

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: Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial.

Autores: WANG, Weming; ZHANG, Dingyu; DU, Ronghui; *et al.*

Publicado em: Lancet. April 29, 2020.

DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31022-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31022-9)

Remdesivir em adultos com COVID-19 grave: um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo e multicêntrico

SUMÁRIO

Antecedentes: Nenhuma droga antiviral foi comprovada efetiva para o tratamento de pacientes com doença do coronavírus 2019 (COVID-19) grave. Remdesivir (GS-5734), uma pró-droga análoga a nucleosídeo, tem efeitos inibitórios sobre coronavírus humano e animal patogênicos – incluindo o coronavírus relacionado à síndrome respiratória aguda 2 (SARS-CoV-2) em vitro – e inibe a replicação dos SARS-CoV-1, SARS-CoV-2 e coronavírus relacionado à síndrome respiratória do Oriente Médio em modelos animais.

Métodos: Nós realizamos um ensaio randomizado, duplo-cego, controlado por placebo e multicêntrico em dez hospitais de Hubei, China. Os pacientes elegíveis eram adultos (idade > ou = 18 anos) admitidos no hospital com infecção por SARS-CoV-2 confirmada laboratorialmente, com um intervalo entre o início dos

sintomas e a inscrição igual a 12 dias ou menos, com saturação de oxigênio de 94% ou menos em ar ambiente ou razão da pressão parcial de oxigênio arterial pelo oxigênio inspirado fracionário igual a 300 mmHg ou menos e com pneumonia confirmada radiologicamente. Os pacientes foram aleatoriamente prescritos em uma razão de 2:1 para remdesivir intravenoso (200 mg no dia 1 seguido por 100 mg nos dias 2-10 em infusões diárias únicas) ou para o mesmo volume de infusões de placebo por 10 dias. Foi permitido aos pacientes o uso concomitante de lopinavir-ritonavir, interferons e corticosteroides. O parâmetro primário foi o tempo para melhora clínica até o dia 28, definido como o tempo (em dias) desde a randomização até o momento de um declínio de dois níveis em uma escala — ordinal de seis pontos — de estado clínico (que vai de 1=alta até 6=morte) ou até alta hospitalar, o que acontecer primeiro. Análise primária foi feita na população de intenção de tratar (ITT – sigla em inglês para "intention-to-treat") e análise de segurança foi feita em todos os pacientes que iniciaram seus tratamentos prescritos. Esse ensaio está registrado com ClinicalTrials.gov, NCT04257656.

Resultados: Entre 6 de fevereiro de 2020 e 12 de março de 2020, 237 pacientes foram inscritos e aleatoriamente atribuídos a um grupo de tratamento (158 para remdesivir e 79 para placebo); um paciente no grupo de placebo que se retirou após a randomização não foi incluído na população ITT. Remdesivir não foi associado a uma diferença no tempo para melhora clínica (razão de risco 1,23 [95% IC 0,87–1,75]). Embora não estatisticamente significativa, os pacientes que receberam remdesivir tiveram um tempo para melhora clínica numericamente mais rápido do que aqueles que receberam placebo, entre os pacientes com duração de sintomas igual a 10 dias ou menos (razão de riscos 1,52 [0,95–2,43]). Eventos adversos foram relatados em 102 (66%) de 155 pacientes que receberam remdesivir contra 50 (64%) de 78 que receberam placebo. Remdesivir foi interrompido precocemente por conta de eventos adversos em 18 (12%) pacientes contra 4 (5%) pacientes que interromperam o placebo precocemente.

Interpretação: Nesse estudo de pacientes adultos admitidos no hospital por COVID-19 grave, remdesivir não foi associado a benefícios clínicos estatisticamente significantes. No entanto, a redução numérica no tempo para melhora clínica naqueles tratados mais cedo requer confirmação em estudos maiores.

Financiamento: Chinese Academy of Medical Sciences Emergency Project of COVID-19, National Key Research and Development Program of China, the Beijing Science and Technology Project.

INTRODUÇÃO

A atual pandemia da infecção pelo coronavírus relacionado à síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2) tem levado a mais de 4692797 casos e 195920 mortes globalmente a partir de 25 de abril de 2020. Embora a maioria das infecções sejam

CONTEXTO

Evidências antes deste estudo. Nós pesquisamos no PubMed, por volta de 10 de abril, 2020, por ensaios clínicos publicados que avaliaram o efeito do remdesivir entre pacientes com a doença coronavírus 2019 (COVID-19) confirmada laboratorialmente. Os termos usados na pesquisa foram “COVID-19” (ou “2019-nCoV” ou “SARS-CoV-2”) e “remdesivir” e “clinical trial” (ou “randomized controlled trial”). Nós identificamos que não havia ensaios clínicos publicados sobre o efeito de remdesivir em pacientes com COVID-19.

Valor agregado deste estudo. Nosso estudo é o primeiro ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo que avaliou o efeito do remdesivir intravenoso em adultos internados no hospital com COVID-19 grave. O estudo foi terminado antes de atingir o tamanho da amostra pré-especificado. Na população de intenção de tratar, o desfecho primário do tempo para a melhora clínica não foi significativamente diferente entre os grupos, porém foi numericamente menor no grupo remdesivir em relação ao grupo controle, particularmente naqueles tratados dentro de 10 dia desde o início dos sintomas. A duração da ventilação mecânica invasiva, embora também não significativamente diferente entre os grupos, foi numericamente menor no grupo remdesivir que no grupo placebo.

Implicações de todas as evidências disponíveis. Não foram observados benefícios estatisticamente significativos para o tratamento com remdesivir além daqueles com o tratamento padrão. Nosso ensaio não atingiu o tamanho da amostra predeterminado porque a epidemia de COVID-19 foi controlada na China. Estudos futuros sobre o remdesivir, incluindo tratamento prévio em pacientes com COVID-19 e regimes de doses mais altas, ou em combinação com outros antivirais ou com anticorpos neutralizantes da SARS-CoV-2 em pacientes com COVID-19 grave, são necessários para entender melhor sua eficácia potencial.

autolimitadas, cerca de 15% dos adultos infectados desenvolvem pneumonia grave que requer tratamento com oxigênio suplementar, e 5% adicionais progridem para doença crítica com insuficiência respiratória hipoxêmica, síndrome da angústia respiratória aguda e falha de vários órgãos e necessitam de suporte ventilatório, geralmente por várias semanas. Ao menos metade dos pacientes com doença do coronavírus 2019 (COVID-19) que necessitam de ventilação mecânica invasiva tem morrido no hospital, e a sobrecarga associada aos sistemas de saúde, especialmente as unidades de terapia intensiva, tem sido arrasadora em vários países afetados.

Embora várias drogas aprovadas e agentes de investigação tenham mostrado atividade antiviral contra SARS-CoV-2 *in vitro*, atualmente não há terapias antivirais de eficácia comprovada no tratamento de pacientes com COVID-19 gravemente doentes. Um estudo randomizado controlado (RCT, sigla em inglês para "randomised controlled trial"), multicêntrico e aberto sobre hidroxicloroquina, envolvendo 150 adultos admitidos no hospital por COVID-19, não demonstrou nenhum efeito significativo da droga em acelerar a depuração viral. Um RCT registrando pacientes dentro de 12 dias do início dos sintomas encontrou que favipiravir era superior ao arbidol em termos da taxa de recuperação clínica no dia 7 em pacientes com doença moderada (62 [56%] de 111 com arbidol contra 70 [71%] de 98 com favipiravir), mas não naqueles com doença grave (0 contra 1 [6%]). Em doença grave, um estudo não controlado de cinco pacientes que receberam plasma convalescente sugeriu um possível benefício, embora os pacientes já tivessem anticorpos neutralizantes anti-SARS-CoV-2 detectáveis antes do recebimento do plasma. Um RCT aberto de lopinavir-ritonavir oral não encontrou nenhum efeito significativo na medida de resultado primário do tempo para melhora clínica e nenhuma evidência de redução em títulos de RNA viral em comparação ao controle. No entanto, análises por protocolo sugeriram possíveis reduções no tempo para melhora clínica (diferença de 1 dia), particularmente naqueles tratados dentro de 12 dias após o início dos sintomas. Demais estudos sobre lopinavir-ritonavir e outras drogas estão em andamento.

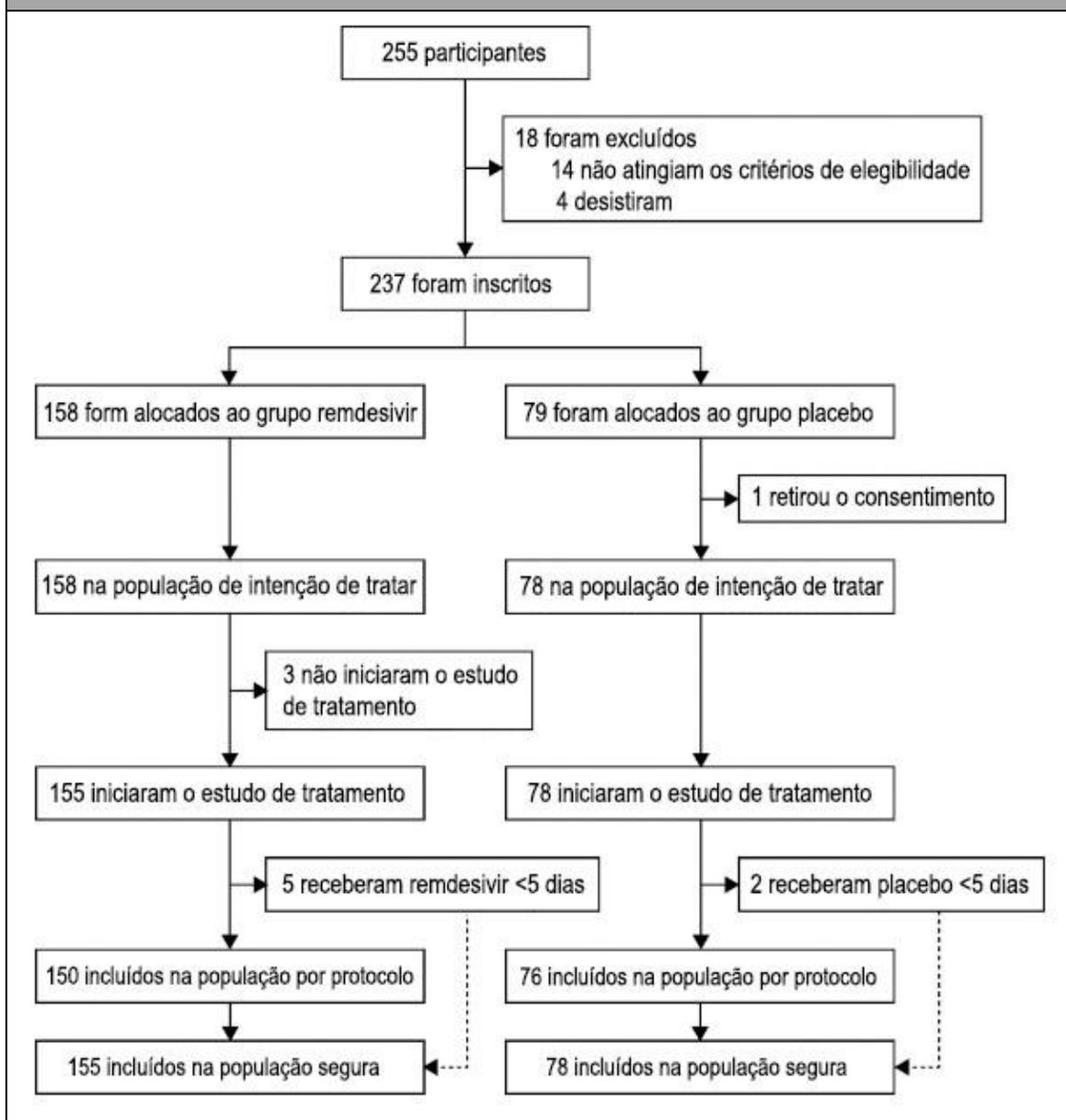
Remdesivir (GS-5734) é uma pró-droga monofosforamido de um análogo a adenosina que tem um espectro antiviral amplo incluindo filovírus, paramyxovírus, pneumovírus e coronavírus. *In vitro*, remdesivir inibe todos os coronavírus humanos e animais testados até a presente data, incluindo SARS-CoV-2, e tem mostrado efeitos clínicos e antivirais em modelos animais de infecções pelo SARS-CoV-1 e pelo coronavírus relacionado à síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV). Em um modelo murídeo letal de MERS, remdesivir foi superior a um regime de interferon beta e lopinavir-ritonavir combinados. Remdesivir é um potente inibidor de replicação de SARS-CoV-2 em células epiteliais das vias respiratórias bronquial e nasal humanas. Em um modelo de macaco rhesus não letal de infecção por SARS-CoV-2, a administração precoce de remdesivir demonstrou exercer efeitos clínicos e antivirais significativos (infiltrados pulmonares e títulos de vírus reduzidos em lavagens broncoalveolares *versus* apenas veículo). O remdesivir intravenoso foi estudado para o tratamento da doença do vírus Ebola, no qual ele foi adequadamente tolerado, porém, menos eficaz do que várias terapêuticas de anticorpos monoclonais, e tem sido usado com base no uso compassivo individual durante os últimos meses em pacientes com COVID-19 em alguns países. Estudos de caso têm relatado benefício em pacientes com COVID-19 gravemente doentes. No entanto, a eficácia clínica e antiviral do remdesivir na COVID-19 permanece não comprovada. Aqui, nós relatamos os resultados de um estudo randomizado e controlado por placebo sobre remdesivir em pacientes com COVID-19 grave.

MÉTODOS

Projeto de estudo

Este foi um estudo iniciado por investigador, randomizado individualmente, controlado por placebo e duplo cego para avaliar a eficácia e a segurança do remdesivir intravenoso em adultos (idade > ou = 18 anos) admitidos no hospital com COVID-19 grave. O estudo foi realizado em dez hospitais de Wuhan, Hubei, China).

Figura 1. Perfil do estudo



A aprovação ética foi obtida dos conselhos de revisão institucional de cada hospital participante. Consentimento informado por escrito foi obtido de todos os pacientes, ou seus representantes legais caso estivessem impossibilitados de fornecer consentimento. O estudo foi realizado de acordo com os princípios da Declaração de Helsinki e com as diretrizes para Boas Práticas Clínicas da Conferência Internacional de Harmonização. O protocolo está disponível online.

Pacientes

Os pacientes elegíveis eram homens e mulheres não gestantes com COVID-19, com pelo menos 18 anos, com RT-PCR positivo para SARS-CoV-2, com pneumonia confirmada por imagem de tórax, com saturação de oxigênio igual a 94% ou menos em ar ambiente ou com uma razão da pressão parcial de oxigênio arterial pelo oxigênio inspirado fracionário igual a 300 mmHg ou menos e com o início dos sintomas há no máximo 12

dias. Os pacientes elegíveis em idade fértil (homens e mulheres) concordaram em tomar medidas contraceptivas eficazes (incluindo contracepção hormonal, métodos de barreira, ou abstinência) durante o período de estudo e por pelo menos 7 dias após a última administração de droga do estudo. Os critérios de exclusão incluíam: gravidez ou amamentação; cirrose hepática; alanina aminotransferase ou aspartato aminotransferase mais de 5 vezes o limite superior

normal; dano renal grave conhecido (taxa de filtração glomerular estimada <30ml/min por 1,73 m²) ou realização de terapia de reposição renal contínua, de hemodiálise ou de diálise peritoneal; possibilidade de transferência dentro de 72h para um hospital não incluído no estudo; e inscrição em um estudo de tratamento experimental para COVID-19 nos 30 dias anteriores à triagem. O uso de outros tratamentos, incluindo lopinavir-ritonavir, foi permitido.

Tabela 1. Padrão de características dos pacientes.		
	Grupo Remdesivir (n=158)	Grupo Placebo (n=78)
Idade, anos	66 (57–73)	64 (53–70)
Sexo		
Homens	89 (56%)	51 (65%)
Mulheres	69 (44%)	27 (35%)
Comorbidades	112 (71%)	55 (71%)
Hipertensão	72 (46%)	30 (38%)
Diabetes	40 (25%)	16 (21%)
Doença 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%)
Frequência respiratória >24 respirações por minuto	36 (23%)	11 (14%)
Contagem de leucócitos, x10 ⁹ /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, x10 ⁹ /L	0,8 (0,6–1,1)	0,7 (0,6–1,2)
≥1,0	49/155 (32%)	23 (29%)
<1,0	106/155 (68%)	55 (71%)
Contagem de plaquetas, x10 ⁹ /L	183 (144–235)	194,5 (141–266)
≥100	148/155 (95%)	75 (96%)
<100	7/155 (5%)	3 (4%)
Creatinina sérica, µmol/L	68 (56–82)	71,3 (56–88,7)
≤133	151/154 (98%)	76 (97%)
>133	3/154 (2%)	2 (3%)
Aspartato aminotransferase, U/L	31 (22–44)	33 (24–48)
≤40	109/155 (70%)	49 (63%)
>40	46/155 (30%)	29 (37%)
Alanina aminotransferase, U/L	26 (18–42)	26 (20–43)
≤50	130/155 (84%)	66 (85%)
>50	25/155 (16%)	12 (15%)
Lactato desidrogenase, U/L	339 (247–441,5)	329 (249–411)
≤245	36/148 (24%)	17/75 (23%)
>245	112/148 (76%)	58/75 (77%)
Creatina quinase, U/L	75,9 (47–131,1)	75 (47–158)
≤185	118/141 (84%)	54/67 (81%)
>185	23/141 (16%)	13/67 (19%)

Escore de alerta precoce (NEWS2) no dia 1	5 (3–7)	4 (3–6)
Escala em 6 categorias no dia 1		
2–admissão hospitalar, não requerendo suplementação de oxigênio.	0	3 (4%)
3–admissão hospitalar, requerendo suplementação de oxigênio	129 (82%)	65 (83%)
4–admissão hospitalar, requerendo cânula nasal de alto fluxo ou respiração mecânica não invasiva	28 (18%)	9 (12%)
5–admissão hospitalar, requerendo membrana de oxigenação extracorpórea ou ventilação mecânica invasiva	0	1 (1%)
6–óbito	1 (1%)	0
Linha de base da carga viral de swabs nasofaríngeo e orofaríngeo, log ₁₀ cópias/mL	4,7 (0,3)	4,7 (0,4)
Recebendo interferon alfa-2b na linha de base	29 (18%)	15 (19%)
Recebendo lopinavir-ritonavir na linha de base	27 (17%)	15 (19%)
Tratamento com antibiótico na linha de base	121 (77%)	63 (81%)
Tratamento com corticosteroides na linha de base	60 (38%)	31 (40%)

Os dados são medianas (IIQ), n (%), n/N (%) ou médias (SE).

Randomização e mascaramento

Os pacientes elegíveis foram aleatoriamente atribuídos (2:1) ou ao grupo de remdesivir ou ao grupo de placebo. A randomização foi estratificada de acordo com o nível de suporte respiratório como segue: (1) nenhum suporte de oxigênio ou suporte de oxigênio com ducto nasal ou máscara; ou (2) oxigênio de alto fluxo, ventilação não invasiva, ventilação invasiva, ou oxigenação por membrana extracorpórea. A sequência de randomização em bloco (30 pacientes por bloco) permutada, incluindo estratificação, foi preparada por um perito em estatística não envolvido no estudo por meio do uso do software SAS, versão 9.4. Os pacientes elegíveis foram alocados para receber medicação em pacotes numerados individualmente, de acordo com a ordem sequencial do centro de randomização (farmácia central do Hospital Jin Yin-tan). Os envelopes foram preparados para desmascaramento de emergência.

Procedimentos

Os pacientes receberam ou remdesivir intravenoso (200mg no dia 1 seguido por 100mg nos dias 2-10 em infusões diárias únicas) ou o mesmo volume de infusões de placebo por um total de 10 dias (ambos fornecidos por Gilead Sciences, Foster City, CA, EUA). Os pacientes

foram avaliados uma vez ao dia por enfermeiros treinados usando fichas diárias que registravam dados em uma escala ordinal de seis categorias e a segurança do dia 0 até o dia 28 ou a morte. Outros dados clínicos foram registrados usando o formulário de registro de caso do Consórcio Internacional de Infecções Respiratórias Agudas Graves e Emergentes (ISARIC, do inglês "International Severe Acute Respiratory and Emerging Infections Consortium") da OMS. A avaliação de segurança incluía monitoramento diário de eventos adversos, teste de laboratório clínico (dias 1, 3, 7 e 10), eletrocardiograma de 12 derivações (dias 1 e 14), e medições diárias dos sinais vitais. Os dados clínicos foram registrados em formulários de registro de caso de papel e depois inseridos duas vezes em uma base de dados eletrônica e validados pela equipe do estudo. Swabs nasofaríngeos ou orofaríngeos, escarro expectorado quando disponível e amostras de fezes ou de swab anal foram coletados nos dias 1, 3, 5, 7, 10, 14, 21 e 28 para detecção e quantificação de RNA viral.

O estudo foi monitorado por uma organização de pesquisa contratada (Hangzhou Tigermed Consulting). Os testes virológicos foram feitos no Teddy Clinical Research Laboratory (Tigermed-DI'AN, Hangzhou, China) usando RT-PCR quantitativa em tempo real. O

RNA foi extraído das amostras clínicas com o sistema MagNA Pure 96 (Roche, Rotkreuz, Suíça), detectado e quantificado por Cobas z480 Qpcr (Roche), usando testes de SARS-CoV-2 LightMix Modular (TIB MOBIOL, Berlim, Alemanha). Na linha de base, as amostras do trato respiratório superior (swabs nasofaríngeos e

orofaríngeos) e do inferior foram testadas para detecção de gene-E, de gene de RNA polimerase dependente de RNA, e de gene-N; depois as amostras nas visitas subsequentes foram quantitativa e qualitativamente avaliadas para gene-E.

Tabela 2. Tratamentos recebidos antes e depois do registro		
	Grupo Remdesivir (n=158)	Grupo Placebo (n=78)
Tempo do início dos sintomas até o começo do tratamento em estudo, em dias*	11 (9–12)	10 (9–12)
Precoce (≤10 dias)	71/155 (46%)	47 (60%)
Tardio (>10 dias)	84/155 (54%)	31 (40%)
Recebendo injeção de interferon alfa-2b	46 (29%)	30 (38%)
Recebendo lopinavir-ritonavir	44 (28%)	23 (29%)
Vasopressores	25 (16%)	13 (17%)
Terapia de substituição renal	3 (2%)	3 (4%)
Maior terapia de suporte de oxigênio		
Ventilação mecânica não invasiva	14 (9%)	3 (4%)
Ventilação mecânica invasiva	11 (7%)	10 (13%)
Membrana de oxigenação extracorpórea ou ventilação mecânica	2 (1%)	0
Antibióticos	142 (90%)	73 (94%)
Tratamento com corticosteroides	102 (65%)	53 (68%)
Tempo do início dos sintomas até o tratamento com corticosteroides, em dias	9 (7–11)	8 (6–10)
Duração do tratamento com corticosteroides, em dias	9 (5–15)	10 (6–16)

Os dados são medianas (IIQ) ou n (%).

*Três pacientes não iniciaram tratamento, então não foram incluídos no tempo desde o início dos sintomas até o começo das análises dos subgrupos de tratamento do estudo.

Resultados

O parâmetro clínico primário foi o tempo para melhora clínica dentro de 28 dias após a randomização. Melhora clínica foi definida como uma redução de dois pontos do estado de admissão do paciente em uma escala ordinal de seis pontos ou alta do hospital, o que acontecesse primeiro.

A escala de seis pontos era a seguinte: morte=6; admissão no hospital por oxigenação por membrana extracorpórea ou ventilação mecânica=5; admissão no hospital por ventilação não invasiva ou terapia de oxigênio de alto fluxo=4; admissão no hospital por terapia de oxigênio (mas sem necessidade de alto fluxo

ou ventilação não invasiva)=3; admissão no hospital, mas sem necessidade de terapia de oxigênio=2; e alta ou critério para alta atingido (definido como recuperação clínica – i.e., normalização de piroxia, taxa respiratória de 94% em ar ambiente e alívio da tosse, tudo mantido por pelo menos 72h)=1. A escala de seis pontos foi modificada a partir da escala de sete pontos usada em nosso RCT prévio sobre COVID-19 e lopinavir-ritonavir, por meio da combinação das duas classes de pacientes ambulatoriais em uma.

Tabela 3. Desfechos na população de intenção de tratar

	Grupo remdesivir (n=158)	Grupo placebo (n=78)	Diferença
Tempo para melhora clínica	21 (13 a 28)	23 (15 a 28)	1,23 (0,87 a 1,75)†
Mortalidade no dia 28	22 (14%)	10 (13%)	1,1% (-8,1 a 10,3)
Precoce (≤10 dias do início dos sintomas)	8/71 (11%)	7/47 (15%)	-3,6% (-16,2 a 8,9)
Tardio (>10 dias do início dos sintomas)	12/84 (14%)	3/31 (10%)	4,6% (-8,2 a 17,4)
Taxas de melhora clínica			
Dia 7	4 (3%)	2 (3%)	0,0% (-4,3 a 4,2)
Dia 14	42 (27%)	18 (23%)	3,5% (-8,1 a 15,1)
Dia 28	103 (65%)	45 (58%)	7,5% (-5,7 a 20,7)
Duração da ventilação mecânica, em dias	7 (4 a 16)	15,5 (6 a 21)	-4 (-14 a 2)
Em sobreviventes, dias‡	19 (5 a 42)	42 (17 a 46)	-12 (-41 a 25)
Em não sobreviventes, dias‡	7 (2 a 11)	8 (5 a 16)	-2,5 (-11 a 3)
Duração do suporte de oxigênio, em dias	19 (11 a 30)	21 (14 a 30,5)	-2 (-6 a 1)
Duração da internação, em dias	25 (16 a 38)	24 (18 a 36)	0 (-4 a 4)
Tempo da randomização até a alta hospitalar, em dias	21 (12 a 31)	21 (13,5 a 28,5)	0 (-3 a 3)
Tempo da randomização até o óbito, em dias	9,5 (6 a 18,5)	11 (7 a 18)	-1 (-7 a 5)
Escala de 6 categorias no dia 7			
1 – Alta (vivo)	4/154 (3%)	2/77 (3%)	OR 0,69 (0,41 a 1,17)§
2 – Admissão hospitalar, não requerendo oxigênio suplementar	21/154 (14%)	16/77 (21%)	
3 – Admissão hospitalar, requerendo oxigênio suplementar	87/154 (56%)	43/77 (56%)	
4 – Admissão hospitalar, requerendo cânula nasal de alto fluxo ou ventilação mecânica não invasiva	26/154 (17%)	8/77 (10%)	
5 – Admissão hospitalar, requerendo membrana extracorpórea ou ventilação mecânica invasiva	6/154 (4%)	4/77 (5%)	
6 – Óbito	10/154 (6%)	4/77 (5%)	
Escala de 6 categorias no dia 14			
1 – Alta (vivo)	39/153 (25%)	18/78 (23%)	OR 1,25 (0,76 a 2,04)§
2 – Admissão hospitalar, não requerendo oxigênio suplementar	21/153 (14%)	10/78 (13%)	
3 – Admissão hospitalar, requerendo oxigênio suplementar	61/153 (40%)	28/78 (36%)	
4 – Admissão hospitalar, requerendo cânula nasal de alto fluxo ou ventilação mecânica não invasiva	13/153 (8%)	8/78 (10%)	
5 – Admissão hospitalar, requerendo membrana extracorpórea ou ventilação mecânica invasiva	4/153 (3%)	7/78 (9%)	
6 – Óbito	15/153 (10%)	7/78 (9%)	
Escala de 6 categorias no dia 28			
1 – Alta (vivo)	92/150 (61%)	45/77 (58%)	OR 1,15 (0,67 a 1,96)§
2 – Admissão hospitalar, não requerendo oxigênio suplementar	14/150 (9%)	4/77 (5%)	
3 – Admissão hospitalar, requerendo oxigênio suplementar	18/150 (12%)	13/77 (17%)	
4 – Admissão hospitalar, requerendo cânula nasal de alto fluxo ou ventilação mecânica não invasiva	2/150 (1%)	2/77 (3%)	
5 – Admissão hospitalar, requerendo membrana extracorpórea ou ventilação mecânica invasiva	2/150 (1%)	3/77 (4%)	
6 – Óbito	22/150 (15%)	10/77 (13%)	

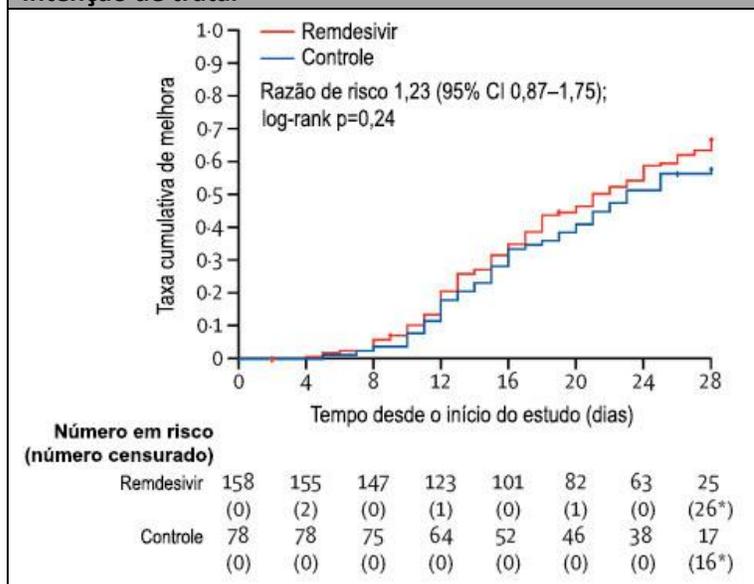
Os dados são medianas (IIQ), n (%) ou n/N (%). A melhora clínica (o evento) foi definida como um declínio de 2 categorias na escala modificada de sete categorias do estado clínico, ou a alta hospitalar. OR=razão de chances (do inglês, *odds ratio*).

* As diferenças são expressas como diferenças de taxa ou estimador de Hodges-Lehmann e IC de 95%.

† Razão de risco e IC 95% estimados pelo Modelo de Risco Proporcional de Cox. ‡ Três pacientes em cada grupo eram sobreviventes e dez pacientes no grupo remdesivir; sete pacientes no grupo placebo eram não sobreviventes. § Calculado pelo modelo de regressão logística ordinal.

Os resultados secundários foram: as proporções de pacientes em cada categoria da escala de seis pontos nos dias 7, 14 e 28 após a randomização; mortalidade por todas as causas no dia 28; frequência de ventilação mecânica invasiva; duração da terapia de oxigênio; duração de admissão no hospital; e proporção de pacientes com infecção nosocomial. Medidas virológicas incluíram as proporções de pacientes com RNA viral detectado e a carga de RNA viral (medida por RT-PCR quantitativa). Desenlaces de segurança incluíram eventos adversos emergentes de tratamento, eventos adversos sérios e descontinuação precoce da droga em estudo.

Figura 2. Tempo para a melhora clínica na população de intenção de tratar



A razão de risco para a estratificação randomizada foi 1,25 (95% CI 0,88–1,78).

*Incluindo mortes anteriores ao dia 28 como censuradas à direita no dia 28, o número de pacientes sem melhora clínica ainda foi incluído no número de risco.

Análise estatística

O projeto original exigia um total de 325 eventos em ambos os grupos, o que forneceria 80% de poder sob um erro unilateral do tipo 1 de 2,5% se a razão de risco (HR, do inglês "hazard ratio") comparando remdesivir a placebo for 1,4 — correspondendo a uma mudança no tempo para melhora clínica de 6 dias, assumindo que o tempo para melhora clínica é de 21 dias com placebo.

Uma análise interina usando limites triangulares e uma razão de alocação 2:1 entre remdesivir e placebo havia sido considerada no projeto original. Assumir uma taxa de evento de 80% em 28 dias nos dois grupos e uma taxa de abandono de 10% implica que cerca de 453 pacientes deveriam ser recrutados para esse estudo (151 no grupo de placebo e 302 no de remdesivir). A possibilidade de uma análise interina após a inscrição de cerca de 240 pacientes estava incluída no projeto, se solicitada pelo conselho independente de segurança e monitoramento de dados.

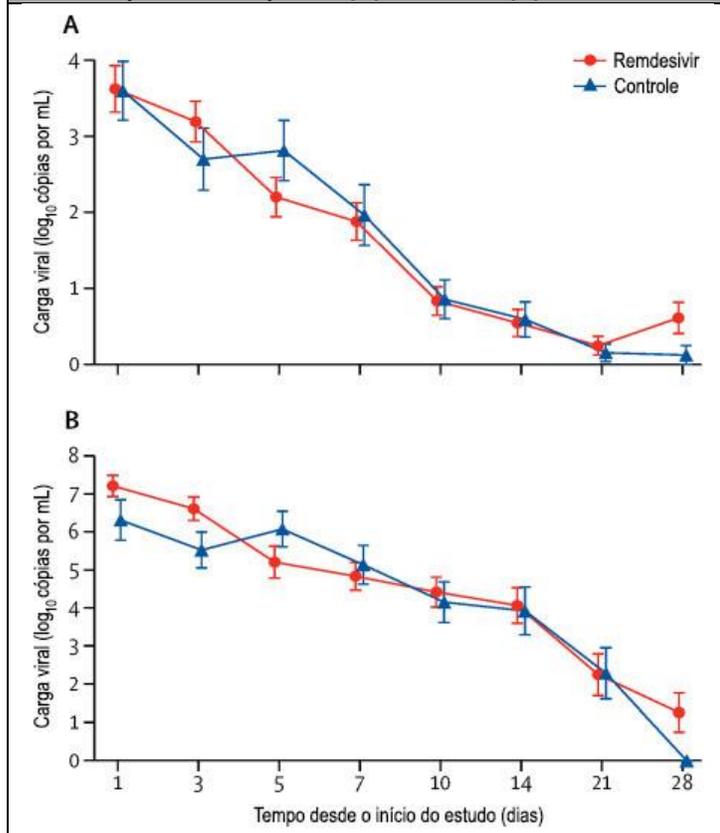
A análise primária de eficácia foi realizada em uma base de intenção de tratar (ITT, sigla em inglês para "intention-to-treat") com todos os pacientes aleatoriamente atribuídos. O tempo para melhora clínica foi avaliado após todos os pacientes terem atingido o dia 28; nenhuma melhora clínica no dia 28 ou morte antes do dia 28 foram considerados censurados à direita no dia 28. O tempo para melhora clínica foi retratado por um gráfico de Kaplan-Meier e comparado com um teste log-rank. A razão de risco e 95% de IC para melhora clínica e a razão de risco com 95% de IC para deterioração clínica foram calculadas por meio do modelo de riscos proporcionais de Cox. Outras análises incluem análises de subgrupos para aqueles que receberam tratamento 10 dias ou menos *versus* mais de 10 dias após o início dos sintomas, tempo para deterioração clínica (definida como aumento de uma categoria ou morte) e carga de RNA viral na entrada. As diferenças de variáveis contínuas entre os grupos foram calculadas usando Hodges-Lehmann.

RESULTADOS

Entre 6 de fevereiro de 2020 e 12 de março de 2020 foram examinados 255 pacientes, dos quais 237 eram elegíveis (figura 1). 158 pacientes foram designados para receber remdesivir e 79 para receber placebo; um paciente no grupo placebo retirou seu consentimento informado por escrito após a randomização, de modo que 158 e 78 pacientes foram incluídos na população ITT. Nenhum paciente foi inscrito após 12 de março, devido ao controle do surto em Wuhan e, com base nos critérios de término especificados no protocolo, o

conselho de segurança e monitoramento de dados recomendou que o estudo fosse encerrado; a análise provisória foi abandonada. Quando todas as outras premissas permaneceram as mesmas, com a matrícula efetiva de 236 participantes, o poder estatístico foi reduzido de 80% para 58%.

Figura 3. Carga viral por PCR quantitativo em amostras de trato respiratório superior (A) e inferior (B).



Os dados são médias (SE). Resultados inferiores ao limite mínimo para a quantificação da amostra de PCR e superiores ao limite qualitativo foram imputados com metade do valor real; os resultados de pacientes com RNA viral negativo foram imputados com 0 log₁₀ cópias por mL.

Três pacientes do grupo remdesivir não iniciaram o tratamento atribuído, então não foram incluídos nas análises de segurança (figura 1). A idade média dos pacientes do estudo foi de 65 anos (IQR 56-71); a distribuição por sexo foi de 89 (56%) homens versus 69 (44%) mulheres no grupo remdesivir e 51 (65%) versus 27 (35%) no grupo placebo (tabela 1). A comorbidade mais comum foi hipertensão, seguida de diabetes e doença cardíaca coronariana. O lopinavir-ritonavir foi

coadministrado em 42 (18%) pacientes no início do estudo. A maioria dos pacientes estava na categoria 3 da escala ordinal de seis pontos do estado clínico no início do estudo. Alguns desequilíbrios existiram no momento da inscrição entre os grupos, incluindo mais pacientes com hipertensão diabetes ou doença arterial coronariana no grupo remdesivir do que no grupo placebo. Mais pacientes no grupo controle do que no grupo remdesivir foram sintomáticos por 10 dias ou menos no momento do início do tratamento com remdesivir ou placebo, e uma proporção maior de receptores de remdesivir teve uma frequência respiratória superior a 24 respirações/min. Nenhuma outra grande diferença de sintomas, sinais, resultados laboratoriais, gravidade da doença ou tratamentos foram observados entre os grupos no início.

O tempo médio desde o início dos sintomas até o início do tratamento no estudo foi de 10 dias (IQR 9-12). Não houveram diferenças importantes entre os grupos em outros tratamentos recebidos (incluindo lopinavir-ritonavir ou corticosteroides; tabela 2). Durante a internação hospitalar, 155 (66%) pacientes receberam corticosteroides, com tempo médio desde o início dos sintomas até a terapia com corticosteroides de 8 dias (6-11); 91 (39%) pacientes receberam corticosteroides antes da inscrição.

O acompanhamento final foi em 10 de abril de 2020. Na população ITT, o tempo para melhora clínica no grupo remdesivir não foi significativamente diferente do grupo controle (mediana 21 dias [IQR 12-28 dias] no grupo remdesivir vs 23 dias [15-28]; HR 1,23 [IC 95% 0,87-1,75; tabela 3, figura 2).

Os resultados do tempo até a melhora clínica foram semelhantes na população por protocolo (mediana de 21 dias [IQR 13-28] no grupo remdesivir vs 23 dias [15-28] no grupo placebo; HR 1,2 [IC 95% 0,89-1,80]). Embora não seja estatisticamente significativa, nos pacientes que recebem remdesivir ou placebo nos 10 dias após o início dos sintomas na população ITT, aqueles que receberam remdesivir tiveram um tempo numericamente mais rápido para a melhora clínica do que aqueles que receberam placebo (mediana 18 dias

[IQR 12-28] vs 23 dias [15-28]; HR 1,52 [0,95-2,43]). Se a melhora clínica foi definida como um, em vez de dois, declínio de categoria, a HR foi de 1,34 com IC 95% de 0,96-1,86. Para o tempo de deterioração clínica, definido como aumento em uma categoria ou morte, a HR foi de 0,55 com IC 95% de 0,55-1,14.

A mortalidade em 28 dias foi semelhante entre os dois grupos (22 [14%] morreram no grupo remdesivir vs 10 [13%] no grupo placebo; diferença 1,1% [IC 95% -8,1 a 10,3]). Em pacientes com uso de remdesivir dentro de 10 dias após o início dos sintomas, a mortalidade em 28 dias não foi significativamente diferente entre os grupos, embora numericamente maior no grupo placebo; por outro lado, no grupo de pacientes com uso tardio, os pacientes com remdesivir apresentaram mortalidade numericamente maior em 28 dias, embora não houvesse diferença significativa. As taxas de melhora clínica nos dias 14 e 28 também não foram significativamente diferentes entre os grupos, mas numericamente mais altas no grupo remdesivir do que no grupo placebo. Para os pacientes designados para o grupo remdesivir, a duração da ventilação mecânica invasiva não foi significativamente diferente, mas numericamente menor do que naquele designado para o grupo controle; no entanto, o número de pacientes com ventilação mecânica invasiva foi pequeno. Não foram observadas diferenças significativas entre os dois grupos em tempo de suporte de oxigênio, tempo de internação hospitalar, dias da randomização até a alta, dias da randomização até a morte e distribuição da escala de seis categorias nos dias 7, 14 e 28 (tabela 3).

Dos 236 pacientes (158 no grupo remdesivir e 78 no grupo placebo) que eram positivos para RT-PCR no momento da inscrição, 37 (19%) dos 196 com dados disponíveis tinha RNA viral indetectável no *swab* nasofaríngeo e orofaríngeo coletado na base linha. A carga viral basal média dos swabs nasofaríngeos foi de 4,7 log₁₀ cópias por mL (SE 0,3) no grupo remdesivir e 4,7 log₁₀ por mL (0,4) no grupo controle (tabela 1). A carga viral diminuiu ao longo do tempo de maneira semelhante nos dois grupos (figura 3A). Não foram observadas diferenças na carga viral quando estratificadas pelo intervalo entre o início dos sintomas

e o início do tratamento no estudo. No subconjunto de pacientes dos quais a esputa expectorada pôde ser obtida (103 pacientes), a carga viral média de RNA na inscrição foi quase 1 log mais alta no grupo remdesivir do que no grupo placebo na inscrição (figura 3B). Quando ajustado para a carga viral basal do escarro na inscrição, o grupo remdesivir não mostrou diferença significativa no dia 5 em relação ao placebo, mas um declínio ligeiramente mais rápido na carga ($p = 0,0672$).

A taxa cumulativa de RNA viral indetectável em swabs nasofaríngeos e orofaríngeos no dia 28 foi de 153 (78%) de 196 pacientes, e a proporção negativa foi semelhante entre os pacientes que receberam remdesivir e os que receberam placebo.

Eventos adversos foram relatados em 102 (66%) dos 155 pacientes no grupo remdesivir e em 50 (64%) de 78 no grupo controle (tabela 4). Os eventos adversos mais comuns no grupo remdesivir foram constipação, hipoalbuminemia, hipocalemia, anemia, trombocitopenia e aumento da bilirrubina total; e no grupo placebo, os mais comuns foram hipoalbuminemia, constipação, anemia, hipocalemia, aumento do aspartato aminotransferase, aumento de lipídeos no sangue e aumento da bilirrubina total. 28 (18%) eventos adversos graves foram relatados no grupo remdesivir e 20 (26%) foram relatados no grupo controle. Mais pacientes no grupo remdesivir do que no grupo placebo interromperam o medicamento do estudo devido a eventos adversos ou eventos adversos graves (18 [12%] no grupo remdesivir vs 4 [5%] no grupo placebo), dentre os quais, sete (5%) foram devidos a insuficiência respiratória ou síndrome do desconforto respiratório agudo no grupo remdesivir. Todas as mortes durante o período de observação foram consideradas pelos investigadores como não relacionadas à intervenção.

DISCUSSÃO

Nosso estudo descobriu que o remdesivir intravenoso não melhora significativamente o tempo da melhora clínica, mortalidade ou tempo para a eliminação do vírus em pacientes com COVID-19 grave em comparação com placebo. Comparado com um estudo anterior sobre o

Acesse: <http://www.toledo.ufpr.br/portal/artigos-cientificos-covid-19/>

uso compassivo do remdesivir, nossa população estudada estava menos doente (por exemplo, no momento da inscrição, 0,4% estavam em ventilação mecânica invasiva ou oxigenação extracorpórea vs 64% no estudo anterior) e foram tratados um pouco mais cedo no curso da doença (mediana de 10 dias vs 12 dias). Pode-se esperar que essas diferenças favoreçam o remdesivir, proporcionando maiores efeitos na população estudada, mas nossos resultados não atendem a essa expectativa. No entanto, nosso estudo não atingiu sua meta de inscrição porque as rigorosas medidas de saúde pública usadas em Wuhan levaram a reduções acentuadas nas apresentações de novos pacientes em meados de março, e as restrições à disponibilidade de leitos hospitalares resultaram na maioria dos pacientes sendo incluídos posteriormente no curso da doença. Consequentemente, não foi possível avaliar adequadamente se o tratamento com remdesivir anterior poderia ter proporcionado benefício clínico. No entanto, entre os pacientes que foram tratados no prazo de 10 dias após o início dos sintomas, o remdesivir não foi um fator significativo, mas esteve associado a uma redução numérica de 5 dias no tempo médio para melhora clínica. Espera-se que os ensaios clínicos controlados em andamento confirmem ou refutem nossos achados. Em um modelo murino de SARS, o tratamento com remdesivir a partir de 2 dias após a infecção, após a replicação do vírus e o dano epitelial das vias aéreas pulmonares já havia atingido o pico, reduziu significativamente os títulos pulmonares de SARS-CoV-1, mas não diminuiu a gravidade ou a mortalidade da doença. Foi encontrada uma necessidade de tratamento precoce em modelos de primatas não humanos de SARS e MERS, nos quais a replicação do vírus é muito curta e a patologia pulmonar parece se desenvolver mais rapidamente do que nas infecções humanas. Tais descobertas sugerem o teste do remdesivir anteriormente no COVID-19.

O remdesivir não resultou em reduções significativas nas cargas de RNA de SARS-CoV-2 ou na detectabilidade em amostras do trato respiratório superior ou de escarro neste estudo, apesar de mostrar fortes efeitos antivirais em modelos pré-clínicos de infecção por

coronavírus. Nas células Vero E6 do rim de macaco verde africano, o remdesivir inibiu o SARS-CoV-2 com uma concentração efetiva de 50% (EC50) de 0,46 µg/mL e em um EC90 de 1,06 µg/mL. Nas células epiteliais das vias aéreas nasais e brônquicas humanas, uma concentração fixa de 20 µM (12,1 µg/mL) reduziu os títulos virais intracelulares estimados em 7,0 log₁₀ 50% da dose infecciosa da cultura de tecidos por mL às 48h. Nas células epiteliais das vias aéreas humanas, o EC50 para o remdesivir foi de 0,04 µg/mL para SARS-CoV e 0,445 µg/mL para MERS-CoV. Em um modelo murino de MERS, o remdesivir subcutâneo mostraram efeitos clínicos e antivirais significativos com um regime de dose que manteve concentrações plasmáticas superiores a 1 µM (0,6 µg/mL) durante todo o intervalo de dosagem. Em macacos rhesus, uma dose de 5 µg/kg, relatada como aproximadamente equivalente a uma dose diária de 100 mg em humanos, foi eficaz no tratamento da infecção por MERS-CoV e reduziu a replicação do vírus pulmonar quando iniciada 12 horas após a infecção. Voluntários adultos saudáveis que receberam doses semelhantes ao nosso estudo (200 mg no dia 1, 100 mg nos dias 2-4) apresentaram concentrações plasmáticas máximas médias de 5,4 µg/mL (coeficiente percentual de variação 20,3) nos dias 1 e 2,6 µg/mL (12,7) no dia 5. Doses de 150 mg/dia por 14 dias foram adequadamente toleradas em adultos saudáveis e um regime de dose diária de 150 mg por 3 dias, seguido de 225 mg por 11 dias parecia ser, geralmente, bem tolerado em um paciente com meningoencefalite por Ebola. No entanto, a farmacocinética do remdesivir em pacientes graves e, particularmente, as concentrações do trifosfato ativo do metabólito nucleotídeo (GS-441524) nas células do trato respiratório de pacientes tratados, são desconhecidas. Estudos de esquemas de doses mais altas para os quais existem dados de segurança (por exemplo, doses diárias de 150-220 mg) justificam consideração no COVID-19 grave. Nosso estudo constatou que o remdesivir foi adequadamente tolerado e não foram identificadas novas preocupações de segurança. A proporção geral de pacientes com eventos adversos graves tendeu a ser mais baixa em receptores de remdesivir do que em receptores de placebo. No entanto, uma proporção mais alta de receptores de remdesivir do que os de placebo

Acesse: <http://www.toledo.ufpr.br/portal/artigos-cientificos-covid-19/>

tiveram a dosagem prematuramente interrompida e vômitos), aumento de aminotransferases ou pelos investigadores por causa de eventos adversos, bilirrubina e piora do estado cardiopulmonar. incluindo sintomas gastrointestinais (náuseas, anorexia

Tabela 4. Sumário dos eventos adversos na população segura que ocorreram em mais de 1 participante

	Grupo remdesivir (n=155)		Grupo placebo (n=78)	
	Qualquer grau	Grau 3 ou 4	Qualquer grau	Grau 3 ou 4
Eventos adversos (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%)
Hiperglicemia	11 (7%)	0	6 (8%)	0
Anemia	18 (12%)	1 (1%)	12 (15%)	2 (3%)
Rash	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 sanguíneos elevados	10 (6%)	0	8 (10%)	0
Contagem de leucócitos elevada	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 elevada	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
Vômitos	4 (3%)	0	2 (3%)	0
Redução de sódio sérico	4 (3%)	0	2 (3%)	0
Aumento 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 do desconforto respiratório agudo	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 da COVID-19	1 (1%)	0	0	0
Parada cardíaca	1 (1%)	0	0	0
Síndrome coronariana aguda	0	0	1 (1%)	1 (1%)
Taquicardia	0	0	1 (1%)	0
Choque séptico	1 (1%)	0	1 (1%)	1 (1%)
Abscesso 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
D-dímero aumentado	0	0	1 (1%)	1 (1%)
Hemorragia digestiva baixa	1 (1%)	1 (1%)	0	0
Íleo paralítico	0	0	1 (1%)	0
Trombose venosa profunda	1 (1%)	1 (1%)	1 (1%)	1 (1%)

Acesse: <http://www.toledo.ufpr.br/portal/artigos-cientificos-covid-19/>

Lesão renal aguda	1 (1%)	0	0	0
Cetoacidose diabética	0	0	1 (1%)	1 (1%)
Síndrome de disfunção de múltiplos órgãos	1 (1%)	0	2 (3%)	0
Eventos que levaram à descontinuação de medicamentos				
Qualquer	18 (12%)	3 (2%)	4 (5%)	1 (1%)
Insuficiência respiratória ou síndrome do desconforto respiratório agudo	7 (5%)	1 (1%)	1 (1%)	0
Infecção secundária	4 (3%)	0	7 (9%)	2 (3%)
Insuficiência cardiopulmonar	3 (2%)	0	1 (1%)	0
Náuseas	1 (1%)	0	0	0
Vômitos	1 (1%)	0	0	0
Íleo paralítico	0	0	1 (1%)	0
Alanina aminotransferase elevada	2 (1%)	1 (1%)	0	0
Rash	2 (1%)	0	0	0
Pouco apetite	1 (1%)	0	0	0
Bilirrubina total elevada	1 (1%)	0	0	0
Lesão renal aguda	1 (1%)	1 (1%)	0	0
Convulsão	0	0	1 (1%)	0
Esquizofrenia agravada	0	0	1 (1%)	1 (1%)
Depressão agravada	0	0	1 (1%)	1 (1%)

Os dados são n (%) e incluem todos os eventos reportados após o tratamento antiviral. Alguns pacientes tiveram mais de um evento adverso. 36 pacientes cessaram o uso do medicamento, 22 devido a eventos adversos e 14 pacientes devido a outras razões (como alta hospitalar ou óbito precoce). COVID-19= doença coronavírus 2019.

As limitações do nosso estudo incluem poder insuficiente para detectar diferenças presumidas nos resultados clínicos, início do tratamento bastante tarde no COVID-19 e a ausência de dados sobre a recuperação de vírus infecciosos ou sobre o possível surgimento de suscetibilidade reduzida ao remdesivir. É importante notar que, em primatas não humanos, os efeitos inibitórios do remdesivir na recuperação infecciosa de SARS-CoV-2 em lavados broncoalveolares foram muito maiores que nos controles, mas a detecção de RNA viral em amostras do trato respiratório superior e inferior não foi consistentemente diminuída em relação aos controles. Os coronavírus parcialmente resistentes à inibição pelo remdesivir (EC50 cerca de seis vezes maior) foram obtidos após a passagem seriada *in vitro*, mas esses vírus permanecem suscetíveis a concentrações mais altas de remdesivir e apresentam comprometimento na aptidão. O uso frequente de corticosteroides em nosso grupo de pacientes pode ter

promovido a replicação viral, como observado em SARS e MERS, embora esses estudos tenham relatado apenas o prolongamento da detecção de RNA viral, e não de vírus infeccioso. Além disso, não temos resposta para saber se um tratamento mais longo e uma dose mais alta de remdesivir seriam benéficos em pacientes com COVID-19 grave.

Em resumo, descobrimos que esse regime posológico de remdesivir intravenoso foi adequadamente tolerado, mas não proporcionou efeitos clínicos ou antivirais significativos em pacientes gravemente enfermos com COVID-19. No entanto, não foi possível excluir diferenças clinicamente significativas e observamos reduções numéricas em alguns parâmetros clínicos. Estudos em andamento com amostras maiores continuarão a informar nossa compreensão do efeito do remdesivir no COVID-19. Além disso, estratégias para aumentar a potência antiviral do remdesivir (por

Acesse: <http://www.toledo.ufpr.br/portal/artigos-cientificos-covid-19/>

exemplo, regimes de doses mais altas, combinação com outros antivirais ou anticorpos neutralizantes da SARS-CoV-2) e mitigar as respostas imunopatológicas do hospedeiro que contribuem para a gravidade do COVID-19 (por exemplo, inibidores da IL-6, IL-1 ou TNF α) requerem estudo rigoroso em pacientes com COVID-19 grave.

Contribuintes

BC, CW e YeW tiveram acesso total a todos os dados do estudo e assumem a reponsabilidade pela integridade dos dados e pela precisão da análise dos dados. CW e BC decidiram publicar o artigo. BC, CW, YeW, PWH, TJ, e FGH forneceram informações sobre o desenho do estudo. BC, CW, YeW, FGH, e PWH foram responsáveis pela aquisição, análise e interpretação dos dados. YeW, FGH, PWH e GF elaboraram o manuscrito. BC, CW, PWH, FGH, GF, TJ, e XG revisaram criticamente o manuscrito. YeW contribuiu para a análise estatística. GF deu sugestões valiosas para a análise dos dados. Todos os autores contribuíram para a realização do estudo.

Declaração de interesses

A FGH atuou como consultora não remunerada da Gilead Sciences em seu programa antiviral respiratório, fora do trabalho enviado. Todos os outros autores declararam não haver interesses concorrentes.

Partilha de dados

Após a aprovação da Administração de Recursos Genéticos Humanos da China, esses dados do estudo podem ser compartilhados com pesquisadores qualificados que enviam uma proposta com uma valiosa pergunta de pesquisa. Um contrato deve ser assinado.

Agradecimentos

Nós agradecemos à Gilead Sciences pelo fornecimento dos medicamentos do estudo e a Huyen Cao e Anu Osinusi pelos conselhos sobre o uso seguro do remdesivir. Agradecemos a Joe Yao e Ella Lin pela consulta estatística. Agradecemos também aos membros do conselho internacional de monitoramento de segurança de dados (Jieming Qu [chair], Weichung

Joe Shih, Robert Fowler, Rory Collins, and Chen Yao), estatísticos independentes (Xiaoyan Yan and Bin Shan), secretários acadêmicos (Lingling Gao and Junkai Lai), fornecedores de sistemas eDMC (Tai Xie, Rong Ran, Peng Zhang, and Emily Wang) por seus serviços. A Roche Diagnostics (Shanghai) forneceu instrumentos e detecção *in vitro* para SARS-CoV-2. A assistência SMO foi fornecida por Shanghai MedKey Med-Tech Development, Clinplus, Hangzhou SIMO, e MEDPISON. Este trabalho foi apoiado por Chinese Academy of Medical Sciences Emergency Project of COVID-19 (2020HY320001); Major Projects of National Science and Technology on New Drug Creation and Development (2020ZX09201012); the National Key Research and Development Program of China (2018YFC1200102); e Beijing Science and Technology Project (Z19110700660000). O TJ é financiado por National Institutes of Health Research (NIHR) Senior Research Fellowship (2015-08-001). O PH é financiado por Wellcome Trust and the UK Department for International Development [215091/Z/18/Z], Bill & Melinda Gates Foundation [OPP1209135], e NIHR [200907].

REFERÊNCIAS

1. Johns Hopkins University and Medicine. COVID-19 map. Johns Hopkins Coronavirus Resource Centre. <https://coronavirus.jhu.edu/map.html> (accessed April 25, 2020).
2. 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; published online Feb 24. DOI:10.1001/jama.2020.2648.
3. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020; 395: 507–13.

Acesse: <http://www.toledo.ufpr.br/portal/artigos-cientificos-covid-19/>

4. 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.
5. Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M, et al. Covid-19 in critically ill patients in the Seattle region—case series. *N Engl J Med* 2020; published online March 30. DOI:10.1056/NEJMoa2004500.
6. 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: 2–71.
7. Liu J, Cao R, Xu M, et al. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Discov* 2020; 6: 16.
8. Tang W, Cao Zhu, Han M, et al. Hydroxychloroquine in patients with COVID-19: an open-label, randomized, controlled trial. *medRxiv* 2020; published online April 14. DOI:10.1101/2020.04.10.20060558 (preprint).
9. Chen C, Huang J, Cheng Z, et al. Favipiravir versus arbidol for COVID-19: a randomized clinical trial. *medRxiv* 2020; published online April 15. DOI:10.1101/2020.03.17.20037432 (preprint).
10. Shen C, Wang Z, Zhao F, et al. Treatment of 5 critically ill patients with COVID-19 with convalescent plasma. *JAMA* 2020; published online March 27. DOI:10.1001/jama.2020.4783.
11. Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A trial of lopinavir–ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020; published online March 18. DOI:10.1056/NEJMoa2001282.
12. Lo MK, Jordan R, Arvey A, et al. GS-5734 and its parent nucleoside analog inhibit filo-, pneumo-, and paramyxoviruses. *Sci Rep* 2017; 7: 43395.
13. Sheahan TP, Sims AC, Graham RL, et al. Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. *Sci Transl Med* 2017; 9: eaal3653.
14. Warren TK, Jordan R, Lo MK, et al. Therapeutic efficacy of the small molecule GS-5734 against Ebola virus in rhesus monkeys. *Nature* 2016; 531: 381–85.
15. Brown AJ, Won JJ, Graham RL, et al. Broad spectrum antiviral remdesivir inhibits human endemic and zoonotic deltacoronaviruses with a highly divergent RNA dependent RNA polymerase. *Antiviral Res* 2019; 169: 104541.
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. 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 USA* 2020; 117: 6771–76.
18. Pizzorno A, Padey B, Julien T, et al. Characterization and treatment of SARS-CoV-2 in nasal and bronchial human airway epithelia. *bioRxiv* 2020; published online April 2. DOI:10.1101/2020.03.31.017889 (preprint).
19. Williamson BN, Feldmann F, Schwarz B, et al. Clinical benefit of remdesivir in rhesus macaques infected with SARS-CoV-2. *bioRxiv* 2020; published online April 22. DOI:10.1101/2020.04.15.043166 (preprint).
20. 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.
21. Grein J, Ohmagari N, Shin D, et al. Compassionate use of remdesivir for patients with severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020; published online April 10. DOI:10.1056/NEJMoa2007016.
22. 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.
23. Whitehead J, Stratton I. Group sequential clinical trials with triangular continuation regions. *Biometrics* 1983; 39: 227–36.

24. Gilead Sciences. Investigator's brochure of remdesivir, 5th edn. Feb 21, 2020.
25. Jacobs M, Rodger A, Bell DJ, et al. Late Ebola virus relapse causing meningoencephalitis: a case report. *Lancet* 2016; 388: 498–503.
26. Agostini ML, Andres EL, Sims AC, et al. Coronavirus susceptibility to the antiviral remdesivir (GS-5734) is mediated by the viral polymerase and the proofreading exoribonuclease. *MBio* 2018; 9: e00221–18.
27. Lee N, Allen Chan KC, Hui DS, et al. Effects of early corticosteroid treatment on plasma SARS-associated coronavirus RNA concentrations in adult patients. *J Clin Virol* 2004; 31: 304–09.
28. Arabi YM, Mandourah Y, Al-Hameed F, et al. Corticosteroid therapy for critically ill patients with Middle East respiratory syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 197: 757–67.

Correspondence Copyright © 2020 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Traduzido por¹: Alessandra Antonioli, Luís Fernando Rafalski Pereira, Pablo Guarisco Ferreira
Supervisão²: Dra. Patricia Leen Kosako

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