

Relatório de **recomendação**

Nº 655

M E D I C A M E N T O

Agosto / 2021

Rendesivir para tratamento de pacientes com COVID-19 hospitalizados com pneumonia e necessidade de suplementação de oxigênio

Brasília - DF

2021

Elaboração, distribuição e informações:

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 Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede,
8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF Tel.: (61) 3315-3466

Site: <http://conitec.gov.br/>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do Relatório

NÚCLEO DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE DO INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA (NATS/INC)

Andressa Braga

Bernardo Tura

Bruno Barros

Carlos Magliano

Quenia Dias

Marisa Santos

Milene Costa

Ricardo Fernandes

Revisão

Stéfani Sousa Borges - CMATS/DGITIS/SCTIE/MS

Coordenação

Priscila Gebrim Louly - CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Monitoramento do Horizonte Tecnológico

Pollyana Teresa Cirilo Gomes - CGITS/DGITIS/SCTIE/MS

Supervisão

Clementina Corah Lucas Prado - DGITIS/SCTIE/MS

Vania Cristina Canuto Santos - DGITIS/SCTIE/MS

A Lei nº 8.080/1990, em seu art. 19-Q, estabelece que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas, publicadas na literatura, sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. É imprescindível que a tecnologia em saúde possua registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem. Ou seja, a partir do momento em que o demandante protocola um pedido de análise para a Conitec, até a decisão final, o prazo máximo é de 270 (duzentos e setenta) dias.

A estrutura de funcionamento da Conitec é composta por Plenário e Secretaria-Executiva, definidas pelo Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, que regulamenta, também, suas competências, seu funcionamento e seu processo administrativo. A gestão e a coordenação das atividades da Conitec, bem como a emissão do relatório de recomendação sobre as tecnologias analisadas são de responsabilidade da Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE/MS).

O Plenário é composto por 13 (treze) membros: representantes de cada uma das 07 (sete) Secretarias do Ministério da Saúde – sendo o presidente do Plenário, o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) – e 01 (um) representante das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa; Agência Nacional de Saúde Suplementar – ANS; Conselho Nacional de Saúde – CNS; Conselho Nacional de Secretários de Saúde – Conass; Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde – Conasems; e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas no relatório final da Conitec, que é encaminhado ao Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

O Decreto nº 7.646/2011 estipulou o prazo de 180 (cento e oitenta) dias para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas ao SUS e a efetivação de sua oferta à população brasileira.

AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

De acordo com o Decreto nº 9.795/2019, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto

orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população¹.

A demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITIS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados no Quadro 1 que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

Quadro 1- Principais tipos de estudos utilizados no processo de incorporação ou exclusão de tecnologias em saúde no âmbito do SUS.

Tipo de Estudo	Descrição
Revisão Sistemática com ou sem meta-análise	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Parecer Técnico-científico	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Avaliação econômica completa (estudos de custo-efetividade, custo-utilidade, custo-minimização e custo-benefício)	Estudo que avalia a eficiência da tecnologia em saúde, por meio de análise comparativa que pondera os custos dos recursos aplicados e os desfechos em termos de saúde
Análise de Impacto Orçamentário	Estudo que avalia o incremento ou redução no desembolso relacionado à incorporação da tecnologia em saúde
Monitoramento do Horizonte Tecnológico	a) Alertas: Estudos que avaliam uma tecnologia nova ou emergente para uma condição clínica. b) Informes: Estudos detalhados que apresentam o cenário de potenciais medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para uma condição clínica. c) Seções de MHT nos relatórios de recomendação: Estudos que apontam os medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para a condição clínica abordada nos relatórios de recomendação de medicamentos em análise pela Conitec.

As tecnologias a serem avaliadas devem ser relevantes para o cidadão e para o sistema de saúde. Destaca-se que não compete ao DGITIS a realização de estudos epidemiológicos primários, que objetivam avaliar a incidência e prevalência de determinada condição clínica; avaliação de desempenho de tecnologias; e estudos que visam a regulação sanitária ou precificação das tecnologias.

¹ BRASIL. Ministério da Saúde. Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2010

FIGURAS

Figura 1 Estágios da COVID-19	11
Figura 2 Fluxograma de seleção dos estudos conduzida pelo demandante. Reproduzido a partir do dossiê de Gilead Sciences Farmacêutica Brasil LTDA.....	17
Figura 3. Fluxograma de seleção dos estudos	20
Figura 4. Avaliação do Risco de Viés dos ECR segundo a ferramenta RoB2.....	34
Figura 5. Metanálise do desfecho mortalidade.....	38
Figura 6. Metanálise do desfecho ventilação mecânica ou ECMO.....	38

QUADROS

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.	13
Quadro 2. Preço da tecnologia proposta inicialmente pelo demandante	14
Quadro 3. Avaliação da Secretaria-Executiva da Conitec sobre os estudos apresentados pelo demandante.	17
Quadro 4. Pergunta Clínica estruturada PICO	18
Quadro 5. Estratégia de busca nas plataformas consultadas.	18
Quadro 6. Descrição das categorias do estado clínico dos pacientes segundo estudo ACTT-1.....	25
Quadro 7. Descrição das categorias do estado clínico dos pacientes segundo estudo Spinner.....	28
Quadro 8. Análise do Risco de Viés do estudo de comparação indireta.....	35
Quadro 9. Perfil de evidências sobre a eficácia do tratamento de pacientes com pneumonia por COVID-19 para os desfechos de mortalidade e ventilação mecânica, comparado com placebo ou cuidado padrão, a partir da metodologia GRADE (21).....	39
Quadro 10. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.....	41
Quadro 11. Medicamentos potenciais para o tratamento da pneumonia em pacientes adultos e adolescentes acometidos por COVID-19 que requerem administração suplementar de oxigênio.	53

TABELAS

Tabela 1. Pergunta PICO elaborada pelo demandante	16
Tabela 2. Extração de dados dos estudos	21
Tabela 3. Resultados da avaliação econômica conduzida: cenário base.	42
Tabela 4. Resultados da avaliação econômica conduzida: cenário alterantivo.	43
Tabela 5. Estimativas de custos da internação em enfermaria por COVID-19.	47
Tabela 6. Estimativas de custos com diálise em pacientes com COVID-19.....	47
Tabela 7. Estimativas dos custos dos exames laboratoriais com a internação por COVID-19.....	48

Tabela 8. Estimativas dos custos dos exames de imagem com a internação por COVID-19.	49
Tabela 9. Estimativa do impacto orçamentário em pacientes elegíveis ao rendesivir no cenário atual, sem disponibilidade do rendesivir.	49
Tabela 10. Estimativa do impacto orçamentário em pacientes elegíveis ao rendesivir no cenário alternativo com disponibilidade do rendesivir.	50
Tabela 11. Estimativa do impacto orçamentário do rendesivir anual e em cinco anos.....	50
Tabela 12. Contribuições técnico-científicas da consulta pública nº54, de acordo com a origem.....	57
Tabela 13. Contribuições de experiência ou opinião da consulta pública nº 54, de acordo com a origem.	63
Tabela 14. Características demográficas dos participantes da consulta pública nº54, no formulário de experiência ou opinião.	64

1.	APRESENTAÇÃO	8
2.	CONFLITOS DE INTERESSE	8
3.	RESUMO EXECUTIVO	9
4.	INTRODUÇÃO.....	11
	4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença.....	11
	4.2 Tratamento recomendado	12
5.	FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA	13
	5.1 Preço proposto para incorporação.....	14
	5.2 Histórico de desenvolvimento da tecnologia avaliada.....	15
6.	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	16
	6.1 Evidências apresentadas pelo demandante.....	16
	6.2 Evidência Clínica Parecerista	18
7.	EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	41
	7.1 Avaliação econômica	41
	7.2 Impacto orçamentário.....	46
8.	RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS.....	51
9.	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	52
10.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	55
11.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC	55
12.	CONSULTA PÚBLICA.....	56
	12.1 Contribuições técnico-científicas.....	56
	12.2 Contribuições sobre experiência ou opinião	63
	12.3 Avaliação global das contribuições.....	65
13.	RECOMENDAÇÃO FINAL	65
14.	DECISÃO.....	65
15.	REFERÊNCIAS	66
16.	APÊNDICE 1 - ATUALIZAÇÃO DA ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.....	69
17.	ANEXOS - Dossiê do demandante	70

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à análise crítica das evidências científicas apresentadas em 20/04/2021 pela Gilead Sciences Farmacêutica Brasil Ltda. sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário de rendesivir (Veklury[®]) para o tratamento da doença causada pelo coronavírus 2019 (COVID-19), em pacientes adultos e adolescentes (com idade superior a 12 anos e pesando acima de 40 kg) com pneumonia que requerem administração suplementação de oxigênio (oxigênio de baixo ou alto fluxo, outra ventilação não invasiva no início do tratamento) visando avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declararam não possuir conflitos de interesses com a matéria.

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Remdesivir (Veklury®)

Indicação: Tratamento da doença causada pelo coronavírus 2019 (COVID-19) em pacientes adultos e adolescentes (com idade superior a 12 anos e pesando acima de 40 kg) com pneumonia, que requerem administração suplementação de oxigênio.

Demandante: Gilead Sciences Farmacêutica Brasil Ltda.

Introdução: No dia 12 de março de 2021 a ANVISA concedeu o registro para comercialização de rendesivir no Brasil como primeiro e único medicamento com indicação aprovada em bula, para tratamento de pacientes com COVID-19 com pneumonia e necessidade de suplementação de oxigênio (baixo ou alto fluxo e ventilação mecânica não invasiva). A autorização fornecida pela ANVISA para uso do medicamento no Brasil, diverge da recomendação da OMS que desaconselha o uso do rendesivir para tratamento de pacientes hospitalizados por COVID-19, independente de sua gravidade usando como base os resultados interinos do estudo Solidarity (14). Este estudo revelou que o uso do rendesivir, assim como outros antivirais analisados, não foi capaz de reduzir de forma significativa a mortalidade geral ou de nenhum subgrupo estudado, nem retardar o início da ventilação mecânica ou reduzir o tempo de hospitalização. A redução do tempo de internação para a ANVISA foi um critério importante para o contexto brasileiro devido a constante falta de leitos disponíveis para o tratamento dos pacientes acometidos pela COVID-19.

Pergunta: O uso do rendesivir é eficaz e seguro para tratamento de pacientes hospitalizados com COVID-19 e que necessitam de suplementação de oxigênio (de baixo ou alto fluxo e ventilação mecânica não invasiva)?

Evidências clínicas: As evidências avaliadas baseiam-se em quatro ensaios clínicos randomizados, onde dois compararam rendesivir com placebo e outros dois comparando rendesivir com cuidado padrão. Foram obtidos resultados favoráveis ao rendesivir com maior probabilidade de recuperação no 29º dia (*Hazard Ratio* [HR] 1,29, 95%IC 1,12-1,49, $p < 0,001$) em um dos estudos. Para o desfecho mortalidade no 29º dia, os resultados do mesmo ensaio foram significativos apenas para o subgrupo de pacientes que necessitavam de suplementação de oxigênio de baixo ou alto fluxo (HR = 0,30, 95%IC 0,14-0,64). Ao sumarizar os dados dos quatro estudos observou-se que em pacientes hospitalizados com COVID-19, o uso do rendesivir comparado com o grupo controle não resultou em diferenças estatisticamente significativas tanto quanto os desfechos de mortalidade (Risco Relativo [RR]: 0,98, 95%IC 0,84-1,14); necessidade de ventilação mecânica (RR: 0,77, 95%IC 0,48-1,22) e recuperação (RR: 1,09, 95%IC 1,03-1,15), segundo três estudos. O rendesivir comparado com placebo e cuidado padrão pode reduzir em 25% o risco da ocorrência de eventos adversos sérios (RR: 0,75, 95%IC 0,63-0,90).

Avaliação econômica: Os resultados do modelo econômico apresentado pelo demandante têm limitações que tornam incertos os resultados do modelo econômico apresentado, de forma que a sua utilização para tomada de decisão sobre a tecnologia é duvidosa.

Análise de impacto orçamentário: O impacto orçamentário incremental após a proposta de redução de preço pelo demandante foi estimado em aproximadamente 28 bilhões de reais, como melhor cenário.

Experiências internacionais: A agência inglesa *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) recomenda o uso do rendesivir condicionalmente; o tratamento não deve ser iniciado em período maior que 10 dias do início dos sintomas, nem em pacientes com baixa probabilidade de sobrevivência. Outras duas agências de ATS, a *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADHT) no Canadá e a sueca *Swedish Agency for Health Technology Assessment and Assessment of Social Services* (SBU) não recomendam o uso do rendesivir por julgar as evidências inconsistentes e portanto, benefício incerto. A *Pharmaceutical Management Agency* (PHARMAC), agência neozelandesa recomenda o uso, entretanto considera o uso de ventilação mecânica como critério de exclusão. Não foi encontrada diretriz ou avaliação do rendesivir nas agências australiana *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC) e alemã *Institute for Quality and Efficiency in Health Care* (IQWiG).

Monitoramento do horizonte tecnológico: Foram identificadas oito tecnologias potenciais para a indicação clínica. O opaganib consiste no primeiro agente de uma nova classe farmacológica, a dos inibidores de esfingosina-quinases. Outro potencial medicamento para a indicação a ser administrado por via oral e em combinação ao cuidado padrão (não especificado no protocolo do estudo), é o fostamatinib. O reparixin é um análogo do ibuprofeno e sua eficácia para o tratamento de pacientes com pneumonia grave acometidos por COVID-19 está sendo avaliada. O BDB-001 e o

ravulizumab têm como alvo farmacológico o fator C5a do sistema complemento. Os anticorpos monoclonais canaquinumab, mavrilimumab e tocilizumabe também estão em desenvolvimento. Além disso, foram identificados três depósitos de patentes relacionados ao rendesivir no Instituto Nacional da Propriedade Intelectual.

Considerações finais: O balanço entre os aspectos positivos e negativos do rendesivir foi desfavorável ao seu uso no tratamento de pacientes com COVID-19. Apesar do baixo risco de eventos adversos, houve uma baixa confiança na eficácia do medicamento, uma vez que os resultados dos estudos são discrepantes e baseados em uma análise de subgrupo de apenas um estudo. O impacto orçamentário estimado foi considerado elevado.

Recomendação preliminar da Conitec: Diante do exposto, a Conitec, em sua 98ª Reunião Ordinária, realizada no dia 10 de junho de 2021, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação no SUS do rendesivir para o tratamento da doença causada pelo coronavírus 2019 (COVID-19), em pacientes adultos com pneumonia que requerem suplementação de oxigênio de baixo ou alto fluxo. Foi discutido, em plenária, que a evidência disponível sobre a tecnologia em avaliação foi baseada em estudos adaptativos heterogêneos, com importantes limitações metodológicas, que podem se traduzir em resultados devidos apenas ao acaso. Além disso, o perfil de segurança do rendesivir, quando comparado aos medicamentos de cuidado padrão, mostrou que o medicamento está associado a um risco aumentado de bradicardia em pacientes diagnosticados com COVID-19.

Consulta Pública: Foram recebidas 90 contribuições, sendo 34 contribuições técnico-científicas e 56 de experiência e opinião. Diante das argumentações apresentadas, o plenário da Conitec entendeu que não houve argumentação suficiente para mudança de entendimento acerca de sua recomendação preliminar, com base nas evidências científicas apresentadas, tampouco na redução de preço proposta pelo fabricante. Desse modo, a Comissão, diante das incertezas quanto à eficácia do medicamento, manteve a posição desfavorável à incorporação do rendesivir para o tratamento dos pacientes hospitalizados com pneumonia provocada pelo COVID-19 com necessidade de suplementação de oxigênio.

Deliberação final: O Plenário da Conitec, em sua 100ª Reunião Ordinária, no dia 05 de agosto de 2021, deliberou por unanimidade recomendar a não incorporação do rendesivir para o tratamento de pacientes com COVID-19 com necessidade de suplementação de oxigênio (baixo ou alto fluxo, ventilação não invasiva) no âmbito do SUS, com base nas incertezas quanto à eficácia do medicamento. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 651/2021.

Decisão: Não incorporar o rendesivir para tratamento de pacientes com Covid-19 hospitalizados com pneumonia e necessidade de suplementação de oxigênio, no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS, conforme a Portaria nº 60, publicada no Diário Oficial da União nº 171, seção 1, página 77, em 9 de setembro de 2021.

4. INTRODUÇÃO

O estado de emergência de saúde pública provocado pelo surto de infecção respiratória iniciado na cidade de Wuhan, na China em dezembro de 2019, e reconhecida mais adiante, em março de 2020 pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como pandemia de COVID-19, causada pelo SARS-CoV-2, tem sido objeto de estudo e preocupação em todo o mundo.

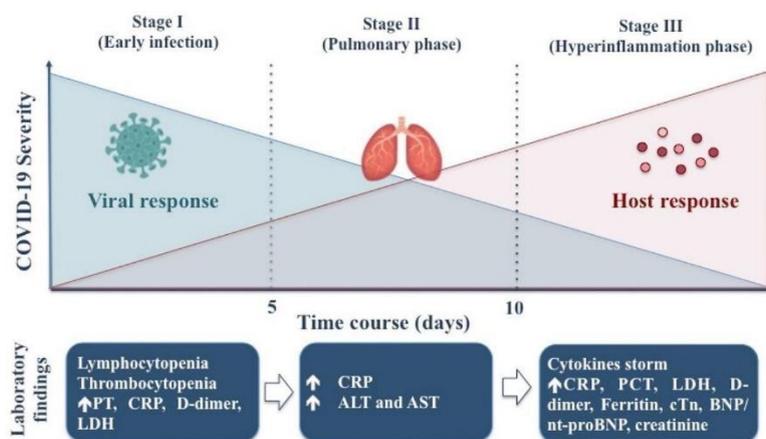
4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

Os coronavírus em geral são causadores de resfriado comum e raramente causam infecções graves em humanos. Foram identificados até o momento, sete tipos de coronavírus humanos, a saber: HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63, HCoV-HKU1, SARS-CoV (que causa síndrome respiratória aguda grave), MERS-CoV (que causa síndrome respiratória do Oriente Médio) e o, mais recente, novo coronavírus identificado como SARS-CoV-2, responsável por causar a doença denominada como *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19) (1).

A COVID-19 é uma doença infectocontagiosa de variada apresentação clínica, indo desde casos assintomáticos, sintomas leves até casos graves acarretando hospitalização e morte. O principal alvo de infecção pelo SARS-CoV-2 é o trato respiratório inferior, quando em casos graves se desencadeia a síndrome da angústia respiratória aguda, iniciada entre 7 e 10 dias após o início da infecção devido à rápida replicação viral, aumento das citocinas pró-inflamatórias e infiltrados de células inflamatórias (2).

O quadro clínico da COVID-19 na forma mais severa é caracterizado por uma tempestade inflamatória de citocinas, conforme apresentado na figura 1, com alterações hematológicas e da coagulação que podem levar ao dano tecidual e morte. As complicações decorrentes da COVID-19 ocorrem normalmente a partir do sétimo dia da doença, e os tratamentos podem ser divididos em profiláticos, precoces e tardios. O tratamento de casos moderados a graves se torna desafiador especialmente quando os pacientes já estão em estágios avançados da doença, com extensa destruição de tecidos e ataques aos órgãos alvo, onde a resposta imune desempenha um papel mais importante do que a presença do vírus (3).

Figura 1 Estágios da COVID-19



Fonte: Reproduzido de Ciaccio et al (4)

Atualmente no Brasil, as estratégias de combate à pandemia têm se concentrado em medidas comportamentais (controle da infecção por meio de medidas de higiene e distanciamento social), vacinação, ainda que incipiente, e uso de medicamentos para o manejo das complicações como corticosteroides, anticoagulantes e antibióticos.

Diante da evolução e gravidade dos casos iniciou-se uma busca contínua por estratégias eficazes e seguras de tratamento. Uma grande parte desta produção inclui estratégias experimentais de tratamento com medicamentos registrados para outras indicações. A identificação e o uso expandido de tratamentos eficazes, reaproveitados, podem reduzir a letalidade e complicações, como insuficiência renal e respiratória, evitando assim a ocupação de leitos de terapia intensiva, reduzindo a disseminação viral e transmissão da doença na comunidade (3).

Segundo dados da Organização Mundial de Saúde de 14 de maio de 2021, houve 160.813.869 casos confirmados de COVID-19, incluindo 3.339.002 mortes notificadas à OMS. Em 27 de abril de 2021, um total de 961.231.417 doses de vacina foram administradas. (5). Projeções estimam que, incluídas estimativas de subnotificação e excesso de mortes observadas pelos países, em maio de 2021 a COVID-19 gerou cerca de 7 milhões de mortes no mundo (6).

No contexto global, o continente americano lidera quanto ao número de casos, com mais de 64 milhões de infecções por SarsCov-2 confirmadas, seguido da Europa com quase 54 milhões de casos e Sudeste da Ásia com mais de 27 milhões de casos confirmados respectivamente.

Os dados do cenário brasileiro têm se mostrado muito preocupantes, haja vista o crescente aumento de casos e óbitos. Dados atuais revelam mais de 15 milhões de infectados no País, com mais de 430 mil óbitos. O surgimento de novas variantes do vírus, em especial a variante P1, tem modificado o cenário epidemiológico com destaque para o aumento do número de internações de pacientes jovens e a rápida evolução dos casos para intubação e ventilação mecânica, embora a causalidade ainda não esteja bem esclarecida. Estudo publicado que analisou uma coorte de cerca de 250 mil brasileiros internados com COVID-19 (7), observou que 84% dos pacientes possuíam alguma comorbidade. A mortalidade geral foi de 38%, chegando a 80% no grupo de pacientes submetidos à ventilação invasiva.

4.2 Tratamento recomendado

Os tratamentos atuais se baseiam no manejo das complicações provocadas pela doença. A pandemia tem motivado uma jornada de busca por novas estratégias de tratamento contra a COVID-19. Nesse contexto, a abordagem de reaproveitamento de medicamentos já existentes tem acelerado o processo de descoberta de novas opções terapêuticas e vem ganhando cada vez mais a atenção de pesquisadores em todo o mundo, fazendo com que os ciclos de desenvolvimento sejam encurtados, dada a disponibilidade de dados *in vitro*, otimização química e estudos de toxicidade (8).

Dados emergentes sugerem que a gravidade da doença seja em parte devido a uma resposta inflamatória desregulada, que pode se espalhar e causar danos às células, onde a doença pode evoluir para pneumonia, insuficiência respiratória e óbito. Acredita-se que mitigar a resposta imune e prevenir um estado hiperinflamatório pode melhorar os

resultados clínicos (9).

Os tratamentos podem incluir medicamentos antivirais, imunomoduladores, suplementação de oxigênio e outras abordagens variadas, incluindo também estratégias não farmacológicas, como a posição prona para pacientes ventilados e não ventilados. Quando identificada a necessidade de suplementação de oxigênio, esta se inicia quando possível com abordagens não invasivas, entretanto quando o paciente não tolera ou desenvolve insuficiência respiratória refratária, é necessário o uso da ventilação mecânica invasiva por meio de entubação orotraqueal (2,3).

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

O rendesivir (GS-5734) é um pró-fármaco da adenosina com atividade, anti-viral RNA dependente RNA polimerase de amplo espectro demonstrou atividade *in vitro* contra o SARs Cov 2, inibindo a transcrição e replicação viral. RNA polimerase é um alvo promissor para desenvolver inibidores virais (3). Recentemente recebeu registro no Brasil com indicação para tratamento nos casos moderado a grave de pneumonia por COVID-19, no entanto, dados de impacto quanto a segurança e tempo de terapia ainda são limitados.

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Rendesivir
Nome comercial	Veklury®
Apresentação	Pó liofilizado para solução injetável contendo 100 mg de rendesivir. Após reconstituição, cada frasco contém 5mg/mL de solução de rendesivir.
Detentor do registro	Gilead Sciences Farmacêutica Brasil Ltda
Fabricante	Gilead Sciences Farmacêutica Brasil Ltda
Indicação aprovada pela Anvisa	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)
Indicação proposta pelo demandante	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

Posologia e Formade Administração	<p>A dose recomendada para pacientes adultos e adolescentes (com idade superior a 12 anos e pesando acima de 40 kg) é:</p> <p>Dia 1 - uma dose única de 200 mg de rendesivir, administrada por infusão endovenosa Dia 2 e seguintes - 100 mg de rendesivir em infusão endovenosa.</p> <p>A duração do tratamento deve ser de pelo menos 5 dias e não deve ser superior a 10 dias.</p>
Patente	PI 0910455-0 Proteção patentária com validade até 27/10/2030.

Fonte: Bula do medicamento. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351780284202014/?substancia=31619>

Contraindicações: É contraindicado em pacientes com histórico de hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes que constam na fórmula.

Cuidados e precauções: A função hepática deve ser determinada em todos os pacientes antes de iniciar o tratamento com rendesivir, devendo ser também monitorada durante a administração conforme clinicamente apropriado. Rendesivir não deve ser administrado em pacientes com alanina aminotransferase (ALT) inicial ≥ 5 vezes o limite superior da normalidade. Cuidados com pacientes com insuficiência renal devido a risco de toxicidade renal. Categoria B de risco na gravidez. Recomendado descontinuar a amamentação ou a terapia, considerando o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapia para a mulher.

Eventos adversos: Aumento das transaminases em voluntários saudáveis. Em pacientes com COVID-19 a reação adversa mais frequente é a ocorrência de náuseas. Cefaleia, erupção cutânea e reações de hipersensibilidade também foram relatadas.

5.1 Preço proposto para incorporação

Quadro 2. Preço da tecnologia proposta inicialmente pelo demandante

Apresentação	Preço unitário proposto pelo demandante ¹
100 mg F/A	R\$ 2386,62 por unidade, incluindo impostos

¹ Preço apresentado pelo demandante em seu dossiê.

5.2 Histórico de desenvolvimento da tecnologia avaliada

O remdesivir foi desenvolvido pela Gilead Sciences, descoberto em meio a um processo de triagem de antimicrobianos com atividade contra RNA vírus, como *coronaviridae* e *flaviviridae*. Seu desenvolvimento foi apresentado como uma possibilidade terapêutica contra o vírus do Ebola, quando foi demonstrada sua capacidade de bloqueio do vírus na espécie macaco-rhesus (10). Diante dos resultados pré-clínicos positivos os estudos progrediram sendo liberado o uso compassivo em casos emergenciais de Ebola, no surto ocorrido na África Ocidental de 2013-2016.

Diante do reconhecimento da pandemia de COVID-19, o remdesivir surgiu como potencial terapia promissora com base na atividade antiviral *in vitro* demonstrada contra SARS-CoV-1 e *Middle East Respiratory Syndrome* (MERS-CoV), desde então plataformas de ensaios adaptativos vem sendo desenvolvidas para avaliação robusta de sua eficácia e segurança para o tratamento da COVID-19 (11, 12).

5.3 Aspectos regulatórios da tecnologia avaliada

A agência regulatória americana *U. S. Food and Drug Administration* (FDA) (13) emitiu em 1º de maio de 2020, com base em resultados preliminares, autorização para uso emergencial do remdesivir nos EUA com distribuição controlada pelo governo, para tratamento de pacientes hospitalizados, adultos e pediátricos (≥ 12 anos), com peso corporal ≥ 40 kg com suspeita ou confirmação laboratorial de COVID-19; desde então diversos países receberam aprovação condicional ou total. Em outubro de 2020 foi concedida a autorização definitiva.

No dia 12 de março de 2021 a ANVISA concedeu registro para comercialização de remdesivir no Brasil como primeiro e único medicamento com indicação aprovada em bula para tratamento de pacientes com COVID-19 com pneumonia e necessidade de administração suplementar de oxigênio. A recomendação dada pela ANVISA para o uso do medicamento no Brasil diverge da OMS que desaconselhou o uso do remdesivir para tratamento de pacientes hospitalizados por COVID-19, independente da gravidade da doença, com base nos resultados interinos do estudo *Solidarity* (14) que revelou que o uso do remdesivir além de outros antivirais analisados, não foi capaz de reduzir de forma significativa a mortalidade geral ou de nenhum subgrupo estudado, nem de reduzir o início da ventilação mecânica ou o tempo de hospitalização. A redução do tempo de internação, conforme resultados do estudo ACTT-1 (15), foi considerada pela ANVISA como um critério importante para o contexto brasileiro devido a constante falta de leitos disponíveis para o tratamento dos pacientes acometidos pela COVID-19.

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O objetivo deste documento é analisar criticamente as evidências científicas apresentadas pela Gilead Sciences Farmacêutica Brasil Ltda sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do remdesivir, para o tratamento da COVID-19 visando avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde.

6.1 Evidências apresentadas pelo demandante

O demandante construiu a seguinte pergunta de pesquisa para busca e seleção de evidências, cuja estruturação encontra-se na Tabela 1.

Tabela 1. Pergunta PICO elaborada pelo demandante

População	Pacientes adultos e adolescentes (com idade superior a 12 anos e pesando acima de 40kg) com pneumonia que requerem administração suplementar de oxigênio.
Intervenção (tecnologia)	Remdesivir com ou sem cuidado de suporte
Comparador	Cuidado de suporte com ou sem tratamento medicamentoso e/ou placebo
Desfechos (Outcomes)	Quaisquer desfechos de eficácia, segurança, tolerabilidade, qualidade de vida e custo-efetividade
Tipo de estudo	Estudos clínicos randomizados e não randomizados, estudos observacionais, revisões sistemáticas, metanálises, estudos econômicos.

Pergunta: “Veklury (remdesivir) 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 pneumonia por COVID-19 que requerem administração suplementar de oxigênio (oxigênio de baixo ou alto fluxo, ou outra ventilação não invasiva no início do tratamento)?”

Com base na pergunta estruturada no acrônimo PICO acima, e por meio das estratégias de busca apresentadas no anexo, o demandante identificou 1081 estudos após exclusões por duplicatas nas bases eletrônicas MEDLINE (via Pubmed), Embase, Cochrane Library e BVS a partir da busca realizada em 18/03/2021. Elegeram 171 estudos para leitura de texto completo e ao final incluiu 111 para análise (Figura 2).

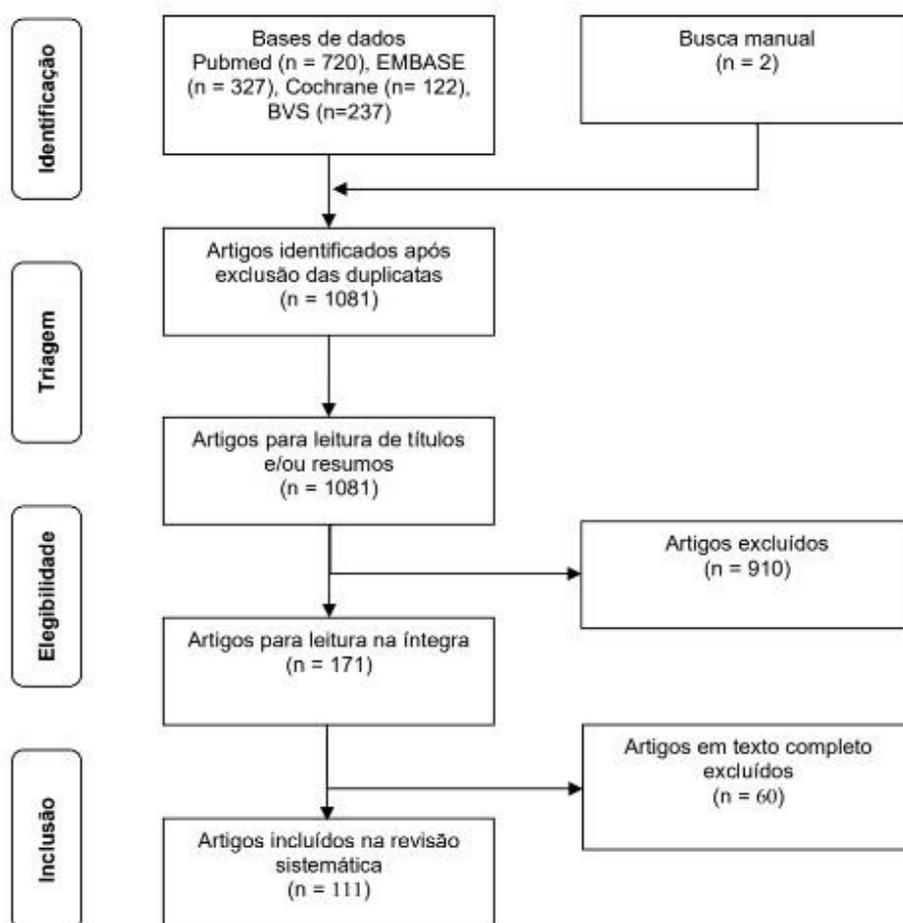


Figura 2 Fluxograma de seleção dos estudos conduzida pelo demandante. Reproduzido a partir do dossiê de Gilead Sciences Farmacêutica Brasil LTDA.

Quadro 3. Avaliação da Secretaria-Executiva da Conitec sobre os estudos apresentados pelo demandante.

Estudos selecionados pelo demandante	Avaliação da Secretaria-Executiva da Conitec	
	Incluídos	Excluídos – Motivos
Tsang et al 2020		Uma reavaliação do estudo Spinner, et al 2020
ACTT-1 2020	x	
Wang et al 2020	x	
Solidarity trial 2020	x	
Spinner et al 2020	x	
Goldman		ECR sem braço controle
Shih et al, 2020		Uma reavaliação do estudo Wang et al, 2020
Olender et al, 2020		Desenho híbrido – usou dados de ECR sem grupo controle e coorte retrospectiva
Kalligeros et al, 2021		ECR sem braço controle
Ader et al, 2021		Não revisado por pares

Devido ao extenso número de estudos incluídos pelo demandante, optamos por simplificar a apresentação da avaliação da seleção, destacando no quadro somente os ECR selecionados no quadro 3 acima. O processo de seleção dos estudos do demandante foi considerado inadequado, uma vez que incluíram de forma repetida várias revisões sistemáticas que já incluíam os mesmos ECR e algumas com desenho de estudo variado. Incluíram também estudos observacionais que não estão indicados uma vez que se dispõem de estudos de melhor qualidade para avaliação da tecnologia, ademais foram incluídos pré-prints e ECR sem grupo controle, como evidências adicionais.

O dossiê do demandante está disponibilizado em anexo.

6.2 Evidência Clínica Parecerista

Para levantamento e avaliação das evidências foi estruturada a pergunta clínica estruturada apresentada no quadro

4.

Quadro 4. Pergunta Clínica estruturada PICO

POPULAÇÃO	O uso do rendesivir é eficaz e seguro para tratamento de pacientes hospitalizados com COVID-19 e que necessitam de suplementação de oxigênio (de baixo ou alto fluxo e ventilação mecânica não invasiva)?
INTERVENÇÃO	Rendesivir (monoterapia ou em combinação com cuidado padrão)
COMPARADOR	Placebo, cuidado padrão
DESFECHOS	Mortalidade, necessidade de ventilação mecânica, tempo de recuperação e segurança
DESENHO DEESTUDO	Revisões Sistemáticas de ensaios clínicos randomizados com ou sem metanálise, ensaios clínicos randomizados, estudos de comparação indireta.

*Cuidado padrão inclui uso de antibióticos, corticosteróides, anticoagulantes, suplementação de oxigênio (não invasiva, ou invasiva conforme necessário).

Base de dados consultadas e estratégia de busca das evidências

Com base na pergunta PICO estruturada, foram realizadas buscas amplas nas bases de dados Medline (via PubMed), Embase e Cochrane Library, as estratégias de busca estão apresentadas no quadro 5.

Quadro 5. Estratégia de busca nas plataformas consultadas.

BASE DE DADOS/ Data de acesso	ESTRATÉGIA DE BUSCA	Nº estudos
PUBMED 29/04/2021	((("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	70

	2019")) AND ("rendesivir" [Supplementary Concept] OR rendesivir OR (GS-5734) OR (RDV) OR (rendesivir-triphosphate) OR (rendesivir-TP) OR "UNII- 3QKI37EEHE" OR Veklury)) Utilizados os filtros: Clinical Trial, Randomized Controlled Trial, Systematic Review.	
COCHRANE LIBRARY 29/04/2021	[SARS-CoV-2]MESH OR [COVID 19]MESH OR [CORONAVIRUS]MESH AND ("rendesivir"[Supplementary Concept] OR rendesivir OR (GS-5734) OR (RDV) OR (rendesivir-triphosphate) OR (rendesivir-TP) OR "UNII-3QKI37EEHE" OR Veklury).	382
EMBASE 03/05/2021	('coronavirus disease 2019'/exp OR 'coronavirus disease 2019' OR 'sars-related coronavirus'/exp OR 'sars-related coronavirus' OR 'severe acute respiratory syndrome coronavirus 2'/exp OR 'severe acute respiratory syndrome coronavirus 2' OR 'sars cov 2'/exp OR 'sars cov 2') AND ('rendesivir'/exp OR rendesivir) OR 'rendesivir tp' OR 'unii 3qki37eehe' OR 'veklury'/exp OR veklury	3616

Critérios de inclusão:

- Revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados (ECR) que avaliaram a eficácia e a segurança do rendesivir comparado com placebo ou outros tratamentos em pacientes hospitalizados com pneumonia provocada pela COVID-19 e com necessidade de suplementação de oxigênio;
- Estudos primários (ensaio clínico randomizado (ECR) que avaliaram a eficácia e a segurança do rendesivir comparado com placebo ou outros tratamentos em pacientes hospitalizados com pneumonia provocada pela COVID-19 e com necessidade de suplementação de oxigênio;
- Estudos de comparação indireta que avaliam rendesivir comparado com outros medicamentos para pacientes hospitalizados com pneumonia provocada pela COVID-19;
- Para segurança não foi feita restrição de desenho de estudo e foram buscados alertas em Agências de Regulação;

Seleção dos estudos

Foi realizada triagem dos estudos, por pares, por meio do *software* Rayyan, em duas etapas. Na primeira etapa, foi realizada a leitura dos títulos e resumos das referências identificadas, sendo os estudos potencialmente elegíveis pré-

selecionados. Na segunda etapa, foi realizada leitura do texto completo para confirmação da elegibilidade, a figura 3 descreve as etapas de seleção. Foram excluídos 24 estudos pelos motivos: ausência de comparador; desenho de estudo; estudos suspensos. Ao final foram incluídos 06 estudos, dos quais 04 foram ensaios clínicos randomizados e 01 revisão sistemática viva com metanálise e 01 revisão sistemática viva e metanálise de comparação indireta.

Na seleção de estudos foram incluídos os ensaios clínicos randomizados (ECR) para avaliar a eficácia e a segurança do remdesivir comparados ao placebo ou cuidado padrão. Para identificar evidências de qualidade, optamos por selecionar a revisão sistemática que contemplasse todos os ensaios clínicos e de melhor qualidade metodológica para a análise das evidências.

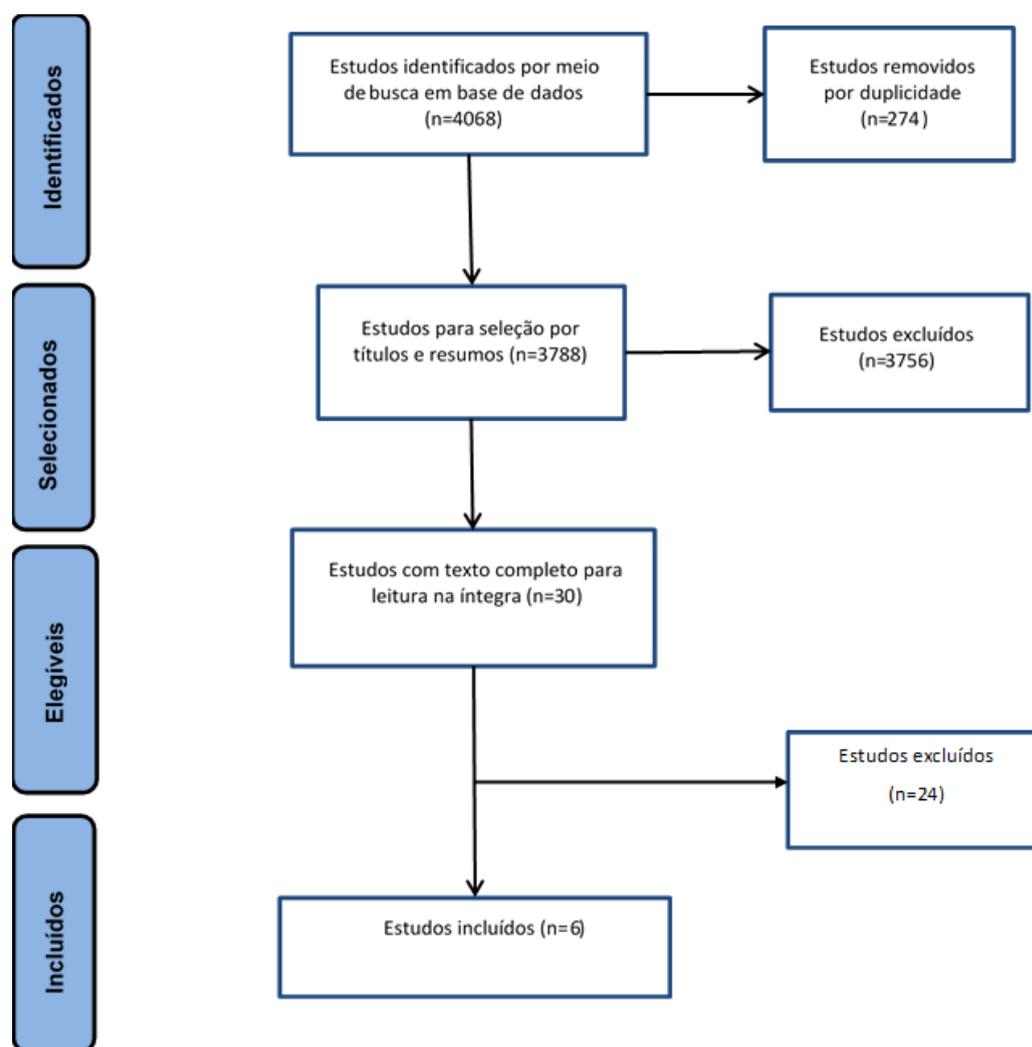


Figura 3. Fluxograma de seleção dos estudos

Extração dos dados

Os dados de cada publicação foram extraídos e organizados na tabela 2 abaixo com as seguintes informações: autor e ano do estudo; critérios de inclusão; intervenção; controle; co-intervenções; desfechos primários; avaliação do desfecho; estimativas pontuais para os desfechos: morte aos 28 dias, ida para ventilação mecânica e tempo de recuperação.

Tabela 2. Extração de dados dos estudos

Autor/n	Inclusão	Intervenção	Controle	Co intervenção	Desfecho Primário	Avaliação do desfecho	Morte (RR 95%IC)	Ida p VM (RR IC 95%)	Tempo de recuperação
Wang	Pacientes (≥ 18 anos), hospitalizados $spO_2 \leq 94\%$ em ar ambiente ou $ppO_2 \leq 300$ mmHg e pneumonia confirmada	Rendesivir (n=158)	Placebo (n=78)	Lopinavir, ritonavir, interferon, antibióticos e corticosteróides	Tempo de melhora clínica em 28 dias ou alta hospitalar.	Escala ordinal de 6 pontos	1.09 (0.54-2.18)	0.70 (0.31-1.57)	HR:1.23(0.87-1.75)
Beigel	Pacientes (≥ 18 anos), hospitalizados com diagnóstico laboratorial de pneumonia confirmada COVID-19	Rendesivir (n=541)	Placebo (n=521)	Co-intervenções não controladas	Tempo de recuperação em 29 dias	Escala ordinal de 8 pontos	0.71 (0.54-1.01)	0,57 (0.42-0.59)	RR:1.29(1.12-1.49)
Spinner	Pacientes (≥ 12 anos), Pneumonia moderada (evidência radiológica de infiltrado pulmonar e $spO_2 > 94\%$)	Rendesivir (5 dias e 10 dias) (n=384)	Cuidado padrão (n=200)	Corticoides, hidroxicloroquina, lopinavir-ritonavir, tocilizumab, azitromicina	Distribuição do estado clínico no 11º dia	Escala ordinal de 7 pontos	0,65 (0.18-2.84)	Não avaliado	OR: 1.65 (1.09-2.48)
Solidarity	Pacientes (≥ 18 anos), hospitalizados diagnosticados com COVID-19	Rendesivir (n=2750)	Cuidado padrão (n=2725)	Plasma convalescente, corticosteroides e anti-interleucina 6	Morte durante hospitalização 28 dias	Não se aplica	0.98 (0.84-1.14)	1.03 (0.88-1.20)	Não avaliado

Caracterização dos estudos selecionados

Wang 2020 (16)

Foi o primeiro ECR a avaliar a eficácia e segurança do rendesivir comparando com placebo, o ensaio foi duplo-cego onde foram recrutados e randomizados 237 pacientes adultos (≥ 18 anos), hospitalizados com diagnóstico laboratorial confirmando COVID-19, $SpO_2 \leq 94\%$ em ar ambiente ou pressão parcial de oxigênio (ppO_2) ≤ 300 mmHg e pneumonia confirmada radiologicamente, em 10 hospitais na cidade de Hubei na China.

Os pacientes elegíveis em idade fértil, concordaram em manter medidas contraceptivas durante o período do estudo por pelo menos 7 dias após a administração da última dose do medicamento. Foram excluídas gestantes ou mulheres que estivessem amamentando; pacientes com cirrose hepática; pacientes com elevação de enzimas hepáticas, cujos níveis estivessem maiores do que 5 vezes o limite normal; insuficiência renal (com taxa de filtração glomerular < 30 mL/min ou recebendo terapia de substituição renal contínua, hemodiálise ou diálise peritoneal; possibilidade de transferência para um hospital não pertencente ao estudo dentro de 72 h; e aqueles inscritos em um estudo de tratamento experimental para COVID-19 nos 30 dias anteriores à triagem deste estudo.

Os pacientes foram randomizados na proporção de 2:1 onde 237 pacientes receberam rendesivir na dose de 200 mg via endovenosa, no primeiro dia de tratamento seguido da infusão de 100 mg nos 9 dias subsequentes ou infusões de placebo de igual volume durante 10 dias, recebidas por 79 pacientes. Os pacientes e profissionais de saúde foram cegados. A randomização foi feita em blocos permutados (30 pacientes por bloco) estratificada de acordo com o nível de suporte ventilatório no momento da randomização da seguinte forma: pacientes sem suporte de oxigênio ou suporte de oxigênio por cateter ou máscara facial; suporte de oxigênio de alto fluxo; ventilação não invasiva; ventilação mecânica invasiva e oxigenação por membrana extra-corpórea (ECMO). Lopinavir e ritonavir foram co-administrados em 18% dos pacientes da linha de base. Os pacientes foram analisados por intenção de tratar (ITT) e por protocolo.

Os pacientes foram tratados com outros medicamentos como antibióticos, corticosteróides, antivirais e anti-inflamatórios. A permissão de co-intervenções não controladas pode comprometer os resultados do estudo.

Desfechos de eficácia

O desfecho primário avaliado pelo estudo foi o tempo de melhora clínica (dentro de 28 dias após a randomização) – definida como redução de 2 pontos no status de admissão dos pacientes segundo escala ordinal de 6 pontos ou alta hospitalar. Os desfechos secundários foram as proporções de pacientes em cada categoria da escala de seis pontos no dia 7º, 14º e 28º dia após randomização; mortalidade por todas as causas no 28º dia; frequência de ventilação mecânica invasiva; duração de oxigenoterapia; duração da internação hospitalar; e proporção de pacientes com infecção hospitalar.

As avaliações ocorreram diariamente por enfermeiras treinadas usando cartões que capturavam os dados

segundo escala ordinal de 6 categorias e dados de segurança com monitoramento para eventos adversos até o 28º dia ou óbito. Outros dados clínicos foram registrados usando o formulário *International Severe Acute Respiratory and Registro de caso do Emerging Infections Consortium (ISARIC)* da OMS.

Os resultados apresentados na população por ITT apontam que o uso de rendesivir não foi associado a uma diferença estatisticamente significativa no tempo para melhora clínica média de 21 dias para o grupo do rendesivir vs 23 dias para o grupo do placebo HR 1.23 (95%IC 0.87-1.75). Na análise por protocolo os resultados foram similares mantendo a média de 21 e 23 dias para os grupos do rendesivir e placebo respectivamente HR 1.27 (95%IC 0.89-1.80).

Embora a diferença da duração da ventilação mecânica não tenha sido estatisticamente significativa entre os grupos, ela foi numericamente menor no grupo do rendesivir com 7 dias de duração *versus* 15.5 dias no grupo do placebo. A mortalidade aos 28 dias foi similar nos dois grupos 14% no grupo *versus* 13% no grupo placebo.

Desfechos de segurança

Os desfechos de segurança incluídos foram: eventos adversos emergentes do tratamento, eventos adversos graves e descontinuações prematuras do estudo. Eventos adversos graves ou eventos graves que levassem a interrupção do tratamento foram relatados em 12% dos pacientes do grupo do rendesivir e em 5% dos pacientes designados ao grupo placebo.

Em conclusão não foram observados benefícios estatisticamente significativos entre os pacientes que fizeram uso do rendesivir comparados com os pacientes submetidos ao placebo. O estudo foi encerrado antes de atingir o tamanho de amostra pré-especificado, porque o surto de covid foi controlado na China, sendo esta uma das limitações do estudo, a falta de poder para detectar diferenças significativas.

Beigel 2020 - Estudo ACTT 1 (15)

ECR adaptativo duplo-cego, placebo-controlado, multicêntrico, para investigar a eficácia e a segurança do rendesivir em pacientes hospitalizados com pneumonia provocada pela COVID-19. Foram randomizados 1062 pacientes na proporção 1:1 para receber rendesivir ou placebo. A randomização foi estratificada pela gravidade da doença e pelo local do estudo (centros). Os pacientes foram considerados como graves se atendiam um ou mais dos seguintes critérios: necessidade de ventilação mecânica; necessidade de suplementação de oxigênio, se a saturação parcial de O₂ (SpO₂) mensurada por oximetria de pulso era $\leq 94\%$ respirando em ar ambiente ou se os pacientes tivessem taquipneia (frequência respiratória ≥ 24 incursões respiratórias por minuto – irpm).

Foram incluídos no estudo os pacientes com idade ≥ 18 anos, hospitalizados com confirmação laboratorial de COVID-19, reação de cadeia polimerase transcriptase reversa (PCR-RT) positivo de qualquer amostra coletada por período menor que 72h antes da randomização (durante o estudo esse critério foi modificado, devido às limitações na capacidade de teste), e apresentar ao menos um dos seguintes critérios sugestivos de pneumonia: evidência radiológica de infiltrado pulmonar; $SpO_2 \leq 94\%$ em ar ambiente ou requerendo suplementação de oxigênio; ventilação mecânica ou oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO). Não houve limites de duração dos sintomas para entrar no estudo, além disso os participantes não poderiam participar de outro ensaio clínico para avaliar tratamento da COVID-19 no mesmo período, e em caso de participantes em idade fértil, foi necessário compromisso de adoção a métodos contraceptivos durante os 29 dias de avaliação do estudo. Os pacientes foram excluídos se os níveis das enzimas hepáticas (alanina aminotransferase - ALT ou aspartato aminotransferase -AST) estivessem maiores que 5 vezes o limite superior da faixa normal; função renal prejudicada, necessidade de hemodiálise ou hemofiltração; alergia ao remdesivir; gravidez ou amamentação; alta antecipada do hospital ou transferência para outro hospital dentro de 72 horas após a inscrição no estudo.

Como resultado da randomização foram designados 541 pacientes para receberem o remdesivir e 521 pacientes foram alocados no grupo placebo. Os pacientes receberam no 1º dia uma dose de ataque de 200mg de remdesivir intravenoso e do 2º ao 10º dia, ou até alta hospitalar ou óbito, uma dose diária de 100mg. O placebo foi administrado de igual modo e no mesmo volume que a droga ativa, pacientes e profissionais de saúde foram mascarados. Todos os pacientes receberam cuidados de suporte segundo os protocolos das instituições. O uso de outros tratamentos para COVID 19 foi permitido desde que registrado nos protocolos locais, entretanto não houve controle dessas co-intervenções. Houve balanço dos fatores prognósticos entre os grupos. O tempo médio entre o aparecimento dos sintomas e a randomização foi de 9 dias.

Desfechos de eficácia

Os pacientes foram avaliados diariamente do 1º ao 29º dia de internação quanto ao estado clínico, avaliado segundo uma escala ordinal de 8 categorias e a pontuação nacional de alerta precoce (PNAP) (incluindo 6 pontos, o total de escores variando de 0 a 20 onde pontuações mais elevadas correspondem a maior risco clínico). Os participantes que tiveram alta hospitalar, receberam visitas no 15º e no 29º dia do estudo, quando visitas presenciais não eram possíveis em decorrência das medidas de restrição, o acompanhamento telefônico foi permitido. O desfecho primário foi tempo de recuperação definido como o primeiro dia (dentro os 29 dias de avaliação) no qual o paciente atendeu aos critérios para atingir as categorias 1, 2 ou 3 segundo a escala ordinal de oito categorias para os quais eles eram avaliados. A descrição das categorias é apresentada no quadro 6 abaixo:

Quadro 6. Descrição das categorias do estado clínico dos pacientes segundo estudo ACTT-1.

CATEGORIAS	DESCRIÇÃO
1	paciente não hospitalizado e sem limitação de atividades
2	paciente não hospitalizado, com limitação de atividades ou com necessidade de oxigênio domiciliar ou ambos
3	paciente hospitalizado sem necessidade de suplementação de oxigênio e sem necessidade de cuidados médicos contínuos
4	paciente hospitalizado sem necessidade de suplementação de oxigênio, mas requerendo cuidados médicos contínuos (relacionado à COVID-19 ou a outras condições médicas).
5	paciente hospitalizado com necessidade de suplementação de oxigênio de baixo fluxo
6	paciente hospitalizado exigindo o uso de ventilação não invasiva ou oxigenação de alto fluxo
7	paciente hospitalizado exigindo o uso de ventilação mecânica invasiva ou oxigenação por membrana extra-corpórea (ECMO)
8	morte

Fonte: Elaboração própria

Dentre os desfechos secundários analisados, o principal foi o estado clínico do paciente avaliado no 15º dia de acordo com a escala ordinal. Os outros desfechos secundários incluíram: tempo para melhora de uma e de duas categorias avaliado conforme escala ordinal, nos 3º, 5º, 8º, 11º, 15º, 22º e 29º dias; tempo para alta ou pontuação nacional de alerta precoce de 2 ou menos (mantido por 24 horas), o que ocorrer primeiro; mudança na pontuação nacional de alerta precoce do dia 1º aos dias 3, 5, 8, 11, 15, 22 e 29; número de dias com oxigênio suplementar, com ventilação não invasiva ou oxigênio de alto fluxo, e com ventilação mecânica invasiva ou ECMO até o 29º dia; a incidência e duração do uso de oxigênio, de ventilação não invasiva ou oxigênio de alto fluxo, e de ventilação invasiva ou ECMO; número de dias de hospitalização até o 29º dia; e mortalidade aos 14 e 28 dias após a inscrição no estudo. Os desfechos foram analisados segundo a análise por intenção de tratar e como tratar.

Houve mudança no desfecho primário que inicialmente seria a pontuação da escala ordinal de oito categorias no 15º dia, para o tempo de recuperação até o 29º dia, na verdade o que seria o desfecho primário foi modificado para desfecho secundário. Tal mudança foi justificada pelos autores do estudo pelo pouco conhecimento que se tinha acerca do curso da doença, onde dados emergentes sugeriam um curso mais prolongado que motivou a mudança. Os autores ainda relatam que quando a mudança foi proposta, os estatísticos do estudo desconheciam a atribuição de tratamento e não tinham conhecimento dos dados de resultados e havia somente 72 pacientes inscritos.

Apenas 38,4% e 43,3% dos pacientes designados em cada braço receberam o protocolo completo, 208 de 541 e 226 de 521 para rendesivir e placebo, respectivamente. O restante dos pacientes ainda estava recebendo tratamento,

foram dispensados porque foram curados antes de finalizar o tratamento ou faltaram dados no momento da análise. Nesse sentido cabe lembrar que o princípio da análise por intenção de tratar (ITT) visa preservar os benefícios da randomização e evitar potencial viés devido à exclusão de pacientes, entretanto esses dados precisam ser analisados com cuidado quando existem muitas perdas de seguimento, pois elas podem ter um prognóstico diferente do que os pacientes que completam o tratamento.

Os resultados apresentados no estudo mostram que os pacientes que receberam rendesivir tiveram um tempo de recuperação menor em 29 dias do que aqueles que receberam placebo (10 dias vs. 15 dias) HR: 1.29 (1.12-1.49); $P < 0.001$). No estrato de doença grave com 957 pacientes, conforme designado no estudo, a média do tempo de recuperação foi de 11 dias para o grupo do rendesivir, comparado com 18 dias do grupo placebo RR: 1.31 (IC 95% 1.12-1.52).

Os resultados gerais mostram que os pacientes que receberam o rendesivir tiveram mediana de recuperação de 10 dias, enquanto aqueles que receberam placebo apresentaram mediana de recuperação de 15 dias.

Os autores do estudo classificaram 90% dos pacientes como pertencentes ao estrato de pacientes graves; essa análise inclui os pacientes da categoria 5 do estudo formada por indivíduos hospitalizados que requerem suplementação de oxigênio de baixo fluxo, essa classificação é discutível, já que não se trata de pacientes mais graves. Os resultados apresentados revelam que são esses pacientes (categoria 5), segundo esta análise de subgrupos, os que mais se beneficiam do tratamento com rendesivir RR: 1.45 (IC 95% 1.18-1.79) para o desfecho tempo de recuperação. Para os pacientes que receberam ventilação mecânica ou ECMO o RR para o tempo de recuperação foi mais longo, embora sem significância estatística com RR 0.98 (IC 95% 0.70-1.36).

A mortalidade avaliada no estudo como um dos desfechos secundários, segundo as estimativas de Kaplan-Meier no 15º dia foram de 6.7% no grupo do rendesivir e 11.9% no grupo do placebo HR:0.55 (IC 95% 0.36-0.83), já no 29º dia as estimativas foram de 11,4% e 15,2% nos dois grupos, respectivamente (HR: 0,73; (IC 95% 0.52 -1.03). Houve diferença de mortalidade entre os grupos rendesivir e placebo segundo a gravidade basal dos pacientes.

Desfechos de segurança

O estudo avaliou por meio de revisão do prontuário eletrônico, exames físicos, sinais vitais e estudos laboratoriais, todos os eventos adversos graves, eventos adversos de grau 3 e 4 que representaram aumento da gravidade a partir do 1º dia, e qualquer suspeita de hipersensibilidade de grau 2 ou superior relacionada ao rendesivir. Os eventos adversos foram classificados de acordo com o Dicionário Médico para Atividades Regulatórias® (MedDRA versão 23.0), e sua relação com o produto, gravidade e desfechos foram devidamente documentados e avaliados segundo análise como tratar.

Foram documentados 24.6% (131 de 532 pacientes) de eventos adversos graves no grupo do rendesivir, dos quais 8.8% apresentaram insuficiência respiratória com necessidade de intubação orotraqueal e 31.6% (163 de 516 pacientes)

no grupo do placebo, dos quais 15.5% dos pacientes apresentaram insuficiência respiratória grave. Os investigadores não consideraram nenhum óbito relacionado a atribuição ao tratamento.

Os eventos adversos grau 3 e 4 ocorridos até o 29º dia foram de 51.3% nos pacientes do grupo rendesivir e de 57.2% no grupo placebo. A incidência de eventos adversos não graves foi semelhante nos dois grupos.

Spinner 2020 (17)

Ensaio clínico randomizado, multicêntrico, aberto, cujo objetivo foi determinar a eficácia do rendesivir por 5 ou 10 dias comparado com cuidado padrão em pacientes com COVID-19. Inicialmente foram incluídos pacientes com idade ≥ 18 anos, hospitalizados; com confirmação laboratorial de COVID-19; SpO₂ > 94% em ar ambiente e evidência radiográfica de infiltrados pulmonares. Posteriormente houve mudança no protocolo do estudo e passaram a ser incluídos pacientes com idade ≥ 12 anos.

Foram excluídos os participantes cuja dosagem das transaminases hepáticas estivessem 5 vezes acima do limite de normalidade; indivíduos que estivessem participando de qualquer outro estudo experimental de tratamento para COVID-19; participantes com necessidade de ventilação mecânica no momento da triagem; participantes com taxa de filtração glomerular < 50mL/min; foram excluídas gestantes e mulheres amamentando; não foi permitida coadministração de outros agentes contra COVID-19, o protocolo inicial permitia o uso de co-intervenções com atividade presumida contra COVID-19 desde que tal uso fosse parte do cuidado padrão local. Como a mudança no protocolo ocorreu ao longo do estudo alguns dos pacientes incluídos já haviam recebido as co-intervenções simultaneamente com o tratamento do estudo.

Foram randomizados 596 pacientes na proporção de 1:1:1 onde 197 pacientes receberam um curso de 10 dias de rendesivir, 199 pacientes receberam um curso de 5 dias de rendesivir e 200 pacientes receberam cuidado padrão. A randomização foi realizada em blocos, foi gerada uma lista de números sequenciais de pacientes dentro de cada grupo de tratamento pelo sistema de resposta interativa da web. Uma lista de randomização fictícia foi fornecida em Excel para o bioestatístico empregado pelo patrocinador do estudo para revisão, garantindo a ocorrência do sigilo de alocação. As características prognósticas foram balanceadas entre os grupos.

O desfecho primário também foi alterado sendo originalmente a proporção de pacientes que receberam alta no 14º dia do estudo, alterado para a distribuição do estado clínico no 11º dia do estudo, avaliado segundo escala ordinal de 7 pontos. A interpretação desse dado é que se o tratamento com rendesivir melhorar o desfecho, a distribuição das pontuações entre os pacientes que o receberam deve se deslocar em direção aos valores mais altos da escala comparados aos pacientes que receberam o cuidado padrão. O desfecho secundário foi a proporção de pacientes com eventos adversos ao longo do estudo. Todas as alterações de protocolo efetuadas foram aprovadas e autorizadas pelo patrocinador, conselho de revisão institucional ou comitê de ética independente e autoridades regulatórias pertinentes (*Food and Drug Administration – FDA, European Medicines Agency -EMA*).

Segue abaixo descrição da escala ordinal de 7 pontos no estudo. Essa escala comparada as utilizadas nos estudos anteriores apresentados, foi uma escala ordinal invertida, com categorias em ordem decrescente de gravidade começando com óbito na categoria 1 até paciente não hospitalizado na categoria 7. Essa escala foi desenvolvida com base na escala utilizada para avaliação de influenza severa requerendo hospitalização a apresentada no quadro 7 abaixo.

Quadro 7. Descrição das categorias do estado clínico dos pacientes segundo estudo Spinner.

CATEGORIAS	DESCRIÇÃO
1	morte
2	paciente hospitalizado exigindo o uso de ventilação mecânica invasiva ou oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO)
3	paciente hospitalizado em uso de ventilação não invasiva ou oxigenação de alto fluxo
4	paciente hospitalizado com suplementação de oxigênio de baixo fluxo
5	paciente hospitalizado não requerendo suplementação de oxigênio, mas requer cuidados médicos contínuos (relacionado à Covid 19 ou outra condição clínica)
6	paciente hospitalizado, sem necessidade de oxigênio suplementar - não requer mais cuidados médicos contínuos
7	paciente não hospitalizado

Fonte: Elaboração própria

Foram incluídos os seguintes desfechos exploratórios pré-especificados: tempo para recuperação (melhora de uma pontuação de linha de base de 2-5 para uma pontuação de 6 ou 7 ou de uma pontuação de linha de base de 6 a uma pontuação de 7); tempo para recuperação modificada (melhoria de uma pontuação de linha de base de 2-4 para uma pontuação de 5-7, melhoria de uma pontuação inicial de 5 para uma pontuação de 6-7, ou melhoria de uma pontuação inicial de 6 para uma pontuação de 7); tempo para melhora clínica (≥ 2 pontos melhora da linha de base na escala ordinal de 7 pontos); tempo para melhora de 1 ponto ou mais; e tempo para descontinuação de qualquer suporte de oxigênio. A proporção de pacientes com esses desfechos foi avaliada nos dias 5, 7 e 11. Outros desfechos exploratórios incluídos foram: a duração de hospitalização em dias; duração dos diferentes modos de suporte respiratório em dias e mortalidade por todas as causas no 28º dia.

Todos os pacientes que foram randomizados e receberam pelo menos uma dose de rendesivir, ou para o grupo de tratamento padrão, teve a visita do dia 1, foram avaliados quanto à eficácia e efeitos adversos eventos.

Embora a população do estudo fosse composta de pacientes com COVID-19 moderada, com saturação acima de 94%, respirando em ar ambiente durante a triagem, 12% dos pacientes que fizeram curso de 10 dias de rendesivir, 16% dos pacientes que fizeram curso de 5 dias de rendesivir e 19% dos pacientes que receberam cuidado padrão tiveram necessidade de receber oxigênio suplementar no 1º dia devido a deterioração do estado clínico ou desconforto respiratório. Todos os pacientes incluídos no estudo foram hospitalizados em uma mediana de 2 dias (intervalo

interquartil de 1-3 dias) antes do 1º dia do estudo.

Desfechos de eficácia

Os pacientes que fizeram curso de rendesivir durante 5 dias tiveram chances significativamente maiores de melhor distribuição do estado clínico no 11º dia segundo escala ordinal de 7 pontos quando comparados com o grupo submetido ao cuidado padrão (OR: 1.65; IC 95% 1.09-2.48; P =0.02), contudo essa diferença foi considerada como de importância clínica incerta. Ademais, os pacientes que fizeram curso de rendesivir por 10 dias não mostraram diferença significativa quando comparados ao cuidado padrão. Isso deve ser visto com cautela, haja vista não existir plausibilidade biológica que justifique esse resultado.

Quanto aos demais desfechos exploratórios de eficácia não foram encontrados diferenças estatisticamente significativas entre os grupos do rendesivir de 5, 10 dias e cuidado padrão. Para o desfecho exploratório de mortalidade por todas as causas no 28º dia, as estimativas de Kaplan Meier foram de 1% (IC 95% 0-2.6) para o grupo de rendesivir de 5 dias, 2% (IC 95% 0-3.6) para o grupo de rendesivir de 10 dias e 2% (IC 95% 0.1-4,1) para o grupo de cuidado padrão. Os autores alertam para o potencial de ocorrência de erro tipo I devido a múltiplas comparações, sendo assim os resultados para as análises de todos os desfechos diferentes do desfecho primário devem ser interpretados como exploratórios.

O desfecho primário foi explorado com a condução de análises de sensibilidade para confirmar o estado clínico no 11º dia; duração dos sintomas; imputação de pacientes com status perdido como mortos; e usando a análise por intenção de tratar, produziram resultados semelhantes.

As taxas de alta atingiram o pico no dia após o término do tempo de tratamento determinado em ambos os grupos: no 6º dia para o grupo de 5 dias e no 11º dia, para o grupo de 10 dias. Dado que não houve cegamento, acredita-se que as decisões de alta podem ter sido influenciadas pela duração atribuída a terapia.

Desfechos de segurança

O percentual de eventos adversos entre os grupos foi de 51% para os pacientes do curso de 5 dias de rendesivir; 59% para o curso de 10 dias de rendesivir e 47% para os pacientes do cuidado padrão. Os eventos adversos mais frequentes no grupo do cuidado padrão foram: náusea, dor de cabeça e hipocalemia.

Eventos adversos graves foram menos frequentes nos grupos do rendesivir (5% em ambos os grupos – 5 e 10 dias) do que no grupo do cuidado padrão com 9% de eventos adversos graves, diferenças de -4,3% (95%IC, -9,7% a 0,9%; P = 0,11) para o grupo de rendesivir de 5 dias vs tratamento padrão e -3,8% (95%IC, -9,3% a 1,4%; P = 0,17) para o grupo do rendesivir de 10 dias vs cuidados padrão. Ao final dos 28 dias de análise foram registradas 9 mortes; (2 no grupo de 5 dias de rendesivir; 3 no grupo de 10 dias de rendesivir e 4 no grupo do cuidado padrão), todos os óbitos ocorreram em

pacientes com idade ≥ 64 anos e nenhum deles foi atribuído ao tratamento com remdesivir.

Solidarity 2020 (14)

O estudo “*Solidarity*” é até o momento o maior ECR publicado que avalia o remdesivir, além de outras terapias contra a COVID-19. A Organização Mundial da Saúde (OMS), foi o patrocinador global desse estudo adaptativo, multicêntrico (30 países), aberto, onde foram avaliados 4 medicamentos reaproveitados: remdesivir, hidroxicloroquina, lopinavir e interferon beta-1a.

Foram incluídos participantes com idade ≥ 18 anos, hospitalizados com qualquer um dos seguintes critérios: presença de estertores pulmonares no exame físico ou $SpO_2 \leq 94\%$ em ar ambiente ou com necessidade de oxigênio suplementar, incluindo dispositivos de oxigênio de alto fluxo ou ventilação não invasiva; os pacientes em idade fértil se comprometeram a adotar o uso de métodos contraceptivos durante o período do estudo, o tempo entre o início dos sintomas e a randomização deveria ser menor que 9 dias.

Foram randomizados 11330 pacientes, dos quais 2750 foram atribuídos ao tratamento com remdesivir, 954 para hidroxicloroquina, 1411 para lopinavir, 2063 para interferon (incluindo 651 para interferon mais lopinavir) e 4088 pacientes não foram submetidos a nenhum medicamento experimental e receberam o cuidado padrão. Foi permitido o uso de co-intervenções como plasma convalescente, corticosteróides e anti-interleucina-6 durante o estudo. O desfecho primário foi mortalidade hospitalar por todas as causas até o 28º dia. Os desfechos secundários foram o início da ventilação mecânica e a duração da hospitalização.

As análises primárias por intenção de tratar avaliaram a mortalidade hospitalar nas quatro comparações de pares de cada medicamento experimental e seu controle (cuidado padrão). As taxas de mortalidade foram calculadas de acordo com a estratificação por idade e estado clínico quanto a necessidade de ventilação mecânica no início do ensaio clínico.

Os regimes de tratamento com hidroxicloroquina, lopinavir e interferon foram interrompidos por futilidade respectivamente em junho, julho e outubro de 2020, isso significa que não apresentaram resultados ou estes foram desprezíveis. O braço do remdesivir comparou um curso de 10 dias do medicamento com o cuidado padrão.

Remdesivir foi administrado por via endovenosa na dose de 200 mg no dia 0, seguido da dose de 100 mg dos dias 1º ao 9º. Dentre os participantes designados para o grupo do remdesivir, 98% iniciaram o tratamento.

Os resultados apresentados revelam que o remdesivir comparado com o cuidado padrão não reduziu a mortalidade hospitalar geral RR: 0.98 (95% IC 0.84–1.14) ou em qualquer subgrupo em 28 dias. Os efeitos do remdesivir na mortalidade não sofreram variação por idade, sexo, comorbidades, tabagismo atual, localização geográfica, presença de infiltrados pulmonares bilaterais, uso concomitante de corticosteroides, duração da hospitalização anterior a randomização ou suporte respiratório na linha de base. Entre os participantes sem suplementação de oxigênio na linha de base o RR: 0.85 (95%IC 0.38–1.8). Além de não reduzir a mortalidade, ao analisar o subgrupo de pacientes em

ventilação mecânica ou ECMO o RR: 1.27 (95%IC 0.99-1.62) indica que os pacientes em uso rendesivir tem risco aumentado de morte. Entre os participantes que não receberam ventilação em linha de base, rendesivir não reduziu a necessidade posterior ventilação. Rendesivir não diminuiu o percentual de pacientes hospitalizados no 7º ou 14º dia.

Kaka 2021 (18)

Trata-se da primeira atualização de uma revisão sistemática viva que incluiu 04 ECR incluindo meta-análises de pacientes hospitalizados com COVID-19 de qualquer gravidade, em uso de rendesivir em comparação com o grupo controle.

Foi atualizada a busca sistemática em múltiplas bases de dados realizada na revisão anterior (19). A revisão original incluiu 04 ECR e teve como objetivo avaliar a eficácia e os danos do rendesivir em pacientes com COVID-19 grave. Nessa revisão foram avaliadas as evidências atualizadas e realizadas novas meta-análises sobre o efeito do rendesivir na mortalidade geral e por subgrupos, e agregada a certeza da evidência, segundo o GRADE sobre a eficácia do rendesivir em 5 e 10 dias. Foram selecionados ECR na língua inglesa comparando rendesivir com placebo, cuidado padrão ou outro agente com ação presumida contra COVID-19, em pacientes com diagnóstico confirmado de COVID-19. Foram acrescentados os achados preliminares do estudo ACTT-1 (*Adaptive COVID-19 Treatment Trial*) (15) e os resultados interinos do estudo *Solidarity* (14).

Em todos os estudos o rendesivir foi administrado por via endovenosa, na dose de 200 mg no 1º dia e 100 mg nos dias subsequentes, não ultrapassando 10 dias de uso. Foram excluídas mulheres grávidas ou pacientes que apresentavam disfunção renal ou hepática grave. Do total de 4 estudos, três ensaios clínicos randomizados incluíram pacientes com COVID-19 grave (14,16); um estudo inclui pacientes com COVID-19 grave e moderada (16) um estudo incluiu apenas pacientes com COVID-19 moderada (17). Os estudos compararam o rendesivir com o controle (placebo ou tratamento padrão) e um comparou um curso de rendesivir de 5 dias, 10 dias e cuidado padrão (17). O desfecho primário em 4 ECR foi o tempo para melhora clínica ou recuperação; e no estudo *Solidarity* (14), foi mortalidade hospitalar por todas as causas no período de 28 dias.

Foram feitas novas análises de dados sobre todas as causas de mortalidade, recuperação, necessidade de ventilação, tempo de internação hospitalar e porcentagem de pacientes internados entre o 7º e 14º dia, além de novas análises de mortalidade por subgrupos definidos pelos requisitos básicos de suporte respiratório: sem oxigênio, uso de oxigênio suplementar, e uso de ventilação.

Os dados sumarizados em metanálise revelaram que o rendesivir comparado com o grupo controle, resultou em pequena ou insignificante redução diferença na mortalidade RR: 0.93 (95% IC 0.82–1.06), com pouca variação na análise de sensibilidade incluindo resultados de um curso de rendesivir de 5 dias. Analisando a mortalidade por subgrupos segundo necessidade de suplementação de oxigênio, o rendesivir comparado com o controle resultou em pequena

redução na mortalidade em pacientes que não requerem oxigênio suplementar RR: 0,78 (95%IC 0,41-1,50), entretanto esse resultado não tem significância estatística; para os pacientes recebendo oxigênio suplementar, mas não precisando de ventilação apresentou uma pequena redução na mortalidade RR: 0,81 (95%IC 0,68 - 0,96); e um aumento moderado do risco de morrer nos pacientes submetidos a ventilação mecânica ou ECMO RR: 1,19 (95%IC 0,98-1,46).

Siemieniuk (20)

Revisão sistemática viva e metanálise em rede que comparou o efeito de diferentes medicamentos para o tratamento da COVID-19. A inclusão de revisões sistemáticas vivas fornecem uma avaliação completa, ampla e atualizada das evidências, importantes para o desenvolvimento de recomendações práticas.

Foram incluídos ECR de pacientes com casos prováveis, suspeitos ou diagnóstico confirmado de COVID-19. Os pacientes foram randomizados para receber o medicamento do estudo, placebo ou cuidado padrão, não houve restrições quanto a gravidade da doença. Foram incluídos ECR independente do status de publicação e não houve restrição de idiomas. Foram excluídos ECR que avaliaram vacinação, hemoderivados, terapias antivirais baseadas em anticorpos, nutrição, medicina chinesa tradicional, medicamentos fitoterápicos ou alternativos que incluíam mais de uma molécula, ou molécula sem peso definido e intervenções que utilizaram cuidados de suporte não medicamentosos.

Foram realizadas buscas sistemáticas amplas e diárias em múltiplas bases de dados, incluindo a base de dados de COVID-19 da Organização Mundial de Saúde (OMS), além de buscas mensais em seis bases de dados chinesas, e pesquisa em literatura cinzenta. A busca por evidências foi constantemente monitorada. Os dados provenientes de pré-prints foram atualizados assim que publicados.

Os estudos que contemplavam os critérios de elegibilidade, foram selecionados por 17 pares de revisores treinados e os identificados até o dia 12 de fevereiro de 2021 foram incluídos nessa análise. O risco de viés dos estudos individuais foi avaliado segundo a ferramenta de risco de viés da Cochrane. Foi conduzida uma metanálise em rede bayesiana, o risco de parcialidade dos estudos incluídos foi avaliado usando uma modificação da ferramenta Cochrane de risco de viés 2.0, e a certeza das evidências avaliada segundo a ferramenta GRADE para metanálise em rede. Os efeitos das intervenções, para desfechos dicotômicos foram sumarizados em *Odds Ratio* (OR) e intervalo de credibilidade de 95%. Diferenças de médias e intervalos de credibilidade de 95% foram usados para os desfechos contínuos: tempo de permanência na UTI, tempo de internação hospitalar e duração da ventilação mecânica. Para os desfechos tempo de resolução dos sintomas e tempo de eliminação viral, foram feitas análises usando a proporção de medida de efeito relativo antes de calcular a diferença de média em dias porque os autores da revisão esperavam variação entre os estudos. Os resultados para cada uma das intervenções foram classificados em grupos de maior benefício; menor benefício ou intervenção prejudicial. Os tratamentos foram agrupados em nós comuns, com base na molécula. Nos braços de intervenção com mais de uma droga foram criados nós separados.

Os desfechos foram selecionados segundo a perspectiva do paciente e incluíram: mortalidade (próximo a 90 dias); ventilação mecânica (mais de 90 dias); eventos adversos que levavam a descontinuação do tratamento (28 dias); eliminação viral; admissão hospitalar; tempo da hospitalização; tempo de hospitalização em terapia intensiva; duração de ventilação mecânica (invasiva e não invasiva); tempo até início dos sintomas; resolução ou melhora clínica; tempo para eliminação viral e dias livres de ventilação mecânica (dentro de 28 dias); pacientes ou que tivesse pelo menos 20 eventos, a fim de evitar efeitos implausíveis, pelo risco de extrema imprecisão da estimativa de efeito, como observado na primeira iteração dessa revisão.

Foram incluídos 196 ECR nessa revisão sistemática, 113 foram incluídos na análise e dez ECR serão incluídos na próxima atualização, totalizando 76767 participantes avaliados. No total foram avaliados 84 medicamentos, os cinco mais comuns baseados no número de ECR foram: hidroxicloroquina, ivermectina, corticosteróides, lopinavir-ritonavir, tocilizumab e sarilumab. Apenas um ECR incluído nessa atualização incluiu o rendesivir como um dos tratamentos avaliados, estudo encontra-se em andamento.

O desfecho mortalidade foi avaliado em 101 ensaios clínicos incluindo 67491 participantes. Dentre as intervenções avaliadas, somente os corticosteróides, presentes em 11 ECR, e a colchicina avaliada em 04 ECR, demonstraram benefício e provavelmente reduzem a mortalidade. Rendesivir, foi avaliado em 04 ECR com 3826 participantes, e na comparação indireta foi avaliado com placebo ou cuidado padrão, anticoagulantes, azitromicina, lopinavir-ritonavir, corticosteróides, interferon-beta e hidroxicloroquina e teve medida sumarizada (OR: 0,90, IC95% 0,72-1,11); sendo seu impacto incerto na mortalidade com baixa confiança nas evidências.

O desfecho ventilação mecânica foi avaliado em 66 estudos com 55174 participantes. A metanálise em rede revelou que, em comparação com cuidado padrão, duas intervenções provavelmente reduzem o risco de ventilação mecânica: corticosteróides (OR: 0,76, IC 95% 0,59-0,99) com moderada confiança nas evidências e inibidores de interleucina-6 (OR: 0,72, IC 95% 0,57-0,90) também com moderada confiança nas evidências, o rendesivir foi comparado indiretamente com hidroxicloroquina, fator estimulador de colônias de granulócitos (rhG-CSF) e placebo ou cuidado padrão e pode reduzir com menor confiança, a necessidade de ventilação mecânica (OR: 0,75, IC95% 0,52 - 0,98).

As atualizações dessa revisão viva sugerem que os corticosteróides provavelmente reduzem mortalidade, necessidade de ventilação mecânica e dias sem ventilação em pacientes com covid-19 grave, ademais informam que várias intervenções não parecem ter um impacto significativo sobre quaisquer desfechos relevantes para o paciente, a saber: inibidores da enzima de conversão da angiotensina, azitromicina, hidroxicloroquina, interferon-beta, lopinavir-ritonavir, vitamina C e vitamina D. Para outras intervenções, ainda permanece uma incerteza substancial a ser explorada nas próximas atualizações na medida em que forem acrescidas evidências de qualidade.

Em suma, quanto ao rendesivir os resultados dessa iteração da metanálise de comparação indireta destacam que seu efeito na mortalidade permanece incerto com baixa confiança nas evidências e que existe moderada confiança nas evidências de que o tratamento com rendesivir possa reduzir a necessidade de ventilação mecânica.

ANÁLISE DOS DADOS

Qualidade da evidência

A qualidade da evidência compreendeu a avaliação de risco de viés com a ferramenta de avaliação de risco de viés da Cochrane (RoB2) (Figura 4), avaliação do risco de viés da comparação indireta (Quadro 8) e a avaliação da qualidade global do corpo da evidência com o sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* – GRADE (21) (Quadro 8). Os seguintes desfechos foram considerados na análise: tempo para recuperação, mortalidade e risco de ventilação mecânica.

Estudo	Intervenção	Controle	Desfecho	D1	D2	D3	D4	D5	Overall	
Beigel	Remdesivir	Placebo	Tempo para recuperação	+	!	!	+	!	!	+ Baixo risco ! Algumas preocupações - Alto risco
Beigel	Remdesivir	Placebo	Mortalidade	+	+	+	+	+	+	
Beigel	Remdesivir	Placebo	Ventilação mecânica	+	+	+	+	+	+	
Wang 2020	Remdesivir	Placebo	Tempo para recuperação	!	+	!	+	+	!	D1 Processo de randomização D2 Desvios da intervenção pretendida D3 Dados faltantes D4 Mensuração do desfecho D5 Seleção dos resultados reportados
Wang 2020	Remdesivir	Placebo	Mortalidade	!	+	+	+	+	!	
Wang 2020	Remdesivir	Placebo	Ventilação mecânica	!	+	+	+	+	!	
Spinner 2020	Remdesivir	SOC	Condição clínica d11	!	!	!	-	+	-	
Spinner 2020	Remdesivir	SOC	Mortalidade	!	!	!	-	+	-	
Solidarity	Remdesivir	SOC	Mortalidade	+	+	+	+	+	+	
Solidarity	Remdesivir	SOC	Ventilação mecânica	+	+	+	+	+	+	
Solidarity	Remdesivir	SOC	Duração da intervenção	+	+	+	+	+	+	

Figura 4. Avaliação do Risco de Viés dos ECR segundo a ferramenta RoB2.

Quadro 8. Análise do Risco de Viés do estudo de comparação indireta.

Ventilação mecânica								
comparação	n	viés entre estudos	viés de publicação	evidência indireta	imprecisão	heterogeneidade	inconsistência	escala de confiança
Evidência mista								
rendesivir 10 dias x placebo	2	sem preocupação	Não detectado	sem preocupação	sem preocupação	alta preocupação	sem preocupação	baixa
rendesivir 10 dias x rendesivir 5 dias	1	alta preocupação	Não detectado	sem preocupação	alta preocupação	sem preocupação	sem preocupação	muito baixa
rendesivir 10 dias x tratamento padrão	2	alguma preocupação	Não detectado	sem preocupação	alta preocupação	sem preocupação	sem preocupação	muito baixa
rendesivir 5 dias x tratamento padrão	1	alta preocupação	Não detectado	sem preocupação	alta preocupação	sem preocupação	sem preocupação	muito baixa
Evidência indireta								
rendesivir 5 dias x placebo		alguma preocupação	Não detectado	sem preocupação	alta preocupação	sem preocupação	sem preocupação	muito baixa
Mortalidade								
comparação	n	viés entre estudos	viés de publicação	evidência indireta	imprecisão	heterogeneidade	inconsistência	escala de confiança
Evidência mista								
rendesivir 10 dias x placebo	2	sem preocupação	Não detectado	sem preocupação	alta preocupação	sem preocupação	sem preocupação	baixa
rendesivir 10 d x rendesivir 5 d	1	alta preocupação	Não detectado	sem preocupação	alta preocupação	sem preocupação	sem preocupação	muito baixa
rendesivir 10 d x tratamento padrão	2	alguma preocupação	Não detectado	sem preocupação	alta preocupação	sem preocupação	sem preocupação	muito baixa
rendesivir 5 dias x tratamento padrão	1	alta preocupação	Não detectado	sem preocupação	alta preocupação	sem preocupação	sem preocupação	muito baixa
Evidência indireta								
rendesivir 5 dias x placebo		alguma preocupação	Não detectado	sem preocupação	alta preocupação	sem preocupação	sem preocupação	muito baixa

De forma geral, os estudos são heterogêneos e diferem-se em relação ao desenho, tamanho amostral, critérios de inclusão, comparadores, desfechos e suas formas de mensuração, o que dificulta a comparação direta dos resultados. Outro ponto de destaque é que os estudo ACTT-1 (15) e *Solidarity* (14) foram adaptativos, isto é, com modificações baseadas em análise interina, tanto no tamanho amostral como na introdução de novos desfechos.

Em relação aos critérios de inclusão, dois estudos incluíram apenas pacientes graves (14,16) enquanto os demais recrutaram também pacientes com doença moderada. Além disso, os critérios de classificação de gravidade da doença foram diferentes entre os estudos. A idade dos pacientes elegíveis também variou, com 3 estudos incluindo pacientes a partir de 18 anos enquanto no estudo de Spinner et al pacientes a partir de 12 anos de idade poderiam participar.

Todos foram estudos randomizados, mas alguns apresentaram desbalanço nas características de base dos pacientes. Em Wang et al, no grupo do remdesivir havia maior proporção de pacientes com comorbidades (hipertensão, diabetes e doenças cardíacas), maior percentual de pacientes com frequência respiratória elevada (> 24 respirações /min) e maior número de pacientes que iniciaram o tratamento após mais de 10 dias do início dos sintomas. Em Beigel et al, a frequência de pacientes sob oxigênio de alto fluxo, ventilação mecânica ou ECMO (scores 6) foi maior no grupo placebo (48,4% vs 41,8%). Já no estudo de Spinner et al (17), o uso de medicamentos antivirais foi mais frequente no grupo de pacientes que recebeu tratamento padrão.

Beigel et al (15) e Wang et al (16) foram estudos duplo cegos controlados por placebo. No entanto, em Beigel et al (15) o profissional de enfermagem que administrou as doses conhecia a alocação dos pacientes. Além disso, devido à insuficiência de doses do placebo em algumas localidades, foi utilizada solução salina em substituição que foram acondicionadas em embalagens opacas a fim de ocultar sua identificação. Já os estudos de Spinner et al (17) e *Solidarity* (14) são abertos e utilizaram como comparador apenas o tratamento padrão. Nos quatro estudos, todos os pacientes receberam o tratamento padrão de acordo com os protocolos locais, no entanto, não está claro o tipo de cuidado oferecido. O uso concomitante de co-intervenções não farmacológicas e outros medicamentos como lopinavir-ritonavir, hidroxicloroquina e corticoides foi variável.

É importante ressaltar que a avaliação da condição clínica e recuperação dos pacientes foi diferente entre os estudos. Wang et al utilizaram uma escala ordinal de 6 pontos e a melhora clínica foi definida como uma redução de 2 pontos nesta escala no 28º dia. Já Beigel et al (15) utilizaram escala ordinal de 8 pontos e definiram recuperação como a mudança do score do paciente para os níveis 1 a 3 da escala no 28º dia. Spinner et al (17) avaliaram a condição clínica do paciente no 11º dia utilizando uma escala ordinal de 7 pontos que, diferentemente das anteriores, era organizada em ordem decrescente de gravidade. Estas diferenças dificultam a comparação dos resultados e a avaliação da relevância clínica do efeito observado.

Os resultados dos estudos são conflitantes. Wang et al (16) e o estudo *Solidarity* (14) não encontraram diferenças significativas entre o remdesivir e o grupo controle (placebo e tratamento padrão respectivamente) para nenhum dos desfechos analisados. De fato, o estudo de Wang foi interrompido precocemente devido ao controle da pandemia na China e o número de participantes foi menor do que o planejado inicialmente (453 vs 237). Com isso, considerando-se que os pressupostos do plano de análise foram mantidos, o poder estatístico do estudo reduziu-se de 80% para 58%. Já o estudo de Spinner et al (17) encontrou melhora significativa na condição clínica avaliada no 11º dia apenas para os pacientes tratados com remdesivir por 5 dias, porém, segundo os autores, o significado clínico deste achado é incerto.

Por outro lado, o estudo de Beigel et al (15) obteve resultados favoráveis ao rendesivir. Os pacientes tratados com o medicamento apresentaram maior probabilidade de recuperação no 29º dia (HR 1.29, IC95% 1,12–1,49, $p < 0,001$). Para o desfecho mortalidade no 29º dia, os resultados foram significativos apenas para o subgrupo não previsto em protocolo de pacientes classificados como score 5 na escala ordinal de 8 pontos (HR = 0.30, IC95% 0,14–0,64). O percentual de pacientes que iniciou ventilação mecânica ou ECMO durante o estudo também foi menor no grupo tratado com rendesivir (diferença -10, IC95% -15 a -4). No entanto, estes resultados devem ser interpretados com cautela. Além do maior percentual de pacientes classificados com scores 6 e 7 no início do tratamento no grupo placebo, algumas questões merecem atenção. Na análise do desfecho primário tempo para recuperação, pacientes que interromperam seu tratamento foram censurados nas análises de Kaplan Meier. Isso incluiu 72 pacientes do grupo rendesivir e 124 do grupo placebo, sendo 10 e 4 pacientes que não receberam o tratamento, 10 e 14 pacientes que retiraram consentimento, 52 e 70 pacientes que experimentaram eventos adversos graves nos grupos rendesivir e placebo, respectivamente, e 26 pacientes do grupo placebo que receberam rendesivir por piora no quadro clínico. Não está claro como esta perda de informação foi tratada nas análises, à exceção da análise de sensibilidade relativa apenas ao *crossover*, e qual seu impacto na precisão das estimativas ou validade dos achados. Já a mortalidade e ventilação mecânica foram desfechos secundários e para estes não houve controle do erro tipo I bem como ajuste por multiplicidade dos intervalos de confiança, de forma que sua utilização para fins de inferência é duvidosa. Finalmente, a análise de subgrupos que detectou a redução de mortalidade dentre os pacientes com score 5 tratados com o rendesivir não estava prevista em protocolo e não consta do resumo publicado na *New England Journal of Medicine*. Além disso, esta variável não foi utilizada na randomização estratificada e foi obtida após a randomização, o que poderia explicar, pelo menos em parte, o desbalanço dos subgrupos nos braços rendesivir e placebo. Há que se notar também o menor número de pacientes no subgrupo com score 5 (232 vs 203), no grupo rendesivir e placebo, respectivamente. A falta de controle do erro tipo I e as múltiplas análises que foram realizadas podem ter levado à detecção do resultado favorável do rendesivir na prevenção de óbitos o qual, não necessariamente, seria real.

Finalmente, cabe destacar que o período de observação dos estudos selecionados, de aproximadamente 28 dias, pode não ser suficiente para observação de eventos mais tardios como a piora do score dos pacientes e o óbito.

Também foram conduzidas duas meta-análises com base no ECR incluído para avaliação dos desfechos de mortalidade e ventilação mecânica. Para construí-las foi utilizado o programa estatístico *Review Manager (RevMan)* versão 5.4. Os riscos relativos (RR) e respectivos intervalos de confiança de 95% foram calculados para cada um dos estudos. Foi utilizado o modelo de efeito randômico que incorpora o parâmetro de variabilidade entre os estudos.

Segundo os resultados apresentados nas análises sumarizadas, gráficos de floresta das figuras 5 e 6, não houve diferenças estatisticamente significativas entre o rendesivir e placebo/cuidado padrão quanto os desfechos de mortalidade RR: 0,93 (95%IC 0,82-1,06) e uso de ventilação mecânica ou ECMO RR: 0,77 (95% IC 0,48-1,22).

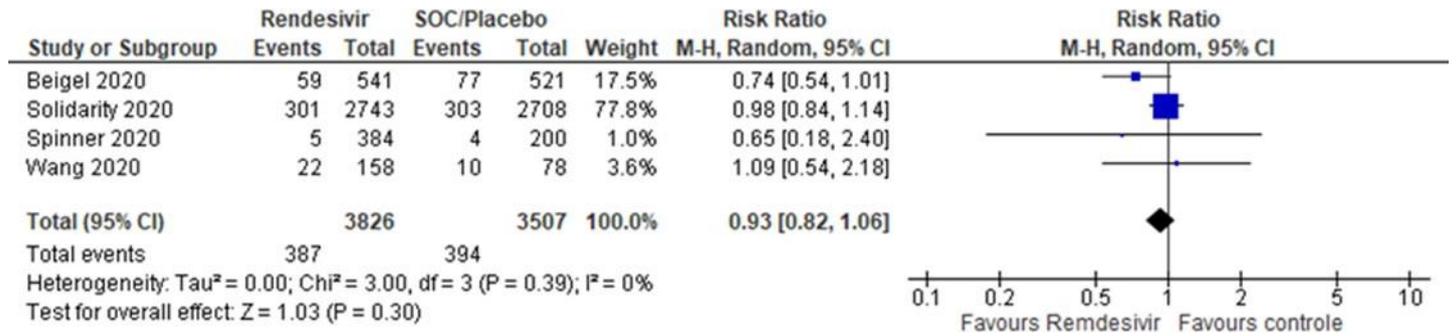


Figura 5. Metanálise do desfecho mortalidade

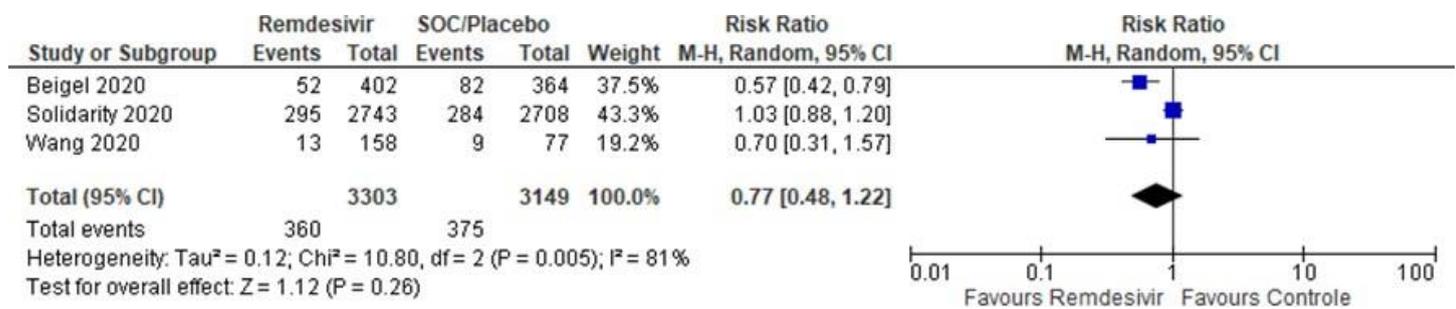


Figura 6. Metanálise do desfecho ventilação mecânica ou ECMO.

6.1.1 Efeitos desejáveis da tecnologia

Mortalidade por todas as causas: os resultados sumarizados apresentados demonstram que o curso de tratamento com remdesivir comparado ao grupo controle (placebo e cuidado padrão) não resultou em diferença estatisticamente significativa quanto a morte por todas as causas RR: 0,93 (95%IC 0,82-1,06). Quando a avaliação desse desfecho foi estratificada segundo a necessidade de suplementação de oxigênio, os resultados sumarizados em revisão sistemática (18) apontaram que os pacientes submetidos a ventilação mecânica ou ECMO apresentaram risco aumentado de morte com RR:1,19 (95%IC0,98-1,46).

Necessidade de ventilação mecânica: os resultados sumarizados apresentados neste parecer revelam que o uso de remdesivir comparados ao grupo controle (placebo e cuidado padrão) pode resultar em pequena redução no percentual de pacientes que evoluem para o uso de ventilação mecânica RR: 0,77 (95%IC 0,48-1,42), entretanto esse resultado não é estatisticamente significativo, e pode ser devido ao acaso.

Recuperação: definida como alta hospitalar ou hospitalização somente para controle de infecção ou ainda hospitalizado, mas não requerendo suplementação de oxigênio ou cuidados médicos contínuos. Para esse desfecho os dados sumarizados pela revisão sistemática (18) revelam que não existe diferença entre o uso de rendesivir ou controle (placebo e cuidado padrão) RR: 1,09 (95%IC1,03-1,15).

6.1.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia

Eventos adversos graves: Quanto aos eventos adversos, no estudo Beigel (15) 8% dos pacientes do grupo rendesivir apresentaram arritmia versus 2% no grupo placebo. Além disso, evidências recentes têm sugerido que pode existir uma associação entre o uso de rendesivir e a ocorrência de bradicardia. Com o propósito de elucidar essa questão, foi realizado um estudo de farmacovigilância (22) utilizando os dados do sistema VIGIBASE[®] da OMS que recebe as notificações de eventos adversos enviadas pelos cerca de 130 países membros. Foram identificadas 2.603 notificações de eventos adversos relacionados ao rendesivir em pacientes com COVID-19, registradas até setembro de 2020. Dentre estas, foram relatados 94 (31%) casos de bradicardia dos quais 75,8% foram considerados graves e 17% destes pacientes evoluíram à óbito. Comparativamente aos medicamentos hidroxicloroquina, lopinavir/ritonavir, tocilizumabe e glicocorticoides, os pacientes com COVID-19 que utilizaram o rendesivir apresentaram um risco relatado de bradicardia (ROR) de 1,65 (IC95% 1,23-2,22), de forma que se concluiu que este medicamento está associado a um risco aumentado de bradicardia. A associação do rendesivir a um risco aumentado de bradicardia é um importante dado de segurança a ser considerado e investigado em estudos adicionais.

6.1.3 Certeza geral das evidências (GRADE)

A qualidade das evidências foi avaliada utilizando a ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE)*³

Quadro 9. Perfil de evidências sobre a eficácia do tratamento de pacientes com pneumonia por COVID-19 para os desfechos de mortalidade e ventilação mecânica, comparado com placebo ou cuidado padrão, a partir da metodologia GRADE (21).

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efeito		Certainty
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Rendesivir	Placebo/SOC	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)	
Mortalidade (seguimento: 28 dias; avaliado com: Percentual)											
4	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	grave ^a	nenhum	387/3826 (10.1%)	394/3507 (11.2%)	RR 0.93 (0.82 para 1.06)	8 menos por 1.000 (de 20 menos para 7 mais)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efeito		Certainty
Nº dos estudos	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Randesivir	Placebo/SOC	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)	

Ventilação mecânica invasiva ou ECMO (seguimento: 28 dias)

3	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	muito grave ^a	nenhum	347/3145 (11.0%)	366/3072 (11.9%)	RR 0.78 (0.44 para 1.38)	26 menos por 1.000 (de 67 menos para 45 mais)	⊕⊕○○ BAIXA
---	-------------------------------	-----------	-----------	-----------	--------------------------	--------	------------------	------------------	--------------------------	-----------------------------------------------	---------------

6.1.4 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

O balanço entre os aspectos positivos e negativos da tecnologia é desfavorável. Ademais há baixa confiança na eficácia do medicamento, uma vez que os resultados dos estudos são discrepantes e foram baseados em uma análise de subgrupo de apenas um estudo.

² Gopalakrishna, Gowri, et al. "Applying Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) to diagnostic tests was challenging but doable." *Journal of clinical epidemiology* 67.7 (2014): 760-768.

7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

7.1 Avaliação econômica

O Quadro 10 apresenta as principais características da avaliação econômica conduzida pelo demandante e a avaliação da Secretaria-Executiva da Conitec, com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica, do Ministério da Saúde. Frente a falta de confiança nas evidências de eficácia não foi conduzida uma nova avaliação de custo-efetividade.

Quadro 10. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante

Parâmetro	Especificação	Comentários
Tipo de estudo	Custo-efetividade	
Alternativas comparadas	Rendesivir x Tratamento padrão	
População em estudo e Subgrupos	Pacientes com COVID-19 hospitalizados com idade a partir de 12 anos e peso corporal de pelo menos 40 kg diagnosticados com pneumonia e que requerem administração suplementar oxigênio de baixo ou alto fluxo ou ventilação mecânica não invasiva.	
Desfecho(s) de saúde utilizados	Pacientes recuperados, mortes evitadas, pessoas-dias de leitos hospitalares desocupados, pessoas-dias de leitos de enfermaria desocupados, pessoas-dias de leitos de UTI desocupados.	
Horizonte temporal	90 dias	
Taxa de desconto	Não aplicada	
Perspectiva da análise	SUS	
Medidas da efetividade	Número de pacientes recuperados, número de mortes evitadas, pessoas-dias de leitos hospitalares desocupados, pessoas-dias de leitos de enfermaria desocupados, pessoas-dias de leitos de UTI desocupados.	
Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)	Não utilizadas.	
Estimativa de recursos despendidos e de custos	Custos médicos diretos relativos ao tratamento com rendesivir, hospitalização e manejo de eventos adversos ou grau 3 e 4.	
Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)	Reais	

Método de modelagem	Markov	
Parâmetro	Especificação	Comentários
Pressupostos do modelo	5 dias de tratamento, recuperação definida como transição para os níveis 1 a 3 da escala ordinal, apenas pacientes que necessitem de ventilação mecânica invasiva são internados em UTI.	
Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	Análise de sensibilidade univariada e probabilística e análise de cenário alternativo.	No cenário base foram os custos estimados a partir do SIGTAP e SIH. Já no cenário alternativo, consideraram-se os custos de um estudo de microcusteio realizado em um hospital universitário.

As tabelas 3 e 4, a seguir, apresentam os resultados da avaliação econômica conduzida pelo demandante nos cenários base e alternativo.

Tabela 3. Resultados da avaliação econômica conduzida: cenário base.

Desfecho	Tecnologia	Custo do tratamento	Efetividade	Custo incremental	Efetividade incremental	RCEI
Pacientes recuperados	atamento padrão	R\$ 30.250.282,00	664,3	R\$ 7.438.972	151	R\$ 49.323,00
	Rendesivir	R\$ 37.689.254,00	815,1			
Mortes evitadas	atamento padrão	R\$ 30.250.282,00	300,8	R\$ 7.438.972	143	R\$ 51.597,00
	Rendesivir	R\$ 37.689.254,00	157,6			
Pessoas-dias de leitos desocupados	atamento padrão	R\$ 30.250.282,00	19.593	R\$ 7.438.972	4.369	R\$ 1.703,00
	Rendesivir	R\$ 37.689.254,00	15.224			
Pessoas-dias de leitos de enfermaria desocupados	atamento padrão	R\$ 30.250.282,00	15.525	R\$ 7.438.972	2.410	R\$ 3.087,00
	Rendesivir	R\$ 37.689.254,00	13.115			
Pessoas-dias de leitos de UTI desocupados	atamento padrão	R\$ 30.250.282,00	4.068	R\$ 7.438.972	1.959	R\$ 3.797,00
	Rendesivir	R\$ 37.689.254,00	2.109			

Tabela 4. Resultados da avaliação econômica conduzida: cenário alterativo.

Desfecho	Tecnologia	Custo do tratamento	Efetividade	Custo incremental	Efetividade incremental	RCEI
Pacientes recuperados	Tratamento padrão	R\$ 82.386.517,00	664,3	- R\$ 7.067.705	151	Rendesivir dominante
	Rendesivir	R\$ 75.318.811,00	815,1			
Mortes evitadas	Tratamento padrão	R\$ 82.386.517,00	300,8	- R\$ 7.067.705	143	Rendesivir dominante
	Rendesivir	R\$ 75.318.811,00	157,6			
Pessoas-diasde leitos desocupados	Tratamento padrão	R\$ 82.386.517,00	19.593	- R\$ 7.067.705	4.369	Rendesivir dominante
	Rendesivir	R\$ 75.318.811,00	15.224			
Pessoas-diasde leitos deenfermaria desocupados	Tratamento padrão	R\$ 82.386.517,00	15.525	- R\$ 7.067.705	2.410	Rendesivir dominante
	Rendesivir	R\$ 75.318.811,00	13.115			
Pessoas-diasde leitos de UTI desocupados	Tratamento padrão	R\$ 82.386.517,00	15.525	- R\$ 7.067.705	2.410	Rendesivir dominante
	Rendesivir	R\$ 75.318.811,00	13.115			

Análise crítica da avaliação econômica enviada pelo demandante

O demandante realizou uma análise de custo-efetividade comparando o rendesivir com o cuidado padrão no tratamento de pacientes com COVID-19 com idade a partir de 12 anos com pneumonia e que requerem oxigênio de baixo ou alto fluxo ou outro tipo de ventilação não invasiva no início do tratamento. A análise foi realizada sob a perspectiva do SUS.

Foi desenvolvido um modelo de Markov para simular o curso clínico de uma coorte de 1.000 pacientes com COVID-19 hospitalizados com condição clínica classificada como score 5 ou 6 segundo escala ordinal de 7 pontos. O modelo incluiu 5 estados de saúde: hospitalizado com suporte de oxigênio, recuperado, não recuperado em enfermaria, não recuperado em UTI e morte. Cada ciclo do modelo foi de 1 dia e o horizonte temporal da análise foi de 90 dias. As probabilidades de transição entre os estados e a distribuição percentual dos pacientes entre os scores 4 a 7 a cada ciclo foram obtidas do estudo ACTT-1 (15).

Os desfechos de interesse foram número de pacientes recuperados, número de mortes evitadas, pessoas-dias de leitos hospitalares desocupados, pessoas-dias de leitos de enfermaria desocupados e pessoas-dias de leitos de UTI desocupados. O número de pessoas-dias de leitos desocupados foi definido como a diferença na quantidade de pessoas

dias de leitos de enfermagem e UTI utilizados com e sem o tratamento com remdesivir na coorte simulada, ao longo do tempo horizonte adotado.

Foram considerados apenas custos médicos diretos associados ao cuidado de pacientes hospitalizados com COVID-19, o que incluiu: custo do remdesivir para 5 dias de tratamento, custos de hospitalização (tabela 25- dossiê) e custos de manejo de eventos adversos de grau 3 e 4 (tabela 26 – dossiê). Foi também analisado um cenário alternativo em que os custos de hospitalização foram obtidos a partir de um estudo realizado no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) que descreveu os custos associados ao tratamento de pacientes hospitalizados com COVID-19. A tabela 30 (dossiê) apresenta as principais características da análise apresentada pelo demandante.

Como resultado a análise mostrou que no cenário base, o tratamento com remdesivir apresentou melhor efetividade para todos os desfechos analisados e maior custo. No cenário alternativo, o remdesivir foi dominante para todos os desfechos analisados. Foram também realizadas análises de sensibilidade univariada e probabilística. Os resultados da análise realizada pelo demandante são apresentados na (figuras 26, 27 e 28 no dossiê).

A análise apresentada possui limitações e algumas delas serão discutidas a seguir. Os parâmetros clínicos e probabilidades de transição utilizados no modelo referem-se aos pacientes com scores 5 e 6 na linha de base e foram obtidos a partir de análise de subgrupos realizada por Beigel et al (15). No entanto, estes autores declaram em sua publicação que os intervalos de confiança calculados nestas análises não foram ajustados para multiplicidade, que não houve controle do tipo I e afirmam que os mesmos não devem ser utilizados para inferir os efeitos do tratamento. Desta forma, a análise baseia-se em dados de pouca confiabilidade o que introduz grande incerteza aos resultados.

Soma-se a esta limitação o fato de que alguns pressupostos do modelo divergem das condições do estudo de Beigel et al (15). Por exemplo, neste estudo, o tratamento com remdesivir teve duração de 10 dias, enquanto na análise do demandante considerou-se uma duração de 5 dias. A análise de sensibilidade univariada mostrou que esse parâmetro é o mais sensível do modelo podendo elevar o ICER em até 3 vezes o valor do caso base, o que pode impactar diretamente o processo de tomada decisão. No entanto, não fica claro porque o demandante optou pela menor duração, já que a bula brasileira do medicamento prevê tempo de tratamento entre 5 e 10 dias.

Há que se ressaltar também que, de acordo com a bula do medicamento, o remdesivir é indicado para pacientes com pneumonia que necessitam de suporte de oxigênio, mas que não estejam sob ventilação artificial (quando são usados meios mecânicos para auxiliar ou substituir a respiração espontânea). No entanto a população alvo do modelo inclui paciente com score 6 os quais, de acordo com as definições da escala ordinal, incluem pacientes sob ventilação mecânica que, portanto, estariam excluídos das indicações da bula.

O horizonte temporal adotado no modelo foi de 90 dias e a justificativa para esta escolha são evidências que demonstraram a persistência máxima do RNA viral nas vias respiratórias de 83 dias. No entanto, o significado clínico da persistência de RNA viral é incerto, assim como a relação entre esta persistência e a duração da hospitalização. Além

disso, grande parte da doença tardia e que leva o paciente à hospitalização deve-se à lesão de órgãos alvo, como rins e pulmões, e não à presença do vírus. Ressalta-se ainda que no estudo de Ranzani et al (7) que analisou 250.000 internações por COVID-19 no Brasil, a maior mediana do tempo de internação foi de 8 dias (IIQ = 4 – 16), bem inferior ao horizonte temporal da análise.

Outro ponto importante quanto ao horizonte temporal adotado, é que duração do estudo de Beigel et al (15) foi de 28 dias e, por isso, os parâmetros do modelo foram extrapolados para o horizonte de 90 dias. A extrapolação de dados, apesar de muitas vezes necessária, acarreta limitações. Por exemplo, nesse mesmo estudo, a recuperação acumulada no subgrupo de pacientes com score 6 foi de 60%. No entanto, de acordo com a extrapolação realizada, aos 90 dias o número de pacientes com score 6 recuperados alcança quase 100%, dependendo do tipo de distribuição utilizada e parece superestimada. Considerando-se a taxa de letalidade da doença é improvável que em um cenário real a taxa de recuperação deste subgrupo de pacientes seja tão elevada.

Com relação aos custos estimados, o custo da diária de internação em enfermaria foi obtido a partir do SIGTAP considerando-se o código de procedimento 03.03.01.022-3 - TRATAMENTO DE INFECÇÃO PELO CORONAVIRUS – COVID 19. No entanto, o valor deste procedimento refere-se a 5 diárias, de forma que o valor correto da diária em enfermaria seria de R\$ 300,00 e não R\$ 1.500,00 como utilizado no modelo. Quanto ao preço do remdesivir, foi utilizado o Preço de Fábrica e não o Preço Máximo de Venda ao Governo – PMVG, que é obtido após a aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços – CAP sobre o preço de fábrica do medicamento (Resolução CMED nº 4, de 18 de dezembro de 2006).

Os custos relacionados a eventos adversos foram obtidos a partir da base de dados do Sistema de Informações Hospitalares (SIH-SUS) e, portanto, referem-se ao custo de tratamento destes eventos em ambiente hospitalar. Porém, no modelo, os pacientes já se encontram internados, de forma que não haveria um custo adicional referente à diária hospitalar para tratamento desses eventos. Com isso, os custos relacionados ao tratamento de eventos adversos incluídos no modelo podem estar superestimados, a exemplo do tratamento da febre (pirexia) estimado em R\$320,91.

Cabe comentar ainda sobre os desfechos baseados no parâmetro pessoas-dias leitos que foi calculado como o número de pessoas que estariam com cada score de saúde por ciclo do modelo ao longo do horizonte de 90 dias. Primeiramente, de acordo com as evidências atualmente disponíveis, o remdesivir não impacta o tempo de internação. Além disso, não está claro como este desfecho foi calculado. Desta forma, conclui-se que o desfecho pessoas-dias leito possui baixo valor para tomada de decisão pois, além de ser um desfecho intermediário, não possui relevância clínica e sua comparabilidade é extremamente limitada, dificultando uma avaliação adequada da razão de custo-efetividade incremental.

Finalmente, os resultados das análises de sensibilidade foram apresentados para apenas um dos desfechos analisados, a saber pessoas-dias de leitos de UTI desocupados. E para este caso, parece inadequada. O valor de RCEI do caso base que aparece no Diagrama de Tornado, em torno de R\$ 1.500,00 e R\$ 1.900,00) (Figura 26 do dossiê do

demandante) é diferente do valor apresentado nos resultados do caso-base para este desfecho que foi de R\$ 3.797,00 (Tabela 28 do dossiê do demandante). Já o plano de custo-efetividade relativo à análise de sensibilidade probabilística (Figura 27 do dossiê do demandante) possui 3 nuvens de pontos de forma que não é possível interpretá-la.

Em conjunto, estas limitações tornam incertos os resultados do modelo econômico apresentado, de forma que a sua utilização para tomada de decisão sobre a tecnologia é duvidosa.

7.2 Impacto orçamentário

Análise crítica do impacto estimado pelo demandante.

O demandante utilizou os mesmos parâmetros de eficácia do modelo de custo-efetividade para estimar o impacto orçamentário (IO): *“O modelo de Markov desenvolvido para análise de custo-efetividade foi utilizado também para a avaliação do impacto orçamentário da incorporação de randesivir ao SUS”*. Devido às incertezas em relação à escolha de dados de eficácia, com benefícios restritos ao subgrupo 5, o parecerista externo, ao optar por analisar os dados de toda a população submetida ao randesivir, constatou não haver eficácia significativa estatisticamente na redução de eventos. Portanto, o IO foi recalculado estimando-se o uso na população demandada, mas sem considerar reduções nas hospitalizações ou outros ganhos de eficácia.

O demandante optou pelo impacto de três anos ao invés dos usuais cinco anos na estimativa: *“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”*. Com a incerteza atual frente a uma pandemia em curso, reduzir o horizonte de tempo pode aumentar a robustez da análise, mas tal redução deve ser destacada. O parecerista externo estimou o impacto para cinco anos de forma conservadora.

O demandante estimou o número mensal de candidatos à intervenção da seguinte forma: *“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 foram da UTI. Ao final, 63.709 pacientes estariam recebendo suplementação de oxigênio e seriam elegíveis ao tratamento com randesivir”*. O parecerista externo manteve essa estimativa na nova análise.

O cenário base projetado pelo demandante foi projetado com um decréscimo significativo no número de novos casos nos próximos meses: *“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.”

E como alternativo, o demandante manteve uma taxa rápida de redução do número de novos casos de COVID-19: *“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.”* De forma mais conservadora, o parecerista externo optou por estimar como constante o número de elegíveis ao ren-desivir.

O demandante adotou uma taxa de difusão considerada lenta pelo parecerista externo: *“No cenário com ren-desivir, 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”*. O parecerista externo considerou uma taxa de difusão maior, com base na gravidade dos pacientes e a fácil administração do medicamento considerando que todos já estariam internados. Foi adotada uma taxa de difusão inicial de 50%, aumentando em 10% ao ano.

Os custos utilizados pelo parecerista externo foram os custos adotados em modelos anteriores de avaliação do impacto de incorporação das vacinas para COVID-19. Os custos da internação (R\$ 6.358,76) estão sumarizados na tabela 5.

Tabela 5. Estimativas de custos da internação em enfermaria por COVID-19.

Custos	Valor (R\$)	Fator de correção	Total (R\$)	Fonte
Diária em enfermaria	300,00	2,8	5.040,00	SIGTAP 03.03.01.022-3
Teste diagnóstico para COVID-19	130,00	NA	130,00	BPS
Diálise	111,47	NA	111,47	Tabela 2
Exames laboratoriais	867,66	NA	867,66	Tabela 3
Exames de imagem	209,63	NA	209,63	Tabela 4
Total			6.358,76	Soma

Os custos da diálise, R\$ 111,47 por internação estão sumarizados na tabela 6. Os custos SIGTAP foram multiplicados pelo fator 2,8 pois os custos SIGTAP representam apenas os custos federais.

Tabela 6. Estimativas de custos com diálise em pacientes com COVID-19.

Procedimento	Código SIGTAP	Valor	Fator de correção	Número de sessões	Custo (R\$)
Hemodiálise (complemento COVID)	03.05.01.022-0	71,21	2,8	3	598,164
Hemodiálise	03.05.01.010-7	194,2	2,8	3	1631,28
Percentual em diálise					5%
Total (R\$)					111,47

Os custos dos exames laboratoriais, R\$ 867,66, foram estimados de acordo com o valor SIGTAP, multiplicado pelo fator de correção (2,8), considerando um pressuposto que os exames seriam realizados diariamente ou uma única vez durante a internação conforme a tabela 7.

Tabela 7. Estimativas dos custos dos exames laboratoriais com a internação por COVID-19.

Exames laboratoriais	Codigo SIGTAP	Quantidade	Total (R\$)
Albumina	02.02.05.009-2	1	22,74
ALT (TGP)	02.02.01.065-1	1	5,63
AST (TGO)	02.02.01.064-3	1	5,63
Cálcio	2.02.01.021-0	1	5,18
CK-MB	02.02.01.033-3	1	11,54
Creatinina	02.02.01.031-7	6	31,08
Desidrogenase Láctica	02.02.01.036-8	6	61,82
Ferritina	02.02.01.038-4	1	43,65
Gama-gt	02.02.01.046-5	1	9,83
Gasometria arterial	02.02.01.073-2	6	262,92
Glicemia	02.02.01.047-3	6	31,08
Hemocultura	02.02.08.015-3	1	32,17
Hemograma completo	02.02.02.038-0	6	69,05
Magnésio	02.02.01.056-2	6	33,77
Potássio	02.02.01.060-0	6	31,08
PRO-BNP	02.02.01.079-1	1	75,60
Proteína C-reativa sérica	02.02.03.020-2	6	47,54
Sódio	02.02.01.063-5	6	31,08
Troponina	02.02.03.120-9	1	25,20
Ureia	02.02.01.069-4	6	31,08
TOTAL			867,66

Os custos dos exames de imagem, R\$ 209,63, foram estimados de acordo com o valor SIGTAP, multiplicado pelo fator de correção (2,8), considerando um pressuposto que os exames seriam realizados conforme frequência observado nos dados do SIVEP GRIPE (tabela 8).

Tabela 8. Estimativas dos custos dos exames de imagem com a internação por COVID-19.

Procedimento	Código SIGTAP	Número de exames por internação
Tomografia de tórax	02.06.02.003-1	0,316
Ecocardiograma	02.05.01.003-2	0,300
Raio-X tórax	02.04.03.015-3	0,667
Eletrocardiograma	02.11.02.003-6	0,300
Doppler venoso de membros inferiores	02.05.01.004-0	0,300

Considerando o custo da internação conforme explicado (R\$ 6.358,76) e o número de elegíveis ao redesivir sugerido pelo demandante (63.709 mensais), estimamos um custo do cenário atual, onde 100% dos pacientes não fazem uso do redesivir de aproximadamente 24,3 bilhões de reais (tabela 9).

Tabela 9. Estimativa do impacto orçamentário em pacientes elegíveis ao redesivir no cenário atual, sem disponibilidade do redesivir.

Cenário atual	Sem Redesivir	Com Redesivir	IO (R\$)
	N	N	
Ano 1	764.508	0	4.861.324.604,47
Ano 2	764.508	0	4.861.324.604,47
Ano 3	764.508	0	4.861.324.604,47
Ano 4	764.508	0	4.861.324.604,47
Ano 5	764.508	0	4.861.324.604,47
Total			24.306.623.022,36

N = número estimado da população.

A incorporação do redesivir associada à uma taxa de difusão de 50 a 90% em cinco anos geraria um impacto orçamentário de aproximadamente 68,3 bilhões de reais conforme apresentado na tabela 10.

Tabela 10. Estimativa do impacto orçamentário em pacientes elegíveis ao radesivir no cenário alternativo com disponibilidade do radesivir.

Cenário alternativo	Sem Radesivir	Com Radesivir	IO (R\$)
	N	N	
Ano 1	382.254	382.254	11.140.840.414,87
Ano 2	305.803	458.705	12.396.743.576,95
Ano 3	229.352	535.156	13.652.646.739,03
Ano 4	152.902	611.606	14.908.549.901,11
Ano 5	76.451	688.057	16.164.453.063,19
Total			68.263.233.695,16

N = número estimado da população.

O impacto orçamentário incremental foi estimado em aproximadamente 43,96 bilhões de reais (tabela 11).

Tabela 11. Estimativa do impacto orçamentário do radesivir anual e em cinco anos.

Ano	IO (R\$)
Ano 1	6.279.515.810,40
Ano 2	7.535.418.972,48
Ano 3	8.791.322.134,56
Ano 4	10.047.225.296,64
Ano 5	11.303.128.458,72
Total	43.956.610.672,80

8. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

NICE - National Institute for Health and Care Excellence (22) e SMC - Scottish Medicines Consortium

Um trabalho de ambas as agências produziu um documento com uma política de saúde pública para todo o Reino Unido sobre o uso do Rendesivir. Foi recomendado condicionalmente o uso do medicamento nos casos de pneumonia causada por COVID-19 em adultos ou crianças maiores de 12 anos e de 40 kg, internadas com suplementação de oxigênio, porém sem ventilação mecânica.

Elas recomendaram a conclusão do curso de 5 dias de tratamento mesmo nos casos em que o uso do Rendesivir foi iniciado e o paciente progrediu para a ventilação mecânica. Recomendaram ainda que o tratamento não deve ser iniciado em pacientes que já passaram de 10 dias do início dos sintomas, nem em pacientes com baixa probabilidade de sobrevivência (julgamento clínico). Não há definição de qual é o melhor regime tratamento, de 5 ou 10 dias de duração.

Foi ressaltado que o tratamento pode ser paralisado se o paciente melhorar e não precisar mais de oxigênio suplementar após 72 horas do início do tratamento; ou se o paciente continuar um quadro de piora, mesmo após 48 horas de ventilação mecânica.

PBAC - Pharmaceutical Benefits Advisory Committee

Não foi encontrada nenhuma diretriz ou avaliação sobre o rendesivir.

CADTH - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (23)

A Agência Canadense para Medicamentos e Tecnologias em Saúde ressaltou em seu documento de revisão e avaliação de evidências que há necessidade de novas evidências para casos de COVID-19 moderada e grave. Relata que há benefício potencial, mas incerto, do uso do rendesivir, além dos potenciais riscos e custo.

IQWiG - Institute for Quality and Efficiency in Health Care (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen)

Não foi encontrada nenhuma diretriz ou avaliação sobre o rendesivir.

SBU - Swedish Agency for Health Technology Assessment and Assessment of Social Services

A agência sueca participou da elaboração de um documento sobre o uso do Rendesivir para o tratamento de

COVID-19, produzido de forma colaborativa, para a EUnetHTA (*European Network for Health Technology Assessment*) (24). O documento revela que os estudos identificados sugeriram algum benefício com o uso do remdesivir, reduzindo o tempo de recuperação na forma grave da doença, mas o melhor resultado foi com o uso do medicamento por 5 dias na forma moderada da doença. Contudo, a inconsistência entre os grupos de uso de 5 ou 10 dias limita a interpretação destes achados. O estudo aponta que as evidências de eficácia do Remdesivir no uso para a COVID-19 são inconsistentes e que os estudos foram classificados, quanto à qualidade das evidências, como alto risco de viés.

PHARMAC - Pharmaceutical Management Agency

A Agência neozelandesa optou por seguir as recomendações do uso do remdesivir adotadas pelo Governo Australiano, já que têm sistemas de saúde similares e as considerações já realizadas naquele país poderiam ser aplicadas na Nova Zelândia. Consideraram ainda um critério adicional de que os médicos responsáveis deveriam considerar se o escalonamento seria apropriado.

O documento australiano aprovava o uso nos mesmos critérios de pacientes adultos ou maiores de 12 anos e no mínimo 40 kg, hospitalizados com COVID-19 comprovada, saturação de oxigênio menor ou igual a 92% e com suplementação de oxigênio. Além desses, critérios, os valores laboratoriais de aminotransferase alanina < 5 vezes acima do limite normal e/ou < 3 vezes o limite normal e bilirrubina < 2 vezes o limite normal. A ventilação mecânica seria um critério de exclusão se fosse maior do que 48h no momento do uso da medicação.

9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Realizou-se o monitoramento do horizonte tecnológico com a finalidade de localizar medicamentos potenciais para o tratamento da pneumonia em pacientes adultos e adolescentes acometidos por COVID-19 que requerem administração suplementar de oxigênio.

Para isso, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™. No ClinicalTrials utilizaram-se os termos “*covid-19 pneumonia*”; “*pneumonia caused by sars-cov-2*”. No Cortellis™, empregaram-se as seguintes estratégias de busca: *Current Development Status (Indication (Coronavirus disease 19 infection) Status (Phase 3 Clinical) Link to highest status)*; *Current Development Status (Indication (Coronavirus disease 19 infection) Status (Pre-registration))*; *Current Development Status (Indication (Coronavirus disease 19 infection) Status (Registered) Link to highest status)*; *Current Development Status (Indication (Coronavirus disease 19 infection) Status (Launched) Link to highest status)*.

Adicionalmente, verificaram-se as listas de medicamentos em avaliação e autorizados para uso no nicho de pacientes considerado nessa análise, pelas autoridades sanitárias da União Europeia e Estados Unidos da América,

disponíveis em: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/treatments-covid-19/covid-19-treatments-research-development> e <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/mcm-legal-regulatory-and-policy-framework/emergency-use-authorization#coviddrugs>.

Foram considerados estudos clínicos de fases 2/3, 3 e 4 inscritos no ClinicalTrials.gov, que testaram os medicamentos resultantes das buscas acima descritas em indivíduos com as características clínicas mencionadas anteriormente nessa seção. Consideraram-se também, os medicamentos em avaliação ou autorizados para uso emergencial pela *European Medicines Agency* (EMA) e *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) para o referido subgrupo de pacientes com COVID-19 (25-27).

Os dados de situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), da EMA e do FDA.

Assim, identificaram-se oito tecnologias potenciais para a indicação clínica, apresentadas no quadro 11.

Quadro 11. Medicamentos potenciais para o tratamento da pneumonia em pacientes adultos e adolescentes acometidos por COVID-19 que requerem administração suplementar de oxigênio.

Princípio ativo	Alvo	Via de administração	Estudos de eficácia	Aprovação para a indicação clínica
BDB-001	Fator C5a do complemento	Intravenosa	Fase 2/3 ^a	Anvisa, EMA e FDA Não
Canaquinumabe	Ligante de interleucina-1beta; imunoglobulina G1	Intravenosa	Fase 3 ^b	Anvisa, EMA e FDA Não
Fostamatinib	Syk tirosina quinase	Oral	Fase 3 ^a	Anvisa, EMA e FDA Não
Mavrilimumab	Receptor GM-CSF	Intravenosa	Fase 3 ^a	Anvisa, EMA e FDA Não
Opaganib	Esfingosina quinase 2; Dihidroceraamida delta 4 desaturase	Oral	Fase 2/3 ^a	Anvisa, EMA e FDA Não
Ravulizumab	Fator C5a do complemento	Intravenosa	Fase 3 ^c	Anvisa, EMA e FDA Não
Reparixin	Receptor de interleucina-8; quimiocinas CXCR1 e CXCR 2	Oral	Fase 3 ^d	Anvisa, EMA e FDA Não
Tocilizumab	Receptor de interleucina-6	Intravenosa	Fase 3 ^a Fase 4 ^a	Anvisa, EMA e FDA Não

Fontes: www.clinicaltrials.gov; Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.anvisa.gov.br; www.ema.europa.eu; www.fda.gov. Atualizado em: 01/06/2021.

Legenda: Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – *European Medicines Agency*; FDA – *U.S. Food and Drug Administration*; CGRP (peptídeo relacionado ao gene da calcitonina).

^a Recrutando

^b Concluído

^c Ativo, não recrutando

^d Ainda não recrutando

O opaganib consiste no primeiro agente de uma nova classe farmacológica, a dos inibidores de esfingosina-quinases. Sua eficácia para a estabilização e/ou melhora do quadro clínico de pacientes com pneumonia em decorrência da COVID-19 está sendo avaliada em estudo clínico de fase 2/3, que está recrutando pacientes e tem a previsão de término para julho de 2021. O medicamento é administrado por via oral aos pacientes em combinação à terapia farmacológica padrão (não especificada no protocolo do estudo) ou às medidas de suporte, em ensaio randomizado, duplo-cego e controlado por placebo (28). Outro potencial medicamento para a indicação a ser administrado por via oral e em combinação ao cuidado padrão (não especificado no protocolo do estudo), é o fostamatinib, em ensaio clínico de fase 3 (29).

O reparixin é um análogo do ibuprofeno e sua eficácia para o tratamento de pacientes com pneumonia grave acometidos por COVID-19 está em avaliação em estudo de fase 3, multicêntrico, randomizado e controlado por placebo. O recrutamento de pacientes não se iniciou e a previsão de conclusão desse estudo é outubro de 2021 (30).

Dentre as tecnologias identificadas, o BDB-001 e o ravulizumab têm como alvo farmacológico o fator C5a do sistema complemento. A eficácia e a segurança desses medicamentos estão sendo testadas em pacientes com COVID-19 com necessidade de oxigenação suplementar, respectivamente, nos estudos NCT04449588 e NCT04369469. Esses ensaios clínicos incluem pacientes com pneumonia grave, além de indivíduos com lesão pulmonar aguda e Síndrome da Insuficiência Respiratória Aguda (31,32).

Os anticorpos monoclonais canaquinumab (NCT04362813), mavrilimumab (NCT04447469) e tocilizumabe (NCT04372186) também estão em desenvolvimento para a indicação clínica (33-35).

Foram identificados três depósitos de patentes relacionados ao rendesivir no Instituto Nacional da Propriedade Intelectual (INPI): PI 0910455-0 (“Análogos de carba-nucleosídeo 1’-substituído para tratamento antiviral e composição farmacêutica que os compreende”), válida até 27/10/2030; BR 11 2013001553 5 (“Compostos antivirais para o tratamento de infecções por paramyxoviridae e composições farmacêuticas que os compreendem”), 22/07/2031 e BR 11 2018 005048 2 C8 (“Uso de um composto antiviral ou sal do mesmo para o tratamento de uma infecção por coronaviridae”) com validade até 16/06/2036 (36).

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A tensão no Brasil se intensifica a cada dia, o surgimento de novas variantes e a ausência de terapias dirigidas contra a COVID-19, somam-se nesse cenário aumentando a instabilidade e a necessidade de ampliar e acelerar a vacinação, além de manter as medidas gerais de prevenção e incorporar agentes terapêuticos seguros e eficazes. A evidência disponível sobre o rendesivir na COVID-19 foi baseada em ensaios adaptativos e estudos heterogêneos, com limitações metodológicas, que podem se traduzir em resultados devido ao acaso. Apesar de todas as pressões que têm se estabelecido sobre gestores e sistemas de saúde, é preciso que a tomada de decisão seja coerente, consistente e transparente, baseada na melhor evidência científica disponível. Nessa perspectiva conclui-se que o real benefício do rendesivir ainda é incerto, com impacto orçamentário elevado, onde os custos não compensam os benefícios marginais advindos da tecnologia. A inclusão de evidências de qualidade pode modificar a avaliação desse parecer ao longo do tempo.

11. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Diante do exposto, a Conitec, em sua 98ª Reunião Ordinária, realizada no dia 10 de junho de 2021, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar não favorável à incorporação no SUS do rendesivir para o tratamento da doença causada pelo coronavírus 2019 (COVID-19), em pacientes adultos com pneumonia provocada pela COVID-19 que requerem administração suplementar de oxigênio de baixo ou alto fluxo.

Foi discutido, em plenário, que a evidência disponível sobre a tecnologia em avaliação foi baseada em estudos adaptativos heterogêneos, com importantes limitações metodológicas, que podem se traduzir em resultados devido ao acaso. Além disso, o perfil de segurança do rendesivir, quando comparado aos medicamentos de cuidado padrão, mostra que o medicamento está associado a um risco aumentado de bradicardia em pacientes diagnosticados com COVID-19.

A matéria foi disponibilizada em consulta pública.

12. CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública nº 54 foi realizada entre os dias 16/06/2021 e 25/06/2021. Foram recebidas 90 contribuições, sendo 34 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 56 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Foram consideradas apenas as contribuições encaminhadas no período estipulado e por meio do site da Conitec, em formulário próprio.

O formulário de contribuições técnico-científicas é composto por duas partes, sendo a primeira sobre as características do participante, e a segunda sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, estruturada em cinco blocos de perguntas sobre: evidências clínicas; avaliação econômica; impacto orçamentário; recomendação preliminar da Conitec; e aspectos além dos citados.

O formulário de experiência ou opinião também é composto por duas partes, sendo a primeira sobre as características do participante, e a segunda sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, que está estruturada em três blocos de perguntas sobre: a recomendação preliminar da Conitec; a experiência prévia do participante com o medicamento em análise; e a experiência prévia do participante com outros medicamentos para tratar a doença em questão.

As características dos participantes foram quantificadas, agrupadas e estratificadas de acordo com os respectivos formulários. As contribuições foram quantitativamente e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação e categorização das ideias centrais, e c) discussão acerca das contribuições. A seguir, é apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas. O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível na página da Conitec (<http://conitec.gov.br/index.php/consultas-publicas>).

12.1 Contribuições técnico-científicas

Das 34 contribuições de cunho técnico-científico recebidas, 07 foram analisadas, já que as demais não apresentaram informação alguma (em branco) ou argumentação técnica sobre as evidências. No total, 03 concordaram com a recomendação inicial da Conitec, e 31 discordaram.

Perfil dos participantes

A maioria destes participantes se declarou branco (79%) e do sexo masculino (52%) e com idade entre 40 a 59 anos (65%). No que diz respeito às contribuições de pessoa jurídica, houve apenas a participação da empresa fabricante da tecnologia avaliada. A tabela 12 apresenta a distribuição percentual das origens dos participantes.

Tabela 12. Contribuições técnico-científicas da consulta pública nº54, de acordo com a origem.

Característica	N (%)
Pessoa física	33 (97,05%)
Paciente	1
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	1
Profissional de saúde	27
Interessado no tema	4
Pessoa jurídica	1 (2,95%)
Empresa	-
Empresa fabricante da tecnologia avaliada	1 (2,95%)
Sociedade médica	-
Outra	-

Evidência clínica

Dentre as contribuições selecionadas, foram selecionadas duas apresentadas por pessoa física, a fim de exemplificação, referentes à eficácia do rendesivir, baseadas em dados de eficácia oriundos do estudo ACTT-1, apresentadas abaixo:

“(...) Eficácia: além do benefício clínico de Rendesivir demonstrado no estudo ACTT-1 em termos de redução do tempo de recuperação e hospitalização, é fundamental destacar a queda estatisticamente significativa de 44% nos desfechos nova indicação de ventilação mecânica ou ECMO, além de redução de 70% de mortalidade no grupo de pacientes que necessitavam de baixo fluxo de oxigênio no momento da internação, em análise pormenorizada dos dados(…)”

*“(...)Eu acho que deve ser incorporado no SUS. O uso de tal medicação tem resultados favoráveis pelos estudos já publicados e pelo fato de reduzir chance de piora clínica e reduzir tempo de internação, além claro, de redução de morbimortalidade da doença”.
(...)*

Apesar das limitações do estudo, os resultados do ACTT-1 sugerem que os pacientes em uso do rendesivir apresentaram maior probabilidade de recuperação no 29º dia (desfecho primário do estudo), entretanto quanto ao desfecho mortalidade no 29º dia os resultados foram significativos apenas para o subgrupo de pacientes em suplementação de oxigênio de baixo fluxo RR: 0,30 (95%IC 0,14-0,64), sendo assim não é possível afirmar que seu uso vai impactar na minimização de mortes por COVID-19, haja visto que outros estudos também não demonstraram impacto do rendesivir no desfecho óbito. Diante disso, mesmo face ao benefício do rendesivir em pacientes com suplementação de oxigênio de baixo fluxo, permanecem incertezas quanto a relevância clínica de tal benefício, com baixa confiança nas

evidências, sendo insuficiente para embasar sua incorporação no SUS, já que aliada ao incertezas mencionadas o medicamento tem custo elevado.

Apresenta-se a seguir um compilado de contribuições enviadas pela indústria sobre as seguintes temáticas: eficácia do remdesivir; duração do tratamento; guidelines de outros países que recomendam o uso do remdesivir e eventos adversos (bradicardia).

Eficácia:

A empresa reapresentou evidências oriundas de estudos observacionais, reanálises de ECR, desenho de estudo híbrido, duas pequenas coortes retrospectivas e resultados de trabalhos apresentados em congressos algumas destas contribuições seguem como exemplificação abaixo:

“(...) Shih e colaboradores conduziram uma reavaliação do estudo clínico conduzido na China por Wang e colaboradores 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 (...)”.

“(...) Olender e colaboradores compararam a eficácia de remdesivir e cuidados de suporte utilizando duas fontes distintas de dados. A eficácia de remdesivir 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 remdesivir, utilizando o método de ponderação de tratamento de probabilidade inversa (inverse probability of treatment weighting, IPTW) (...)”

“(...) Ainda não publicados, mas apresentados em um congresso realizado entre os dias 20-24 de junho de 2021, no Fórum Mundial de Micróbios, organizado pela American Society of Microbiology (ASM) e Federation of European Microbiological Societies (FEMS), além de outras sociedades científicas parceiras, como a American Society for Virology (ASV) e a African Society for Laboratory Medicine (ASLM) (...)”

Os estudos Shih e Olender já haviam sido apresentados no dossiê e foram considerados inadequados pelo parecerista externo para avaliação da eficácia do remdesivir devido à baixa qualidade da evidência.

O demandante elencou algumas críticas quanto ao estudo Solidarity (sobre heterogeneidade, diferenças geográficas, ser um estudo pragmático e aberto, alocação enviesada e relatório de dados mínimo), o qual não verificou eficácia do remdesivir ao avaliar os desfechos mortalidade intra-hospitalar e necessidade de ventilação mecânica entre pacientes com COVID. Algumas argumentações seguem exemplificadas abaixo:

“(...)O desenho do estudo priorizou o amplo acesso, resultando em heterogeneidade potencialmente significativa na adoção do estudo, implementação, controles e populações de pacientes (...)”.

“(...) Diferenças geográficas na população de pacientes e na saúde não foram abordadas no estudo, assim como a variação nos tratamentos padrão, implementação e disponibilidade (ou seja, suporte respiratório, como oxigênio de alto fluxo ou ventilação) são importantes de notar, especialmente em um ambiente com poucos recursos (...)”.

“(...) O Solidarity ainda é o maior ECR publicado, entretanto há possíveis limitações, o que nos faz observar com devido critério os dados publicados, como um desenho pragmático aberto, com possível alocação enviesada, mas sem comportamento imparcial de pacientes/profissionais; a natureza aberta, especialmente durante uma pandemia, amplificaria os vieses potenciais de um estudo não cego; não havia necessidade de confirmação de infecção; tempo desconhecido desde o início dos sintomas até o início do tratamento; relatório de dados foi mínimo para limitar a carga sobre os investigadores locais, com nenhum monitoramento de dados no local que garanta a exatidão dos dados (...)”.

Solidarity é um estudo adaptativo, que assim como o ACTT-1 começou a recrutar pacientes no início da pandemia a fim de proporcionar avaliação e posterior acesso precoce a tratamentos potencialmente elegíveis (medicamentos reaproveitados). Além disso, a heterogeneidade relatada pelo demandante é característica de um estudo multicêntrico, que no contexto de uma pandemia se torna ainda de maior relevância, uma vez que a abrangência de populações diversas é essencial para que os resultados sejam passíveis de generalização.

As discrepâncias na mortalidade relacionadas à região geográfica são explicadas pelas diferentes evoluções da pandemia em cada uma dessas regiões.

O *Solidarity* não é um estudo pragmático, e foi conduzido em condições rigorosas de monitoramento e controle; a natureza adaptativa permite aos patrocinadores responderem aos dados na medida em que são coletados. Quanto a ser um estudo aberto, não implicou na ocorrência de viés de expectativa, uma vez que os desfechos avaliados pelo estudo não sofrem influência pela ausência de cegamento. Houve sistema de gerenciamento de dados clínicos em nuvem, que registrou características demográficas, suporte respiratório (a tabela S1 disponível no apêndice do estudo apresenta a alocação do tratamento X início da ventilação naqueles que ainda não estavam sendo ventilados no momento da randomização – isso inclui: ventilação não invasiva, ventilação mecânica ou ECMO), doenças coexistentes e disponibilidade local das intervenções do estudo antes do início da atribuição do tratamento.

Duração do tratamento:

A empresa apresentou recomendações de guidelines quanto ao uso do remdesivir por 5 dias, representadas pelas seguintes contribuições abaixo:

Recomendação da Infectious Diseases Society of America – IDSA

“(...) Sobre a duração do tratamento, em pacientes com suplementação de oxigênio,

porém não em ventilação mecânica ou ECMO, sugere-se o tratamento com 5 dias de rendesivir ao invés do tratamento com 10 dias do medicamento (...)”.

“(...) A publicação do Australian Taskforce sugere o uso de rendesivir para o tratamento de adultos, hospitalizados com COVID-19 moderada a grave que não requerem ventilação, como preconizado pela bula do produto, assim como a NICE que também sugere utilizar rendesivir por 5 dias para tratamento de pneumonia em pacientes que estejam hospitalizados e em uso de oxigênio suplementar, mas que não estejam em ventilação mecânica invasiva ou a guia da SCCM/SSC, que possui a mesma recomendação, além das já referidas anteriormente nesse documento, da IDSA e NIH (...)”.

No entanto, estas recomendações possuem baixa certeza da evidência como ressaltado nos respectivos documentos. O estudo de Spinner et al é o único que avalia e aponta para resultado favorável ao uso do rendesivir por 5 dias (OR: 1.65; IC 95% 1.09-2.48; P =0.02) no entanto, os autores informam que a importância clínica deste achado é incerta.

Guidelines que recomendam o uso do rendesivir

A empresa destacou alguns guidelines que mencionam recomendações favoráveis ao rendesivir tais como *Infectious Diseases Society of America- IDSA, National Institutes of Health (NIH)*, Sociedades médicas alemãs e NICE Segue representação sobre este tópico.

“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. O painel da IDSA sugere o uso de rendesivir 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)”.

No entanto, quanto à recomendação da IDSA, o parecerista externo verificou que de fato o documento tem recomendação contra o uso do rendesivir para pacientes em ventilação mecânica invasiva ou ECMO, divergindo da resposta apresentada, conforme trecho reproduzido a seguir:

“(...) Recommendation 10b: In patients with COVID-19 on invasive ventilation and/or ECMO, the IDSA panel suggests against the routine initiation of rendesivir (Conditional recommendation, very low certainty of evidence) (...).

Eventos adversos (bradicardia): especificamente quanto aos casos de bradicardia apresentados em séries de casos, o demandante enviou a contribuição apresentada abaixo:

“Há relatos de bradicardia sinus e arritmia em pacientes que usaram rendesivir. A doença, as comorbidades e o uso de outras medicações para manejo das complicações relacionadas à doença tornam difícil delinear uma relação causal baseada nas informações que temos até o momento...os dados são atualizados através de estudos clínicos e de informações do produto comercializado, a Gilead avalia constantemente esses novos dados e trabalha com agências regulatórias para atualização de bula e informações de prescrição conforme necessário”.

Avaliação econômica

Dentre as 13 contribuições recebidas sobre a análise da Avaliação Econômica, 12 foram contrárias à recomendação inicial da Conitec e 1 a favor. No entanto, apenas a contribuição da empresa fabricante da tecnologia, que foi contrária à recomendação inicial, apresentou argumentação técnico-científica e foi analisada.

A empresa apresentou nova proposta de preço para medicamento Rendesivir aplicando um desconto de 38% sobre o preço de fábrica e 8% sobre o PMGV de forma que o preço de 100 mg do produto foi reduzido de R\$ 2.346,80 para R\$ 1.719,75. Assim, considerando este novo preço e uma correção no valor da diária de internação hospitalar apontada pelos pareceristas, a empresa realizou nova análise de custo-efetividade e impacto orçamentário. Além disso, apresentou argumentação com o objetivo de fundamentar a escolha de alguns dos pressupostos adotados os quais foram considerados como limitações das análises pelos pareceristas. As contribuições da empresa são apresentadas a seguir:

Análise de custo-efetividade

Os resultados da nova análise não diferiram significativamente daqueles apresentados anteriormente.

Quanto ao horizonte temporal da análise:

Empresa alegou inconsistência nos argumentos dos pareceristas quanto ao curto tempo de seguimento, o que previne a observação de desfechos tardios, e quanto à extrapolação do tempo de seguimento realizada pelo demandante:

“(...)De acordo com a avaliação crítica do dossiê submetido pela empresa apresentada no relatório de recomendação inicial da CONITEC, a adoção de um horizonte temporal de 90 dias, em que se faz necessária a extrapolação dos dados de eficácia do estudo ACTT-1 (Beigel et al.) (1), acarreta limitações à análise. (...)”

“(...) Entretanto, de acordo com o mesmo relatório de recomendação, o tempo de acompanhamento dos estudos clínicos incluídos na revisão sistemática da literatura foi considerado insuficiente para avaliar todos os efeitos tardios da doença. (...)”

De fato, a COVID-19 é uma doença que pode apresentar desfechos tardios importantes como o óbito e, portanto, a utilização de horizontes temporais mais longos é desejável. Por isso, os demandantes realizaram extrapolação dos dados do estudo de Beigel et al (15) para um período de 90 dias. No entanto, esta estratégia apresentou limitações. Por exemplo,

de acordo com a extrapolação realizada, a recuperação de pacientes com score 6 na linha base alcança quase 100% aos 90 dias, cenário improvável considerando-se a gravidade dos pacientes. Desta forma os pareceristas consideram que o número de pacientes recuperados de acordo com a análise do demandante está superestimado.

Quanto ao tempo de tratamento:

A empresa justificou a escolha de um tempo de tratamento de 5 dias:

“(...) De acordo com o estudo de ACTT-1 (1), os pacientes no braço de rendesivir receberam a intervenção em um período de até 10 dias. (...)”

“(...) A escolha da posologia utilizada no modelo de cinco dias de uso de rendesivir para o tratamento da população alvo foi baseada no estudo de Spinner et al. (10), onde foram avaliados diferentes regimes de rendesivir nos pacientes diagnosticados com COVID-19. (...)”

“(...) É importante ressaltar que, conforme exposto previamente, o tratamento com cinco dias de duração não apresentou diferenças significativas de eficácia e segurança comparado ao tratamento de dez dias. Desta forma, é possível que seja adotado o tratamento com cinco dias de duração, mantendo os resultados de custo-efetividade conforme demonstrado no caso base. (...)”

O tempo de tratamento estabelecido no protocolo do estudo de Beigel et al. foi de 10 dias. Como seria esperado, pacientes recuperados ou que morreram antes dos 10 dias tiveram tratamento interrompido. No entanto, não foram realizadas análises para demonstrar a eficácia do medicamento considerando-se apenas 5 dias de tratamento. O estudo de Spinner *et al.* foi o único que previu em protocolo um regime terapêutico de 5 dias além do esquema de 10 dias. Foi observada melhora estatisticamente significativa para os pacientes tratados com rendesivir por 5 dias, mas não para os pacientes tratados por 10 dias. No entanto, os autores afirmam que o significado clínico deste achado é incerto e este foi um estudo considerado como de alto risco de viés. Ressalta-se também que a bula brasileira do medicamento prevê sua utilização por até 10 dias, de forma que não seria possível afirmar que o Rendesivir seria utilizado apenas por 5 dias. Portanto, os pareceristas concluíram que as análises deveriam considerar a duração do tratamento igual a 10 dias.

Análise de impacto orçamentário

Devido à redução do preço do medicamento e do valor da diária da internação hospitalar o impacto orçamentário total em 3 anos obtido na nova análise foi menor. No entanto a empresa manteve os seguintes pressupostos:

Quanto ao número de pacientes elegíveis ao tratamento e horizonte de análise

A empresa considerou uma significativa redução do número de pacientes elegíveis ao tratamento ao longo do horizonte da análise e apresentou os seguintes argumentos:

“(...) Dado o avanço da vacinação contra COVID-19 no Brasil, espera-se que o número de novos casos da doença diminua ao longo do tempo. Até o dia 22 de julho de 2021, o Brasil vacinou cerca de 30,74% da população com uma dose e 11,64% com a segunda (12). (...)”

“(...) Desta forma, entende-se que os cenários apresentados inicialmente, apesar das incertezas, podem estimar a projeção de novos casos de COVID-19 no Brasil e, conseqüentemente, de pacientes elegíveis ao tratamento com remdesivir. (...)”

Os pareceristas consideram que a projeção de pacientes elegíveis utilizada na análise do demandante pode estar subestimada. O número de novos casos da doença no Brasil ainda é elevado e a cobertura vacinal da população insuficiente. Além disso, a chegada de novas variantes desafia a efetividade das vacinas atualmente disponíveis.

Considerando o novo preço do medicamento proposto pela empresa o parecerista externo atualizou a análise de impacto orçamentário e os resultados são apresentados no Apêndice 1.

12.2 Contribuições sobre experiência ou opinião

Das 56 contribuições recebidas sobre experiência com a tecnologia ou opinião sobre o tema, 05 foram analisadas, já que as demais não apresentaram informação alguma (em branco). No total, 02 concordaram com a recomendação inicial da Conitec, e 54 discordaram. Dentre os 56 participantes, 06 (10,7%) relataram ter tido experiência com o uso do remdesivir, 04 como cuidador ou responsável e 02 como profissional de saúde.

Perfil dos participantes

Os participantes que fizeram contribuições sobre experiência ou opinião eram, em sua maioria, pessoas brancas (86%) do sexo feminino (52%) e com idade entre 40 a 59 anos (66%). Não foram submetidas contribuições de pessoa jurídica. As tabelas 13 e 14 apresentam a origem e as características demográficas dos participantes.

Tabela 13. Contribuições de experiência ou opinião da consulta pública nº 54, de acordo com a origem.

Característica	Número absoluto (%)
Pessoa física	56 (100%)
Paciente	5
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	11
Profissional de saúde	17
Interessado no tema	23
Pessoa jurídica	-
Empresa	-
Empresa fabricante da tecnologia avaliada	-
Grupos/associação/organização de pacientes	-

Tabela 14. Características demográficas dos participantes da consulta pública nº54, no formulário de experiência ou opinião.

Característica	Número absoluto (%)
Sexo	
Feminino	29 (52%)
Masculino	27 (48%)
Cor ou Etnia	
Amarelo	1 (2%)
Branco	48 (86%)
Indígena	0 (0)
Pardo	7 (13%)
Preto	0 (0)
Faixa etária	
Menor de 18 anos	0 (0)
18 a 24 anos	1 (2%)
25 a 39 anos	13 (23%)
40 a 59 anos	37 (66%)
60 anos ou mais	5 (9%)
Regiões brasileiras	
Norte	0 (0)
Nordeste	4 (7%)
Sul	10 (18%)
Sudeste	38 (68%)
Centro-oeste	4 (7%)

Experiência como interessado no tema

Exemplos de contribuições:

“(...) Na Consulta Pública aberta pela CONITEC para discutir a incorporação ao SUS do Rendesivir no tratamento da Covid, o proponente (Gilead) fez a projeção de impacto financeiro considerando que com o avanço da vacinação o número de infectados estará reduzido em 85% nos próximos 12 meses e ao cabo de três anos o número de infectados será residual., Mas na exposição de motivos para a não incorporação do medicamento a CONITEC considera ser esta uma visão conservadora da pandemia e passa a sugerir que o número de infectados e mortes permanecerá constante nos próximos cinco anos (...)”

Quando nos referimos a uma visão conservadora da pandemia, foi por acreditar que as projeções feitas pela empresa foram otimistas ao considerar que ao final de 12 meses o número de infectados estará reduzido em 85%, uma vez que ainda temos números elevados de contaminação e mortes no país. É importante lembrar que estamos lidando com um cenário de muitas incertezas, e o surgimento de novas variantes pode interferir de forma rápida nesse cenário.

12.3 Avaliação global das contribuições

As contribuições recebidas durante consulta pública foram, em sua grande maioria, favoráveis à incorporação do rendesivir, no entanto, nenhuma contribuição apresentou evidência científica suficiente para alteração da recomendação preliminar.

13. RECOMENDAÇÃO FINAL

O Plenário da Conitec, em sua 100ª Reunião Ordinária, no dia 05 de agosto de 2021, deliberou por unanimidade recomendar a não incorporação do rendesivir para o tratamento de pacientes com COVID-19 com necessidade de suplementação de oxigênio (baixo ou alto fluxo, ventilação não invasiva) no SUS, com base nas incertezas quanto à eficácia do medicamento. Os membros do Plenário consideraram que não houve contribuição suficiente para mudança de entendimento acerca de sua recomendação preliminar, com base nas evidências apresentadas. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 651/2021.

14. DECISÃO

PORTARIA SCTIE/MS Nº 60, DE 7 DE SETEMBRO DE 2021

Torna pública a decisão de não incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o rendesivir para tratamento de pacientes com Covid-19 hospitalizados com pneumonia e necessidade de suplementação de oxigênio.

Ref.: 25000.061001/2021-94, 0022549004.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais, e nos termos dos arts. 20 e art. 23 do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Não incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o rendesivir para tratamento de pacientes com Covid-19 hospitalizados com pneumonia e necessidade de suplementação de oxigênio.

Art. 2º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - Conitec sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <http://conitec.gov.br/>.

Art. 3º A matéria poderá ser submetida a novo processo de avaliação pela Conitec caso sejam apresentados fatos novos que possam alterar o resultado da análise efetuada.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

HÉLIO ANGOTTI NETO

15. REFERÊNCIAS

1. Rando HM, MacLean AL, Lee AJ, et al. Pathogenesis, Symptomatology, and Transmission of SARS-CoV-2 through analysis of Viral Genomics and Structure. Preprint. ArXiv. 2021;arXiv:2102.01521v2. Published 2021 Feb 1.
2. Lin HXJ, Cho S, Meyyur Aravamudan V, et al. Remdesivir in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) treatment: a review of evidence [published online ahead of print, 2021 Jan 2]. *Infection*. 2021;1-10.
3. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*. 2020;323(18):1824–1836.
4. Ciaccio M, Agnello L. Biochemical biomarkers alterations in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Diagnosis*. 18 de novembro de 2020;7(4):365–72.
5. World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Disponível em <<http://covid19.who.int/>> Acesso em 14/05/2021.
6. Institute for Health Metrics and Evaluation. Estimation of total mortality due to COVID-19. Disponível em <<http://www.healthdata.org/special-analysis/estimation-excess-mortality-due-covid-19-and-scalars-reported-covid-19-deaths>> Acesso em 18/05/2021.
7. 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*. abril de 2021;9(4):407–18.
8. Parvathaneni V, Gupta V. Utilizing drug repurposing against COVID-19 - Efficacy, limitations, and challenges. *Life Sci*. 2020 Oct 15;259:118275. doi: 10.1016/j.lfs.2020.118275. Epub 2020 Aug 17. PMID: 32818545; PMCID: PMC7430345.
9. Ulhaq ZS, Soraya GV. Interleukin-6 as a potential biomarker of COVID-19 progression. *Med Mal Infect*. 2020. [Publicação online 3 abril 2020]. DOI: 10.1016/j.medmal.2020.04.002.
10. Warren TK, Jordan R, Lo MK, Ray AS, Mackman RL, Soloveva V, et al. (Março de 2016). «Therapeutic efficacy of the small molecule GS-5734 against Ebola virus in rhesus monkeys (Em inglês)». *Nature*. 531 (7594): 381–1. 5. Bibcode:2016Natur.531..381W. PMC 5551389. PMID 26934220. doi:10.1038/nature17180
11. Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERSCoV. *Nat Commun* 2020;11:222.
12. Sheahan TP, Sims AC, Graham RL, et al. Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. *Sci Transl Med* 2017;9:eal365
13. U.S. Food and Drug Administration Approves Gilead's Antiviral Veklury (remdesivir) for Treatment of COVID-19». Gilead Sciences, Inc. 22 de outubro de 2020. Accessed at www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-treatment-covid-19. Consultado em 14 de maio de 2021
14. Pan H., Peto R., Henao-Restrepo AM, Preziosi MP, Sathiyamoorthy V., Abdool Karim Q., et al.; WHO Solidarity

- Trial Consortium. Repurposed antiviral drugs for COVID-19—interim WHO Solidarity trial results. *N Engl J Med.* 2020.
15. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al; ACTT-1 Study Group Members. Remdesivir for the treatment of COVID-19—final report. *N Engl J Med.* 2020;383:1813-1826
 16. 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;395(10236):1569-1578.
 17. Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, Arribas Lopez 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;324(11):1048-1057.
 18. 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;174:663-672.
 19. Wilt TJ, Kaka AS, MacDonald R, Greer N, Obley A, Duan-Porter W. Remdesivir for Adults With COVID-19 : A Living Systematic Review for American College of Physicians Practice Points. *Ann Intern Med.* 2021 Feb;174(2):209-220.
 20. Rochwerg B, Siemieniuk R A, Agoritsas T, Lamontagne F, Askie L, Lytvyn L et al. A living WHO guideline on drugs for covid-19 *BMJ* 2020; 370 :m3379 doi:10.1136/bmj.m3379.
 21. Brozek JL, Akl EA, Compalati E, Kreis J, Terracciano L, Fiocchi A, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations in clinical practice guidelines part 3 of 3. The GRADE approach to developing recommendations. *Allergy.* 2011 May;66(5):588-95.
 22. NICE - National Institute for Health and Care Excellence. Overview | COVID-19 rapid guideline: managing COVID-19 | Guidance | NICE [Internet]. 2021. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng191>
 23. CADTH. Remdesivir: Evidence Review and appraisal. CADTH Health Technol Rev.[Internet].2021. Available from: <https://cadth.ca/sites/default/files/covid-19/HC0003-remdesivir-update5-final.pdf>
 24. EUnetHTA PTRCR15 Authoring Team. Remdesivir for the treatment of hospitalised patients with COVID-19 - Update
 25. Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/>
 26. European Medicines Agency [Internet]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en>
 27. U S Food and Drug Administration [Internet]. Disponível em: <https://www.fda.gov/>
 28. RedHill Biopharma Limited. Opaganib, a Sphingosine Kinase-2 (SK2) Inhibitor in COVID-19 Pneumonia: a Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Phase 2/3 Study, in Adult Subjects Hospitalized With Severe SARS-CoV-2 Positive Pneumonia [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2021 maio [citado 1o de junho de 2021]. Report No.: NCT04467840. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04467840>
 29. Rigel Pharmaceuticals. Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Adaptive Design, Multi-Center Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Fostamatinib in COVID-19 Subjects [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2021

mar [citado 1o de junho de 2021]. Report No.: NCT04629703. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04629703>

30. Dompé Farmaceutici S.p.A. A Phase 3, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Multicenter Study on the Efficacy and Safety of Reparixin in the Treatment of Hospitalized Patients With Severe COVID-19 Pneumonia [Internet]. clinicaltrials.gov; 2021 maio [citado 1o de junho de 2021]. Report No.: NCT04878055. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04878055>
31. Staidson (Beijing) Biopharmaceuticals Co., Ltd. A Multi-center, Open-label, Randomized Parallel Controlled Evaluation on the Efficacy and Safety of BDB-001 Injection in the Treatment of Progressive Severe COVID-19 in Phase II/III [Internet]. clinicaltrials.gov; 2021 fev [citado 1o de junho de 2021]. Report No.: NCT04449588. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04449588>
32. Alexion Pharmaceuticals. A Phase 3 Open-label, Randomized, Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Intravenously Administered Ravulizumab Compared With Best Supportive Care in Patients With COVID-19 Severe Pneumonia, Acute Lung Injury, or Acute Respiratory Distress Syndrome [Internet]. clinicaltrials.gov; 2021 abr [citado 1o de junho de 2021]. Report No.: NCT04369469. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04369469>
33. Novartis Pharmaceuticals. Phase 3 Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of Canakinumab on Cytokine Release Syndrome in Patients With COVID-19-induced Pneumonia (CAN-COVID) [Internet]. clinicaltrials.gov; 2021 maio [citado 6 de junho de 2021]. Report No.: NCT04362813. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04362813>
34. Kiniksa Pharmaceuticals, Ltd. A Phase 2/3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Mavrilimumab (KPL-301) Treatment in Adult Subjects Hospitalized With Severe COVID-19 Pneumonia and Hyper-inflammation [Internet]. clinicaltrials.gov; 2021 mar [citado 1o de junho de 2021]. Report No.: NCT04447469. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04447469>
35. Hadassah Medical Organization. The Use of Tocilizumab in the Management of Patients Who Have Severe COVID-19 With Suspected Pulmonary Hyperinflammation [Internet]. clinicaltrials.gov; 2020 maio [citado 1o de junho de 2021]. Report No.: NCT04377750. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04377750>
36. Página Inicial do INPI - Instituto Nacional de Propriedade Intelectual [Internet]. <https://www.gov.br> Instituto Nacional da Propriedade Industrial. Disponível em: <https://www.gov.br/inpi/pt-br/pagina-inicial>

16. APÊNDICE 1 - ATUALIZAÇÃO DA ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Tendo em vista a redução do preço proposta pela empresa em que 100 mg do medicamento passaram a custar R\$ 1719,75, os pareceristas realizaram nova análise de impacto orçamentário adotando-se os mesmos pressupostos da análise apresentada no relatório de recomendação. Foram considerados 3 cenários: “melhor” “intermediário” e “pior” em que a duração do tratamento foi de 5, 7 e 10 dias, respectivamente. Os resultados obtidos são apresentados a seguir:

Melhor cenário:

Ano	Sem remdesivir	Com remdesivir	IO incremental
Ano 1	R\$ 4.861.324.604,47	R\$ 8.805.612.503,47	R\$ 3.944.287.899,00
Ano 2	R\$ 4.861.324.604,47	R\$ 9.594.470.083,27	R\$ 4.733.145.478,80
Ano 3	R\$ 4.861.324.604,47	R\$ 10.383.327.663,07	R\$ 5.522.003.058,60
Ano 4	R\$ 4.861.324.604,47	R\$ 11.172.185.242,87	R\$ 6.310.860.638,40
Ano 5	R\$ 4.861.324.604,47	R\$ 11.961.042.822,67	R\$ 7.099.718.218,20
Total			R\$ 27.610.015.293,00

Cenário intermediário:

Ano	Sem remdesivir	Com remdesivir	IO incremental
Ano 1	R\$ 4.861.324.604,47	R\$ 10.120.375.136,47	R\$ 5.259.050.532,00
Ano 2	R\$ 4.861.324.604,47	R\$ 11.172.185.242,87	R\$ 6.310.860.638,40
Ano 3	R\$ 4.861.324.604,47	R\$ 12.223.995.349,27	R\$ 7.362.670.744,80
Ano 4	R\$ 4.861.324.604,47	R\$ 13.275.805.455,67	R\$ 8.414.480.851,20
Ano 5	R\$ 4.861.324.604,47	R\$ 14.327.615.562,07	R\$ 9.466.290.957,60
Total			R\$ 36.813.353.724,00

Pior Cenário:

Ano	Sem remdesivir	Com remdesivir	IO incremental
Ano 1	R\$ 4.861.324.604,47	R\$ 12.092.519.085,97	R\$ 7.231.194.481,50
Ano 2	R\$ 4.861.324.604,47	R\$ 13.538.757.982,27	R\$ 8.677.433.377,80
Ano 3	R\$ 4.861.324.604,47	R\$ 14.984.996.878,57	R\$ 10.123.672.274,10
Ano 4	R\$ 4.861.324.604,47	R\$ 16.431.235.774,87	R\$ 11.569.911.170,40
Ano 5	R\$ 4.861.324.604,47	R\$ 17.877.474.671,17	R\$ 13.016.150.066,70
Total			R\$ 50.618.361.370,50

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

*Dossiê de Avaliação de Tecnologia em
Saúde*

Abril 2021

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 rendesivir 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 rendesivir 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-existentes, 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-existentes (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 comazitromicina 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 SARSCoV-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 pneumoniacomunitária 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 COVID19, 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 COVID19, 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 o 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, placebocontrolado, 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 o 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 a 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.

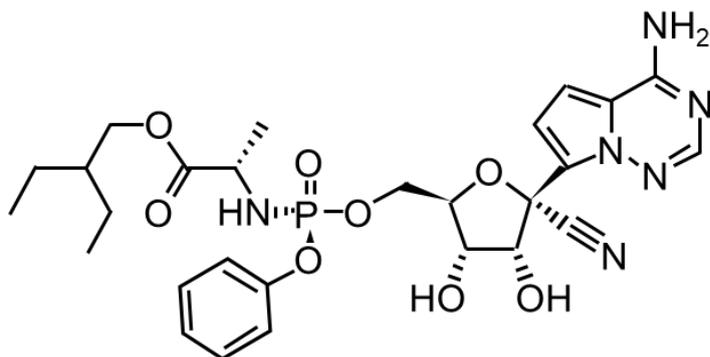


Figura 2. Estrutura do rendesivir (pró-fármaco)

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.

Evidências científicas

3.4. 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.

3.5. 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).

3.6. 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*).

3.7. 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.

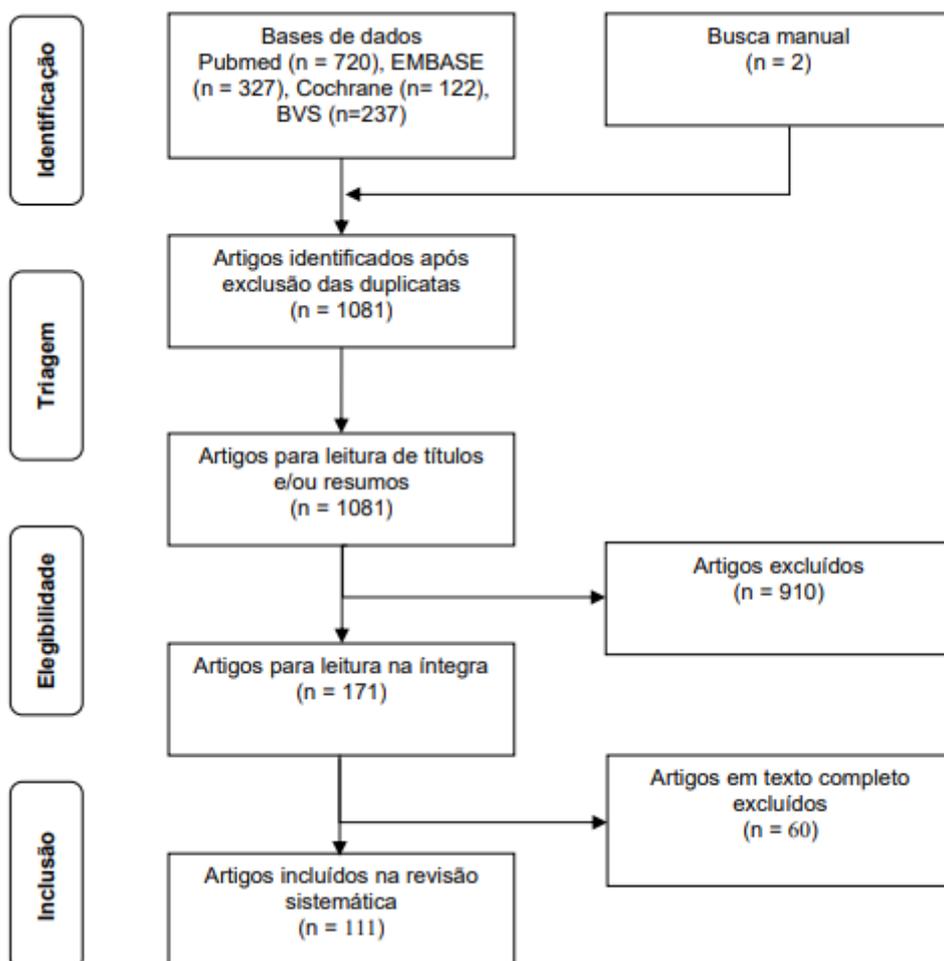


Figura 3. Fluxograma da revisão sistemática

3.8. Ensaios Clínicos

A eficácia e segurança do rendesivir 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)
Hispanico 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 radesivir 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 radesivir 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).

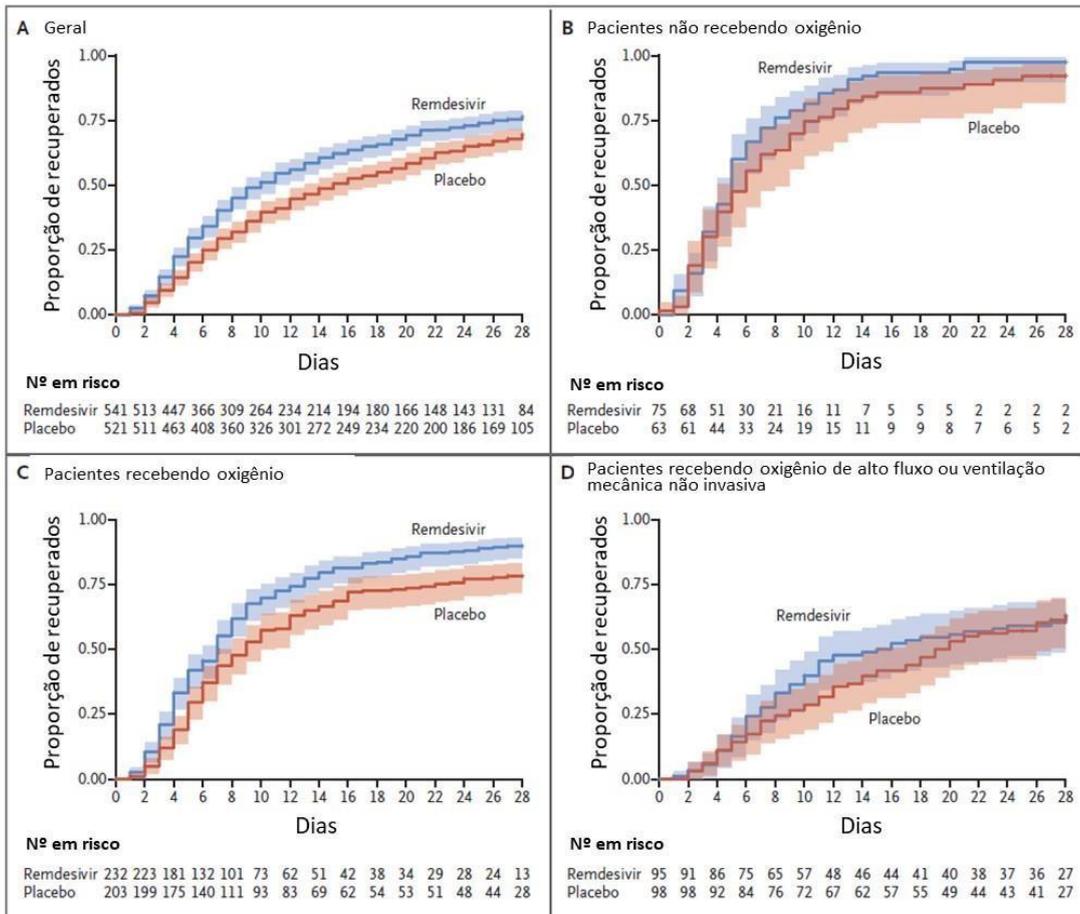


Figura 4. Curvas de Kaplan-Meier para recuperação acumulativa (A - população geral de pacientes, B - pacientes não recebendo oxigênio, C - paciente recebendo oxigênio, D - pacientes recebendo oxigênio de alto fluxo ou ventilação mecânica não invasiva)

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 rendesivir, 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 KaplanMeier para mortalidade no dia 15 foram de 6,7% para o grupode rendesivir 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)).

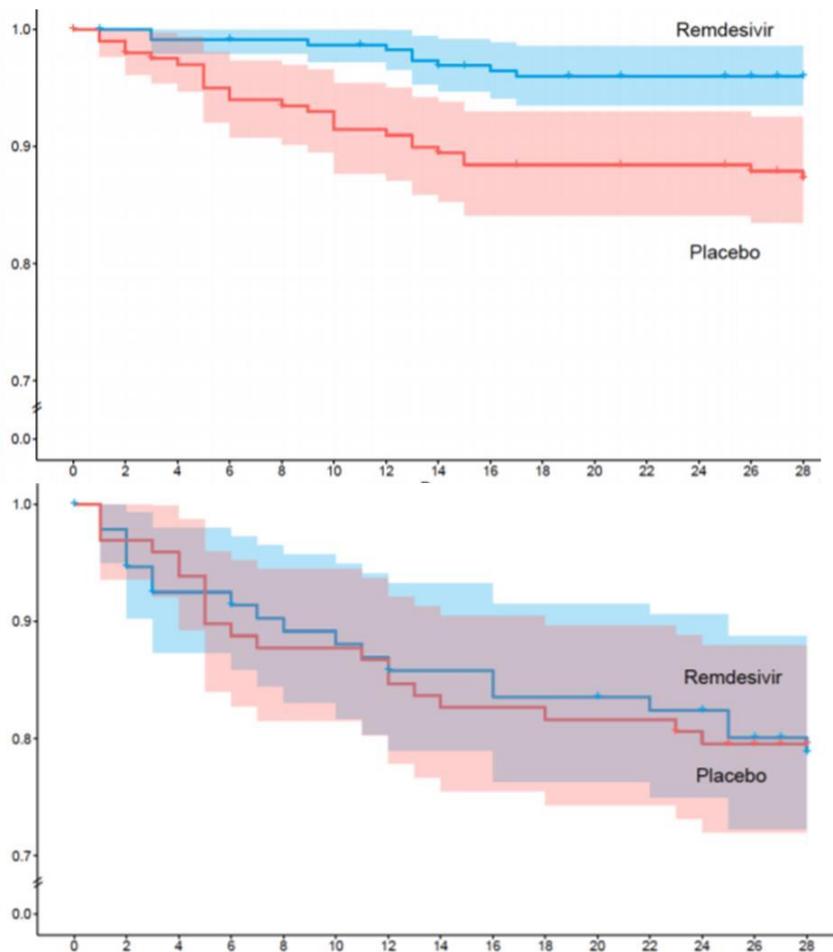


Figura 5. Curva de Kaplan-Meier sobrevida em pacientes com escore 5 na linha de base (acima) e escore 6 na linha de base (abaixo)

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 remdesivir 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 (%)	Remdesivir (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 remdesivir foi superior ao placebo no tratamento de pacientes hospitalizados com COVID-19, sendo que remdesivir 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 remdesivir 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 rendesivir por 5 dias, rendesivir 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 rendesivir foram randomizados para receberem 200 mg do medicamento no dia 1, seguido por 100 mg diariamente pelos dias subsequentes. O tratamento com rendesivir 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	Rendesivir 10 dias (n=193)	Rendesivir 5 dias (n=191)	Cuidado de suporte (n=200)
Características			
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)
Hispânico 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/L34 (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 ($\log\text{-rank } p=0,43$ vs cuidado de suporte), 2% (IC 95%, 0,0% a 3,6%) para o grupo de 10 dias de rendesivir ($\log\text{-rank } p=0,72$ 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.

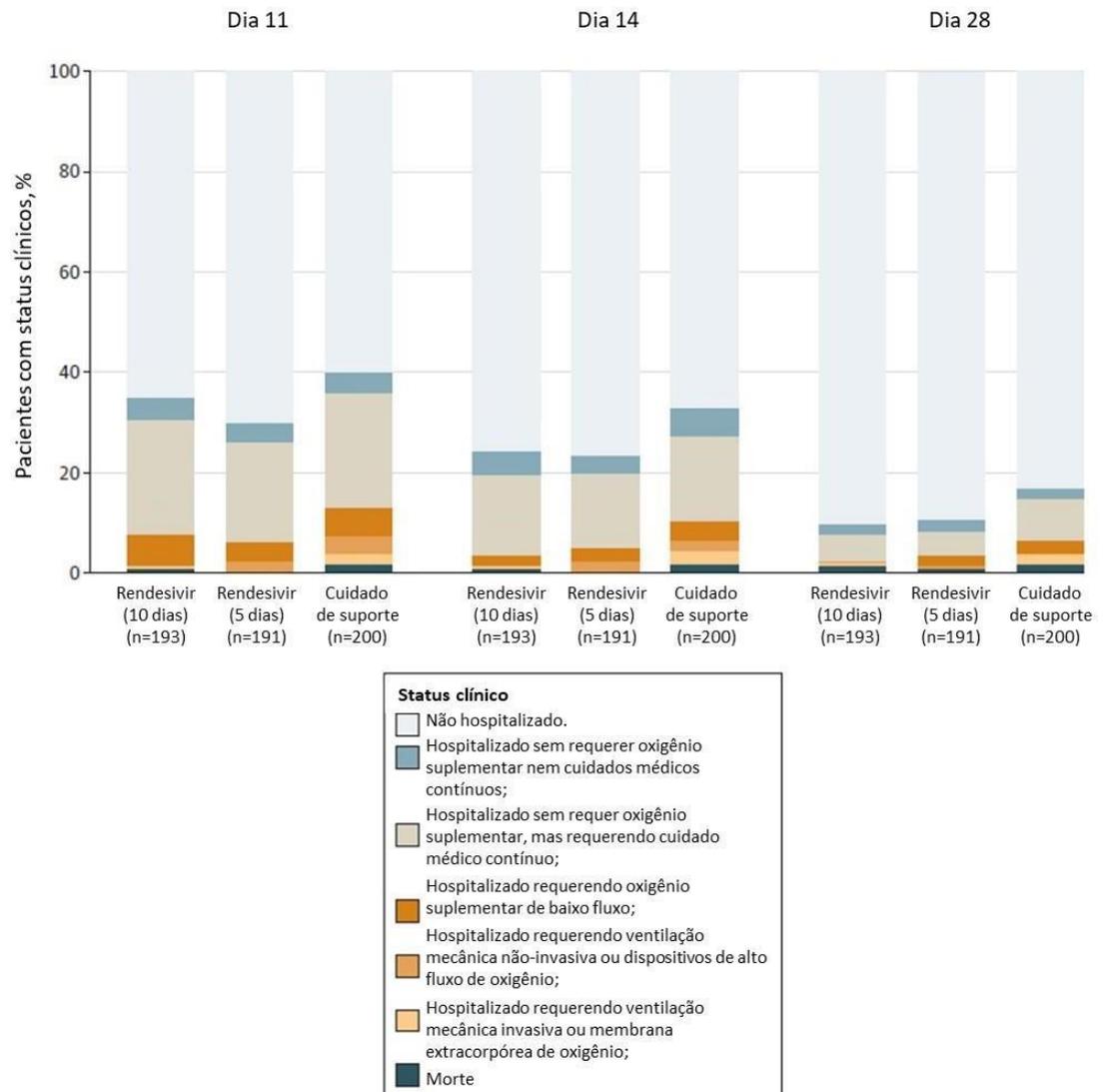


Figura 6. Status clínico de acordo com a escala ordinal nos dias 11, 14 e 28 por grupo de tratamento

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 rendesivir 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	Rendesivir (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		
≥1,0	49/155 (32%)	23 (29%)
<1,0	106/155 (68%)	55 (71%)
Contagem de plaquetas, × 10 ⁹ por L		
≥100	148/155 (95%)	75 (96%)
<100	7/155 (5%)	3 (4%)
Creatinina sérica, µmol/L		
≤133	151/154 (98%)	76 (97%)
>133	3/154 (2%)	2 (3%)
Aspartato aminotransferase, U/L		
≤40	109/155 (70%)	49 (63%)
>40	46/155 (30%)	29 (37%)
Alanina aminotransferase, U/L		
≤50	130/155 (84%)	66 (85%)
>50	25/155 (16%)	12 (15%)
Lactato desidrogenase, U/L		
≤245	36/148 (24%)	17/75 (23%)
>245	112/148 (76%)	58/75 (77%)
Creatinina quinase, U/L		
≤185	118/141 (84%)	54/67 (81%)
>185	23/141 (16%)	13/67 (19%)
Pontuação Nacional de Alerta Precoce = 2 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 rendesivir. A Figura 7 exibe gráfico do tempo para melhora clínica na análise ITT para cada grupo.

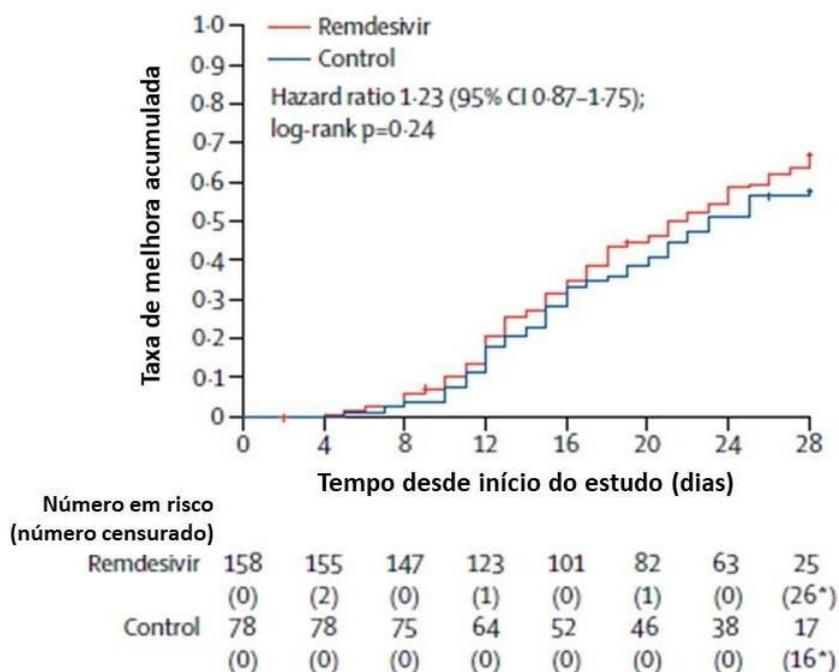


Figura 7. Tempo para melhora clínica na análise ITT.

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 ($p=0,0672$).

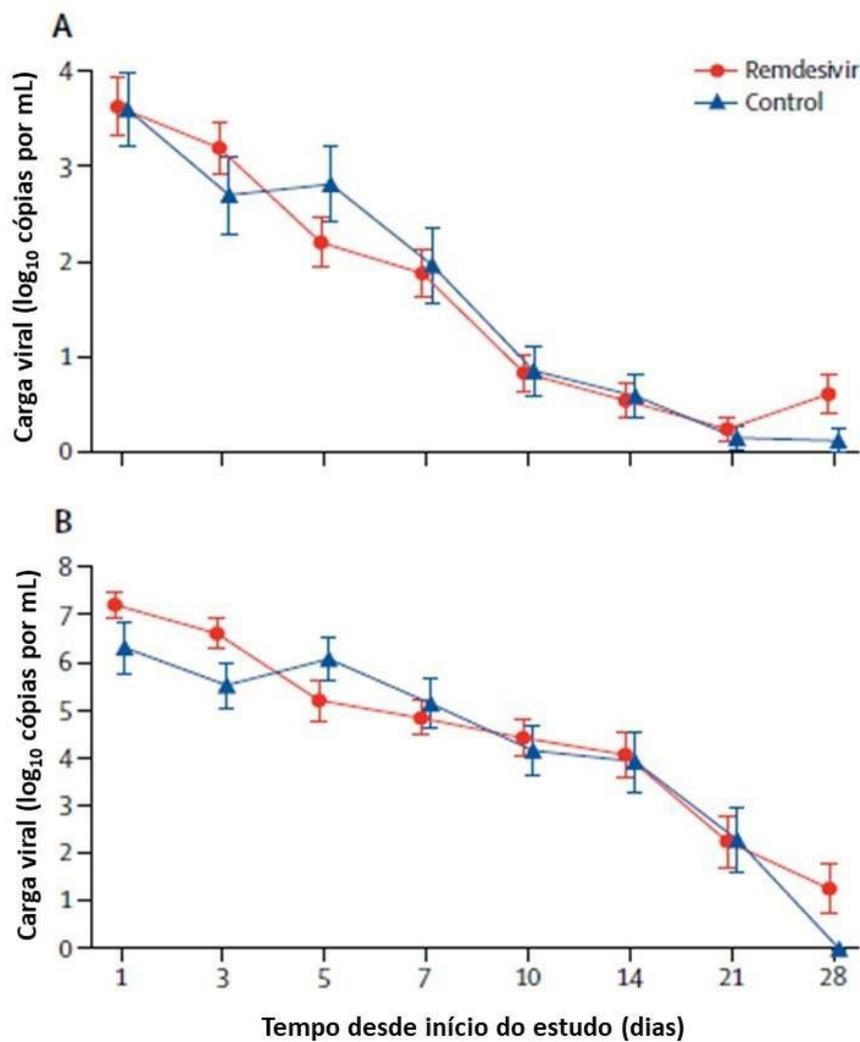


Figura 8. Carga viral por PCR quantitativo no (A) trato respiratório superior e (B)

7.1.1.1 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

	Rendesivir (n=155)		Placebo (n=78)	
	Qualquer grau	Grau 3 ou 4	Qualquer grau	Grau 3 ou 4
Evento adverso (em ≥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 remdesivir 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 remdesivir e 33% para placebo (OR=1,53; $p=0,0022$). Ambos os resultados foram estatisticamente significantes com o ajuste de múltiplos testes.

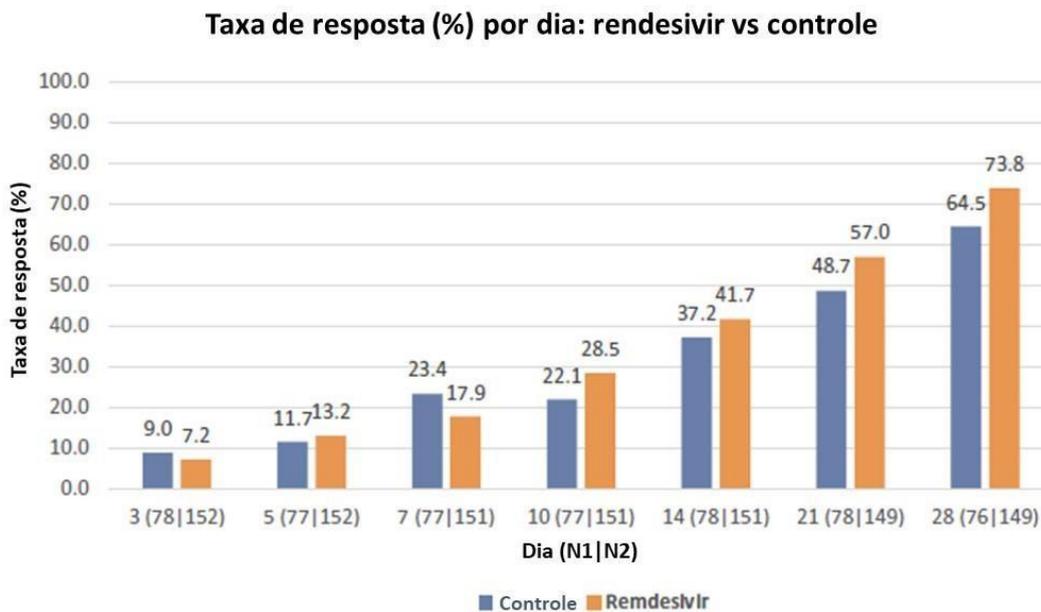


Figura 9. Taxa de resposta (%) por dia por grupo de tratamento

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
	14	Placebo	0,33	1,53	0,28	0,38	0,0022
		Remdesivir	0,43		0,39	0,46	
		Remdesivir vs placebo			1,17	2,01	

3	28	Placebo Rendesivir	0,7	2,58	0,61	0,78	0,0012
		Rendesivir vs placebo	0,85		0,8	0,89	
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		
4	28	Placebo Rendesivir	0,44	0,74	0,27	0,63	0,5296
		Rendesivir vs placebo	0,37		0,25	0,5	

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

1ª 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 rendesivir, 954 hidroxicloroquina, 1411 somente lopinavir/ritonavir, 2063 interferona e 4088 nenhuma droga do estudo. A Tabela 8 exhibe as características basais dos pacientes para cada grupo de tratamento.

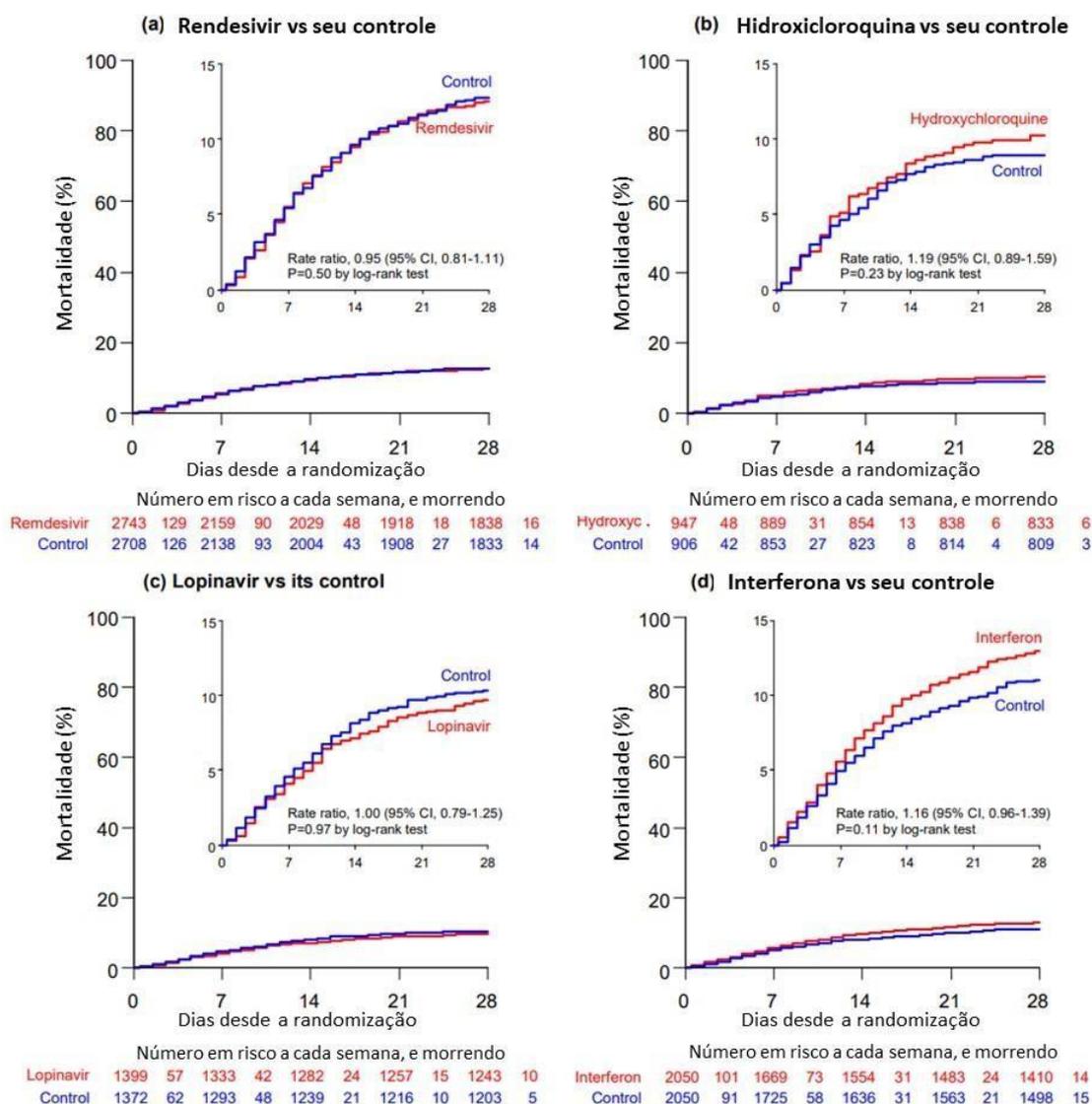
Tabela 8. Características basais dos pacientes por grupo de tratamento

	Rendesivir vs seu controle		Hidroxicloroquina 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 (0,791,25; $p=0,97$) 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.



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

Ainda, foi realizada uma metanálise para o desfecho de mortalidade, comparando remdesivir 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 remdesivir e placebo foi de 0,91 (0,79-1,05).

É importante ressaltar que o objetivo primário deste estudo foi avaliar os efeitos do remdesivir 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 hidroxicloroquina (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 rendesivir (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-US540–5807), 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

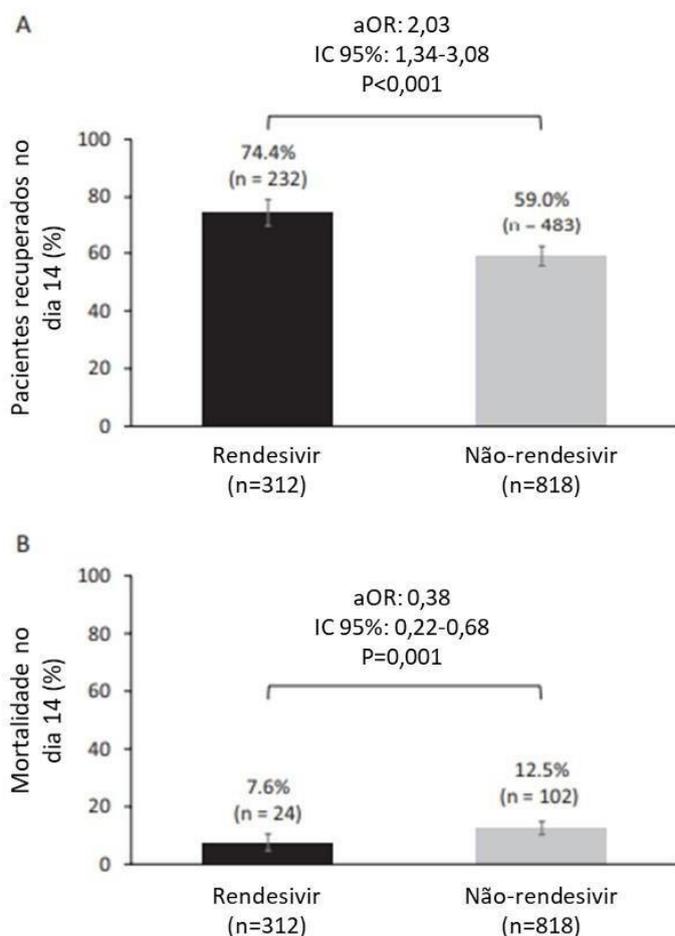
816 foram incluídos do estudo 5807. Depois de aplicar o método IPTW, como esperado, pequenas alterações foram notadas e 312 e 818 pacientes foram analisados no grupo de rendesivir e de cuidado de suporte, respectivamente.

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; $p = 0,001$).



7.1.1.3 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 contribui 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 ren-desivir: 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 possuíam 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 ren-desivir. Na análise primária do estudo, o risco relativo de morte nos 28 dias de acompanhamento foi numericamente menor no braço de ren-desivir (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 ren-desivir não foi associado com o aumento de risco de dano renal agudo.

3.9. Estudos Observacionais

Em complemento aos dados de eficácia e segurança avaliados nos ensaios clínicos, diversos estudos observacionais reportaram os dados clínicos de ren-desivir no mundo real. Esta revisão sistemática incluiu nove estudos observacionais que avaliaram ou descreveram a efetividade e/ou segurança do tratamento com ren-desivir 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.</p> <p>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
Falcão et al., 2021 (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
Saha et al., 2020 (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
Fateh et al., 2021 (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

<p><u>Selvaraj et al., 2021</u> (66)</p>	<p>Retrospectivo, multicêntrico (Estados Unidos)</p>	<p>Controle (14) Rendesivir (14)</p>	<p>Desfechos: aumento no número de dias de internação não significativo ($14,1 \pm 9,23$ vs $10,4 \pm 6,4$; $p = 0,228$) e redução na necessidade de uso de oxigênio não significativa ($15,5 \pm 19,9$ vs $18 \pm 20,6$; $p = 0,751$).</p>	<p>Não</p>
<p><u>Tsuzuki et al., 2021</u> (67)</p>	<p>Retrospectivo, multicêntrico (Japão)</p>	<p>Total (1907) Rendesivir (96)</p>	<p>Desfechos: não foram significantemente 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>	<p>Não</p>

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 remdesivir 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 remdesivir. 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 ± 4,44 dias vs 5,37 ± 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 ± 1,89) comparado com cuidados de suporte (média, 4,17 ± 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, $5,36 \pm 7,27$; $P = 0,007$). 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 remdesivir. No estudo, o tempo de hospitalização foi aferido a partir do primeiro teste realizado nos pacientes. A análise de toda coorte indicou que remdesivir foi efetivo em reduzir a duração da hospitalização dos pacientes em 1,4 dias (controle: $15,3 \pm 11,4$ dias; remdesivir: $13,9 \pm 9,2$ dias; $p = 0,769$). Quando analisados apenas os pacientes sem intubação, o medicamento reduziu a duração da hospitalização em 3,1 dias (controle: $14,2 \pm 10$; remdesivir: $11,1 \pm 5,4$; $p = 0,3$). 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 remdesivir 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 remdesivir (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 remdesivir. 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 remdesivir 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 remdesivir (Figura 12).

A melhora clínica avaliada pela escala ordinal da OMS também foi superior no grupo de rendesivir quando avaliados os dias 21 e 28, com uma diferença entre o grupo controle de 15% e 10% respectivamente.

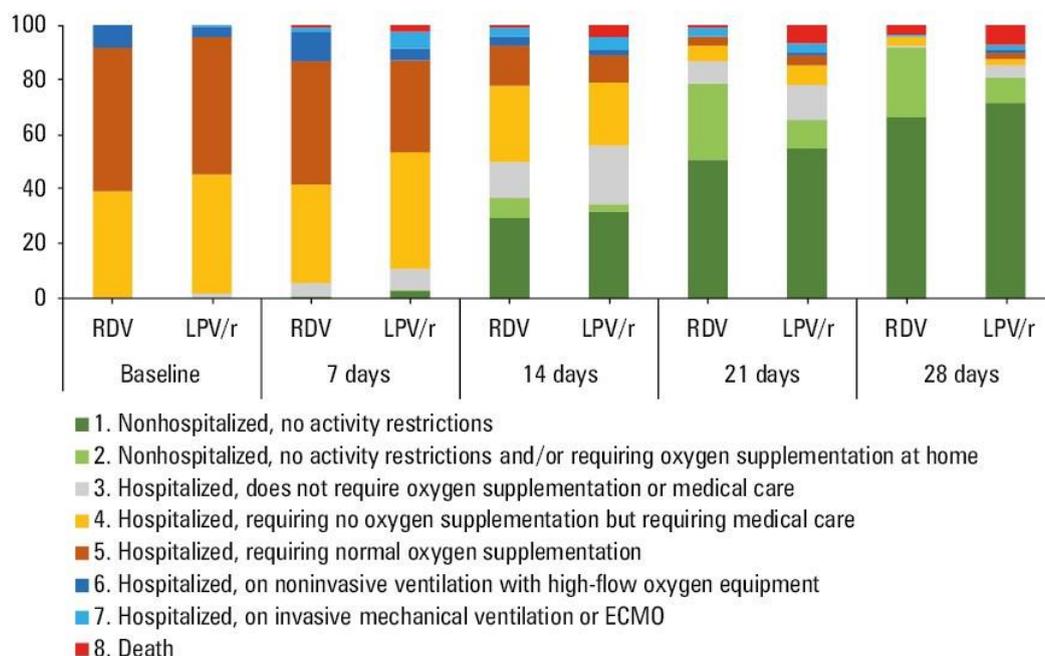


Figura 12. Categorias de classificação dos pacientes utilizando os tratamentos com rendesivir e controle.

A duração da oxigenoterapia foi menor no grupo rendesivir ($15,6 \pm 6,6$ dias vs. $12,1 \pm 11,2$ dias, $p = 0,72$). Os dias de hospitalização em todos os pacientes foi menor no grupo rendesivir ($14,6 \pm 4,7$ dias no grupo rendesivir 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 rendesivir (20%). O evento adverso mais comum no grupo rendesivir 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 rendesivir e hidroxiclороquina 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 hidroxiclороquina e 48 no grupo rendesivir. A idade média dos pacientes do estudo foi $65,5 \pm 15,7$ e $62,0 \pm 17,0$ anos para os grupos hidroxiclороquina e rendesivir 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 rendesivir, houve uma variação de 2 a 7 dias até a ocorrência dos eventos. O número de eventos adversos foi superior no grupo hidroxiclороquina (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 rendesivir e 18 pacientes do grupo hidroxiclороquina.

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 rendesivir. 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.

3.10. 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			
		197	87,9%

Baixo	Baixo		
	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% 0,0980,227) 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.

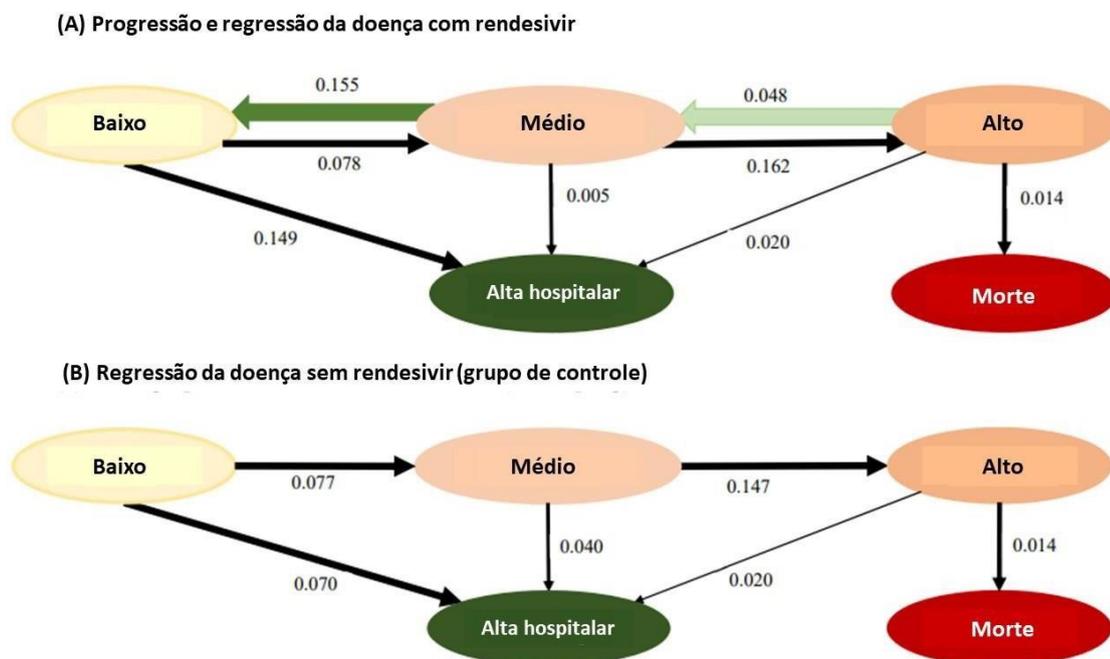


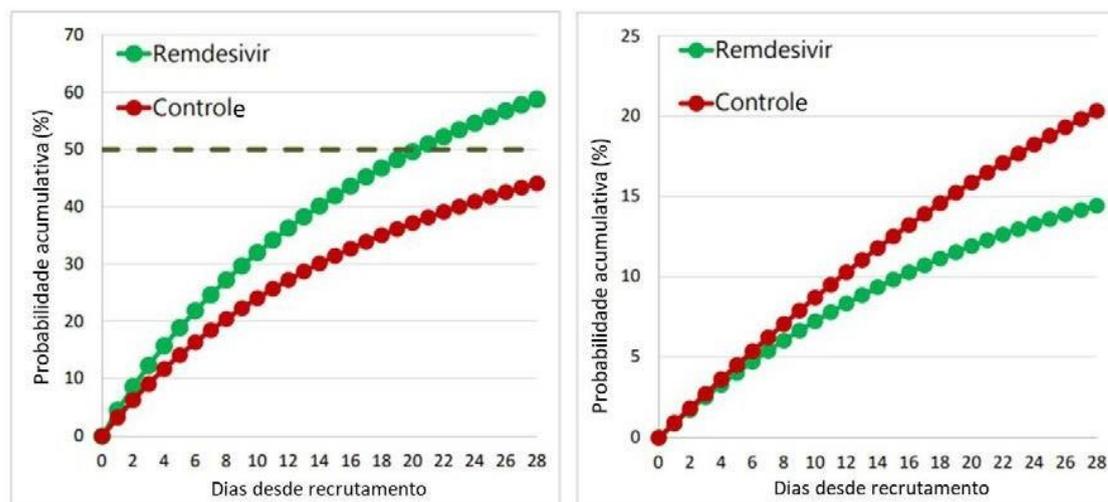
Figura 13. Modelo de transição para (A) o grupo de rendesivir e para (B) o grupo de controle (sem rendesivir)

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 rendesivir. 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 rendesivir 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.

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

(A) Probabilidade acumulativa de alta hospitalar

(B) Probabilidade acumulativa de morte



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 risedesivir 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 risedesivir 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	Risedesivir		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)

3.11. 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 remdesivir 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)	Remdesivir para tratamento de pacientes com COVID19	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	Piscoya 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 metaanalysis.</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 metaanalysis.</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 COVID19: 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 reviewarticle</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 covid19: 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 metaanalysis 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 Covid19 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 COVID19</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>Rendesivir 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 COVID19: 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 metaanalysis</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 COVID19</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

3.12. 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 reabrir 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 reabrir para pacientes com COVID-19 hospitalizados em terapia intensiva e em suplementação de oxigênio de baixo fluxo.

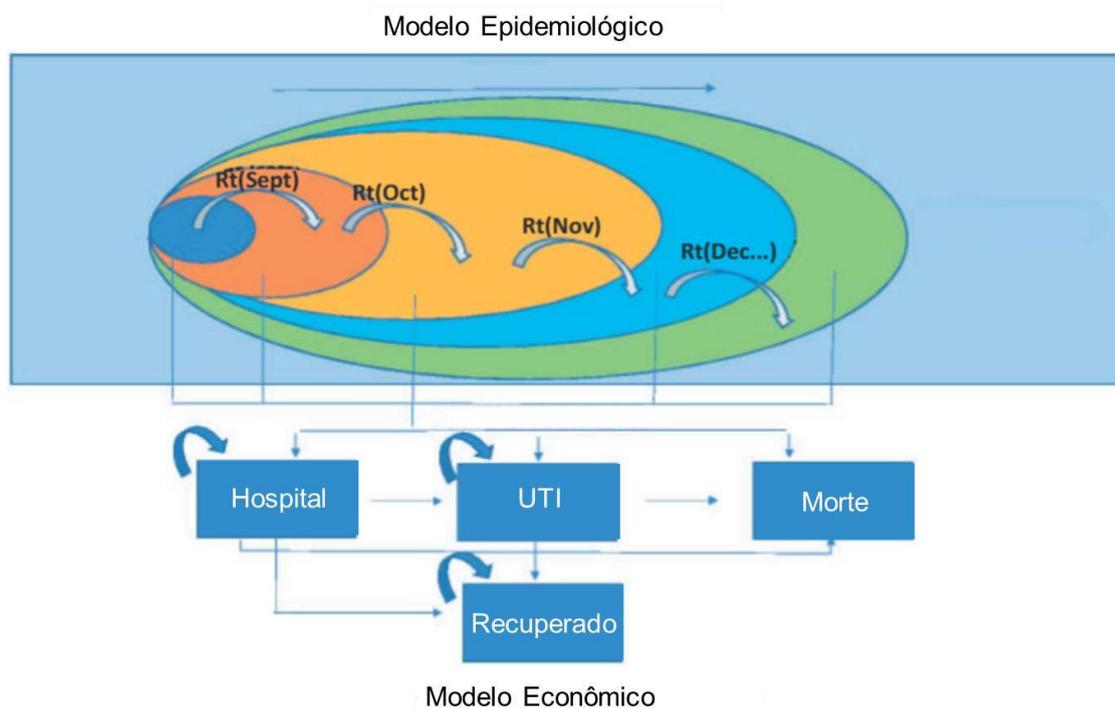


Figura 15. Estrutura do Modelo

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.

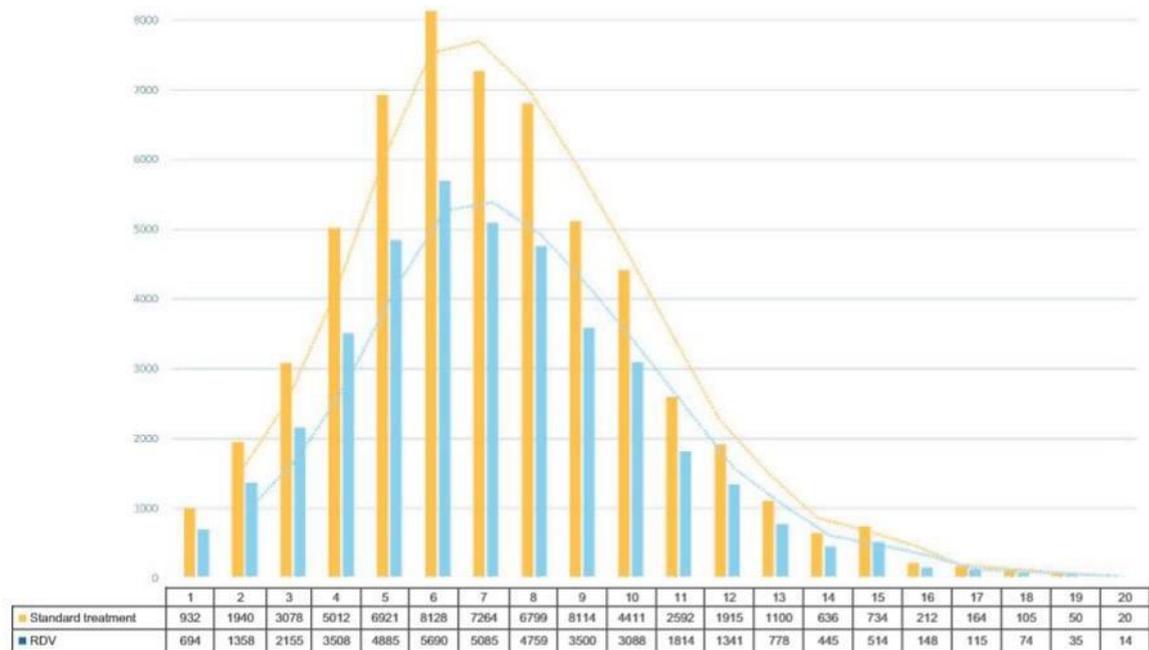


Figura 16. Número de admissões em UTI com e sem rendesivir

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 enfermarias 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 docenário 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 mantinham 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.**

3.13. 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 estudos 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?	Cega-mento 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 <i>Trial Consortium</i> (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 remdesivir – foi avaliada como análise de subgrupos, principalmente pelo estudo ACTT-1 (Apêndice IV).

3.14. 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® (remdesivir) 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 remdesivir no tratamento de pacientes com COVID-19 grave e evidência radiológica de pneumonia.

Foram incluídos pacientes com infecção por SARS-CoV-2 confirmada por RTPCR 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 <30mL/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°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.

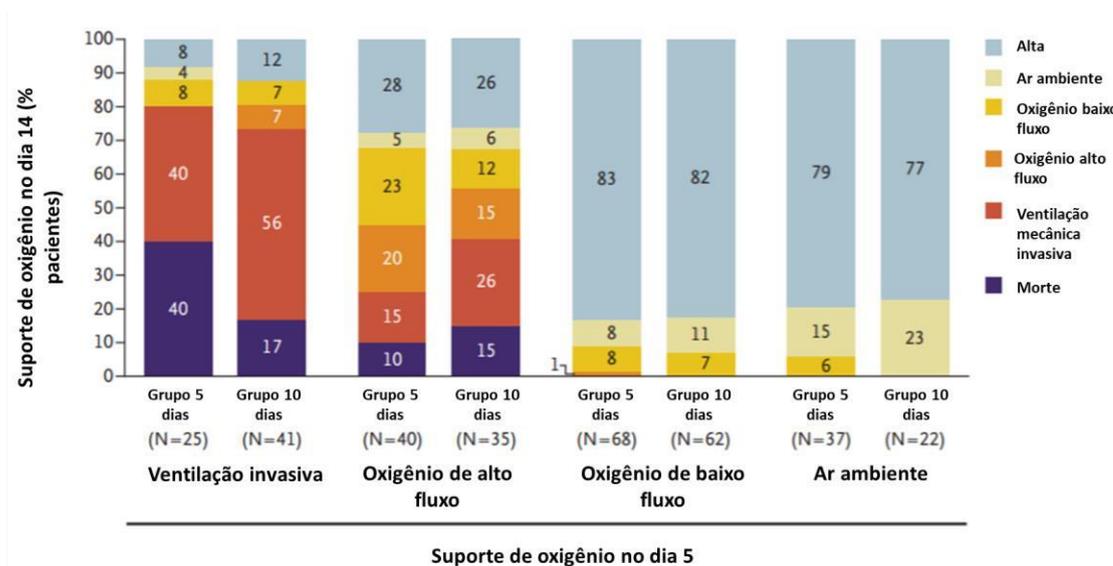


Figura 17. Suporte de oxigênio no dia 14 de acordo com o suporte de oxigênio no dia 5

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 dealanina 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 COVID19 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 ≤ 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 remdesivir, 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	
Morte	6	6 (18)	1 (14)	0	0
Invasiva	5	9 (26)	1 (14)	0	0
Não invasiva	4	3 (9)	0	0	0
Oxigênio em baixo fluxo	3	0	0	0	0
Ar ambiente	2	8 (24)	0	0	0
Alta hospitalar	1	8 (24)	5 (71)	10 (100)	2 (100)
Melhora		19 (56)	5 (71)	10 (100)	2 (100)

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).

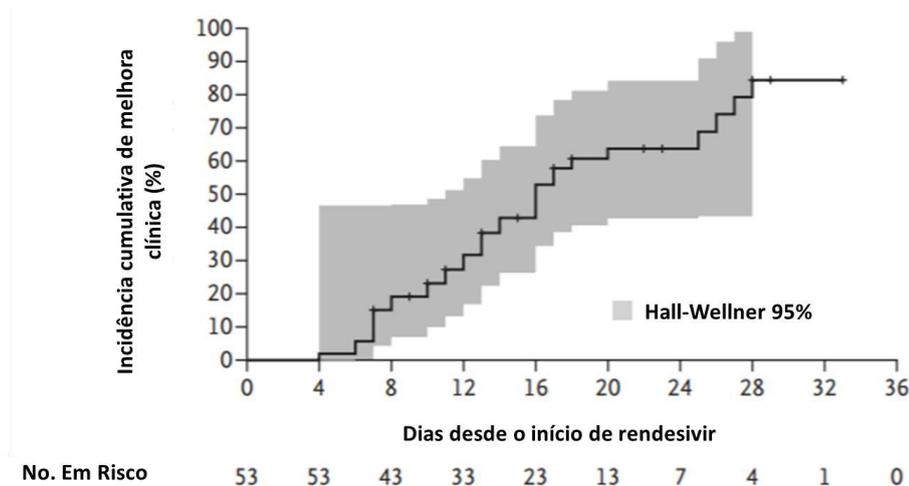


Figura 19. Incidência cumulativa de melhora clínica

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 COVID19 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 mL/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.

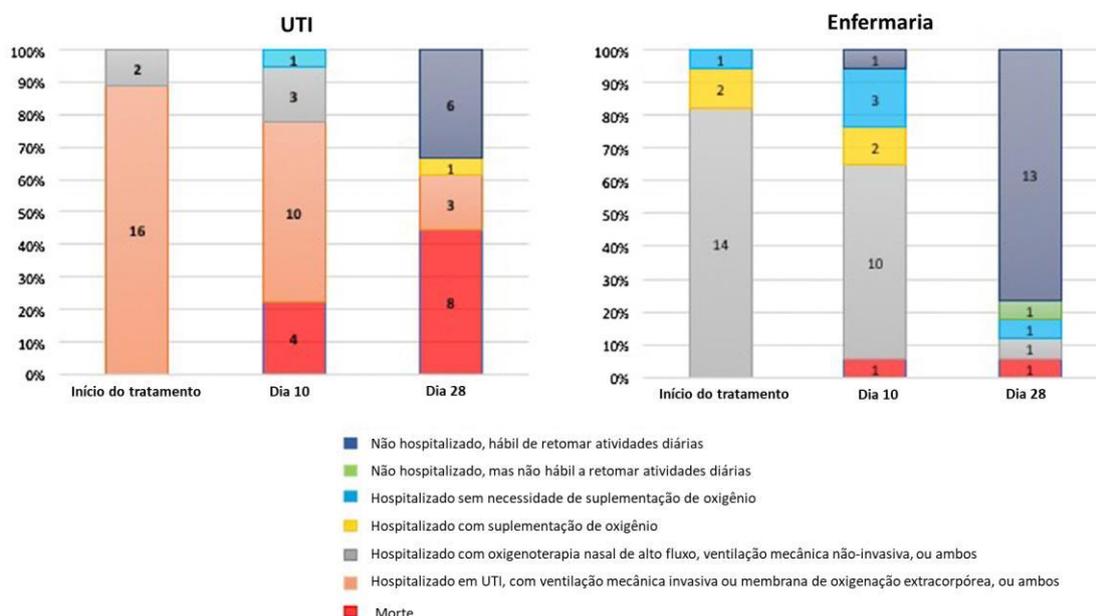


Figura 20. Desfechos clínicos conforme a escala de 7-pontos

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 grau 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.

3.15. 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 COVID19. 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, hidroxiclороquina, 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 remdesivir. 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, remdesivir 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 remdesivir 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 remdesivir 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 remdesivir 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, remdesivir 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 usocompassivo 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 COVID19, 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 remdesivir 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 atualiza 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 rendesivir 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.

Perspectiva

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

6.2.3. 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.

6.2.4. 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.

6.2.5. 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.

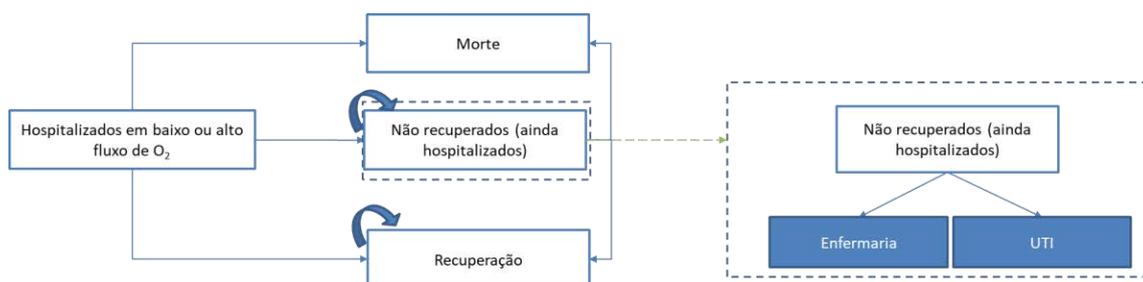


Figura 21. Modelo de Markov

6.2.6. 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.

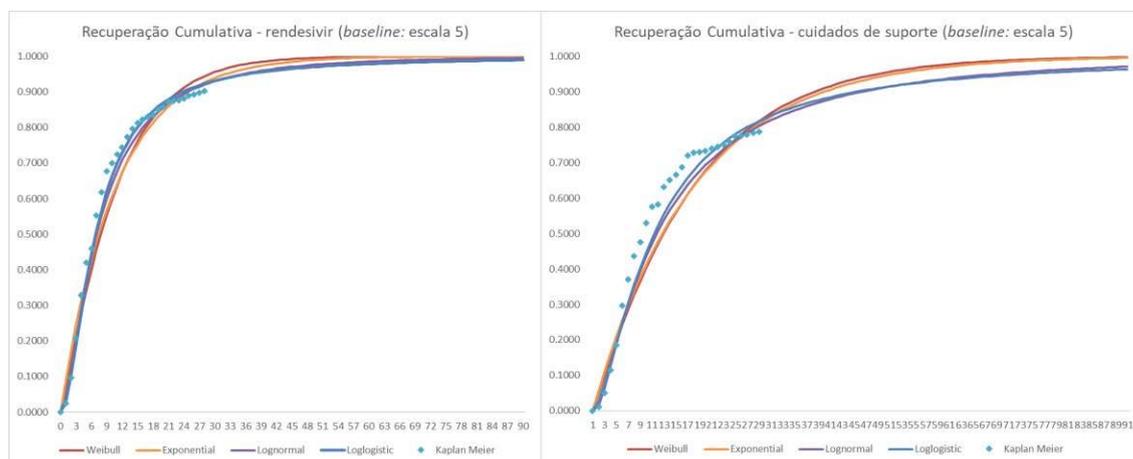


Figura 22. Recuperação Cumulativa em pacientes escore 5 na linha de base com rendesivir e cuidados de suporte - curvas extrapoladas

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.

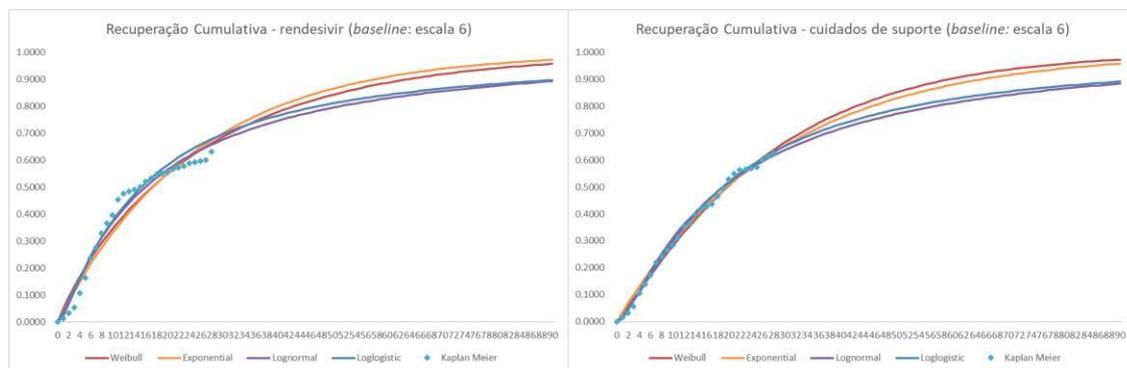


Figura 23. Recuperação Cumulativa em pacientes escore 6 na linha de base com rendesivir e cuidados de suporte - curvas extrapoladas

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).

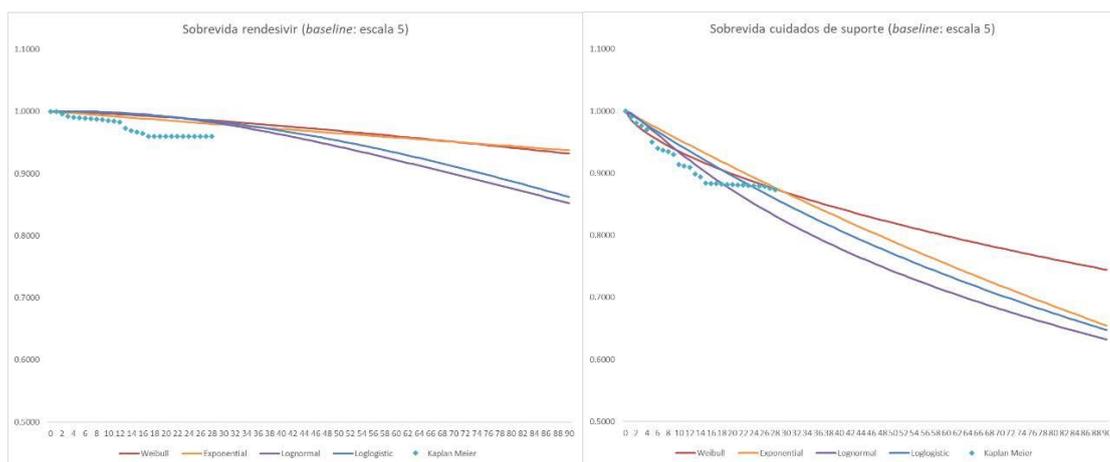


Figura 24. Sobrevida em pacientes escore 5 na linha de base com rendesivir e cuidados de suporte -curvas extrapoladas

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.

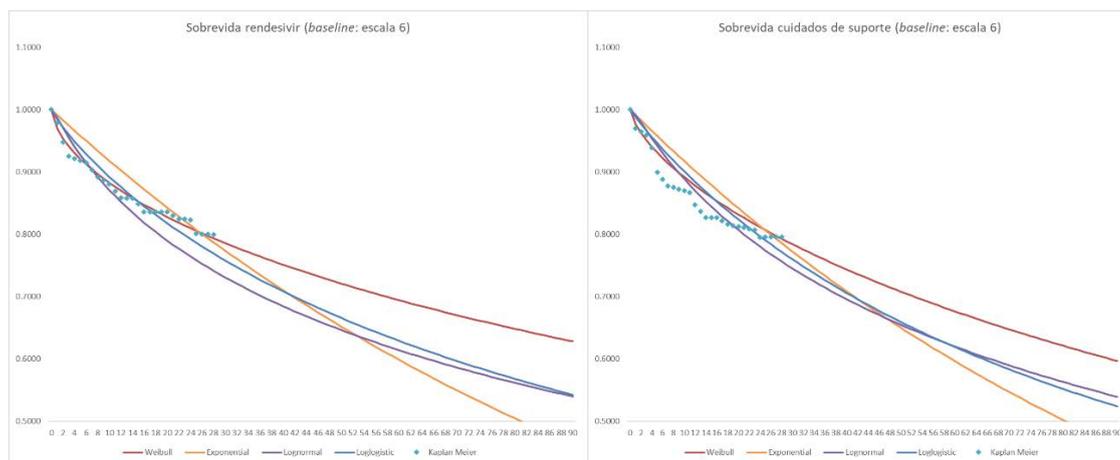


Figura 25. Sobrevida em pacientes escore 6 na linha de base com rendesivir e cuidados de suporte - curvas extrapoladas

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.

6.2.7. 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%

6.2.8. 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.

6.2.9. 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 rendesivir 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 rendesivir) 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.

6.2.10. 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%

6.2.11. 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.

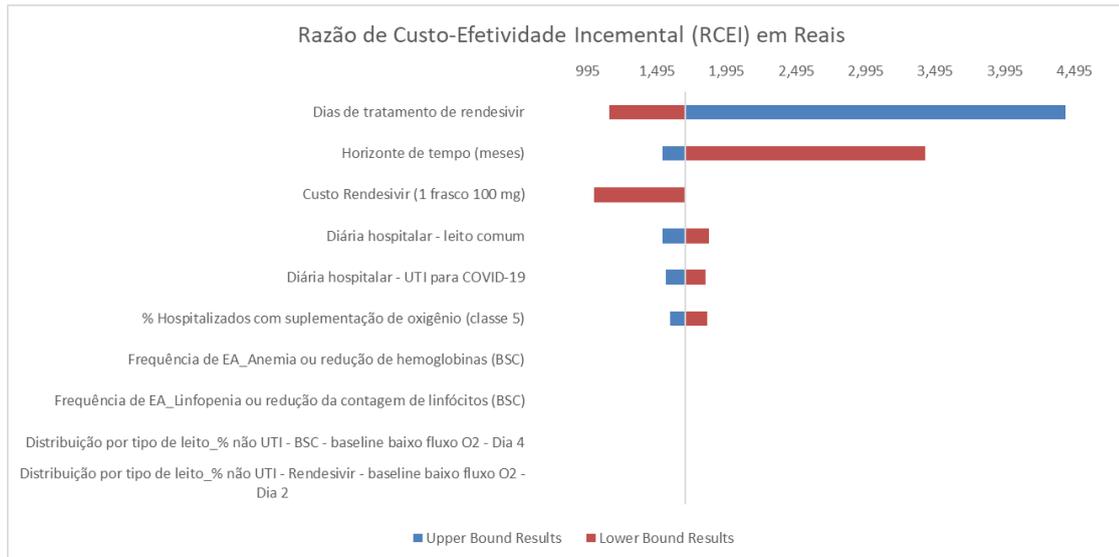


Figura 26. Análise de sensibilidade univariada no Cenário Base – (RCEI, Custo por

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.

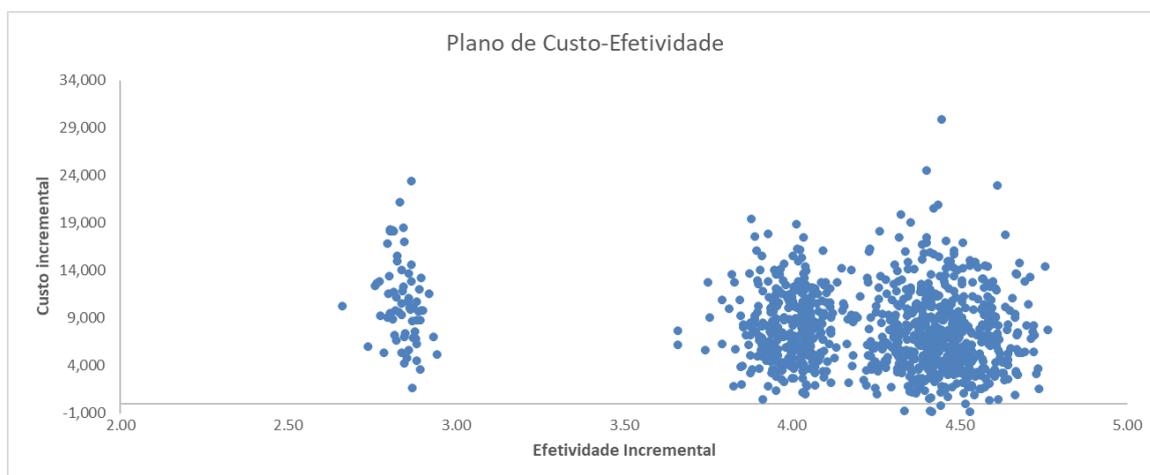


Figura 27. Análise de sensibilidade probabilística no Cenário Base – (RCEI, Custo por Pessoas-dias de leitos de UTI desocupados ganhos)

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.

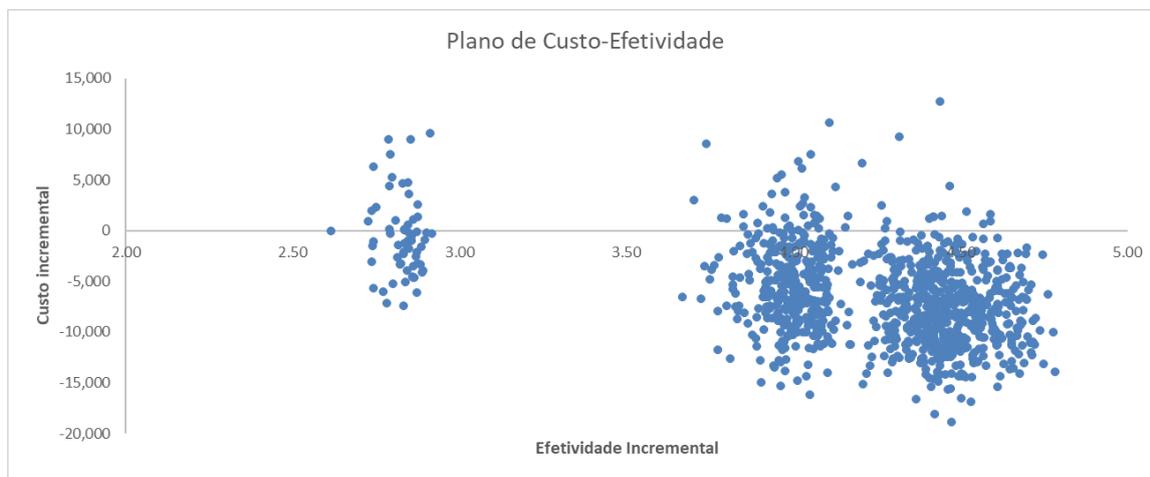


Figura 28. Análise de sensibilidade probabilística no Cenário “Custos de Hospitalização na Perspectiva de Hospitais Públicos” – (RCEI, Custo por Pessoasdias de leitos de UTI desocupados ganhos)

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 deUTI 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 médiamensal 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 rendesivir 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.

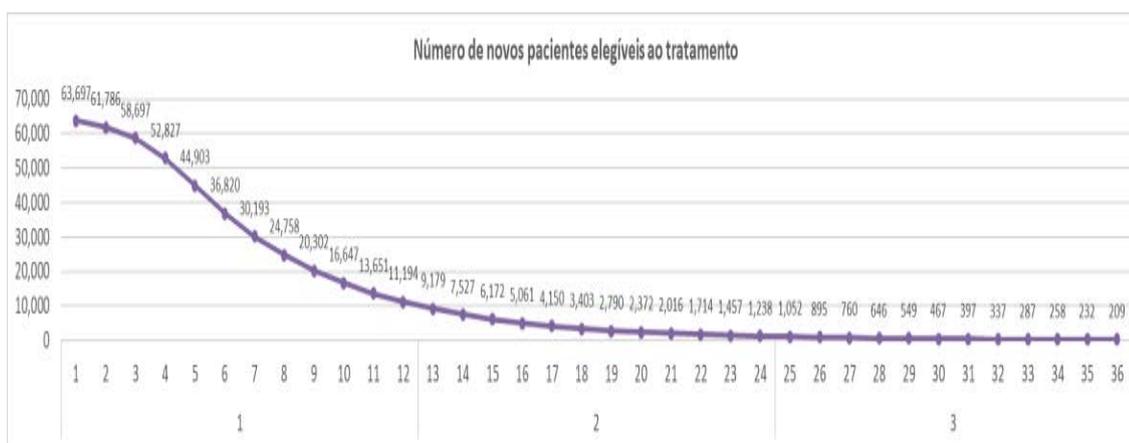


Figura 29. Projeção otimista de novos pacientes elegíveis por mês

Na projeção alternativa, adotou-se uma premissa mais conservadora, que considera um aumento de casos, 189

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.

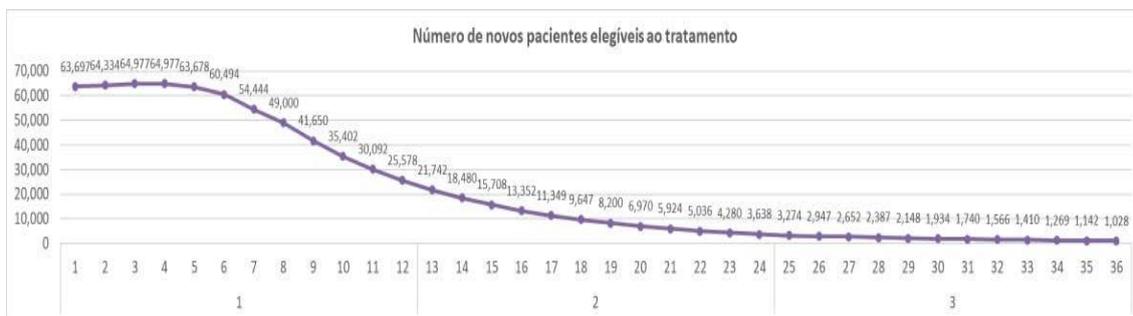


Figura 30. Projeção otimista de novos pacientes elegíveis por mês

7.2.1. Taxa de difusão

No cenário sem rendesivir, 100% dos pacientes recebem apenas cuidados de suporte. No cenário com rendesivir, 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%

7.2.2. 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.

7.1.1.4 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 COVID19 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.

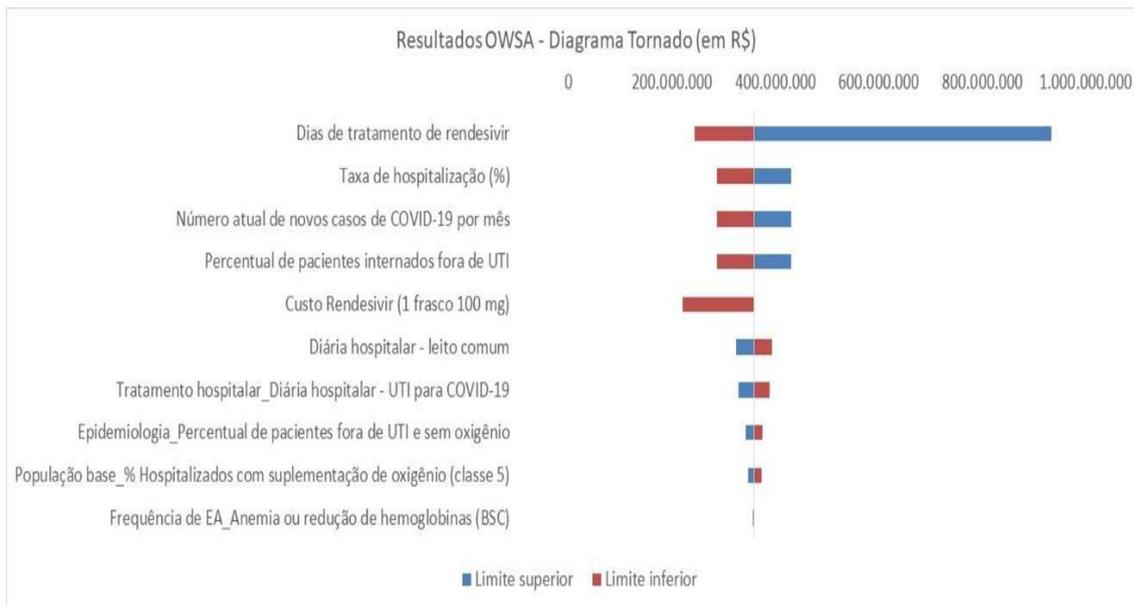


Figura 31. Análise de sensibilidade univariada do impacto orçamentário - Caso base com projeção otimista de novos casos

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.

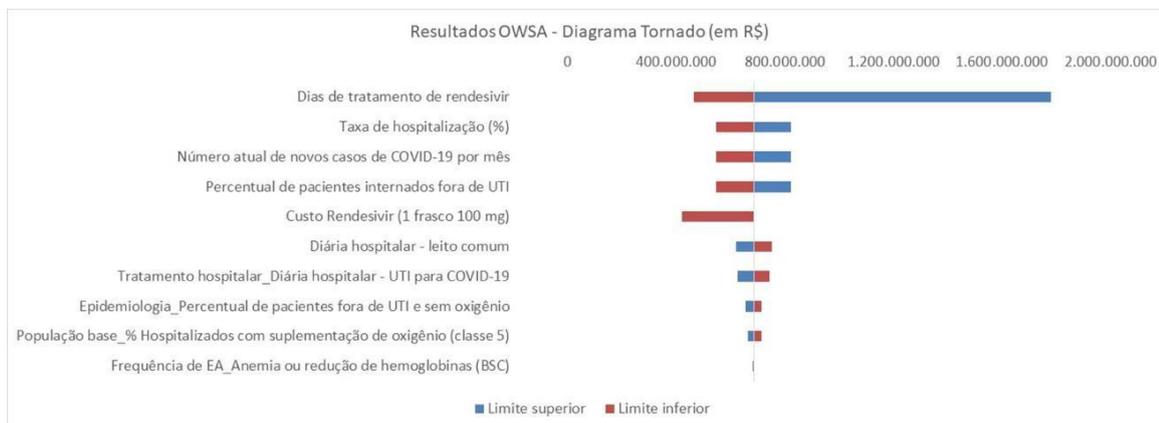


Figura 32. Análise de sensibilidade univariada do impacto orçamentário - Caso base com projeção conservadora de novos casos

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. 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.
11. 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.
12. 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.

13. National Institutes of Health. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. 2020.
14. 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.
15. World Health Organization (WHO). Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Situation Report 46. Vol. 31. 2020.
16. 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.
17. 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.
18. 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).
19. 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.
20. 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.
21. Rodríguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, Villamizar-Peña R, Holguín-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.
22. 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.
23. Ministério de Saúde (Brasil). Orientações para manejo de pacientes com COVID-19. 2020;49.
24. Ministério de Saúde (Brasil). Painel Coronavírus. 2020.
25. 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.
26. Ministério de Saúde (Brasil). Orientações do Ministério da Saúde para Manuseio Medicamentoso Precoce com

- diagnósticoda COVID-19 - Nota informativa nº 17/2020.
2020 p. 38.
27. Siemieniuk RAC, Bartoszko JJ, Ge L, Zeraatkar D, Izcovich A, Kum E, et al. Drug treatments for covid-19: living systematicreview and network meta-analysis. *BMJ*. 2020 Jul;370:m2980.
 28. 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 depacientes infectados pelo SARS-CoV-2. Brasilia - DF; 2020.
 29. 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.
 30. National Institutes of Health (NIH). COVID-19 Treatment Guidelines. 2020. p. 251.
 31. 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.
 32. 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.
 33. Nicola M, Alsafi Z, Sohrabi C, Kerwan A, Al-Jabir A, Iosifidis C, et al. The socioeconomic implications of the coronavirus pandemic (COVID-19): A review. *Int J Surg*. 2020/04/17. 2020 Jun;78:185–93.
 34. Remuzzi A, Remuzzi G. COVID-19 and Italy: what next? *Lancet (London, England)*. 2020 Apr;395(10231):1225–8.
 35. Coe E, Enomoto K, Finn P, Stenson J, Weber K. Understanding the hidden costs of COVID-19’s potential impact on UShealthcare. 2020.
 36. 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.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;
 37. 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.
 38. 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.
 39. 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.

40. 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.
41. Baden LR, Rubin EJ. COVID-19 - The Search for Effective Therapy. *N Engl J Med*. 2020/03/18. 2020 May;382(19):1851–2.
42. Gilead Sciences Farmacêutica do Brasil LTDA. Veklury (rendesivir) [Bula]. 2020.
43. 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.
44. Saúde. BM da. Diretrizes Metodológicas - Elaboração de revisão sistemática e metanálise de estudos de acurácia diagnóstica. 2014. 115 p.
45. 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.
46. 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.
47. Higgins JPT, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0*. Cochrane ; 2011.
48. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Rendesivir for the Treatment of COVID-19 — Final Report. *N Engl J Med*. 2020 May;
49. Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, Arribas López JR, Cattelan AM, Soriano Viladomiu A, et al. Effect of Rendesivir 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. Tsang O, Brar I, Spinner C, Robinson P, Roestenberg M, Calmy A, et al. Impact of baseline alanine aminotransferase level on the safety and efficacy of rendesivir in moderate COVID-19 patients. *Hepatology*. 2020;72(1 SUPPL):88A-89A.
50. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al. Rendesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2020 May;395(10236):1569–78.
51. Shih WJ, Shen X, Zhang P, Xie T. Rendesivir is effective for moderately severe patients: A re-analysis of the first double-blind, placebo-controlled, randomized trial on rendesivir for treatment of severe covid-19 patients conducted in wuhancity. *Open Access J Clin Trials*. 2020;12:15–21.
52. 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.
53. ADER F, PEIFFER-SMADJA N, POISSY J, BOUSCAMPBERT-DUCHAMP M, BELHADI D, DIALLO A, et al. Antiviral drugs in hospitalized patients with COVID-19 - the DisCoVeRy trial. 2021.

54. 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;
55. 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).
56. 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.
57. 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).
58. 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;
59. 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.
60. 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;
61. Saha A, Ahsan MM, Quader T-U, Shohan MUS, Naher S, Dutta P, et al. CHARACTERISTICS, MANAGEMENT AND OUTCOMES OF CRITICALLY ILL COVID19 PATIENTS ADMITTED TO ICU IN HOSPITALS IN BANGLADESH: A RETROSPECTIVE STUDY. *medRxiv*. 2020 Jan;2020.09.24.20201285. 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 β 1a and their combinations. 2021.
62. Selvaraj V, Baig M, Dapaah-Afriyie K, Finn A, Jindal A, Bayliss G. Outcomes of COVID19 among Patients with End Stage Renal Disease on Remdesivir. 2021.
63. 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.
64. 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 (COVID19) in Korea: a Nationwide Multicenter Retrospective Cohort Study. *J Korean Med Sci*. 2021;36(11).
65. 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).

66. 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.
67. 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.
68. 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.
69. 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.
70. 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.
71. 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;
72. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência-Tecnologia e Insumos Estratégicos. Remdesivir para tratamento de pacientes com COVID-19. 2020.
73. 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.
74. 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. 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.
75. 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;
76. Pan-American Health Organization (PAHO). Ongoing Living Update of Potential COVID-19 Therapeutics: Summary of Rapid Systematic Reviews. 2020.
77. 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.
78. 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).
79. 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;

80. 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.
81. 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.
82. 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).
83. 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.
84. Juul S, Nielsen EE, Feinberg J, Siddiqui F, Jørgensen CK, Barot E, et al. Interventions for treatment of COVID-19: Second condition of a living systematic review with metaanalyses and trial sequential analyses (The LIVING Project). *PLoS One*. 2021;16(3):e0248132.
85. 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.
86. Misra S, Nath M, Hadda V, Vibha D. Efficacy of various treatment modalities for nCOV2019: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Invest*. 2020 Nov;50(11):e13383. Kotecha P, Light A, Checcucci E, Amparore D, Fiori C, Porpiglia F, et al. Repurposing of drugs for COVID-19: a systematic review and meta-analysis. 2020.
87. 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.
88. 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;
89. 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.
90. 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.
91. 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.
92. 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.

93. 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.
94. 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.
95. Al-Abdoun 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.
96. 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.
97. 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.
98. 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.
99. Baombe JP. BET 1: The role of remdesivir in COVID-19 infection. *Emerg Med J.* 2020;37(8):522–3.
100. 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; 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.
101. 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.
102. 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.
103. Zhang C, Jin H, Wen Y, Yin G. A Systematic Review and Network Meta-Analysis for COVID-19 Treatments. 2020.
104. 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* peerreviewed, Off Publ Indian Soc Crit Care Med. 2020 Nov;24(11):1106–13.
105. 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.

106. 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).
107. 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.
108. Dorati C, Mordujovich-Buschiazzi P, Buschiazzi H, Marin GH. Rendesivir: cuál es la evidencia para su utilización en el tratamiento de la infección por COVID-19 TT - Rendesivir: what is the evidence for its use in the treatment of COVID-19 infection? *Rev argent salud publica*. 2020;12(supl.1):9.
109. Elsayah HK, Elsayah MA, Abdallah MS, Elshafie AH. Efficacy and safety of rendesivir in hospitalized COVID-19 patients: Systematic review and meta-analysis including network meta-analysis. *Rev Med Virol*. 2020;e2187–e2187.
110. Enoki Y, Igarashi Y, Watabe Y, Honma K, Suzuki Y, Hayashi Y, et al. Rendesivir for the treatment of coronavirus COVID-19: A meta-analysis of randomised controlled trials. *J Glob Antimicrob Resist*. 2021;24:81–2.
111. Gómez Tejada JJ, Dieguez Guach RA, Pérez Abreu MR. Alternativas terapéuticas para el manejo de la COVID-19. *Rev habanera cienc méd*. 2020;19:e3328–e3328.
112. 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 *in vitro*, *in vivo*, and clinical trials. *Theranostics*. 2021;11(3):1207–31.
113. Hong YN, Xu J, Sasa GBK, Zhou KX, Ding XF. Rendesivir as a broad-spectrum antiviral drug against COVID-19. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021;25(1):541–8. Institut National d, Excellence en Santé et en Services S. COVID-19 et Remdésivir. 2020.
114. Sanitaria I de EC y. Rendesivir en pacientes con COVID-19. 2020.
115. 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.
116. Kaur A, Chaudhary G, Singh P, Arora S, Kaur R. Rendesivir and Hydroxychloroquine: A Compassionate Use in COVID-19. *Curr Drug Targets*. 2020 Dec;
117. 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;
118. 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;
119. 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.
120. Kow CS, Aldeyab M, Hasan SS. Effect of rendesivir on mortality in patients with COVID19: A meta-analysis of

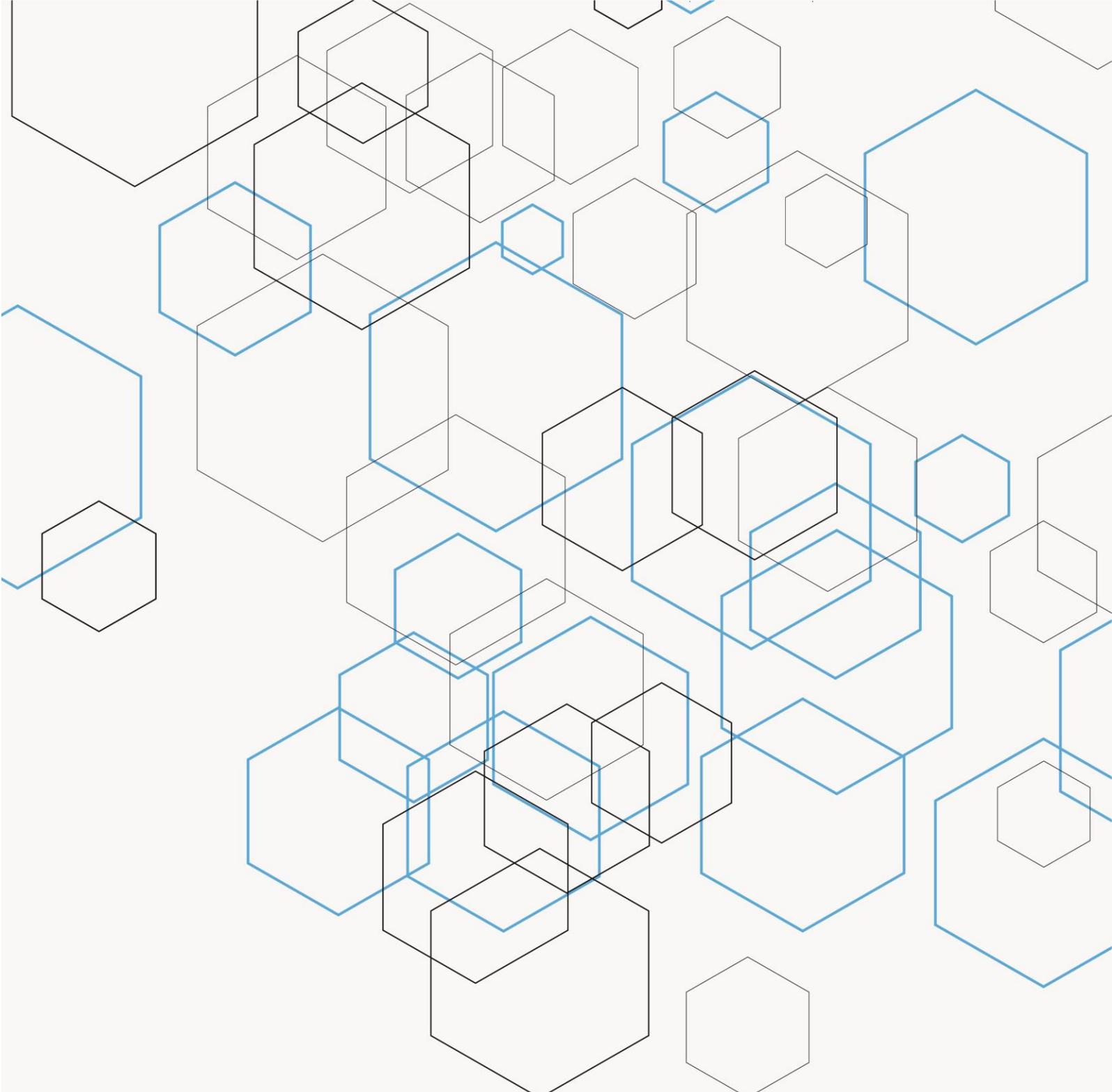
- randomized control trials. *J med virol.* 2020;
121. Lago M. Supervivencia de adultos hospitalizados con COVID-19 Y rendesivir reanálisis Bayesiano y metaanálisis de dos ensayos clínicos TT - Survival of adults hospitalized with COVID-19 and rendesivir: Bayesian re-analysis and meta-analysis of two clinical trials. *Rev argent salud publica.* 2020;12(Suplemento COVID-19):1–4.
 122. Lee TC, McDonald EG, Butler-Laporte G, Harrison LB, Cheng MP, Brophy JM. Rendesivir and systemic corticosteroids for the treatment of COVID-19: A Bayesian reanalysis. *Int J Infect Dis.* 2021;104:671–6.
 123. Li Y, Cai H, Rajabalee N, Au X, FriedenberG F, Wallach S. Hepatotoxicity of rendesivir for COVID-19: Systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2020;115(SUPPL):S523.
 124. Sr. L Lou, Sr. HZ, Sr. ZL, Sr. BT, Sr. ZL. The efficacy and safety of rendesivir in the treatment of patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. 2021.
 125. 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 rendesivir for COVID-19 pandemic: A comparative analysis. *J King Saud Univ Sci.* 2020;32(7):3159–66.
 126. 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.
 127. Musa A, Pendi K, Hashemi A, Warbasse E, Kouyoumjian S, Yousif J, et al. Rendesivir for the Treatment of COVID-19: A Systematic Review of the Literature. *West J Emerg Med.* 2020;21(4):737–41.
 128. Nasir M, Talha KA, Islam T, Saha SK, Selina F, Parveen RA. Use of Rendesivir in the Management of COVID-19: A Systematic Review on Current Evidences. *Mymensingh Med J.* 2020;29(2):481–7.
 129. 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.
 130. Organization PAH. Ongoing Living Update of Potential COVID-19 Therapeutics: Summary of Rapid Systematic Reviews, 16 June 2020. 2020. p. 91.
 131. Organization PAH. Ongoing Living Update of Potential COVID-19 Therapeutics: summary of rapid systematic reviews - 11 August 2020. 2020. p. 91.
 132. Alexander PE, Piticarú J, Lewis K, Aryal K, Thomas P, Szczeklik W, et al. Rendesivir use in patients with coronavirus COVID-19 disease: a systematic review and metaanalysis. 2020.
 133. Investigación PEI de E de T en S e. Uso de rendesivir para el tratamiento de pacientes adultos con COVID-19 TT - Use of rendesivir for the treatment of adult patients with COVID-19. 2020.
 134. 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.

135. Salud PM de SIN de. Efectividad y seguridad de Rendesivir en el tratamiento de COVID-19: actualización al 03 de junio de 2020 TT - Effectiveness and safety of Rendesivir in the treatment of COVID-19: update as of June 03, 2020. 2020.
136. 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.
137. Reddy Vegivinti CT, Pederson JM, Saravu K, Gupta N, Barrett A, Davis AR, et al. Rendesivir therapy in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Med Surg*. 2021;62:43–8.
138. Rezagholizadeh A, Khiali S, Sarbakhsh P, Entezari-Maleki T. Rendesivir for treatment of COVID-19; an updated systematic review and meta-analysis. *Eur J Pharmacol*. 2021 Apr;897:173926.
139. Robinson R, Prakash V, Tamimi R Al, Albast N, Wieland E, Garcia C. Impact of rendesivir on 28 day mortality in hospitalized patients with COVID-19: February 2021 Meta-analysis. 2021.
140. 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).
141. Sasmi MB, Maria J, Praveenlal K. CURRENT THERAPEUTIC OPTIONS for CORONAVIRUS DISEASE-2019-APHARMACOLOGICAL REVIEW. *Asian J Pharm Clin Res*. 2020;13(8):42–50.
142. Shrestha DB, Budhathoki P, Syed N-I-H, Rawal E, Raut S, Khadka S. Rendesivir: A potential game-changer or just a myth? A systematic review and meta-analysis. *Life Sci*. 2020;118663. Singh AK, Singh A, Singh R, Misra A. Rendesivir in COVID-19: A critical review of pharmacology, pre-clinical and clinical studies. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(4):641–8.
143. 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.
144. Médicas UN de LPF de C. Rendesivir para el tratamiento de infección por COVID-19 TT - Rendesivir for the treatment of COVID-19 infection. 2020.
145. 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.
146. Welte T, Ambrose LJ, Sibbring GC, Sheikh S, MÃ¼llerová H, Sabir I. Current evidence for COVID-19 therapies: a systematic literature review. 2020.
147. 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.
148. Ruggieri 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: rendesivir 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>

149. BERAUD G, Timsit J-F, Leleu H. Rendesivir as a tool to relieve hospital care systems stressed by COVID-19: A modelling study on bed resources and budget impact. 2021.
150. Jo Y, Jamieson L, Edoka I, Long L, Silal S, Pulliam JRC, et al. Cost-effectiveness of rendesivir and dexamethasone for COVID-19 treatment in South Africa. medRxiv Prepr Serv Heal Sci. 2020 Sep;2020.09.24.20200196.
151. ICER update to pricing models of rendesivir for COVID-19. Pharmacoeconomics outcomes news. 2020/07/11.2020;857(1):2.
152. ICER's second update to pricing models of rendesivir for COVID-19. Pharmacoecon Outcomes News. 2020;867(1):2.
153. Congly SE, Varughese RA, Brown CE, Clement FM, Saxinger L. Treatment of Moderate to Severe Respiratory COVID-19--ACost-Utility Analysis. 2020.
154. Lai C-C, Chen C-H, Wang C-Y, Chen K-H, Wang Y-H, Hsueh P-R. Clinical efficacy and safety of rendesivir in patients with COVID-19: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. J Antimicrob Chemother. 2021 Mar;
155. Ackley TW, Mcmanus D, Topal JE, Cicali B, Shah S. A Valid Warning or Clinical Lore. An Evaluation of Safety Outcomes of Rendesivir in Patients with Impaired Renal Function from a Multicenter Matched Cohort. Antimicrob Agents Chemother. 2020 Jan;65(2).
156. Antinori S, Cossu MV, Ridolfo AL, Rech R, Bonazzetti C, Pagani G, et al. Compassionate rendesivir 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.
157. CNN Brasil. 16 estados e o DF têm mais de 90% de ocupação dos leitos de UTI. 04 de abril de 2021.
158. 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.
159. Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz). Observatório COVID-19 aponta maior colapso sanitário e hospitalar da história do Brasil. 17 de março de 2021.
160. NICE. COVID-19 rapid evidence summary: Rendesivir 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
161. NHS. Interim Clinical Commissioning Policy: Rendesivir 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/wpcontent/uploads/sites/52/2020/07/C0860-clinical-commissioning-policy-rendesivir-forpeople-hospitalised-with-covid-19-v2-.pdf>
162. NICE. COVID-19 rapid guideline: managing COVID-19. Natl Inst Heal Care Excell [Internet]. 2021; Available from: www.nice.org.uk/guidance/ng191
163. CADTH. Rendesivir: Evidence Review and Appraisal. CADTH Heal Technol Rev [Internet]. 2021; Available

from:<https://cadth.ca/sites/default/files/covid-19/HC0003rendesivir-update5-final.pdf>

164. CADTH. Rendesivir for Severe Symptoms of COVID-19. CADTH Drug Implement Advice [Internet]. 2020; Available from:
<https://cadth.ca/sites/default/files/covid-19/hd0003-rendesivir-drug-implementation-advice-report.pdf>
165. 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.
166. Ministério da Saúde do Brasil. Boletim Epidemiológico Especial - N52. 2021.
167. UNICAMP. COVID-19. Quanto Custa? <https://www.unicamp.br/unicamp/coronavirus/quanto-custa>. 2021.



Conitec

Comissão Nacional de Incorporação
de Tecnologias no Sistema Único de Saúde

DISQUE
SAÚDE
136



MINISTÉRIO DA
SAÚDE



PÁTRIA AMADA
BRASIL
GOVERNO FEDERAL