

Lin e colaboradores conduziram um estudo controlado de braço duplo simulado para avaliação da eficácia de remdesivir na redução do estado avançado de saúde ou mortalidade devido à COVID-19 e tempo de hospitalização de acordo com o estado de alto, médio ou baixo risco dos pacientes. **Até a data de conclusão deste documento, o artigo não havia sido revisado por pares.**

Os autores se basearam no estudo conduzido por Grein e colaboradores (71) sobre o uso compassivo de remdesivir em 53 pacientes com COVID-19. Dentre os pacientes incluídos, 34 (64,2%) estavam em alto risco no início do estudo. Foi construído um modelo de Markov de dois tempos contínuos e com cinco estados. A regressão em dois dias do estado de alto risco para o estado de médio risco foi estimada em 0,048 (IC 95%: 0,027 – 0,066) e 0,155 (IC 95%: 0,098 – 0,227) do estado de risco médio para o estado de baixo risco durante a hospitalização. Para realizar o estudo, foi estimada uma população de 208 pacientes, assumindo o nível alpha de 5%. Os

pacientes foram estratificados em: 81 pacientes no grupo de baixo risco, 56 pacientes no grupo de médio risco e 71 pacientes no grupo de alto risco para atingir um nível de poder estatístico de 80%.

A Tabela 13 demonstra o resultado da modelagem do estudo. Em todos os três estados de saúde, o uso de randesivir se mostrou eficaz nos desfechos de alta hospitalar, redução do risco de morte e progressão para o estado de alto risco. O grupo de médio risco foi o que demonstrou uma maior aceleração da alta hospitalar, seguido do grupo de alto risco e baixo risco. Para os pacientes de baixo risco no início do estudo, o uso de randesivir se mostrou mais eficaz em redução da progressão para o alto risco.

Tabela 13. Resultados estimados da probabilidade de transição entre estados de risco, morte e alta hospitalar.

Risco no início do estudo	Transição para os estados	Randesivir		Cuidado padrão		Risco relativo	
		Probabilidade (%)	IC 95%	Probabilidade (%)	IC 95%	Estimado	IC 95%
Baixo	(1) alta	85,7	(84,8 a 86,5)	66,9	(65,4, 68,4)	1,28	(1,25, 1,31)
	(2) Alto risco	7,3	(6,8 a 7,8)	22,3	(21,2, 23,3)	0,33	(0,30, 0,35)
	(3) Morte	3,1	(2,9 a 3,4)	7,0	(6,6, 7,6)	0,45	(0,39, 0,50)
	(2) + (3)	10,4	(9,8 a 11,1)	29,3	(28,0, 30,6)	0,36	(0,33, 0,38)
Médio	(1) alta	64,0	(62,8 a 65,0)	45,5	(43,7, 47,3)	1,41	(1,35, 1,47)
	(2) Alto risco	17,6	(16,9, 18,5)	36,6	(35,1, 38,3)	0,48	(0,45, 0,51)
	(3) Morte	10,4	(9,8, 11,2)	17,4	(16,2, 18,5)	0,60	(0,54, 0,66)
	(2) + (3)	28,1	(27,0, 29,1)	54,0	(52,1, 55,7)	0,52	(0,49, 0,55)
Alto	(1) alta	48,0	(47,2, 48,8)	35,7	(33,7, 37,6)	1,34	(1,27, 1,42)
	(2) Alto risco	23,4	(22,6, 24,3)	38,6	(36,6, 40,3)	0,61	(0,57, 0,64)
	(3) Morte	19,2	(18,1, 20,5)	25,7	(24,1, 27,3)	0,75	(0,69, 0,82)
	(2) + (3)	42,6	(41,6, 43,6)	64,3	(62,4, 66,3)	0,66	(0,64, 0,69)

4.8. Revisões sistemáticas e metanálises

Até a data das buscas nas bases de dados, foram identificadas 47 revisões sistemáticas (RS), 34 revisões sistemáticas com metanálise (RS + MA) e quatro metanálises (MA) avaliaram a utilização de randesivir no tratamento de pacientes com COVID-19. Estas publicações estão listadas na Tabela 14 e todos os estudos incluídos

em suas respectivas revisões foram também incluídos e previamente descritos neste documento.

Tabela 14. Revisões sistemática e metanálises incluídas na presente revisão sistemática

Tipo	Autores, Ano	Título	Revisado por pares?
MA	Yokoyama et al, 2020 (73)	<i>Effect of remdesivir on patients with COVID-19: A network meta-analysis of randomized control trials.</i>	Sim
RS	Roshanshad et al, 2020 (74)	<i>Remdesivir Efficacy in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review</i>	Sim
RS	Baroutjian et al, 2020 (75)	<i>SARS-CoV-2 pharmacologic therapies and their safety/effectiveness according to level of evidence</i>	Sim
RS	Brasil. Ministério da Saúde. SCTIE (76)	Rendesivir para tratamento de pacientes com COVID-19	Sim
RS	Davies et al, 2020 (77)	<i>Remdesivir in Treatment of COVID-19: A Systematic Benefit-Risk Assessment.</i>	Sim
RS	Verdugo-Paiva et al, 2020 (78)	<i>Remdesivir for the treatment of COVID-19: A living systematic review</i>	Sim
RS	Hussain et al, 2020 (79)	<i>The effect of antivirals on COVID-19: a systematic review.</i>	Sim
RS	Kaka et al., 2021 (80)	<i>Major Update: Remdesivir for Adults With COVID-19 : A Living Systematic Review and Meta-analysis for the American College of Physicians Practice Points</i>	Sim
RS	PAHO, 2020 (81)	<i>Ongoing Living Update of Potential COVID-19 Therapeutics: summary of rapid systematic reviews. Rapid Review, 23 May 2020</i>	Sim
RS	Subramanian et al, 2020 (82)	<i>Perspectives on the Early Quality of Evidence Guiding the Therapeutic Management of SARS-CoV-2: A Systematic Literature Review.</i>	Sim
RS	Michaud et al, 2020 (83)	<i>Risk of drug-induced Long QT Syndrome associated with the use of repurposed COVID-19 drugs: a systematic review</i>	Sim
RS	Wilt et al, 2020 (84)	<i>Remdesivir for Adults With COVID-19: A Living Systematic Review for an American College of Physicians Practice Points.</i>	Sim
RS e MA	Piscocoy et al, 2020 (85)	<i>Efficacy and harms of remdesivir for the treatment of COVID-19: a systematic review and meta-analysis</i>	Sim
RS e MA	Sarfraz et al, 2020 (86)	<i>Randomized placebo-controlled trials of remdesivir in severe COVID-19 patients: A Systematic Review and Meta-analysis</i>	Não
RS e MA	Jiang et al, 2020 (87)	<i>Effectiveness of remdesivir for the treatment of hospitalized COVID-19 persons: A network meta-analysis.</i>	Sim
RS e MA	Juul et al, 2020 (88)	<i>Interventions for treatment of COVID-19: A living systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses (The LIVING Project).</i>	Sim
RS e MA	Juul et al., 2021 (89)	<i>Interventions for treatment of COVID-19: Second edition of a living systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses (The LIVING Project)</i>	Sim
RS e MA	Kim et al, 2020 (90)	<i>Comparative efficacy and safety of pharmacological interventions for the treatment of COVID-19: A systematic review and network meta-analysis</i>	Sim

RS e MA	Misra et al, 2020 (91)	<i>Efficacy of various treatment modalities for nCOV-2019: A systematic review and meta-analysis.</i>	Sim
RS e MA	Kotecha et al, 2020 (92)	<i>Repurposing of drugs for Covid-19: a systematic review and meta-analysis</i>	Sim
RS e MA	Zuniga et al, 2020 (93)	<i>Clinical effectiveness of drugs in hospitalized patients with COVID-19 infection: a systematic review and meta-analysis.</i>	Não
RS e MA	Siemieniuk et al, 2020 (28)	<i>Drug treatments for covid-19: living systematic review and network meta-analysis.</i>	Sim
RS e MA	Gastine et al, 2020 (94)	<i>Systematic review and patient-level meta-analysis of SARS-CoV-2 viral dynamics to model response to antiviral therapies</i>	Sim
RS e MA	Siordia et al, 2020 (95)	<i>Systematic and Statistical Review of Coronavirus Disease 19 Treatment Trials.</i>	Sim
RS e MA	Wang et al, 2020 (96)	<i>Evaluation of current medical approaches for COVID-19: a systematic review and meta-analysis</i>	Sim
RS e MA	Zhu et al, 2020 (97)	<i>Efficacy and Safety of Remdesivir for COVID-19 Treatment: An Analysis of Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trials</i>	Não
RS e MA	Abdelrahman et al, 2020 (98)	<i>Evaluation of the current therapeutic approaches for COVID-19: a meta-analysis</i>	Não
RS e MA	Torres et al, 2020 (99)	<i>Safety and Efficacy of Antiviral Drugs for the Treatment of Patients with SARS-CoV-2 Infection: A Systematic Review and Meta-analyses</i>	Não
RS	Abubakar et al., 2020 (100)	<i>Systematic Review on the Therapeutic Options for COVID-19: Clinical Evidence of Drug Efficacy and Implications</i>	Sim
RS e MA	Al-Abdoun et al., 2021 (101)	<i>Remdesivir for the treatment of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials</i>	Sim
RS e MA	Izcovich et al., 2020 (102)	<i>Adverse effects of remdesivir, hydroxychloroquine, and lopinavir/ritonavir when used for COVID-19: systematic review and meta-analysis of randomized trials</i>	Não
RS	Azevedo et al., 2020 (103)	<i>Use of remdesivir for patients with Covid-19: a review article</i>	Sim
RS e MA	Bansal et a., 2020 (104)	<i>Mortality Benefit of Remdesivir in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis</i>	Sim
RS	Baombe, 2020 (105)	<i>BET 1: The role of remdesivir in COVID-19 infection</i>	Sim
RS	Bokharee et al., 2021 (106)	<i>Pharmacological interventions for COVID-19: a systematic review of observational studies and clinical trials</i>	Sim
RS	Cantini et al., 2020 (107)	<i>Immune Therapy, or Antiviral Therapy, or Both for COVID-19: A Systematic Review</i>	Sim
RS	Chakraborty et al., 2020 (108)	<i>Exploring Repurposing Potential of Existing Drugs in the Management of COVID-19 Epidemic: A Critical Review</i>	Sim
RS	Chaudhary et al., 2020 (109)	<i>Review on remdesivir: A possible therapeutic option for the covid-19</i>	Sim
RS e MA	Zhang et al., 2020 (110)	<i>A Systematic Review and Network Meta-Analysis for COVID-19 Treatments</i>	Não

RS e MA	Choupoo et al., 2020 (111)	<i>Evaluating the efficacy and safety of the existing repurposed pharmacological agents for treating covid-19: A meta-analysis and systemic review of clinical trials</i>	Sim
RS	Cruciani et al., 2021 (112)	<i>[The praise of uncertainty: a systematic living review to evaluate the efficacy and safety of drug treatments for patients with covid-19.]</i>	Sim
RS	Daou et al., 2021 (113)	<i>The History, Efficacy, and Safety of Potential Therapeutics: A Narrative Overview of the Complex Life of COVID-19</i>	Sim
RS e MA	Diallo et al., 2021 (114)	<i>An updated systematic review and network meta-analysis of 25 randomized trials assessing the efficacy and safety of treatments in COVID-19 disease</i>	Sim
RS	Dorati et al., 2020 (115)	<i>[Remdesivir: cuál es la evidencia para su utilización en el tratamiento de la infección por COVID-19]</i>	Sim
RS e MA	Elsawah et al., 2020 (116)	<i>Efficacy and safety of remdesivir in hospitalized Covid-19 patients: Systematic review and meta-analysis including network meta-analysis</i>	Sim
RS e MA	Enoki et al., 2020 (117)	<i>Remdesivir for the treatment of coronavirus COVID-19: A meta-analysis of randomised controlled trials</i>	Sim
RS	Tejeda et al., 2020 (118)	<i>Alternativas terapéuticas para el manejo de la COVID-19</i>	Sim
RS	Han et al., 2021 (119)	<i>Treatment of severe acute respiratory syndrome (SARS), Middle East respiratory syndrome (MERS), and coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review of in vitro, in vivo, and clinical trials</i>	Sim
RS	Hong et al., 2021 (120)	<i>Remdesivir as a broad-spectrum antiviral drug against COVID-19</i>	Sim
RS	Institut National, d; Excellence en Santé et en Services, Sociaux; 2020 (121)	<i>COVID-19 et Remdésivir</i>	Não
RS	Instituto de Efectividad Clínica y, Sanitaria; 2020 (122)	<i>Remdesivir en pacientes con COVID-19</i>	Não
RS	Jomah et al., 2020 (123)	<i>Clinical efficacy of antivirals against novel coronavirus (COVID-19): A review</i>	Sim
RS	Kaur et al., 2020 (124)	<i>Remdesivir and Hydroxychloroquine: A Compassionate Use in Covid-19</i>	Sim
RS	Khadka et al., 2020 (125)	<i>Repurposing Drugs for COVID-19: An Approach for Treatment in the Pandemic</i>	Sim
RS	Kheirabadi et al., 2021 (126)	<i>A complementary critical appraisal on systematic reviews regarding the most efficient therapeutic strategies for the current COVID-19 (SARS-CoV-2) pandemic</i>	Sim
RS	Khodashahi et al., 2020 (127)	<i>Effectiveness of antiviral and immunomodulatory agents in the treatment of covid-19: A systematic review</i>	Sim
MA	Kow et al., 2020 (128)	<i>Effect of remdesivir on mortality in patients with COVID-19: A meta-analysis of randomized control trials</i>	Sim

RS e MA	Lago et al., 2020 (129)	<i>Supervivencia de adultos hospitalizados con COVID-19 y remdesivir: reanálisis bayesiano y metaanálisis de dos ensayos clínicos</i>	Sim
MA	Lee et al., 2021 (130)	<i>Remdesivir and systemic corticosteroids for the treatment of COVID-19: A Bayesian re-analysis</i>	Sim
RS e MA	Li et al., 2020 (131)	<i>Hepatotoxicity of remdesivir for COVID-19: Systematic review and meta-analysis</i>	Sim
RS e MA	Lou et al., 2021 (132)	<i>The efficacy and safety of remdesivir in the treatment of patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis</i>	Não
RS	Meo et al., 2020 (133)	<i>Biological, molecular and pharmacological characteristics of chloroquine, hydroxychloroquine, convalescent plasma, and remdesivir for COVID-19 pandemic: A comparative analysis</i>	Sim
RS	Munir et al., 2020 (134)	<i>The efficacy and safety of antiviral drugs for COVID-19: A systematic review</i>	Sim
RS	Musa et al., 2020 (135)	<i>Remdesivir for the Treatment of COVID-19: A Systematic Review of the Literature</i>	Sim
RS	Nasir et al., 2020 (136)	<i>Use of Remdesivir in the Management of COVID-19: A Systematic Review on Current Evidences</i>	Sim
RS	Pagliano et al., 2021 (137)	<i>Experimental Pharmacotherapy for COVID-19: The Latest Advances</i>	Sim
RS	PAHO et al., 2020 (138)	<i>Ongoing Living Update of Potential COVID-19 Therapeutics: Summary of Rapid Systematic Reviews, 16 June 2020</i>	Não
RS	PAHO et al., 2020 (139)	<i>Ongoing Living Update of Potential COVID-19 Therapeutics: summary of rapid systematic reviews - 11 August 2020</i>	Não
RS e MA	Paul et al., 2020 (140)	<i>Remdesivir use in patients with coronavirus COVID-19 disease: a systematic review and meta-analysis</i>	Não
RS	Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e, Investigación, 2020 (141)	<i>Uso de remdesivir para el tratamiento de pacientes adultos con COVID-19</i>	Não
RS	Instituto Nacional de Salud, 2020 (142)	<i>Intervenciones farmacológicas para el tratamiento de la enfermedad por el coronavirus 2019 (COVID-19)</i>	Não
RS	Instituto Nacional de Salud, 2020 (143)	<i>Efectividad y seguridad de Remdesivir en el tratamiento de COVID-19: actualización al 03 de junio de 2020</i>	Não
RS	Perveen et al., 2020 (144)	<i>Systematic review on current antiviral therapy in COVID-19 pandemic</i>	Sim
RS e MA	Vegivinti et al., 2021 (145)	<i>Remdesivir therapy in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials</i>	Sim
RS e MA	Rezagholizadeh et al., 2021 (146)	<i>Remdesivir for treatment of COVID-19; an updated systematic review and meta-analysis</i>	Sim

MA	Robinson et al., 2021 (147)	<i>Impact of remdesivir on 28 day mortality in hospitalized patients with COVID-19: February 2021 Meta-analysis</i>	Não
RS	Santos et al., 2020 (148)	<i>Repurposing Therapeutics for Potential Treatment of SARS-CoV-2: A Review</i>	Sim
RS	Sasmi et al., 2020 (149)	<i>CURRENT THERAPEUTIC OPTIONS for CORONAVIRUS DISEASE-2019-A PHARMACOLOGICAL REVIEW</i>	Sim
RS e MA	Shrestha et al., 2021 (150)	<i>Remdesivir: A potential game-changer or just a myth? A systematic review and meta-analysis</i>	Sim
RS	Singh et al., 2020 (151)	<i>Remdesivir in COVID-19: A critical review of pharmacology, pre-clinical and clinical studies</i>	Sim
RS e MA	Chandrasekar et al., 2021 (152)	<i>Systematic review and meta-analysis of effectiveness of treatment options against SARS-CoV-2 infection</i>	Sim
RS	Universidad Nacional de La Plata. Facultad de Ciencias, Médicas; 2020 (153)	<i>Remdesivir para el tratamiento de infección por COVID-19</i>	Não
RS e MA	Viveks et al., 2020 (154)	<i>A Systematic Review and Meta-analysis of Therapeutic options against SARS-CoV-2</i>	Não
RS	Welte et al., 2021 (155)	<i>Current evidence for COVID-19 therapies: a systematic literature review</i>	Sim
RS e MA	Xu et al., 2021 (156)	<i>Systematic review and subgroup analysis of the incidence of acute kidney injury (AKI) in patients with COVID-19</i>	Sim

4.9. Avaliações Econômicas

Ruggeri et al., 2020: Impacto econômico e na capacidade de UTIs na Itália (157)

Ruggeri e colaboradores desenvolveram um modelo analítico preditivo para estimar o potencial impacto de remdesivir na capacidade de atendimento de UTIs e seus respectivos custos, na perspectiva do sistema de saúde italiano. Este modelo foi estruturado em duas fases: primeiramente estimou-se o número de pacientes infectados a partir da população italiana; em seguida estimaram-se os custos diretos associados ao tratamento com ou sem remdesivir para pacientes com COVID-19 hospitalizados em terapia intensiva e em suplementação de oxigênio de baixo fluxo.

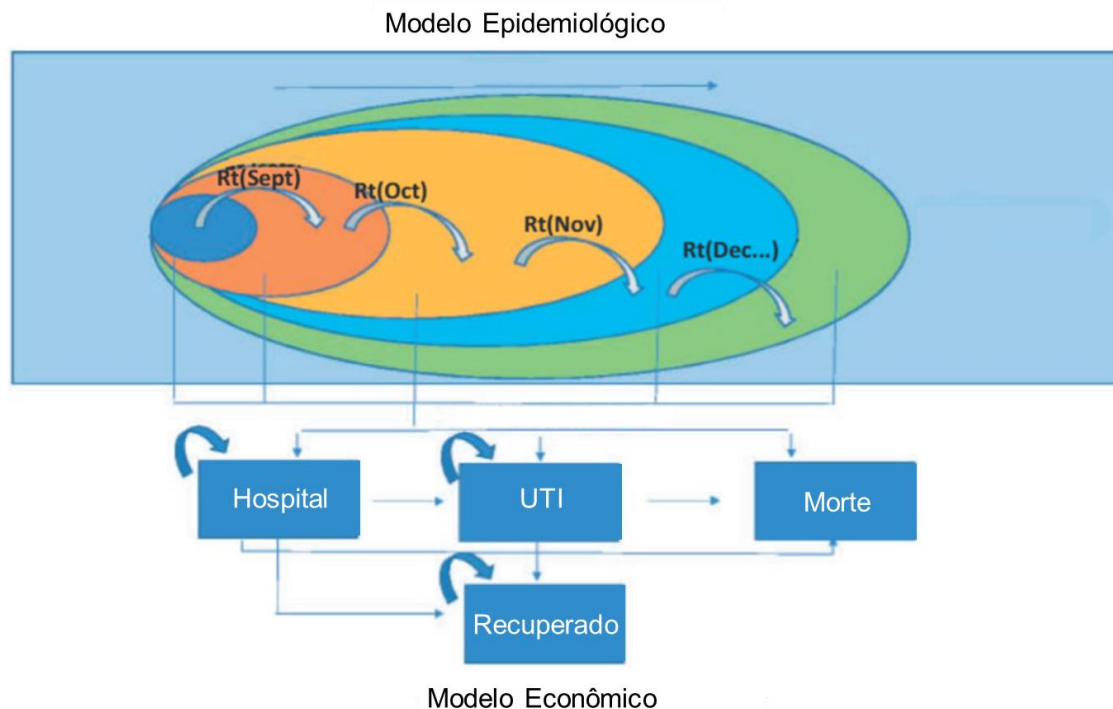


Figura 15. Estrutura do Modelo

Adaptado de Ruggeri et al., 2020 (157)

Rt: taxa de transmissão; UTI: unidade de terapia intensiva; Sept: setembro de 2020; Oct: outubro de 2020; Nov: novembro de 2020; Dec: dezembro de 2020

As taxas de transmissão e número de pacientes hospitalizados foram estimadas em um horizonte temporal de 20 semanas. A simulação foi realizada considerando a evolução das taxas de transmissão semanalmente a partir de outubro de 2020. A redução das taxas observadas a partir da quinta semana no modelo foram potencialmente associadas às medidas presidenciais de contenção da pandemia publicadas em 25 de outubro de 2020.

Uma vez definidos os números de pacientes infectados, inicia-se um modelo de Markov de coorte aberta composto por quatro estados de saúde: hospitalização, UTI, morte e recuperação. A transição entre os estados de saúde foi simulada em ciclos semanais. As frequências de hospitalização e UTI adotadas foram de 6,6% e 0,6%, respectivamente. As taxas de mortalidade foram variadas entre 0,6 e 2,4%.

Os dados de eficácia do tratamento com rendesivir foram extraídos do estudo ACTT-1, previamente descrito neste dossiê. Considerou-se que para pacientes em oxigenoterapia de baixo fluxo, o rendesivir reduziu o tempo até a recuperação (HR 1,45; IC 95%: 0,18-0,79) e a mortalidade (HR 0,3; IC 95%: 0,14-0,64). A redução da probabilidade de admissão em UTI foi calculada a partir da redução do risco relativo de

novas admissões em ventilação mecânica ou membrana de oxigenação extracorpórea (13% para rendesivir e 23% para placebo).

Adotou-se a premissa de que 50% a 60% dos pacientes hospitalizados com COVID-19 iriam necessitar de oxigenoterapia de baixo fluxo e seriam, portanto, elegíveis ao tratamento com rendesivir. Não foi considerado o uso de rendesivir para pacientes em UTI.

A duração média das hospitalizações sem o tratamento com rendesivir foi considerada de 19 dias, conforme estudo publicado previamente na perspectiva italiana. O custo de um dia de hospitalização foi estimado em 674 euros. Para UTI, foi considerado custo diário de 1.654 euros. Adotou-se a posologia de 5 dias de tratamento com rendesivir, totalizando 6 ampolas de 100 mg, com custo de 390 dólares cada.

Foi conduzida uma análise de sensibilidade probabilística para testar a robustez do modelo, utilizando uma variação padrão de $\pm 20\%$ em todos os parâmetros utilizados. Foram ainda testados dois cenários alternativos: no cenário denominado “otimista”, adotou-se a redução da taxa de transmissão em 0,2 pontos por semana a partir da quarta semana, parando em 0,9 na oitava semana; no cenário “pessimista”, a taxa de transmissão foi mantida em 1,1 até a semana 12 e então diminuiu para 1,0 entre as semanas 12 e 20.

Neste horizonte de 20 semanas, o modelo estimou um total de 2,75 milhões infectados, 57 mil admissões em UTI e 16.586 mortes. A adoção de rendesivir para pacientes em oxigenoterapia de baixo fluxo reduziu 17 mil admissões em UTI e evitou aproximadamente 7 mil mortes.

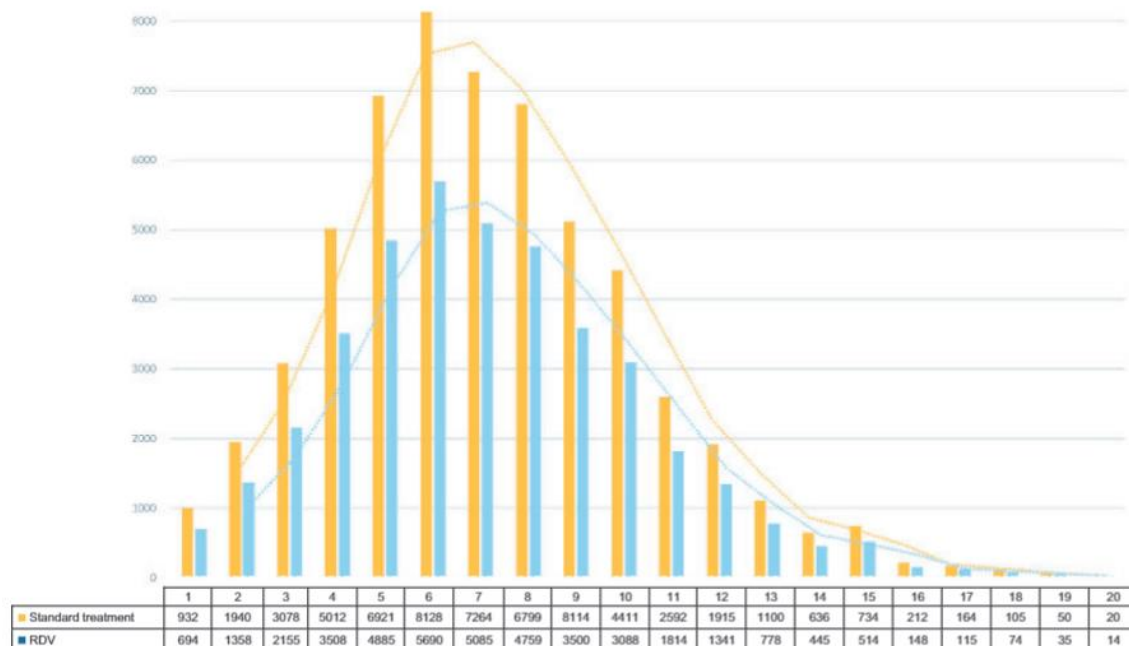


Figura 16. Número de admissões em UTI com e sem rendesivir

Extraído de Ruggeri *et al.*, 2020 (157)

Standard treatment: tratamento sem rendesivir; *RDV*: tratamento com rendesivir

Como consequência, estimou-se que o uso de rendesivir pode gerar uma economia de mais de 430 milhões de euros ao sistema de saúde italiano principalmente devido à redução das taxas de admissão de UTI.

Tabela 15. Custos totais com e sem rendesivir

Custos	Sem rendesivir (euros)	Com rendesivir (euros)	Economia
Hospitalização	865,6 milhões	733,1 milhões	132,6 milhões
UTI	915,7 milhões	668,6 milhões	257,1 milhões
Mortes	151,5 milhões	100,3 milhões	51,2 milhões
Total	1,9 bilhão	1,5 bilhão	430,8 milhões

Adaptado de Ruggeri *et al.*, 2020 (157)

A análise de sensibilidade demonstrou que a economia de recursos associada ao uso de rendesivir poderia variar de 251 a 534 milhões de euros, a redução de admissões em UTI de 9.400 a 24.100 e a redução de mortes de 4.430 a 12.101.

No cenário otimista, estimou-se 1,3 milhão de infecções, 25 mil admissões em UTI e 8.670 mortes. O uso de rendesivir reduziu 12,5 mil admissões em UTI, 4,8 mil

mortes e gerou uma economia de 294 milhões de euros. No cenário pessimista, estimou-se 5,4 milhão de infecções, 62,5 mil admissões em UTI e 27.159 mortes. O uso de rendesivir reduziu 25,75 mil admissões em UTI, 15 mil mortes e gerou uma economia de 512 milhões de euros.

De acordo com os autores, as principais limitações deste modelo são o uso de dados epidemiológicos de frequente variabilidade, devido ao caráter pandêmico da COVID-19 e o uso de dados de eficácia de rendesivir exclusivamente extraídos do estudo ACTT-1. Apesar disso, os autores reportam que esta estimativa pode ser uma importante ferramenta no auxílio à tomada de decisão sobre medidas para conter a COVID-19 e evitar a sobrecarga dos sistemas de saúde.

Béraud et al., 2020: Impacto econômico e na capacidade hospitalar na França (158)

Béraud e colaboradores desenvolveram e publicaram um modelo matemático que estimou o impacto de rendesivir e dexametasona, isolados ou em combinação, na duração de hospitalização de pacientes com COVID-19 durante a segunda onda da pandemia. Até o momento de conclusão deste documento, este estudo ainda não havia sido revisado por pares.

O modelo desenvolvido levou em consideração as características demográficas, comorbidades e estrutura familiar da população francesa, as ocasiões de contato social entre os habitantes e probabilidades de contágio de SARS-CoV-2. Para pacientes infectados, o modelo considerou as probabilidades de admissão hospitalar, admissão em UTI e morte. Estas probabilidades foram ajustadas por idade e presença de comorbidades, utilizando dados extraídos de estudos observacionais publicados.

Os desfechos clínicos relacionados ao tratamento com rendesivir em pacientes com oxigenoterapia de baixo e alto fluxo foram estimados a partir do estudo ACTT-1. Os custos de tratamento com rendesivir foram considerados para a posologia de cinco dias de tratamento, com seis doses de 6 mg. Estimou-se também a duração média de 4 dias de tratamento. Os desfechos para dexametasona foram extraídos do estudo RECOVERY. O custo de cada dose de rendesivir adotado foi de 345 euros. Os custos diários de hospitalização foram de 778,25 euros para enfermaria e 2.389,89 euros para UTI.

O resultado desta análise demonstrou que o uso de rendesivir diminuiu a ocupação de leitos hospitalares em média 4% em um período de 6 meses e 6% durante o pico da pandemia. O uso em pacientes em oxigenoterapia de baixo fluxo diminuiu a

ocupação de leitos de UTI em 9%. Quando utilizado em pacientes em baixo e alto fluxo, esta redução atingiu 14%. Em relação aos custos, estimou-se que o uso de rendesivir pode gerar uma economia de recursos de 307 a 720 euros por paciente.

Jo et al., 2021: Custo-efetividade de rendesivir e dexametasona da África do Sul (159)

Um estudo desenvolvido na África do Sul avaliou a custo-efetividade de quatro estratégias de tratamento para pacientes hospitalizados em UTI com COVID-19: 1) dexametasona para pacientes ventilados e rendesivir para não ventilados, 2) dexametasona sozinha para pacientes ventilados e não-ventilados, 3) somente rendesivir para pacientes não-ventilados e 4) somente dexametasona para pacientes ventilados, todos em comparação ao cuidado de suporte. A demanda e capacidade de UTI foi estimada com base no National COVID-19 Epi Model (NCEM) da África do Sul.

Os resultados estimaram que rendesivir para pacientes não-ventilados e dexametasona para pacientes ventilados podem evitar 408 mortes (incerteza entre 229 e 1891, assumindo eficácia de 0 a 70% de rendesivir) em comparação ao cuidado de suporte, e economizar 15 milhões de dólares americanos. Este resultado é devido à eficácia das drogas e a redução no tempo requerido de UTI para pacientes tratados com rendesivir. O resultado do cenário com somente dexametasona para pacientes ventilados e não-ventilados resultaria em custo adicional de 159 mil dólares e evitaria 689 mortes, equivalendo a um custo de 231 dólares por morte evitada, em comparação ao cuidado de suporte.

Os autores concluem que o uso de dexametasona para pacientes ventilados e rendesivir para pacientes não-ventilados gera provável economia de custos em comparação ao cuidado de suporte e possibilitar o acesso a estes medicamentos é fundamental.

ICER (*Institute for Clinical and Economic Review*) (160,161)

O ICER (*Institute for Clinical and Economic Review*) desenvolveu um modelo de custo-efetividade para rendesivir nos Estados Unidos, cuja primeira versão foi publicada em julho de 2020 (160). A versão mais atualizada do documento foi publicada em novembro de 2020 (161). O Instituto considerou que o tratamento com o rendesivir é custo-efetivo, ficando abaixo do limiar de disposição a pagar de \$ 50.000 por ano de vida ajustado por qualidade incremental (considerado pelo instituto o limiar mais relevante para uma política de preços no contexto da atual pandemia) se o custo por

curso de tratamento com rendesivir for de \$ 2.470 para um paciente hospitalizado com doença moderada a grave, e de \$ 70 para um paciente com sintomas leves. No entanto, caso seja assumido um benefício em sobrevida conforme dados do ACTT-1, o custo por curso de tratamento com rendesivir para um paciente moderado a grave deve ficar entre \$ 3.980 e \$ 4.140 para ser considerado custo-efetivo.

Congly et al., 2020: Custo-efetividade no sistema de saúde dos Estados Unidos (162)

Congly e colaboradores desenvolveram um modelo analítico de pacientes com COVID-19 admitidos no hospital. A média de idade utilizada no cenário base foi de 60 anos. Pacientes com necessidade de oxigenioterapia foram considerados COVID-19 moderada e os pacientes que seriam admitidos para UTI (necessitariam de intubação) foram considerados com COVID-19 severa. Foram modeladas as seguintes estratégias: (1) rendesivir para todos os pacientes; (2) rendesivir para infecções severas; (3) rendesivir para infecções moderadas; (5) dexametasona para todos os pacientes; (6) dexametasona para infecções severas; (7) dexametasona para infecções severas/rendesivir para infecções moderadas; e (8) melhores cuidados de suporte.

Os dados utilizados no modelo foram retirados de literatura científica publicada. Os custos hospitalares foram baseados na média nacional de pagamento do *Medicare* 2020. Os custos de aquisição dos medicamentos foram adquiridos da parte B da base de dados de *Medicare* para dexametasona e em preços publicados para rendesivir. A utilidade foi baseada em experiências anteriores com H1N1 e influenza, onde os pacientes mantinha a utilidade do status por 28 dias e depois retornavam à utilidade média dos Estados Unidos da América (0,947).

Com o uso de melhores cuidados de suporte para COVID-19 moderada/severa resultou em um custo de \$ 11.112,98/0,8256 QALY. A abordagem do uso de rendesivir em casos moderados e dexametasona em casos severos foi o mais custo-efetivo, com um custo incremental por \$ 19.764,56/QALY ganho comparado com melhores cuidados de suporte. As análises de sensibilidade probabilísticas demonstraram que esta abordagem foi favorecida em 88,6% dos cenários analisados. **Até o momento do desenvolvimento deste documento, este estudo ainda não havia sido publicado em revista contendo revisão por pares.**

4.10. Avaliação da qualidade metodológica

Em relação a qualidade metodológica, dois ECRs incluídos apresentaram baixo risco para todos os vieses avaliados (viés de seleção, viés de desempenho, viés de detecção, viés de atrição, e viés de informação). Os outros dois ECRs (NCT04315948 e NCT04292730) foram estudos abertos (não-cegos) e, por isso apresentaram alto risco de viés no domínio de cegamento. Contudo, apresentaram baixo risco de viés nos outros domínios. A Tabela 16 exibe a análise do risco de viés dos estudo clínicos.

Tabela 16. Análise do risco de viés dos ECRs incluídos na RS pela ferramenta Cochrane

AUTOR/ANO	A sequência da alocação aleatória foi gerada adequadamente?	Houve sigilo adequado (ocultação) da alocação?	Cegamento dos participantes e profissionais?	Cegamento dos avaliadores do desfecho?	Os dados incompletos foram adequadamente tratados?	O resultado está livre de viés de publicação seletiva?
NCT04280705 - ACTT-1 (50)	+	+	+	+	+	+
NCT04292730 (51,52)	+	+	-	-	+	+
NCT04257656 (53,54)	+	+	+	+	+	+
NCT04315948 – SOLIDARITY Trial Consortium (55,56)	+	+	-	-	+	+

⊕ = baixo risco; ⊖ = alto risco; ⊙ = risco incerto; NA, não se aplica

A análise de risco de viés do estudo NCT04292899 (57,58) não foi realizada nesta revisão, pois o braço controle sem rendesivir foi realizado apenas de modo simulado, sendo o mesmo estudo descrito por Goldman e colaboradores (59), que não preencheu os critérios de inclusão para esta revisão sistemática da literatura e está reportado abaixo na seção de evidências adicionais.

Os estudos observacionais foram avaliados através da escala Newcastle-Ottawa para estudos de coorte. Os resultados da avaliação estão descritos na Tabela 17. É importante destacar que quatro dos estudos ainda não haviam sido revisados por pares (64–67) e um estava disponível apenas como resumo (60).

Tabela 17. Avaliação de qualidade dos estudos observacionais

Estudo	Seleção	Comparabilidade	Desfecho	Total
Joo et al., 2021	4*	0	3*	7*
Cidade et al., 2020	3*	0	3*	6*
Goldberg et al., 2021	3*	0	3*	6*
Flisiak et al., 2020	4*	2*	3*	9*
Falcão et al., 2021	3*	2*	3*	8*
Saha et al., 2020	3*	0	2*	5*
Fateh et al., 2021	3*	0	2*	5*
Selvaraj et al., 2021	4*	0	1*	5*
Tsuzuki et al., 2021	4*	2*	2*	8*

A avaliação da qualidade geral da evidência foi realizada pela metodologia GRADE e se baseou nos estudos com melhor delineamento para resposta da pergunta PICOS. Foram considerados como desfechos críticos o tempo até a recuperação e a incidência de eventos adversos graves, e como desfechos importantes, a melhora do status clínicos e mortalidade. A qualidade geral da evidência foi considerada alta para a incidência de eventos adversos graves e moderada para os demais desfechos, uma vez que a análise específica para pacientes com escore 5 e 6 na linha de base – conforme a indicação de bula do rendesivir – foi avaliada como análise de subgrupos, principalmente pelo estudo ACTT-1 (Apêndice IV).

4.11. Evidências Clínicas Adicionais

Alguns estudos identificados nas buscas nas bases de dados não atenderam a todos os critérios de inclusão na RS, visto que foram estudos de braço único. Porém, entende-se que sejam evidências científicas adicionais relevantes para avaliação da eficácia e segurança do Veklury® (rendesivir) no tratamento de pacientes com COVID-19 e, desta forma, encontram-se descritos a seguir.

Goldman et al., 2020 (59)

Goldman e colaboradores conduziram um estudo randomizado, aberto, internacional, de fase III, realizado em 55 centros entre 06 e 26 de março de 2020, para

avaliar a eficácia e segurança de rendesivir no tratamento de pacientes com COVID-19 grave e evidência radiológica de pneumonia.

Foram incluídos pacientes com infecção por SARS-CoV-2 confirmada por RT-PCR até quatro dias antes da randomização, idade maior ou igual a 12 anos, evidência radiológica de pneumonia, saturação de oxigênio $\leq 94\%$ enquanto respirando ar ambiente ou que requeressem suplementação de oxigênio. Pacientes que estivessem recebendo ventilação mecânica invasiva ou oxigenação por membrana extracorpórea foram excluídos, assim como pacientes com níveis de alanina ou aspartato aminotransferase cinco ou mais vezes acima do limite máximo e pacientes com *clearance* de creatinina $< 30\text{mL}/\text{min}$.

Os pacientes incluídos foram randomizados de maneira não estratificada, em uma proporção 1:1, para receber o tratamento intravenoso com rendesivir por 5 ou 10 dias. Todos os pacientes receberam 200 mg de rendesivir no primeiro dia, seguido de doses diárias de 100 mg nos dias subsequentes. A utilização de terapias de suporte foi mantida à escolha do investigador para ambos grupos.

Os pacientes foram avaliados para parâmetros laboratoriais nos dias 1, 3, 5, 8, 10 e 14 e o *status* clínico foi avaliado com base na escala ordinal de 7 pontos diariamente do dia 1 ao 14, ou até a alta hospitalar.

O desfecho primário deste estudo foi avaliação do *status* clínico no dia 14, considerando a escala ordinal de 7 pontos: 1) morte; 2) hospitalizado, recebendo ventilação mecânica invasiva ou oxigenação por membrana extracorpórea; 3) hospitalizado, recebendo ventilação mecânica não invasiva ou oxigenoterapia de alto fluxo; 4) hospitalizado, recebendo suplementação de baixo fluxo; 5) hospitalizado, sem necessidade de suplementação de oxigênio, mas recebendo cuidado médico contínuo (devido à COVID-19 ou não); 6) hospitalizado, sem necessidade de suplementação de oxigênio ou cuidado médico contínuo; 7) não hospitalizado.

O desfecho secundário foi a proporção de pacientes com eventos adversos ocorridos a partir ou durante a primeira dose e até 30 dias após a última dose. Foram desfechos exploratórios pré-especificados: tempo até a melhora clínica (definido como aumento de pelo menos dois pontos na escala ordinal de 7 pontos), tempo até a recuperação e morte por qualquer causa.

O protocolo foi revisado em 15 de março de 2020, após o início do recrutamento e antes da análise dos resultados. O limite mínimo de idade foi reduzido de 18 para 12 anos e o critério de inclusão de temperatura axilar de pelo menos $36,6^{\circ}\text{C}$ foi excluído. Ainda, o desfecho primário “proporção de pacientes com temperatura corporal

normalizada no dia 14” foi modificado para avaliação do *status* clínico no dia 14 utilizando a escala ordinal de 7 pontos. Este ajuste ocorreu em decorrência do melhor entendimento sobre os sinais e sintomas de COVID-19 durante a hospitalização. Por fim, foi incluída uma fase de extensão com mais 5.600 pacientes, incluindo pacientes com ventilação mecânica invasiva, cujos resultados seriam publicados posteriormente.

Um total de 408 pacientes foram avaliados para elegibilidade, 402 foram randomizados e 397 iniciaram o tratamento – 200 pacientes no grupo de 5 dias de tratamento e 197 pacientes no grupo de 10 dias. As características demográficas estavam balanceadas entre os dois grupos.

No grupo de 5 dias, 86% dos pacientes completaram o tratamento, 8% não completaram por alta hospitalar e 4% devido a eventos adversos, nenhum paciente interrompeu o tratamento por morte. No grupo 10 dias, 44% completaram o tratamento, com mediana de duração de 9 dias (5-10), 35% descontinuaram por alta hospitalar, 11% por eventos adversos e 6% por morte.

A melhora clínica de pelo menos dois pontos em uma escala de 7 pontos foi atingida por 65% dos pacientes no grupo 5 dias e 54% dos pacientes no grupo 10 dias. Após o ajuste para balanceamento do *status* clínico na linha de base, os pacientes em ambos grupos apresentaram a mesma melhora clínica ($p=0,14$).

A mediana de duração de hospitalização em pacientes que receberam alta até o dia 14 foi de 7 dias (6-10) para o grupo de 5 dias de tratamento e de 8 dias (5-10) para o grupo de 10 dias de tratamento, sem diferenças estatisticamente significativas. A proporção de pacientes que se recuperaram (*score* de 2-5 na linha de base para 6-7 após o tratamento) foi de 64% dos pacientes no grupo de 5 dias de tratamento e de 54% no grupo de 10 dias de tratamento, também sem diferenças estatisticamente significativa entre os grupos.

Uma análise *post-hoc* foi conduzida para avaliar se alguma subpopulação se beneficiaria de mais de 5 dias de tratamento com rendesivir. Entre os pacientes com ventilação mecânica ou oxigenação por membrana extracorpórea no dia 5, 40% dos pacientes no grupo do regime de 5 dias morreram, e 17% no grupo do regime de 10 dias.

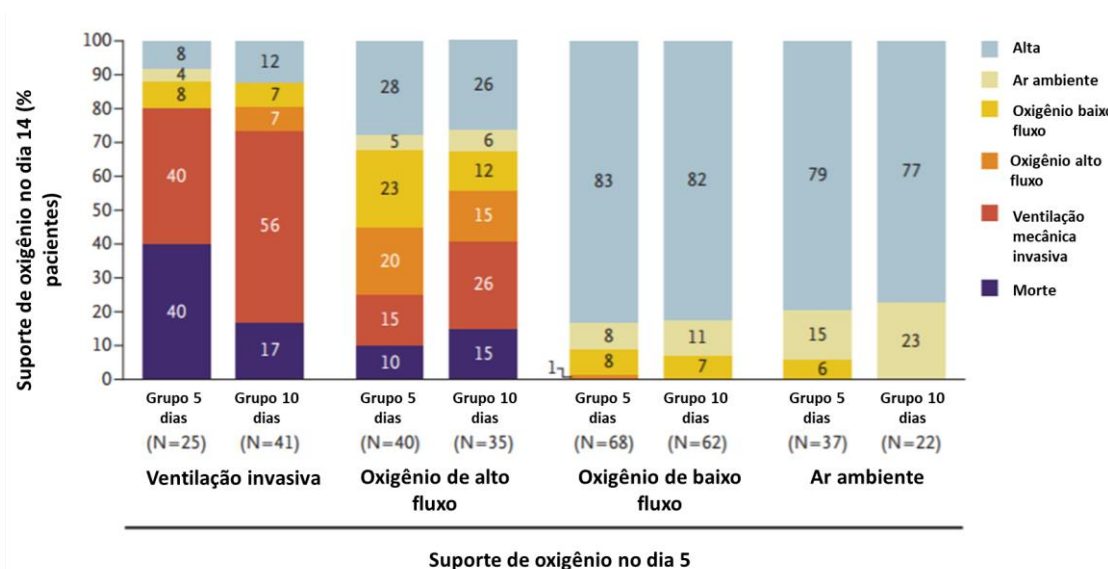


Figura 17. Suporte de oxigênio no dia 14 de acordo com o suporte de oxigênio no dia 5

Em relação aos desfechos de segurança, 70% e 74% dos pacientes nos grupos de 5 e 10 dias de tratamento reportaram eventos adversos, respectivamente. Eventos adversos graves foram reportados em 21% e 35% em cada grupo, respectivamente. Os eventos adversos mais comuns foram náusea, falência respiratória aguda, aumento de alanina aminotransferase e constipação.

Os autores concluíram que não há diferenças estatisticamente significativas entre os regimes de 5 e 10 dias de tratamento com rendesivir em pacientes com COVID-19 grave que não requerem ventilação invasiva na linha de base.

Lai et al., 2021 (163)

Lai e colaboradores conduziram uma revisão sistemática seguida de metanálise de estudos clínicos randomizados que avaliaram o tratamento com rendesivir em pacientes hospitalizados com COVID-19. Os desfechos considerados para realizar a metanálise foram: (1) melhora clínica, considerada a partir da melhora de 2 pontos na escala ordinal da OMS; (2) mortalidade; (3) recuperação; (4) alta hospitalar; (5) eventos adversos; (6) eventos adversos graves; (7) tempo para melhora clínica; (8) tempo para óbito; e (9) tempo para recuperação.

A busca da literatura recuperou artigos relevantes entre o período de primeiro de janeiro a 18 de novembro de 2020. Como resultado da revisão sistemática, foram

incluídos 5 estudos clínicos para a análise: Beigel et al., 2020 (50), Pan et al., 2020 (55), Spinner et al., 2020 (51), Wang et al., 2020 (53) e Goldman et al., 2020 (59).

Avaliando o desfecho de melhora clínica, foi concluído que os pacientes que receberam rendesivir no regime de tratamento de cinco dias demonstraram um aumento na melhora clínica quando comparado com o grupo controle [OR = 1,68 (IC 95% 1,18–2,40)], sem demonstrar significância estatística com o tratamento em 10 dias em relação ao grupo controle. Pacientes utilizando rendesivir em ambos regimes possuem mais chance de alta hospitalar [10 dias vs controle: OR = 1,32 (IC 95% 1,09–1,60); 5 dias versus controle: OR= 1,73 (IC 95% 1,28–2,35)] e recuperação [10 dias vs controle: OR = 1,29 (IC 95% 1,03–1,60); 5 dias versus controle: OR= 1,80 (IC 95% 1,31–2,48)] quando comparados ao grupo controle. Um tempo reduzido para melhora clínica [10 dias vs controle: OR = 1,22 (IC 95% 1,07–1,39); 5 dias versus controle: OR= 1,30 (IC 95% 1,08–1,56)] e tempo para recuperação [10 dias vs controle: OR = 1,19 (IC 95% 1,03–1,39); 5 dias versus controle: OR= 1,31 (IC 95% 1,07–1,60)] foi observado nos grupos rendesivir em relação ao grupo controle.

A metanálise em rede comparando os estudos incluídos em relação a mortalidade mostrou uma diferença entre o grupo rendesivir e o grupo controle [10 dias vs controle: OR = 0,74 (IC 95% 0,54–1,03); 5 dias versus controle: OR= 0,50 (IC 95% 0,24–1,04)]. Uma maior mortalidade foi encontrada quando comparados os dois regimes de tratamento de rendesivir, mas não foi estatisticamente significativa.

Na análise do desfecho de segurança, o uso de rendesivir não foi relacionado a ocorrência de eventos adversos, mas foi encontrado um menor risco de ocorrência de eventos adversos graves nos dois regimes de tratamento com rendesivir quando comparados ao grupo controle [10 dias vs controle: OR = 0,69 (IC 95% 0,55–0,87); 5 dias versus controle: OR= 0,39 (IC 95% 0,25–0,60)].

O estudo conclui que o uso de rendesivir pode ajudar na melhora de desfechos clínicos dos pacientes hospitalizados com COVID-19 e o regime de 5 dias pode ser suficiente para o tratamento destes pacientes. Rendesivir foi tolerável em relação aos outros comparadores/placebo.

Ackley et al., 2021 (164)

Ackley e colaboradores conduziram um estudo multicêntrico, retrospectivo de pacientes adultos admitidos com COVID-19 que receberam rendesivir liofilizado entre 11 de maio de 2020 e 19 de outubro de 2020 nos Estados Unidos. O objetivo do estudo

foi verificar a segurança do uso de rendesivir em pacientes com *clearance* de creatinina (eCrCl) < 30 mL/min.

Dos 359 pacientes que receberam rendesivir, 347 estavam de acordo com os critérios de inclusão do estudo. Os pacientes com eCrCl < 30 mL/min foram mais velhos (mediana, 80 anos [intervalo interquartil de 63,8 a 89]) vs 62 (54 a 74) anos e estavam mais propensos a estar em ventilação mecânica no uso de rendesivir (27,5% vs 12,4%; $p = 0,01$). Não foram encontradas diferenças estatísticas na ocorrência de interrupção de tratamento entre os dois grupos por lesão renal aguda (5% vs 2,3%; $p = 0,283$) ou descontinuação precoce por anormalidades de função hepática (0% vs 3,9%; $p = 0,374$).

Grein et al, 2020 (71)

Grein e colaboradores publicaram os resultados do programa de uso compassivo de rendesivir para pacientes hospitalizados com COVID-19 realizado pela Gilead. Os pacientes foram incluídos no programa a partir do dia 25 de janeiro de 2020, de acordo com os seguintes critérios: pacientes hospitalizados com infecção por SARS-CoV-2 confirmada por RT-PCR, com saturação de oxigênio $\leq 94\%$ ou necessidade de suporte de oxigênio, *clearance* de creatinina > 30 mL/min, níveis de alanina e aspartato aminotransferase menor que cinco vezes o limite máximo e sem uso de outras drogas investigacionais.

Os pacientes receberam rendesivir por via intravenosa, com dose de ataque de 200 mg no dia 1, seguida de doses diárias de 100 mg dos dias 2 ao 10. Terapias de suporte poderiam ser fornecidas a critério dos médicos.

Não foram pré-definidos desfechos para o programa de uso compassivo, mas foram quantificados os principais eventos clínicos: mudança na necessidade de suporte de oxigênio (ar ambiente, oxigênio de baixo fluxo, oxigênio nasal de alto fluxo, ventilação não-invasiva de pressão positiva, ventilação mecânica invasiva e oxigenação por membrana extracorpórea), alta hospitalar e eventos adversos. Dados clínicos e laboratoriais foram coletados diariamente até o dia 10 e informações adicionais de acompanhamento foram solicitadas até o dia 28.

Também foi avaliada a proporção de pacientes com melhora clínica, definida como alta clínica, ou um decréscimo de pelo menos dois pontos na escala ordinal modificada de 6 pontos definida pela OMS (1-não hospitalizado; 2-hospitalizado; 3-hospitalizado com necessidade de suplementação de oxigênio; 4-hospitalizado com oxigenoterapia nasal de alto fluxo, ventilação mecânica não invasiva, ou ambos; 5-

hospitalizado com ventilação mecânica invasiva, oxigenação por membrana extracorpórea, ou ambos; 6-morte), ou ambos.

Um total de 61 pacientes receberam pelo menos uma dose de rendesivir, oito foram excluídos por falta de informações basais e um por erro na data de início de tratamento. Entre os 53 pacientes restantes, 75% receberam o tratamento completo por 10 dias, 19% receberam nove dias e 6% receberam menos de cinco dias.

Foram incluídos pacientes dos Estados Unidos, Japão, Itália, Áustria, França, Alemanha, Holanda, Espanha e Canadá. 75% dos pacientes eram do sexo masculino e a idade mediana foi de 64 anos (23-82 anos). Antes do início do tratamento, 64% dos pacientes estavam em ventilação mecânica invasiva. A mediana de duração dos sintomas antes do início do tratamento foi de 12 dias (9-15) para pacientes com ou sem ventilação invasiva.

Após mediana de 18 dias do início do tratamento (13-23 dias), 68% dos pacientes apresentaram melhora na categoria de suporte de oxigênio e 15% apresentaram piora. Um total de 57% dos pacientes que estavam em ventilação mecânica invasiva não tiveram mais necessidade, assim como 75% dos pacientes que estavam com oxigenação por membrana extracorpórea. Até a data de acompanhamento mais recente, 47% dos pacientes haviam recebido alta hospitalar.

		Número de pacientes em suporte de oxigênio na linha de base (%)			
		Invasivo (n=34)	Não invasivo (n=7)	Oxigênio baixo fluxo (n=10)	Ar ambiente (n=2)
Categoria em escala ordinal →		5	4	3	2
Número de pacientes em suporte de oxigênio após o tratamento (%)	Morte	6 (18)	1 (14)	0	0
	Invasiva	9 (26)	1 (14)	0	0
	Não invasiva	3 (9)	0	0	0
	Oxigênio em baixo fluxo	0	0	0	0
	Ar ambiente	8 (24)	0	0	0
	Alta hospitalar	8 (24)	5 (71)	10 (100)	2 (100)
	Melhora	19 (56)	5 (71)	10 (100)	2 (100)
↑ Categoria em escala ordinal					

Figura 18. Suplementação de oxigênio antes e depois do tratamento

Após 28 dias de acompanhamento, a incidência de melhora clínica foi de 84% (IC 95%: 70-99%). A melhora clínica foi menos frequente em pacientes em ventilação mecânica invasiva, do que em pacientes com ventilação não-invasiva (HR para melhora

clínica 0,33; IC 95%: 0,16-0,68) e em pacientes com 70 anos ou mais, comparados a pacientes ≥ 50 anos (HR 0,29; IC 95%: 0,11-0,74).

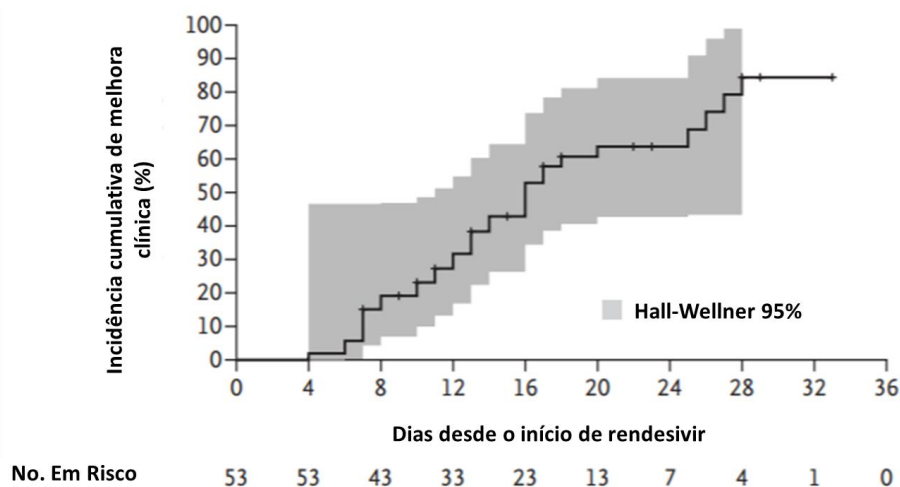


Figura 19. Incidência cumulativa de melhora clínica

Um total de sete pacientes (13%) morreram após completarem o tratamento com rendesivir, sendo seis que estavam recebendo ventilação mecânica invasiva e um com suporte respiratório não invasivo. O risco de morte foi maior em pacientes com idade maior ou igual a 70 anos do que em pacientes mais jovens do que 70 anos (HR 11,34, IC 95%: 1,36-94,17).

Em relação à segurança, 60% dos pacientes relataram eventos adversos durante o tempo de acompanhamento. Os eventos mais comuns foram aumento de enzimas hepáticas, diarreia, rash, comprometimento renal e hipotensão. Ao todo, 23% dos pacientes tiveram eventos adversos graves e 8% descontinuaram rendesivir precocemente.

Antinori et al., 2020 (165)

Antinori e colaboradores conduziram um estudo aberto e prospectivo em um centro italiano que avaliou o uso compassivo de rendesivir em pacientes com COVID-19 hospitalizados e com pneumonia grave. Este estudo foi iniciado em 20 de fevereiro de 2020 e o recrutamento ocorreu até março de 2020, momento de início do ensaio clínico randomizado para o mesmo perfil de pacientes.

Foram elegíveis pacientes homens ou mulheres não grávidas com idade ≥ 18 anos, com infecção por SARS-CoV-2 confirmada por RT-PCR e pneumonia confirmada por radiografia de tórax ou tomografia computadorizada, e que estivessem submetidos

à ventilação mecânica ou a saturação de oxigênio $\leq 94\%$ ou *News Early Warning Score* (NEWS)2 ≥ 4 . Pacientes com níveis de alanina ou aspartato aminotransferase cinco ou mais vezes acima do limite máximo e pacientes com *clearance* de creatinina $< 30\text{mL}/\text{min}$ foram excluídos deste estudo.

Os pacientes receberam rendesivir por via intravenosa, com dose de ataque de 200 mg no dia 1, seguida de doses diárias de 100 mg dos dias 2 ao 10. Os pacientes podiam continuar o tratamento com hidroxicloroquina, mas descontinuariam tratamentos com lopinavir/ritonavir.

Os dados clínicos e laboratoriais de todos os pacientes que receberam pelo menos uma dose de rendesivir foram coletados diariamente. O desfecho primário deste estudo foi mudança no *status* de hospitalização entre o 10º e 28º dia de tratamento. O *status* de hospitalização foi avaliado utilizando uma escala de 7-pontos previamente utilizada em estudos de *influenza*, sendo 1) não hospitalizado, hábil a retomar atividades diárias; 2) não hospitalizado, mas não hábil a retomar atividades diárias; 3) hospitalizado sem necessidade de suplementação de oxigênio; 4) hospitalizado com suplementação de oxigênio; 5) hospitalizado com oxigenoterapia nasal de alto fluxo, ventilação mecânica não-invasiva, ou ambos; 6) hospitalizado em UTI, com ventilação mecânica invasiva ou oxigenação por membrana extracorpórea, ou ambos; e 7) morte. Os desfechos secundários foram de segurança, incluindo eventos adversos que levaram a descontinuação precoce.

Um total de 50 pacientes foram avaliados para o uso compassivo de rendesivir e 48 foram considerados elegíveis. Destes, 13 não iniciaram o tratamento por melhora clínica, morte ou perda da elegibilidade e 35 receberam pelo menos uma dose de rendesivir e tiveram os desfechos avaliados. Trinta e um dos pacientes incluídos haviam feito tratamento prévio com hidroxicloroquina + lopinavir/ritonavir antes do início do uso compassivo e descontinuaram lopinavir/ritonavir antes da inclusão.

Rendesivir foi iniciado em 18 pacientes na UTI e em 17 na enfermaria de doenças infecciosas. A maioria dos pacientes incluídos em ambas instalações foram homens (77,8% e 70,6%, respectivamente) e com idade mediana de 60,5 (49,25-63,75) e 64,0 (51,0-75,0) anos, respectivamente. O tempo mediano entre o início dos sintomas e a hospitalização foi de 7 dias em ambos grupos, mas o tempo até o início de rendesivir foi mais curto em UTI (4 dias [3,0-5,0]) do que em enfermaria (5 dias [4,0-6,0]). O índice de comorbidade foi de 2 em ambos grupos, sendo hipertensão a comorbidade mais comum.

No total, 63% (n=22) pacientes completaram o tratamento com rendesivir e 13 pacientes descontinuaram o tratamento após uma mediana de 5 doses devido a toxicidade (22,8%), morte (11,4%) ou alta precoce (2,9%).

Após 10 dias de tratamento, 22,2% dos pacientes em UTI apresentaram melhora no *status* de hospitalização, 55,5% ainda permaneciam sob ventilação mecânica e 22,2% morreram. Após 28 dias de acompanhamento, a melhora no *status* de hospitalização subiu para 38,9%, sendo que 16,7% permaneciam em ventilação mecânica e 44,4% haviam morrido.

Dentre os pacientes em enfermaria, seis (35,3%) apresentaram melhora após 10 dias de tratamento, 10 pacientes ainda requeriam oxigenoterapia de alto fluxo e um havia morrido. Após 28 dias, a melhora subiu para 88,2% dos pacientes, sendo que 14 haviam tido alta e um não apresentava mais necessidade de terapia de alto fluxo – Figura 20.

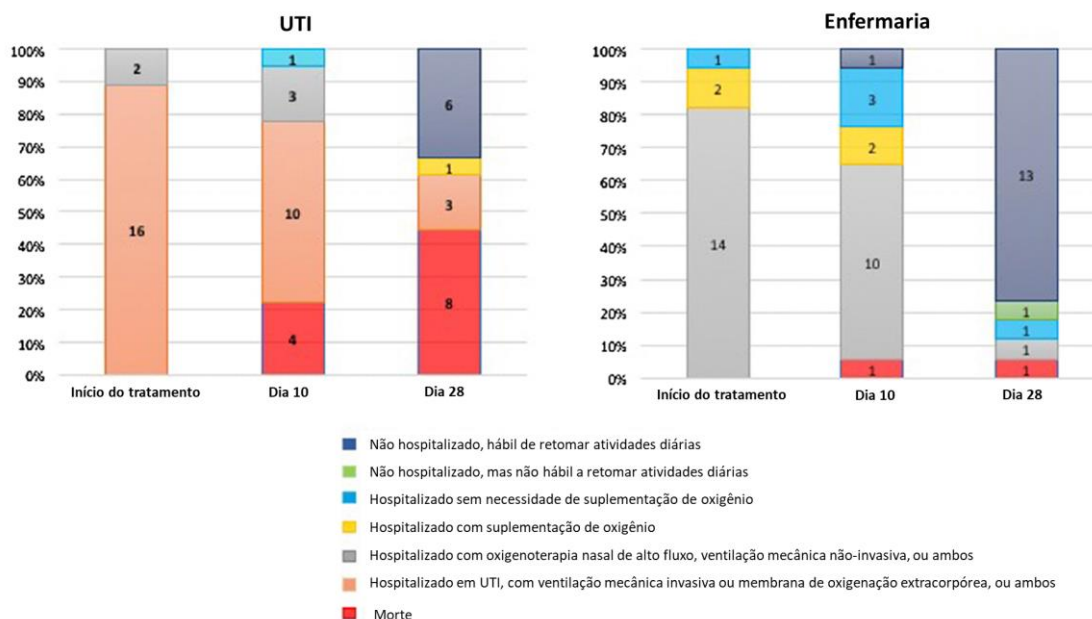


Figura 20. Desfechos clínicos conforme a escala de 7-pontos

Os resultados laboratoriais foram avaliados após 10 dias de tratamento. Em ambos grupos não houve mudanças estatisticamente significativas em NEWS2, comparado à linha de base. Os pacientes em enfermaria apresentaram melhora estatisticamente significativa nos valores de FiO_2 ($p=0,046$). Houve também melhora significativa na contagem de linfócitos e redução significativa nos níveis de proteína C reativa em ambos grupos.

A hepatotoxicidade foi o evento adverso mais comum, observada como aumento de transaminase de graus 3-4 em 42,8% dos pacientes. O evento adverso que levou à descontinuação mais frequente foi doença renal aguda, observada em quatro pacientes em UTI.

Os autores concluíram que rendesivir apresentou um potencial benefício clínico no tratamento de pacientes infectados com SARS-CoV-2 e pneumonia, sobretudo em casos não críticos e apontaram que a sua eficácia e segurança deveriam ser, portanto, avaliadas em ensaios clínicos randomizados.

4.12. Discussão

Esta revisão sistemática teve como objetivo avaliar o conjunto de evidências sobre rendesivir no tratamento de pacientes hospitalizados com COVID-19 com pneumonia e que requerem oxigenação suplementar. Foram identificados cinco ensaios clínicos randomizados, nove estudos observacionais, dois estudos de modelagem de dados clínicos, 85 revisões sistemáticas e/ou metanálises e cinco avaliações econômicas.

Os resultados do estudo ACTT-1, principal ECR de rendesivir, indicam que o tratamento com o medicamento em pacientes hospitalizados com COVID-19 reduziu o tempo até a recuperação (10 dias, vs. 15 dias com placebo), pode ter reduzido o tempo até a alta hospitalar (12 dias vs. 17 dias com placebo) e apresentou maior chance de melhora no status clínico após 15 dias. Em pacientes que estavam hospitalizados e requerendo administração suplementar de oxigênio no início do estudo (categoria 5 na escala ordinal utilizada), houve redução de mortalidade nos primeiros 14 dias (HR 0,28; IC 95%, 0,12-0,66) e durante o período total do estudo (HR 0,30; IC 95%, 0,14-0,64) (50).

O estudo conduzido por Spinner e colaboradores (51) permitiu uma comparação entre rendesivir e o cuidado de suporte dado a pacientes hospitalizados com COVID-19. Concluiu-se que um curso de 5 dias com rendesivir resultou em um benefício estatisticamente significativo na melhora status clínico em comparação ao cuidado de suporte.

Apesar de o primeiro ECR conduzido por Wang e colaboradores (53) não ter reportado benefícios clínicos significativos de rendesivir em comparação ao placebo, resultados numericamente positivos foram observados. Deve-se considerar também que o estudo não alcançou poder estatístico suficiente para detectar diferenças

assumidas nos desfechos clínicos. Uma reavaliação deste estudo, elaborada por Shih e colaboradores (54), adotando uma metodologia de análise mais robusta, demonstrou que rendesivir resultou em boas taxas de resposta com forte significância estatística em pacientes hospitalizados com COVID-19, mas em condições não criticamente severas (sem necessidade de ventilação não-invasiva ou de alto-fluxo, oxigenação por membrana extracorpórea ou ventilação mecânica). A partir dos resultados de Wang et al., foram desenvolvidos novos estudos, com maiores populações de pacientes e com outros comparadores, que pudessem captar com maior precisão os efeitos de rendesivir no tratamento da COVID-19.

O estudo conduzido pelo *WHO SOLIDARITY trial consortium* (55) reportou que nenhum tratamento, entre rendesivir, hidroxicloroquina, lopinavir e interferona, teve efeito definitivo na mortalidade. O objetivo primário deste estudo foi avaliar os efeitos da intervenção na mortalidade em hospital para um perfil amplo de pacientes, com diferentes níveis de gravidade da doença e, assim como ACTT-1, demonstrou que rendesivir não apresenta resultados estatisticamente significativos na redução da mortalidade em comparação ao cuidado de suporte para a população geral. No entanto, SOLIDARITY e ACTT-1 foram desenvolvidos sob desenho e objetivos distintos.

Ao contrário do estudo ACTT-1, que apesar de não demonstrar benefício na redução da mortalidade na população geral, demonstrou essa redução para o subgrupo de pacientes em suplementação de oxigênio (categoria 5 da escala ordinal) (50), o estudo SOLIDARITY não realizou análises de subgrupos de pacientes, e, portanto, não foi possível avaliar o impacto da mortalidade específica na mesma população avaliada pelo ACTT-1 (55).

A ANVISA e o FDA estavam cientes dos resultados do estudo SOLIDARITY no momento de registro do rendesivir. De acordo com o FDA, o desenho de ACTT-1 (randomizado, placebo-controlado e duplo cego) é mais adequado para avaliar rigorosamente o desfecho de tempo de recuperação que um estudo aberto como o SOLIDARITY. Com base nos resultados de ACTT-1, rendesivir beneficia pacientes com COVID-19, diminuindo o tempo de recuperação hospitalar e aumentando as chances de melhoria clínica. Os resultados de SOLIDARITY não refutam os achados de ACTT-1 de benefícios aos pacientes.

Além dos ensaios clínicos, nove estudos observacionais avaliaram a efetividade e/ou segurança do tratamento com rendesivir em diferentes países. Um estudo realizado na Coreia, com pacientes hospitalizados e em suplementação de oxigênio, mesmo perfil indicado em bula no Brasil, indicou que o rendesivir diminuiu de maneira significativa a

necessidade de ventilação mecânica (22,9% vs 44,7%, $p= 0,032$) e, para aqueles que necessitaram, a duração da ventilação também foi estatisticamente inferior (média, $1,97 \pm 4,44$ dias vs $5,37 \pm 7,63$ dias; $p=0,017$) (68). A redução da necessidade de ventilação mecânica é um desfecho importante no contexto da COVID-19. Em um estudo brasileiro foi demonstrado que cerca de 80% dos pacientes que são expostos a ventilação mecânica vão a óbito (38).

Apesar de outros estudos observacionais não terem apresentado diferenças estatisticamente significativas entre o rendesivir e cuidados de suporte, é importante que estes dados sejam avaliados com cautela, uma vez que grande parte destes estudos foram realizados com uma amostra pequena de pacientes e com perfis que não representam exclusivamente a indicação de bula aprovada pela ANVISA, na qual a eficácia foi comprovada pelos ensaios clínicos randomizados.

Sendo assim, rendesivir é uma alternativa terapêutica inovadora, que pode não somente beneficiar pacientes, mas o sistema de saúde como um todo, levando a uma potencial diminuição da pressão imposta ao sistema devido às hospitalizações e à disponibilidade limitada de recursos hospitalares frente à alta demanda ocasionada pela COVID-19, conforme demonstrado em diversos estudos econômicos já publicados internacionalmente (157,159,160). A necessidade de diminuição da sobrecarga do sistema de saúde devido às hospitalizações se torna particularmente evidente no contexto brasileiro, em que, no início de abril de 2021, um levantamento junto às Secretarias de Saúde estaduais mostrou que a maioria dos estados brasileiros estão com taxas de ocupação de UTIs da rede pública acima dos 90% (166). Outro levantamento de março de 2021 reporta que centenas de pacientes tem morrido à espera de vagas em UTIs (167). A Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) apontou que a situação se tornou o maior colapso sanitário e hospitalar da história do país (168).

Assim, as evidências disponíveis, especialmente as provenientes do robusto estudo clínico ACTT-1, apontam o grande potencial clínico de rendesivir no tratamento de pacientes hospitalizados com COVID-19 com pneumonia e que requerem oxigenação suplementar, sendo uma tecnologia eficaz na redução do tempo até a alta hospitalar, melhoria do estado clínico e com perfil de segurança bem tolerado e documentado.

5. Avaliações de Agências Internacionais de ATS

5.1. NICE (Reino Unido) – *National Institute for Health and Care Excellence*

Até a data de elaboração deste documento o NICE ainda não havia publicado um relatório oficial de avaliação de tecnologia completa para rendesivir. Entretanto, em 5 de junho de 2020, a agência publicou o *COVID-19 rapid evidence summary* para rendesivir no tratamento de pacientes hospitalizados com suspeita ou confirmação de COVID-19 (169).

Neste documento, foram revisadas evidências disponíveis na literatura que avaliassem a eficácia, segurança e custo-efetividade do rendesivir comparado a cuidados de suporte. Foram incluídos os ensaios clínicos de fase 3 NCT04280705 (ACTT-1) e NCT04257656, previamente descritos neste dossiê (Seção 4.5), uma metanálise conduzida pela Cochrane considerando os resultados destes dois estudos, e os resultados observacionais do programa de uso compassivo publicados por Grein e colaboradores, também descrito neste dossiê (Seção 4.11).

Com base nestas evidências clínicas, a agência concluiu que os benefícios promovidos por rendesivir podem ser positivos para o tratamento da COVID-19 em pacientes hospitalizados com doença grave. Ainda que haja limitações nas evidências disponíveis, foi reconhecido o benefício do medicamento na redução do tempo até a recuperação e necessidade de ventilação mecânica invasiva, principalmente.

A partir deste *COVID-19 rapid evidence summary*, o *United Kingdom National Health Service* (NHS) emitiu um parecer de política pública propondo a disponibilização de rendesivir de acordo com os seguintes critérios de elegibilidade: pacientes adultos ou adolescentes (idade ≥ 12 anos e peso corporal ≥ 40 kg) hospitalizados com COVID-19, com pneumonia e suplementação de oxigênio, taxa de filtração glomerular de pelo menos 30 mL/minuto e ALT abaixo de cinco vezes o limite superior normal. A duração de tratamento proposta foi de 5 dias, seguindo a posologia aprovada em bula. Este parecer foi considerado interino e pode ser revisto após a publicação de um relatório completo de ATS pelo NICE e/ou *Scottish Medicines Consortium* (SMC) (170).

Em 23 de março de 2021, o NICE publicou uma versão atualizada da diretriz de tratamento de COVID-19. Nela, o rendesivir é recomendado como opção terapêutica conforme a indicação e posologia propostas em bula e duração do tratamento de 5 dias (171).

5.2. CADTH (Canadá) – *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*

Desde maio de 2020, o CADTH publica a atualização o *Evidence Review and Appraisal* para remdesivir. O objetivo deste relatório é avaliar os benefícios e riscos de remdesivir no tratamento de pacientes com COVID-19, de acordo com as evidências científicas disponíveis até então (172).

A versão atualizada mais recentemente havia sido publicada em fevereiro de 2021. Nela, foram avaliados cinco ensaios clínicos randomizados, de fase 3, cujas descrições encontram-se nas Seções 4.5 e 4.11 deste dossiê. A partir destas evidências, a agência conclui que o remdesivir apresenta potencial benefício na redução no tempo até a recuperação de pacientes hospitalizados com COVID-19 (172).

Esta revisão foi utilizada também como base científica para a condução de um painel de especialistas, cujo objetivo foi o desenvolvimento de um consenso sobre os critérios de elegibilidade, descontinuação e administração de remdesivir, publicado pelo CADTH em outubro de 2020 (173).

Como critérios de elegibilidade, foram recomendados pacientes adultos ou adolescentes (idade ≥ 12 anos e peso corporal ≥ 40 kg) hospitalizados, com infecção confirmada de SARS-CoV-1 e diagnóstico de COVID-19, com pneumonia e suplementação de oxigênio, taxa de filtração glomerular de pelo menos 30 mL/minuto/1,73 m² e ALT ou AST abaixo de cinco vezes o limite superior normal. Recomendou-se o uso para pacientes com suplementação de oxigênio de qualquer tipo, inclusive ventilação mecânica invasiva; entretanto, devido às incertezas de benefício em todas as populações com diferentes gravidades, em um cenário de limitação de recursos, recomendou-se a priorização de pacientes com oxigenação de baixo fluxo (173).

Conforme o consenso, a duração de tratamento deve ser realizada primariamente por cinco dias e após este período, caso a equipe multidisciplinar avalie a necessidade de continuação, o tratamento não deve exceder 10 dias. O tratamento deve ser descontinuado após a melhora clínica antes dos cinco dias, alta hospitalar ou caso ocorra algum dos eventos de segurança: aumento de ALT ou AST acima ou igual a cinco vezes o limite superior normal, aumento de ALT ou AST acompanhado de sinais e sintomas de inflamação e/ou hepatotoxicidade, queda da taxa de filtração glomerular abaixo de 30 mL/minuto, hipersensibilidade ou outros eventos adversos graves (173).

5.3. PBS (Austrália) – *The Pharmaceutical Benefits Scheme*

Até a data de elaboração deste documento o PBS ainda não havia publicado um relatório oficial de avaliação de tecnologia para rendesivir.

5.4. SMC (Escócia) – *Scottish Medicines Consortium*

Até a data de elaboração deste documento o SMC ainda não havia publicado um relatório oficial de avaliação de tecnologia para rendesivir.

6. Análise de Custo-Efetividade

6.1. Objetivo

O objetivo desta análise foi avaliar os custos e benefícios clínicos relacionados ao tratamento de pacientes com COVID-19 hospitalizados e em suplementação de oxigênio com rendesivir, comparado a apenas cuidados de suporte, na perspectiva do SUS.

Esta análise de custo-efetividade foi construída conforme as Diretrizes Metodológicas de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde.

6.2. Métodos

6.2.1. População

Este modelo foi construído a partir da simulação de uma coorte de 1.000 pacientes adultos ou adolescentes (com idade igual ou superior a 12 anos e com peso corporal de pelo menos 40 kg) com pneumonia que requerem administração suplementar de oxigênio (oxigênio de baixo ou alto fluxo, ou outra ventilação não invasiva no início do tratamento).

Conforme as definições utilizadas no ensaio clínico ACTT-1, os pacientes foram divididos em dois grupos:

- Escore 5 na linha de base: hospitalizado requerendo suplementação de oxigênio em baixo fluxo;
- Escore 6 na linha de base: hospitalizado requerendo ventilação não-invasiva ou uso de dispositivos de alto fluxo de oxigênio.

No cenário base, a distribuição dos pacientes entre os escores 5 e 6 foi calculada conforme a população descrita no ACTT-1, de 69,3% e 30,7% do total de pacientes com escores 5 ou 6 incluídos no estudo, respectivamente (50).

6.2.2. Intervenção e Comparadores

A intervenção avaliada nesta análise foi o tratamento com rendesivir, realizado conforme indicado em bula: no primeiro dia, administração intravenosa de uma dose única de 200 mg de rendesivir. A partir do segundo dia, administração de 100 mg, uma vez por dia, por via intravenosa. No cenário base, considerou-se o tratamento por cinco dias.

Uma vez que o remdesivir é o único medicamento aprovado no Brasil para o tratamento de pacientes hospitalizados com COVID-19 e necessidade de suplementação de oxigênio, o comparador adotado foi apenas cuidados de suporte.

6.2.3. Perspectiva

Esta análise foi conduzida na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS).

6.2.4. Horizonte de tempo e Ciclos

De acordo com a revisão sistemática e metanálise conduzida por Cevik e colaboradores, a duração máxima observada da persistência de RNA viral no trato respiratório superior foi de 83 dias (174). Por este motivo, adotou-se um tempo horizonte de três meses. Para avaliação dos custos e efetividade, foram utilizados ciclos diários.

6.2.5. Taxa de Desconto

As Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde recomendam a aplicação de uma taxa de desconto aos custos e resultados em saúde em análises que apresentarem tempo horizonte superior a um ano. Uma vez que o horizonte adotado nesta análise foi de três meses, não foi utilizada taxa de desconto.

6.2.6. Estrutura do Modelo

Foi desenvolvido um modelo de Markov para simular o curso clínico de uma coorte de 1.000 pacientes com COVID-19 hospitalizados, recebendo suplementação de oxigênio (Figura 21). Todos os pacientes entram no modelo no estado “Hospitalizados em baixo ou alto fluxo de oxigênio”, seguindo a distribuição de base entre os escores 5 e 6, e a cada ciclo podem transitar para os estados: “Não recuperados (ainda hospitalizados)”, “Recuperação” ou “Morte”. No estado “Não recuperados (ainda hospitalizados)”, os pacientes podem estar hospitalizados em enfermaria ou UTI e a cada ciclo podem permanecer no mesmo estado ou transitar para “Recuperação” ou “Morte”. O modelo considera que apenas pacientes que necessitam de ventilação mecânica invasiva estão hospitalizados em UTI.

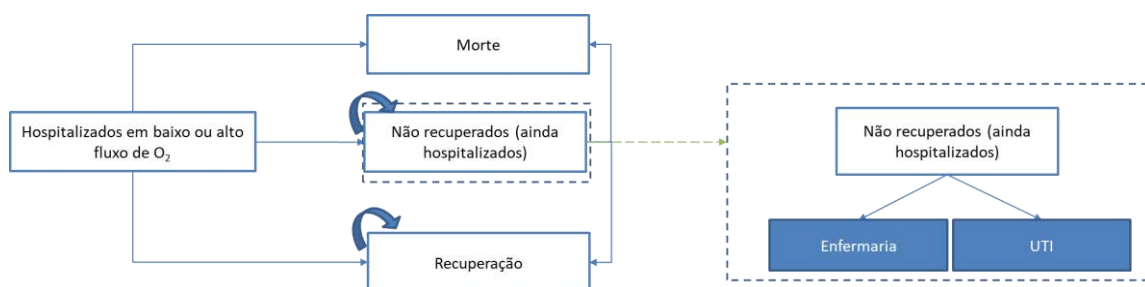


Figura 21. Modelo de Markov

6.2.7. Parâmetros Clínicos e Probabilidades de Transição

Todos os parâmetros de eficácia de rendesivir e de cuidados de suporte foram obtidos do ensaio clínico ACTT-1 (50). Este estudo foi selecionado a partir da revisão sistemática da literatura descrita previamente, uma vez que possui baixo risco de viés e apresenta os desfechos de eficácia específicos para a população-alvo desta avaliação – pacientes hospitalizados com escore 5 ou 6 na linha de base.

Pacientes Recuperados

A probabilidade de transição entre os estados de não recuperação (“Hospitalizados em baixo ou alto fluxo de oxigênio” e “Não recuperados”) e o estado de “Recuperação” a cada ciclo foi calculada a partir das estimativas de Kaplan-Meier para a recuperação cumulativa apresentadas no ACTT-1. Para os pacientes com escore 5 na linha de base, utilizaram-se as curvas de pacientes recebendo oxigênio e para pacientes com escore 6, as curvas de pacientes recebendo oxigênio de alto fluxo ou ventilação mecânica não-invasiva.

Dado que o estudo ACTT-1 acompanhou os pacientes até o dia 28, as curvas de recuperação foram extrapoladas para o horizonte de três meses utilizando funções paramétricas. A seleção das funções utilizadas no caso base foram feitas utilizando os critérios de *fit* estatístico – critério de informação de Akaike (AIC) e critério de informação Bayesiano (BIC), validadas por *fit* visual.

Para pacientes em escore 5 na linha de base, a curva LogLogística apresentou o melhor fit para rendesivir e LogNormal para cuidados de suporte, conforme demonstrado na Figura 22 e na Tabela 18.

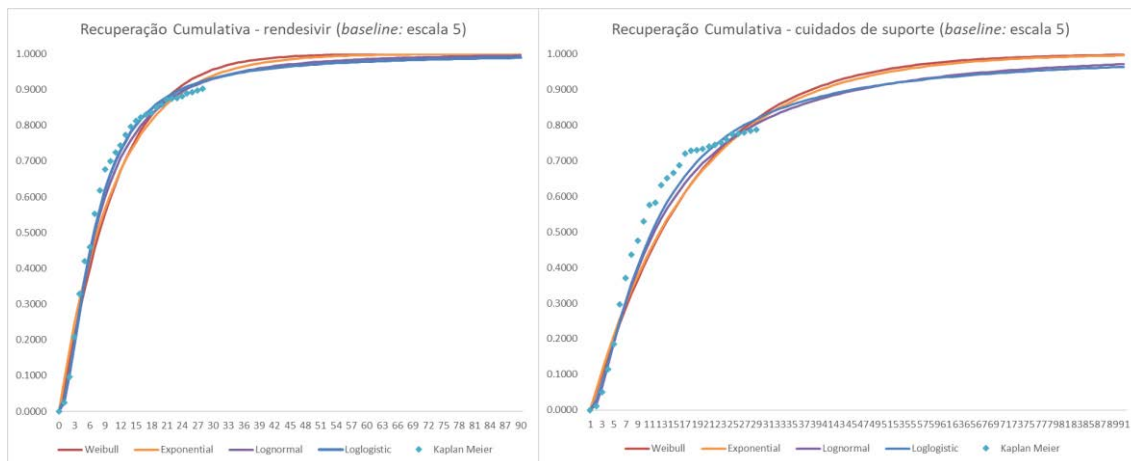


Figura 22. Recuperação Cumulativa em pacientes escore 5 na linha de base com rendesivir e cuidados de suporte - curvas extrapoladas

Tabela 18. Extrapolação das curvas de recuperação cumulativa para escore 5 - AIC E BIC

Rendesivir – Escore 5	AIC	BIC
Weibull	1.829,0300	1.836,2780
Exponencial	1.831,6540	1.835,2780
LogNormal	1.792,7040	1.799,9520
LogLogístico	1.789,3630	1.796,6110
Cuidados de suporte – Escore 5	AIC	BIC
Weibull	1.524,1590	1.521,0440
Exponencial	1.512,7620	1.516,2050
LogNormal	1.483,4560	1.490,3400
LogLogístico	1.486,7540	1.493,6390

AIC: Critério de Informação de Akaike; BIC: Critério de Informação Bayesiano.

Para pacientes em escore 6 na linha de base, as curvas adotadas para rendesivir e cuidados de suporte no caso base foram LogNormal e LogLogística, respectivamente - Figura 23 e Tabela 19.

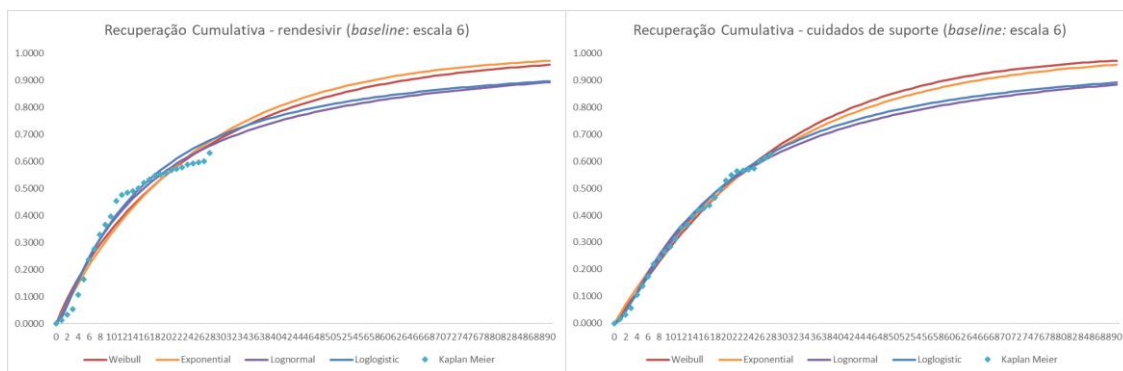


Figura 23. Recuperação Cumulativa em pacientes escore 6 na linha de base com rendesivir e cuidados de suporte - curvas extrapoladas

Tabela 19. Extrapolação das curvas de recuperação cumulativa para escore 6 - AIC E BIC

Rendesivir – Escore 6	AIC	BIC
Weibull	572,9456	578,0322
Exponencial	571,5533	574,0966
LogNormal	563,9982	569,0848
LogLogístico	565,1851	570,2717
Cuidados de suporte – Escore 6	AIC	BIC
Weibull	638,1950	643,4645
Exponencial	636,7376	639,3723
LogNormal	637,7341	643,0036
LogLogístico	636,4208	641,6902

AIC: Critério de Informação de Akaike; BIC: Critério de Informação Bayesiano.

Sobrevida

A sobrevida dos pacientes com escore 5 e escore 6 da linha de base foram extraídas das estimativas de Kaplan-Meier específicas para cada grupo de pacientes, disponíveis no estudo ACTT-1, e extrapoladas para o horizonte de três meses utilizando funções paramétricas.

No caso base, foram adotadas as extrapolações exponencial e Weibull para pacientes em escore 5 com rendesivir e cuidados de suporte, respectivamente (Figura 24, Tabela 20). Para pacientes em escore 6, foram utilizadas Weibull nos dois grupos (Figura 25, Tabela 21).

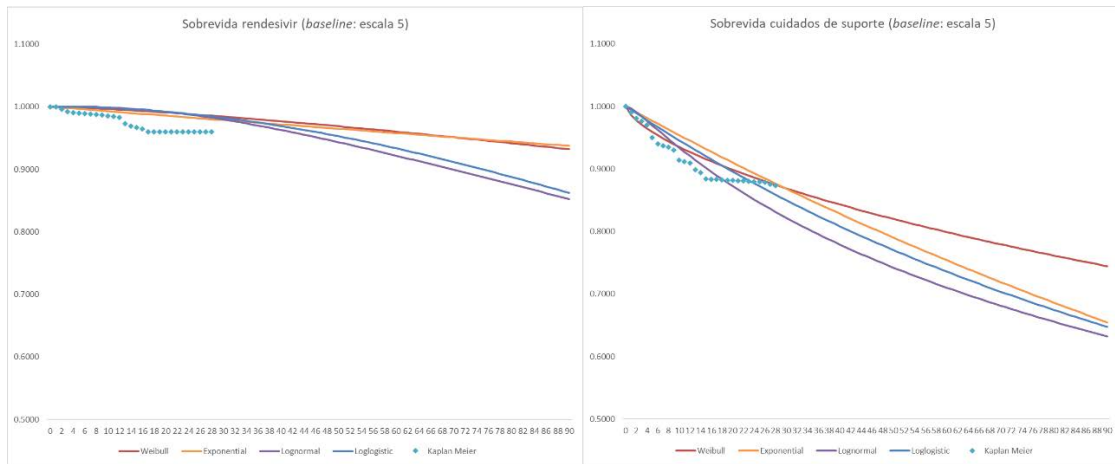


Figura 24. Sobrevida em pacientes escore 5 na linha de base com rendesivir e cuidados de suporte - curvas extrapoladas

Tabela 20. Extrapolação das curvas de sobrevida para escore 5 - AIC E BIC

Rendesivir – Escore 6	AIC	BIC
Weibull	59,4195	66,2694
Exponencial	58,4281	61,8530
LogNormal	60,7071	67,5570
LogLogístico	60,1568	67,0067
Cuidados de suporte – Escore 6	AIC	BIC
Weibull	306,2426	312,7783
Exponencial	312,3115	315,5794
LogNormal	323,8699	330,4056
LogLogístico	319,8318	326,3675

AIC: Critério de Informação de Akaike; BIC: Critério de Informação Bayesiano.

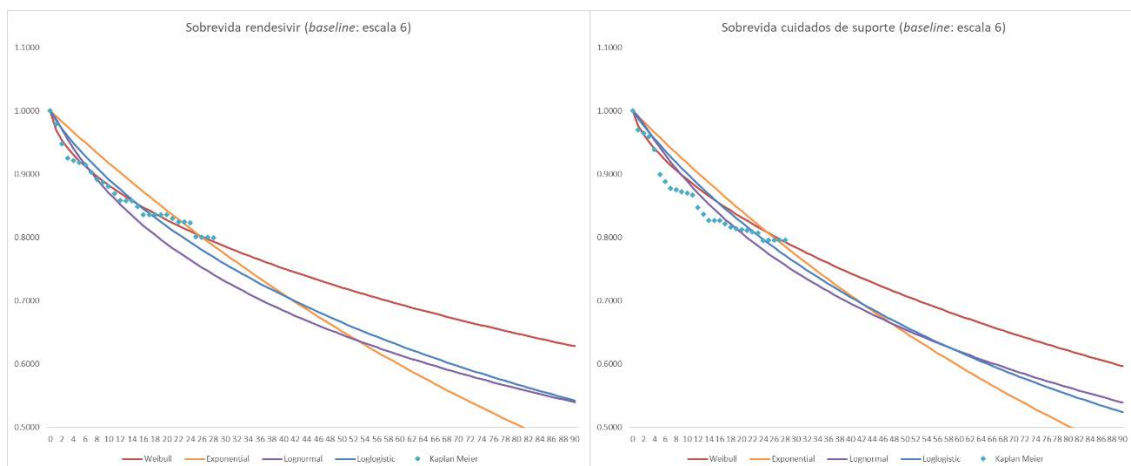


Figura 25. Sobrevida em pacientes escore 6 na linha de base com rendesivir e cuidados de suporte - curvas extrapoladas

Tabela 21. Extrapolação das curvas de sobrevida para escore 6 - AIC E BIC

Rendesivir – Escore 6	AIC	BIC
Weibull	216,6179	221,5951
Exponencial	221,4774	223,9661
LogNormal	223,8015	228,7788
LogLogístico	222,9801	227,9573
Cuidados de suporte – Escore 6	AIC	BIC
Weibull	258,5842	263,7946
Exponencial	259,9392	262,5443
LogNormal	262,3361	267,5464
LogLogístico	262,4252	267,6356

AIC: Critério de Informação de Akaike; BIC: Critério de Informação Bayesiano.

Necessidade de Ventilação Mecânica e UTI

No estado “Não recuperados (ainda hospitalizados)” a transição dos pacientes entre os escores 5 (em enfermaria, com oxigenação de baixo fluxo), 6 (em enfermaria, com oxigenação de alto fluxo) e 7 (em UTI, com ventilação mecânica) em cada ciclo foi estimada a partir da distribuição diária dos pacientes por escala ordinal, apresentada no estudo ACTT-1.

A distribuição dos pacientes por escore estavam disponíveis para os ciclos 2, 4, 7, 10, 14, 22 e 28. Para os demais ciclos, foi adotada uma projeção linear entre o dia anterior e o posterior disponíveis. Após o dia 28, as curvas foram extrapoladas até a conclusão dos três meses utilizando uma regressão polinomial com base nos pontos conhecidos (dias 2, 4, 7, 10, 14, 22 e 28). As distribuições para rendesivir e placebo por escore na linha de base estão descritas na Tabela 22 e na Tabela 23.

Tabela 22. Distribuição dos pacientes ao longo do tempo: escore 5 na linha de base

Tempo	Escore 4		Escore 5		Escore 6		Escore 7	
	R	C	R	C	R	C	R	C
Dia 2	7,3%	6,7%	78,5%	70,0%	7,0%	12,8%	5,0%	8,7%
Dia 4	13,9%	9,6%	51,7%	51,3%	8,1%	14,9%	6,2%	11,4%
Dia 7	13,5%	11,8%	26,9%	27,2%	7,1%	6,0%	5,8%	13,5%
Dia 10	6,5%	6,7%	16,6%	19,7%	3,6%	2,0%	6,6%	12,9%
Dia 14	7,3%	6,4%	10,8%	8,9%	2,2%	3,4%	5,6%	10,3%
Dia 21	4,6%	4,5%	5,6%	6,7%	0,9%	1,3%	3,2%	6,7%

Dia 28	3,0%	3,6%	5,3%	5,1%	0,0%	1,1%	2,6%	4,1%
--------	------	------	------	------	------	------	------	------

R: rendesivir; C: Cuidados de Suporte

Escore 4: hospitalizados em enfermaria sem suplementação de oxigênio, mas com cuidado médico contínuo; Escore 5: hospitalizados em enfermaria com suplementação de oxigênio em baixo fluxo; Escore 6: hospitalizados em enfermaria com suplementação de oxigênio em algo fluxo ou ventilação não-invasiva; Escore 7: hospitalizados em UTI com ventilação mecânica invasiva.

Tabela 23. Distribuição dos pacientes ao longo do tempo: escore 6 na linha de base

Tempo	Escore 4		Escore 5		Escore 6		Escore 7	
	R	C	R	C	R	C	R	C
Dia 2	1,2%	2,8%	10,4%	11,3%	69,3%	60,1%	16,1%	22,2%
Dia 4	7,7%	2,2%	15,8%	19,2%	45,0%	36,7%	18,8%	31,4%
Dia 7	3,3%	6,2%	17,7%	12,1%	31,5%	21,3%	17,6%	31,8%
Dia 10	6,3%	4,2%	12,6%	13,4%	18,7%	16,1%	16,9%	27,2%
Dia 14	12,6%	4,1%	2,1%	14,3%	12,6%	11,2%	16,8%	20,4%
Dia 21	7,4%	3,0%	6,4%	13,3%	8,2%	3,7%	12,0%	10,4%
Dia 28	8,8%	1,8%	6,2%	5,4%	5,0%	1,7%	6,2%	10,4%

R: rendesivir; C: Cuidados de Suporte

Escore 4: hospitalizados em enfermaria sem suplementação de oxigênio, mas com cuidado médico contínuo; Escore 5: hospitalizados em enfermaria com suplementação de oxigênio em baixo fluxo; Escore 6: hospitalizados em enfermaria com suplementação de oxigênio em algo fluxo ou ventilação não-invasiva; Escore 7: hospitalizados em UTI com ventilação mecânica invasiva.

6.2.8. Eventos Adversos

Foram incluídos no modelo os eventos adversos graves e/ou de grau 3 ou 4 reportados no estudo ACTT-1 com incidência $\geq 5\%$ no braço rendesivir ou cuidados de suporte. Os eventos considerados e suas respectivas incidências estão descritos na Tabela 24.

Tabela 24. Incidência de eventos adversos graves ou de grau 3 ou 4

Evento Adverso	Rendesivir	Cuidados de Suporte
Falência respiratória	7,3%	12,8%
Anemia ou redução de hemoglobina	16,5%	21,7%
Linfopenia ou redução de contagem de linfócitos	10,5%	16,3%
Pirexia	7,1%	6,2%
Diminuição da taxa de filtração glomerular	10,3%	14,3%
Aumento de creatinina	5,8%	7,0%
Hiperglicemia	13,7%	11,8%
Aumento de AST	3,4%	6,4%

6.2.9. Medidas de Efetividade

Conforme reportado pelo ensaio clínico ACTT-1, o tratamento com rendesivir para a população-alvo definida nesta análise pode ter impacto no tempo até a recuperação, na duração da hospitalização, na necessidade de ventilação mecânica invasiva e em mortalidade. Assim, as medidas de efetividade adotadas foram:

- Número de pacientes recuperados, definido como pacientes que atingiram escore 1, 2 ou 3, de acordo com a escala utilizada no ACTT-1;
- Número de mortes evitadas;
- Pessoas-dias de leitos hospitalares totais desocupados, definido como a diferença na quantidade de pessoas-dias de leitos de enfermaria e UTI utilizados com e sem o tratamento com rendesivir na coorte simulada, ao longo do tempo horizonte adotado;
- Pessoas-dias de leitos de enfermaria desocupados, definido como a diferença na quantidade de pessoas-dias de leitos de enfermaria utilizados com e sem o tratamento com rendesivir na coorte simulada, ao longo do tempo horizonte adotado;
- Pessoas-dias de leitos de UTI desocupados, definido como a diferença na quantidade de pessoas-dias de leitos de UTI utilizados com e sem o tratamento com rendesivir na coorte simulada, ao longo do tempo horizonte adotado.

6.2.10. Uso de Recursos e Custos

Esta análise incluiu os recursos e custos médicos diretos associados ao cuidado de pacientes hospitalizados com COVID-19. Foram considerados os custos do tratamento com rendesivir, custos de hospitalização e custos relacionados ao controle de eventos adversos graves (ou grau 3/4).

Para o tratamento com rendesivir, adotou-se o curso de cinco dias de duração, conforme indicado em bula. A posologia adotada foi de 200 mg no primeiro dia, administrados por via intravenosa, seguida de doses diárias de 100 mg nos dias subsequentes, até completar cinco dias de tratamento. O modelo adotou a premissa conservadora em relação à duração do tratamento e considerou o custo *one-off*, assumindo que todos os pacientes que iniciaram o tratamento completariam o curso de cinco dias.

O custo de uma ampola com 100 mg de remdesivir considerado nesta análise foi o PF 0%, de R\$ 2.386,62; portanto, o custo total do curso de cinco dias de tratamento (total de seis ampolas com 100 mg de remdesivir) é de R\$ 14.319,72.

Em relação à hospitalização, considerou-se que os pacientes que apresentassem escore 4, 5 ou 6 em cada ciclo utilizariam uma diária de enfermaria em leito para COVID-19. Para pacientes em escore 7, adotou-se uma diária de UTI. O número total de pessoas-dias leitos de enfermaria e UTI utilizados foi calculado a partir do número de pessoas que estariam com cada escore de saúde por ciclo, ao longo do horizonte de três meses.

No caso base, os custos das diárias de hospitalização foram extraídos do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP). Para uma diária em enfermaria foi adotado o custo do procedimento “03.03.01.022-3 - TRATAMENTO DE INFECÇÃO PELO CORONAVIRUS – COVID 19”, de R\$ 1.500,00. Para UTI, adotou-se “08.02.01.029-6 - DIÁRIA DE UTI II ADULTO - SÍNDROME RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE (SRAG) - COVID19”, com custo diário de R\$ 1.600,00.

Um estudo publicado pelo grupo de estudos em COVID-19 do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) descreveu os custos associados ao tratamento de pacientes hospitalizados com COVID-19, na perspectiva de uma instituição pública do SUS. Este estudo foi realizado a partir da coleta prospectiva e observacional de dados dos pacientes hospitalizados na instituição entre 30 de março e 30 de junho de 2020, com suspeita ou confirmação de COVID-19. Os autores apresentaram um microcusteio considerando os custos de tratamento medicamentoso, exames laboratoriais e radiológicos, hemoterapia e nutrição. Além disso, incluíram também os custos associados às diárias de hospitalização em enfermaria, emergência e UTI, equipamentos de proteção individual, materiais e produtos para saúde. Os custos fixos da instituição e os custos associados aos profissionais da saúde médicos e não-médicos foram incluídos também nos custos diários de hospitalização (37).

Com a análise de 3.254 admissões hospitalares, os autores apresentaram que o custo médio diário de um paciente com COVID-19 hospitalizado em enfermaria é de R\$ 3.592,46. Para UTI, o custo médio diário foi de R\$ 6.430,23 (37). Uma vez que os custos na perspectiva da instituição são significativamente maiores do que os custos apresentados nos procedimentos do SIGTAP, foi realizada uma análise de cenário adotando os custos do HCFMUSP.

Tabela 25. Custos de Hospitalização

Fonte	Custo diário em enfermaria	Custo diário em UTI
SIGTAP (cenário base)	R\$ 1.500,00	R\$ 1.600,00
HCFMUSP (cenário alternativo)	R\$ 3.592,46	R\$ 6.430,23

UTI: unidade de terapia intensiva; SIGTAP: Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS; HCFMUSP: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

O custo relacionado ao cuidado dos eventos adversos foi extraído do Sistema de Informações Hospitalares (SIH) do SUS. Para cálculo do custo do evento foram analisadas as Autorizações de Internação Hospitalar (AIH) associadas ao CID-10 correspondente ao evento adverso. Os custos por evento e suas respectivas fontes estão descritos na Tabela 26.

Tabela 26. Custo relacionado ao tratamento de eventos adversos

Evento Adverso	Custo	Fonte
Falência respiratória	R\$ 910,51	CID J96, J969*
Anemia ou redução de hemoglobina	R\$ 570,38	CID D649*
Linfopenia ou redução de contagem de linfócitos	R\$ 754,96	CID 728
Pirexia	R\$ 320,91	CID R50, R508, R509*
Diminuição da taxa de filtração glomerular	R\$ 173,11	Custo médio de 0301010170 CONSULTA/AVALIAÇÃO EM PACIENTE INTERNADO**
Aumento de creatinina	R\$ 173,11	Custo médio de 0301010170 CONSULTA/AVALIAÇÃO EM PACIENTE INTERNADO**
Hiperglicemia	R\$ 187,21	CID R73, R739*
Aumento de AST	R\$ 176,01	CID R74, R740*

*Apenas AIHs identificadas pelo procedimento principal era 03.03.01.022-3 (soma dos atos profissionais subtraídos do custo de leito); **Custo médio do procedimento 0301010170 apenas entre as AIHs identificadas pelo procedimento principal 03.03.01.022-3.

6.2.11. Análise de Sensibilidade Univariada

Foi conduzida uma análise de sensibilidade univariada para avaliar a influência dos parâmetros utilizados no modelo no resultado. Os parâmetros, limites inferior e superior as referências utilizadas para variação estão descritos na Tabela 27.

Tabela 27. Análises de Sensibilidade - Parâmetros

Parâmetro	Inferior	Superior	Distribuição	Varição
Horizonte de tempo (meses)	1	6	Lognormal	-
% Hospitalizados com suplementação de oxigênio (classe 5)	0,55%	0,83%	Beta	ACTT-1, IC 95%
Custo Rendesivir (1 frasco 100 mg)	R\$ 1.909,30	R\$ 2.386,62	Gamma	-20%
Dias de tratamento de rendesivir	4	10	Gamma	Duração máxima de bula
Diária hospitalar - leito comum	R\$ 1.200	R\$ 1.800	Gamma	±20%
Diária hospitalar - UTI para COVID-19	R\$ 1.280	R\$ 1.920	Gamma	±20%
% não UTI - SUPORTE - baseline baixo fluxo O2 - Dia 2	0,7	1,1	Beta	±20%
% não UTI - SUPORTE - baseline baixo fluxo O2 - Dia 4	0,7	1,0	Beta	±20%
% não UTI - SUPORTE - baseline baixo fluxo O2 - Dia 7	0,6	0,9	Beta	±20%
% não UTI - SUPORTE - baseline baixo fluxo O2 - Dia 10	0,5	0,8	Beta	±20%
% não UTI - SUPORTE - baseline baixo fluxo O2 - Dia 14	0,5	0,8	Beta	±20%
% não UTI - SUPORTE - baseline baixo fluxo O2 - Dia 21	0,5	0,8	Beta	±20%
% não UTI - SUPORTE - baseline baixo fluxo O2 - Dia 28	0,6	0,8	Beta	±20%
% não UTI - SUPORTE - baseline alto fluxo O2 - Dia 2	0,6	0,9	Beta	±20%
% não UTI - SUPORTE - baseline alto fluxo O2 - Dia 4	0,5	0,8	Beta	±20%
% não UTI - SUPORTE - baseline alto fluxo O2 - Dia 7	0,4	0,7	Beta	±20%
% não UTI - SUPORTE - baseline alto fluxo O2 - Dia 10	0,4	0,7	Beta	±20%
% não UTI - SUPORTE - baseline alto fluxo O2 - Dia 14	0,5	0,7	Beta	±20%
% não UTI - SUPORTE - baseline alto fluxo O2 - Dia 21	0,5	0,8	Beta	±20%
% não UTI - SUPORTE - baseline alto fluxo O2 - Dia 28	0,4	0,6	Beta	±20%
% não UTI - Rendesivir - baseline baixo fluxo O2 - Dia 2	0,8	1,1	Beta	±20%

% não UTI - Rendesivir - baseline baixo fluxo O2 - Dia 4	0,7	1,1	Beta	±20%
% não UTI - Rendesivir - baseline baixo fluxo O2 - Dia 7	0,7	1,1	Beta	±20%
% não UTI - Rendesivir - baseline baixo fluxo O2 - Dia 10	0,6	1,0	Beta	±20%
% não UTI - Rendesivir - baseline baixo fluxo O2 - Dia 14	0,6	0,9	Beta	±20%
% não UTI - Rendesivir - baseline baixo fluxo O2 - Dia 21	0,6	0,9	Beta	±20%
% não UTI - Rendesivir - baseline baixo fluxo O2 - Dia 28	0,6	0,9	Beta	±20%
% não UTI - Rendesivir - baseline alto fluxo O2 - Dia 2	0,7	1,0	Beta	±20%
% não UTI - Rendesivir - baseline alto fluxo O2 - Dia 4	0,6	0,9	Beta	±20%
% não UTI - Rendesivir - baseline alto fluxo O2 - Dia 7	0,6	0,9	Beta	±20%
% não UTI - Rendesivir - baseline alto fluxo O2 - Dia 10	0,6	0,8	Beta	±20%
% não UTI - Rendesivir - baseline alto fluxo O2 - Dia 14	0,5	0,7	Beta	±20%
% não UTI - Rendesivir - baseline alto fluxo O2 - Dia 21	0,5	0,8	Beta	±20%
% não UTI - Rendesivir - baseline alto fluxo O2 - Dia 28	0,6	0,9	Beta	±20%
% Falha respiratória (SUPORTE)	0,1	0,2	Beta	±20%
% Falha respiratória (Rendesivir)	0,1	0,1	Beta	±20%
% Anemia ou redução de hemoglobinas (SUPORTE)	0,2	0,3	Beta	±20%
% Anemia ou redução de hemoglobinas (Rendesivir)	0,1	0,2	Beta	±20%
% Linfopenia ou redução da contagem de linfócitos (SUPORTE)	0,1	0,2	Beta	±20%
% Linfopenia ou redução da contagem de linfócitos (Rendesivir)	0,1	0,1	Beta	±20%
% Pirexia (SUPORTE)	0,0	0,1	Beta	±20%
% Pirexia (Rendesivir)	0,1	0,1	Beta	±20%
% Diminuição da taxa de filtração glomerular (SUPORTE)	0,1	0,2	Beta	±20%
% Diminuição da taxa de filtração glomerular (Rendesivir)	0,1	0,1	Beta	±20%

% Aumento da creatinina (SUPORTE)	0,1	0,1	Beta	±20%
% Aumento da creatinina (Rendesivir)	0,0	0,1	Beta	±20%
% Aumento de glicose ou hiperglicemia (SUPORTE)	0,1	0,1	Beta	±20%
% Aumento de glicose ou hiperglicemia (Rendesivir)	0,1	0,2	Beta	±20%
% Aumento de AST (SUPORTE)	0,1	0,1	Beta	±20%
% Aumento de AST (Rendesivir)	0,0	0,0	Beta	±20%
Custo Falha respiratória	728,4	1,092,6	Gamma	±20%
Custo Anemia ou redução de hemoglobinas	456,3	684,5	Gamma	±20%
Custo Linfopenia ou redução da contagem de linfócitos	604,0	906,0	Gamma	±20%
Custo Pirexia	256,7	385,1	Gamma	±20%
Custo Diminuição da taxa de filtração glomerular	138,5	207,7	Gamma	±20%
Custo Aumento da creatinina	138,5	207,7	Gamma	±20%
Custo Aumento de glicose ou hiperglicemia	149,8	224,7	Gamma	±20%
Custo Aumento de AST	140,8	211,2	Gamma	±20%

6.2.12. Análise de Sensibilidade Probabilística

Foi conduzida uma análise de sensibilidade probabilística utilizando 1.000 simulações de Monte Carlo para testar a robustez do modelo. Os parâmetros e distribuições utilizadas estão descritos na Tabela 27.

6.3. Resultados

6.3.1. Cenário Base

No cenário base, o tratamento com rendesivir apresentou melhor efetividade para todos os desfechos analisados e maior custo. Na coorte simulada, o rendesivir aumentou em 151 o número de pacientes recuperados ao longo de três meses e evitou 143 mortes.

O número de pessoas-dias de leitos desocupados a mais por rendesivir, comparado a apenas cuidados de suporte, foi de 1.959 pessoas-dias de leitos de UTI, 2.410 pessoas-dias de enfermaria, totalizando 4.369 pessoas-dias de leitos hospitalares. Isto representa um aumento de 22,3% na desocupação de leitos totais, 48,2% na desocupação de leitos de UTI e 15,5% na desocupação de leitos de enfermaria ao longo de três meses.

O custo total da coorte simulada foi de R\$ 37.689.254 para rendesivir e R\$ 30.250.282 para cuidados de suporte, o que representa um custo incremental de R\$ 7.438.972.

A razões de custo-efetividade incrementais estão demonstradas na Tabela 28.

Tabela 28. Resultados - Caso Base

Parâmetro	Rendesivir	Suporte	Incremental	Taxa de desocupação incremental	RCEI
Pessoas recuperadas	815,1	664,3	151	-	R\$ 49.323 por paciente recuperado a mais
Mortes	157,6	300,8	143 mortes evitadas	-	R\$ 51.597 por morte evitada
Pessoas-dias de leitos totais	15.224	19.593	4.369 desocupados	22,3%	R\$ 1.703 por pessoa-dia de leito desocupado
Pessoas-dias de leitos de UTI	2.109	4.068	1.959 desocupados	48,2%	R\$ 3.797 por pessoa-dia de leito desocupado
Pessoas-dias de leitos de enfermaria	13,115	15,525	2,410 desocupados	15,5%	R\$ 3.087 por pessoa-dia de leito desocupado
Custos	R\$ 37.689.254	R\$ 30.250.282	R\$ 7.438.972	-	-

RCEI: razão de custo-efetividade incremental

6.3.2. Análise de Cenário – Custos de Hospitalização na Perspectiva de Hospitais Públicos

Ao considerar os custos na perspectiva dos hospitais públicos, o rendesivir se torna uma tecnologia dominante, ou seja, com melhor efetividade e menor custo. A potencial economia de recursos estimada para a incorporação do rendesivir, considerando a coorte de 1.000 pacientes simulada ao longo de três meses, é de R\$ 7.067.705.

Tabela 29. Resultados – Cenário de custos na perspectiva dos hospitais públicos

Parâmetro	Rendesivir	Suporte	Incremental	Taxa de desocupação incremental	RCEI
Pessoas recuperadas	815,1	664,3	151	-	Dominante
Mortes	157,6	300,8	143 mortes evitadas	-	Dominante
Pessoas-dias de leitos totais	15.224	19.593	4.369 desocupados	22,3%	Dominante
Pessoas-dias de leitos de UTI	2.109	4.068	1.959 desocupados	48,2%	Dominante
Pessoas-dias de leitos de enfermaria	13,115	15,525	2,410 desocupados	15,5%	Dominante
Custos	R\$ 75.318.811	R\$ 82.386.517	- R\$ 7.067.705	-	-

RCEI: razão de custo-efetividade incremental

6.3.3. Análise de Cenário – Distribuição dos Pacientes em Escores 5 e 6

Neste cenário, a distribuição dos pacientes entre os escores 5 e 6 na linha de base foi adotada conforme um estudo brasileiro, que avaliou o perfil de 250 mil hospitalizações no ano de 2020 (38). As distribuições adotadas neste cenário foram de 36,4% dos pacientes iniciando o tratamento em escore 5 e 63,6% iniciando em escore 6.

Utilizando estas distribuições, o rendesivir apresentou também maior efetividade e maior custo, utilizando os custos do SIGTAP, e permaneceu dominante para todos os desfechos utilizando o custo na perspectiva dos hospitais públicos. O rendesivir aumentou em 13,6% a desocupação de leitos totais, 37,8% a desocupação de leitos de UTI e 6,7% a desocupação de leitos de enfermaria ao longo de três meses.

Na perspectiva dos hospitais públicos, o rendesivir apresentou potencial economia de recursos estimada em R\$ 1.860.169. Na perspectiva SIGTAP, o custo incremental estimado foi de R\$ 9.500.195.

Tabela 30. Resultados – Cenário de custos na perspectiva dos hospitais públicos

Parâmetro	Rendesivir	Suporte	Incremental	Taxa de desocupação incremental	RCEI (SIGTAP)	RCEI (Hospitais)
Pessoas recuperadas	694,6	601,6	93	-	R\$ 102.197 por paciente recuperado a mais	Dominante
Mortes	259,3	349,4	90 mortes evitadas	-	R\$ 105.486 por morte evitada	Dominante
Pessoas-dias de leitos totais	19.119	22.121	3.002 desocupados	13,6%	R\$ 3.164 por pessoa-dia de leito desocupado	Dominante
Pessoas-dias de leitos de UTI	3.051	4.906	1.855 desocupados	37,8%	R\$ 5.121 por pessoa-dia de leito desocupado	Dominante
Pessoas-dias de leitos de enfermaria	16.068	17.215	1.147 desocupados	6,7%	R\$ 8.281 por pessoa-dia de leito desocupado	Dominante
Custos (SIGTAP)	R\$ 43.625.879	R\$ 34.125.684	R\$ 9.500.195	-	-	-
Custos (Hospitais)	R\$ 91.983.876	R\$ 93.844.046	- R\$ 1.860.169	-	-	-

RCEI: razão de custo-efetividade incremental

6.3.4. Análises de Sensibilidade

As análises de sensibilidade foram conduzidas no caso base para distribuição dos escores dos pacientes. De acordo com a análise univariada, os parâmetros com maior impacto nos resultados foram a duração do tratamento com rendesivir, o custo do medicamento e o horizonte de análise.

Na análise realizada utilizando os custos do SIGTAP, a RCEI para pessoas-dias de leitos totais (enfermaria + UTI) variou de R\$ 1.047,10 a R\$ 4.433,60 por pessoa-dia de leito desocupado ganho (Figura 26). Para pacientes recuperados, a RCEI variou de R\$ 30.334,00 a R\$ 128.443,30 e para mortes evitadas a variação foi de R\$ 31.935,60 a R\$ 135.224,90. Na perspectiva dos hospitais públicos, o rendesivir permaneceu dominante em todas as variações.

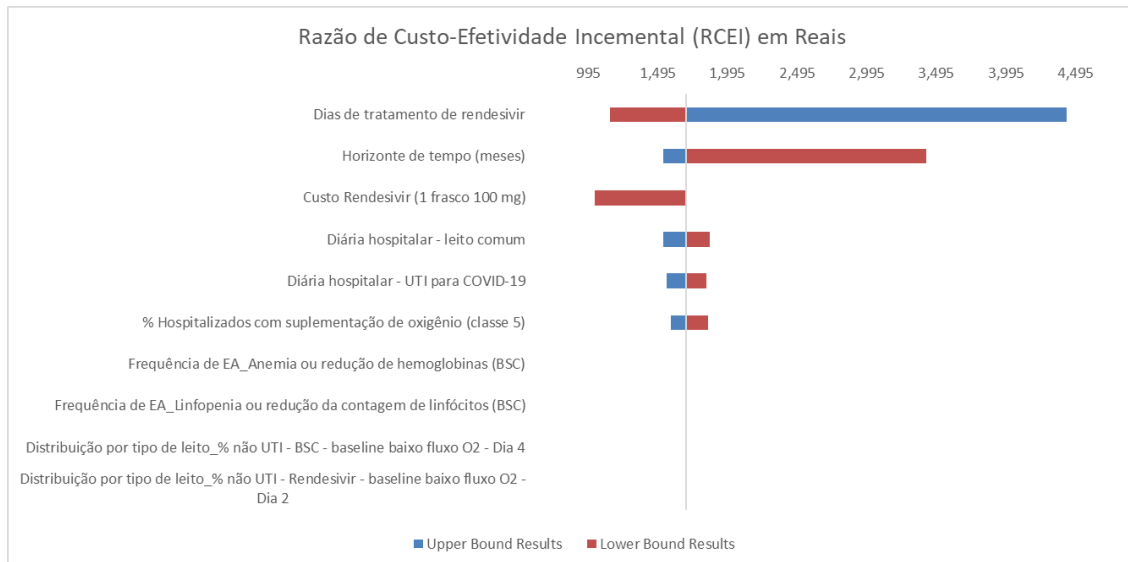


Figura 26. Análise de sensibilidade univariada no Cenário Base – (RCEI, Custo por Pessoas-dias de leitos de UTI desocupados ganhos)

Na análise de sensibilidade probabilística para o caso base, a RCEI mediana das simulações para pessoas-dias de leitos totais foi de R\$ 1.744,70 por pessoa-dia de leito desocupado a mais (mínimo R\$ -712 [redução de custos] e máximo R\$ 8.148), utilizando os custos do SIGTAP (Figura 27). Para pacientes recuperados e mortes evitadas as RCEI medianas foram de R\$ 49.223,90 (mínimo R\$ -14.610 [redução de custos] e máximo R\$ 190.112) e R\$ 52.951,80 (mínimo R\$ -9.636 [redução de custos] e máximo R\$ 224.541), respectivamente.

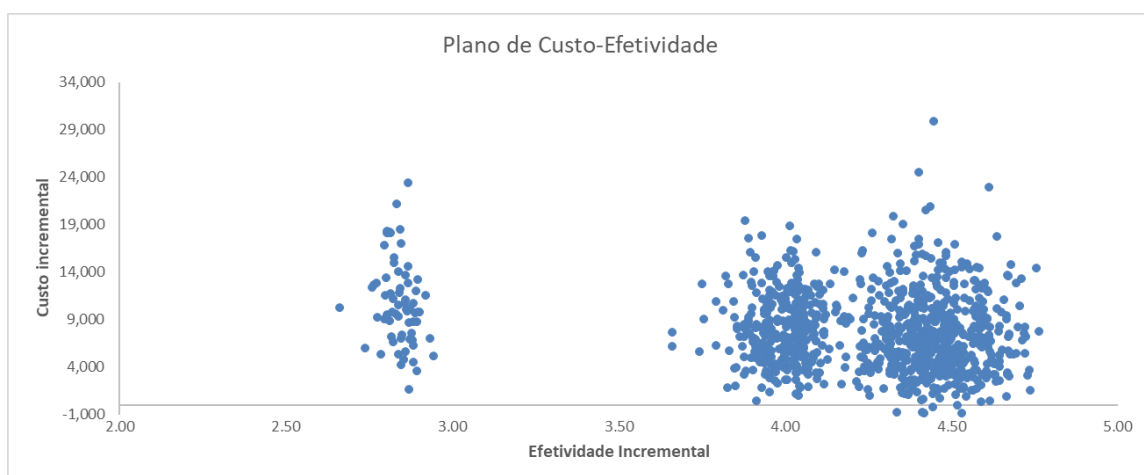


Figura 27. Análise de sensibilidade probabilística no Cenário Base – (RCEI, Custo por Pessoas-dias de leitos de UTI desocupados ganhos)

Na perspectiva dos hospitais públicos, o rendesivir se apresentou dominante em 92,6% das simulações para pessoas-dias de leitos desocupados (Figura 28), 92,7% para pacientes recuperados e 91,5% para mortes evitadas.

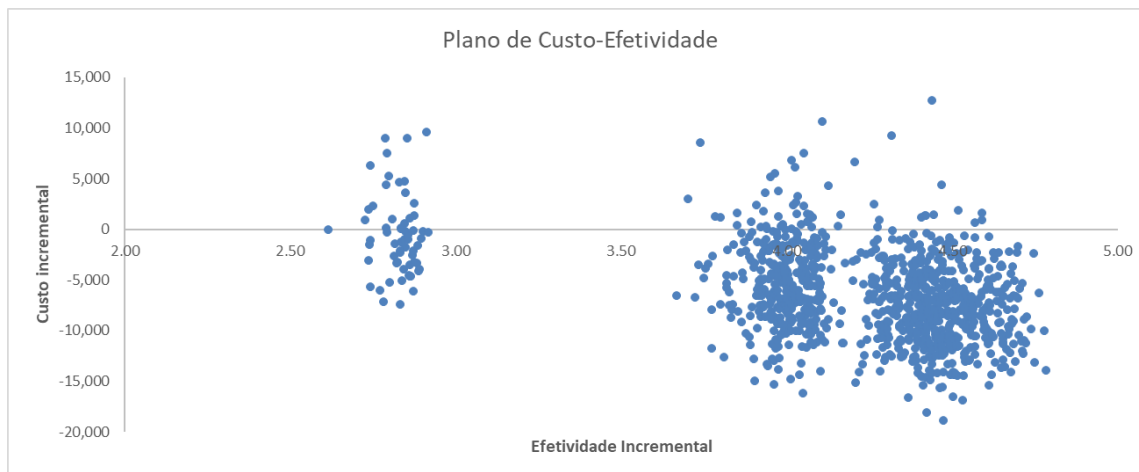


Figura 28. Análise de sensibilidade probabilística no Cenário “Custos de Hospitalização na Perspectiva de Hospitais Públicos” – (RCEI, Custo por Pessoas-dias de leitos de UTI desocupados ganhos)

6.4. Discussão

Esta análise de custo-efetividade demonstrou que o rendesivir apresenta um relevante potencial na redução da carga do sistema de saúde causada pela COVID-19. Além de aumentar o número de pacientes recuperados em mais de 20% e reduzir a mortalidade de pacientes hospitalizados e que necessitam de suplementação de oxigênio em mais de 40%, o rendesivir apresenta-se como um importante aliado na desocupação de leitos hospitalares, tanto em enfermaria quanto em UTI. As estimativas demonstraram um aumento da desocupação geral em 22,3%, podendo chegar a 48,2% no aumento da desocupação de leitos de UTI.

Os resultados de efetividade avaliados neste modelo foram consistentes com os desfechos de eficácia apresentados no ensaio ACTT-1. Neste estudo, para pacientes com escore 5 na linha de base, o rendesivir reduziu a mediana do tempo até a recuperação de 9,0 para 7,0 dias e apresentou redução estatisticamente significativa da mortalidade durante o período de estudo (HR 0,30, IC 95% 0,14-0,64). Para pacientes com escore 6 na linha de base, a mediana do tempo até a recuperação foi reduzida de 19,5 para 15,0 dias, com taxas de mortalidade similares ao longo do período do estudo (50).

Conforme demonstrado em análise de cenário, a distribuição do escore dos pacientes na linha de base influencia nos resultados de efetividade, devido à maior diferença de eficácia comparada entre rendesivir e cuidados de suporte nos pacientes que iniciam o tratamento em escore 5; entretanto, é notável que mesmo com uma maior proporção de pacientes em escore 6, o rendesivir permaneceu mais efetivo que cuidados de suporte, com aumento dos pacientes recuperados em 15,5%, das mortes evitadas em 25,8%, da desocupação de pessoas-dias de leitos totais em 13,6% e de UTI em 37,8%.

Em relação aos custos, apesar de no cenário base o rendesivir ter apresentado um custo incremental de aproximadamente R\$ 7,4 milhões, as RCEIs por pessoas-dias de leitos desocupados foram inferiores a R\$ 3.800 por pessoa-dia de leito desocupado a mais. Frente à urgência de saúde pública causada pela pandemia de COVID-19, na qual a ocupação de leitos hospitalares é uma das principais preocupações do sistema de saúde, a incorporação de um medicamento que reduza a sobrecarga do sistema pode ser uma alternativa importante para aprimorar a eficiência do cuidado.

Ainda, ao analisar todos os custos envolvidos no cuidado do paciente com COVID-19, e não apenas as diárias de hospitalização, conforme demonstrado no estudo conduzido pelo HCFMUSP, o uso de rendesivir para o tratamento de pacientes hospitalizados e em suplementação de oxigênio apresenta-se, além de uma conduta eficaz, como uma potencial estratégia para reduzir o impacto econômico associado a estas hospitalizações. Neste cenário, rendesivir é uma estratégia dominante.

Por fim, as análises de sensibilidade corroboram com os resultados apresentados e demonstram que, mesmo que haja variabilidade nos parâmetros utilizados neste modelo, os resultados apresentados são robustos frente às melhores evidências disponíveis.

7. Análise de Impacto Orçamentário

7.1. Objetivo

Após o desenvolvimento da análise de custo-efetividade, o objetivo desta análise foi estimar o impacto orçamentário da incorporação de rendesivir para o tratamento de pacientes hospitalizados com COVID-19 e necessitam de suplementação de oxigênio no SUS ao longo de três anos.

7.2. Métodos

7.2.1. Estrutura e Parâmetros

O modelo de Markov desenvolvido para análise de custo-efetividade foi utilizado também para a avaliação do impacto orçamentário da incorporação de rendesivir ao SUS. O perfil de pacientes, intervenção, comparadores, parâmetros clínicos, uso de recursos e custos utilizados nesta análise foram semelhantes ao previamente descrito na Seção 6.

Esta análise de impacto orçamentário compara dois cenários: cenário sem rendesivir, em que todos os pacientes são tratados apenas com cuidados de suporte, e cenário com rendesivir, no qual uma proporção dos pacientes elegíveis são tratados com rendesivir.

7.2.2. Tempo Horizonte

As Diretrizes Metodológicas para Análises de Impacto Orçamentário do Ministério da Saúde recomendam adoção de um tempo horizonte de três a cinco anos. Devido às incertezas nas projeções do número de casos de COVID-19 em longo prazo, para esta análise adotou-se um tempo horizonte de três anos.

7.2.3. População Elegível

O número de pacientes elegíveis ao tratamento com rendesivir foi estimado a partir dos novos casos de COVID-19 reportados no Brasil e as taxas de hospitalização. A taxa de hospitalização foi calculada com base no número de casos ocorridos publicados pelo Ministério da Saúde. Até a semana epidemiológica 52 da pandemia, o número acumulado de casos de COVID-19 foi de 10.517.232 e o número total de hospitalizações por COVID-19 no mesmo período foi de 783.713 (175). Portanto, a taxa

de hospitalização utilizada no modelo foi de 7,45% dos novos casos. Conforme reportado por Ranzani e colaboradores, 34,5% dos pacientes hospitalizados por COVID-19 no Brasil entre 16 de fevereiro e 15 de agosto de 2020 foram hospitalizados diretamente em UTI, assim, assumiu-se que 65,5% dos pacientes hospitalizados estariam fora da UTI (38).

A estimativa da proporção de pacientes hospitalizados fora da UTI que recebem suplementação de oxigênio foi calculada a partir da população do estudo ACTT-1. Entre os pacientes com escores 4, 5 ou 6 na linha de base, 82,0% apresentavam escore 5 ou 6 e seriam, portanto, elegíveis ao tratamento com rendesivir (50).

No mês inicial, o número de novos casos de COVID-19 foi adotado como 1.591.319, calculado a partir da média mensal do número de novos casos notificados e confirmados para COVID-19 disponibilizados pelo Ministério da Saúde, considerando as 12 semanas epidemiológicas desde o início de 2021 (de 03/jan a 27/mar) (25). Destes, 118.580 seriam hospitalizados e 77.694 estariam fora da UTI. Ao final, 63.709 pacientes estariam recebendo suplementação de oxigênio e seriam elegíveis ao tratamento com rendesivir.

Tabela 31. Estimativa da população elegível ao tratamento com rendesivir no mês 1

Parâmetro	Estimativa	Fonte
Número de novos casos de COVID-19 no mês 1	1.591.319 pacientes	Painel Coronavirus do Ministério da Saúde (25).
Pacientes hospitalizados	118.580 pacientes	Taxa de hospitalização de 7,45%, calculada a partir do número de casos e hospitalizações publicados pelo Ministério da Saúde (175).
Pacientes hospitalizados fora da UTI	77.694 pacientes	65,5% dos pacientes hospitalizados fora da UTI (38).
Pacientes em suplementação de oxigênio e elegíveis ao tratamento	63.709 pacientes	82,0% dos pacientes fora da UTI recebendo suplementação de oxigênio (50).

Uma vez que não há projeções oficiais sobre o número de novos casos de COVID-19 nos próximos meses e anos divulgadas pelo Ministério da Saúde e que estas estimativas variam conforme a adoção de medidas de contenção da pandemia, como a

vacinação e o distanciamento social, foram realizadas duas projeções para estimar o número de pacientes elegíveis ao tratamento com randesivir ao longo de três anos.

Na projeção base, adotou-se uma estimativa otimista, com redução do número de casos de COVID-19 a partir do segundo mês e, conseqüentemente a redução da população elegível ao tratamento. Este cenário considera que a intensificação das medidas de controle da pandemia, principalmente o aumento das taxas de vacinação, irá ocasionar uma redução progressiva no número de casos ao longo de três anos.

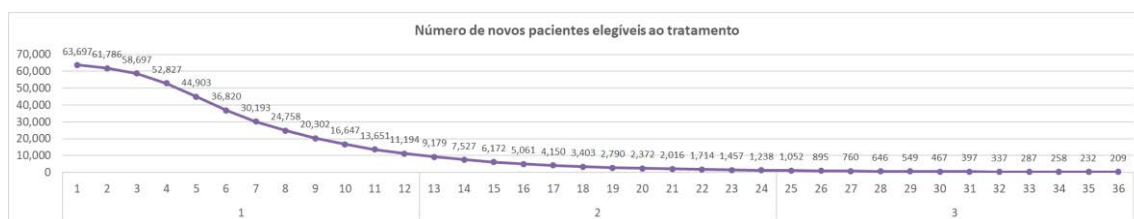


Figura 29. Projeção otimista de novos pacientes elegíveis por mês

Na projeção alternativa, adotou-se uma premissa mais conservadora, que considera um aumento de casos até o terceiro mês, com redução a partir do quinto mês do horizonte analisado. Neste caso, considera-se que o impacto gerado pela intensificação das medidas de controle da pandemia será refletido em redução de casos a partir do quinto mês.

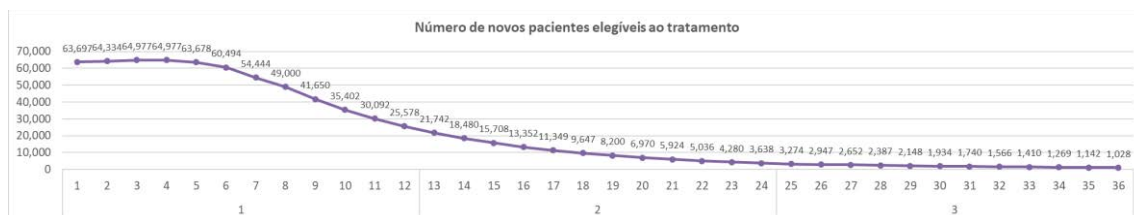


Figura 30. Projeção otimista de novos pacientes elegíveis por mês

7.2.4. Taxa de difusão

No cenário sem randesivir, 100% dos pacientes recebem apenas cuidados de suporte. No cenário com randesivir, é adotada uma taxa de difusão gradual até o mês quatro, que se estabiliza em 10% entre os meses 5 e 8, e atinge 20% a partir do mês 9, até o final do período.

Tabela 32. Taxa de difusão no cenário com rendesivir

Tratamento	Mês 1	Mês 2	Mês 3	Mês 4	Mês 5-8	Mês 9 ao final dos três anos
Cuidado de suporte	98%	96%	94%	92%	90%	80%
Rendesivir	2%	4%	6%	8%	10%	20%

7.2.5. Custos

Esta análise incluiu todos os custos avaliados no modelo de custo-efetividade: custo de rendesivir, custos de hospitalização e custos de eventos adversos. Foram avaliados dois cenários de custos de hospitalização: custos SIGTAP e custos na perspectiva dos hospitais públicos, conforme descrito na Seção 6.2.10.

7.2.6. Análise de Sensibilidade

Foi conduzida uma análise de sensibilidade determinística univariada para mensurar o impacto dos parâmetros utilizados no impacto orçamentário acumulado em três anos. Todos os parâmetros variados na análise de sensibilidade do modelo de custo-efetividade foram também avaliados aqui (Tabela 27), além dos parâmetros utilizados para estimativa da população elegível (Tabela 33).

Tabela 33. Parâmetros adicionais avaliados na análise de sensibilidade do modelo de impacto orçamentário

Parâmetro	Inferior	Superior	Fonte
Número de novos casos de COVID-19 em um mês	1.273.055	1.909.583	±20%
Taxa de hospitalização	5,96%	8,94%	±20%
% pacientes hospitalizados em UTI	27,58%	41,38%	±20%
% pacientes hospitalizados sem suplementação de oxigênio	14,40%	21,60%	±20%

7.3. Resultados

7.3.1. Cenário Base

No cenário base, considerando a projeção otimista de novos casos de COVID-19 e os custos de hospitalização extraídos do SIGTAP, o impacto orçamentário acumulado em três anos foi estimado em R\$ 358.876.640 (Tabela 34). Nesta projeção estimasse que em cada ano 37.519, 9.416 e 1.218 pacientes serão tratados com rendesivir, respectivamente.

Tabela 34. Impacto Orçamentário – Cenário Base, Projeção Otimista

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Acumulado
Cenário sem rendesivir	R\$ 13.038.104.007	R\$ 1.521.656.861	R\$ 194.177.280	R\$ 14.753.938.148
Hospitalizações	R\$ 12,840,654,557	R\$ 1,500,311,214	R\$ 191,415,804	R\$ 14,532,381,575
Rendesivir	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0
EAs	R\$ 197,449,450	R\$ 21,345,647	R\$ 2,761,477	R\$ 221,556,574
Cenário com rendesivir	R\$ 13,324,272,723	R\$ 1,585,896,459	R\$ 202,645,606	R\$ 15,112,814,788
Hospitalizações	R\$ 12,594,463,772	R\$ 1,430,954,496	R\$ 182,600,834	R\$ 14,208,019,103
Rendesivir	R\$ 537,267,050	R\$ 134,827,872	R\$ 17,442,621	R\$ 689,537,543
EAs	R\$ 192,541,901	R\$ 20,114,091	R\$ 2,602,151	R\$ 215,258,142
Impacto Orçamentário	R\$ 286.168.715	R\$ 64.239.599	R\$ 8.468.325	R\$ 358.876.640

EAs: eventos adversos

Na projeção alternativa mais conservadora, o número de pacientes que seriam tratados com rendesivir em cada ano seria de 62.250, 24.865 e 4.699, respectivamente. Neste caso, o impacto orçamentário no ano 1 seria de R\$ 478.827.813, no ano 2 de R\$ 172.349.773 e no ano 3 de R\$ 33.468.390, totalizando um impacto acumulado de R\$ 684.645.976.

7.3.2. Análise de Cenário – Custos de Hospitalização na Perspectiva de Hospitais Públicos

Na perspectiva dos hospitais públicos, estimou-se que a incorporação do rendesivir geraria uma potencial economia acumulada de R\$ 338.721.235 ao longo de

três anos, considerando a projeção otimista de novos casos de COVID-19 (Tabela 35), e de R\$ 644.942.456, para a projeção mais conservadora.

Tabela 35. Impacto Orçamentário – Custos na Perspectiva dos Hospitais Públicos, Projeção Otimista

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Acumulado
Cenário sem rendesivir	R\$ 35,548,567,979	R\$ 4,116,658,796	R\$ 526,038,240	R\$ 40,191,265,015
Hospitalizações	R\$ 35,351,118,529	R\$ 4,095,313,149	R\$ 523,276,764	R\$ 39,969,708,442
Medicamento	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0
EAs	R\$ 197,449,450	R\$ 21,345,647	R\$ 2,761,477	R\$ 221,556,574
Cenário com rendesivir	R\$ 35,300,881,688	R\$ 4,035,705,801	R\$ 515,956,292	R\$ 39,852,543,780
Hospitalizações	R\$ 34,571,072,738	R\$ 3,880,763,838	R\$ 495,911,520	R\$ 38,947,748,095
Medicamento	R\$ 537,267,050	R\$ 134,827,872	R\$ 17,442,621	R\$ 689,537,543
EAs	R\$ 192,541,901	R\$ 20,114,091	R\$ 2,602,151	R\$ 215,258,142
Impacto Orçamentário	-R\$ 247,686,291	-R\$ 80,952,995	-R\$ 10,081,949	- R\$ 338,721,235

EAs: eventos adversos

7.3.3. Análise de Cenário – Distribuição dos Pacientes em Escores 5 e 6

Ao adotar a distribuição dos pacientes elegíveis ao tratamento entre os escores 5 e 6 na linha base utilizando o estudo de Ranzani e colaboradores (38) – mesma análise de cenário realizada no estudo de custo-efetividade – o impacto orçamentário acumulado em três anos, considerando os custos de hospitalização na perspectiva SIGTAP, foi estimado em R\$ 457.737.347 com a projeção otimista e R\$ 872.976.909 com a projeção conservadora. Na perspectiva dos hospitais públicos, a economia de recursos acumulada em três anos ficou estimada em R\$ 88.915.179 e R\$ 169.067.369, respectivamente.

7.3.4. Análise de Sensibilidade

Foram realizadas duas análises de sensibilidade univariadas para o caso base, considerando as duas projeções de novos casos utilizadas. Na projeção otimista, o impacto orçamentário acumulado em três anos variou de R\$ 221,0 milhões a R\$ 993,5

milhões, sendo a duração do tratamento com rendesivir e a proporção de pacientes hospitalizados os parâmetros com maior influência no resultado.

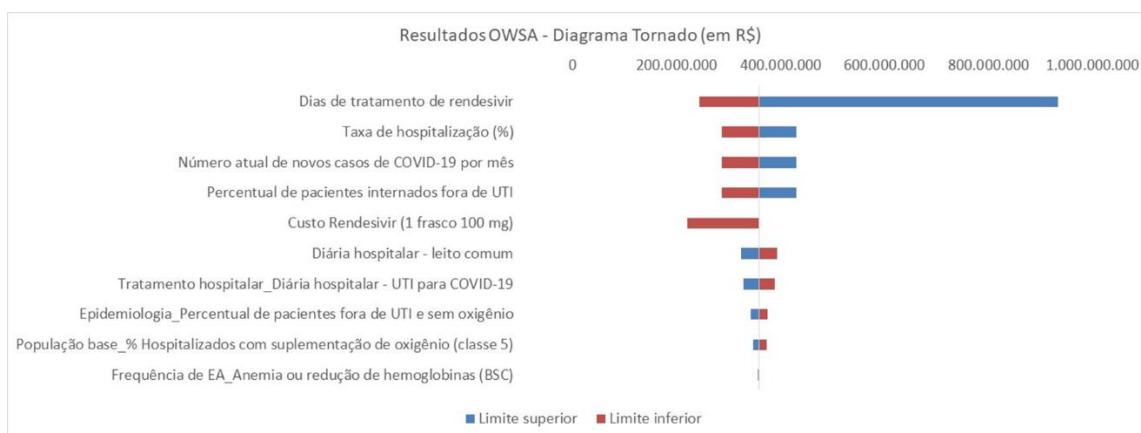


Figura 31. Análise de sensibilidade univariada do impacto orçamentário - Caso base com projeção otimista de novos casos

Na projeção conservadora, a variação foi de R\$ 421,7 milhões a R\$ 1,8 bilhão sendo também a duração do tratamento com rendesivir e a proporção de pacientes hospitalizados os parâmetros que geraram maior amplitude nos resultados.

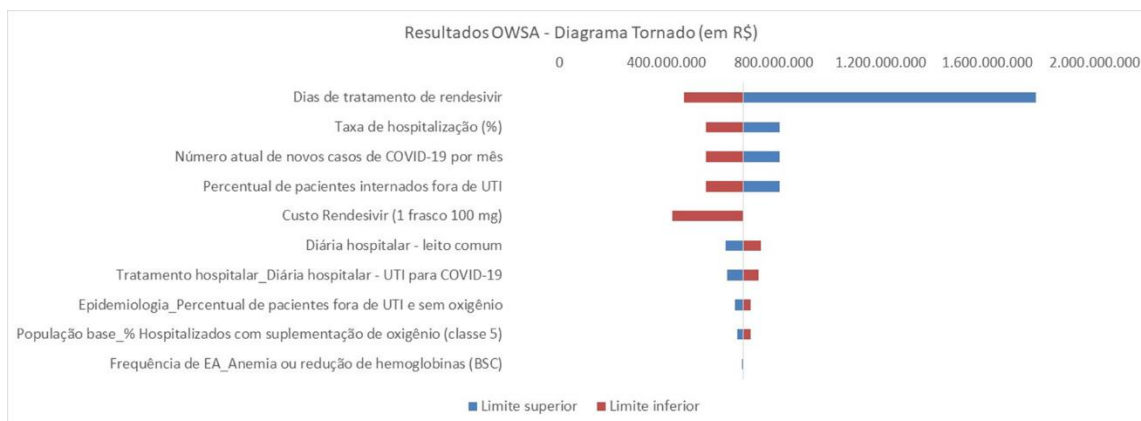


Figura 32. Análise de sensibilidade univariada do impacto orçamentário - Caso base com projeção conservadora de novos casos

7.4. Considerações finais

Esta análise de impacto orçamentário permite extrapolar os resultados apresentados no estudo de custo-efetividade para a população elegível ao tratamento com rendesivir no SUS. No primeiro ano, a incorporação de rendesivir foi associada a

um impacto orçamentário de R\$ 286 milhões no cenário base. Entretanto, ao adotar os custos na perspectiva dos hospitais públicos, o resultado torna-se *cost saving*, com economia de recursos projetada em R\$ 248 milhões no mesmo período.

É importante que os resultados de impacto orçamentário a longo prazo sejam interpretados com cautela, uma vez que as projeções de novos casos de COVID-19 no país são incertas e dependem de múltiplas ações para contenção da pandemia. De acordo com as projeções realizadas nesta análise, considerando os custos de hospitalização do SIGTAP, o impacto orçamentário acumulado em três anos pode variar de R\$ 359 milhões em um cenário mais otimista, em que há redução do número de novos casos a partir do segundo mês, até R\$ 685 milhões no cenário mais conservador, com aumento do número de casos até o terceiro mês e queda a partir do quinto. Na perspectiva dos hospitais públicos, o *rendesivir* permanece como uma tecnologia com potencial de redução dos custos associados à COVID-19 em todas as projeções.

Apesar de alguns dos cenários apresentados estimarem que o *rendesivir* irá gerar impacto orçamentário ao SUS, deve-se considerar que sua eficácia na redução do tempo até a recuperação dos pacientes e consequente aumento nas taxas de desocupação de leitos de enfermaria e UTI é uma importante estratégia para diminuir a sobrecarga do sistema de saúde e, conseqüentemente, evitar que medidas mais custosas, como a implantação de novos leitos e hospitais de campanha, precisem ser adotadas.

De acordo com informações publicadas pela Universidade de Campinas, a implantação de um novo leito de UTI custa aproximadamente R\$ 180 mil. Depois de implementados 30 leitos, foi estimado que sua manutenção custará cerca de R\$ 75 mil por dia ou R\$ 2,3 milhões por mês. Além dos custos de implantação e manutenção, a Universidade também destacou que para a liberação de 200 novos leitos exclusivos para pacientes com COVID-19, serão necessários, por dia, 6 mil máscaras cirúrgicas, 600 máscaras N95, 5 mil aventais TNT, mil aventais bilaminados e mil tocas, cujo custo diário será de mais de R\$ 40 mil (176).

Em conclusão, esta análise de impacto orçamentário reforça que a incorporação de *rendesivir* para o tratamento de pacientes hospitalizados com COVID-19 e em necessidade de suplementação de oxigênio permite uma alocação eficiente dos recursos em saúde, posto que o medicamento reduz a sobrecarga dos hospitais e pode também reduzir os custos associados ao cuidado da COVID-19 nos hospitais públicos brasileiros.

8. Referências

1. Su S, Wong G, Shi W, Liu J, Lai ACK, Zhou J, et al. Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of Coronaviruses. *Trends Microbiol.* 2016 Jun;24(6):490–502.
2. Cui J, Li F, Shi Z-L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.* 2019;17(3):181–92.
3. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497–506.
4. Wang L, Wang Y, Ye D, Liu Q. Review of the 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) based on current evidence. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;55(6):105948.
5. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. 2020.
6. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* 2020;181(2):271-280.e8.
7. World Health Organization (WHO). Transmission of SARS-CoV-2: implications for infection prevention precautions [July 9th, 2020]. 2020.
8. Kampf G, Todt D, Pfaender S, Steinmann E. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. *J Hosp Infect.* 2020 Mar;104(3):246–51.
9. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med.* 2020 Mar;382(16):1564–7.
10. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020 Feb;382(18):1708–20.
11. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus–Infected Pneumonia. *N Engl J Med.* 2020 Jan;382(13):1199–207.
12. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med.* 2020 Mar;172(9):577–82.
13. Lai C-C, Liu YH, Wang C-Y, Wang Y-H, Hsueh S-C, Yen M-Y, et al. Asymptomatic carrier state, acute respiratory disease, and pneumonia due to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): Facts and myths. *J Microbiol Immunol Infect.* 2020 Jun;53(3):404–12.

14. National Institutes of Health. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. 2020.
15. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020 Apr;323(13):1239–42.
16. World Health Organization (WHO). Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Situation Report 46. Vol. 31. 2020.
17. Zhou P, Yang X-L, Wang X-G, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579(7798):270–3.
18. Jutzeler CR, Bourguignon L, Weis C V, Tong B, Wong C, Rieck B, et al. Comorbidities, clinical signs and symptoms, laboratory findings, imaging features, treatment strategies, and outcomes in adult and pediatric patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis*. 2020/08/04. 2020;37:101825.
19. Pan L, Mu M, Yang P, Sun Y, Wang R, Yan J, et al. Clinical Characteristics of COVID-19 Patients With Digestive Symptoms in Hubei, China: A Descriptive, Cross-Sectional, Multicenter Study. *Off J Am Coll Gastroenterol | ACG*. 2020;115(5).
20. Giacomelli A, Pezzati L, Conti F, Bernacchia D, Siano M, Oreni L, et al. Self-reported Olfactory and Taste Disorders in Patients With Severe Acute Respiratory Coronavirus 2 Infection: A Cross-sectional Study. *Clin Infect Dis*. 2020 Jul;71(15):889–90.
21. Li X, Xu Z, Wang T, Xu X, Li H, Sun Q, et al. Clinical laboratory characteristics of severe patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *Clin Epidemiol Glob Heal*. 2020 Sep;10.1016/j.cegh.2020.08.012.
22. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, Villamizar-Peña R, Holguin-Rivera Y, Escalera-Antezana JP, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis*. 2020;34:101623.
23. Mallett S, Allen AJ, Graziadio S, Taylor SA, Sakai NS, Green K, et al. At what times during infection is SARS-CoV-2 detectable and no longer detectable using RT-PCR-based tests? A systematic review of individual participant data. *BMC Med*. 2020;18(1):346.
24. Ministério de Saúde (Brasil). Orientações para manejo de pacientes com COVID-19. 2020;49.
25. Ministério de Saúde (Brasil). Painel Coronavírus. 2020.
26. de Souza WM, Buss LF, Candido D da S, Carrera J-P, Li S, Zarebski AE, et al.

- Epidemiological and clinical characteristics of the COVID-19 epidemic in Brazil. *Nat Hum Behav.* 2020;4(8):856–65.
27. Ministério de Saúde (Brasil). Orientações do Ministério da Saúde para Manuseio Medicamentoso Precoce com diagnóstico da COVID-19 - Nota informativa nº 17/2020. 2020. p. 38.
 28. Siemieniuk RAC, Bartoszko JJ, Ge L, Zeraatkar D, Izcovich A, Kum E, et al. Drug treatments for covid-19: living systematic review and network meta-analysis. *BMJ.* 2020 Jul;370:m2980.
 29. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência-Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. Dexametasona para tratamento de pacientes infectados pelo SARS-CoV-2. Brasília - DF; 2020.
 30. Falavigna M, Colpani V, Stein C, Azevedo LCP, Bagattini AM, Brito GV de, et al. Diretrizes para o tratamento farmacológico da COVID-19. Consenso da Associação de Medicina Intensiva Brasileira, da Sociedade Brasileira de Infectologia e da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia . Vol. 32, *Revista Brasileira de Terapia Intensiva* . scielo ; 2020. p. 166–96.
 31. National Institutes of Health (NIH). COVID-19 Treatment Guidelines. 2020. p. 251.
 32. Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, Lavergne V, Baden L, Cheng VC-C, et al. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. 2021.
 33. Kluge S, Janssens U, Welte T, Weber-Carstens S, Schälte G, Salzberger B, et al. Recommendations for treatment of critically ill patients with COVID-19 : Version 3 S1 guideline. *Anaesthesist.* 2020 Nov;1–11.
 34. Nicola M, Alsafi Z, Sohrabi C, Kerwan A, Al-Jabir A, Iosifidis C, et al. The socio-economic implications of the coronavirus pandemic (COVID-19): A review. *Int J Surg.* 2020/04/17. 2020 Jun;78:185–93.
 35. Remuzzi A, Remuzzi G. COVID-19 and Italy: what next? *Lancet* (London, England). 2020 Apr;395(10231):1225–8.
 36. Coe E, Enomoto K, Finn P, Stenson J, Weber K. Understanding the hidden costs of COVID-19's potential impact on US healthcare. 2020.
 37. Miethke-Morais A, Cassenote A, Piva H, Tokunaga E, Cobello V, Rodrigues Gonçalves FA, et al. Unraveling COVID-19-related hospital costs: The impact of clinical and demographic conditions. *medRxiv.* 2020 Jan;2020.12.24.20248633.
 38. Ranzani OT, Bastos LSL, Gelli JGM, Marchesi JF, Baião F, Hamacher S, et al. Characterisation of the first 250 000 hospital admissions for COVID-19 in Brazil: a

- retrospective analysis of nationwide data. *Lancet Respir Med*. 2021 Jan;
39. Hanna TP, King WD, Thibodeau S, Jalink M, Paulin GA, Harvey-Jones E, et al. Mortality due to cancer treatment delay: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2020 Nov;371:m4087.
 40. Ahmed MZ, Ahmed O, Aibao Z, Hanbin S, Siyu L, Ahmad A. Epidemic of COVID-19 in China and associated Psychological Problems. *Asian J Psychiatr*. 2020/04/14. 2020 Jun;51:102092.
 41. Xiang Y-T, Yang Y, Li W, Zhang L, Zhang Q, Cheung T, et al. Timely mental health care for the 2019 novel coronavirus outbreak is urgently needed. *The Lancet Psychiatry*. 2020 Mar;7(3):228–9.
 42. Vindegaard N, Benros ME. COVID-19 pandemic and mental health consequences: Systematic review of the current evidence. *Brain Behav Immun*. 2020/05/30. 2020 Oct;89:531–42.
 43. Baden LR, Rubin EJ. Covid-19 - The Search for Effective Therapy. *N Engl J Med*. 2020/03/18. 2020 May;382(19):1851–2.
 44. Gilead Sciences Farmacêutica do Brasil LTDA. Veklury (remdesivir) [Bula]. 2020.
 45. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência T e IED de C e T. Diretrizes metodológicas : elaboração de pareceres técnico-científicos / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. 4th ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 80 p.
 46. Saúde. BM da. Diretrizes Metodológicas - Elaboração de revisão sistemática e metanálise de estudos de acurácia diagnóstica. 2014. 115 p.
 47. Saúde BM da. Diretrizes Metodológicas: Sistema GRADE - manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. . Brasília: Ministério da Saúde; 2014.
 48. Saúde BM da. Diretrizes metodológicas: elaboração de estudos para avaliação de equipamentos médico-assistenciais. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. . Brasília: Ministério da Saúde; 2013.
 49. Higgins JPT, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0. Cochrane ; 2011.
 50. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Final Report. *N Engl J Med*. 2020 May;
 51. Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, Arribas López JR, Cattelan AM, Soriano Viladomiu A, et al. Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients With Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020

- Sep;324(11):1048–57.
52. Tsang O, Brar I, Spinner C, Robinson P, Roestenberg M, Calmy A, et al. Impact of baseline alanine aminotransferase levels on the safety and efficacy of remdesivir in moderate COVID-19 patients. *Hepatology*. 2020;72(1 SUPPL):88A-89A.
 53. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2020 May;395(10236):1569–78.
 54. Shih WJ, Shen X, Zhang P, Xie T. Remdesivir is effective for moderately severe patients: A re-analysis of the first double-blind, placebo-controlled, randomized trial on remdesivir for treatment of severe covid-19 patients conducted in wuhan city. *Open Access J Clin Trials*. 2020;12:15–21.
 55. Pan H, Peto R, Karim QA, Alejandria M, Henao-Restrepo AM, García CH, et al. Repurposed antiviral drugs for COVID-19 –interim WHO SOLIDARITY trial results. *N Engl J Med*. 2021 Feb;(384):497–511.
 56. ADER F, PEIFFER-SMADJA N, POISSY J, BOUSCAMPERT-DUCHAMP M, BELHADI D, DIALLO A, et al. Antiviral drugs in hospitalized patients with COVID-19 - the DisCoVeRy trial. 2021.
 57. Olender SA, Perez KK, Go AS, Balani B, Price-Haywood EG, Shah NS, et al. Remdesivir for Severe Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Versus a Cohort Receiving Standard of Care. *Clin Infect Dis*. 2020 Jul;
 58. Kalligeros M, Tashima KT, Mylona EK, Rybak N, Flanigan TP, Farmakiotis D, et al. Remdesivir use compared with supportive care in hospitalized patients with severe COVID-19: a single-center experience. *Open forum Infect Dis*. 2020;7(10).
 59. Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, Marks KM, Bruno R, Montejano R, et al. Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 May;383(19):1827–37.
 60. Cidade JP, Castro I, Morais R, Moniz P, Costa V, Morais L, et al. Impact of Remdesivir in the outcome of SARS-CoV-2 infection patients: A comparative study with supportive care. *Intensive Care Med Exp*. 2020;8(SUPPL 2).
 61. Goldberg E, Ben Zvi H, Sheena L, Sofer S, Krause I, Sklan EH, et al. A real-life setting evaluation of the effect of remdesivir on viral load in COVID-19 patients admitted to a large tertiary center in Israel. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2021 Mar;
 62. Flisiak R, Zarebska-Michaluk D, Berkan-Kawinska A, Tudrujek-Zdunek M, Rogalska M, Piekarska A, et al. Remdesivir-based therapy improved the recovery of patients with COVID-19 in the multicenter, real-world SARSTer study. *Pol Arch Intern Med*.

- 2021;131(1):103–10.
63. Falcão F, Viegas E, Carmo I, Soares J, Falcao M, Solano M, et al. A prospective, observational study to evaluate adverse drug reactions in patients with COVID-19 treated with remdesivir or hydroxychloroquine: a preliminary report. *Eur J Hosp Pharm Sci Pract.* 2021 Jan;
 64. Saha A, Ahsan MM, Quader T-U, Shohan MUS, Naher S, Dutta P, et al. CHARACTERISTICS, MANAGEMENT AND OUTCOMES OF CRITICALLY ILL COVID-19 PATIENTS ADMITTED TO ICU IN HOSPITALS IN BANGLADESH: A RETROSPECTIVE STUDY. *medRxiv.* 2020 Jan;2020.09.24.20201285.
 65. Fateh ST, Fateh ST, Salehi E, Rezai N, Haririan N, Asgari A, et al. A single-center retrospective cohort study of Covid-19 medications: Remdesivir, Favipiravir, Methylprednisolone, Dexamethasone, and Interferon $\hat{I}^{21}a$ and their combinations. 2021.
 66. Selvaraj V, Baig M, Dapaah-Afriyie K, Finn A, Jindal A, Bayliss G. Outcomes of COVID-19 among Patients with End Stage Renal Disease on Remdesivir. 2021.
 67. Tsuzuki S, Hayakawa K, Matsunaga N, Terada M, Suzuki S, Ohtsu H, et al. Efficacy of remdesivir in Japanese patients hospitalised with COVID-19: A large observational study using the COVID-19 Registry Japan. 2021.
 68. Joo E-J, Ko J-H, Kim SE, Kang S-J, Baek JH, Heo EY, et al. Clinical and Virologic Effectiveness of Remdesivir Treatment for Severe Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Korea: a Nationwide Multicenter Retrospective Cohort Study. *J Korean Med Sci.* 2021;36(11).
 69. Sung HK, Kim JY, Heo J, Seo H, Jang Y soo, Kim H, et al. Clinical Course and Outcomes of 3,060 Patients with Coronavirus Disease 2019 in Korea, January–May 2020. *J Korean Med Sci.* 2020;35(30).
 70. Hsu C-Y, Lai C-C, Yen AM-F, Chen SL-S, Chen H-H. Efficacy of remdesivir in COVID-19 patients with a simulated two-arm controlled study. *medRxiv.* 2020 Jan;2020.05.02.20088559.
 71. Grein J, Ohmagari N, Shin D, Diaz G, Asperges E, Castagna A, et al. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 Apr;382(24):2327–36.
 72. Lin T-Y, Chang W-J, Hsu C-Y, Lai C-C, Yen AM-F, Chen SL-S, et al. Impacts of remdesivir on dynamics and efficacy stratified by the severity of COVID-19: a simulated two-arm controlled study. 2020.
 73. Yokoyama Y, Briasoulis A, Takagi H, Kuno T. Effect of remdesivir on patients with COVID-19: A network meta-analysis of randomized control trials. *Virus Res.* 2020/08/19. 2020 Oct;288:198137.

74. Roshanshad A, Kamalipour A, Ashraf MA, Roshanshad R, Akbari M. Remdesivir Efficacy in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review. medRxiv. 2020 Jan;2020.06.15.20131227.
75. Baroutjian A, Sanchez C, Boneva D, McKenney M, Elkbuli A. SARS-CoV-2 pharmacologic therapies and their safety/effectiveness according to level of evidence. Am J Emerg Med. 2020;
76. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência-Tecnologia e Insumos Estratégicos. Remdesivir para tratamento de pacientes com COVID-19. 2020.
77. Davies M, Osborne V, Lane S, Roy D, Dhanda S, Evans A, et al. Remdesivir in Treatment of COVID-19: A Systematic Benefit-Risk Assessment. Drug Saf. 2020 Jul;43(7):645–56.
78. Verdugo-Paiva F, Acuña MP, Solá I, Rada G. Remdesivir for the treatment of COVID-19: a living systematic review. Medwave. 2020;20(11):e8080–e8080.
79. Hussain N, Yoganathan A, Hewage S, Alom S, Harky A. The effect of antivirals on COVID-19: a systematic review. Expert Rev Anti Infect Ther. 2020 Sep;1–14.
80. Kaka AS, MacDonald R, Greer N, Vela K, Duan-Porter W, Obley A, et al. Major Update: Remdesivir for Adults With COVID-19 : A Living Systematic Review and Meta-analysis for the American College of Physicians Practice Points. Ann Intern Med. 2021 Feb;
81. Pan-American Health Organization (PAHO). Ongoing Living Update of Potential COVID-19 Therapeutics: Summary of Rapid Systematic Reviews. 2020.
82. Subramanian K, Nalli A, Senthil V, Jain S, Nayak A, Bhat A. Perspectives on the Early Quality of Evidence Guiding the Therapeutic Management of SARS-CoV-2: A Systematic Literature Review. Adv Ther. 2020 Oct;37(10):4107–31.
83. Michaud V, Dow P, Al Rihani SB, Deodhar M, Arwood M, Cicali B, et al. Risk Assessment of Drug-Induced Long QT Syndrome for Some COVID-19 Repurposed Drugs. Clin Transl Sci. 2020 Sep;n/a(n/a).
84. Wilt TJ, Kaka AS, MacDonald R, Greer N, Obley A, Duan-Porter W. Remdesivir for Adults With COVID-19 : A Living Systematic Review for an American College of Physicians Practice Points. Ann Intern Med. 2020 Oct;
85. Piscoya A, Ng-Sueng LF, Parra Del Riego A, Cerna-Viacava R, Pasupuleti V, Roman YM, et al. Efficacy and harms of remdesivir for the treatment of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2020;15(12):e0243705–e0243705.
86. Sarfraz A, Sarfraz Z, Sanchez-Gonzalez M, Michel J, Michel G, Frontela O, et al. Randomized Controlled Trials of Remdesivir in Hospitalized COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. medRxiv. 2020 Jan;2020.08.21.20179200.
87. Jiang Y, Chen D, Cai D, Yi Y, Jiang S. Effectiveness of remdesivir for the treatment of

- hospitalized COVID-19 persons: A network meta-analysis. *J Med Virol.* 2020 Aug;n/a(n/a).
88. Juul S, Nielsen EE, Feinberg J, Siddiqui F, Jørgensen CK, Barot E, et al. Interventions for treatment of COVID-19: A living systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses (The LIVING Project). *PLOS Med.* 2020 Sep;17(9):e1003293.
 89. Juul S, Nielsen EE, Feinberg J, Siddiqui F, Jørgensen CK, Barot E, et al. Interventions for treatment of COVID-19: Second edition of a living systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses (The LIVING Project). *PLoS One.* 2021;16(3):e0248132.
 90. Kim MS, An MH, Kim WJ, Hwang T-H. Comparative efficacy and safety of pharmacological interventions for the treatment of COVID-19: A systematic review and network meta-analysis. *PLoS Med.* 2020;17(12):e1003501–e1003501.
 91. Misra S, Nath M, Hadda V, Vibha D. Efficacy of various treatment modalities for nCoV-2019: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Invest.* 2020 Nov;50(11):e13383.
 92. Kotecha P, Light A, Checucci E, Amparore D, Fiori C, Porpiglia F, et al. Repurposing of drugs for Covid-19: a systematic review and meta-analysis. 2020.
 93. Abeldano Zuniga RA, Coca S, Abeldano G, Gonzalez Villoria RAM. Clinical effectiveness of drugs in hospitalized patients with COVID-19 infection: a systematic review and meta-analysis. *medRxiv.* 2020 Jan;2020.09.11.20193011.
 94. Gastine S, Pang J, Boshier FAT, Carter SJ, Lonsdale DO, Cortina-Borja M, et al. Systematic review and patient-level meta-analysis of SARS-CoV-2 viral dynamics to model response to antiviral therapies. *Clin Pharmacol Ther.* 2021;
 95. Siordia JA, Bernaba M, Yoshino K, Ulhaque A, Kumar S, Bernaba M, et al. Systematic and Statistical Review of Coronavirus Disease 19 Treatment Trials. *SN Compr Clin Med.* 2020;2(8):1120–31.
 96. Wang M, Wu T, Zuo Z, You Y, Yang X, Pan L, et al. Evaluation of current medical approaches for COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Support & Palliat Care.* 2020 Sep;bmjspcare-2020-002554.
 97. Zhu Y, Teng Z, Yang L, Xu S, Liu J, Teng Y, et al. Efficacy and Safety of Remdesivir for COVID-19 Treatment: An Analysis of Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trials. *medRxiv.* 2020 Jan;2020.06.22.20136531.
 98. Abdelrahman Z, Liu Q, Jiang S, Li M, Zhang Y, Wang X. Evaluation of the current therapeutic approaches for COVID-19: a meta-analysis. *medRxiv.* 2020 Jan;2020.08.24.20180638.
 99. Aponte Torres Z, Lopez-Leon S, Muthuvel T, Manivannan S, Srivastava K, Pavesi M.

- Safety and Efficacy of Antiviral Drugs for the Treatment of Patients with SARS-CoV-2 Infection: A Systematic Review and Meta-analyses. medRxiv. 2020 Jan;2020.09.03.20187526.
100. Abubakar AR, Sani IH, Godman B, Kumar S, Islam S, Jahan I, et al. Systematic Review on the Therapeutic Options for COVID-19: Clinical Evidence of Drug Efficacy and Implications. *Infect Drug Resist.* 2020;13:4673–95.
 101. Al-Abdouh A, Bizanti A, Barbarawi M, Jabri A, Kumar A, Fashanu OE, et al. Remdesivir for the treatment of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Contemp Clin Trials.* 2021;101:106272.
 102. Izcovich A, Siemieniuk R, Bartoszko JJ, Ge L, Zeraatkar D, Kum E, et al. Adverse effects of remdesivir, hydroxychloroquine, and lopinavir/ritonavir when used for COVID-19: systematic review and meta-analysis of randomized trials. 2020.
 103. Azevedo TCP de, Azevedo PCP de, Silveira Filho RN, Carvalho ARVS de, Cezarotti Filho ML, Barbosa FT, et al. Use of remdesivir for patients with Covid-19: a review article. *Rev Assoc Med Bras.* 2020;66(6):838–41.
 104. Bansal V, Mahapure KS, Bhurwal A, Gupta I, Hassanain S, Makadia J, et al. Mortality Benefit of Remdesivir in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. Vol. 7, *Frontiers in medicine.* 2020. p. 606429.
 105. Baombe JP. BET 1: The role of remdesivir in COVID-19 infection. *Emerg Med J.* 2020;37(8):522–3.
 106. Bokharee N, Khan YH, Khokhar A, Mallhi TH, Alotaibi NH, Rasheed M. Pharmacological interventions for COVID-19: a systematic review of observational studies and clinical trials. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2021 Mar;
 107. Cantini F, Goletti D, Petrone L, Najafi Fard S, Niccoli L, Foti R. Immune Therapy, or Antiviral Therapy, or Both for COVID-19: A Systematic Review. *Drugs.* 2020;80(18):1929–46.
 108. Chakraborty D, Debnath F, Biswas S, Bhatta M, Ganguly S, Deb AK, et al. Exploring Repurposing Potential of Existing Drugs in the Management of COVID-19 Epidemic: A Critical Review. *J Clin Med Res.* 2020;12(8):463–71.
 109. Chaudhary R, Bhyan SJ, Bhyan B, Thomas B, Gupta AN, Hamid K. Review on remdesivir: A possible therapeutic option for the covid-19. *Int J Pharm Sci Rev Res.* 2020;63(2):132–6.
 110. Zhang C, Jin H, Wen Y, Yin G. A Systematic Review and Network Meta-Analysis for COVID-19 Treatments. 2020.
 111. Choupoo NS, Das SK, Haldar R, Sarkar H, Tewari R, Ray S. Evaluating the Efficacy and Safety of the Existing Repurposed Pharmacological Agents for Treating COVID-19: A

- Meta-analysis and Systematic Review of Clinical Trials. *Indian J Crit care Med* peer-reviewed, *Off Publ Indian Soc Crit Care Med*. 2020 Nov;24(11):1106–13.
112. Cruciani F, Amato L, De Crescenzo F, Mitrova Z, Saulle R, Vecchi S, et al. [The praise of uncertainty: a systematic living review to evaluate the efficacy and safety of drug treatments for patients with covid-19.]. *Recenti Prog Med*. 2021 Mar;112(3):195–206.
 113. Daou F, Abou-Sleymane G, Badro DA, Khanafer N, Tobaiqy M, Al Faraj A. The History, Efficacy, and Safety of Potential Therapeutics: A Narrative Overview of the Complex Life of COVID-19. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Jan;18(3).
 114. Diallo A, Carlos-Bolumbu M, Traoré M, Diallo MH, Jedrecy C. An updated systematic review and network meta-analysis of 25 randomized trials assessing the efficacy and safety of treatments in covid-19 disease. *J Public health Res*. 2021;10(1):1–18.
 115. Dorati C, Mordujovich-Buschiazzo P, Buschiazzo H, Marin GH. Remdesivir: cuál es la evidencia para su utilización en el tratamiento de la infección por COVID-19 TT - Remdesivir: what is the evidence for its use in the treatment of COVID-19 infection? *Rev argent salud publica*. 2020;12(supl.1):9.
 116. Elsayah HK, Elsayah MA, Abdallah MS, ElShafie AH. Efficacy and safety of remdesivir in hospitalized Covid-19 patients: Systematic review and meta-analysis including network meta-analysis. *Rev Med Virol*. 2020;e2187–e2187.
 117. Enoki Y, Igarashi Y, Watabe Y, Honma K, Suzuki Y, Hayashi Y, et al. Remdesivir for the treatment of coronavirus COVID-19: A meta-analysis of randomised controlled trials. *J Glob Antimicrob Resist*. 2021;24:81–2.
 118. Gómez Tejeda JJ, Dieguez Guach RA, ro, Pérez Abreu MR. Alternativas terapéuticas para el manejo de la COVID-19. *Rev habanera cienc méd*. 2020;19:e3328–e3328.
 119. Han YJ, Lee KH, Yoon S, Nam SW, Ryu S, Seong D, et al. Treatment of severe acute respiratory syndrome (SARS), Middle East respiratory syndrome (MERS), and coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review of <i>in vitro&/i>, <i>in vivo&/i>, and clinical trials. *Theranostics*. 2021;11(3):1207–31.
 120. Hong YN, Xu J, Sasa GBK, Zhou KX, Ding XF. Remdesivir as a broad-spectrum antiviral drug against COVID-19. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021;25(1):541–8.
 121. Institut National d, Excellence en Santé et en Services S. COVID-19 et Remdésivir. 2020.
 122. Sanitaria I de EC y. Remdesivir en pacientes con COVID-19. 2020.
 123. Jomah S, Asdaq SMB, Al-Yamani MJ. Clinical efficacy of antivirals against novel coronavirus (COVID-19): A review. *J Infect Public Heal*. 2020;13(9):1187–95.
 124. Kaur A, Chaudhary G, Singh P, Arora S, Kaur R. Remdesivir and Hydroxychloroquine: A Compassionate Use in Covid-19. *Curr Drug Targets*. 2020 Dec;

125. Khadka S, Yuchi A, Shrestha DB, Budhathoki P, Al-Subari SMM, Ziad Alhouzani TM, et al. Repurposing Drugs for COVID-19: An Approach for Treatment in the Pandemic. *Altern Ther Heal Med*. 2020;
126. Kheirabadi D, Haddad F, Mousavi-Roknabadi RS, Rezaeisadrabadi M, Dehghan H, Fazlzadeh A. A complementary critical appraisal on systematic reviews regarding the most efficient therapeutic strategies for the current COVID-19 (SARS-CoV-2) pandemic. *J med virol*. 2021;
127. Khodashahi R, Naderi H, Bojdy A, Khodashahi M. Effectiveness of antiviral and immunomodulatory agents in the treatment of covid-19: A systematic review. *Curr Respir Med Rev*. 2020;16(3):165–83.
128. Kow CS, Aldeyab M, Hasan SS. Effect of remdesivir on mortality in patients with COVID-19: A meta-analysis of randomized control trials. *J med virol*. 2020;
129. Lago M. Supervivencia de adultos hospitalizados con COVID-19 Y remdesivir reanálisis Bayesiano y metaanálisis de dos ensayos clínicos TT - Survival of adults hospitalized with COVID-19 and remdesivir: Bayesian re-analysis and meta-analysis of two clinical trials. *Rev argent salud publica*. 2020;12(Suplemento Covid-19):1–4.
130. Lee TC, McDonald EG, Butler-Laporte G, Harrison LB, Cheng MP, Brophy JM. Remdesivir and systemic corticosteroids for the treatment of COVID-19: A Bayesian re-analysis. *Int J Infect Dis*. 2021;104:671–6.
131. Li Y, Cai H, Rajabalee N, Au X, FriedenberG F, Wallach S. Hepatotoxicity of remdesivir for COVID-19: Systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2020;115(SUPPL):S523.
132. Sr. L Lou, Sr. HZ, Sr. ZL, Sr. BT, Sr. ZL. The efficacy and safety of remdesivir in the treatment of patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. 2021.
133. Meo SA, Zaidi SZA, Shang T, Zhang JY, Al-Khlaiwi T, Bukhari IA, et al. Biological, molecular and pharmacological characteristics of chloroquine, hydroxychloroquine, convalescent plasma, and remdesivir for COVID-19 pandemic: A comparative analysis. *J King Saud Univ Sci*. 2020;32(7):3159–66.
134. Munir MA, Kuganda H, Basry A. The efficacy and safety of antivirus drugs for COVID-19: A systematic review. *Syst Rev Pharm*. 2020;11(7):162–6.
135. Musa A, Pendi K, Hashemi A, Warbasse E, Kouyoumjian S, Yousif J, et al. Remdesivir for the Treatment of COVID-19: A Systematic Review of the Literature. *West J Emerg Med*. 2020;21(4):737–41.
136. Nasir M, Talha KA, Islam T, Saha SK, Selina F, Parveen RA. Use of Remdesivir in the Management of COVID-19: A Systematic Review on Current Evidences. *Mymensingh Med J*. 2020;29(2):481–7.

137. Pagliano P, Scarpati G, Sellitto C, Conti V, Spera AM, Ascione T, et al. Experimental Pharmacotherapy for COVID-19: The Latest Advances. *J Exp Pharmacol.* 2021;13:1–13.
138. Organization PAH. Ongoing Living Update of Potential COVID-19 Therapeutics: Summary of Rapid Systematic Reviews, 16 June 2020. 2020. p. 91.
139. Organization PAH. Ongoing Living Update of Potential COVID-19 Therapeutics: summary of rapid systematic reviews - 11 August 2020. 2020. p. 91.
140. Alexander PE, Piticarau J, Lewis K, Aryal K, Thomas P, Szczeklik W, et al. Remdesivir use in patients with coronavirus COVID-19 disease: a systematic review and meta-analysis. 2020.
141. Investigación PEI de E de T en S e. Uso de remdesivir para el tratamiento de pacientes adultos con COVID-19 TT - Use of remdesivir for the treatment of adult patients with COVID-19. 2020.
142. Salud PM de SIN de. Intervenciones farmacológicas para el tratamiento de la enfermedad por el coronavirus 2019 (COVID-19) TT - Pharmacological interventions for the treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19). 2020.
143. Salud PM de SIN de. Efectividad y seguridad de Remdesivir en el tratamiento de COVID-19: actualización al 03 de junio de 2020 TT - Effectiveness and safety of Remdesivir in the treatment of COVID-19: update as of June 03, 2020. 2020.
144. Perveen RA, Nasir M, Talha KA, Selina F, Islam MA. Systematic review on current antiviral therapy in COVID-19 pandemic. *Med J Malaysia.* 2020;75(6):710–6.
145. Reddy Vegivinti CT, Pederson JM, Saravu K, Gupta N, Barrett A, Davis AR, et al. Remdesivir therapy in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Med Surg.* 2021;62:43–8.
146. Rezagholizadeh A, Khiali S, Sarbakhsh P, Entezari-Maleki T. Remdesivir for treatment of COVID-19; an updated systematic review and meta-analysis. *Eur J Pharmacol.* 2021 Apr;897:173926.
147. Robinson R, Prakash V, Tamimi R Al, Albast N, Wieland E, Garcia C. Impact of remdesivir on 28 day mortality in hospitalized patients with COVID-19: February 2021 Meta-analysis. 2021.
148. Santos J, Brierley S, G, hi MJ, Cohen MA, Moschella PC, et al. Repurposing Therapeutics for Potential Treatment of SARS-CoV-2: A Review. *Viruses.* 30AD Jun;12(7).
149. Sasmi MB, Maria J, Praveenlal K. CURRENT THERAPEUTIC OPTIONS for CORONAVIRUS DISEASE-2019-A PHARMACOLOGICAL REVIEW. *Asian J Pharm Clin Res.* 2020;13(8):42–50.
150. Shrestha DB, Budhathoki P, Syed N-I-H, Rawal E, Raut S, Khadka S. Remdesivir: A

- potential game-changer or just a myth? A systematic review and meta-analysis. *Life Sci.* 2020;118663.
151. Singh AK, Singh A, Singh R, Misra A. Remdesivir in COVID-19: A critical review of pharmacology, pre-clinical and clinical studies. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14(4):641–8.
 152. Thoguluva Chandrasekar V, Venkatesalu B, Patel HK, Spadaccini M, Manteuffel J, Ramesh M. Systematic review and meta-analysis of effectiveness of treatment options against SARS-CoV-2 infection. *J Med Virol.* 2021;93(2):775–85.
 153. Médicas UN de LPF de C. Remdesivir para el tratamiento de infección por COVID-19 TT - Remdesivir for the treatment of COVID-19 infection. 2020.
 154. Chandrasekar VT, Venkatesalu B, Patel HK, Spadaccini M, Manteuffel J, Ramesh MS. A Systematic Review and Meta-analysis of Therapeutic options against SARS-CoV-2. 2020.
 155. Welte T, Ambrose LJ, Sibbring GC, Sheikh S, MÅ¼llerovÃ¡ H, Sabir I. Current evidence for COVID-19 therapies: a systematic literature review. 2020.
 156. Xu Z, Tang Y, Huang Q, Fu S, Li X, Lin B, et al. Systematic review and subgroup analysis of the incidence of acute kidney injury (AKI) in patients with COVID-19. *BMC Nephrol.* 2021 Feb;22(1):52.
 157. Ruggeri M, Signorini A, Drago C, Rosiello F, Marchetti M. Model for estimating the healthcare costs and capacity of intensive care units in Italy in the treatment of patients with COVID-19: remdesivir impact assessment. *AboutOpen [Internet].* 2020 Dec 17;7(1 SE-Original research article). Available from: <https://journals.aboutscience.eu/index.php/aboutopen/article/view/2213>
 158. BERAUD G, Timsit J-F, Leleu H. Remdesivir as a tool to relieve hospital care systems stressed by COVID-19: A modelling study on bed resources and budget impact. 2021.
 159. Jo Y, Jamieson L, Edoka I, Long L, Silal S, Pulliam JRC, et al. Cost-effectiveness of remdesivir and dexamethasone for COVID-19 treatment in South Africa. *medRxiv Prepr Serv Heal Sci.* 2020 Sep;2020.09.24.20200196.
 160. ICER update to pricing models of remdesivir for COVID-19. *PharmacoEconomics outcomes news.* 2020/07/11. 2020;857(1):2.
 161. ICER's second update to pricing models of remdesivir for COVID-19. *PharmacoEcon Outcomes News.* 2020;867(1):2.
 162. Congly SE, Varughese RA, Brown CE, Clement FM, Saxinger L. Treatment of Moderate to Severe Respiratory COVID-19--A Cost-Utility Analysis. 2020.
 163. Lai C-C, Chen C-H, Wang C-Y, Chen K-H, Wang Y-H, Hsueh P-R. Clinical efficacy and safety of remdesivir in patients with COVID-19: a systematic review and network meta-

- analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother.* 2021 Mar;
164. Ackley TW, Mcmanus D, Topal JE, Cicali B, Shah S. A Valid Warning or Clinical Lore: An Evaluation of Safety Outcomes of Remdesivir in Patients with Impaired Renal Function from a Multicenter Matched Cohort. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020 Jan;65(2).
 165. Antinori S, Cossu MV, Ridolfo AL, Rech R, Bonazzetti C, Pagani G, et al. Compassionate remdesivir treatment of severe Covid-19 pneumonia in intensive care unit (ICU) and Non-ICU patients: Clinical outcome and differences in post-treatment hospitalisation status. *Pharmacol Res.* 2020 Aug;158:104899.
 166. CNN Brasil. 16 estados e o DF têm mais de 90% de ocupação dos leitos de UTI. 04 de abril de 2021.
 167. G1. Mortes na fila por um leito de UTI, falta de insumos e funerárias sem férias: os sinais do colapso na saúde brasileira. 23 de março de 2021.
 168. Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz). Observatório Covid-19 aponta maior colapso sanitário e hospitalar da história do Brasil. 17 de março de 2021.
 169. NICE. COVID-19 rapid evidence summary: Remdesivir for treating hospitalised patients with suspected or confirmed COVID-19. *Natl Inst Heal Care Excell [Internet].* 2020;Published: Available from: www.nice.org.uk/guidance/es27
 170. NHS. Interim Clinical Commissioning Policy: Remdesivir for patients hospitalised with COVID-19 (adults and children 12 years and older) Version 2. United Kingdom Natl Heal Serv [Internet]. 2020; Available from: <https://www.england.nhs.uk/coronavirus/wp-content/uploads/sites/52/2020/07/C0860-clinical-commissioning-policy-remdesivir-for-people-hospitalised-with-covid-19-v2-.pdf>
 171. NICE. COVID-19 rapid guideline: managing COVID-19. *Natl Inst Heal Care Excell [Internet].* 2021; Available from: www.nice.org.uk/guidance/ng191
 172. CADTH. Remdesivir: Evidence Review and Appraisal. *CADTH Heal Technol Rev [Internet].* 2021; Available from: <https://cadth.ca/sites/default/files/covid-19/HC0003-remdesivir-update5-final.pdf>
 173. CADTH. Remdesivir for Severe Symptoms of COVID-19. *CADTH Drug Implement Advice [Internet].* 2020; Available from: <https://cadth.ca/sites/default/files/covid-19/hd0003-remdesivir-drug-implementation-advice-report.pdf>
 174. Cevik M, Tate M, Lloyd O, Maraolo AE, Schafers J, Ho A. SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-CoV viral load dynamics, duration of viral shedding, and infectiousness: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Microbe.* 2021 Jan;2(1):e13–22.
 175. Ministério da Saúde do Brasil. Boletim Epidemiológico Especial - N52. 2021.
 176. UNICAMP. COVID-19. Quanto Custa?

<https://www.unicamp.br/unicamp/coronavirus/quanto-custa>. 2021.

Apêndices

Apêndice I: Estratégias de buscas utilizadas

Base	Estratégia	Resultado
Pubmed	População #1	<p>(((((("COVID-19"[Mesh]) OR ("COVID 19"[Text Word])) OR ("COVID-19 Virus Disease"[Text Word])) OR ("COVID 19 Virus Disease"[Text Word])) OR ("COVID-19 Virus Diseases"[Text Word])) OR ("Disease, COVID-19 Virus"[Text Word])) OR ("Virus Disease, COVID-19"[Text Word])) OR ("COVID-19 Virus Infection"[Text Word])) OR ("COVID 19 Virus Infection"[Text Word])) OR ("COVID-19 Virus Infections"[Text Word])) OR ("Infection, COVID-19 Virus"[Text Word])) OR ("Virus Infection, COVID-19"[Text Word])) OR ("2019-nCoV Infection"[Text Word])) OR ("2019 nCoV Infection"[Text Word])) OR ("2019-nCoV Infections"[Text Word])) OR ("Infection, 2019-nCoV"[Text Word])) OR ("Coronavirus Disease-19"[Text Word])) OR ("Coronavirus Disease 19"[Text Word])) OR ("2019 Novel Coronavirus Disease"[Text Word])) OR ("2019 Novel Coronavirus Infection"[Text Word])) OR ("2019-nCoV Disease"[Text Word])) OR ("2019 nCoV Disease"[Text Word])) OR ("2019-nCoV Diseases"[Text Word])) OR ("Disease, 2019-nCoV"[Text Word])) OR ("COVID19"[Text Word])) OR ("Coronavirus Disease 2019"[Text Word])) OR ("Disease 2019, Coronavirus"[Text Word])) OR ("SARS Coronavirus 2 Infection"[Text Word])) OR ("SARS-CoV-2 Infection"[Text Word])) OR ("Infection, SARS-CoV-2"[Text Word])) OR ("SARS CoV 2 Infection"[Text Word])) OR ("SARS-CoV-2 Infections"[Text Word])) OR ("COVID-19 Pandemic"[Text Word])) OR ("COVID 19 Pandemic"[Text Word])) OR ("COVID-19 Pandemics"[Text Word])) OR ("Pandemic, COVID-19"[Text Word])) OR ("SARS-CoV-2"[Mesh])) OR ("Coronavirus Disease 2019 Virus"[Text Word])) OR ("2019 Novel Coronavirus"[Text Word])) OR ("2019 Novel Coronaviruses"[Text Word])) OR ("Coronavirus, 2019 Novel"[Text Word])) OR ("Novel Coronavirus, 2019"[Text Word])) OR ("Wuhan Seafood Market Pneumonia Virus"[Text Word])) OR ("SARS-CoV-2 Virus"[Text Word])) OR ("SARS CoV 2 Virus"[Text Word])) OR ("SARS-CoV-2 Viruses"[Text Word])) OR ("Virus, SARS-CoV-2"[Text Word])) OR ("2019-nCoV"[Text Word])) OR ("COVID-19 Virus"[Text Word])) OR ("COVID 19 Virus"[Text Word])) OR ("COVID-19 Viruses"[Text Word])) OR ("Virus, COVID-19"[Text Word])) OR ("Wuhan Coronavirus"[Text Word])) OR ("Coronavirus, Wuhan"[Text Word])) OR ("SARS Coronavirus 2"[Text Word])) OR ("Coronavirus 2, SARS"[Text Word])) OR ("Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2"[Text Word]))</p>
	Tipo de estudo #2	<p>((("systematic review"[Title] OR "systematic literature review"[Title] OR "pooling project"[Text Word] OR ("systematic review"[Title/Abstract] AND "review"[Publication Type]) OR "rapid review"[All Fields] OR "systematic"[Text Word] OR "systematically"[Text Word] OR "study selection"[Text Word] OR ("predetermined"[Text Word] OR "inclusion"[Text Word]) AND "criteri*"[Text Word]) OR "exclusion criteri*"[Text Word] OR "main outcome measures"[Text Word] OR "pooled data"[Text Word] OR ("meta analysable"[Title/Abstract] OR "meta analysas"[Title/Abstract] OR "meta analyse"[Title/Abstract] OR "meta analysed"[Title/Abstract] OR "meta</p>

Base	Estratégia	Resultado
	<p>analysei"[Title/Abstract] OR "meta analysen"[Title/Abstract] OR "meta analyser"[Title/Abstract] OR "meta analysers"[Title/Abstract] OR "meta analyses"[Title/Abstract] OR "meta analysescohort"[Title/Abstract] OR "meta analysespublication"[Title/Abstract] OR "meta analysestype"[Title/Abstract] OR "meta analysi"[Title/Abstract] OR "meta analysia"[Title/Abstract] OR "meta analysisic"[Title/Abstract] OR "meta analysing"[Title/Abstract] OR "Meta-Analysis"[Title/Abstract] OR "meta analysis s"[Title/Abstract] OR "Meta-Analysis"[Title/Abstract] OR "meta analysis2"[Title/Abstract] OR "meta analysisbone"[Title/Abstract] OR "meta analyseses"[Title/Abstract] OR "meta analysisevaluating"[Title/Abstract] OR "meta analysisif"[Title/Abstract] OR "meta analysisindicated"[Title/Abstract] OR ("meta"[Journal] OR "meta"[All Fields]) AND "analysisintroduction"[Title/Abstract]) OR ("meta"[Journal] OR "meta"[All Fields]) AND "analysisjr"[Title/Abstract]) OR ("meta"[Journal] OR "meta"[All Fields]) AND "analysisimoderate"[Title/Abstract] OR "meta analysisof"[Title/Abstract] OR ("meta"[Journal] OR "meta"[All Fields]) AND "analysisv"[Title/Abstract]) OR "meta analysisxs"[Title/Abstract] OR "meta analyzed"[Title/Abstract] OR "meta analyst"[Title/Abstract] OR "meta analyticians"[Title/Abstract] OR "meta analysts"[Title/Abstract] OR "meta analysys"[Title/Abstract] OR ("meta analyzable"[Title/Abstract] OR "meta analyze"[Title/Abstract] OR "meta analyzed"[Title/Abstract] OR "meta analyzes"[Title/Abstract] OR "meta analyzing"[Title/Abstract]) OR ("meta analytic"[Title/Abstract] OR "meta analytical"[Title/Abstract] OR "meta analytically"[Title/Abstract] OR "meta analytics"[Title/Abstract]) OR ("metaanalyse"[Title/Abstract] OR "metaanalysen"[Title/Abstract] OR "metaanalyses"[Title/Abstract] OR "metaanalysis"[Title/Abstract] OR "metaanalysis"[Title/Abstract] OR "metaanalysisdata"[Title/Abstract] OR "metaanalyst"[Title/Abstract]) OR ("metaanalyze"[Title/Abstract] OR "metaanalyzed"[Title/Abstract] OR "metaanalyzedall"[Title/Abstract] OR "metaanalyzing"[Title/Abstract]) OR ("metaanalytic"[Title/Abstract] OR "metaanalytical"[Title/Abstract] OR "metaanalytically"[Title/Abstract]) OR "meta-analysis as topic"[MeSH Terms] OR "Meta-Analysis"[Publication Type]) OR ("clinical"[Title/Abstract] AND "trial"[Title/Abstract]) OR "clinical trials as topic"[MeSH Terms] OR "clinical trial"[Publication Type] OR "random**"[Title/Abstract] OR "random allocation"[MeSH Terms] OR "therapeutic use"[MeSH Subheading] OR "randomized controlled trial"[Publication Type] OR ("random**"[Title/Abstract] AND "trial"[Title/Abstract]) OR "randomized controlled trial"[Publication Type] OR ("observational study"[Publication Type] OR "cohort studies"[MeSH Terms] OR "cross over studies"[MeSH Terms] OR "evaluation studies as topic"[MeSH Terms] OR "cohort"[Text Word] OR "cohorts"[Text Word] OR "follow-up"[Text Word] OR "followup"[Text Word] OR "longitudinal"[Text Word] OR "matched pair analysis"[MeSH Terms] OR "observational studies"[Text Word] OR "observational study"[Text Word] OR "multicenter study"[Publication Type] OR "follow- up"[Title/Abstract] OR "cohort"[Title/Abstract] OR "evaluation studies"[Publication Type] OR "longitudinal studies"[MeSH Terms] OR "observational studies as topic"[MeSH Terms] OR</p>	

Base	Estratégia	Resultado
	"observational study"[Publication Type] OR "comparative study"[Publication Type] OR "comparative study"[Text Word] OR "retrospective study"[Text Word] OR "prospective study"[Text Word]) OR ("cost benefit analysis"[MeSH Terms] OR "Cost-Benefit"[Title/Abstract] OR "cost effectiveness"[Title/Abstract] OR "cost effectiveness"[Title/Abstract] OR "cost utility"[Title/Abstract] OR "cost utility"[Title/Abstract] OR "economic evaluation*"[Title/Abstract] OR "cost*"[Title/abstract] OR "price"[Title/Abstract] OR "pricing"[Title/Abstract]))	
Intervenção #3	(((((("Remdesivir"[Supplementary Concept]) OR ("Remdesivir"[Text Word])) OR ("Veklury"[Text Word])) OR ("GS-5734"[Text Word])) OR ("GS 5734"[Text Word])) OR ("Rendesivir"[Text Word]))	
	#1 AND #2 AND #3	720
Cochrane	População #4	
	((("COVID-19"):ti,ab,kw OR ("COVID 19"):ti,ab,kw OR ("COVID-19 Virus Disease"):ti,ab,kw OR ("COVID 19 Virus Disease"):ti,ab,kw OR ("COVID-19 Virus Diseases"):ti,ab,kw OR ("Disease, COVID-19 Virus"):ti,ab,kw OR ("Virus Disease, COVID-19"):ti,ab,kw OR ("COVID-19 Virus Infection"):ti,ab,kw OR ("COVID 19 Virus Infection"):ti,ab,kw OR ("COVID-19 Virus Infections"):ti,ab,kw OR ("Infection, COVID-19 Virus"):ti,ab,kw OR ("Virus Infection, COVID-19"):ti,ab,kw OR ("2019-nCoV Infection"):ti,ab,kw OR ("2019 nCoV Infection"):ti,ab,kw OR ("2019-nCoV Infections"):ti,ab,kw OR ("Infection, 2019-nCoV"):ti,ab,kw OR ("Coronavirus Disease-19"):ti,ab,kw OR ("Coronavirus Disease 19"):ti,ab,kw OR ("2019 Novel Coronavirus Disease"):ti,ab,kw OR ("2019 Novel Coronavirus Infection"):ti,ab,kw OR ("2019-nCoV Disease"):ti,ab,kw OR ("2019 nCoV Disease"):ti,ab,kw OR ("2019-nCoV Diseases"):ti,ab,kw OR ("Disease, 2019-nCoV"):ti,ab,kw OR ("COVID19"):ti,ab,kw OR ("Coronavirus Disease 2019"):ti,ab,kw OR ("Disease 2019, Coronavirus"):ti,ab,kw OR ("SARS Coronavirus 2 Infection"):ti,ab,kw OR ("SARS-CoV-2 Infection"):ti,ab,kw OR ("Infection, SARS-CoV-2"):ti,ab,kw OR ("SARS CoV 2 Infection"):ti,ab,kw OR ("SARS-CoV-2 Infections"):ti,ab,kw OR ("COVID-19 Pandemic"):ti,ab,kw OR ("COVID 19 Pandemic"):ti,ab,kw OR ("COVID-19 Pandemics"):ti,ab,kw OR ("Pandemic, COVID-19"):ti,ab,kw OR ("SARS-CoV-2"):ti,ab,kw OR ("Coronavirus Disease 2019 Virus"):ti,ab,kw OR ("2019 Novel Coronavirus"):ti,ab,kw OR ("2019 Novel Coronaviruses"):ti,ab,kw OR ("Coronavirus, 2019 Novel"):ti,ab,kw OR ("Novel Coronavirus, 2019"):ti,ab,kw OR ("Wuhan Seafood Market Pneumonia Virus"):ti,ab,kw OR ("SARS-CoV-2 Virus"):ti,ab,kw OR ("SARS CoV 2 Virus"):ti,ab,kw OR ("SARS-CoV-2 Viruses"):ti,ab,kw OR ("Virus, SARS-CoV-2"):ti,ab,kw OR ("2019-nCoV"):ti,ab,kw OR ("COVID-19 Virus"):ti,ab,kw OR ("COVID 19 Virus"):ti,ab,kw OR ("COVID-19 Viruses"):ti,ab,kw OR ("Virus, COVID-19"):ti,ab,kw OR ("Wuhan Coronavirus"):ti,ab,kw OR ("Coronavirus, Wuhan"):ti,ab,kw OR ("SARS Coronavirus 2"):ti,ab,kw OR ("Coronavirus 2, SARS"):ti,ab,kw OR ("Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2"))	
	Intervenção #5	
	((("Remdesivir"):ti,ab,kw OR ("Veklury"):ti,ab,kw OR ("GS-5734"):ti,ab,kw OR ("GS 5734"):ti,ab,kw OR ("Rendesivir"))	
	#4 AND #5	122
BVS	População #6	
	((("COVID-19") OR ("COVID 19") OR ("COVID-19 Virus Disease") OR ("COVID 19 Virus Disease") OR ("COVID-19 Virus Diseases") OR ("Disease, COVID-19 Virus") OR ("Virus Disease, COVID-19") OR ("COVID-19 Virus Infection") OR ("COVID 19 Virus Infection") OR ("COVID-19 Virus Infections") OR ("Infection, COVID-19 Virus") OR ("Virus Infection, COVID-19") OR ("2019-nCoV Infection") OR ("2019	

Base	Estratégia	Resultado
	nCoV Infection") OR ("2019-nCoV Infections") OR ("Infection, 2019-nCoV") OR ("Coronavirus Disease-19") OR ("Coronavirus Disease 19") OR ("2019 Novel Coronavirus Disease") OR ("2019 Novel Coronavirus Infection") OR ("2019-nCoV Disease") OR ("2019 nCoV Disease") OR ("2019-nCoV Diseases") OR ("Disease, 2019-nCoV") OR ("COVID19") OR ("Coronavirus Disease 2019") OR ("Disease 2019, Coronavirus") OR ("SARS Coronavirus 2 Infection") OR ("SARS-CoV-2 Infection") OR ("Infection, SARS-CoV-2") OR ("SARS CoV 2 Infection") OR ("SARS-CoV-2 Infections") OR ("COVID-19 Pandemic") OR ("COVID 19 Pandemic") OR ("COVID-19 Pandemics") OR ("Pandemic, COVID-19") OR ("SARS-CoV-2") OR ("Coronavirus Disease 2019 Virus") OR ("2019 Novel Coronavirus") OR ("2019 Novel Coronaviruses") OR ("Coronavirus, 2019 Novel") OR ("Novel Coronavirus, 2019") OR ("Wuhan Seafood Market Pneumonia Virus") OR ("SARS-CoV-2 Virus") OR ("SARS CoV 2 Virus") OR ("SARS-CoV-2 Viruses") OR ("Virus, SARS-CoV-2") OR ("2019-nCoV") OR ("COVID-19 Virus") OR ("COVID 19 Virus") OR ("COVID-19 Viruses") OR ("Virus, COVID-19") OR ("Wuhan Coronavirus") OR ("Coronavirus, Wuhan") OR ("SARS Coronavirus 2") OR ("Coronavirus 2, SARS") OR ("Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2"))	
	Intervenção #7 #6 AND #7	(("Remdesivir") OR ("Veklury") OR ("GS-5734") OR ("GS 5734") OR ("Rendesivir"))
		237
Embase	População #8	
	('covid-19':ti,ab,kw OR 'covid 19':ti,ab,kw OR 'covid-19 virus disease':ti,ab,kw OR 'covid 19 virus disease':ti,ab,kw OR 'covid-19 virus diseases':ti,ab,kw OR 'disease, covid-19 virus':ti,ab,kw OR 'virus disease, covid-19':ti,ab,kw OR 'covid-19 virus infection':ti,ab,kw OR 'covid 19 virus infection':ti,ab,kw OR 'covid-19 virus infections':ti,ab,kw OR 'infection, covid-19 virus':ti,ab,kw OR 'virus infection, covid-19':ti,ab,kw OR '2019-ncov infection':ti,ab,kw OR '2019-ncov infections':ti,ab,kw OR 'infection, 2019-ncov':ti,ab,kw OR 'coronavirus disease-19':ti,ab,kw OR 'coronavirus disease 19':ti,ab,kw OR '2019 novel coronavirus disease':ti,ab,kw OR '2019 novel coronavirus infection':ti,ab,kw OR '2019-ncov disease':ti,ab,kw OR '2019 ncov disease':ti,ab,kw OR '2019-ncov diseases':ti,ab,kw OR 'disease, 2019-ncov':ti,ab,kw OR 'covid19':ti,ab,kw OR 'coronavirus disease 2019':ti,ab,kw OR 'disease 2019, coronavirus':ti,ab,kw OR 'sars coronavirus 2 infection':ti,ab,kw OR 'sars-cov-2 infection':ti,ab,kw OR 'infection, sars-cov-2':ti,ab,kw OR 'sars cov 2 infection':ti,ab,kw OR 'sars-cov-2 infections':ti,ab,kw OR 'covid-19 pandemic':ti,ab,kw OR 'covid 19 pandemic':ti,ab,kw OR 'covid-19 pandemics':ti,ab,kw OR 'pandemic, covid-19':ti,ab,kw OR 'sars-cov-2':ti,ab,kw OR 'coronavirus disease 2019 virus':ti,ab,kw OR '2019 novel coronavirus':ti,ab,kw OR '2019 novel coronaviruses':ti,ab,kw OR 'coronavirus, 2019 novel':ti,ab,kw OR 'novel coronavirus, 2019':ti,ab,kw OR 'wuhan seafood market pneumonia virus':ti,ab,kw OR 'sars-cov-2 virus':ti,ab,kw OR 'sars cov 2 virus':ti,ab,kw OR 'sars-cov-2 viruses':ti,ab,kw OR 'virus, sars-cov-2':ti,ab,kw OR '2019-ncov':ti,ab,kw OR 'covid-19 virus':ti,ab,kw OR 'covid 19 virus':ti,ab,kw OR 'covid-19 viruses':ti,ab,kw OR 'virus, covid-19':ti,ab,kw OR 'wuhan coronavirus':ti,ab,kw OR 'coronavirus, wuhan':ti,ab,kw OR 'sars coronavirus 2':ti,ab,kw OR 'coronavirus 2, sars':ti,ab,kw OR 'severe acute respiratory syndrome coronavirus 2':ti,ab,kw)	
	Tipo de estudo #9	('systematic review':ti,ab,kw OR 'systematic literature review':ti,ab,kw OR 'pooling project':ti,ab,kw OR 'rapid review':ti,ab,kw OR 'systematic':ti,ab,kw OR 'systematically':ti,ab,kw OR 'study selection':ti,ab,kw OR 'main outcome measures':ti,ab,kw OR 'pooled data':ti,ab,kw OR

Base	Estratégia	Resultado
	'meta analysas':ti,ab,kw OR 'meta analyse':ti,ab,kw OR 'meta analysed':ti,ab,kw OR 'meta analysei':ti,ab,kw OR 'meta analysen':ti,ab,kw OR 'meta analyser':ti,ab,kw OR 'meta analysers':ti,ab,kw OR 'meta analyses':ti,ab,kw OR 'meta analysescohort':ti,ab,kw OR 'meta analysespublication':ti,ab,kw OR 'meta analysestype':ti,ab,kw OR 'meta analysi':ti,ab,kw OR 'meta analysia':ti,ab,kw OR 'meta analysic':ti,ab,kw OR 'meta analysis':ti,ab,kw OR 'meta analysis2':ti,ab,kw OR 'meta analysisbone':ti,ab,kw OR 'meta analysisdagger':ti,ab,kw OR 'meta analyseses':ti,ab,kw OR 'meta analysisevaluating':ti,ab,kw OR 'meta analysisif':ti,ab,kw OR 'meta analysisindicated':ti,ab,kw OR 'meta analysisintroduction':ti,ab,kw OR 'meta analysisjr':ti,ab,kw OR 'meta analysismoderate':ti,ab,kw OR 'meta analysisof':ti,ab,kw OR 'meta analysistrade':ti,ab,kw OR 'meta analysisxs':ti,ab,kw OR 'meta analyzed':ti,ab,kw OR 'meta analyst':ti,ab,kw OR 'meta analyticians':ti,ab,kw OR 'meta analysts':ti,ab,kw OR 'meta analysys':ti,ab,kw OR 'meta analyzable':ti,ab,kw OR 'meta analyze':ti,ab,kw OR 'meta analyzed':ti,ab,kw OR 'meta analyzes':ti,ab,kw OR 'meta analyzing':ti,ab,kw OR 'meta analytic':ti,ab,kw OR 'meta analytical':ti,ab,kw OR 'meta analytically':ti,ab,kw OR 'meta analytics':ti,ab,kw OR 'metaanalyse':ti,ab,kw OR 'metaanalysen':ti,ab,kw OR 'metaanalyses':ti,ab,kw OR 'metaanalysis':ti,ab,kw OR 'metaanalysisdata':ti,ab,kw OR 'metaanalyst':ti,ab,kw OR 'metaanalyze':ti,ab,kw OR 'metaanalyzed':ti,ab,kw OR 'metaanalyzedall':ti,ab,kw OR 'metaanalyzing':ti,ab,kw OR 'metaanalytic':ti,ab,kw OR 'metaanalytical':ti,ab,kw OR 'metaanalytically':ti,ab,kw OR 'meta-analyses':ti,ab,kw OR 'meta-analysis':ti,ab,kw OR 'meta-analys*' OR ('clinical':ti,ab,kw AND 'trial':ti,ab,kw) OR 'clinical trial':ti,ab,kw OR 'clinical study':ti,ab,kw OR 'randomized trial':ti,ab,kw OR 'randomized controlled trial':ti,ab,kw OR 'random allocation':ti,ab,kw OR 'therapeutic use':ti,ab,kw OR ('random*' AND 'trial') OR ('observational':ti,ab,kw AND 'stud*':ti,ab,kw) OR 'cohort':ti,ab,kw OR 'cross-over':ti,ab,kw OR 'crossover':ti,ab,kw OR 'cross over':ti,ab,kw OR 'follow-up':ti,ab,kw OR 'followup':ti,ab,kw OR 'follow up':ti,ab,kw OR 'longitudinal':ti,ab,kw OR 'matched-pair analysis':ti,ab,kw OR 'multicenter study':ti,ab,kw OR 'evaluation studies':ti,ab,kw OR 'intervention studies':ti,ab,kw OR 'longitudinal studies':ti,ab,kw OR 'comparative study':ti,ab,kw OR 'retrospective study':ti,ab,kw OR 'prospective study':ti,ab,kw OR 'Cost-Benefit':ti,ab,kw OR 'cost effectiveness':ti,ab,kw OR 'cost-effectiveness':ti,ab,kw OR 'cost-utility':ti,ab,kw OR 'cost utility':ti,ab,kw OR 'economic evaluation*':ti,ab,kw OR 'cost minimization':ti,ab,kw OR 'cost-minimization':ti,ab,kw OR 'cost*':ti,ab,kw OR 'price':ti,ab,kw OR 'pricing':ti,ab,kw)	
Intervenção #10	('remdesivir':ti,ab,kw OR 'veklury':ti,ab,kw OR 'gs-5734':ti,ab,kw OR 'gs 5734':ti,ab,kw OR 'rendesivir':ti,ab,kw)	
Base de dados #11	[embase]/lim	
#8 AND #9 AND #10 AND #11		327

Apêndice II: Estudos excluídos durante a leitura completa

Autores	Título	Revista	População	Intvenção	Comparad or	Desfecho	Desenho de estudo	Outros
Sem autores	Remdesivir (Veklury) for COVID-19	Med Lett Drugs Ther - Volume 62, Issue 1612, pp. 186-188						X
Adamsick, M. L.; G; hi, R. G.; Bidell, M. R.; Elshaboury, R. H.; Bhattacharyya, R. P.; Kim, A. Y.; Nigwekar, S.; Rhee, E. P.; Sise, M. E.;	Remdesivir in Patients with Acute or Chronic Kidney Disease and COVID-19	J Am Soc Nephrol - Volume 31, Issue 7, pp. 1384-1386					X	
Ahsan, W.; Javed, S.; Bratty, M. A.; Alhazmi, H. A.; Najmi, A.;	Treatment of SARS-CoV-2: How far have we reached?	Drug Discov Ther - Volume 14, Issue 2, pp. 67-72					X	
Alshaeri, H. K.; Natto, Z. S.;	A contemporary look at COVID-19 medications: available and potentially effective drugs	Eur Rev Med Pharmacol Sci - Volume 24, Issue 17, pp. 9188-9195					X	
Álvarez de Toledo, F.;	Publicaciones sobre hidroxiclороquina y remdesivir: actualización septiembre 2020	Pharm. care Esp - Volume 22, Issue 5, pp. 377-386					X	
Alvi, M. M.; Sivasankaran, S.; Singh, M.;	Pharmacological and non-pharmacological efforts at prevention, mitigation, and treatment for COVID-19	J Drug Target - Volume 28, Issue 7, pp. 742-754					X	
Ashraf, O.; Virani, A.; Cheema, T.;	COVID-19: An Update on the Epidemiological, Clinical, Preventive, and Therapeutic Management of 2019 Novel Coronavirus Disease	Critical Care Nursing Quarterly - Volume 44, Issue 1, pp. 128-137					X	
Awadasseid, A.; Wu, Y.; Tanaka, Y.; Zhang, W.;	Effective drugs used to combat SARS-CoV-2 infection and the	Biomed Pharmacother - Volume 137, Issue 0, pp. 111330					X	

	current status of vaccines								
Bhagat, S.; Yadav, N.; Shah, J.; Dave, H.; Swaraj, S.; Tripathi, S.; Singh, S.;	Novel corona virus (COVID-19) pandemic: current status and possible strategies for detection and treatment of the disease	Expert Rev Anti Infect Ther - Volume 0, Issue 0, pp. 1-24						X	
Chatterjee, S.;	Remdesivir: Critical Clinical Appraisal for COVID 19 Treatment	Drug Res (Stuttg) - Volume 71, Issue 3, pp. 138-148						X	
Chen, H. L.; Chao, C. M.; Lai, C. C.;	The safety of remdesivir for COVID-19 patients	J Med Virol - Volume 93, Issue 4, pp. 1910-1912							X
Chen, P. L.; Lee, N. Y.; Cia, C. T.; Ko, W. C.; Hsueh, P. R.;	A Review of Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Therapeutic Repurposing and Unmet Clinical Needs	Front Pharmacol - Volume 11, Issue 0, pp. 584956						X	
Dixit, S. B.; Zirpe, K. G.; Kulkarni, A. P.; Chaudhry, D.; Govil, D.; Mehta, Y.; Jog, S. A.; Khatib, K. I.; Pit, R. A.; Samavedam, S.; Rangappa, P.; Bopadhyay, S.; Shrivastav, O.; Mhatre, U.;	Current approaches to covid-19: Therapy and prevention	Indian Journal of Critical Care Medicine - Volume 24, Issue 9, pp. 838-846						X	
Du, G.; Zhang, D.; Wang, Y.;	Remdesivir in Hospitalized Adults with Severe COVID-19: Lessons Learned from the First Randomized Trial	Journal of Clinical Outcomes Management - Volume 27, Issue 3, pp. 104-106							X
Dzhafer, N.; Papathanasiou, J. V.;	Compassionate Drug Use - Time Arising for a New Law in Bulgaria in the Era of COVID-19	Folia Med (Plovdiv) - Volume 62, Issue 3, pp. 592-596				X			
Frost, M. T.; Jimenez-Solem, E.; Ankarfeldt, M. Z.; Nyel, M. E.; Andreasen, A. H.; Petersen, T. S.;	The Adaptive COVID-19 Treatment Trial-1 (ACTT-1) in a real-world population: a	Crit Care - Volume 24, Issue 1, pp. 677				X			

	comparative observational study								
Hashemian, S. M.; Farhadi, T.; Velayati, A. A.;	A Review on Remdesivir: A Possible Promising Agent for the Treatment of COVID-19	Drug Des Devel Ther - Volume 14, Issue 0, pp. 3215-3222						X	
Hendricks, C. L.; Herd, C.; Nel, M.; Tintinger, G.; Pepper, M. S.;	The COVID-19 Treatment Landscape: A South African Perspective on a Race Against Time	Front Med (Lausanne) - Volume 8, Issue 0, pp. 604087						X	
Hossen, M. S.; Barek, M. A.; Jahan, N.; Safiqul Islam, M.;	A Review on Current Repurposing Drugs for the Treatment of COVID-19: Reality and Challenges	SN Compr Clin Med - Volume 0, Issue 0, pp. 1-13						X	
Hung, I. F. N.;	Treatment of coronavirus disease 2019	Curr Opin HIV AIDS - Volume 15, Issue 6, pp. 336-340						X	
Hussain, I.; Hussain, A.; Alajmi, M. F.; Rehman, M. T.; Amir, S.;	Impact of repurposed drugs on the symptomatic COVID-19 patients	J Infect Public Health - Volume 14, Issue 1, pp. 24-38						X	
Javorac, D.; Grahovac, L.; Manić, L.; Stojilković, N.; Anđelković, M.; Bulat, Z.; Đukić-Čosić, D.; Curcic, M.; Djordjevic, A. B.;	An overview of the safety assessment of medicines currently used in the COVID-19 disease treatment	Food Chem Toxicol - Volume 144, Issue 0, pp. 111639						X	
Khazir, J.; Maqbool, T.; Mir, B. A.;	A review on Remdesivir: A broad-spectrum antiviral molecule for possible COVID-19 treatment	Mini Rev Med Chem - Volume 0, Issue 0, pp.						X	
Lin, H. X. J.; Cho, S.; Meyyur Aravamudan, V.; Sa, H. Y.; Palraj, R.; Molton, J. S.; Venkatachalam, I.;	Remdesivir in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) treatment: a review of evidence	Infection - Volume 0, Issue 0, pp. 1-10						X	
Lu, C. C.; Chen, M. Y.; Lee, W. S.; Chang, Y. L.;	Potential therapeutic agents against COVID-19: What we know so far	J Chin Med Assoc - Volume 83, Issue 6, pp. 534-536						X	

Maciorowski, D.; Idrissi, S. Z. E.; Gupta, Y.; Medernach, B. J.; Burns, M. B.; Becker, D. P.; Durvasula, R.; Kempaiah, P.;	A Review of the Preclinical and Clinical Efficacy of Remdesivir, Hydroxychloroquine, and Lopinavir-Ritonavir Treatments against COVID-19	SLAS Discov - Volume 25, Issue 10, pp. 1108-1122					X	
Maciorowski, D.; Ogaugwu, C.; Durvasula, S. R.; Durvasula, R.; Kunamneni, A.;	Therapeutic and Vaccine Options for COVID-19: Status after Six Months of the Disease Outbreak	SLAS Discov - Volume 26, Issue 3, pp. 311-329					X	
Malinis, M.; McManus, D.; Davis, M.; Topal, J.;	An overview on the use of antivirals for the treatment of patients with COVID19 disease	Expert Opin Investig Drugs - Volume 30, Issue 1, pp. 45-59 - published					X	
McCreary, E. K.; Pogue, J. M.;	Coronavirus disease 2019 treatment: A review of early and emerging options	Open Forum Infectious Diseases - Volume 7, Issue 4, pp.					X	
Mehta, M.; Patharkar, J.;	Current treatment options available for covid-19: A review	Asian Journal of Pharmaceutical Research and Health Care - Volume 12, Issue 3, pp. 141-147					X	
Ministerio de salud, Instituto Nacional de Salud;	Posibles estrategias de tratamiento para COVID-19	Alerta (San Salvador) - Volume 3, Issue 2, pp					X	
Monpara, J. D.; Sodha, S. J.; Gupta, P. K.;	COVID-19 associated complications and potential therapeutic targets	Eur J Pharmacol - Volume 886, Issue 0, pp. 173548					X	
Nabil, A.; Uto, K.; Elshemy, M. M.; Soliman, R.; Hassan, A. A.; Ebara, M.; Shiha, G.;	Current coronavirus (SARS-CoV-2) epidemiological, diagnostic and therapeutic approaches: An updated review until June 2020	Excli j - Volume 19, Issue 0, pp. 992-1016					X	
Paladugu, S.; Donato, A. A.;	Remdesivir improved time to recovery in adults hospitalized with COVID-19 and lower respiratory tract involvement	Ann Intern Med - Volume 173, Issue 2, pp. Jc4						X

Pareja Cruz, Arturo; Luque Espino, Julio César;	Alternativas terapéuticas farmacológicas para COVID-19	Horiz. méd. (Impresa) - Volume 20, Issue 2, pp. e1216-e1216					X	
Paul, S. S.; Biswas, G.;	Repurposed Antiviral Drugs for the Treatment of COVID-19: Syntheses, Mechanism of Infection and Clinical Trials	Mini Rev Med Chem - Volume 0, Issue 0, pp.						
Ruckmani, A.; Ilamathi, K. R.; Kumar, R.; Kumar, P. M.;	COVID-19: A Review of Clinical Trials and Repurposed Drugs	International Journal of Nutrition, Pharmacology, Neurological Diseases - Volume 11, Issue 1, pp. 27-40					X	
S; ers, J. M.; Monogue, M. L.; Jodlowski, T. Z.; Cutrell, J. B.;	Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review	Jama - Volume 323, Issue 18, pp. 1824-1836					X	
Shaikh, K.; Shrestha, C.; Dutta, D.;	Treatment options in people with COVID19: Selecting the best armamentarium against the novel virus	J Pak Med Assoc - Volume 70, Issue 5, pp. S69-s73				X		
Sharma, D.; Sharma, N.; Sharma, P.; Subramaniam, G.;	Review of investigational drugs for coronavirus disease 2019	J Educ Health Promot - Volume 10, Issue 0, pp. 31					X	

Siemieniuk, R.; Rochweg, B.; Agoritsas, T.; Lamontagne, F.; Leo, Y. S.; Macdonald, H.; Agarwal, A.; Zeng, L.; Lytvyn, L.; Appiah, J. A.; Amin, W.; Arabi, Y.; Blumberg, L.; Burhan, E.; Bausch, F. J.; Calfee, C. S.; Cao, B.; Cecconi, M.; Ch; a, D.; Cooke, G.; Du, B.; Dunning, J.; Geduld, H.; Gee, P.; Hashimi, M.; Hui, D. S.; Kabra, S.; K; a, S.; Kawano-Dourado, L.; Kim, Y. J.; Kissoon, N.; Kwizera, A.; Laake, J. H.; Machado, F. R.; Mahaka, I.; Manai, H.; Mino, G.; Nsutedu, E.; Pshenichnaya, N.; Qadir, N.; Sabzwari, S.; Sarin, R.; Sharl; , M.; Shen, Y.; Sri Ranganathan, S.; Souza, J.; Ugarte, S.; Venkatapuram, S.; Quoc Dat, V.; Vuyiseka, D.; Stegemann, M.; Wijewickrama, A.; Maguire, B.; Zeraatkar, D.; Bartoszko, J.; Ge, L.; Brignardello-Petersen, R.; Owen, A.; Guyatt, G.; Diaz, J.; Jacobs, M.; V; vik, P. O.;	A living WHO guideline on drugs for covid-19	Bmj - Volume 370, Issue 0, pp. M3379						
Şimşek Yavuz, S.; Ünal, S.;	Antiviral treatment of COVID-19	Turk J Med Sci - Volume 50, Issue 0, pp. 611-619						X
Singh, K. P.; Sasadeusz, J.; Lewin, S. R.; Audsley, J.;	Therapeutics for COVID-19: Established and in development	Microbiology Australia - Volume 41, Issue 4, pp. 217-223						X
Singh, S.; Jayaram, R.;	A review of potential antiviral drugs and vaccines to treat COVID-19	Journal of Pure and Applied Microbiology - Volume 14, Issue 1, pp. 765-774						X
Singh, T. U.; Parida, S.; Lingaraju, M. C.; Kesavan, M.; Kumar, D.; Singh, R. K.;	Drug repurposing approach to fight COVID-19	Pharmacol Rep - Volume 72, Issue 6, pp. 1479-1508						X

Sisay, M.;	Available Evidence and Ongoing Clinical Trials of Remdesivir: Could It Be a Promising Therapeutic Option for COVID-19?	Front Pharmacol - Volume 11, Issue 0, pp. 791						X	
Song, Y.; Zhang, M.; Yin, L.; Wang, K.; Zhou, Y.; Zhou, M.; Lu, Y.;	COVID-19 treatment: close to a cure? A rapid review of pharmacotherapies for the novel coronavirus (SARS-CoV-2)	Int J Antimicrob Agents - Volume 56, Issue 2, pp. 106080						X	
Szarpak, Ł; Dzieciatkowski, T.; Jaguszewski, M. J.; Ładny, J. R.; Filipiak, K. J.;	Is remdesivir important in clinical practice as a treatment of COVID-19? A study based on meta-analysis data	Pol Arch Intern Med - Volume 131, Issue 1, pp. 96-97							X
Thiede, J. M.; Gress, A. R.; Libby, S. D.; Ronayne, C. E.; Matchett, W. E.; Noren, B.; Billings, J. L.; Menachery, V. D.; Langlois, R. A.; Kline, S.; Bold, T. D.;	Immune profiling reveals early disease trajectories associated with COVID-19 mortality: a sub-study from the ACTT-1 trial	J Infect Dis - Volume 0, Issue 0, pp					X		
Timerbulatov, S. V.; Timerbulstov, M. V.; Gainullina, E. N.; Gafarova, A. R.; Timerbulatov, V. M.;	[Drug treatment of coronavirus disease COVID-19: evidence exists?]	Khirurgiia (Mosk) - Volume 0, Issue 6, pp. 90-97							X
Trivedi, N.; Verma, A.; Kumar, D.;	Possible treatment and strategies for COVID-19: review and assessment	Eur Rev Med Pharmacol Sci - Volume 24, Issue 23, pp. 12593-12608						X	
Zhao, M.; Zhang, J.; Li, H.; Luo, Z.; Ye, J.; Xu, Y.; Wang, Z.; Ye, D.; Liu, J.; Li, D.; Wang, M.; Wan, J.;	Recent progress of antiviral therapy for coronavirus disease 2019	Eur J Pharmacol - Volume 890, Issue 0, pp. 173646						X	
Zheng, L.; Zhang, L.; Huang, J.; N; akumar, K. S.; Liu, S.; Cheng, K.;	Potential treatment methods targeting 2019-nCoV infection	Eur J Med Chem - Volume 205, Issue 0, pp. 112687						X	

Robert, Flisiak; Dorota, Zarebska-Michaluk; Aleksandra, Berkan-Kawinska; Magdalena, Tudrujek-Zdunek; Magdalena, Rogalska; Anna, Piekarska; Dorota, Kozielowicz; Krzysztof, Klos; Marta, Rorat; Beata, Bolewska; Anna, Szymanek-Pasternak; Wlodzimierz, Mazur; Beata, Lorenc; Regina, Podlasin; Katarzyna, Sikorska; Barbara, Oczko-Grzesik; Cezary, Iwaszkiewicz; Bartosz, Szetela; Pawel, Pabjan; Malgorzata, Pawlowska; Krzysztof, Tomaszewicz; Joanna, Polanska; Jerzy, Jaroszewicz;	Remdesivir-based therapy improved recovery of patients with COVID-19 in the SARSTer multicentre, real-world study	Volume 0, Issue 0, pp. https://medrxiv.org/cgi/content/short/2020.10.30.20215301							X
Pasquini, Z.; Montalti, R.; Temperoni, C.; Canovari, B.; Mancini, M.; Tempesta, M.; Pimpini, D.; Zallocco, N.; Barchiesi, F.;	Effectiveness of remdesivir in patients with COVID-19 under mechanical ventilation in an Italian ICU	J Antimicrob Chemother - Volume 75, Issue 11, pp. 3359-3365	X					X	
Olga, Vasylyeva; Tara, Chen; John, Hanna;	Remdesivir for COVID-19: match-population analysis with compassionate use of Remdesivir for severe COVID-19	Volume 0, Issue 0, pp. https://medrxiv.org/cgi/content/short/2020.07.22.20160002					X		
Lapadula, G.; Bernasconi, D. P.; Bellani, G.; Soria, A.; Rona, R.; Bombino, M.; Avalli, L.; Rondelli, E.; Cortinovis, B.; Colombo, E.; Valsecchi, M. G.; Migliorino, G. M.; Bonfanti, P.; Foti, G.;	Remdesivir Use in Patients Requiring Mechanical Ventilation due to COVID-19	Open Forum Infect Dis - Volume 7, Issue 11, pp. Ofaa481	X						

<p>Grimaldi, D.; Aissaoui, N.; Blonz, G.; Carbutti, G.; Courcelle, R.; Gaudry, S.; Gaultier, A.; D'Hondt, A.; Higny, J.; Horlait, G.; Hraiech, S.; Lefebvre, L.; Lejeune, F.; Ly, A.; Piagnerelli, M.; Sauneuf, B.; Serck, N.; Soumagne, T.; Szychowiak, P.; Textoris, J.; V; enbunder, B.; Vinsonneau, C.; Lascarrou, J. B.;</p>	<p>Characteristics and outcomes of acute respiratory distress syndrome related to COVID-19 in Belgian and French intensive care units according to antiviral strategies: the COVADIS multicentre observational study</p>	<p>Ann Intensive Care - Volume 10, Issue 1, pp. 131</p>	<p>X</p>					
<p>Goldman, J. D.; Lye, D. C. B.; Hui, D. S. C.; Marks, K.; Bruno, R.; Montejano, R.; Spinner, C.; Galli, M.; Ahn, M. Y.; Nahass, R.; Elboudwarej, E.; Tian, Y.; McDonald, C.; Tan, S.; Suri, V.; Hyl, R.; SenGupta, D.; Chokkalingam, A. P.; Gaggar, A.; Osinusi, A. O.; Brainard, D. M.; Towner, W.; Muñoz, J.; Mullane, K. M.; Hammond, S. P.; Tashima, K. T.; Diaz, G. A.; Subramanian, A.;</p>	<p>Impact of baseline alanine aminotransferase levels on the safety and efficacy of remdesivir in severe COVID-19 patients</p>	<p>Hepatology - Volume 72, Issue 1, pp. 279A</p>			<p>X</p>			
<p>Ackley, T. W.; McManus, D.; Topal, J. E.; Cicali, B.; Shah, S.;</p>	<p>A Valid Warning or Clinical Lore: an Evaluation of Safety Outcomes of Remdesivir in Patients with Impaired Renal Function from a Multicenter Matched Cohort</p>	<p>Antimicrob Agents Chemother - Volume 65, Issue 2, pp.</p>			<p>X</p>			

Apêndice III: Tabelas adicionais

Tabela 36. Resultados de desfechos para população geral e por pontuação ordinal basal.

	Geral		Pontuação ordinal basal							
			4		5		6		7	
	Rendesivir (N=541)	Placebo (N=521)	Rendesivir (N=75)	Placebo (N=63)	Rendesivir (N=232)	Placebo (N=203)	Rendesivir (N=95)	Placebo (N=98)	Rendesivir (N=131)	Placebo (N=154)
Recuperação										
Nº de recuperações	399	352	73	58	206	156	57	61	63	77
Mediana do tempo para recuperação (IC 95%) — dias	10 (9–11)	15 (13–18)	5 (4–6)	6 (4–7)	7 (6–8)	9 (7–10)	15 (10–27)	20 (14–26)	29 (24–NE)	28 (24–NE)
Razão da taxa (IC 95%)†	1,29 (1,12–1,49 [P<0,001])		1,29 (0,91–1,83)		1,45 (1,18–1,79)		1,09 (0,76–1,57)		0,98 (0,70–1,36)	
Mortalidade ao dia 14‡										
Razão de risco para dados ao dia 15 (95% CI)	0,55 (0,36–0,83)		0,42 (0,04–4,67)		0,28 (0,12–0,66)		0,82 (0,40–1,69)		0,76 (0,39–1,50)	
Nº de mortes ao dia 15	35	61	1	2	7	21	13	17	14	21
Estimativas de Kaplan-Meier para mortalidade no dia 15 — % (IC 95%)	6,7 (4,8–9,2)	11,9 (9,4–15,0)	1,3 (0,2–9,1)	3,2 (0,8–12,1)	3,1 (1,5–6,4)	10,5 (7,0–15,7)	14,2 (8,5–23,2)	17,3 (11,2–26,4)	10,9 (6,6–17,6)	13,8 (9,2–20,4)
Mortalidade dentre o período total do estudo‡										
Razão de risco (IC 95%)	0,73 (0,52–1,03)		0,82 (0,17–4,07)		0,30 (0,14–0,64)		1,02 (0,54–1,91)		1,13 (0,67–1,89)	
Nº de mortes ao dia 29	59	77	3	3	9	25	19	20	28	29
Estimativas de Kaplan-Meier para mortalidade no dia 29 — % (IC 95%)	11,4 (9,0–14,5)	15,2 (12,3–18,6)	4,1 (1,3–12,1)	4,8 (1,6–14,3)	4 (2,1–7,5)	12,7 (8,8–18,3)	21,2 (14,0–31,2)	20,4 (13,7–29,8)	21,9 (15,7–30,1)	19,3 (13,8–26,5)
Pontuação ordinal no dia 15 (±2 dias) — n° (%)§										
1	157 (29,0)	115 (22,1)	38 (50,7)	28 (44,4)	90 (38,8)	62 (30,5)	18 (18,9)	14 (14,3)	11 (8,4)	11 (7,1)
2	117 (21,6)	102 (19,6)	20 (26,7)	15 (23,8)	70 (30,2)	58 (28,6)	22 (23,2)	19 (19,4)	5 (3,8)	10 (6,5)
3	14 (2,6)	8 (1,5)	8 (10,7)	4 (6,3)	6 (2,6)	4 (2,0)	0	0	0	0
4	38 (7,0)	33 (6,3)	3 (4,0)	7 (11,1)	17 (7,3)	13 (6,4)	12 (12,6)	4 (4,1)	6 (4,6)	9 (5,8)
5	58 (10,7)	60 (11,5)	3 (4,0)	5 (7,9)	25 (10,8)	18 (8,9)	2 (2,1)	14 (14,3)	28 (21,4)	23 (14,9)

6	28 (5,2)	24 (4,6)	1 (1,3)	0	5 (2,2)	7 (3,4)	12 (12,6)	11 (11,2)	10 (7,6)	6 (3,9)
7	95 (17,6)	121 (23,2)	1 (1,3)	3 (4,8)	13 (5,6)	21 (10,3)	16 (16,8)	20 (20,4)	57 (43,5)	74 (48,1)
8	34 (6,3)	58 (11,1)	1 (1,3)	1 (1,6)	6 (2,6)	20 (9,9)	13 (13,7)	16 (16,3)	14 (10,7)	21 (13,6)
Razão de possibilidades (95% CI)	1,5 (1,2–1,9)		1,5 (0,8–2,7)		1,6 (1,2–2,3)		1,4 (0,9–2,3)		1,2 (0,8–1,9)	

Apêndice VI: Avaliação da qualidade geral das evidências (GRADE)

Tabela 37. Avaliação da qualidade geral das evidências (GRADE)

Avaliação da incerteza							Impacto	Qualidade da evidência	Importância
Nº de estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
Tempo até a recuperação (28 dias)									
2	Ensaio clínico randomizado	não grave	não grave	Desfechos avaliados em população com diferentes níveis de gravidade da doença.	não grave	Desfecho avaliado na população com escore 5 e 6 na linha de base como análise de subgrupo do estudo ACTT-1.	<p>ACTT-1:</p> <ul style="list-style-type: none"> - População geral: mediana 10 dias (9-11) com rendesivir vs. 15 dias (13-18) para placebo. - Subgrupo com pontuação basal de 5 na escala ordinal: mediana 7 dias (6-8) para rendesivir vs. 9 dias (7-10) para placebo. - Subgrupo com pontuação basal de 5 na escala ordinal: mediana 15 dias (10-27) para rendesivir vs. 19,5 dias (14-26) para placebo. <p>NCT04292730:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Braço 10 dias de tratamento com rendesivir na população geral do estudo: mediana 7 dias (4-12 dias). - Braço 5 dias de tratamento com rendesivir na população geral do estudo: mediana 6 dias (4-9 dias). - Braço controle: mediana 7 dias (4-14 dias). 	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO
Mortalidade (28 dias)									
4	Ensaio clínico randomizado	não grave	não grave	Desfechos avaliados em população com diferentes níveis de gravidade da doença.	não grave	Desfecho avaliado na população com escore 5 e 6 na linha de base como análise de subgrupo do estudo ACTT-1.	<p>ACTT-1:</p> <ul style="list-style-type: none"> - População geral: razão de risco, 0,73; IC 95%, 0,52 a 1,03. - Subgrupo com pontuação basal de 5 na escala ordinal: razão de risco, 0,30; IC 95%, 0,14-0,64. - Subgrupo com pontuação basal de 6 na escala ordinal: razão de risco, 1,02; IC 95% 0,54-1,91. 	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE

Avaliação da incerteza							Impacto	Qualidade da evidência	Importância
Nº de estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
							<p>NCT04292730: Taxa de mortalidade na população geral do estudo: 1% (IC 95%, 0,0% a 2,6%) para o grupo de 5 dias de rendesivir, 2% (IC 95%, 0,0% a 3,6%) para o grupo de 10 dias de rendesivir e 2% para o grupo de cuidado de suporte.</p> <p>NCT04257656: Taxa de mortalidade na população geral do estudo: 14% no grupo rendesivir e 13% no grupo placebo.</p> <p>SOLIDARITY: Razão da taxa de mortalidade no dia 28 na população geral do estudo entre rendesivir e placebo: 1,19 (0,89-1,59; p=0,23).</p>		

Melhora do Status Clínico

2	Ensaio clínico randomizado	não grave	não grave	Desfechos avaliados em população com diferentes níveis de gravidade da doença.	não grave	Desfecho avaliado na população com escore 5 e 6 na linha de base como análise de subgrupo do estudo ACTT-1.	<p>ACTT-1: status no dia 15, definido pelo estudo - População geral do estudo: odds ratio 1,5; IC 95%, 1,2-1,9. - Subgrupo com pontuação basal de 5 na escala ordinal: odds ratio 1,6; IC 95%, 1,2-2,3. - Subgrupo com pontuação basal de 6 na escala ordinal: odds ratio 1,4; IC 95%, 0,9-2,3.</p> <p>NCT04292730: status no dia 14, definido pelo estudo, na população geral - Tratamento de 10 dias com rendesivir vs. Controle: 0,03 Wilcoxon Rank-sum test p-value. - Tratamento de 5 dias com rendesivir vs. Controle: 0,03 Wilcoxon Rank-sum test p-value.</p>	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE
---	----------------------------	-----------	-----------	--	-----------	---	---	------------------	------------

Avaliação da incerteza							Impacto	Qualidade da evidência	Importância
Nº de estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
Eventos adversos graves									
3	Ensaio clínico randomizado	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	ACTT-1: - Incidência de EAs graves com radesivir: 24,6%. - Incidência de EAs graves com placebo: 31,6%. NCT04292730: - Incidência de EAs graves com radesivir: 5%. - Incidência de EAs graves com placebo: 9%. NCT04257656: - Incidência de EAs graves com radesivir: 18%. - Incidência de EAs graves com placebo: 26%.	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO