

CORONAVÍRUS **C O V I D - 1 9**

Remdesivir para tratamento de pacientes com COVID-19

Maio/2020 - Última Atualização: B

**Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias
e Inovação em Saúde - DGITIS/SCTIE**

MINISTÉRIO DA SAÚDE

SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE GESTÃO E INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS E INOVAÇÃO EM SAÚDE
COORDENAÇÃO-GERAL DE GESTÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE
COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO E AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

Remdesivir para tratamento de pacientes com COVID-19

Brasília – DF
Maio 2020

NOTA TÉCNICA

ASSUNTO: medicamento remdesivir para tratamento de pacientes com COVID-19.

1. ANÁLISE

Condição clínica

O Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave 2 (abreviado para SARS-CoV-2, do inglês *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*), anteriormente conhecido como novo coronavírus (2019-nCoV), é um agente zoonótico recém-emergente que surgiu em dezembro de 2019, em Wuhan, China. O referido vírus causa manifestações respiratórias, digestivas e sistêmicas, que se articulam na doença denominada COVID-19 (do inglês *Coronavirus Disease 2019*) (1).

Ainda não há informações robustas sobre a história natural da doença, tampouco sobre as medidas de efetividade para manejo clínico dos casos de infecção pelo COVID-19, restando ainda muitos detalhes a serem esclarecidos. No entanto, sabe-se que o vírus tem alta transmissibilidade e provoca uma síndrome respiratória aguda que varia de casos leves – cerca de 80% – a casos muito graves com insuficiência respiratória – entre 5% e 10% dos casos –, requerendo tratamento especializado em unidades de terapia intensiva (UTI) (2). Sua letalidade varia, principalmente, conforme a faixa etária.

Uma revisão sistemática recentemente publicada incluiu 19 estudos que descreveram as características clínicas e laboratoriais da doença (3). Em relação às manifestações clínicas, os autores verificaram que febre (88,7%), tosse (57,6%) e dispnéia (45,6%) foram as mais prevalentes. No que tange aos achados laboratoriais, a diminuição da albumina (75,8%), a elevação da proteína C reativa (58,3%) e da lactato desidrogenase (LDH) (57,0%), linfopenia (43,1%) e a alta taxa de sedimentação de eritrócitos (VHS) (41,8%) foram os resultados laboratoriais mais prevalentes (2). Nas radiografias de tórax, o comprometimento da pneumonia era predominantemente bilateral em 73% dos pacientes. Entre os pacientes, dos 20,3% que necessitaram de UTI, 32,8% tinham Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG); 13,0% apresentavam lesão cardíaca aguda; 7,9% foram acometidos por uma lesão renal aguda (IC95% 1,8-14,0%); 6,2% por choque e 13,9% tiveram resultados fatais (2).

O tratamento da COVID-19 é de suporte. Até a presente data, nenhuma vacina, antiviral ou outro tratamento específico está disponível, no entanto, há vários estudos em andamento.

A tecnologia

O remdesivir (RDV) é um medicamento de atividade antiviral de amplo espectro contra vírus de ácido ribonucleico (*ribonucleic acid*, RNA), desenvolvido em 2017 como

uma opção de tratamento compassivo para a infecção pelo vírus Ebola, e posteriormente testado para síndrome respiratória do Oriente Médio (cujo agente causador é denominado MERS-CoV, do inglês *Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus*) e SARS-CoV (4). Seu mecanismo de ação parece interferir na síntese da RNA polimerase viral, causando atraso na terminação da cadeia e diminuição da produção de RNA viral (5) (**Figura 1**).

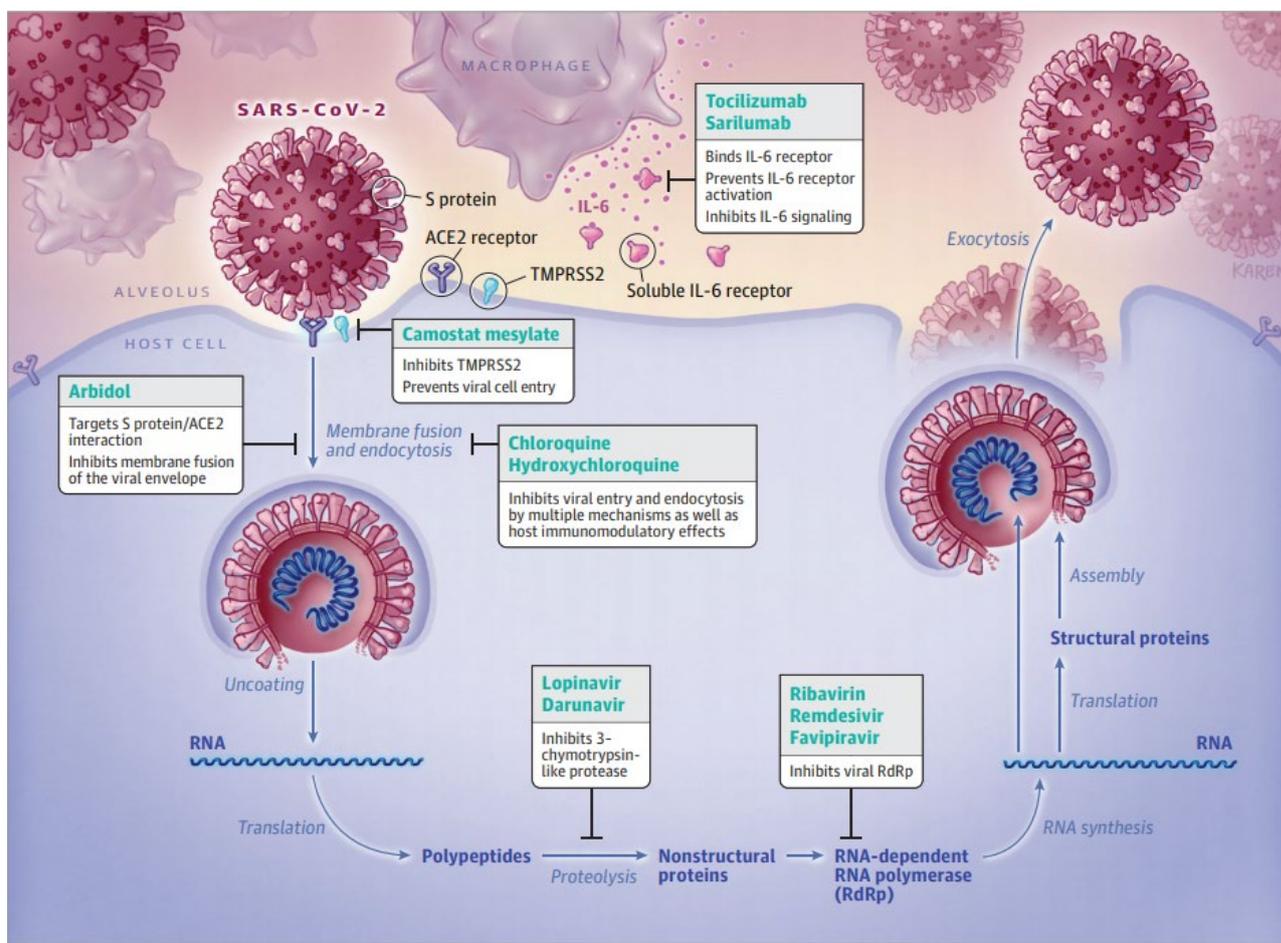


Figura 1. Esquema ilustrativo do ciclo de vida viral do SARS-CoV-2 que expõe os potenciais alvos de drogas e demonstra o mecanismo de ação do remdesivir, extraído de Sanders et al. (2020) (6).

Cumprе ressaltar que, atualmente, o medicamento RDV ainda está em ensaios clínicos randomizados e foi aprovado para uso compassivo na Agência Europeia de Medicamentos (EMA, do inglês *European Medicines Agency*) (7) e não possui registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) (8). Entretanto, tem sido descrito como a terapia mais promissora por ter uma potente atividade *in vitro* contra o SARS-CoV-2. Nesse sentido, a Agência Norte-americana de Medicamentos e Alimentos (FDA, do inglês *Food and Drug Administration*) recomendou, por meio de uma carta, o uso emergencial do RDV, devido à publicação do Ensaio Clínico Randomizado (ECR) de Wang e col. (2020) (9). O estudo em questão traz os seguintes pontos: o SARS-CoV-2 pode

causar uma doença ou risco grave ou potencialmente fatal; com a totalidade das evidências científicas disponíveis para a FDA, é razoável acreditar que o medicamento possa ser eficaz no tratamento da COVID-19; não há outras alternativas adequadas, aprovadas e disponíveis para o uso emergencial na COVID-19 (10).

Objetivo

O objetivo desta nota técnica é analisar as evidências científicas sobre a eficácia, efetividade e segurança do medicamento RDV para o tratamento de pacientes com COVID-19.

Com o objetivo de nortear a busca da literatura, foi formulada a pergunta estruturada, de acordo com o acrônimo PICO (População, Intervenção, Comparador e *Outcomes* [desfechos]), conforme a **Tabela 1**.

Pergunta de Pesquisa: O medicamento remdesivir é uma opção segura e eficaz para o tratamento da COVID-19?

Tabela 1. Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICO)

População (P)	pacientes com diagnóstico confirmado ou provável de infecção por SARS-CoV-2 (COVID-19).
Intervenção (I)	remdesivir.
Comparador (C)	placebo, outro medicamento ativo ou melhor tratamento de suporte.
Desfechos (Outcomes) (O)	Desfechos de eficácia e segurança.
Tipo de estudo	Ensaio clínico randomizado, ensaio clínico quasi-experimental, ensaio clínico não randomizado, estudo de coorte e estudo caso-controle. Na ausência destes desenhos, seriam considerados também estudos clínicos de fase 2 (coorte único experimental - sem grupo controle) ou séries de casos (com no mínimos dois casos).

Foram realizadas buscas nas bases de dados Medline (via PubMed) e Embase, no banco de dados de publicações sobre COVID-19 da Organização Mundial de Saúde (OMS) e no MedRxiv (base *pre-print* de artigos na área de saúde) (11), com **acesso em 20 de abril de 2020 e renovação das buscas em 05 de maio de 2020**. As estratégias de busca estão descritas abaixo (**Quadro 1**). Adicionalmente, consultamos o site da *Oxford-Brazil Evidence-Based Medicine Alliance*.

Quadro 1. Estratégia de buscas por evidências nas plataformas de busca

Plataformas de busca	Estratégia	Localizados	Duplicadas	Incluídos
MEDLINE (via PubMed)	((((((((((((((("severe acute respiratory syndrome coronavirus 2") OR "wuhan coronavirus") OR "covid 19 virus") OR "sars cov 2") OR "sars2") OR "2019 ncov") OR "2019 novel coronavirus") OR "covid 19"[Supplementary Concept]) OR "2019 novel coronavirus infection") OR "2019 ncov infection") OR "covid 19 patients") OR "coronavirus disease 19") OR "covid19") OR "2019 novel coronavirus disease") OR "coronavirus disease 2019")) AND (Remdesivir)))	83		
Embase	('severe acute respiratory syndrome coronavirus 2'/exp OR 'severe acute respiratory syndrome coronavirus 2' OR 'covid-19 virus' OR 'wuhan coronavirus' OR 'sars cov 2' OR sars2 OR '2019 ncov' OR '2019 novel coronavirus'/exp OR '2019 novel coronavirus' OR 'covid 19'/exp OR 'covid 19' OR '2019 novel coronavirus infection' OR '2019-ncov infection' OR 'covid-19 pandemic' OR 'coronavirus disease-19' OR '2019-ncov disease' OR covid19 OR '2019 novel coronavirus disease' OR 'coronavirus disease 2019'/exp OR 'coronavirus disease 2019') AND ('remdesivir'/exp OR 'remdesivir')	101	71	2
WHO database of publications on coronavirus disease (COVID-19)	Remdesivir	92		0
MedRxiv	"remdesivir AND (COVID-19 OR COVID 19 OR SARS COV 2 OR Severe Acute Respiratory Syndrome coronavirus 2 OR MERS-CoV OR MERS CoV)"	93	0	1
TOTAL		369	71	3

Seleção dos estudos

A seleção dos estudos foi realizada em duas etapas. Na primeira etapa, foram avaliados os títulos e resumos das publicações identificadas por meio da estratégia de busca e pré-selecionadas as publicações potencialmente elegíveis (fases 1 e 2). Na segunda etapa (fase 3), foi realizada a avaliação do texto na íntegra das publicações pré-selecionadas para a confirmação da elegibilidade. O processo de seleção foi realizado por meio da plataforma Rayyan (12).

A busca nas plataformas MEDLINE (via PubMed), Embase, MedRxiv e no banco de dados sobre a Covid-19 da OMS resultou em 369 publicações (83 no PubMed, 101 no Embase, 92 no banco da OMS e 93 no MedRxiv), sendo que 71 eram duplicadas. Foram lidos os títulos e resumos das 137 publicações (fase 1 e 2), três estudos foram submetidos à leitura completa (fase 3): uma série de casos com 12 pacientes, um estudo

de coorte com de uso compassivo do medicamento em pacientes com Covid-19 e uma revisão sistemática (RS) que comparou o RDV em comparação a placebo, outro medicamento ativo, RDV em outras doses ou esquemas, ou melhor tratamento de suporte. (Quadro 2)

Análise crítica dos estudos incluídos

Riera e col. (2020) (13)

A RS em questão incluiu 11 estudos: um ECR de Wang e col. (2020) (9); dois ECR com resultados preliminares divulgados (NCT04280705) e (NCT04292899), e oito estudos clínicos em andamento.

Dois estudos avaliaram RDV versus placebo. O estudo de Wang e col. (2020) (9) avaliou cerca de 237 adultos hospitalizados e os resultados não foram estatisticamente significante para os seguintes desfechos: tempo para melhora clínica (hazard ratio 1,23 [IC 95%; 0,87–1,75]); mortalidade após 28 dias (hazard ratio 1,1 [IC 95%; -8,1–10,03]); taxa de melhora clínica em sete dias (hazard ratio 0,0 [IC 95%; -4,3–4,2]); taxa de melhora clínica em 14 dias (hazard ratio 3,5 [IC 95%; -4,3–4,2]); taxa de melhora clínica em vinte oito dias (hazard ratio 7,5 [IC 95%; -5,7–20,7]); duração da ventilação mecânica invasiva em dias (hazard ratio -4,0 [IC 95%; -14,0–2,0]); duração do suporte de oxigênio em dias (hazard ratio -2,0 [IC 95%; -6,0–1,0]); duração da internação em dias (hazard ratio 0,0 [IC 95%; -4,0–4,0]); tempo desde a atribuição aleatória do grupo até a alta em dias (hazard ratio 0,0 [IC 95%; -3,0–3,0]); tempo desde a atribuição aleatória do grupo até a morte em dias (hazard ratio -1,0 [IC 95%; -7,0–5,0]); eventos adversos, eventos adversos graves, interrupção do tratamento devido a eventos adversos e negatificação da carga viral.

Os dados preliminares do estudo NCT04280705, com 800 participantes, sugerem benefícios do RDV na redução do tempo até a recuperação clínica, mas sem diferenças da mortalidade, porém, os outros 27 desfechos planejados ainda não foram divulgados. Segundo os autores, a qualidade metodológica e risco de viés foi considerada adequada para o ECR de Wang e col. (2020) (9).

Um estudo (NCT04292899) avaliou o uso do RDV por cinco dias em comparação ao tratamento com RDV por dez dias. Os resultados não identificaram diferença estatisticamente significante entre os dois esquemas de tratamento para nenhum dos desfechos.

Kujawski e col. (2020) (14)

Trata-se de uma série de casos de 12 pacientes com mediana de idade de 53 anos (variação de 21–68), dos quais 67% eram homens e todos confirmados para COVID-19. Desses pacientes, apenas três receberam tratamento antiviral com remdesivir, por uso compassivo de 4–10 dias. O objetivo deste estudo foi descrever as características clínicas e epidemiológicas dos 12 primeiros casos nos EUA. Sendo assim, nenhum dado de desfecho terapêutico foi relatado para o remdesivir. Todos os pacientes que utilizaram remdesivir também receberam antibióticos e outros medicamentos

sintomáticos ou para comorbidades. Todos os pacientes tiveram eventos adversos após o uso de remdesivir, mas a extensão e gravidade desses eventos não é relatada. Sendo assim, este estudo não agrega informação para a terapêutica de pneumonia por COVID-19 e seu conteúdo é meramente especulativo. Cumpre ressaltar que as evidências advindas deste estudo devem ser interpretadas com cautela, haja vista o desenho de estudo e metodologias com alto risco de viés.

Grein e col. (2020) (15)

Este trabalho é um estudo de coorte com dados de 53 pacientes hospitalizados graves (de um total de 61) que demonstra que houve melhora da evolução clínica (status de suporte de oxigênio) em 36 pacientes (68%) que fizeram uso compassivo do remdesivir com acompanhamento médio de 18 dias. Sete (13%) dos 53 pacientes morreram após a conclusão do tratamento.

Suas principais limitações foram o pequeno número de pacientes e o acompanhamento relativamente curto. Não foram coletados dados de carga viral para confirmar os efeitos antivirais do remdesivir ou qualquer associação entre a carga viral inicial e a supressão viral. A duração da terapia com remdesivir não foi totalmente uniforme. Além disso, faltam informações sobre oito pacientes tratados (perda de seguimento) e a ausência de um grupo controle randomizado.

Devido às limitações apresentadas no estudo, é quase impossível discernir se existe ou não um efeito do tratamento. Isso se deve em grande parte ao fato da população de pacientes ser bastante heterogênea: ela inclui desde aqueles que necessitam de baixa dose de oxigênio, que têm maior probabilidade de sobreviver de qualquer forma, até casos muito mais graves. Este último grupo de pacientes apresenta um quadro muito mais heterogêneo.

De acordo com a RDC/ANVISA nº 38, de 12 de agosto de 2013 (16), o uso compassivo

é a disponibilização de medicamento novo promissor, para uso pessoal de pacientes e não participantes de programa de acesso expandido ou de pesquisa clínica, ainda sem registro na Anvisa, que esteja em processo de desenvolvimento clínico, destinado a pacientes portadores de doenças debilitantes graves e/ou que ameacem a vida e sem alternativa terapêutica satisfatória com produtos registrados no país (Brasil, 2013, s.p.).

Pesquisas baseadas neste tipo de uso devem ser tratadas com extrema cautela, pois não há grupo controle ou randomização, cuja existência conforma alguns dos pilares das boas práticas em estudos clínicos.

Quadro 2. Aspectos metodológicos e principais achados dos dois estudos incluídos.

Característica/Estudo	Grein 2020	Kujawski 2020	Riera 2020
País	EUA, Europa, Canadá e Japão	EUA	Brasília
Delineamento	Coorte único experimental prospectivo (sem grupo comparador, fase 2)	Série de casos	Revisão Sistemática
População (n)	<p>Pacientes hospitalizados com diagnóstico documentado de COVID-19.</p> <ul style="list-style-type: none"> ● SatO2 <94%. ● Média 64 anos (23 a 83) . ● Duração sintomas 12 dias (9 a 15) (n = 53). 	<p>Série de casos de 12 pacientes com mediana de idade de 53 anos (variação de 21-68), dos quais 67% eram homens e todos confirmados para COVID-19. Destes pacientes, apenas três receberam tratamento antiviral com remdesivir, por uso compassivo de 4-10 dias. Objetivo: descrever as características clínicas e epidemiológicas dos 12 primeiros casos nos EUA.</p>	<p>Pacientes (adultos e crianças) com diagnóstico confirmado ou provável de infecção por SARS-CoV-2 (COVID-19), independentemente da gravidade do quadro clínico e do cenário de atendimento (ambulatorial ou hospitalar).</p>
Intervenção	<p>Remdesivir (via intravenosa; uso compassivo) 200 mg/1 dia seguido de 100 mg/dia por 9 dias.</p>	<p>Apenas foram descritos os casos com uso de remdesivir. O estudo não menciona a dose utilizada.</p> <p>Caso 1: remdesivir; vancomicina e cefepima para pneumonia adquirida no hospital; cápsulas de benzonatato; paracetamol; ibuprofeno; dextrometorfano; guaifenesina, ondansetrona e lorazepan.</p> <p>Caso 2: remdesivir; ceftriaxona e azitromicina para pneumonia adquirida na comunidade; metilprednisolona 40 mg iv; prednisona 40 mg oral, por exacerbação de DPOC; furosemida; e nistatina para candidíase oral.</p> <p>Caso 3: remdesivir; metronidazol para giardíase e <i>costridioidesdifficili</i>;</p>	<p>Remdesivir em qualquer dose, esquema ou duração de tratamento, desde que tenha sido possível estimar os efeitos isolados desse medicamento.</p>

		Oseltamivir (empírico para COVID-19); furosemida (piora de hipóxia).	
Comparador	Sem grupo comparador.	Sem grupo comparador.	Placebo, outro medicamento ativo, remdesivir em outras doses ou esquemas, ou melhor tratamento de suporte.
Principais resultados	<p>Após 18 dias de tratamento:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 60% (n = 32) apresentaram eventos adversos (aumento enzimas hepáticas, diarreia, erupção cutânea, insuficiência renal e hipotensão). ● Mortalidade 13%: <ul style="list-style-type: none"> - 18% pacientes em ventilação invasiva. - 5% pacientes sem ventilação invasiva. ● 68% (n = 36) apresentaram melhora/mudança da categoria de suporte de oxigênio. ● 57% (17/30) foram extubados. ● 47% (n=25) tiveram alta hospitalar. 	<p>O remdesivir foi descontinuado após a melhora do quadro respiratório. O estudo não fornece parâmetros clínicos para essa decisão. Eventos adversos que apareceram após o uso de remdesivir:</p> <p>Caso 1: náusea, gastroparese e níveis elevados de aminotransferases.</p> <p>Caso 2: náusea leve e desconforto abdominal no início da infusão e níveis elevados de aminotransferases.</p> <p>Caso 3: diarreia, hematêmese e níveis elevados de aminotransferases.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Remdesivir versus placebo: no estudo de Wang (2020) (n=237), não foram verificados resultados estatisticamente significantes para os desfechos: tempo para melhora clínica, proporção de pacientes em cada categoria da escala clínica, mortalidade após 28 dias, tempo de ventilação mecânica invasiva, tempo de oxigenoterapia, tempo de hospitalização, eventos adversos, eventos adversos graves, interrupção do tratamento devido a eventos adversos e negatificação da carga viral. ● Remdesivir por 5 dias <i>versus</i> remdesivir por 10 dias (NTC4292899): os resultados não identificaram diferença entre os dois esquemas de tratamento para nenhum dos desfechos avaliados, incluindo desfechos que não foram planejados.
Financiamento	Gilead Sciences	Nenhum financiamento externo foi recebido.	Não relatam
Risco de viés ou qualidade metodológica do estudo	Baixo risco de viés (ferramenta Instituto Joanna Briggs para séries de casos).	Alto (Série de casos).	Qualidade moderada*

Legenda: EUA = Estados Unidos da América. Fonte: Adaptado de Martimbianco et al. (2020) (17) e das Diretrizes para diagnóstico e tratamento da Covid-19 (18). *Shea e col. (2017) (19).

Também foram pesquisados ensaios clínicos no *ClinicalTrial.gov* (20) a partir dos termos: SARS-CoV-2, 2019-nCoV, 2019 novel coronavirus e *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* juntamente com *remdesivir*.

Estudos clínicos estão em andamento para avaliar a segurança e a atividade antiviral do remdesivir em pacientes com COVID-19 leve à moderada ou grave (NCT04292899, NCT04292730, NCT04257656, NCT04252664, NCT04280705). De particular importância é o fato de que o *National Institutes of Health* (NIH) está patrocinando um ensaio adaptativo, randomizado, duplo-cego e placebo-controlado que irá esclarecer a eficácia do remdesivir em comparação com os cuidados de suporte (NCT04280705).

2. CONCLUSÕES

O primeiro ECR do RDV em comparação ao placebo foi publicado recentemente, porém, o estudo com pacientes adultos internados no hospital por COVID-19 grave não demonstrou resultados estatisticamente significantes para nenhum desfecho avaliado. No entanto, a FDA autorizou o uso do RDV de forma emergencial nos EUA. Os resultados dos estudos devem ser interpretados com cautela, pois nenhum deles foi conclusivo para demonstrar a eficácia, efetividade e segurança do RDV, principalmente em razão da pequena quantidade de pacientes incluídos e da ausência de grupo comparador nos estudos observacionais.

No dia 23 de março de 2020, o diretor geral da OMS, Dr. Tedros Adhanom Ghebreyesus, anunciou a realização de um grande estudo clínico para testar medicamentos com atividade antiviral contra o SARS-CoV-2 (21). Esse estudo já possui registro de protocolo (NCT04321616) e se propõe a avaliar os medicamentos remdesivir, lopinavir/ritonavir, cloroquina/hidroxicloroquina e interferon beta.

Portanto, é necessário e prudente aguardar os resultados de estudos que serão divulgados em um horizonte temporal próximo para estimar o real benefício dessa tecnologia no tratamento de pacientes com a COVID-19.

3. REFERÊNCIAS

1. Bonilla-Aldana DK, Dhama K, Rodriguez-Morales AJ. Revisiting the One Health Approach in the Context of COVID-19: A look into the Ecology of this Emerging Disease. *Adv Anim Vet Sci.* 2020; 8:234–7.
2. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção Primária à Saúde (SAPS). PROTOCOLO DE MANEJO CLÍNICO DO CORONAVÍRUS (COVID-19) NA ATENÇÃO PRIMÁRIA À SAÚDE. Versão 3. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção Primária à Saúde, organizadores. Brasília; 2019. 33 p.
3. 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;101623.
4. Sheahan TP, Sims AC, Graham RL, Menachery VD, Gralinski LE, Case JB, et al. Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. *Sci Transl Med [Internet].* 28 de junho de 2017 [citado 24 de abril de 2020];9(396). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5567817/>
5. Gordon CJ, Tchesnokov EP, Feng JY, Porter DP, Götte M. The antiviral compound remdesivir potently inhibits RNA-dependent RNA polymerase from Middle East respiratory syndrome coronavirus. *J Biol Chem.* 10 de abril de 2020;295(15):4773–9.
6. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA [Internet].* 13 de abril de 2020 [citado 24 de abril de 2020]; Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6019>.
7. European Medicines Agency. EMA provides recommendations on compassionate use of remdesivir for COVID-19 [Internet]. European Medicines Agency. 2020 [citado 24 de abril de 2020]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-provides-recommendations-compassionate-use-remdesivir-covid-19>.
8. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. ANVISA. Consultas ANVISA. [Internet]. ANVISA. 2020 [citado 24 de abril de 2020]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>.
9. 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 [Internet].* abril de 2020; Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673620310229>.
10. Food and Drug Administration. FDA. Letter on the request for emergency use of Remdesivir for COVID-19 [Internet]. FDA. 2020 [citado 5 de março de 2020]. Disponível em: <https://www.fda.gov/media/137564/download>

- 11 medRxiv.org - the preprint server for Health Sciences [Internet]. [citado 24 de abril de 2020]. Disponível em: <https://www.medrxiv.org/>.
- 12 Rayyan QCRI [Internet]. [citado 24 de abril de 2020]. Disponível em: https://rayyan.qcri.org/users/sign_in
- 13 Riera R, Pacheco RL, Latorraca COC, Fontes LE, Martimbianco ALC. Remdesivir para infecção por SARS-CoV-2 (COVID-19). Revisão sistemática. Disponível em: <https://oxfordbrazilebm.com/index.php/2020/05/02/remdesivir-para-infeccao-por-sars-cov-2-covid-19-revisao-sistematica2>. [acessado em 06/05/2020]
14. Kujawski SA, Wong KK, Collins JP, Epstein L, Killerby ME, Midgley CM, et al. First 12 patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the United States. medRxiv. 12 de março de 2020;2020.03.09.20032896.
15. 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. 10 de abril de 2020;0(0):null.
16. BRASIL, Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução da Diretoria Colegiada - RDC Nº 38, de 12 de agosto de 2013. [Internet]. [citado 24 de abril de 2020]. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/3795687/RDC_38_2013_.pdf/a7a89a0f-e60f-4088-9516-e514bfc0fcff
17. REMDESIVIR E FAVIPIRAVIR PARA INFECÇÃO POR SARS-COV-2 (COVID-19). Revisão sistemática. [Internet]. Oxford Brazil EBM Alliance. [citado 24 de abril de 2020]. Disponível em: <https://oxfordbrazilebm.com/index.php/2020/04/21/remdesivir-e-favipiravir-para-infeccao-por-sars-cov-2/>
18. BRASIL, Ministério da Saúde., Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde - SCTIE. Diretrizes para Diagnóstico e Tratamento da COVID-19 - Versão 3 [Internet]. [citado 24 de abril de 2020]. Disponível em: <https://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2020/April/18/Diretrizes-Covid19.pdf>
19. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. BMJ. 2017 Sep 21;358:j4008.
20. Home - ClinicalTrials.gov [Internet]. [citado 24 de abril de 2020]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/>
21. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 23 March 2020 [Internet]. [citado 24 de abril de 2020]. Disponível em: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---23-march-2020>

4. ATUALIZAÇÃO

Versão	Data da atualização	Responsável
A	24/04/2020	Gustavo Andreoli
B	06/05/2020	Paulo Henrique Ribeiro Fernandes Almeida