

## Uso do Remdesivir no Tratamento da COVID-19

Antonio Silvinato

Idevaldo Floriano

Wanderley Marques Bernardo

### RELATÓRIO DE RESPOSTA RÁPIDA

#### Introdução

O remdesivir (RDV) é um pró-fármaco nucleotídeo-análogo de ação direta que inibe o ácido ribonucleico (RNA) *Coronaviridae* - polimerase dependente do RNA, através da incorporação da sua forma trifosfatada no RNA viral. Ele demonstrou atividade *in vitro* contra SARS-CoV-2. Em um modelo de macaco *rhesus* de infecção por SARS-CoV-2, o tratamento com remdesivir foi iniciado logo após a inoculação; os animais tratados com remdesivir apresentaram níveis de vírus mais baixos nos pulmões e menos danos pulmonares do que os animais controle.

#### Dúvida clínica

Qual o impacto, nos desfechos mortalidade total (morte por qualquer causa), taxa de pacientes recuperados, taxa de pacientes com melhora clínica, necessidade de ventilação mecânica ou oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) e eventos adversos, do remdesivir no tratamento de pacientes internados com COVID-19 quando comparado ao tratamento usual ?

#### Metodologia

Critérios de elegibilidade:

1. Paciente adulto internado com COVID-19;
2. Tratamento com remdesivir mais terapia usual comparado com terapia usual com ou sem placebo;
3. Desfechos - morte (qualquer causa), taxa de pacientes recuperados, taxa de pacientes com melhora clínica, necessidade de ventilação mecânica ou ECMO e eventos adversos;

4. Excluídos os desfechos – intermediários;
5. Ensaio clínico randomizado (ECR) fase III ou estudos observacionais;
6. Sem limite de período ou idioma;
7. Texto completo disponível para acesso;
8. Tempo de seguimento: mínimo de 24 dias.

A busca por evidência será realizada na base de informação científica virtual Medline e na CENTRAL / Cochrane. A busca nestas bases de dados foi realizada até o mês de agosto de 2021.

O risco de vieses para os ensaios clínicos randomizados será avaliado por meio dos itens da ferramenta RoB 2, acrescidos de outros elementos fundamentais, e expresso em muito grave, grave ou não grave. Para os estudos de coorte será usada a ferramenta ROBINS-I (*Risk Of Bias In Non-randomised Studies – of Interventions*).

A qualidade da evidência será avaliada pelo sistema GRADE – *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*, usando o software GRADEpro e graduando em muito baixa, baixa, moderada e alta.

Os resultados para os desfechos categóricos serão expressos através da diferença do risco entre a terapia com remdesivir e o tratamento usual. Caso a diferença do risco (DR) entre os grupos seja significativa (confiança de 95%) esta será expressa acompanhada do Intervalo de Confiança de 95% (IC95%) e do Número Necessário para Tratar (NNT) ou para produzir dano (NNH).

Os desfechos comuns, serão agregados por meio da meta-análise, utilizando-se o software *RevMan* 5.4, sendo a diferença de risco global com intervalos de confiança de 95% (IC) a medida final utilizada para sustentar a síntese da evidência, que responderá à dúvida clínica desta avaliação.

### **Resultado da Busca / População incluída**

Na busca da evidência foram recuperados 180 artigos, sendo selecionados pelo título e resumo 12 estudos que avaliaram o uso do remdesivir no tratamento de pacientes internados com COVID-19, em comparação com terapia usual com ou sem placebo. Desses 12 estudos foram incluídos 8 para suportar esta avaliação.

A população incluída é de 11.547 pacientes internados com COVID-19 moderada/grave, submetidos a terapia com remdesivir (N = 5.308) comparada ao tratamento usual com ou sem placebo (N = 6.239), e seguidos para medir os desfechos morte (qualquer causa), número de pacientes recuperados, número de pacientes com melhora clínica, necessidade de ventilação mecânica ou Oxigenação por Membrana Extracorpórea (ECMO - sigla em inglês) e eventos adversos até 24-30 dias após a internação.

## SUMÁRIO DE RESULTADOS - GRADE

### ECRs incluídos

Desfecho Nº de participantes (estudos)	Efeito relativo (95% CI)	Efeitos absolutos potenciais (95% CI)			Certainty
				Diferença	
Morte em até 29 dias Nº de participantes: 7212 (5 ECRs)	RR 0.94 (0.82 para 1.07)	11.2%	10.5% (9.2 para 12)	0.7% menos (2 menos para 0,8 mais)	⊕⊕⊕○ MODERADA <sup>a</sup>
Pacientes recuperados até 29 dias Nº de participantes: 1525 (3 ECRs)	RR 1.09 (1.03 para 1.15)	69.4%	75.6% (71.4 para 79.8)	6.2% mais (2,1 mais para 10,4 mais)	⊕⊕○○ BAIXA <sup>b,c</sup>
Melhora clínica em até 29 dias Nº de participantes: 629 (2 ECRs)	RR 1.10 (1.01 para 1.19)	75.9%	83.5% (76.7 para 90.3)	7.6% mais (0,8 mais para 14,4 mais)	⊕⊕○○ BAIXA <sup>c,d</sup>
Ventilação mecânica ou ECMO em até 29 dias Nº de participantes: 6420 (5 ECRs)	RR 0.76 (0.46 para 1.26)	11.9%	9.0% (5.5 para 15)	2.9% menos (6,4 menos para 3,1 mais)	⊕⊕○○ BAIXA <sup>a,e</sup>

## NÚCLEO DE MEDICINA BASEADA EM EVIDÊNCIA DA UNIMEDBXM

Desfecho Nº de participantes (estudos)	Efeito relativo (95% CI)	Efeitos absolutos potenciais (95% CI)			Certainty
				Diferença	
Eventos adversos graves até 29 dias Nº de participantes: 1674 (3 ECRs)	RR 0.75 (0.63 para 0.90)	25.3%	19.0% (15.9 para 22.8)	6.3% menos (9,4 menos para 2,5 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADA <sup>c</sup>

### Explanations

- Três dos cinco estudos não tiveram cegamento do pesquisador. Dois estudos apresentaram risco de viés para randomização e alocação com algumas preocupações.
- Dois dos três estudos sem cegamento do pesquisador e um estudo com risco de viés para randomização e alocação vendada com algumas preocupações
- Intervalo de confiança largo
- Um dos dois estudo incluídos não teve cegamento do pesquisador e o outro apresentou um risco de viés para randomização e alocação vendada com algumas preocupações
- Heterogeneidade alta ( $I^2 = 71\%$ )

### COORTES incluídos

Desfecho Nº de participantes (estudos)	Efeito relativo (95% CI)	Efeitos absolutos potenciais (95% CI)			Certainty
				Diferença	
Morte em 28- 30 dias Nº de participantes: 4335 (3 estudos observacionais)	RR 0.85 (0.56 para 1.28)	13.6%	11.6% (7.6 para 17.4)	2.0% menos (6 menos para 3,8 mais)	⊕⊕⊕○ MODERADA <sup>a</sup>

### Explanations

- Alta heterogeneidade ( $I^2 = 76\%$ )

#### GRADE Working Group grades of evidence

**High certainty:** We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

**Moderate certainty:** We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

**Low certainty:** Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

**Very low certainty:** We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

## RESULTADOS

### 1. Avaliação incluindo ECRs

Em pacientes internados com COVID-19 moderada/grave o remdesivir mais cuidado usual comparado com apenas cuidado usual, até 29 dias:

- não há diferença para o risco de morte [QUALIDADE DA EVIDÊNCIA MODERADA];
- não há diferença no risco de ventilação mecânica ou ECMO, [QUALIDADE DA EVIDÊNCIA BAIXA];
- aumenta o número de recuperados em 6% (RRA = 0.06, IC95% 0.02 a 0.10; NNT = 17, IC95% 10 a 50), [QUALIDADE DA EVIDÊNCIA BAIXA];
- aumenta o número de pacientes com melhora clínica em 7% (RRA = 0.07, IC95% 0.01 a 0.14; NNT = 14, IC95% 7 a 100), [QUALIDADE DA EVIDÊNCIA BAIXA];
- reduz o risco de eventos adversos graves em 6% (RRA = -0.06, IC95% -0.10 a -0.02; NNT = 17, IC95% 10 a 50), [QUALIDADE DA EVIDÊNCIA MODERADA].

## 2. Avaliação incluindo estudos coortes

Em pacientes internados com COVID-19 moderada/grave o remdesivir mais cuidado usual comparado com apenas cuidado usual, até 24-28 dias:

- não há diferença para o risco de morte, [QUALIDADE DA EVIDÊNCIA MODERADA].

## SÍNTESE DA EVIDÊNCIA

Em pacientes internados com COVID-19 moderada/grave o remdesivir mais cuidado usual: não reduz o risco de morte (CERTEZA MODERADA) e de ventilação mecânica (BAIXA CERTEZA); aumenta o número de recuperados em 6% (necessário tratar 17 para um benefício) [BAIXA CERTEZA] e aumenta o número de pacientes com melhora clínica em 7% (necessário tratar 14 para um benefício) [BAIXA CERTEZA].

A relação risco/benefício é adequada.