



Uso de remdesivir em pacientes com COVID-19: revisão sistemática e meta-análise

Suzana E Tanni¹, Antonio Silvinato², Idevaldo Floriano³,
Hélio A Bacha⁴, Alexandre Naime Barbosa⁵, Wanderley M Bernardo⁶

1. Disciplina de Pneumologia, Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista – UNESP – Botucatu (SP) Brasil.
2. Medicina Baseada em Evidências, Associação Médica Brasileira, São Paulo (SP) Brasil.
3. Medicina Baseada em Evidências, Cooperativa Baixa Mogiana, Mogi-Guaçu (SP) Brasil.
4. Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo (SP) Brasil.
5. Departamento de Infectologia, Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista – UNESP – Botucatu (SP) Brasil.
6. Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Recebido: 24 setembro 2021.

Aprovado: 2 novembro 2021.

RESUMO

Objetivo: Estudos na literatura sobre o uso de remdesivir no tratamento de pacientes com COVID-19 têm apresentado resultados divergentes. O objetivo deste estudo foi responder a perguntas a respeito do uso de remdesivir no tratamento de pacientes hospitalizados com COVID-19 moderada a grave. **Métodos:** Trata-se de uma revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos controlados randomizados (ECR) de fase 3 e estudos observacionais de coorte recuperados de diversos bancos de dados, comparando pacientes hospitalizados com COVID-19 moderada a grave recebendo remdesivir a controles. **Resultados:** Foram recuperados 207 estudos, dos quais 9 preencheram os critérios de elegibilidade e foram incluídos no estudo. A meta-análise somente dos ECR não mostrou diferenças estatisticamente significativas entre os grupos remdesivir e controle quanto à mortalidade ou ao uso de ventilação mecânica/oxigenação por membrana extracorpórea, e a qualidade das evidências foi moderada e baixa, respectivamente. O uso de remdesivir aumentou a taxa de recuperação em 6% (IC95%: 3-9; p = 0,004) e a taxa de melhora clínica em 7% (IC95%: 1-14; p = 0,02). Além disso, não foram observadas diferenças significativas entre os grupos remdesivir e controle quanto à mortalidade quando a meta-análise concentrou-se apenas nos estudos observacionais de coorte [diferença de risco = -0,01 (IC95%: -0,02 a 0,01); p = 0,32; qualidade das evidências: moderada], e o risco de eventos adversos foi de 4% (IC95%: -0,08 a 0,01; p = 0,09). **Conclusões:** O uso de remdesivir no tratamento de pacientes com COVID-19 moderada a grave não teve impacto significativo em desfechos clinicamente importantes.

Descritores: Antivirais; COVID-19; SARS-CoV-2.

INTRODUÇÃO

Em março de 2020, a OMS declarou que a atual pandemia de COVID-19 havia se espalhado pelo mundo, com 200.840.000 pessoas infectadas pelo novo SARS-CoV-2 e 4.265.000 óbitos.⁽¹⁾ No Brasil, até agosto de 2021, foram 20.026.000 casos diagnosticados e 559.607 óbitos,⁽²⁾ com taxa de mortalidade de 3,81%. O risco de mortalidade é maior com a presença de comorbidades e a necessidade de ventilação mecânica.⁽³⁾

O principal mecanismo subjacente à SDRA está relacionado à ligação da glicoproteína de superfície viral, denominada glicoproteína da espícula, à enzima conversora de angiotensina 2, o receptor mais abundante nas células epiteliais alveolares do tipo II nos pulmões, permitindo a entrada do vírus.⁽⁴⁾

O remdesivir é um medicamento antiviral intravenoso de amplo espectro criado em 2017 como opção de tratamento compassivo da infecção pelo vírus Ebola e posteriormente testado para a síndrome respiratória do Oriente Médio e o coronavírus da SARS.⁽⁵⁾ O remdesivir é um pró-fármaco análogo de nucleotídeo de ação direta que inibe o RNA a incorporar trifosfatos e interferir na atividade da RNA polimerase viral.⁽⁶⁾ A eficácia *in vitro* do

remdesivir contra o SARS-CoV-2 já foi demonstrada.⁽⁷⁾ Em um modelo animal (*Macaca mulatta*) de infecção por SARS-CoV-2, o tratamento com remdesivir, iniciado logo após a inoculação, resultou em menor carga viral nos pulmões e menor dano pulmonar em comparação com os animais de controle.⁽⁸⁾

O remdesivir foi aprovado pela *Food and Drug Administration* (EUA) para uso em pacientes adultos e pediátricos hospitalizados (≥ 12 anos de idade e ≥ 40 kg de peso) infectados por SARS-CoV-2 e recebeu ainda autorização condicional de comercialização da *European Medicines Agency* para uso em pacientes com pneumonia por SARS-CoV-2 que estejam recebendo oxigênio suplementar. No Brasil, o remdesivir foi aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária para uso em pacientes com COVID-19 que estejam hospitalizados e não estejam recebendo ventilação mecânica. No entanto, as evidências provenientes de revisões sistemáticas e meta-análises são conflitantes⁽⁹⁻¹¹⁾ e justificam uma revisão sistemática “viva” (*living systematic review*). Portanto, esta revisão sistemática procurou identificar, descrever, avaliar e sintetizar as evidências a respeito dos desfechos clínicos do uso de remdesivir em pacientes hospitalizados com COVID-19.

Endereço para correspondência:

Suzana E Tanni, Disciplina de Pneumologia, Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Botucatu, Distrito de Rubião Junior, s/n, CEP 18618-970, Botucatu, SP, Brasil.

Tel.: 55 14 3811-1171. Email: suzanapneumo@gmail.com

Apoio financeiro: Nenhum.

MÉTODOS

Esta revisão sistemática foi realizada em conformidade com as recomendações *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*.⁽¹²⁾

Crterios de elegibilidade

O protocolo deste estudo baseou-se na metodologia PICO (**P**atients of interest, **I**ntervention to be studied, **C**omparison of intervention, and **O**utcome of interest, isto é, população, intervenção a ser estudada, comparação de intervenções e desfecho). Portanto, a estrutura PICO no presente estudo foi **P**atients: pacientes adultos com COVID-19; **I**ntervention: uso de remdesivir; **C**omparison: comparação entre tratamento-padrão e placebo; **O**utcomes: taxa de mortalidade por qualquer causa em 29 dias, taxa de recuperação em 29 dias, taxa de melhora clínica em 29 dias, necessidade de ventilação mecânica ou *extracorporeal membrane oxygenation* (ECMO, oxigenação por membrana extracorpórea) e eventos adversos. Desfechos intermediários como tempo de internação hospitalar (em dias) foram excluídos.

Foram considerados elegíveis para o estudo ensaios clínicos controlados randomizados (ECR) de fase 3 e estudos observacionais de coorte com pelo menos 24 dias de acompanhamento. Não impusemos restrições quanto à data de publicação, idioma ou disponibilidade do texto completo.

Fontes de informação e estratégia de busca

Dois dos autores elaboraram uma estratégia de busca que foi revisada e aprovada pela equipe, selecionaram fontes de informação e realizaram buscas sistemáticas nos seguintes bancos de dados: MEDLINE, EMBASE, *Cochrane Central Register of Controlled Trials* e ClinicalTrials.gov. Para cada banco de dados, foram usadas estratégias de busca específicas: ("COVID-19" OR "COVID" OR "coronavirus" OR "SARS-CoV-2") AND ("remdesivir" OR "Adenosine nucleoside triphosphate analog" OR "Adenosine Monophosphate") AND (Therapy/narrow[filter] OR Prognosis/narrow [filter] OR "Comparative study" OR "Comparative studies"). *Cochrane Central Register of Controlled Trials*: (COVID-19 OR COVID OR CORONAVIRUS OR SARS-CoV-2) AND (remdesivir). A estratégia de busca incluiu estudos publicados até 18 de outubro de 2021.

Seleção de estudos

Dois pesquisadores independentes selecionaram os dados e os extraíram dos estudos incluídos. Em primeiro lugar, os artigos foram selecionados com base no título e no resumo. Em segundo lugar, os textos integrais foram avaliados para decidir se os estudos seriam incluídos ou excluídos, e as divergências foram resolvidas por consenso.

Coleta de dados e desfechos investigados

Foram extraídos dos estudos dados referentes à autoria, ano de publicação, descrição dos pacientes, intervenções (remdesivir ou controle), números absolutos de cada desfecho e período de acompanhamento.

Risco de viés e qualidade das evidências

O risco de viés dos ECR foi avaliado por meio da ferramenta de risco de viés da *Cochrane* (RoB 2),^(13,14) assim como o foram outros elementos fundamentais, expressos assim: muito sério, sério ou não sério. No caso dos estudos de coorte, o risco de viés foi avaliado por meio da ferramenta atualmente recomendada pela *Cochrane* para estimar a eficácia e segurança de estudos de intervenção não randomizados: *Risk Of Bias In Non-randomized Studies of Interventions* (ROBINS-I).⁽¹⁵⁾ A ferramenta ROBINS-I avalia sete domínios de viés, classificados segundo o momento em que ocorrem. O risco de viés foi avaliado por dois investigadores independentes e, em caso de divergência, um terceiro investigador deliberou sobre a avaliação. A qualidade das evidências foi extrapolada a partir do risco de viés e descrita por meio da terminologia *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE), isto é, muito baixa, baixa ou alta; no caso de meta-análises, a qualidade das evidências foi descrita por meio do programa GRADEpro Guideline Development Tool (McMaster University, Hamilton, ON, Canadá) como sendo muito baixa, baixa, moderada ou alta.

Síntese dos resultados e análise

Os desfechos categóricos foram expressos por grupo (remdesivir ou controle), número de eventos e risco calculado (em %) para cada grupo (por meio da divisão do número de eventos pelo total de pacientes em cada grupo). Quando a diferença entre os grupos quanto ao risco foi significativa, o IC95% foi expresso com base no número necessário para tratar (NNT) ou no número necessário para prejudicar. Usamos o modelo de efeitos fixos ou de efeitos randomizados na meta-análise para avaliar o efeito do remdesivir vs. controle nos desfechos quando esses dados estavam disponíveis em pelo menos dois ECR ou estudos observacionais de coorte. Os efeitos das meta-análises foram relatados em forma de diferenças de risco (DR) e IC95%; os IC95% que incluíram o número 0 indicaram que não houve diferença entre os braços remdesivir e controle quanto ao efeito dos desfechos. O uso de DR mostra o tamanho do efeito absoluto na meta-análise em comparação com o risco relativo ou a razão de chances, e essa técnica pode ser usada quando o desfecho binário for zero em ambos os braços do estudo. A heterogeneidade entre os estudos quanto aos efeitos foi quantificada pelo coeficiente I^2 ($I^2 > 50\%$ indica heterogeneidade elevada). Para a meta-análise, usamos o programa *Review Manager*, versão 5.4 (*Cochrane*, Oxford, Reino Unido). Os resultados foram apresentados por desenho metodológico (ECR ou estudo observacional de coorte).

RESULTADOS

Foram identificados 207 estudos nos bancos de dados selecionados (Figura 1). Após a eliminação das duplicatas e a inclusão dos estudos que preencheram os critérios de elegibilidade, 14 estudos foram selecionados para a

avaliação do texto integral. Destes, foram excluídos 5 (Figura 1); portanto, foram selecionados seis ECR⁽¹⁶⁻²¹⁾ e três estudos observacionais de coorte.⁽²²⁻²⁴⁾ As características (Tabela 1), resultados, risco de viés, qualidade das evidências e síntese das evidências desses estudos estão descritos abaixo (Tabelas 2-4). Não foi identificado nenhum viés de publicação.

A população total foi composta por 12.379 pacientes hospitalizados com COVID-19 moderada a grave (8.044 dos seis ECR e 4.335 dos três estudos observacionais de coorte); 5.722 pacientes receberam remdesivir e 6.657 receberam o tratamento-padrão ou placebo. No que tange ao risco de viés nos ECR,⁽¹⁶⁻²¹⁾ dois tiveram randomização e alocação cega, com risco de viés,^(17,20) quatro tiveram cegamento simples, sem cegamento do observador,⁽¹⁶⁻¹⁹⁾ e um não empregou a análise por intenção de tratar,⁽¹⁷⁾ o que foi considerado um risco de viés (Tabela 3).

No tocante ao risco de viés nos três estudos não randomizados, apenas um apresentou viés moderado em virtude de dados incompletos. Em geral, os estudos apresentaram baixo risco de viés (Figura 2 e Tabela 4).⁽²²⁻²⁴⁾

Descrição qualitativa dos resultados incluídos

Beigel et al.⁽¹⁶⁾ realizaram um ECR controlado por placebo com pacientes adultos hospitalizados com COVID-19 e comprometimento pulmonar nos EUA, Dinamarca, Reino Unido, Grécia, Coreia, México, Espanha, Japão e Cingapura. Os pacientes foram estratificados de acordo com a gravidade do comprometimento pulmonar (uso de ventilação mecânica ou oxigênio suplementar). A intervenção foi o tratamento com remdesivir 200 mg i.v. no 1º dia, seguido de remdesivir 100 mg i.v. do 2º ao 10º dia ou até a alta/óbito. O desfecho primário foi o tempo de recuperação, definido com base em uma escala ordinal de 8 pontos (1: não hospitalizado e sem limitações de atividades; 2: não hospitalizado, com limitações de atividades, necessidade de oxigenoterapia domiciliar ou ambos; 3: hospitalizado, sem necessidade de oxigênio suplementar e sem necessidade de cuidados médicos contínuos — no caso de a hospitalização ter sido prolongada para controle de infecções ou outros motivos não médicos; 4: hospitalizado, sem necessidade de oxigênio suplementar, porém com necessidade de cuidados médicos contínuos — relacionados à COVID-19 ou outros quadros clínicos; 5: hospitalizado, com

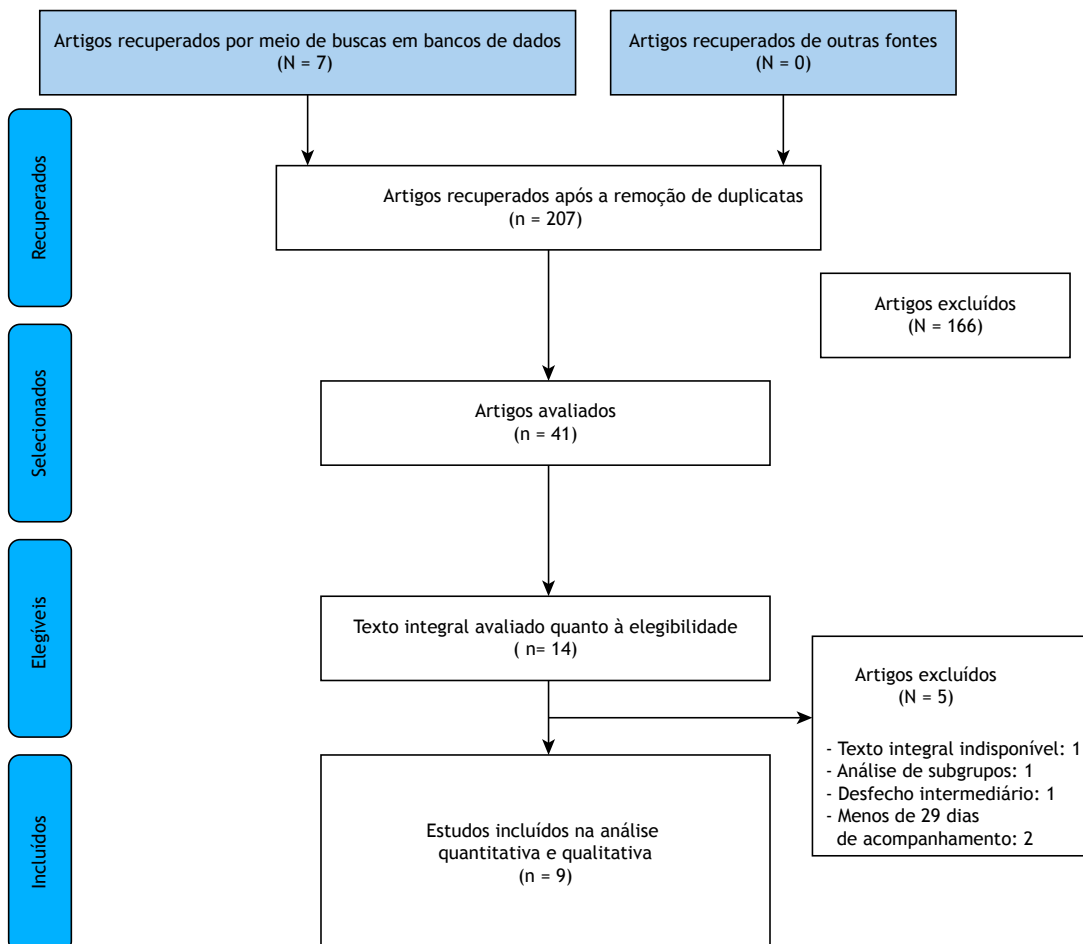


Figura 1. Fluxograma da seleção de estudos conforme as diretrizes *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*.⁽¹²⁾

Estudo	Desenho	População	Intervenção	Grupo de comparação	Desfecho	Acompanhamento
Beigel et al. ⁽¹⁶⁾	ECR	Adultos hospitalizados com COVID-19 e comprometimento pulmonar Diferentes níveis de gravidade da COVID-19	(N = 541) Remdesivir: 200 mg i.v. no 1º dia, seguido de 100 mg do 2º ao 10º dia ou até a alta ou óbito	(N = 521) Placebo	Mortalidade em 15 e 29 dias Ventilação mecânica ou ECMO Tempo de recuperação (alta ou hospitalização para controle de infecções) Melhora clínica (escala de recuperação)	29 dias
Spinner et al. ⁽¹⁹⁾	ECR	Pacientes hospitalizados com SARS causada por COVID-19 (alterações pulmonares e $SpO_2 < 94\%$ em ar ambiente = doença moderada a grave)	(N = 197) Remdesivir: 200 mg no 1º dia, seguido de 100 mg do 2º ao 10º dia (N = 199) Remdesivir: 200 mg no 1º dia, seguido de 100 mg do 2º ao 5º dia	(N = 200) Tratamento-padrão corticosteroide, hidroxicloroquina, azitromicina, lopinavir-ritonavir	Mortalidade Ventilação mecânica ou ECMO Taxa de recuperação (escala de recuperação) Melhora clínica (escala de recuperação)	28 dias
Wang et al. ⁽²⁰⁾	ECR	Pacientes adultos hospitalizados com COVID-19 e início dos sintomas em até 12 dias $SpO_2 < 94\%$ em ar ambiente, $PaO_2/FiO_2 < 300$ ou pneumonia viral radiológica COVID-19 grave	(N = 158) Remdesivir: 200 mg i.v. no 1º dia de UTI, seguido de 100 mg i.v. do 2º ao 10º dia Uso concomitante de lopinavir-ritonavir, interferon e corticosteroides	(N = 79) Placebo	Mortalidade Melhora clínica (escala de recuperação ou alta) Eventos adversos graves	28 dias
Solidarity Trial Consortium da OMS et al. ⁽¹⁸⁾	ECR	Pacientes adultos (≥ 18 anos) hospitalizados com COVID-19 Diferentes níveis de gravidade de COVID-19	(N = 2.750) Remdesivir: 200 mg no dia 0, seguido de 100 mg do 1º ao 9º dia	(N = 4.088) Tratamento-padrão, corticosteroides, plasma convalescente, anti-IL-6	Mortalidade Ventilação mecânica ou ECMO	28 dias

Continua...▶

Tabela 1. Descrição dos estudos incluídos na meta-análise. (Continuação)

Estudo	Desenho	População	Intervenção	Grupo de comparação	Desfecho	Acompanhamento
Mahajan et al. ⁽¹⁷⁾	ECR	Pacientes adultos (18-60 anos) hospitalizados com COVID-19 moderada a grave nos últimos 4 dias com pneumonia viral, FR > 24 ciclos/min e SpO ₂ < 94%, sem ventilação mecânica ou falência de múltiplos órgãos	(N = 34) Remdesivir: 200 mg i.v. no 1º dia, seguido de 100 mg do 2º ao 5º dia Uso concomitante de heparina e corticosteroides	(N = 36) Tratamento-padrão, corticosteroides, heparina	Mortalidade Ventilação mecânica Taxa de recuperação (escala de recuperação)	24 dias
Ader et al. ⁽²¹⁾	ECR	Pacientes adultos (≥ 18 anos) hospitalizados com COVID-19 moderada a grave, baseada em avaliação clínica e SpO ₂ < 94% ou necessidade de oxigênio suplementar, ventilação não invasiva ou ventilação mecânica	(N = 414) Remdesivir: 200 mg i.v. no 1º dia, seguido de 100 mg i.v. do 2º ao 10º dia	(N = 418) Tratamento-padrão, corticosteroides, heparina	Estado clínico no 15º e 29º dia Tempo até a melhora Tempo até a alta hospitalar	29 dias
Kalligeros et al. ⁽²²⁾	EOC	Pacientes adultos hospitalizados com COVID-19 e SpO ₂ < 94% ou necessidade de oxigênio suplementar Alterações pulmonares, depuração de creatinina > 50 mL/min, AST e ALT < 5 unidades do limite superior da normalidade	(N = 99) Remdesivir: 200 mg no 1º dia, seguido de 100 mg do 2º ao 10º dia	(N = 125) Tratamento-padrão, corticosteroides, plasma convalescente, hidroxilcloroquina	Mortalidade Mortalidade Melhora clínica Tempo de internação hospitalar	28 dias
Ohl et al. ⁽²³⁾	EOC	Teste positivo para SARS-CoV-2 14 dias antes da hospitalização ou durante a hospitalização Depuração de creatinina > 50 mL/min, AST e ALT < 5 unidades do limite superior da normalidade	(N = 1.172) Remdesivir	(N = 1.172) Tratamento-padrão, corticosteroide, hidroxilcloroquina, azitromicina, heparina	Mortalidade Tempo de internação hospitalar	30 dias
Olender et al. ⁽²⁴⁾	EOC	Pacientes adultos (≥ 18 anos) hospitalizados com COVID-19, SpO ₂ < 94% ou necessidade de oxigênio suplementar Alterações pulmonares, depuração de creatinina > 50 mL/min, AST e ALT < 5 unidades do limite superior da normalidade	(N = 268) Remdesivir: 200 mg no 1º dia, seguido de 100 mg do 2º ao 10º dia	(N = 1.399) Tratamento-padrão, azitromicina, imunobiológicos, inibidores da protease do HIV, hidroxilcloroquina, ribavirina	Mortalidade	28 dias

ECR: ensaio clínico controlado randomizado; e EOC: estudo observacional de coorte.

Tabela 2. Risco de viés dos ensaios clínicos controlados randomizados na análise.

Estudo	Ferramenta de risco de viés da Cochrane (RoB 2)				Desfecho	IDT	Cálculo do tamanho da amostra	Ensaio encerrado antes do previsto
	Randomização	Alocação	Cegamento duplo	Perdas				
Beigel et al. ⁽¹⁶⁾								
Spinner et al. ⁽¹⁹⁾								
Wang et al. ⁽²⁰⁾								
Solidarity Trial Consortium da OMS et al. ⁽¹⁸⁾								
Mahajan et al. ⁽¹⁷⁾								
Ader et al. ⁽²¹⁾								

PC: prognóstico característico; e IDT: intenção de tratar.

Observação: vermelho = risco de viés; amarelo = incerto; verde = sem risco de viés.

necessidade de oxigênio suplementar de qualquer tipo; 6: hospitalizado, com necessidade de ventilação não invasiva ou uso de dispositivos de oxigênio de alto fluxo; 7: hospitalizado, recebendo ventilação mecânica invasiva ou ECMO; 8: óbito). A definição de tempo de recuperação foi o primeiro dia, durante os 28 dias de acompanhamento, em que o paciente preencheu os critérios da categoria 1, 2 ou 3. Os desfechos secundários foram o tempo decorrido até a melhora de uma categoria e de duas categorias em relação à pontuação basal na escala ordinal; a incidência e duração do novo uso de oxigênio, da ventilação não invasiva ou oxigênio de alto fluxo e da ventilação invasiva ou ECMO; número de dias de hospitalização até o 29º dia e mortalidade 14 e 28 dias após a inclusão no estudo. Os desfechos de segurança foram eventos adversos e eventos adversos graves.⁽¹⁶⁾

Mahajan et al.⁽¹⁷⁾ realizaram um ECR em um único centro, com pacientes adultos hospitalizados com COVID-19 (RT-PCR confirmada nos últimos 4 dias), FR > 24 ciclos/min, SpO₂ < 94% e sem uso de ventilação mecânica ou falência de múltiplos órgãos. O grupo de intervenção recebeu remdesivir 200 mg i.v. no 1º dia, seguido de remdesivir 100 mg i.v. uma vez por dia do 2º ao 5º dia. Os desfechos foram mortalidade, uso de ventilação mecânica e taxa de recuperação.

O *Solidarity Trial Consortium* da OMS et al.⁽¹⁸⁾ realizaram um ECR com pacientes hospitalizados com COVID-19 (≥ 18 anos de idade) que não haviam recebido nenhum medicamento experimental nem seriam transferidos nas 72 h seguintes. Os medicamentos experimentais foram remdesivir, hidroxicloroquina, lopinavir e interferon. O grupo controle de cada medicamento foi composto por pacientes designados para receber o tratamento-padrão no horário e local em que o medicamento em questão estivesse disponível localmente. Um dos grupos de intervenção recebeu remdesivir 200 mg i.v. no dia 0 e remdesivir 100 mg do 1º ao 9º dia. O objetivo principal foi avaliar os efeitos do medicamento na mortalidade hospitalar, independentemente de o óbito ter ocorrido antes ou depois do 28º dia. Os desfechos secundários foram o uso de ventilação mecânica e o tempo de internação hospitalar.⁽¹⁸⁾

Spinner et al.⁽¹⁹⁾ realizaram um ECR nos EUA, Europa e Ásia usando três grupos diferentes aleatoriamente designados em uma proporção de 1:1:1 para receber remdesivir por até 5 dias, remdesivir por até 10 dias ou o tratamento-padrão. A randomização não foi estratificada. Os autores incluíram pacientes hospitalizados com SARS causada por COVID-19 (alterações pulmonares e SpO₂ < 94% em ar ambiente). Todos os pacientes aleatoriamente alocados para um dos grupos de remdesivir receberam 200 mg i.v. no 1º dia, seguido de remdesivir 100 mg i.v., infundido entre 30 e 60 min, uma vez por dia nos dias subsequentes. Os desfechos exploratórios pré-especificados foram o tempo de recuperação (melhora de uma pontuação inicial de 2-5 para uma pontuação de 6 ou 7 ou de uma pontuação inicial de 6 para uma pontuação de

Tabela 3. Análise GRADE de remdesivir em comparação com placebo/tratamento-padrão em pacientes hospitalizados com COVID-19 moderada a grave em ensaios clínicos controlados randomizados.

N. de estudos	Desenho do estudo	Avaliação da certeza			Outras considerações	N. de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
		Risco de viés	Inconsistência	Indirectness		Imprecisão	Remdesivir	Placebo/tratamento-padrão	Relativo (IC95%)		
Mortalidade em 29 dias											
5	Ensaio randomizados	muito sério ^a	não sério	não sério	nenhuma	390/3.669 (10,6%)	397/3.543 (11,2%)	RR 0,94 (0,82 a 1,07)	7 a menos por 1.000 (de 20 a menos a 8 a mais)	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE
Pacientes recuperados em 29 dias											
3	Ensaio randomizados	muito sério ^b	não sério	não sério	nenhuma	579/768 (75,4%)	525/757 (69,4%)	RR 1,09 (1,03 a 1,15)	62 a mais por 1.000 (de 21 a mais a 104 a mais)	⊕○○○ BAIXA	IMPORTANTE
Melhora clínica em 29 dias											
2	Ensaio randomizados	muito sério ^d	não sério	não sério	nenhuma	277/351 (78,9%)	211/278 (75,9%)	RR 1,10 (1,01 a 1,19)	76 a mais por 1.000 (de 8 a mais a 144 a mais)	⊕○○○ BAIXA	IMPORTANTE
Ventilação mecânica ou ECMO em 29 dias											
5	Ensaio randomizados	muito sério ^a	não sério	não sério	muito sérias ^f	354/3.268 (10,8%)	375/3.152 (11,9%)	RR 0,76 (0,46 a 1,26)	29 a menos por 1.000 (de 64 a menos a 31 a mais)	⊕○○○ MUITO BAIXA	IMPORTANTE
Eventos adversos graves em 29 dias											
3	Ensaio randomizados	não sério	não sério	não sério	nenhuma	169/880 (19,2%)	201/794 (25,3%)	RR 0,75 (0,63 a 0,90)	63 a menos por 1.000 (de 94 a menos a 25 a menos)	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE

GRADE: *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*; e RR: razão de risco.

Explicações

- Três dos cinco estudos não tiveram cegamento do(s) pesquisador(es). Dois estudos apresentaram risco de viés relacionado à randomização e alocação, com algumas questões importantes.
- Dois dos três estudos não tiveram cegamento do(s) pesquisador(es), e um estudo apresentou risco de viés relacionado à randomização e alocação cega, com algumas questões importantes.
- Intervalo de confiança grande
- Um dos dois estudos incluídos não teve cegamento do(s) pesquisador(es), e um apresentou risco de viés relacionado à randomização e alocação cega, com algumas questões importantes.
- Heterogeneidade elevada ($I^2 = 71\%$).
- Viés de publicação.

Tabela 4. Análise GRADE de remdesivir em comparação com placebo/tratamento-padrão em pacientes hospitalizados com COVID-19 moderada a grave em estudos observacionais de coorte.

N. de estudos	Desenho do estudo	Risco de vies	Avaliação da certeza			N. de pacientes Remdesivir	Tratamento-padrão	Efeito		Certeza	Importância
			Inconsistência	Indirectness	Imprecisão			Outras considerações	Relativo (IC95%)		
Mortalidade em 28 dias											
3	Estudo observacional	não sério	muito sério ^a	não sério	não sério	194/1.639 (11.8%)	367/2.696 (13.6%)	RR 0,85 (0,56 a 1,28)	20 a menos por 1.000 (de 60 a menos a 38 a mais)	⊕⊕⊕○ MODERADO	IMPORTANTE

GRADE: *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*; e RR: razão de risco. Explicações

a. Heterogeneidade elevada ($I^2 = 76\%$).

7); tempo de recuperação modificada (melhora de uma pontuação inicial de 2-4 para uma pontuação de 5-7, melhora de uma pontuação inicial de 5 para uma pontuação de 6-7 ou melhora de uma pontuação inicial de 6 para uma pontuação de 7); tempo de melhora clínica (melhora ≥ 2 pontos em relação à pontuação inicial na escala ordinal de 7 pontos); tempo de melhora de 1 ou mais pontos; tempo de suspensão de qualquer tipo de suporte de oxigênio e mortalidade por qualquer causa.⁽¹⁹⁾

Wang et al.⁽²⁰⁾ realizaram um ECR em dez hospitais em Wuhan, China, com pacientes adultos hospitalizados com COVID-19 e pneumonia confirmada por exame de imagem do tórax, $SpO_2 \leq 94\%$ em ar ambiente ou relação $PaO_2/FIO_2 \leq 300$ mmHg, e início dos sintomas ≤ 12 dias. O desfecho clínico primário foi o tempo decorrido até a melhora clínica dentro de 28 dias após a randomização. A definição de melhora clínica foi alta hospitalar ou redução de 2 pontos em relação à pontuação inicial no momento da admissão em uma escala ordinal de 6 pontos (6: óbito; 5: internação hospitalar para receber ECMO ou ventilação mecânica; 4: internação hospitalar para receber ventilação não invasiva ou oxigenoterapia de alto fluxo; 3: internação hospitalar para receber oxigenoterapia; 2: internação hospitalar, porém sem necessidade de oxigenoterapia; 1: alta ou preenchimento dos critérios de alta). Os desfechos secundários foram mortalidade por qualquer causa no 28º dia e frequência de ventilação mecânica invasiva.⁽²⁰⁾

Ader et al.⁽²¹⁾ realizaram um ECR na França, Bélgica, Áustria, Portugal e Luxemburgo. Os autores incluíram pacientes adultos hospitalizados com COVID-19 e estertores crepitantes evidenciados durante o exame clínico, além de $SpO_2 \leq 94\%$ em ar ambiente ou necessidade de oxigênio suplementar, dispositivos de oxigênio de alto fluxo, ventilação não invasiva ou ventilação mecânica. O remdesivir foi administrado por via intravenosa na dose de 200 mg no 1º dia, seguido de uma dose de 100 mg (infusão de 1 h uma vez por dia por até 10 dias). O desfecho primário foi o estado clínico no 15º dia, medido pela escala ordinal de 7 pontos do Protocolo Mestre da OMS (1: não hospitalizado e sem limitações de atividades; 2: não hospitalizado, com limitações de atividades; 3: hospitalizado, sem necessidade de oxigênio suplementar; 4: hospitalizado, com necessidade de oxigênio suplementar; 5: hospitalizado, recebendo ventilação não invasiva ou oxigênio de alto fluxo; 7: hospitalizado, recebendo ventilação mecânica invasiva ou ECMO). Os desfechos secundários foram o estado clínico e mudança em relação ao estado clínico inicial no 29º dia; tempo de melhora de 1-2 pontos na escala ordinal de 7 pontos ou alta hospitalar até o 29º dia; tempo de internação hospitalar; tempo decorrido até nova ventilação mecânica; mortalidade hospitalar e mortalidade no 28º dia.⁽²¹⁾

Kalligeros et al.⁽²²⁾ realizaram um estudo observacional nos EUA com pacientes adultos (≥ 18 anos) hospitalizados com COVID-19 ≤ 4 dias antes e $SpO_2 \leq$

Estudo	Domínios do risco de viés							Avaliação	
	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7		Geral
Kalligeros et al. ⁽²²⁾	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Ohl et al. ⁽²²⁾	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Olender et al. ⁽²²⁾	+	+	+	+	-	+	+	-	-

Domínios:
 D1: Viés de confusão
 D2: Viés de seleção dos participantes
 D3: Viés de classificação das intervenções
 D4: Viés em virtude de desvios das intervenções pretendidas
 D5: Viés em virtude de dados incompletos
 D6: Viés de aferição dos desfechos
 D7: Viés de seleção do resultado relatado

Figura 2. Risco de viés dos estudos não randomizados.^a

^aEm conformidade com a ferramenta *Risk Of Bias In Non-randomized Studies of Interventions (ROBINS-I)*.⁽¹⁵⁾

94% ou com necessidade de suplementação de oxigênio e infiltrados pulmonares. Os pacientes receberam remdesivir 200 mg i.v. no 1º dia, seguido de uma dose de manutenção diária de 100 mg do 2º ao 10º dia ou até a alta hospitalar ou óbito. O desfecho primário foi o impacto do remdesivir na mortalidade hospitalar por qualquer causa até o 28º dia. Os desfechos secundários foram o tempo decorrido até a recuperação clínica, o tempo decorrido até a melhora clínica e o tempo decorrido até a alta.

Ohl et al.⁽²³⁾ realizaram um estudo observacional retrospectivo com pacientes com teste positivo para SARS-CoV-2 em até 14 dias antes da hospitalização ou durante a hospitalização em instituições pertencentes à *Veterans Health Administration* (EUA). O desfecho primário foi a mortalidade em 30 dias a partir do início do tratamento com remdesivir.

Olender et al.⁽²⁴⁾ com base em um ECR e em um estudo longitudinal do mundo real, realizaram um estudo prospectivo com pacientes hospitalizados com COVID-19 e $SpO_2 \leq 94\%$ em ar ambiente ou com necessidade de suplementação de oxigênio e infiltrados pulmonares. O grupo de intervenção recebeu remdesivir 200 mg no 1º dia, seguido de remdesivir 100 mg/dia do 2º ao 5º dia ou do 2º ao 10º dia. Os desfechos foram a recuperação clínica após o início do tratamento e a mortalidade por qualquer causa em 28 dias.

Resultados dos ECR

Mortalidade

A análise da mortalidade em 29 dias incluiu seis ECR (8.044 pacientes).⁽¹⁶⁻²¹⁾ Não se observou nenhuma diferença estatística entre os grupos remdesivir/tratamento-padrão e tratamento-padrão/placebo [DR = -0,01 (IC95%: -0,02 a 0,01); $p = 0,32$; $I^2 = 0\%$; Figura 3A]. A qualidade das evidências foi moderada.

Taxa de recuperação até o 29º dia

Os estudos diferiram quanto às definições de recuperação. Beigel et al.⁽¹⁶⁾ consideraram que o paciente havia se recuperado quando apresentou pontuação de 1 a 3 com base nos critérios de uma

escala ordinal de 8 pontos. Mahajan et al.⁽¹⁷⁾ usaram uma escala ordinal de 6 pontos (1: sem necessidade de hospitalização; 2: hospitalizado, sem necessidade de oxigênio suplementar; 3: hospitalizado, com necessidade de oxigênio suplementar; 4: hospitalizado, com necessidade de oxigênio de alto fluxo ou ventilação não invasiva; 5: hospitalizado, com necessidade de ventilação mecânica ou recebendo ventilação mecânica; 6: óbito). Spinner et al.⁽¹⁹⁾ usaram uma escala ordinal de 7 pontos pela qual a recuperação foi a melhora de uma pontuação inicial de 2-5 para uma pontuação = 6 ou 7, ou de uma pontuação inicial = 6 para uma pontuação = 7. Ader et al.⁽²¹⁾ usaram uma escala ordinal de 7 pontos do Protocolo Mestre da OMS.

Com base nesses quatro estudos ($N = 2.357$).^(16,17,19,21) o uso de remdesivir/tratamento-padrão, em comparação com placebo/tratamento-padrão, aumentou a taxa de recuperação em 6% [DR = 0,06 (IC95%: 0,03-0,09); $p = 0,004$; $I^2 = 0\%$], com NNT = 17 pacientes para que 1 paciente se recuperasse (IC95%: 11-33; Figura 3B). No entanto, a qualidade das evidências foi baixa.

Taxa de melhora clínica em 29 dias

A melhora clínica foi definida de acordo com o protocolo do estudo. Spinner et al.⁽¹⁹⁾ consideraram melhora clínica a melhora de pelo menos 2 pontos em relação à pontuação inicial em uma escala ordinal de 7 pontos (1 = óbito e 7 = alta hospitalar). Wang et al.⁽²⁰⁾ usaram uma redução de 2 pontos em relação à pontuação inicial em uma variação da escala ordinal (de 6 pontos) ou a alta hospitalar, o que ocorresse primeiro.

Dois estudos avaliaram o desfecho melhora clínica em 29 dias ($n = 629$). A comparação dos grupos remdesivir/tratamento-padrão e placebo/tratamento-padrão mostrou um aumento de 7% na taxa de pacientes com melhora clínica, favorecendo o remdesivir [DR = 0,07 (IC95%: 0,01-0,14); $p = 0,02$; $I^2 = 0\%$; NNT = 14 (IC95%: 7-100); Figura 3C]. No entanto, a qualidade das evidências foi baixa.

Ventilação mecânica ou ECMO em 29 dias

Seis estudos foram incluídos para avaliar o desfecho uso de ventilação mecânica ou ECMO em 29 dias

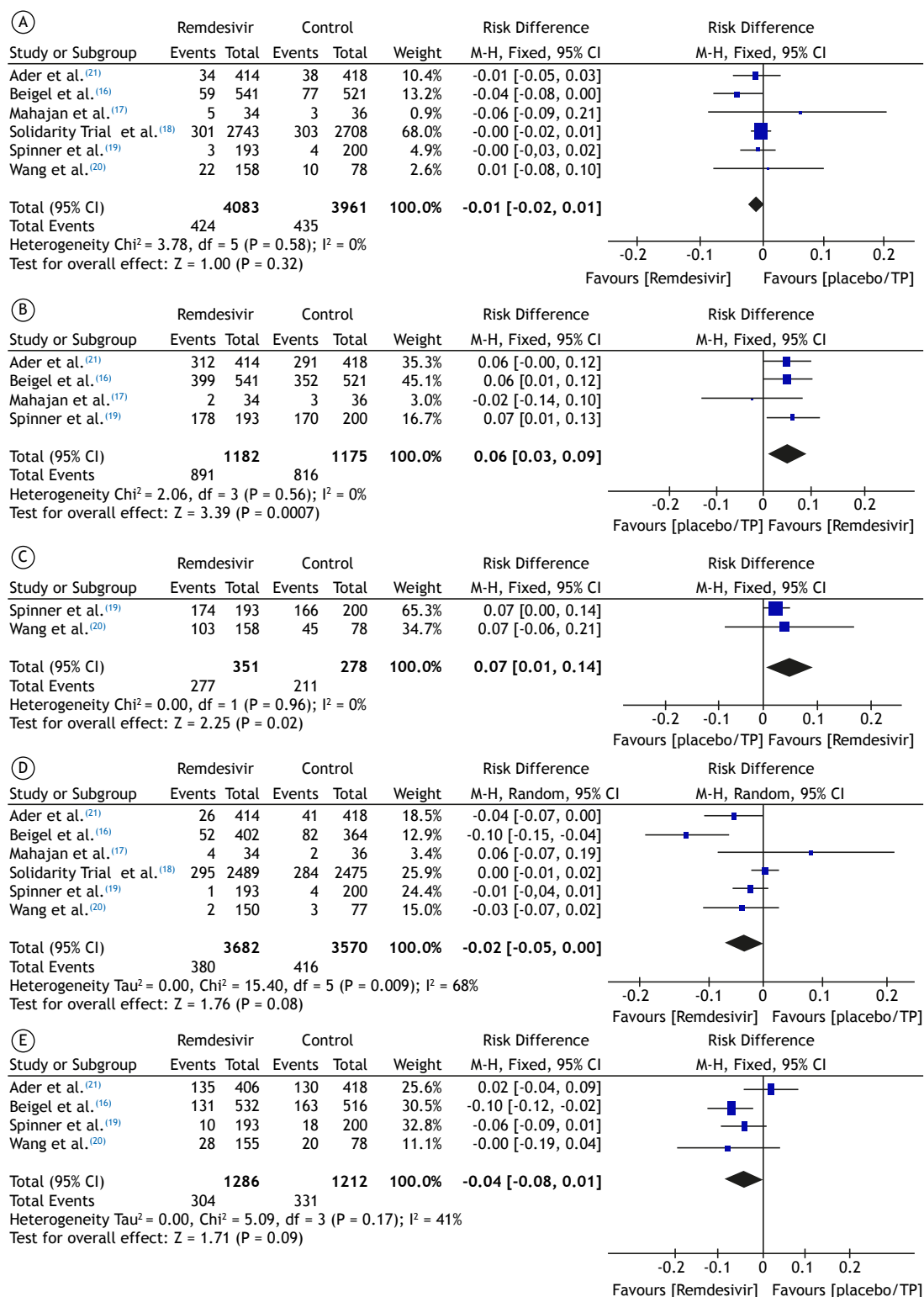


Figura 3. Meta-análises e gráficos de floresta (baseados em ensaios clínicos controlados randomizados) entre os grupos intervenção [remdesivir/tratamento-padrão (TP)] e controle (placebo/TP) quanto à mortalidade em 29 dias (em A); taxa de recuperação de pacientes em 29 dias (em B); taxa de melhora clínica em 29 dias (em C); uso de ventilação mecânica/extracorporeal membrane oxygenation (oxigenação por membrana extracorpórea) em 29 dias (em D); e eventos adversos graves em 29 dias (em E). RDV: remdesivir; M-H: método de Mantel-Haenszel; e df: degrees of freedom (graus de liberdade).

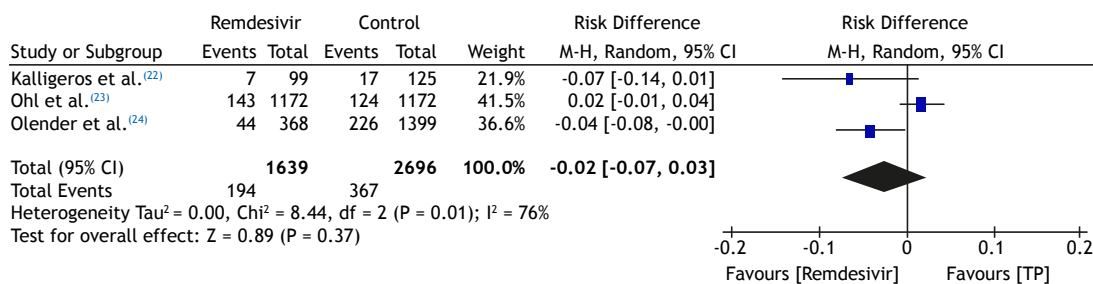


Figura 4. Meta-análise e gráfico de floresta (baseados em estudos observacionais de coorte) entre os grupos intervenção [remdesivir/tratamento-padrão (TP)] e controle (placebo/TP) quanto à mortalidade em 28 dias. RDV: remdesivir; M-H: método de Mantel-Haenszel; e df: *degrees of freedom* (graus de liberdade).

(n = 7.252). Não se observou nenhuma diferença estatisticamente significativa entre os grupos remdesivir/tratamento-padrão e placebo/tratamento-padrão [DR = -0,02 (IC95%: -0,05 a 0,00); p = 0,08; I² = 68%; Figura 3D]. A qualidade das evidências foi baixa.⁽¹⁶⁻²¹⁾

Eventos adversos graves em 29 dias

Quatro estudos, com um total de 2.498 participantes, foram usados para avaliar eventos adversos graves.^(16,19-21) Ao comparar os grupos remdesivir/tratamento-padrão e placebo/tratamento-padrão, observamos que o uso de remdesivir não influenciou o risco de eventos adversos graves. O risco de eventos adversos foi de 4% [DR = -0,04 (IC95%: -0,08 a 0,01); p = 0,09; I² = 41%; Figura 3E]. A qualidade das evidências foi moderada.

Resultados dos estudos observacionais de coorte

Mortalidade

Três estudos de coorte avaliaram a mortalidade em 24-28 dias, com um total de 4.335 participantes.⁽²²⁻²⁴⁾ Não se observou nenhuma diferença estatisticamente significativa entre os grupos remdesivir/tratamento-padrão e placebo/tratamento-padrão [DR = -0,02 (IC95%: -0,07 a 0,03); p = 0,37; I² = 76%; Figura 4]. A qualidade das evidências desses estudos foi moderada.

Qualidade das evidências dos ECR e estudos observacionais de coorte

A qualidade das evidências na análise dos grupos remdesivir/tratamento-padrão vs. grupos de controle, incluindo apenas os ECR, variou de acordo com o desfecho analisado durante um período de acompanhamento de até 29 dias, em conformidade com a terminologia GRADE: óbito (moderada), taxa de recuperação (baixa), melhora clínica (baixa) e eventos adversos graves (moderada; Tabela 3).

Os três estudos de coorte incluíram apenas a mortalidade por qualquer causa como desfecho, permitindo a meta-análise, e apresentaram evidências de qualidade moderada no período de 24 a 28 dias de acompanhamento (Tabela 4).

DISCUSSÃO

Os principais resultados desta revisão sistemática foram que o remdesivir não teve efeito na redução da mortalidade, no uso de ventilação mecânica/ECMO ou em eventos adversos graves em pacientes hospitalizados com COVID-19 moderada a grave. No entanto, observamos um aumento das taxas de melhora clínica e recuperação nesses pacientes.

No tocante ao desfecho mortalidade, nossos resultados são semelhantes aos de uma revisão sistemática anterior publicada na literatura.^(9,11,25,26) Em estudos que revelaram menor risco de mortalidade com o uso de remdesivir, observamos diferenças nas características metodológicas; essas meta-análises reuniram estudos observacionais e ECR ou avaliaram a taxa de mortalidade no 14º dia.⁽¹⁰⁾ Esses aspectos podem afetar diretamente os resultados e influenciar as decisões referentes ao tratamento. Na presente revisão sistemática, usamos métodos robustos, como as DR, para considerar os desfechos críticos (mortalidade e uso de ventilação mecânica) e demonstramos o efeito direto da intervenção. Além disso, dividimos os resultados combinados levando em consideração o desenho dos estudos reunidos.

Com relação às taxas de melhora clínica e recuperação, o uso de remdesivir teve influência positiva em pacientes hospitalizados na presente meta-análise. Por outro lado, mesmo com resultados positivos, precisamos considerar as diferenças entre os estudos que usaram diferentes escalas de gravidade da doença que poderiam afetar diretamente o desfecho, levando a um benefício incerto na melhora clínica. Diferentemente de nossos resultados, a literatura demonstra de forma consistente uma taxa reduzida de eventos adversos graves associados ao uso de remdesivir,^(9,25,26) o que é um fator clinicamente importante e deve ser considerado ao tomar decisões referentes ao tratamento. No entanto, quando comparamos a importância de diferentes desfechos, devemos considerar as opiniões dos pacientes. Mesmo quando a taxa de mortalidade é semelhante, o conhecimento a respeito da melhora clínica pode influenciar as decisões referentes ao tratamento.

O uso precoce de remdesivir em pacientes hospitalizados com COVID-19 moderada a grave pode

estar relativamente associado às taxas de melhora clínica e recuperação. No entanto, precisamos avaliar essa afirmação considerando as interações entre diferentes tratamentos. Uma proporção maior de pacientes nos ECR incluídos nesta revisão sistemática recebeu outras opções de tratamento de COVID-19, tais como corticosteroides, plasma convalescente e imunoterapia. A interação entre diferentes intervenções farmacológicas e diferentes sistemas de suporte respiratório e comorbidades precisa ser explorada nos resultados principais. No entanto, isso exige um número maior de pacientes porque a análise de subgrupos não conseguiu demonstrar a eficácia do remdesivir na redução da taxa de mortalidade.⁽⁹⁾ A transposição dessas informações para modificar a prática clínica precisa ser equilibrada com o NNT, custos e efeitos. No caso de países de baixa e média renda, o impacto dos altos custos do tratamento de COVID-19 por paciente precisa ser considerado com base nas melhores evidências clínicas.

A força desta revisão sistemática reside nas características metodológicas adotadas, com a separação entre ECR e estudos observacionais de coorte, revelando a influência do uso do remdesivir nos desfechos selecionados. A certeza dos resultados do presente estudo depende de novos ECR com uma população maior para análise. Portanto, não podemos afirmar se nossos resultados podem ser usados como modificadores no futuro. No entanto, para reduzir o viés de publicação, usamos uma estratégia de busca abrangente. Não obstante, esta revisão sistemática tem limitações que precisam ser abordadas.

Em suma, os resultados desta revisão sistemática não demonstraram nenhum benefício advindo do uso profilático de remdesivir no tratamento de COVID-19.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base na avaliação dos ECR incluídos nesta revisão sistemática, em pacientes hospitalizados com COVID-19 moderada a grave, o uso de remdesivir/tratamento-padrão é equivalente ao tratamento convencional até o 29º dia e não apresenta diferenças quanto ao risco de óbito ou eventos adversos graves, sendo que a qualidade das evidências é moderada. No entanto, foi observado um aumento de 6% no número de pacientes que se recuperaram (NNT = 17), embora a qualidade das evidências tenha sido baixa. Além disso, houve um aumento de 7% no número de pacientes com melhora clínica (NNT = 14), embora a qualidade das evidências tenha sido baixa. Não houve diferença quanto ao risco de necessidade de ventilação mecânica/ECMO, mas a qualidade das evidências foi baixa. Com base na avaliação dos estudos observacionais de coorte incluídos nesta revisão sistemática, em pacientes hospitalizados com COVID-19 moderada a grave, remdesivir/tratamento-padrão é equivalente ao tratamento convencional em 24-28 dias e não modifica o risco de óbito, sendo que a qualidade das evidências é moderada.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

SET, HAB, AN e WMB: concepção e desenho do estudo. WMB, AS e IF: coleta de dados, análises estatísticas e interpretação dos dados. WMB e SET: redação do manuscrito. SET, HAB, AN e WMB: revisão crítica e aprovação da versão final.

CONFLITO DE INTERESSES

Nenhum conflito declarado.

REFERÊNCIAS

- World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: WHO; c2021 [cited 2021 Aug 7]. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Available from: <https://covid19.who.int/>
- World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: WHO; c2021 [cited 2021 Aug 7]. Brazil: WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Available from: <https://covid19.who.int/region/amro/country/br>
- Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study [published correction appears in *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1038] [published correction appears in *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1038]. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-1062. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
- Gerard L, Lecocq M, Bouzin C, Hoton D, Schmit G, Pereira JP, et al. Increased Angiotensin-Converting Enzyme 2 and Loss of Alveolar Type II Cells in COVID-19-related Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;204(9):1024-1034. <https://doi.org/10.1164/rccm.202012-4461OC>
- Sheahan TP, Sims AC, Graham RL, Menachery VD, Gralinski LE, Case JB, et al. Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. *Sci Transl Med*. 2017;9(396):eaal3653. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aal3653>
- Gordon CJ, Tchesnokov EP, Woolner E, Perry JK, Feng JY, Porter DP, et al. Remdesivir is a direct-acting antiviral that inhibits RNA-dependent RNA polymerase from severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 with high potency. *J Biol Chem*. 2020;295(20):6785-6797. <https://doi.org/10.1074/jbc.RA120.013679>
- Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res*. 2020;30(3):269-271. <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0>
- Williamson BN, Feldmann F, Schwarz B, Meade-White K, Porter DP, Schulz J, et al. Clinical benefit of remdesivir in rhesus macaques infected with SARS-CoV-2. *Nature*. 2020;585(7824):273-276. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2423-5>
- Ansems K, Grundeis F, Dahms K, Mikolajewska A, Thieme V, Piechotta V, et al. Remdesivir for the treatment of COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;8(8):CD014962. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD014962>
- Angamo MT, Mohammed MA, Peterson GM. Efficacy and safety of remdesivir in hospitalised COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Infection*. 2021;1-15. <https://doi.org/10.1007/s15010-021-01671-0>
- Singh S, Khera D, Chugh A, Khera PS, Chugh VK. Efficacy and safety of remdesivir in COVID-19 caused by SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2021;11(6):e048416. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-048416>
- Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
- Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron

- I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019;366:l4898. <https://doi.org/10.1136/bmj.l4898>
14. McGuinness LA, Higgins JPT. Risk-of-bias VISualization (robvis): An R package and Shiny web app for visualizing risk-of-bias assessments. *Res Synth Methods*. 2021;12(1):55-61. <https://doi.org/10.1002/jrsm.1411>
 15. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016;355:i4919. <https://doi.org/10.1136/bmj.i4919>
 16. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *N Engl J Med*. 2020;383(19):1813-1826. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2007764>
 17. Mahajan L, Singh AP, Gifty. Clinical outcomes of using remdesivir in patients with moderate to severe COVID-19: A prospective randomised study. *Indian J Anaesth*. 2021;65(Suppl 1):S41-S46. https://doi.org/10.4103/ija.IJA_149_21
 18. WHO Solidarity Trial Consortium, Pan H, Peto R, Henao-Restrepo AM, Preziosi MP, Sathiyamoorthy V, et al. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 - Interim WHO Solidarity Trial Results. *N Engl J Med*. 2021;384(6):497-511. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2023184>
 19. Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, Arribas López 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. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.16349>
 20. 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 [published correction appears in *Lancet*. 2020 May 30;395(10238):1694]. *Lancet*. 2020;395(10236):1569-1578. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31022-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31022-9)
 21. Ader F, Bouscambert-Duchamp M, Hites M, Peiffer-Smadja N, Poissy J, Belhadi D, et al. Remdesivir plus standard of care versus standard of care alone for the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19 (DisCoVeRy): a phase 3, randomised, controlled, open-label trial [published online ahead of print, 2021 Sep 14]. *Lancet Infect Dis*. 2021;S1473-3099(21)00485-0.
 22. 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):ofaa319. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa319>
 23. Ohl ME, Miller DR, Lund BC, Kobayashi T, Richardson Miell K, Beck BF, et al. Association of Remdesivir Treatment With Survival and Length of Hospital Stay Among US Veterans Hospitalized With COVID-19. *JAMA Netw Open*. 2021;4(7):e2114741. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.14741>
 24. Olender SA, Walunas TL, Martinez E, Perez KK, Castagna A, Wang S, et al. Remdesivir Versus Standard-of-Care for Severe Coronavirus Disease 2019 Infection: An Analysis of 28-Day Mortality. *Open Forum Infect Dis*. 2021;8(7):ofab278. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofab278>
 25. 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;174(2):209-220. <https://doi.org/10.7326/M20-5752>
 26. Piscocoya 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. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0243705>