

PROGRAMA DE VOLUNTARIADO ACADÊMICO

TRADUÇÃO LIVRE DE ARTIGOS CIENTÍFICOS SOBRE O COVID-19

Este projeto visa realizar a tradução livre de artigos científicos relacionados ao COVID-19, publicados em revistas internacionais de renome, com o objetivo de fornecer material traduzido e facilitar a compreensão e acesso à informação relevante aos profissionais de saúde de diversas áreas e a população em geral. Não há conflitos de interesse.

Título original: Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19.

Autores: GREIN, J.; OHMAGARI, N.; SHIN, D.; *et al.*

Publicado em: N Engl J Med, 2020 Apr 10

DOI: 10.1056/NEJMoa2007016

Uso compassivo de Remdesivir para pacientes com COVID-19 grave

RESUMO

Contexto

Remdesivir, um pró-fármaco análogo de nucleotídeos que inibe as RNA-polimerases virais, demonstrou atividade *in vitro* contra o SARS-CoV-2.

Métodos

Fornecemos remdesivir com base no uso compassivo para pacientes hospitalizados com Covid-19, a doença causada pela infecção por SARS-CoV-19. Os pacientes eram aqueles com infecção por SARS-CoV-2 confirmada que apresentavam saturação de oxigênio de 94% ou menos enquanto estavam respirando ar ambiente ou aqueles que estavam recebendo suporte de oxigênio. Os pacientes receberam 10 dias de remdesivir, consistindo em 200 mg administrado por via intravenosa no dia 1, seguido por 100 mg diariamente pelos 9 dias restantes de tratamento. Esse relatório é baseado em dados de pacientes que receberam remdesivir durante o período de 25 de janeiro de 2020 até 7 de março de 2020 e que possuem dados clínicos por pelo menos 1 dia subsequente.

Resultados

Dos 61 pacientes que receberam pelo menos uma dose de remdesivir, dados de 8 não puderam ser analisados (incluindo 7 pacientes sem dados pós tratamento e 1 com erro de dosagem). Dos 53 pacientes cujos dados foram analisados, 22 estavam nos Estados Unidos, 22 na Europa ou Canadá e 9 no Japão. Na linha de base, 30 pacientes (57%) estavam em ventilação mecânica e 4 (8%) estavam em oxigenação por membrana extracorpórea. Durante um seguimento médio de 18 dias, 36 pacientes (68%) tiveram uma melhora na classe de suporte de oxigênio, incluindo 17 de 30 pacientes (57%) que receberam ventilação mecânica e foram extubados. Um total de 25 pacientes (47%) tiveram alta e 7 pacientes (13%) vieram a óbito; a mortalidade foi de 18% (6 de 34) entre pacientes recebendo ventilação invasiva e 5% (1 de 19) entre aqueles não recebendo ventilação invasiva.

Conclusões

Nessa coorte de pacientes hospitalizados por conta da Covid-19 grave que foram tratados com uso compassivo

de remdesivir, uma melhora clínica foi observada em 36 de 53 pacientes (68%). A medição da eficácia necessitará ensaios clínicos randomizados em andamento, ensaios controlados por placebo da terapia com remdesivir. (Financiado pela *Gilead Sciences*).

Desde que os primeiros casos foram relatados em dezembro de 2019, a infecção pelo coronavírus 2 relacionado a síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2) se tornou uma pandemia ao redor do mundo.^{1,2} A Covid-19 – doença causada pelo SARS-CoV-2 – está sobrecarregando os sistemas de saúde globalmente.^{3,4} Os sintomas da infecção por SARS-CoV-2 variam amplamente, desde doença assintomática, até pneumonia e complicações com risco de vida, incluindo síndrome da angústia respiratória aguda, falência de órgãos multissistêmicos e, em último caso, morte.^{5,7} Pacientes idosos e aqueles com condições respiratórias e cardiovasculares pré-existentes parecem estar em maior risco para complicações graves.^{6,7} Na falta de uma terapia eficaz comprovada, o manejo atual consiste em cuidados de suporte, incluindo suporte de oxigênio invasivo e não invasivo e tratamento com antibióticos.^{8,9} Além disso, muitos pacientes têm recebido terapias *off-label* ou uso compassivo, incluindo antirretrovirais, agentes antiparasitários, compostos anti-inflamatórios e plasma convalescente.¹⁰⁻¹³

Remdesivir é um pró-fármaco análogo de nucleotídeo que é metabolizado intracelularmente em um análogo do trifosfato de adenosina que inibe as RNA-polimerases virais. O remdesivir possui atividade de amplo espectro contra membros de várias famílias de vírus, incluindo filovírus (por exemplo, Ebola) e coronavírus (por exemplo, SARS-CoV-2 e síndrome respiratória do Oriente Médio [MERS-CoV]) e demonstrou eficácia profilática e terapêutica em modelos não clínicos desses coronavírus.¹⁴⁻¹⁷ Testes *in vitro* também mostraram que o remdesivir tem atividade contra SARS-CoV-2. Remdesivir parece ter um perfil de segurança clínica favorável, conforme relatado com base na experiência de aproximadamente 500 pessoas, incluindo voluntários saudáveis e pacientes tratados para infecção aguda do vírus Ebola,^{18,19} e apoiado por nossos dados (arquivados e compartilhados com a Organização Mundial da Saúde

[OMS]). Nesse relatório, descrevemos resultados de uma coorte de pacientes hospitalizados por Covid-19 grave que foram tratados com remdesivir em uma base de uso compassivo.

MÉTODOS

Pacientes

A *Gilead Sciences* começou a aceitar solicitações de médicos para o uso compassivo do remdesivir em 25 de janeiro de 2020. Para enviar uma solicitação, os médicos preenchiam um formulário de avaliação com dados demográficos e informações sobre o status da doença do paciente (consulte o apêndice suplementar disponível com o texto completo deste artigo em NEJM.org). A aprovação das solicitações foi reservada para pacientes hospitalizados que tiveram infecção por SARS-CoV-2 confirmada por ensaio de reação em cadeia da polimerase por transcriptase reversa e também pela saturação de 94% ou menos enquanto o paciente estava respirando ar ambiente ou em necessidade de suporte de oxigênio. Além do mais, foi necessário que os pacientes tivessem uma depuração da creatinina acima de 30 ml por minuto e níveis séricos de alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST) inferior a cinco vezes o limite superior da faixa normal, e eles tiveram que concordar em não usar outros agentes em investigação para Covid-19.

Em casos aprovados, o tratamento planejado foi um curso de 10 dias de remdesivir, consistindo em uma dose de ataque de 200 mg administrado por via intravenosa no dia 1, e 100 mg diariamente pelos 9 dias seguintes de tratamento. Terapia de suporte deveria ser fornecida a critério dos médicos. O acompanhamento tinha que continuar por pelo menos 28 dias após o início do tratamento com o remdesivir ou até a alta ou óbito. Dados que foram coletados até 30 de março de 2020 são relatados aqui. Esse programa de estudo aberto não tem um número predeterminado de pacientes, número de locais ou duração. Dados de alguns pacientes incluídos nesta análise foram relatados anteriormente.²⁰⁻²² Detalhes do desenho e conduta do estudo podem ser vistos no protocolo (disponível em NEJM.org).

Avaliações do estudo

Dados sobre os requisitos para suporte de oxigênio dos pacientes, eventos adversos e valores laboratoriais, incluindo creatinina sérica, ALT, e AST, tinham que ser relatados diariamente, do dia 1 ao dia 10 e informações adicionais de acompanhamento foram solicitadas até o dia 28. Embora não houvesse pontos finais pré-especificados para este programa, quantificamos a incidência de eventos clínicos chave, incluindo mudanças na necessidade de suporte de oxigênio (ar ambiente, oxigênio de baixo fluxo, oxigênio de alto fluxo nasal, ventilação não invasiva por pressão positiva [VNIPP], ventilação mecânica invasiva e oxigenação por membrana extracorpórea [ECMO]), alta hospitalar e relato de eventos adversos, incluindo aqueles que levam à descontinuação do tratamento, eventos adversos graves e morte. Além disso, nós avaliamos a proporção de pacientes com melhora do quadro clínico, conforme definido pela alta do hospital, uma diminuição de pelo menos 2 pontos da linha de base em uma escala ordinal modificada (como recomendado pelo grupo da OMS *R&D Blueprint*) ou ambos. A escala de seis pontos consiste nas seguintes categorias: 1, não hospitalizado; 2, hospitalizado, sem necessidade de oxigênio suplementar; 3, hospitalizado, necessitando de oxigênio suplementar; 4, hospitalizado, necessitando de oxigenoterapia de alto fluxo nasal, ventilação mecânica não invasiva ou ambas; 5, hospitalizado, exigindo ventilação mecânica invasiva, ECMO ou ambos; e 6, morte.

Supervisão do programa

A aprovação do conselho de revisão regulamentar e institucional ou do comitê de ética independente foram obtidas para cada paciente tratado com remdesivir e foi obtido consentimento para todos os pacientes de acordo com os regulamentos locais. O programa foi projetado e conduzido pelo patrocinador (*Gilead Sciences*), de acordo com o protocolo. O patrocinador coletou os dados, monitorou a conduta do programa e realizou as análises estatísticas. Todos os autores tiveram acesso aos dados e assumiram responsabilidade pela integridade e plenitude dos dados relatados. O

rascunho inicial do manuscrito foi preparado por um escritor empregado por *Gilead Sciences*, juntamente com um dos autores, com contribuição de todos os autores.

Análise estatística

Não foram realizados cálculos de tamanho da amostra. A população analisada incluiu todos os pacientes que receberam a primeira dose de remdesivir em 7 de março de 2020 ou antes, e aqueles cujos dados clínicos de pelo menos 1 dia subsequente estavam disponíveis. A melhora clínica e a mortalidade na coorte do uso passivo do remdesivir foram descritas com o uso da análise de *Kaplan-Meier*. As associações entre características pré-tratamento e esses resultados foram avaliadas com a regressão proporcional de riscos de *Cox*. Por conta da análise não incluir uma provisão para correção de múltiplas comparações em testes para associação entre variações na linha de base e resultados, os resultados foram relatados como estimativas pontuais e intervalo de confiança de 95%. As larguras dos intervalos de confiança não foram ajustadas para múltiplas comparações, portanto, os intervalos não devem ser usados para inferir associações definitivas com os resultados. Todas as análises foram conduzidas pelo *software SAS*, versão 9.4 (Instituto SAS).

RESULTADOS

Pacientes

No total, 61 pacientes receberam pelo menos uma dose de remdesivir no dia 7 de março de 2020 ou antes; 8 desses pacientes foram excluídos, por falta de informações de linha de base (7 pacientes) e um por erro da data de início do remdesivir (1 paciente) (Fig. S1 no apêndice suplementar). Dos 53 pacientes restantes incluídos nesta análise, 40 (75%) receberam o curso completo de 10 dias de remdesivir, 10 (19%) receberam 5 a 9 dias de tratamento e 3 (6%) menos de 5 dias de tratamento.

Características da linha de base dos pacientes

A tabela 1 mostra os dados demográficos e características clínicas da linha de base dos 53 pacientes

da coorte de uso compassivo. Os pacientes foram inscritos nos Estados Unidos (22 pacientes), Japão (9), Itália (12), Áustria (1), França (4), Alemanha (2), Holanda (1), Espanha (1) e Canadá (1). Um total de 40 pacientes (75%) eram homens, com faixa etária de 23 a 82 anos e a mediana da idade foi de 64 anos (intervalo interquartil, 48 a 71). No início, a maioria dos pacientes (34 [64%]) estava recebendo ventilação invasiva, incluindo 30 (57%) recebendo ventilação mecânica e 4 (8%) recebendo ECMO. A duração média da ventilação mecânica invasiva antes do início do tratamento com remdesivir foi de 2 dias (intervalo interquartil, 1 a 8). Em comparação com os pacientes que estavam recebendo suporte não invasivo de oxigênio no início, aqueles que receberam ventilação invasiva tendiam a ser mais velhos (idade média de 67 anos, vs. 53 anos), eram mais propensos a serem homens (79%, vs. 68%) e apresentaram ALT sérico médio mais alto (48 U por litro, vs. 27) e creatinina (0,90 mg por decilitro, vs. 0,79 [79,6 μmol por litro, vs. 69,8]), e uma maior prevalência de condições coexistentes, incluindo hipertensão (26%, vs. 21%), diabetes (24%, vs. 5%), hiperlipidemia (18%, vs. 0%) e asma (15%, vs. 5%). A duração mediana dos sintomas antes do início do tratamento com remdesivir foi de 12 dias (intervalo interquartil, 9 a 15) e não diferiram substancialmente entre pacientes recebendo

ventilação invasiva e aqueles não recebendo ventilação não invasiva (Tabela 1).

Melhoria clínica durante o tratamento com Remdesivir

Durante um acompanhamento médio de 18 dias (intervalo interquartil, 13 a 23) após receber a primeira dose de remdesivir, 36 de 53 pacientes (68%) mostraram uma melhora na categoria de suporte de oxigênio, enquanto 8 de 53 pacientes (15%) apresentou piora (Fig. 1). Observou-se melhora em todos os 12 pacientes que respiravam ar ambiente ou que receberam oxigênio suplementar de baixo fluxo e em 5 de 7 pacientes (71%) que estavam recebendo suporte não invasivo de oxigênio (VPPIN ou oxigênio suplementar de alto fluxo). É notável que 17 dos 30 pacientes (57%) que estavam recebendo ventilação mecânica invasiva foram extubados, e 3 dos 4 pacientes (75%) que receberam ECMO pararam de recebê-lo; todos estavam vivos no último acompanhamento. As mudanças de pacientes individuais na categoria de suporte de oxigênio são mostradas na Figura 2. Até a data do acompanhamento mais recente, 25 de 53 pacientes (47%) haviam recebido alta (24% recebendo ventilação invasiva [8 de 34 pacientes] e 89% [17 de 19 pacientes] recebendo suporte não invasivo de oxigênio).

Tabela 1. Características demográficas e clínicas da linha de base dos pacientes. *

Característica	Ventilação invasiva (N=34)	Suporte de oxigênio não invasivo	Total (N = 53)
Idade média (IIQ) – idade	67 (56–72)	53 (41–68)	64 (48–71)
Categoria de idade – n° (%)			
<50 anos	6 (18)	8 (42)	14 (26)
50 a <70 anos	14 (41)	7 (37)	21 (40)
≥70 anos	14 (41)	4 (21)	18 (34)
Sexo masculino – n° (%)	27 (79)	13 (68)	40 (75)
Região – n° (%)			
Estados Unidos	14 (41)	8 (42)	22 (42)
Japão	8 (24)	1 (5)	9 (17)
Europa ou Canadá	12 (35)	10 (53)	22 (42)
Categoria de suporte de oxigênio – n° (%)			
Ventilação Invasiva	34 (100)	—	34 (64)
Ventilação Invasiva Mecânica	30 (88)	—	30 (57)
Oxigenação por membrana extracorpórea	4 (12)	—	4 (8)
Suporte não invasivo de oxigênio	—	19 (100)	19 (36)

Tabela 1. Continuação			
Ventilação não invasiva por pressão positiva	—	2 (11)	2 (4)
Oxigênio de alto fluxo	—	5 (26)	5 (9)
Oxigênio de baixo fluxo	—	10 (53)	10 (19)
Ar ambiente	—	2 (11)	2 (4)
Duração mediana dos sintomas antes da terapia com remdesivir (IIQ) - dias	11 (8–15)	13 (10–14)	12 (9–15)
Condições coexistentes – n° (%)			
Qualquer condição	25 (74)	11 (58)	36 (68)
Hipertensão	9 (26)	4 (21)	13 (25)
Diabetes	8 (24)	1 (5)	9 (17)
Hiperlipidemia	6 (18)	0	6 (11)
Asma	5 (15)	1 (5)	6 (11)
Valores medianos de laboratório (IIQ)			
ALT - UI por litro	48 (31–79)	27 (20–45)	37 (25–61)
AST — UI por litro	39 (30–76)	35 (28–46)	36 (29–67)
Creatinina - mg por decilitro	0,90 (0,66–1,17)	0,79 (0,63–1,00)	0,89 (0,64–1,08)
* ALT refere-se à alanina aminotransferase, AST aspartato aminotransferase e IIQ, intervalo interquartil. Para converter os valores de creatinina em micromoles por litro, multiplique por 88,4.			

Aos 28 dias de acompanhamento, a incidência cumulativa de melhora clínica, definida por uma redução de 2 pontos ou mais na escala ordinal de seis pontos ou pela alta, foi de 84% (intervalo de confiança de 95% [IC], 70 a 99) pela análise de *Kaplan – Meier* (Fig. 3A). A melhora clínica foi menos frequente entre os pacientes que receberam ventilação invasiva do que entre os que receberam ventilação não invasiva (*hazard ratio* de melhora de 0,33; IC 95%, 0,16 a 0,68) (Fig. 3B) e entre os pacientes com 70 anos ou mais (*hazard ratio* em comparação com pacientes com menos de 50 anos, 0,29; IC 95%, 0,11 a 0,74) (Fig. 3C). Sexo, região de inscrição, condições coexistentes e duração dos sintomas antes do início do tratamento com remdesivir não foram significativamente associados à melhora clínica (Tabela S1).

Mortalidade

Sete dos 53 pacientes (13%) morreram após a conclusão do tratamento com remdesivir, incluindo 6 dos 34 pacientes (18%) que estavam recebendo ventilação invasiva e 1 dos 19 (5%) que estavam recebendo suporte não invasivo de oxigênio (consulte o Apêndice Suplementar para narrativas de casos). O intervalo mediano entre o início do remdesivir e a morte foi de 15

dias (intervalo interquartil, 9 a 17). A mortalidade geral a partir da data de internação foi de 0,56 por 100 dias de internação (IC 95%, 0,14 a 0,97) e não diferiu substancialmente entre os pacientes que receberam ventilação invasiva (0,57 por 100 dias de internação; IC 95%, 0 a 1,2]) em comparação com aqueles que recebem ventilação não invasiva (0,51 por 100 dias de internação; IC 95%, 0,07 a 1,1]). O risco de morte foi maior entre os pacientes com 70 anos de idade ou mais (*hazard ratio* em comparação com pacientes com menos de 70 anos, 11,34; IC 95%, 1,36 a 94,17) e entre aqueles com maior creatinina sérica na linha de base (*hazard ratio* por miligrama por decilitro, 1,91; IC 95%, 1,22 a 2,99). O *hazard ratio* para pacientes que receberam ventilação invasiva em comparação com aqueles que receberam suporte não invasivo de oxigênio foi de 2,78 (IC 95%, 0,33 a 23,19) (Tabela S2).

Segurança

Um total de 32 pacientes (60%) relatou eventos adversos durante o acompanhamento (Tabela 2). Os eventos adversos mais comuns foram aumento das enzimas hepáticas, diarreia, erupção cutânea, insuficiência renal e hipotensão. Em geral, os eventos adversos foram mais comuns em pacientes que

receberam ventilação invasiva. Um total de 12 pacientes (23%) teve eventos adversos graves. Os eventos adversos graves mais comuns - síndrome de disfunção de múltiplos órgãos, choque séptico, lesão renal aguda e hipotensão – foram relatados em pacientes que estavam recebendo ventilação invasiva na linha de base.

Quatro pacientes (8%) interromperam o tratamento com remdesivir prematuramente: um por piora da insuficiência renal pré-existente, um por insuficiência de múltiplos órgãos e dois por causa de aminotransferases elevadas, incluindo um paciente com exantema maculopapular.

		Nº de pacientes no grupo de suporte de oxigênio na linha de base (%)			
		Invasivo (N=34)	Não Invasivo (N=7)	Baixo Fluxo de Oxigênio (N=10)	Ar ambiente (N=2)
Categoria em escala ordinal →		5	4	3	2
Nº. de Pacientes no Grupo de Suporte de Oxigênio após o Tratamento (%)	Morte	6 (18)	1 (14)	0	0
	Invasivo	9 (26)	1 (14)	0	0
	Não invasivo	3 (9)	0	0	0
	Oxigênio de baixo fluxo	0	0	0	0
	Ar ambiente	8 (24)	0	0	0
	Alta	8 (24)	5 (71)	10 (100)	2 (100)
	Melhora	19 (56)	5 (71)	10 (100)	2 (100)
	↑ Categoria em escala ordinal				

Figura 1. Estado de Suporte de Oxigênio na Linha de Base e após o Tratamento. Para cada categoria de suporte de oxigênio, as porcentagens foram calculadas com o número de pacientes na linha de base como denominador. Melhora (células azuis), nenhuma alteração (bege) e piora (cinza) no estado de suporte de oxigênio são mostradas. A ventilação invasiva inclui ventilação mecânica invasiva, oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) ou ambas. A ventilação não invasiva inclui oxigenoterapia nasal de alto fluxo, ventilação não invasiva por pressão positiva (VNIPP) ou ambas.

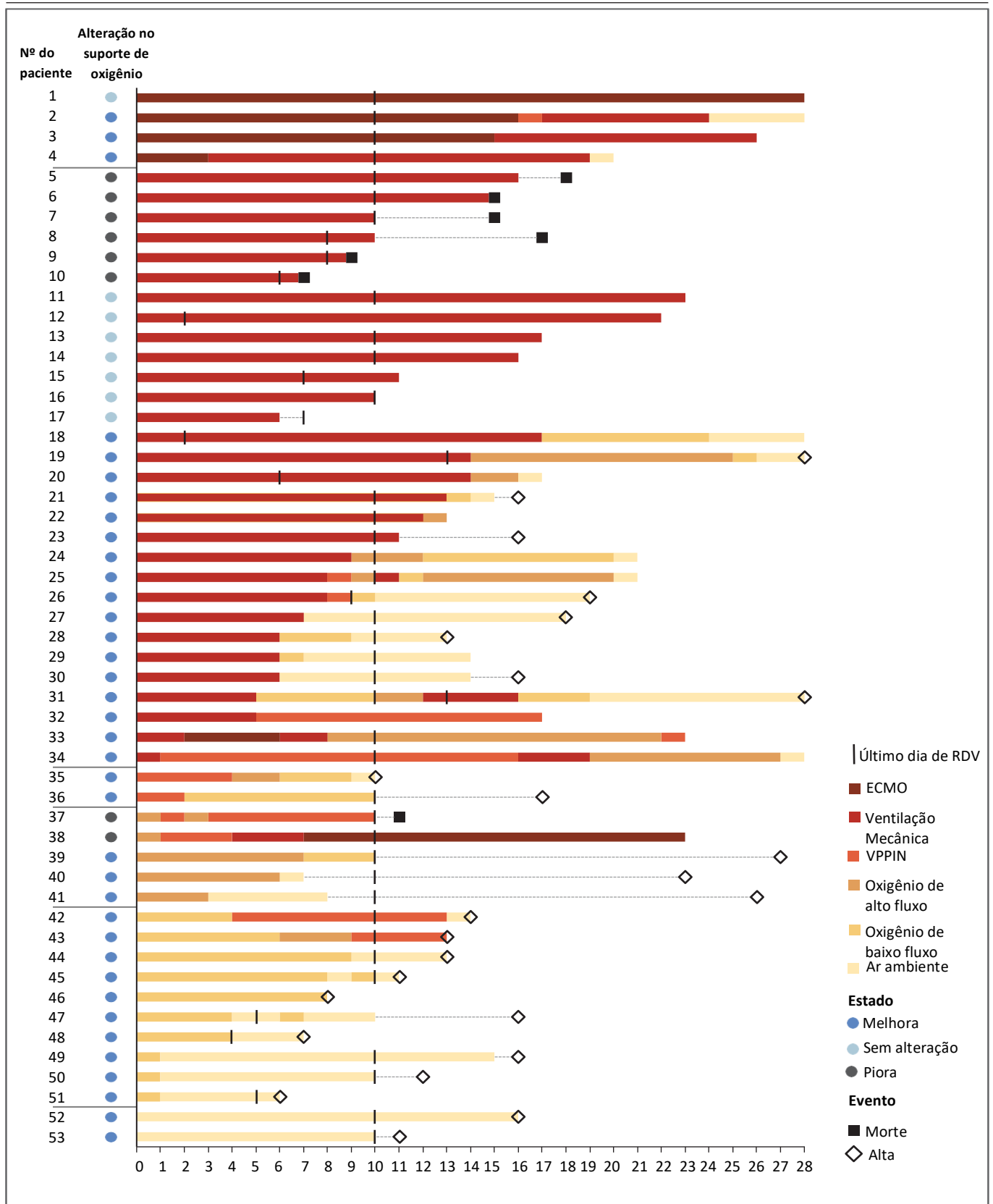


Figura 2 (página oposta). Alterações no Estado de Suporte de Oxigênio da Linha de Base em Pacientes individuais.

A linha de base (dia 0) foi o dia em que o tratamento com remdesivir (RDV) foi iniciado. Os estados finais de suporte de oxigênio mostrados são baseados nos dados mais recentes relatados. Para cada paciente, as cores na linha representam o estado de suporte de oxigênio do paciente ao longo do tempo. Os círculos coloridos à esquerda de cada linha indicam a alteração geral do estado do paciente em relação à linha de base. O estado de um paciente é de "melhora", se o estado de suporte de oxigênio melhorasse antes do último acompanhamento ou se o paciente tivesse alta. As marcas pretas verticais mostram o último dia de tratamento com RDV. As linhas tracejadas em cinza representam dados ausentes entre o estado de oxigênio relatado mais recente do paciente e um evento (morte ou alta) ou a última dose de RDV. Um quadrado sólido no final de uma linha indica que o paciente morreu; um diamante aberto indica que o paciente recebeu alta do hospital. Se não há quadrado ou diamante no final de uma linha, a morte e a alta não ocorreram. O paciente 2 estava respirando o ar ambiente no dia 36. Os pacientes 19 e 31 receberam alta no dia 44.

Dados laboratoriais

Dada a natureza desse programa de uso compassivo, foram coletados dados sobre um número limitado de medidas laboratoriais. A ALT sérica mediana, a AST e a creatinina flutuaram durante o acompanhamento (Fig. S2).

DISCUSSÃO

Até o momento, nenhuma terapia demonstrou eficácia em pacientes com Covid-19. Este relatório preliminar descreve os resultados clínicos em uma pequena coorte de pacientes gravemente doentes com Covid-19 e tratados com remdesivir. Embora existam dados de vários ensaios clínicos randomizados em andamento, e em breve ensaios randomizados fornecerão mais evidências esclarecedoras quanto à segurança e eficácia do remdesivir para o Covid-19, os resultados observados neste programa de uso compassivo são os melhores dados disponíveis atualmente.

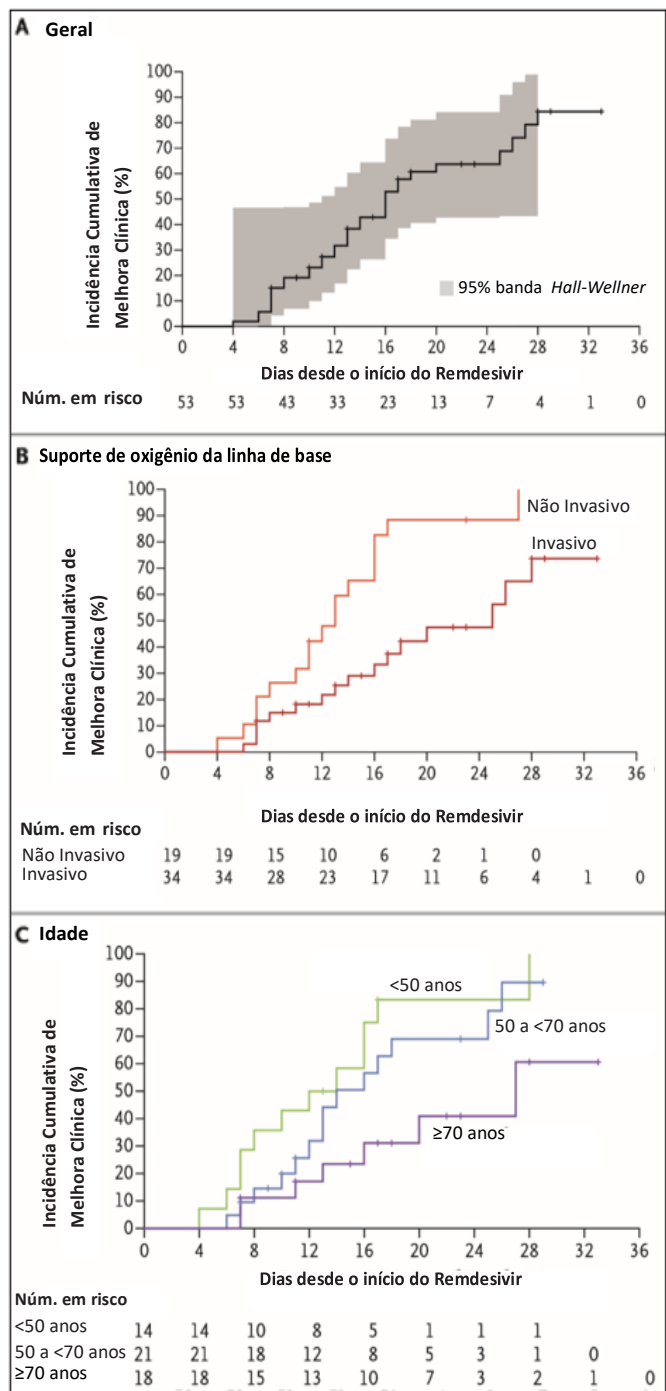


Figura 3. Incidência Cumulativa de Melhora Clínica da Linha de Base até o Dia 36.

A melhora clínica é mostrada na coorte completa, na coorte estratificada de acordo com o estado de ventilação na linha de base e na coorte estratificada por idade.

Especificamente, melhora no *status* de suporte de oxigênio foi observado em 68% dos pacientes e, no geral, a mortalidade foi de 13% acima da mediana por um seguimento de 18 dias. Em um ensaio recente randomizado e controlado de lopinavir-ritonavir em pacientes hospitalizados com Covid-19, a mortalidade

Tabela 2. Resumo de eventos adversos.

Evento	Ventilação Invasiva (N=34)	Suporte de oxigênio não invasivo (N=19)	Total (N=53)
		<i>Número de pacientes (por cento)</i>	
Qualquer evento adverso	22 (65)	10 (53)	32 (60)
Evento adverso em 2 ou mais pacientes			
Enzimas hepáticas aumentadas*	8 (24)	4 (21)	12 (23)
Diarreia	1 (3)	4 (21)	5 (9)
Erupção cutânea	3 (9)	1 (5)	4 (8)
Insuficiência renal	4 (12)	0	4 (8)
Hipotensão	3 (9)	1 (5)	4 (8)
Lesão renal aguda	2 (6)	1 (5)	3 (6)
Fibrilação atrial	2 (6)	1 (5)	3 (6)
Síndrome de disfunção múltipla de órgãos	3 (9)	0	3 (6)
Hipernatremia	3 (9)	0	3 (6)
Trombose venosa profunda	3 (9)	0	3 (6)
Síndrome respiratória aguda grave	1 (3)	1 (5)	2 (4)
Pneumotórax	2 (6)	0	2 (4)
Hematúria	2 (6)	0	2 (4)
<i>Delirium</i>	1 (3)	1 (5)	2 (4)
Choque séptico	2 (6)	0	2 (4)
Pirexia	1 (3)	1 (5)	2 (4)
Qualquer evento adverso grave	9 (26)	3 (16)	12 (23)
Evento grave ocorrendo em 2 ou mais pacientes			
Síndrome de disfunção múltipla de órgãos	2 (6)	0	2 (4)
Choque séptico	2 (6)	0	2 (4)
Lesão renal aguda	2 (6)	0	2 (4)
Hipotensão	2 (6)	0	2 (4)

* Os termos dos eventos adversos baseiam-se no Dicionário Médico para Atividades Regulatórias, versão 22.1. Enzima hepáticas elevadas inclui os seguintes termos: enzima hepática elevada, alanina aminotransferase elevada, aspartato aminotransferase elevada e transaminases elevadas. Enzimas hepáticas elevadas resultaram na descontinuação da terapia por remdesivir em 2 pacientes.

em 28 dias foi de 22%.¹⁰ É importante notar que apenas 1 de 199 pacientes naquele ensaio estava recebendo ventilação invasiva na linha de base. Em séries de casos e estudos de coorte, principalmente da China, a taxa de mortalidade de 17 a 78% foram relatados em casos severos, definidos pela necessidade de admissão para uma unidade de tratamento intensiva, ventilação invasiva ou ambos.²³⁻²⁸ Por exemplo, dentre 201

pacientes hospitalizados em Wuhan, China, a mortalidade foi de 22% no total e 66% (44 de 67) entre pacientes recebendo ventilação mecânica invasiva.⁷ A título de comparação, a mortalidade de 13% observada nesta coorte de uso compassivo de remdesivir é notável, considerando-se a severidade da doença nessa população de pacientes; entretanto, pacientes envolvidos nesse programa de tratamento compassivo

não são diretamente comparáveis com aqueles estudados em outros relatórios. Por exemplo, 64% dos pacientes tratados com remdesivir estavam recebendo ventilação invasiva na linha de base, incluindo 8% que estavam recebendo ECMO (oxigenação por membrana extracorpórea) e a mortalidade nesse subgrupo foi de 18% (como comparado com 5,3% em pacientes recebendo oxigenação de suporte não invasiva) sendo a maioria (75%) dos pacientes do sexo masculino, acima dos 60 anos de idade e condições coexistentes.

Infelizmente, nosso programa de uso compassivo não coletou dados de carga viral para confirmar os efeitos antivirais de remdesivir ou qualquer associação entre a carga viral na linha de base e a supressão viral, se existente, e a resposta clínica. Além disso, a duração da terapia com remdesivir não foi inteiramente uniforme em nosso estudo, em grande parte, porque a melhora clínica proporcionou a alta hospitalar. A efetividade de uma terapia de duração menor (por exemplo, 5 dias, se comparada com 10 dias), a qual permitiria o tratamento de mais pacientes durante a pandemia, está sendo avaliada em um ensaio randomizado em curso desta terapia.

Nenhum sinal de segurança foi detectado durante a terapia a curto prazo nessa coorte de uso compassivo. Estudos toxicológicos não clínicos revelaram anormalidades renais, mas nenhuma clara evidência de nefrotoxicidade devido à terapia com remdesivir foi observada. Como relatado em estudos em voluntários saudáveis e em pacientes infectados com o vírus do Ebola, elevações leves a moderadas de ALT, AST ou ambos foram observados nessa coorte de pacientes com a Covid-19 grave.^{18,19} Entretanto, considerando-se a frequência de disfunção hepática em pacientes com Covid-19, a atribuição de hepatotoxicidade ao remdesivir ou a alguma doença de base é um desafio.²⁹ Não obstante, o perfil de segurança e de efeitos colaterais de remdesivir em pacientes com a Covid-19 demandam avaliação apropriada em ensaios controlados com placebo.

A interpretação dos resultados desse estudo é limitada pelo tamanho pequeno da coorte, da curta duração

relativa do seguimento, da ausência potencial de dados devido à natureza do programa, da falta de informações de 8 dos pacientes inicialmente tratados e da falta de um grupo controle randomizado. Embora este último exclua conclusões definitivas, comparações com coortes contemporâneas da literatura, nas quais são esperados que os cuidados gerais sejam consistentes com o da nossa coorte, sugerem que o remdesivir pode possuir benefício clínico em pacientes com a Covid-19 grave. Mesmo assim, outros fatores podem ter contribuído para diferenças nos resultados, incluindo o tipo de cuidados de suporte (por exemplo, medicação concomitante ou variações na prática ventilatória) e diferenças nos protocolos de tratamento institucionais e limiares para hospitalização. Além disso, o uso de ventilação invasiva como uma aproximação para a severidade da doença pode ser influenciado pela disponibilidade de ventiladores em dada localidade. As evidências desses dados não controlados serão informadas pelos ensaios placebo-controlados randomizados de terapia com remdesivir para a Covid-19 em andamento.

Apoiado por *Gilead Sciences*.

Os formulários de divulgação fornecidos pelos autores estão disponíveis com texto completo deste artigo em NEJM.org.

Agradecemos a Sarah Tse, Deborah Ajayi e Gretchen Schmels da *BioScience Communications* pela criação de versões prévias das figuras. Assistência editorial e escrita com versões anteriores do manuscrito foram fornecidos por David McNeel e Sandra Chen, ambos do *Gilead Sciences*. Os nomes daqueles que ajudaram no atendimento aos pacientes deste programa estão listados no Apêndice Suplementar. Expressamos nossa solidariedade com aqueles que estão ou estiveram doentes com Covid-19, suas famílias e a profissionais de saúde nas linhas de frente desta pandemia.

Apêndice

Os nomes completos e as formações acadêmicas dos autores são os seguintes: Jonathan Grein, M.D., Norio Ohmagari, M.D., Ph.D., Daniel Shin, M.D., George Diaz, M.D., Erika Asperges, M.D., Antonella Castagna, M.D., Torsten Feldt, M.D., Gary Green, M.D., Margaret L. Green, M.D., M.P.H., Francois-Xavier Lescure, M.D., Ph.D., Emanuele Nicastri, M.D., Rentaro Oda, M.D., Kikuo Yo, M.D., D.M.Sc., Eugenia Quiros-Roldan, M.D., Alex Studemeister, M.D., John Redinski, D.O., Seema Ahmed, M.D., Jorge Bernett, M.D., Daniel Chelliah, M.D., Danny Chen, M.D., Shingo Chihara, M.D., Stuart H. Cohen, M.D., Jennifer Cunningham, M.D., Antonella D'Arminio Monforte, M.D.,

Saad Ismail, M.D., Hideaki Kato, M.D., Giuseppe Lapadula, M.D., Erwan L'Her, M.D., Ph.D., Toshitaka Maeno, M.D., Sumit Majumder, M.D., Marco Massari, M.D., Marta Mora-Rillo, M.D., Yoshikazu Mutoh, M.D., Duc Nguyen, M.D., Pharm.D., Ewa Verweij, M.D., Alexander Zoufaly, M.D., Anu O. Osinusi, M.D., Adam DeZure, M.D., Yang Zhao, Ph.D., Lijie Zhong, Ph.D., Anand Chokkalingam, Ph.D., Emon Elboudwarej, Ph.D., Laura Telep, M.P.H., Leighann Timbs, B.A., Ilana Henne, M.S., Scott Sellers, Ph.D., Huyen Cao, M.D., Susanna K. Tan, M.D., Lucinda Winterbourne, B.A., Polly Desai, M.P.H., Robertino Mera, M.D., Ph.D., Anuj Gaggur, M.D., Ph.D., Robert P. Myers, M.D., Diana M. Brainard, M.D., Richard Childs, M.D., and Timothy Flanigan, M.D. The authors' affiliations are as follows: Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles (J.G.), El Camino Hospital, Mountain View (D.S., D. Chelliah), Sutter Santa Rosa Regional Hospital, Santa Rosa (G.G.), Regional Medical Center (A.S., J.R.) and Good Samaritan Hospital (S.M.), San Jose, John Muir Health, Walnut Creek (J.B.), UC Davis Health, Sacramento (S.H.C.), NorthBay Medical Center, Fairfield (S.I.), and Gilead Sciences, Foster City (A.O.O., A.D., Y.Z., L.Z., A. Chokkalingam, E.E., L. Telep, L. Timbs, I.H., S.S., H.C., S.K.T., L.W., P.D., R.M., A.G., R.P.M., D.M.B.) — all in California; the National Center for Global Health and Medicine, Tokyo (N.O.), Tokyo Bay Urayasu Ichikawa Medical Center, Urayasu City (R.O.), Hiratsuka City Hospital, Hiratsuka (K.Y.), Yokohama City University Hospital, Yokohama (H.K.), Gunma University Hospital, Gunma (T.M.), and Tosei General Hospital, Seto (Y.M.) — all in Japan; Providence Regional Medical Center Everett, Everett (G.D.), and University of Washington Medical Center-Northwest (M.L.G.) and Virginia Mason Medical Center (S. Chihara), Seattle — all in Washington; Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia (E.A.), IRCCS, San Raffaele Scientific Institute (A. Castagna) and Azienda Socio Sanitaria Territoriale Spedali (ASST) Santi Paolo e Carlo, Department of Health Services, University of Milan (A.D.M.), Milan, National Institute for Infectious Diseases, IRCCS, L. Spallanzani, Rome (E.N.), Università degli Studi di Brescia, ASST Civili di Brescia, Brescia (E.Q.-R.), San Gerardo Hospital, ASST Monza, University of Milan-Bicocca, Monza (G.L.), and Azienda Unite Sanitarie Locali-IRCCS, Reggio Emilia (M.M.) — all in Italy; Universitätsklinikum Düsseldorf, Düsseldorf, Germany (T. Feldt); Université de Paris, Infection, Antimicrobiens, Modélisation, Evolution (IAME), INSERM, and Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Department of Infectious Diseases, Bichat Hospital, Paris (F.-X.L.), Centre Hospitalier Régional et Universitaire de Brest-La Cavale Blanche, Brest (E.L.), and Division of Infectious Diseases and Tropical Medicine, University Hospital of Bordeaux, Bordeaux (D.N.) — all in France; St. Alexius Medical Center, Hoffman Estates, IL (S.A.); Mackenzie Health, Richmond Hill, ON, Canada (D. Chen); Columbia University Irving Medical Center, New York (J.C.); Hospital Universitario La Paz-Carlos III, Instituto de Investigación Hospital Universitario La Paz, Madrid (M.M.-R.); Bernhoven Hospital, Uden, the Netherlands (E.V.); Kaiser Franz Josef Hospital, Vienna (A.Z.); the U.S. Public Health Service Commissioned Corps, Washington, DC (R.C.); and Miriam Hospital, Providence, RI (T. Flanigan).

Referências

1. Cucinotta D, Vanelli M. WHO declares COVID-19 a pandemic. *Acta Biomed* 2020; 91: 157-60.
2. Spinelli A, Pellino G. COVID-19 pandemic: perspectives on an unfolding crisis. *Br J Surg* 2020 March 19 (Epub ahead of print).
3. Fauci AS, Lane HC, Redfield RR. Covid-19 — navigating the uncharted. *N Engl J Med* 2020; 382: 1268-9.
4. Mahase E, Kmiotowicz Z. Covid-19: doctors are told not to perform CPR on patients in cardiac arrest. *BMJ* 2020; 368: m1282.
5. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: a systematic review and metaanalysis. *Travel Med Infect Dis* 2020 March 13 (Epub ahead of print).
6. Weiss P, Murdoch DR. Clinical course and mortality risk of severe COVID-19. *Lancet* 2020; 395: 1014-5.
7. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* 2020 March 13 (Epub ahead of print).
8. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy. *JAMA* 2020 March 23 (Epub ahead of print).
9. Poston JT, Patel BK, Davis AM. Management of critically ill adults with COVID-19. *JAMA* 2020 March 26 (Epub ahead of print).
10. Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *N Engl J Med*. DOI: 10.1056/NEJMoa2001282.
11. Shen C, Wang Z, Zhao F, et al. Treatment of 5 critically ill patients with COVID-19 with convalescent plasma. *JAMA* 2020 March 27 (Epub ahead of print).
12. Touret F, de Lamballerie X. Of chloroquine and COVID-19. *Antiviral Res* 2020 March 5 (Epub ahead of print).

- 13.** Baden LR, Rubin EJ. Covid-19 — the search for effective therapy. *N Engl J Med*. DOI: 10.1056/NEJMe2005477.
- 14.** de Wit E, Feldmann F, Cronin J, et al. Prophylactic and therapeutic remdesivir (GS-5734) treatment in the rhesus macaque model of MERS-CoV infection. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2020; 117: 6771-6.
- 15.** Sheahan TP, Sims AC, Graham RL, et al. Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. *Sci Transl Med* 2017; 9(396): eaal3653.
- 16.** Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nat Commun* 2020; 11: 222.
- 17.** Wang M, Cao R, Zhang L, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res* 2020; 30: 269-71.
- 18.** Mulangu S, Dodd LE, Davey RT Jr, et al. A randomized, controlled trial of Ebola virus disease therapeutics. *N Engl J Med* 2019; 381: 2293-303.
- 19.** European Medicines Agency. Summary on compassionate use: Remdesivir Gilead. April 3, 2020 (https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/summary-compassionate-use-remdesivir-gilead_en.pdf).
- 20.** Kujawski SA, Wong KK, Collins JP, et al. First 12 patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the United States. *medRxiv*, March 12, 2020 (<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.09.20032896v1>).
- 21.** Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, et al. First case of 2019 novel coronavirus in the United States. *N Engl J Med* 2020; 382:929-36.
- 22.** Lescure FX, Bouadma L, Nguyen D, et al. Clinical and virological data of the first cases of COVID-19 in Europe: a case series. *Lancet Infect Dis* 2020 March 27 (Epub ahead of print).
- 23.** Arentz M, Yim E, Klaff L, et al. Characteristics and outcomes of 21 critically ill patients with COVID-19 in Washington State. *JAMA* 2020 March 19 (Epub ahead of print).
- 24.** Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020 February 7 (Epub ahead of print).
- 25.** 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 February 24 (Epub ahead of print).
- 26.** Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020; 395: 1054-62.
- 27.** Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M, et al. Covid-19 in critically ill patients in the Seattle region — case series. *N Engl J Med*. DOI: 10.1056/NEJMoa2004500.
- 28.** ICNARC report on COVID-19 in critical care. London: Intensive Care National Audit & Research Centre, March 27, 2020 (<https://www.icnarc.org/DataServices/Attachments/Download/b5f59585-5870-ea11-9124-00505601089b>).
- 29.** Zhang C, Shi L, Wang FS. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020 March 4 (Epub ahead of print).

Copyright © 2020 Massachusetts Medical Society.

Traduzido por¹: Brenda M. Rocha, Christyan H.T. Takahashi, Giovanna D. Escarante

Revisado por¹: Erika Yumi Takahashi e João Vitor Taffarel

Supervisão²: Ana Paula C. Brandalize

1. Acadêmicos de Medicina da Universidade Federal do Paraná (UFPR), campus Toledo.

2. Professor do curso de Medicina da UFPR, campus Toledo.