

Uso do Remdesivir no tratamento da Covid-19: uma revisão integrativa

Use of Remdesivir in the treatment of Covid-19: na integrative review

Uso de Remdesivir en el tratamiento del Covid-19: una revisión integradora

Recebido: 01/02/2022 | Revisado: 06/02/2022 | Aceito: 09/02/2022 | Publicado: 14/02/2022

Gabrielly Alves Malacrida

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4072-0638>

Universidade do Oeste Paulista, Brasil

E-mail: gaby_malacrida@hotmail.com

Gabriel Henrique Maximino Santos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3742-0434>

Universidade do Oeste Paulista, Brasil

E-mail: gabriel_maximino@hotmail.com

Valéria Cataneli Pereira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2080-9221>

Universidade do Oeste Paulista, Brasil

E-mail: valeriapereira@unoeste.br

Rogéria Keller

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7315-986X>

Universidade do Oeste Paulista, Brasil

E-mail: rogeriakeller@unoeste.br

Resumo

O presente estudo teve por objetivo determinar a eficácia, efetividade e segurança do Remdesivir no tratamento para a Covid-19 através de uma revisão integrativa. A busca dos artigos foi realizada em março de 2021 nas bases de dados Pubmed, Scielo, Embase e Cochrane. Para guiar essa pesquisa, levantou-se a questão norteadora: “Qual o papel do Remdesivir no tratamento da Covid-19 em humanos?”. Foram utilizados os descritores “Covid ou Sars-Cov-2 ou Coronavirus” e “treatment” e “Remdesivir”. Os critérios de inclusão foram estudos primários originais que abordassem o tema proposto, disponíveis na íntegra, entre 2019-2021, nos idiomas português ou inglês. Dos 3012 artigos encontrados, foram utilizados 17 que atenderam os critérios de inclusão. A maioria dos estudos encontrados relatou uma melhora no quadro dos pacientes tratados com Remdesivir, porém é importante ressaltar que a terapia com o medicamento também apresentou diversos efeitos colaterais e não alterou o índice de mortalidade. Com base nos dados analisados, o Remdesivir demonstrou resultados promissores, sugerindo um perfil de risco-benefício favorável, porém até onde se foi observado, a taxa de óbitos não foi alterada e seu uso prolongado pode desencadear efeitos colaterais indesejáveis.

Palavras-chave: Covid-19; Sars-CoV-2; Coronavírus; Tratamento; Remdesivir; Pandemia; Revisão.

Abstract

The present study aimed to determine the efficacy, effectiveness and safety of Remdesivir in the treatment of Covid-19 through an integrative review. The search for articles was carried out in March 2021 in the Pubmed, Scielo, Embase and Cochrane databases. To guide this research, the guiding question was raised: “What is the role of Remdesivir in the treatment of Covid-19 in humans?”. The descriptors “Covid or Sars-Cov-2 or Coronavirus” and “treatment” and “Remdesivir” were used. Inclusion criteria were original primary studies that addressed the proposed topic, available in full, between 2019-2021, in Portuguese or English. Of the 3012 articles found, 17 were used that met the inclusion criteria. Most of the studies found reported an improvement in the condition of patients treated with Remdesivir, but it is important to note that therapy with the drug also had several side effects and did not change the mortality rate. Based on the data analyzed, Remdesivir showed promising results, suggesting a favorable risk-benefit profile, but as far as was observed, the rate of deaths was not altered and its prolonged use can trigger undesirable side effects.

Keywords: Covid-19; Sars-CoV-2; Coronavírus; Treatment; Remdesivir; Pandemic; Review.

Resumen

El presente estudio tuvo como objetivo determinar la eficacia, efectividad y seguridad de Remdesivir en el tratamiento de Covid-19 a través de una revisión integradora. La búsqueda de artículos se realizó en marzo de 2021 en las bases de datos Pubmed, Scielo, Embase y Cochrane. Para guiar esta investigación, se planteó la pregunta guía: “¿Cuál es el papel de Remdesivir en el tratamiento de Covid-19 en humanos?”. Se utilizaron los descriptores “Covid o Sars-Cov-2 o Coronavirus” y “tratamiento” y “Remdesivir”. Los criterios de inclusión fueron estudios primarios originales que

abordaran el tema propuesto, disponibles en su totalidad, entre 2019-2021, en portugués o inglés. De los 3012 artículos encontrados, se utilizaron 17 que cumplieron con los criterios de inclusión. La mayoría de los estudios encontrados informaron una mejora en la condición de los pacientes tratados con Remdesivir, pero es importante señalar que la terapia con el medicamento también tuvo varios efectos secundarios y no cambió la tasa de mortalidad. Con base en los datos analizados, Remdesivir mostró resultados prometedores, lo que sugiere un perfil de riesgo-beneficio favorable, pero hasta donde se observó, la tasa de muertes no se alteró y su uso prolongado puede desencadenar efectos secundarios indeseables.

Palabras clave: Covid-19; Sars-CoV-2; Coronavírus; Tratamiento; Remdesivir; Pandemia; Revisión.

1. Introdução

Em dezembro de 2019 os primeiros casos da infecção pelo novo coronavírus foram observados em Hubei (China) e com o passar do tempo, alastrou-se para todos os continentes, iniciando uma pandemia para o Coronavírus 2019 (Covid-19) que foi reconhecida pela OMS (Organização Mundial de Saúde) em março de 2020. (Who, 2020; Zhang & Liu, 2020).

De modo geral, o SARS-CoV-2 é um vírus (β -coronavírus) envelopado com ácido ribonucleico de RNA de fita simples de sentido positivo grande e complexo (Zhou et al., 2020). Sua transmissão dá-se principalmente por gotículas, contato interpessoal íntimo (inferior a 2m por tempo prolongado) e por fômites (Wang et al., 2020). Acredita-se que o SARS-CoV-2 tenha surgido em mamíferos chiropteros (morcegos) e migrado para os humanos através de um hospedeiro intermediário, como o pangolim (Zhang et al., 2020).

De acordo com Céspedes e Souza (2020), a maioria dos indivíduos infectados é assintomática ou apresenta um quadro com sintomas leves, incluindo febre, fadiga, tosse, mialgia e escarro. Casos graves podem apresentar dor torácica, cianose, dispnéia, taquipnéia, sinais de esforço respiratório, hipotensão, descompensação das doenças de base e linfopenia, com os pacientes necessitando por serem conduzidos em leito de internação hospitalar (Céspedes & Souza, 2020).

Embora medidas de proteção tenham sido implementadas para reduzir a propagação do vírus, Yang et al (2020) acredita que a necessidade de um tratamento eficaz é imperativo para interromper o surto e reduzir a morbidade e mortalidade de Covid-19 (Yang et al., 2020).

Estudos para o tratamento de pacientes infectados com a doença ainda estão sendo realizados, mas de acordo com resumo do ClinicalTrial.gov há cerca de 546 drogas sendo testadas em 5017 estudos clínicos registrados (até março de 2021) (Clinical trials, 2021). Entre essas drogas, a primeira a ser aprovada pela Anvisa para o tratamento de Covid-19 no Brasil é o Remdesivir (Anvisa, 2021).

De acordo com Riera et al. (2020), o Remdesivir é um medicamento antiviral de amplo espectro contra vírus de RNA, desenvolvido em 2017 como uma opção de tratamento para Ebola, e mais tarde sendo testado para MERS-CoV e SARS-CoV (Riera et al., 2020). Em sua forma ativa, o medicamento compete com ATP para incorporação em RNA e inibe a atividade da enzima polimerase dependente de RNA (RdRp). Isso resulta no término da transcrição de RNA e consequentemente diminui a produção de RNA viral (National Center for Biotechnology Information, 2021).

Tendo isso em mente, essa revisão integrativa tem por objetivo discutir a eficácia, segurança e efetividade do Remdesivir para combater a infecção do vírus e apoiar os pesquisadores e médicos nas pesquisas em desenvolvimento de novos tratamentos visando a cura dos pacientes com Covid-19.

2. Metodologia

Esta revisão integrativa da literatura utilizou o modelo de pesquisa teórico-metodológico proposto por Souza et al. (2010), no qual a pesquisa é dividida em 6 fases:

Fase 1: Elaboração da pergunta norteadora.

Fase 2: Busca na literatura.

Fase 3: Coleta de dados.

Fase 4: Análise crítica dos estudos incluídos.

Fase 5: Discussão dos resultados.

Fase 6: Apresentação da revisão integrativa (Souza et al., 2010)

Sendo assim, a questão norteadora foi criada com base na estratégia PICO, cujo acrônimo (P- População; I- Intervenção; C- Comparação; O- *Outcomes*, que traduzimos para ‘Desfecho’ ou ‘Resultado’ em português) pode ser observado no quadro 1 (Santos et al., 2007).

Quadro 1. Componentes da pergunta de pesquisa.

| Itens | Componentes da pergunta |
|----------------------------|--|
| População | Pessoas com Covid-19 |
| Intervenção | Remdesivir |
| Comparação | Outros medicamentos usados para tratamento ou sem comparação |
| Desfecho (Outcomes) | Reações adversas, morte, cura ou nenhum efeito. |

Fonte: Elaborado pelos autores (2021).

Levando em consideração os elementos escolhidos, a pergunta foi definida como: ‘Qual o papel do Remdesivir no tratamento da Covid-19 em humanos?’.

A busca ocorreu em Março de 2021 com as palavras-chave “*Covid OR Sars-cov-2 OR Coronavirus*” AND “*treatment*” AND “*Remdesivir*” através das seguintes bases de dados: Pubmed, Scielo, Embase e Cochrane.

Os filtros utilizados foram: data de publicação (2019-2021) e os termos ‘*humans*’ e ‘*Free full text*’.

Os critérios de inclusão para esse estudo foram estudos primários originais que abordassem o tema proposto (ensaios clínicos randomizados, estudos de coorte, estudo de caso-controle e relato de caso), disponíveis na íntegra, entre 2019-2021, nos idiomas português ou inglês.

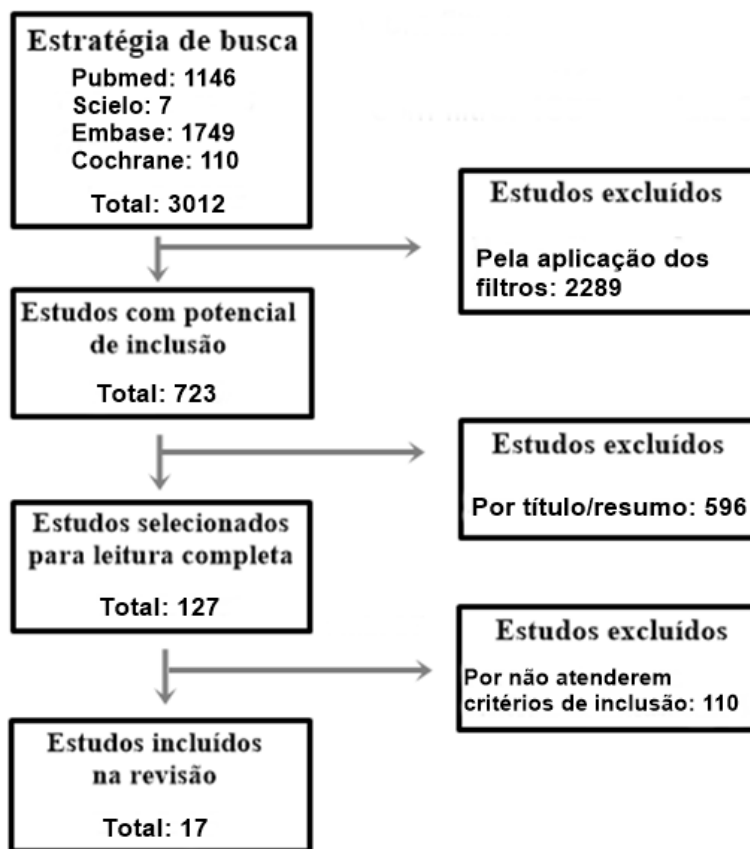
Foram excluídos desse estudo os artigos falando sobre o uso de Remdesivir para a prevenção do coronavírus, cartas ao editor, cartas-resposta, teses, estudos com um medicamento complementar ao Remdesivir, artigos com datas anteriores aos últimos dois anos e estudos realizados em animais.

3. Resultados e Discussão

A busca pelas palavras-chave nas bases de dados escolhidas resultou em 1146 artigos na plataforma Pubmed, 7 artigos no SciELO, 1749 no Embase e 110 no Cochrane, totalizando 3012 artigos para a pesquisa.

Após a leitura de títulos e resumos foram separados 127 artigos para uma leitura mais detalhada e entre estes, foram selecionados apenas 17 para o trabalho (Figura 1).

Figura 1. Fluxograma do processo de seleção de estudos.



Fonte: Elaborada pelos autores (2021).

Os artigos foram escolhidos com base na questão norteadora e ao todo foram encontrados cinco relatos de caso, cinco estudos randomizados e sete estudos de coorte, que podem ser observados no Quadro 2.

Quadro 2. Estudos escolhidos para a pesquisa

| Autores | Título | Tipo de estudo | Objetivo | Conclusões |
|------------------------------|---|---|--|---|
| Helleberg, M., et al. (2020) | Persistent COVID-19 in an Immunocompromised Patient Temporarily Responsive to Two Courses of Remdesivir Therapy | Relato de caso | Relatar o curso clínico e os achados em um paciente imunocomprometido com remissão de Covid-19 durante o tratamento com Remdesivir. | O curso e os achados neste caso clínico sugerem que o Remdesivir tem um rápido início de ação e pode suprimir, mas não erradicar a SARS-CoV-2 em pacientes imunocomprometidos. |
| Dubert, M., et al. (2020) | Case report study of the first five COVID-19 patients treated with Remdesivir in France | Relato de caso | Descrever os resultados clínicos e o monitoramento virológico de cinco pacientes com Covid-19 internados na unidade de terapia intensiva do Hospital Universitário Bichat-Claude Bernard, França, e tratados com Remdesivir. | Três pacientes tiveram um resultado favorável, porém o estudo destacou algumas dificuldades com a infusão de Remdesivir quando administrado na maioria dos pacientes com doença avançada. |
| Wang, Y., et al. (2020) | Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial | Estudo randomizado, duplo-cego, controlado, multicêntrico | Relatar os achados clínicos de um estudo randomizado, controlado por placebo, duplo-cego para avaliar a eficácia e segurança do Remdesivir intravenoso em adultos internados em dez hospitais de Wuhan com Covid-19 grave. | O tratamento com Remdesivir foi tolerado, mas não forneceu efeitos clínicos ou antivirais significativos. |
| Grein, J., et al. (2020) | Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19 | Estudo de Coorte | Descrever os resultados de um estudo de coorte realizado em pacientes tratados com Remdesivir em nove países diferentes. | Dos 53 pacientes que foram tratados com Remdesivir, 36 apresentaram melhora. |
| Beigel, J. H., et al. (2020) | Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report | Ensaio clínico duplo-cego, | Avaliar os resultados de um estudo realizado em 1.062 pacientes de dez | O Remdesivir apresentou um resultado superior ao placebo na redução do tempo |

| | | | | |
|---|---|---|--|--|
| | | randomizado e controlado | países diferentes, sendo que 541 foram tratados com Remdesivir e 521 com placebo. | de recuperação em adultos hospitalizados com Covid-19. |
| Goldman, J. D., et. al. (2020) | Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19 | Ensaio clínico randomizado, aberto, de fase III | Descrever os resultados de um estudo aberto, randomizado e multicêntrico que avaliou a eficácia e a segurança do tratamento com Remdesivir por 5 ou 10 dias em pacientes com doença de Covid-19 grave. | Em pacientes com Covid-19 grave sem necessidade de ventilação mecânica, o estudo não mostrou uma diferença significativa. |
| Dande, R., et. al. (2021) | Remdesivir in a pregnant patient with COVID-19 pneumonia | Relato de caso | Descrever experiência de tratamento com Remdesivir realizado em uma paciente grávida de 39 anos no Hospital de Pará. | A paciente demonstrou melhora clínica e laboratorial após um curso de 5 dias de Remdesivir intravenoso. |
| Spinner, C. D., et. al. (2020) | Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients With Moderate COVID-19 – A Randomized Clinical Trial | Ensaio clínico randomizado aberto de fase III | Determinar a eficácia de 5 ou 10 dias de tratamento com Remdesivir em comparação com o tratamento padrão. | Os pacientes randomizados para um curso de Remdesivir de 5 dias tiveram uma diferença estatisticamente significativa no estado clínico em comparação com o tratamento padrão, mas a diferença foi de importância clínica incerta. Enquanto que aqueles randomizados para um curso de 10 dias de Remdesivir não tiveram uma diferença estatisticamente significativa. |
| Ackley, T.W., et. al. (2021) | A Valid Warning or Clinical Lore: an Evaluation of Safety Outcomes of Remdesivir in Patients with Impaired Renal Function from a Multicenter Matched Cohort | Estudo de coorte | Comparar o risco de segurança entre pacientes hospitalizados com SARS-CoV-2 e possuindo ou não lesão renal, que necessitaram da administração de Remdesivir. | A administração de Remdesivir não foi significativamente associada ao aumento da lesão renal aguda em pacientes com eCrCl <30 ml/min em comparação com pacientes com eCrCl ≥30 ml/min. |
| Flisiak, R., et. al. (2021) | Remdesivir-based therapy improved the recovery of patients with COVID-19 in the multicenter, real-world SARSTer study | Estudo de coorte | Avaliar a eficácia e segurança do uso de Remdesivir em pacientes com Covid-19 em ambientes do mundo real. | O perfil de tolerabilidade do Remdesivir na análise atual estava de acordo com o observado em ensaios clínicos, e as elevações transitórias da aminotransferase foram os eventos adversos mais frequentemente observados. |
| Mendez-Echevaría, A., et. al. (2021) | Compassionate use of Remdesivir in children with COVID-19 | Estudo de coorte | Relatar um estudo coorte multicêntrico de crianças com SARS-CoV-2 grave confirmada recebendo Remdesivir durante o primeiro mês da pandemia na Espanha. | A maioria dos pacientes obteve boa evolução clínica, sem observar eventos adversos. |
| Pasquini, Z., et. al. (2020) | Effectiveness of Remdesivir in patients with COVID-19 under mechanical ventilation in an Italian ICU | Estudo de coorte | Relatar a evolução clínica de 25 pacientes gravemente enfermos sob ventilação mecânica tratados com Remdesivir. | Em comparação com os pacientes não tratados, a mortalidade foi significativamente menor para os pacientes tratados com Remdesivir. O tratamento foi associado à uma melhora na sobrevida. |
| Tempestilli, M., et. al. (2020) | Pharmacokinetics of Remdesivir and GS-441524 in two critically ill patients who recovered from COVID-19 | Relato de caso | Avaliar a farmacocinética de Remdesivir e GS-441524 no plasma, aspirado broncoalveolar (BAS) e LCR em dois pacientes criticamente enfermos com Covid-19. | Observou-se concentrações mais elevadas de Remdesivir em C0 e uma deterioração notável em C1. |
| Igbinosa, I., et. al. (2020) | Use of Remdesivir for pregnant patients with severe novel coronavirus disease 2019 | Relato de caso | Descrever o tratamento de 3 pacientes grávidas com Covid-19 que fizeram uso do tratamento compassivo de Remdesivir. | O Remdesivir foi bem tolerado em mulheres grávidas e possivelmente eficaz. |
| Joo, E. J., et. al. (2021) | Clinical and Virologic Effectiveness of Remdesivir Treatment for Severe Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Korea: a Nationwide Multicenter Retrospective Cohort Study | Estudo de coorte retrospectivo | Avaliação de 86 pacientes com Covid-19 grave, incluindo 48 pacientes tratados com Remdesivir. | O uso de Remdesivir apresentou benefício clínico e virológico em termos de necessidade de ventilação mecânica e redução da carga viral nos paciente. |
| Kalil, A. C., et. al. (2021) | Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19 | Estudo duplo-ciego, randomizado, controlado por placebo | 1.033 pacientes foram submetidos à randomização, avaliando Baricitinibe mais Remdesivir em adultos hospitalizados com Covid-19. | O Baricitinibe mais Remdesivir foi superior ao Remdesivir sozinho na redução do tempo de recuperação e na aceleração da melhora do estado clínico entre os pacientes com Covid-19. |
| Aiswarya, D. et. al. (2021) | Use of Remdesivir in Patients With COVID-19 on Hemodialysis: A Study of Safety and Tolerance | Estudo de coorte prospectivo observacional | Estudar o uso compassivo e o perfil de segurança de Remdesivir em pacientes com doença renal em estágio terminal e infecção por SARS-CoV-2 moderada a grave | Não houve eventos de alterações significativas nos testes de função hepática e a administração precoce de Remdesivir encurtou a duração da hospitalização em uma média de 5,5 dias. |

Fonte: Elaborado pelos autores (2021).

Entre os estudos escolhidos, encontramos cinco relatos de caso descrevendo o papel do Remdesivir no tratamento da Covid-19 (Dubert et al., 2020; Dande et al., 2021; Helleberg et al., 2020; Tempestilli et al., 2020; Igbinsosa et al. 2020).

No caso clínico relatado por Helleberg et al. (2020), havia um paciente de cinquenta anos com diagnóstico confirmado de Covid-19 através de uma PCR para SARS-CoV-2 em um esfregaço de garganta. Seus sintomas foram controlados com o tratamento de Remdesivir, o qual o paciente recebeu uma dose de ataque de 200mg intravenoso, seguido de 100mg intravenoso todos os dias. Dois dias após o início do tratamento seu estado geral melhorou, fazendo o paciente receber alta depois de 10 dias com esse curso, porém um dia após a interrupção do tratamento, houve recidiva da doença, sugerindo que o medicamento pode suprimir a infecção do Sars-Cov-2, mas não erradicá-lo.

Já o estudo de Dubert et al. (2020), observou cinco pacientes internados no Hospital Universitário Bichat-Claude Bernard, em Paris, França, entre 24 de janeiro e 1 de março de 2020, com diagnóstico confirmado de Covid-19. A medicação foi a mesma utilizada no estudo de Helleberg et al. (2020), sendo que o Remdesivir foi aplicado em uma dose de ataque de 200mg intravenoso, seguido de 100mg intravenoso todos os dias, a diferença é que em vez de dez dias, o período máximo foi de quatorze dias. Três desses pacientes tiveram um resultado favorável, recebendo alta após aproximadamente quatorze dias de tratamento. Quatro dos cinco pacientes apresentaram efeitos colaterais durante o tratamento: dois sofreram lesão renal aguda e dois tiveram erupção cutânea maculopapular com hepatite citolítica. Dois deles morreram devido à falência de múltiplos órgãos, entretanto ambos os pacientes que morreram tiveram co-infecções bacterianas durante sua estadia que necessitaram de antibioticoterapia, o que torna difícil avaliar se a falência de múltiplos órgãos foi causada pelo Remdesivir, pelo Sars-CoV-2 ou pela infecção bacteriana.

Diante disso, o estudo farmacocinético de Tempestilli et al. (2020) foi o primeiro estudo a relatar a farmacocinética do medicamento Remdesivir em pacientes com Covid-19. Eles estudaram a farmacocinética de Remdesivir e seu metabólito no plasma, aspirado broncoalveolar e líquido em dois pacientes criticamente enfermos com a doença. O estudo foi feito em um paciente do sexo feminino e um do sexo masculino, com 66 e 67 anos de idade, respectivamente. Ambos eram residentes da cidade de Wuhan, na China, que haviam viajado para a Itália e foram internados no Instituto Nacional de Doenças Infecciosas 'Lazzaro Spallanzani'. O Remdesivir mostrou meia-vida de 1h nas amostras, enquanto o GS-441524 (seu metabólito) permaneceu em concentração plasmática detectável até a seguinte administração de Remdesivir, enfatizando a necessidade de seu monitoramento. As hipóteses levantadas para a diferença da concentração nos compartimentos estudados podem ser devido a diferentes propriedades de fornecimento de sangue ou de ligação às proteínas (Remdesivir tem ligação moderada às proteínas enquanto GS-441524 exibe uma ligação muito mais baixa às proteínas), ou ainda a diferente absorção e metabolismo do fármaco nas células pulmonares, onde está presente um grande número de células infectadas por vírus.

Além desses estudos, tivemos dois relatos de casos do Remdesivir sendo usado em pacientes grávidas (Dande et al., 2021; Igbinsosa et al., 2020). O estudo de Dande et al. (2021) estuda o tratamento de uma mulher grávida com 29 semanas de gestação que apresentou um teste positivo para Covid-19. No seu tratamento, a paciente recebeu 200mg de Remdesivir IV no dia 1 seguido de 100mg por dia durante os próximos quatro dias. Os níveis diários de AST, ALT e creatinina sérica foram monitorados e permaneceram dentro de uma faixa aceitável. Ao contrário dos estudos de Helleberg et al. (2020) e Dubert et al. (2020), a paciente não apresentou efeitos colaterais desde a alta e teve recuperação sintomática completa da infecção. O bebê também não apresentou nenhuma doença ou sinais de infecção respiratória após o parto e, portanto, não foi testado para infecção por Covid-19.

Já o estudo de Igbinsosa et al. (2020), relata o tratamento de três mulheres grávidas com Covid-19 internadas na Instituição de Stanford, Califórnia. O Remdesivir foi bem tolerado entre elas e possivelmente eficaz para o tratamento. A primeira paciente recebeu apenas três doses de Remdesivir, a segunda recebeu oito doses e a terceira recebeu duas. Além das transaminases elevadas, não foram observados efeitos adversos do medicamento e todas receberam alta.

Uma desvantagem dos relatos de caso é a falta de um rigor científico maior, já que a pesquisa está sujeita à subjetividade do autor (Yin, 2009). Por outro lado, os estudos randomizados com uma amostra maior são os que menos sofrem a influência de fatores de confusão e vieses (Menezes & Santos, 1999).

Spinner et al. (2020) publicou o primeiro estudo randomizado explorando a eficácia de 5 ou 10 dias de tratamento com Remdesivir contra o tratamento padrão no estado clínico de adultos com pneumonia moderada (saturação de oxigênio > 94% em ar ambiente). Os autores encontraram uma diferença estatisticamente significativa entre os pacientes randomizados para um curso de cinco dias do antiviral em comparação com o tratamento padrão, mas concluíram que “a diferença era de importância clínica incerta”. Além disso, os pacientes no grupo de dez dias não mostraram uma diferença significativa em comparação com o tratamento padrão no 11º dia de tratamento. Náusea, hipocalemia e cefaleia foram mais frequentes no grupo tratado em comparação com o tratamento padrão.

Por outro lado, Wang et al. (2020) realizou um estudo randomizado em dez hospitais em Hubei, China, explorando a eficácia do Remdesivir em 237 pacientes hospitalizados com Covid-19 entre 6 de fevereiro de 2020 e 12 de março de 2020. Comparado com o placebo, o Remdesivir não foi estatisticamente significativo à melhora clínica e não melhorou a mortalidade ou o tempo de eliminação da SARS-CoV-2. Entre os pacientes com duração dos sintomas <10 dias, houve uma sugestão de que o tempo para melhora clínica foi mais rápido no grupo de tratamento do que no grupo controle; no entanto, a diferença não foi significativa.

No ensaio randomizado conduzido por Beigel et al. (2020), foi realizado um tratamento de dez dias com Remdesivir contra o placebo em 1.063 pacientes hospitalizados por Covid-19. Os resultados finais deste estudo mostram que o tratamento com Remdesivir melhorou os resultados clínicos. O tempo médio de recuperação foi menor nos pacientes alocados para Remdesivir do que nos pacientes do grupo placebo.

Goldman et al. (2020), relataram os resultados de um ensaio clínico randomizado que avaliou a eficácia e segurança de dois esquemas de tratamentos com Remdesivir (curso de 5 dias *versus* 10 dias) em 397 pacientes com Covid-19 grave. Os pesquisadores relataram que no dia 14, os pacientes no grupo de 10 dias tiveram uma distribuição no estado clínico semelhante àquela entre os pacientes no grupo de cinco dias, e uma proporção semelhante de eventos adversos em ambos os grupos, como náusea (9%), agravamento da insuficiência respiratória (8%), níveis elevados de ALT (7%) e constipação (7%). Eles não puderam determinar a magnitude do benefício ou dano devido à falta de um grupo de controle com placebo.

E Kalil et al. (2021) realizaram um estudo randomizado, duplo-mascarado de Baricitinibe+Remdesivir contra o tratamento apenas com o Remdesivir. 1.033 pacientes foram aleatoriamente designados para receber Baricitinibe+Remdesivir ou Placebo+Remdesivir, e os pacientes tratados com Baricitinibe+Remdesivir recuperaram em média um dia mais rápido do que o segundo grupo. O maior efeito foi observado em pacientes que receberam oxigênio de alto fluxo ou ventilação não invasiva no momento da inscrição. Embora o estudo não tenha sido desenvolvido para mostrar uma diferença na mortalidade, a mortalidade em 28 dias em pacientes que receberam oxigênio suplementar foi de 7,5% no grupo tratado com Baricitinibe em comparação com 12,9% no grupo tratado com placebo e Remdesivir.

Dentre esses estudos podemos observar que Beigel et al. (2020) encontraram um tempo de recuperação menor dos pacientes tratados com Remdesivir, ao passo que Spinner et al. (2020) e Wang et al. (2020) consideraram que essa diferença é tão baixa que torna-se clinicamente incerta.

O estudo de Goldman et al. (2020) não tinha um controle com placebo, de forma que não foi um teste de eficácia para o fármaco, ele apenas observou que um curso de 5 dias e um curso de 10 dias de Remdesivir não fizeram nenhuma diferença em pacientes com Covid-19 grave que não precisavam de ventilação mecânica.

Entre os estudos de coorte encontrados, sete autores (Grein et al., 2020; Pasquini et al., 2020; Mendez-Echevaría et al., 2021; Flisiak et al., 2021; Ackley et al., 2021; Joo et al., 2021; Aiswarya et al., 2021) relataram suas observações em relação ao tratamento.

Grein et al. (2020) descreveu um estudo de coorte feito com series de casos fragmentados (apenas 53/61 pacientes foram analisados) com várias gravidades de doença. 53 pacientes com Covid-19 foram tratados com Remdesivir, entre os quais 30 estavam em ventilação mecânica. Após um acompanhamento médio de 18 dias após o início do Remdesivir, um total de vinte e cinco (47%) receberam alta; sete (13%) morreram e dez ainda estavam em ventilação mecânica invasiva.

Pasquini et al. (2020) compararam retrospectivamente 51 pacientes internados na UTI do hospital Pesaro, Itália, com diagnóstico confirmado de Covid-19. Dentre eles, 25 pacientes foram tratados com Remdesivir e 26 foram tidos como controles. Ambos os grupos estavam sob ventilação mecânica. Os autores relataram mortalidade significativamente menor entre os pacientes tratados com Remdesivir em comparação com aqueles que não receberam o antiviral e melhores chances de sobrevivência entre os pacientes tratados com Remdesivir em comparação com os controles.

Mendez-Echevaría et al. (2021) compartilharam sua experiência em um estudo observacional multicêntrico conduzido em oito crianças com SARS-CoV-2 recebendo tratamento compassivo de Remdesivir na Espanha. Embora o Remdesivir não tenha sido aprovado para tratar Covid-19 em crianças menores de 12 anos, o medicamento foi prescrito para situações de emergência e sete de oito pacientes alcançaram resultados clínicos bem-sucedidos com efeitos colaterais mínimos, pelo menos em curto prazo.

Ackley et al. (2021) realizaram um estudo de coorte multicêntrico retrospectivo de prontuários de pacientes adultos com SARS-CoV-2 internados em um dos cinco hospitais do Sistema de Saúde de Yale New Haven e que foram tratados com Remdesivir. É o primeiro estudo que avaliou o risco de nefrotoxicidade do Remdesivir em pacientes com insuficiência renal, pois tanto o estudo de Goldman et al. (2020) quanto de Beigel et al. (2020) e Wang et al. (2020) excluíram pacientes com doença renal. Nesse estudo, 347 pacientes foram avaliados e a conclusão extraída foi que o fármaco Remdesivir não foi significativamente associado a um aumento na incidência de Insuficiência renal aguda em pacientes com Covid-19, mesmo em pacientes que tinham eCrCl basal <30 mL/min.

Flisiak et al. (2021) selecionou 333 pacientes dos 1496 indivíduos incluídos no banco de dados nacional SARSTer e focou em avaliar a eficácia e segurança do uso de Remdesivir em pacientes com Covid-19 em ambientes do mundo real. Entre esses 333 pacientes, 122 receberam terapia com Remdesivir e 211 foram tratados com lopinavir/ritonavir. O uso de Remdesivir foi independentemente associado a pelo menos uma melhora de dois pontos na escala ordinal e os pacientes tratados com lopinavir/ritonavir apresentaram mais eventos adversos (39%) do que aqueles tratados com Remdesivir (20%). A conclusão final dos autores é de que o uso de Remdesivir apresenta melhores resultados quando comparado com lopinavir/ritonavir, particularmente em pacientes com saturação de oxigênio $\leq 95\%$.

Joo et al. (2021) realizaram um estudo de coorte retrospectivo na República da Coreia com pacientes internados entre 1 de junho e 31 de julho de 2020 onde, dos 86 pacientes com Covid-19 grave, 48 foram tratados com Remdesivir. Em termos de ventilação mecânica e redução da carga viral, o medicamento mostrou benefícios clínicos e virológicos em comparação com o tratamento de suporte. No entanto, a proporção de recuperação clínica e mortalidade não foi estatisticamente significativa entre os grupos, demonstrando que o medicamento não reduziu o índice de óbitos.

Aiswarya et al. (2021) realizaram um estudo de coorte prospectivo observacional em 48 pacientes dependentes de diálise com infecção por SARS-CoV-2 em Chennai, Índia. Os pacientes receberam Remdesivir 4h antes de cada sessão de hemodiálise. No final da terapia, 33 pacientes apresentaram melhora na necessidade de oxigênio, no entanto, essa melhora foi significativa apenas em pacientes que requeriam baixo fluxo de oxigênio. Pacientes de alto fluxo e que precisavam ventilação

não invasiva, não apresentaram qualquer benefício clínico. Porém, o uso do medicamento em pacientes dependentes de diálise mostrou-se seguro, não sendo observado efeitos adversos graves.

Como podemos observar, a maioria dos estudos encontrados relatou uma melhora no quadro dos pacientes tratados com Remdesivir, porém é importante ressaltar que a terapia com o medicamento também apresentou diversos efeitos colaterais, os quais podemos citar:

- Hepatotoxicidade;
- Sintomas gastrointestinais, como náusea, vômito, pouco apetite, diarreia e constipação;
- Toxicidade respiratória, como insuficiência respiratória e pneumotórax;
- Toxicidade cardiovascular, como hipotensão, fibrilação atrial, hipernatremia e parada cardíaca;
- Nefrotoxicidade, como deficiências renais, lesão renal aguda e hematuria (Grein et al., 2020; Wang et al., 2020).

No entanto, os estudos que observaram a ocorrência desses efeitos adversos fornecem um perfil de segurança inconclusivo, uma vez que não se sabe ao certo se esses efeitos são provocados pelo vírus Sars-CoV-2 ou o Remdesivir.

4. Conclusão

Com base nos dados analisados, o Remdesivir demonstrou diversos resultados que, no geral, indicaram uma melhora significativa na taxa de recuperação de pacientes internados e sugerem que pode haver um perfil de risco-benefício favorável para o uso do Remdesivir, principalmente nos casos de infecção grave por Covid-19.

Observa-se que quando a ANVISA aprovou o uso do medicamento no Brasil (para tratar o Covid-19), a agência avaliou a redução do tempo de internação dos pacientes (diferindo da OMS que desaconselhou o uso de Remdesivir por não alterar significativamente a mortalidade). Isso faz com que os pacientes passem menos tempo na UTI e libere vagas nos hospitais para os casos mais graves, porém até onde se foi observado, a taxa de óbitos não foi alterada.

Os estudos realizados com Remdesivir possuem uma variação no tempo de tratamento, mas possivelmente um curso de Remdesivir de 5 dias pode trazer benefícios semelhantes e menos efeitos colaterais do que um curso de 10 dias.

Nota-se que os resultados encontrados se demonstraram promissores, no entanto, devido ao fato de que não houve diferença estatisticamente significativa nas taxas de mortalidade, somente nos índices de recuperação e redução do tempo para melhora clínica, diversas outras questões relacionadas às dificuldades de síntese do Remdesivir, características farmacológicas, efeitos colaterais e eventuais interações físico-químicas destacam a necessidade de se realizar mais estudos sobre o tratamento, para que, de fato, ele possa ser administrado com segurança em pacientes com Covid-19.

Em vista do exposto acima, trabalhos futuros de caráter qualitativo e quantitativo, que produzam evidências suficientes para melhor avaliação do efeito do Remdesivir diante da Covid-19, bem como sua eficácia como opção terapêutica, deverão ser realizados para aprofundar a compreensão sobre o uso deste medicamento para o tratamento da Covid-19.

Referências

Ackley, T. W., McManus, D., Topal, J. E., Cicali, B., & Shah, S. (2021). A Valid Warning or Clinical Lore: an Evaluation of Safety Outcomes of Remdesivir in Patients with Impaired Renal Function from a Multicenter Matched Cohort. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 65(2), e02290-20. <https://doi.org/10.1128/AAC.02290-20>

Aiswarya, D., Arumugam, V., Dineshkumar, T., Gopalakrishnan, N., Lamech, T. M., Nithya, G., Sastry, B., Vathsalyan, P., Dhanapriya, J., & Sakthirajan, R. (2021). Use of Remdesivir in Patients With COVID-19 on Hemodialysis: A Study of Safety and Tolerance. *Kidney international reports*, 6(3), 586–593. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2020.12.003>

Anvisa. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. (2021). Anvisa aprova registro da vacina da Fiocruz/AstraZeneca e de medicamento contra o coronavírus. <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/anvisa-aprova-registro-da-vacina-da-fiocruz-astrazeneca-e-de-medicamento-contra-o-coronavirus>

Beigel, J. H., Tomashek, K. M., Dodd, L. E., Mehta, A. K., Zingman, B. S., Kalil, A. C., Hohmann, E., Chu, H. Y., Luetkemeyer, A., Kline, S., Lopez de Castilla, D., Finberg, R. W., Dierberg, K., Tapson, V., Hsieh, L., Patterson, T. F., Paredes, R., Sweeney, D. A., Short, W. R., Touloumi, G., ... ACTT-1 Study Group Members (2020). Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *The New England journal of medicine*, 383(19), 1813–1826. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2007764>

Céspedes, M., & Souza, J. (2020). Sars-CoV-2: A clinical update - II. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 66(4), 547–557. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.66.4.547>

ClinicalTrials.gov (2021). Views of COVID-19 Studies Listed on ClinicalTrials.gov (Beta). <http://clinicaltrials.gov>

Dande, R., Qureshi, A., Persaud, K., Puri, C., Zulfiqar, S., & Awasthi, S. (2021). Remdesivir in a pregnant patient with COVID-19 pneumonia. *Journal of community hospital internal medicine perspectives*, 11(1), 103–106. <https://doi.org/10.1080/20009666.2020.1857510>

Dubert, M., Visseaux, B., Isernia, V., Bouadma, L., Deconinck, L., Patrier, J., Wicky, P. H., Le Pluart, D., Kramer, L., Rioux, C., Le Hingrat, Q., Houhou-Fidouh, N., Yazdanpanah, Y., Ghosn, J., & Lescure, F. X. (2020). Case report study of the first five COVID-19 patients treated with Remdesivir in France. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*, 98, 290–293. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.06.093>

Flisiak, R., Zarebska-Michaluk, D., Berkan-Kawińska, A., Tudrujek-Zdunek, M., Rogalska, M., Piekarska, A., Kozielowicz, D., Kłos, K., Rorat, M., Bolewska, B., Szymanek-Pasternak, A., Mazur, W., Lorenc, B., Podlasin, R., Sikorska, K., Oczko-Grzesik, B., Iwazskiewicz, C., Szetela, B., Pabjan, P., Pawłowska, M., ... Jaroszewicz, J. (2021). Remdesivir-based therapy improved the recovery of patients with COVID-19 in the multicenter, real-world SARSTer study. *Polish archives of internal medicine*, 131(1), 103–110. <https://doi.org/10.20452/pamw.15735>

Goldman, J. D., Lye, D., Hui, D. S., Marks, K. M., Bruno, R., Montejano, R., Spinner, C. D., Galli, M., Ahn, M. Y., Nahass, R. G., Chen, Y. S., SenGupta, D., Hyland, R. H., Osinusi, A. O., Cao, H., Blair, C., Wei, X., Gaggar, A., Brainard, D. M., Towner, W. J., ... GS-US-540-5773 Investigators (2020). Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19. *The New England journal of medicine*, 383(19), 1827–1837. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2015301>

Grein, J., Ohmagari, N., Shin, D., Diaz, G., Asperges, E., Castagna, A., Feldt, T., Green, G., Green, M. L., Lescure, F. X., Nicastri, E., Oda, R., Yo, K., Quiros-Roldan, E., Studemeister, A., Redinski, J., Ahmed, S., Bennett, J., Chelliah, D., Chen, D., ... Flanigan, T. (2020). Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. *The New England journal of medicine*, 382(24), 2327–2336. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2007016>

Helleberg, M., Niemann, C. U., Moestrup, K. S., Kirk, O., Lebech, A. M., Lane, C., & Lundgren, J. (2020). Persistent COVID-19 in an Immunocompromised Patient Temporarily Responsive to Two Courses of Remdesivir Therapy. *The Journal of infectious diseases*, 222(7), 1103–1107. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa446>

Igbnosa, I., Miller, S., Bianco, K., Nelson, J., Kappagoda, S., Blackburn, B. G., Grant, P., Subramanian, A., Lyell, D. J., El-Sayed, Y. Y., & Aziz, N. (2020). Use of Remdesivir for pregnant patients with severe novel coronavirus disease 2019. *American journal of obstetrics and gynecology*, 223(5), 768–770. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.08.001>

Joo, E. J., Ko, J. H., Kim, S. E., et al. Kang, S. J., Baek, J. H., Heo, E. Y., Shi, H. J., Eom, J. S., Choe, P. G., Bae, S., Ra, S. H., Kim, D. Y., Kim, B. N., Kang, Y. M., Kim, J. Y., Chung, J. W., Chang, H. H., Bae, S., Cheon, S., Park, Y., ... Peck, K. R. (2021). Clinical and Virologic Effectiveness of Remdesivir Treatment for Severe Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Korea: a Nationwide Multicenter Retrospective Cohort Study. *Journal of Korean medical science*, 36(11), e83. <https://doi.org/10.3346/jkms.2021.36.e83>

Kalil, A. C., Patterson, T. F., Mehta, A. K., Tomashek, K. M., Wolfe, C. R., Ghazaryan, V., Marconi, V. C., Ruiz-Palacios, G. M., Hsieh, L., Kline, S., Tapson, V., Iovine, N. M., Jain, M. K., Sweeney, D. A., El Sahly, H. M., Branche, A. R., Regalado Pineda, J., Lye, D. C., Sandkovsky, U., Luetkemeyer, A. F., ... ACTT-2 Study Group Members (2021). Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19. *The New England journal of medicine*, 384(9), 795–807. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2031994>

Méndez-Echevarría, A., Pérez-Martínez, A., Gonzalez Del Valle, L., Ara, M. F., Melendo, S., Ruiz de Valbuena, M., Vazquez-Martinez, J. L., Morales-Martínez, A., Remesal, A., Sándor-Bajusz, K. A., Cabañas, F., & Calvo, C. (2021). Compassionate use of Remdesivir in children with COVID-19. *European journal of pediatrics*, 180(4), 1317–1322. <https://doi.org/10.1007/s00431-020-03876-1>

Menezes, A.M., & Santos, I.S. (1999). Curso de epidemiologia básica para pneumologistas. 4ª parte - Epidemiologia clínica. *Jornal De Pneumologia*, 25, 321-326. <https://doi.org/10.1590/S0102-35861999000600005>

National Center for Biotechnology Information (2021). PubChem Compound Summary for CID 121304016, Remdesivir. Retrieved March 16, 2021. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Remdesivir>

Pasquini, Z., Montalti, R., Temperoni, C., Canovari, B., Mancini, M., Tempesta, M., Pimpini, D., Zallocco, N., & Barchiesi, F. (2020). Effectiveness of Remdesivir in patients with COVID-19 under mechanical ventilation in an Italian ICU. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 75(11), 3359–3365. <https://doi.org/10.1093/jac/dkaa321>

Riera, R., Pacheco, R. L., Latorraca, C. O. C., Fontes, L. E., Martimbianco, A. L. C. (2020). Remdesivir para infecção por SARS-CoV-2 (COVID-19). Revisão sistemática. <https://oxfordbrazilebm.com/index.php/2020/05/30/Remdesivir-para-infeccao-por-sars-cov-2-Covid-19-revisao-sistemica2/>

Santos, C. M. C., Pimenta, C. A. M., & Nobre, M. R. C. (2007). A estratégia PICO para a construção da pergunta de pesquisa e busca de evidências. *Revista Latino-Americana De Enfermagem*, 15(3), 508-511. <https://doi.org/10.1590/S0104-11692007000300023>

Souza, M. T., Silva, M. D., & Carvalho, R. (2010). Revisão integrativa: o que é e como fazer. *Einstein*, 8(1), 102–106. <https://doi.org/10.1590/s1679-45082010rw1134>

Spinner, C. D., Gottlieb, R. L., Criner, G. J., Arribas López, J. R., Cattelan, A. M., Soriano Viladomiu, A., Ogbuagu, O., Malhotra, P., Mullane, K. M., Castagna, A., Chai, L., Roestenberg, M., Tsang, O., Bernasconi, E., Le Turnier, P., Chang, S. C., SenGupta, D., Hyland, R. H., Osinusi, A. O., Cao, H., ... GS-US-540-5774 Investigators (2020). Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients With Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 324(11), 1048–1057. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.16349>

Tempestilli, M., Caputi, P., Avataneo, V., Notari, S., Forini, O., Scorzoloni, L., Marchioni, L., Ascoli Bartoli, T., Castilletti, C., Lalle, E., Capobianchi, M. R., Nicastrì, E., D'Avolio, A., Ippolito, G., Agrati, C., & COVID 19 INMI Study Group (2020). Pharmacokinetics of Remdesivir and GS-441524 in two critically ill patients who recovered from COVID-19. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 75(10), 2977–2980. <https://doi.org/10.1093/jac/dkaa239>

Wang, D., Hu, B., Hu, C., Zhu, F., Liu, X., Zhang, J., Wang, B., Xiang, H., Cheng, Z., Xiong, Y., Zhao, Y., Li, Y., Wang, X., & Peng, Z. (2020). Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*, 323(11), 1061–1069. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>

Wang, Y., Zhang, D., Du, G., Du, R., Zhao, J., Jin, Y., Fu, S., Gao, L., Cheng, Z., Lu, Q., Hu, Y., Luo, G., Wang, K., Lu, Y., Li, H., Wang, S., Ruan, S., Yang, C., Mei, C., Wang, Y., ... Wang, C. (2020). Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet (London, England)*, 395(10236), 1569–1578. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31022-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31022-9)

Who. (2020) Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020. <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-Covid-19---11-march-2020>

Yang, W., Cao, Q., Qin, L., Wang, X., Cheng, Z., Pan, A., Dai, J., Sun, Q., Zhao, F., Qu, J., & Yan, F. (2020). Clinical characteristics and imaging manifestations of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19): A multi-center study in Wenzhou city, Zhejiang, China. *The Journal of infection*, 80(4), 388–393. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.02.016>

Yin, R.K. (2009). A Review of Case Study Research: Design and Methods. *Thousand Oaks, CA: Sage*. 5(4). 206-207.

Zhang, L., & Liu, Y. (2020). Potential interventions for novel coronavirus in China: A systematic review. *Journal of medical virology*, 92(5), 479–490. <https://doi.org/10.1002/jmv.25707>

Zhang, T., Wu, Q., & Zhang, Z. (2020). Probable Pangolin Origin of SARS-CoV-2 Associated with the COVID-19 Outbreak. *Current biology : CB*, 30(8), 1578. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2020.03.063>

Zhou, P., Yang, X. L., Wang, X. G., Hu, B., Zhang, L., Zhang, W., Si, H. R., Zhu, Y., Li, B., Huang, C. L., Chen, H. D., Chen, J., Luo, Y., Guo, H., Jiang, R. D., Liu, M. Q., Chen, Y., Shen, X. R., Wang, X., Zheng, X. S., & Shi, Z. L. (2020). A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*, 579(7798), 270–273. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>