

Farmacoterapia da COVID-19: aplicação do remdesivir *in vitro* e *in vivo*

Pharmacotherapy of COVID-19: in vitro and in vivo application of remdesivir

Recebido em: 02/08/2021

Aceito em: 23/02/2022

Mariana de Almeida Rosa REZENDE; Alice Ferreira CORDEIRO; Andrey Paradela de SOUSA; Isadora Valério da SILVEIRA

Instituto de Ciências da Vida, Universidade Federal de Juiz de Fora, Campus Avançado Governador Valadares. Rua São Paulo, 745, Centro, CEP 35010180.

Governador Valadares, MG, Brasil.

E-mail: marianaarrezende@gmail.com

ABSTRACT

The coronavirus (SARS-CoV-2) is a pathogen that causes severe acute respiratory syndrome in humans (COVID-19). Its outbreak has engulfed the world suddenly, leading to a global pandemic crisis. This review article was designed to evaluate the existing evidence and experience related to an already-approved pharmacologic agent called remdesivir. PubMed, Scopus, Web of Science, and SCIELO databases were used to search for word-combinations, such as “COVID-19 AND Remdesivir” or “SARS-CoV-2 AND Remdesivir”. Four reviewers independently searched results and abstracted data from selected studies up to March 21. Remdesivir has been shown to inhibit SARS-CoV-2, *in vitro* and *in vivo*, with therapeutic potential in treating patients hospitalized with COVID-19. However, it has been associated with the development of adverse effects.

Keywords: pharmacotherapy; COVID-19; antiviral.

RESUMO

O novo coronavírus (SARS-CoV-2) é um patógeno causador da síndrome respiratória aguda grave em humanos (COVID-19). Sua eclosão envolveu o mundo de maneira repentina, levando a uma crise pandêmica global. Este artigo de revisão foi desenvolvido para avaliar as evidências e experiências existentes relacionadas a um agente farmacológico já aprovado, chamado remdesivir. As plataformas PubMed, Scopus, Web of Science and SciELO foram utilizadas para pesquisar por combinações de palavras, como “COVID-19 AND Remdesivir” ou “SARS-CoV-2 AND Remdesivir”. Quatro revisores buscaram resultados de maneira independente e extraíram os dados dos estudos selecionados até março de 2021. O remdesivir demonstrou inibir o SARS-CoV-2 *in vitro* e *in vivo*, apresentando potencial terapêutico no tratamento de pacientes hospitalizados com COVID-19, embora tenha sido associado ao desenvolvimento de efeitos adversos.

Palavras-chave: farmacoterapia; COVID-19; antiviral.

INTRODUÇÃO

O SARS-CoV-2, vírus de RNA, é considerado uma nova forma evolutiva da família de coronavírus, descrita inicialmente em dezembro de 2019 na cidade Wuhan, na China. Este patógeno desencadeou a COVID-19, reconhecida como infecção viral pandêmica pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em janeiro de 2020 (1,2). Os principais sintomas detectados foram febre, dores de cabeça, tosse, dispneia, perda do paladar e do olfato, e mialgia ou fadiga, podendo evoluir para uma resposta imune inflamatória generalizada e desencadear efeitos potencialmente fatais (3). Devido à alta capacidade de transmissão e disseminação da doença, foi classificada como uma pandemia no início de 2020, pouco após os primeiros casos relatados, sendo os primeiros notificados no Brasil em fevereiro do mesmo ano. Logo, o agente etiológico e a doença tornaram-se evidência de investigação na comunidade científica (4).

O surgimento em território chinês pode estar associado à vivência próxima entre humanos e morcegos, considerados possíveis hospedeiros; à diversidade climática e à biodiversidade do país; e à alimentação, que inclui animais abatidos recentemente (5). Dessa forma, é considerada como origem provável a seleção natural em animal hospedeiro e posterior transferência zoonótica ou seleção natural em humanos após tal transferência (6).

A partir da emergência de saúde pela pandemia da COVID-19, alternativas profiláticas e terapêuticas foram buscadas pela comunidade científica, sendo utilizadas técnicas de reposicionamento de fármacos, sendo um desses o remdesivir. Remdesivir é um pró-fármaco, isto é, substância capaz de gerar metabólitos ativos após passar por biotransformação (7). Originalmente utilizado para tratamento do vírus Ebola, remdesivir é considerado um antiviral promissor contra uma variedade de vírus de RNA, como o SARS-CoV-2, pois é capaz de competir com o trifosfato de adenosina (ATP) durante a replicação viral, por ser um análogo desse nucleotídeo; se tornando, portanto, alvo de estudos *in vitro* e *in vivo* (8,9)

O fármaco foi desenvolvido com enfoque em vírus com potencial pandêmico, como o Ebola e os vírus da família Coronaviridae (MERS-CoV e SARS-CoV), sendo impulsionado pelo surto de EBOLA em 2014. Apesar de considerado inferior à terapia baseada em anticorpos para o Ebola, e a intervenção ter sido interrompida, os estudos para tratamento dessa doença foram úteis para avaliação do perfil de segurança do remdesivir, tornando-o um promissor candidato à terapia do SARS-CoV-2 (10).

Após a autorização do acesso expandido ao remdesivir em março de 2020, com restrições quanto ao uso em grávidas e crianças, a *Food and Drug Administration* (FDA) aprovou o tratamento de pacientes hospitalizados por COVID-19 com esse medicamento em outubro de 2020 (11). Posteriormente, foi autorizado para uso temporário em diversos países, sendo aprovado pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA) (12) e no Brasil, pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), em março de 2021 (13).

O uso do remdesivir para tratamento da COVID-19 deve seguir as orientações previstas pelo Relatório de Recomendação do Remdesivir para tratamento de pacientes com COVID-19 hospitalizados com pneumonia e necessidade de suplementação de oxigênio (14), onde é recomendada a utilização em pacientes com idade igual ou superior a 12 anos, peso corporal mínimo de 40 kg, pneumonia por COVID-19, e em uso de oxigênio suplementar. No entanto, são necessárias mais pesquisas sobre o comportamento do pró-fármaco em grupos como grávidas, crianças, pessoas com acometimentos renais e hepáticos e imunodeprimidos, cujo uso ainda é pouco estudado. Dessa forma, até a realização da presente revisão, apesar das aprovações, não há recomendações da OMS para seu uso (15). O objetivo deste trabalho consiste em avaliar as evidências científicas existentes acerca do potencial terapêutico do remdesivir para o tratamento da COVID-19.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa, com utilização de artigos buscados através das plataformas de pesquisa PubMed, Scopus, Web of

Science e Scielo por meio dos termos “Covid-19 AND Remdesivir” ou “SARS-Cov-2 AND Remdesivir”. Foram incluídos artigos publicados entre 2019 e 30 de março de 2021; nos idiomas português, inglês ou espanhol; que contivessem os termos citados anteriormente no título; e com temáticas que envolvessem estudos da utilização do remdesivir como terapia para a COVID-19. Como critérios de inclusão foram considerados artigos com abordagem relacionada ao uso terapêutico do remdesivir em pacientes infectados pela COVID-19, e como critérios de exclusão foram desconsiderados artigos identificados como duplicados entre as plataformas de pesquisa, não disponíveis na íntegra, revisões e meta-análises, ou que não integrassem os objetivos da temática da pesquisa. Posteriormente os artigos selecionados foram lidos em sua totalidade e revisados em pares, sendo utilizados 59 trabalhos científicos considerados elegíveis pelos autores.

RESULTADO E DISCUSSÃO

Análise molecular, farmacocinética e farmacodinâmica. O remdesivir é um pró-fármaco análogo de adenosina que requer bioativação intracelular. Suas propriedades farmacocinéticas são melhor observadas após a administração intravenosa, tal como é sugerido pelo relatório de recomendação do remdesivir (14). Essa via é preferencial devido ao intenso efeito de primeira passagem, acarretando em baixa biodisponibilidade do fármaco após administração por via oral (16). As concentrações plasmáticas máximas do metabólito ativo do remdesivir são atingidas e, aproximadamente, 1,5 h-2,0 h após a infusão endovenosa de 30 min, sendo capaz de se ligar a 88% das proteínas plasmáticas humanas, com ligação a 2% dessas proteínas pelo GS-441524, nucleosídeo trifosfato análogo farmacologicamente ativo. O regime posológico padrão sugerido pelo relatório de recomendação do remdesivir (14) consiste na administração de uma dose de ataque 200 mg de remdesivir, administrada por via intravenosa no primeiro dia. A partir do segundo dia, devem ser administrados 100 mg de remdesivir, uma vez ao dia, por pelo menos mais 4 dias, completando 5 dias de tratamento. É pos-

sível estender esse período por no máximo mais 5 dias, totalizando 10 dias.

Após a administração única de 150 mg de remdesivir por via endovenosa, 74% da dose foi recuperada na urina e 18% nas fezes. Cerca de 49% da dose recuperada na urina era constituída por GS-441524 e apenas 10% na forma de remdesivir. Ambos os dados demonstram que a depuração renal é a principal forma de eliminação do pró-fármaco. A meia-vida média de remdesivir é de 1 h e do GS-441524 é cerca de 27 h (14). Devido às características relacionadas ao processo de excreção, o relatório de recomendação do remdesivir (14) apontou que o fármaco não deve ser utilizado em pacientes com taxa de filtração glomerular menor que 30 mL/min, sob risco de aumento dos níveis plasmáticos de GS-441524. Por outro lado, os estudos de Le e cols. (2020) nesse grupo específico, demonstraram que a hemodiálise intermitente atuou de maneira significativa e constitui uma alternativa para reduzir a concentração plasmática do metabólito em até 59% (16).

Segundo Saha e cols. (2020) e To e cols. (2021), o remdesivir se assemelha à molécula de trifosfato de adenosina (ATP) e compete com este nucleotídeo durante a síntese do RNA viral, induzindo sua terminação prematura. O grupo hidroxila 3' do pró-fármaco forma uma ligação do tipo fosfodiéster com o próximo nucleotídeo, mas impede que a síntese do RNA viral seja concluída após a adição de mais três nucleotídeos (8,9). Os autores apontaram que a principal razão para a terminação precoce da cadeia de RNA após a inserção desses três nucleotídeos adicionais é um impedimento estérico entre o grupo CN substituinte da molécula de remdesivir incorporado e também devido a um resíduo lateral Serina-861. Assim, a barreira resulta da obstrução estereoquímica da passagem do grupo ciano pela cadeia lateral serina-861 na subunidade nsp12 da RdRp. Esse achado também está em conformidade com outros estudos, como o de Zhang e Zhou (2020) (17).

Estudos *in vitro*. Conforme foi evidenciado anteriormente, a análise molecular é uma forma de estudo muito importante para delimitar a estrutura e ação de fármacos que atuem contra

a COVID-19; no entanto, o teste *in vitro* dessas substâncias utilizando células e modelos experimentais animais são igualmente relevantes. Nessa perspectiva, Pruijssers e cols. (2020) evidenciaram que o remdesivir e o seu nucleosídeo pai GS-441524 inibem de forma potente a replicação do SARS-CoV-2 em células animais e em células de adenocarcinoma de pulmão humano (18).

Além disso, Choi e cols. (2020) testaram uma série de medicamentos a fim de avaliar sua eficácia contra o vírus e possível cardiotoxicidade gerada como efeito adverso do uso desses fármacos (19). Os autores utilizaram células Vero-E6 (provenientes de macacos verdes africanos) e, principalmente, cardiomiócitos derivados de células-tronco pluripotentes humanas. Foram testados os seguintes fármacos: cloroquina, hidroxicloroquina, remdesivir e favipiravir, primeiramente nas células animais. O remdesivir apresentou resultados satisfatórios necessitando de uma menor quantidade administrada do que os demais fármacos. Posteriormente, nos cardiomiócitos, o remdesivir apresentou uma inibição da replicação viral até 60 vezes maior que os outros fármacos, enquanto a eficácia da cloroquina foi reduzida significativamente nesse ambiente que simulava o coração humano.

Ademais, no estudo foi detectado um prolongamento das ondas QT em caso de superdosagem ou acúmulo do remdesivir no organismo, o que diverge do relatório de recomendação do remdesivir (14), onde foi indicado que não ocorre qualquer alteração nesse tipo de onda devido ao uso desse fármaco, apesar de apontar a necessidade de maiores estudos da ação sobre o intervalo QT. Tais fatores implicam em cuidado especial a pacientes cardiopatas com necessidade do uso do remdesivir. Monteil e cols. (2020) também realizaram testes com remdesivir em organoides de rins humanos e células Vero-E6 infectadas com SARS-CoV-2 (20). As células tratadas com o pró-fármaco reduziram significativamente a carga viral de forma proporcional à dose administrada. O estudo ainda apontou que esse fármaco exibe toxicidade hepática e renal em doses que são necessárias para controlar efetivamente a infecção por SARS-CoV-2. No entanto os autores inferiram, com base na

toxicidade do remdesivir em organoides, que a combinação deste e do hrsACE2 (ACE2 humano solúvel recombinante) poderia aumentar suas respectivas eficácias antivirais e, portanto, reduzir as concentrações necessárias para efeitos terapêuticos a doses abaixo da faixa tóxica em organoides humanos.

Choy e cols. (2020) também realizaram a testagem de 16 substâncias atualmente em estudo com potencial efeito contra a COVID-19 (21). Mediante a avaliação em células de macacos verdes infectadas com o vírus, foi observado que, dos compostos testados, apenas remdesivir, lopinavir, homoharringtonina e dicloridrato de emetina inibiram a replicação do viral em doses seguras. Outro resultado importante alcançado foi a sinergia entre o remdesivir e a emetina em quantidade relativamente menor do que se os fármacos fossem utilizados separadamente. Jang e cols. (2021) também apontaram sinergismo em combinações do remdesivir, dessa vez com a gemcitabina e seu análogo 2'-fluoro-2'-desoxicidina (2FdC), potencializando seus efeitos antirreplicação viral (22). Cabe ainda destacar que esse estudo utilizou células de pulmão humano, o que simulou o principal ambiente celular comprometido na maioria das infecções pela Síndrome Respiratória Aguda Grave.

Estudos em animais. No estudo de Pruijssers e cols. (2020) o remdesivir também foi testado em camundongos, que apresentaram melhora progressiva após a administração do fármaco, com menos obstruções pulmonares, ausência de hemorragias e uma menor replicação viral nos animais tratados, resultados estes ratificados cientificamente por meio da observação, necropsia e estudo de amostras em laboratório (18).

Nos estudos de Ye e cols. (2021) hamsters infectados com SARS-CoV-2 foram tratados com metilprednisolona e remdesivir e obtiveram cargas de RNA viral diminuída em regiões como as traqueias, pulmões e conchas nasais (23). A combinação de ambos os fármacos resultou em efeito antiviral e anti-inflamatório levando à supressão da replicação viral, inflamação, dano tecidual e menor supressão da resposta dos anticorpos antiRBD. Outrossim, Williamson e cols. (2020) avaliaram a eficácia do remdesivir contra

a pneumonia advinda do COVID-19 utilizando macacos Rhesus, os quais foram estudados durante a infecção e, posteriormente, sacrificados para análise cadavérica e celular (24). Os resultados foram considerados promissores, pois no grupo experimental, todos os animais apresentaram uma carga viral 100 vezes menor do que no grupo controle após 12 h da administração do remdesivir, o que indicou a importância do tratamento aos primeiros sinais de infecção. O grupo não tratado apresentou taquipneia e dispnéia, além da presença de lesões pulmonares macroscópicas e significativas. Vale destacar que não houve diminuição na eliminação do vírus, apenas em sua replicação.

Estudos em humanos. O tratamento com remdesivir, após ser considerado como potencial terapêutico para a COVID-19 e passar por estudos pré-clínicos, teve sua avaliação clínica, com realização de testes em humanos, para determinar a segurança, a eficácia e a possível liberação de uso emergencial e compassivo do medicamento. Dessa forma, sendo os agentes terapêuticos seguros contra o SARS-CoV-2 uma prioridade de busca, tendo em vista a pandemia da COVID-19, o pró-fármaco teve sua eficácia avaliada em estudos randomizados, observacionais e relatos de caso, tendo como alvo de análise seu uso isolado ou combinado com outros fármacos.

Muitos estudos demonstraram grande benefício potencial para o remdesivir, como o trabalho retrospectivo e observacional de Pasquini e cols. (2020) e o ensaio randomizado duplo-cego de Beigel e cols. (2020). Em ambos, foram relatados efeitos positivos, como melhor sobrevivência nos pacientes críticos internados em unidade intensiva hospitalar e submetidos à ventilação mecânica, mortalidade diminuída, menor tempo de recuperação e de alta hospitalar, maior chance e menor tempo de melhora, menor chance de incidência de novo uso do medicamento, menor tempo de uso de oxigênio, e menor incidência e duração diminuída do ECMO, parâmetros que alcançaram diferença significativa entre os pacientes tratados e não tratados (25,26). Além disso, no estudo de Beigel e cols. (2020), foi relatado ainda benefício aumentado para o medicamento quando administrado no início da infecção (26).

Contudo, em outros estudos, apesar dos benefícios diversos associados ao pró-fármaco no tratamento da COVID-19, a mortalidade não foi vinculada a uma melhora com significância estatística. No estudo de corte realizado por Lapadula e cols. (2020) e no ensaio de tratamento para COVID-19 (ACTT1), analisado e avaliado por Doggrell (2020), foram relatadas melhoras como maior probabilidade de extubação e alta hospitalar, menor tempo de recuperação e melhora clínica entre os pacientes, fatores que favorecem o uso do medicamento em indivíduos hospitalizados (27,28). No entanto, apesar de observada, numericamente, menor mortalidade nos pacientes tratados, esse parâmetro não foi estatisticamente menor em ambos os grupos e não foi relatada como notória diferença nos efeitos adversos aumentados dos grupos (placebo e remdesivir). Além disso, no primeiro estudo (27) foi relatada uma influência positiva nos pacientes que tiveram administração do remdesivir, com menor tempo decorrido da intubação.

Em um dos estudos observacionais analisados, realizado por Kalligeros e cols. (2020), a partir de dados de dois hospitais de cuidados agudos quaternários, a comparação entre grupo controle e remdesivir foi pouco promissora, devido a não atingirem significância (29). Nesse sentido, apesar de constatado número de mortes por todas as causas diminuído entre os pacientes que receberam o medicamento, não foi obtida significância estatística na mortalidade hospitalar, na recuperação clínica e na diferença do tempo de alta entre os grupos. Por outro lado, não foi associado qualquer risco aumentado de efeitos adversos em pacientes que receberam o fármaco.

A literatura apresenta também análises que tiveram como objetivo a avaliação das discrepâncias de eficácia e segurança no uso do remdesivir em curso de 5 e 10 dias, como o estudo analisado por Doggrell (2020), e o ensaio clínico randomizado aberto de fase 3, relatado por Goldman e cols. (2020). Em ambos, não houve diferença significativa na mortalidade, na eficácia, na melhora clínica, na duração da hospitalização, na incidência de efeitos adversos e no tempo de recuperação entre os grupos, tendo os resultados tendências semelhantes (28,30). No entanto, os

efeitos indesejados graves tiveram um aumento pouco expressivo no grupo de 10 dias e resultados foram aparentemente mais promissores, quando comparados a indivíduos que receberam o medicamento por um período de 5 dias. De modo semelhante, em um estudo de Shih e cols. (2020) o curso de 10 dias com o pró-fármaco também foi considerado como menos eficiente para casos graves, sendo, nesse caso, obtido maior efeito de melhora clínica 14º dia de tratamento (31).

Apesar de menos comuns, foram encontrados ainda estudos que avaliaram a diferença entre homens e mulheres na melhora associada ao tratamento com remdesivir para COVID-19, como a revisão retrospectiva de prontuários médicos em hospital um comunitário (32). Nesse estudo, foram constatados tempo médio de internação e duração de oxigenoterapia menores para homens, incidência de admissão na unidade de terapia intensiva maior para mulheres, e a mortalidade também foi maior nesse gênero. Apesar de efeitos adversos não serem relatados em ambos os grupos, os benefícios potenciais foram mais associados aos homens nessa análise. Além disso, foram avaliadas possíveis discrepâncias entre grupos raciais, não sendo constatada diferença clínica significativa no tratamento.

O ensaio clínico duplo-cego, randomizado e controlado por placebo relatado por Kalil e cols. (2021) avaliou as diferenças entre um tratamento isolado do fármaco e um tratamento combinado do remdesivir com o baricitinibe, em adultos hospitalizados com COVID-19 (33). Foram obtidos resultados que favorecem o uso combinado dos medicamentos, sendo eles: menor tempo de recuperação e alta; maior chance de melhora dos pacientes; menor mortalidade; incidência de novo uso de oxigênio inferior ao grupo controle; e número de dias em ventilação mecânica ou Oxigenação por Membrana Extracorpórea (ECMO) menor. Além disso, os efeitos adversos graves e que representam risco de morte tiveram maior incidência no grupo com tratamento do remdesivir isolado em comparação com o grupo de combinação.

De acordo com Ganesh e Nachimuthu (2020), os corticoesteroides inalatórios, em conjunto com o remdesivir e a dexametasona, podem ser

potenciais aliados no tratamento da COVID-19 (34). Os autores realizaram um estudo de caso com 6 pacientes, tendo sucesso no tratamento de 5 deles. Ademais, um estudo realizado por Franzetti e cols. (2020) indicou um possível efeito sinérgico no tratamento da COVID-19 entre o remdesivir e o antagonista do receptor de interleucina-1 Anakinra (35). Isso ocorre porque as interleucinas estão diretamente relacionadas com o comprometimento pulmonar na doença. Desse modo, esses fármacos foram utilizados em 1 paciente que apresentava um quadro inflamatório grave decorrente da infecção por SARS-CoV-2, sendo o tratamento bem-sucedido.

Um estudo realizado por Grein e cols. (2020) avaliou a progressão de pacientes que utilizaram o remdesivir no tratamento da COVID-19 em hospitais localizados na Europa, Ásia e América do Norte (36). Conforme a análise estatística, o remdesivir pode ter sido um fator de melhora significativa para aqueles que receberam o tratamento, sendo que, dos 53 pacientes que tiveram seus dados analisados, 36 obtiveram alta hospitalar. Gonzales-Zamora e cols. (2020) relataram o caso clínico de 1 paciente do sexo masculino de 48 anos (37). Após a administração, sem sucesso, de ceftriaxona e azitromicina, seguida de hidroxicroquina, foi iniciada profilaxia com enoxaparina, havendo melhoras clínicas na oxigenação pelos 3 dias seguintes. Foi introduzido o uso do remdesivir dois dias depois e metilprednisolona por 5-7 dias devido a pouca melhora do estado respiratório e elevação dos marcadores inflamatórios. A análise dessa coorte mostrou que os pacientes em uso de metilprednisolona tiveram uma melhora mais rápida na saturação de oxigênio e um intervalo mais curto de oxigenoterapia suplementar em comparação com aqueles que não receberam corticosteroides.

Além disso, Nasir e cols. (2020) realizaram um estudo de caso em Bangladesh, o qual apontou uma possível ineficácia do remdesivir e do favipiravir no tratamento da COVID-19, pois ambos os fármacos não foram significativos estatisticamente na melhora dos pacientes (38). Em um total de 58 pacientes, 26 faleceram e os outros 32 foram curados, sendo realizadas terapias conjuntas ou separadas entre os dois fármacos,

em associação ou não com plasma convalescente, administrado entre os grupos. É fundamental reiterar que dentre esses estudos observacionais analisados, muitos não apresentaram controle rígido sobre outros tratamentos utilizados concomitante ou anteriormente ao remdesivir (35,39,40). Outros fatores também podem ter interferido na melhora ou piora dos pacientes, como pessoas que possivelmente utilizaram diversos medicamentos em casa (34), a grande distância geográfica (indivíduos de diferentes países) entre os indivíduos analisados (36) ou o pequeno número de amostras em grande parte dos estudos ou a falta do cálculo de tamanho amostral. Como diversos autores reconheceram, há a necessidade de estudos randomizados a fim de validar o uso ou não do remdesivir nesses pacientes, sejam aqueles indivíduos que se enquadram nos requisitos previstos no relatório de recomendação do remdesivir (14,34,36,38) ou outros grupos como gestantes e crianças menores de 12 anos (39,41).

Estudos em humanos cujo uso do remdesivir não é recomendado ou relatado. Apesar das considerações previstas no relatório de recomendação do remdesivir (14), o documento considerou que há grupos específicos para os quais há estudos limitados sobre toxicidade e segurança. No entanto, com pedido de uso emergencial, em casos onde o estado clínico justifique o uso do medicamento e os benefícios ultrapassem os riscos, há relatos na literatura que englobam essas populações específicas com dados que contribuem para a indicação, ou não, do uso.

Em um estudo observacional multicêntrico de coorte, realizado por Méndez-Echevarría e cols. (2021), foram descritas 8 crianças com idade média de 5 anos diagnosticadas com COVID-19 grave que, após uso de outros medicamentos, obtiveram uso compassivo do remdesivir (42). Nenhuma criança apresentou alterações de enzimas hepáticas, 7 apresentaram uma boa evolução clínica sob uso do medicamento e 1 paciente de 11 anos e condições prévias (dermatomiosite e doença pulmonar intersticial) morreu devido a complicações graves após 10 dias do curso do medicamento. Além disso, foi encontrado um relato de caso, realizado por Frauenfelder e cols. (2020), com uso do pró-fármaco em lactente ex

-prematuro diagnosticado com COVID-19 (39). Nesse estudo, o medicamento apresentou resultado promissor, com rápida melhora no quadro do recém-nascido (inflamação das vias aéreas e síndrome respiratória aguda grave), com alta hospitalar e sem maiores complicações.

O uso do medicamento em pacientes com comorbidades renais, cuja segurança e toxicidade não são muito esclarecidas, também foi explorado, por exemplo, em estudo observacional, do tipo prospectivo (43), avaliou pacientes com SARS-CoV-2 e doença renal em estágio terminal, sob hemodiálise. O estudo incluiu pacientes com disfunções renais, cuja administração não foi indicada pelo relatório de recomendação do remdesivir (14). Dos 48 pacientes incluídos, 10 morreram durante o período do estudo e 1 teve o remdesivir descontinuado devido à suspeita de piora de um distúrbio comportamental conhecido após administração de uma dose do medicamento. Em relação aos possíveis efeitos, houve diminuição significativa do nível sérico de PCR (proteína C-reativa), não houve significância nos níveis séricos de LDH e ferritina, e não foram relatadas reações adversas imediatas após a infusão, tendo apenas um paciente apresentado síndrome coronariana aguda após 6 horas da primeira dose do medicamento. Outra observação importante foi o tempo de internação e o número médio de dias para que o resultado de esfregaço se tornasse negativo em pacientes que receberam o remdesivir nas primeiras 48 horas após a admissão, em comparação aos que receberam após esse período.

Alguns estudos também mostraram o comportamento, a eficácia e a segurança do medicamento em gestantes, como os estudos de casos relatados por Jacobson e cols. (2021), Naqvi e cols. (2020), Dande e cols. (2021) e Maldarelli e cols. (2020). Em todos os casos, as pacientes haviam passado por tratamentos prévios com outros medicamentos e posteriormente receberam o remdesivir. As gestantes apresentaram melhora clínica e dos marcadores inflamatórios, e o recém-nascido teve um curso sem complicações, todos com alta hospitalar (41,44-46).

Foram encontrados ainda relatos sobre o tratamento com remdesivir para COVID-19 em

pacientes imunodeprimidos, como os relatos de caso de Buckland e cols. (2020), com paciente que apresentava imunodeficiência humoral agamaglobulinemia ligada ao X (XLA) (47); Helleberg (2020), com indivíduo imunocomprometido em quimioimunoterapia para leucemia linfocítica crônica (48); e Camprubí e cols. (2020), com paciente imunodeprimida (49). Em todos os casos, os pacientes já haviam sido submetidos a tratamentos medicamentosos sem melhora efetiva e, após descontinuação, foram tratados com um curso de 10 dias de remdesivir. No geral, o medicamento pode suprimir rapidamente a replicação viral, mas não erradicar a infecção em paciente imunodeficiente, sugerindo que o tratamento de 10 dias pode não ser suficiente para esse grupo em questão. Nesse sentido, os pacientes imunodeprimidos apresentaram excelente evolução clínica, com melhora no estado geral. No entanto, apesar da boa evolução e alta após o tratamento, apresentaram reincidência e piora após alguns dias, sendo necessários cursos adicionais de remdesivir, que promoveram novamente melhora rápida dos sintomas e normalização dos parâmetros, ou, no caso do paciente do relato de Helleberg (2020), segunda recidiva com um quadro de menor gravidade (48).

Alguns estudos avaliaram também o uso do remdesivir no tratamento de COVID-19 em pacientes com função hepática elevada. Sabers e cols. (2020) relataram o caso de 1 paciente com teste positivo para infecção por SARS-CoV-2, testes de função hepática marcadamente altos (≥ 20 vezes acima do limite estabelecido) e tratado com curso de 10 dias do medicamento (50). Antes da internação o paciente recebeu outros tratamentos medicamentosos, tendo sua condição, no entanto, piorado, levando à internação e novos tratamentos no ambiente hospitalar. Além disso, o paciente recebeu adicionalmente uma série de medicamentos visando à solução de complicações relacionadas à COVID-19. Após o tratamento com remdesivir houve redução das taxas hepáticas, alaninaminotransferase (ALT) e aspartatoaminotransferase (AST) chegando a 39 e 226, respectivamente; ainda, as necessidades de oxigênio do paciente começaram a diminuir; houve normalização dos parâmetros fisiológicos

(pressão arterial, frequência cardíaca e frequência respiratória); e o indivíduo obteve alta.

Le e cols (2020) destacaram ainda a dificuldade de tratamento de COVID-19 em paciente homem submetido previamente a um transplante de pulmão duplo, em regime de tratamento imunossupressor, que pode ser afetado e causar interações medicamentosas (16). Somente no 21º dia foi iniciada a infusão intravenosa de remdesivir. A partir do terceiro dia de tratamento, foi observada uma deterioração progressiva da função renal (necrose tubular), culminando com necessidade de hemodiálise intermitente e a descontinuação do medicamento após 7 dias de tratamento, no entanto a hemodiálise se mostrou como opção viável e efetiva em lesões relacionadas ao metabólito GS441524.

Outro caso encontrado na literatura, relatado por Hillaker e cols. (2020), referiu-se a 1 paciente do sexo masculino, 40 anos, com histórico de ansiedade, depressão, obesidade e hipercolesterolemia (51). No 13º dia da infecção foi administrado remdesivir de acordo com o protocolo padrão. Durante as 48 horas seguintes, o paciente foi capaz de tolerar o desmame progressivo da ventilação mecânica, e as taxas de ALT e AST estavam em declínio. No 16º dia de infecção, ele foi extubado sem incidentes, não apresentando maiores complicações decorrentes de suas condições prévias. Os autores concluíram que o início tardio do tratamento com remdesivir pode ser eficaz, ao contrário dos achados de Camprubí e cols. (2020) e Wang e cols. (2020) (49,52).

Sodani e cols. (2020) discutiram o caso de 1 paciente em regime de quimioterapia para tratamento de linfoma não-Hodgkin (53). O paciente teve tratamentos medicamentosos para pneumonia por SARS-CoV-19 e possível infecção bacteriana concomitante; posteriormente, teve administração por via intravenosa de outros medicamentos para intervenção na piora do quadro de marcadores inflamatórios persistentemente elevados e da tempestade de citocinas causadas pelo COVID-19. Após dias de infusão, com aumento do padrão vidro fosco do paciente, envolvendo 80% dos lobos pulmonares inferiores, foi administrado o remdesivir. O pró-fármaco foi administrado com o protocolo padrão de 10

dias, e medidas de suporte com hidroxicloroquina e esteroides foram mantidas, tendo, nas 24 h posteriores melhora clínica da tosse, falta de ar e saturação, e diminuição do padrão em vidro fosco nas radiografias de tórax.

Efeitos adversos. Diversos autores relataram o desenvolvimento de reações adversas ligadas à administração de remdesivir. Dubert e cols. (2020) relatam uma série de casos envolvendo 5 pacientes (54). Todos receberam remdesivir de acordo com o protocolo padrão, se estendendo por no máximo 14 dias. Os indivíduos necessitaram de internação em unidade de terapia intensiva (UTI), onde dois faleceram por falência de múltiplos órgãos. Efeitos adversos como lesão renal aguda e erupção cutânea maculopapular com hepatite citolítica foram observados.

Ademais, Antinori e cols. (2020) relataram um estudo prospectivo com uso compassivo e aberto de remdesivir (55). Nessa pesquisa, com pacientes da unidade de terapia intensiva e da enfermaria de doenças infecciosas, 37% interromperam prematuramente o tratamento devido a eventos adversos. Dados sugeriram que o tratamento com remdesivir pode ser mais eficaz quando os pacientes se apresentam em condições iniciais da doença (em enfermaria) e não em estágios mais críticos, como na UTI. A hipertransaminasemia foi o evento adverso grave mais frequente; a lesão renal aguda foi observada em 4 pacientes da UTI, dos quais 3 morreram; e 1 paciente desenvolveu erupção maculopapular grave. Estudos de Wang e cols. (2020) envolveram 237 pacientes que foram inscritos e aleatoriamente selecionados para um grupo de tratamento (158 para remdesivir e 79 para placebo) (52). As comorbidades mais comuns foram hipertensão, seguida por diabetes e doenças coronarianas de maneira não equilibrada entre os grupos, sendo que a maior parte dos pacientes com comorbidades pertencia ao grupo tratado com remdesivir, além de outras heterogeneidades. Os eventos adversos foram relatados em 102 dos 155 pacientes tratados com remdesivir contra 50 dos 78 pacientes que receberam placebo. Os eventos adversos mais comuns no grupo experimental foram constipação, hipoalbuminemia, hipocalemia, anemia,

trombocitopenia e aumento da bilirrubina total. Devido aos efeitos adversos graves, um maior número de pacientes descontinuou o tratamento com remdesivir. Assim como apontou Antinori et al. (2020) (55), estes autores também sugeriram que o uso tardio desse medicamento não seja tão eficiente, posto os que pacientes desse grupo tratados com remdesivir tiveram mortalidade numericamente maior que as do grupo controle em 28 dias (52).

Os estudos de Gupta e cols. (2020), Barkas e cols. (2021) e Gubitosa (2020) demonstraram a correlação entre remdesivir e o desenvolvimento de bradicardia sinusal assintomática, mediante ao prolongamento do intervalo QT (40,56,57). Em todos os trabalhos, os pacientes foram acometidos por bradicardia sem causas secundárias com normalização abrupta da frequência cardíaca após a descontinuação do medicamento.

Outra possível reação, descrita Carothers e Birrer (2020), é a insuficiência hepática aguda, apresentando alteração em AST, ALT, fosfatase alcalina, bilirrubina, INR e amônia em testes de função hepática (58). Suspeitas de hepatotoxicidade foram levantadas a partir da análise por algoritmo de Naranjo, constatando reação adversa provável do remdesivir em ambos os casos. Ademais, o estudo de coorte prospectivo e observacional de Falcão e cols. (2021) constatou como efeito adverso o aumento das transaminases e da bilirrubina, a insuficiência renal aguda, e outros menos comuns, como distúrbios do sistema nervoso (59).

CONCLUSÃO

A partir da análise de estudos *in vitro* e *in vivo* e clínicos, foi observado o potencial terapêutico do remdesivir no tratamento de pacientes hospitalizados por COVID-19, tendo em vista que apresentou, em grande parte dos achados, resultados benéficos na melhora clínica, alta hospitalar, e necessidade de oxigenação (25-28), contendo divergências principalmente quanto à mortalidade, com alguns registros atingindo significância (25,26), e outros não (27-28). Sobre o perfil de segurança, mesmo

com condições adversas retratadas, o pró-fármaco pode ser promissor, devido aos relatos de casos em indivíduos cujo comportamento do medicamento é pouco conhecido e com condições médicas prévias.

Cabe ressaltar que, apesar da presença de ensaios randomizados e controlados por placebo, uma parte das informações encontradas nos estu-

dos clínicos foi decorrente de relatos de casos e estudos observacionais. Dessa forma, é notória a necessidade de mais ensaios que avaliem segurança, eficiência e comportamento do medicamento nos diversos perfis de pacientes, e que cumpram as exigências científicas requeridas para generalização dos resultados, possibilitando a indicação, ou não, de uso.

REFERÊNCIAS

1. Salian SV, Wright JA, Vedell PT, Nair S, Li C, Kandimalla M, Tang X, Porquera EMC, Kalari KR, Kandimalla KK. COVID-19 Transmission, Current Treatment, and Future Therapeutic Strategies. *Mol Pharm*. 2021;18(3): 754-771. DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.0c00608.
2. Rabi FA, Mazhar SAZ, Ghena AK, Dunia MS, Amjad DA. SARS-CoV-2 and Coronavirus Disease 2019: What We Know So Far. *Pathogens*. 2020;9(3):231. DOI: 10.3390/pathogens9030231.
3. Hidalgo P, Valdes M, Gonzalez RA. Molecular biology of coronaviruses: an overview of virus-host interactions and pathogenesis. *Bol. Med. Hosp. Infant. Mex*. 2021;78(1):41-58. DOI: 10.24875/BMHIM.20000249
4. Marques RC, Silveira, AJT, Pimenta DN. A pandemia de Covid-19: intersecções e desafios para a História da Saúde e do Tempo Presente. In: Reis TS, Souza CM, Oliveira MP, Lyra Junior AA (Orgs.). *Coleção História do Tempo Presente*. Roraima: Editora UFRR. 2020;3(3):225-249.
5. Khalil OAK, Khalil SS. SARS-CoV-2: taxonomia, origem e constituição. *Rev. Med*. 2020;99(5):473-479. DOI: 10.11606/issn.1679-9836.v99i5p473-479
6. Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat. Med*. 2020;26(4):450-452. DOI: 10.1038/s41591-020-0820-9
7. De Clercq E. The acyclic nucleoside phosphonates (ANPs): Antonin Holý's legacy. *Med Res Rev*. 2013;33(6):1278-1303. DOI: 10.1002/med.21283.
8. Saha A, Sharma AR, Bhattacharya M, Sharma G, Lee SS, Chakraborty C. Probable molecular mechanism of remdesivir for the treatment of COVID-19: need to know more. *Arch Med Res*. 2020;51(6):585-586. DOI: 10.1016/j.archmed.2020.05.001
9. To KK, Sridhar S, Chiu KH, Hung DL, Li X, Hung IF, Tam AR, Chung TW, Chan JF, Zhang AJ, Cheng VC, Yuen KY. Lessons learned 1 year after SARS-CoV-2 emergence leading to COVID-19 pandemic. *Emerg Microbes Infect*. 2021;10(1):507-535. DOI:10.1080/22221751.2021.1898291
10. Santoro MG, Carafoli E. Remdesivir: From Ebola to COVID19. *Biochem Biophys Res Commun*. 2021;538:145-150. DOI: 10.1016/j.bbrc.2020.11.043
11. FDA. Letter on the request for emergency use of Remdesivir for COVID-19. Food and Drug Administration. 2020. Disponível em: <https://www.fda.gov/media/137564/download>.
12. EMA. EMA provides recommendations on compassionate use of remdesivir for COVID-19. European Medicines Agency. 2020. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/ema-provides-recommendations-compassionate-use-remdesivir-covid-19_en.pdf.
13. BRASIL. Registro do medicamento Veklury®(remdesivir) – Segurança e Eficácia [slides]. Brasília: Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/anvisa-aprova-registro-da-vacina-da-fiocruz-astrazeneca-e-de-medicamento-contraincoronavirus/ApresentaoRendesevirSeguranaeEfficacia.pdf/view>.
14. BRASIL. Rendesivir para tratamento de pacientes com COVID-19 hospitalizados com pneumonia e necessidade de suplementação de oxigênio. Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS - CONITEC. Brasília (DF): Ministério da Saúde. 2021.
15. WHO. Therapeutics and COVID-19: living guideline. World Health Organization. Therapeutics 2020. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/336729>.
16. Lê MP, Hingrat QL, Jaquet P, Wicky PH, Bunel V, Massias L, Visseaux B, Messika J, Descamps D, Mal H, Timsit JF, Peytavin G. Removal of Remdesivir's Metabolite GS-441524 by Hemodialysis in a Double Lung Transplant Recipient with COVID-19. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020;64(11):e01521-20. DOI: 10.1128/AAC.01521-20
17. Zhang L, Zhou R. Structural Basis of the Potential Binding Mechanism of Remdesivir to SARS-CoV-2

- RNA-Dependent RNA Polymerase. *J. Phys. Chem. B.* 2020;124(32):6955–6962. DOI: 10.1021/acs.jpcc.0c04198
18. Pruijssers AJ, George AS, Schäfer A, Leist SR, Gralinski LE, Dinnon KH, Yount BL, Agostini ML, Stevens LJ, Chappeli JD, Lu X, Hughes TM, Gully K, Martinez DR, Brown AJ, Graham RL, Perry JK, Du Pont V, Pitts J, Ma Bin, Babuis D, Murakami E, Feng JY, Bilello JP, Porter DP, Cihlar T, Baric RS, Denison MR, Sheahan TP. Remdesivir inhibits SARS-CoV-2 in human lung cells and chimeric SARS-CoV expressing the SARS-CoV-2 RNA polymerase in mice. *Cell Rep.* 2020;32(3):107940. DOI: 10.1016/j.celrep.2020.107940
 19. Choi SW, Shin JS, Park SJ, Jung E, Park YG, Lee J, Kim SJ, Park HJ, Lee JH, Park SM, Moon SH, Ban K, Go YY. Antiviral activity and safety of remdesivir against SARS-CoV-2 infection in human pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes. *Antiviral Res.* 2020;184(104955):1-10. DOI: 10.1016/j.antiviral.2020.104955
 20. Monteil V, Dyczynski M, Lauschke VM, Kwon H, Wirnsberger G, Youhanna S, Zhang H, Slutsky AS, Del Pozo CH, Horn M, Montserrat N, Penninger JM, Mirazimi A. Human soluble ACE2 improves the effect of remdesivir in SARS-CoV-2 infection. *EMBO Mol Med.* 2021;13(1):e13426. DOI: 10.15252/emmm.202013426
 21. Choy KT, Wong AY, Kaewpreedee P, Sia SF, Chen D, Hui KPY, Chu DKW, Chan MCW, Cheung PP, Huang X, Peiris M, Yen HL. Remdesivir, lopinavir, emetine, and homoharringtonine inhibit SARS-CoV-2 replication in vitro. *Antiviral Res.* 2020;178(104786):104786. DOI: 10.1016/j.antiviral.2020.104786
 22. Jang Y, Shin JS, Lee MK, Jung E, An T, Kim UI, Kim K, Kim M. Comparison of Antiviral Activity of Gemcitabine with 2'-Fluoro-2'-Deoxycytidine and Combination Therapy with Remdesivir against SARS-CoV-2. *Int J Mol Sci.* 2021;22(4):1581. DOI: 10.3390/ijms22041581
 23. Ye ZW, Yuan S, Chan JF, Zhang AJ, Yu CY, Ong CP, Yang D, Chan CC, Tang K, Cao J, Poon VK, Chan CC, Cai JP, Chu H, Yuen KY, Jin DY. Beneficial effect of combinational methylprednisolone and remdesivir in hamster model of SARS-CoV-2 infection. *Emerg Microbes Infect.* 2021;10(1):291–304. DOI: 10.1080/22221751.2021.1885998
 24. Williamson BN, Feldmann F, Schwarz B, Meade-White K, Porter DP, Schulz J, van Doremalen N, Leighton I, Yinda CK, Pérez-Pérez L, Okumura A, Lovaglio J, Hanley PW, Saturday G, Bosio CM, Anzick S, Barbian K, Cihlar T, Martens C, Scott DP, Munster VJ, De Wit E. Clinical benefit of remdesivir in rhesus macaques infected with SARS-CoV-2. *Nature.* 2020;585(7824):273–276. DOI: 10.1038/s41586-020-2423-5
 25. Pasquini Z, Montalti R, Barchiesi F. Effectiveness of remdesivir in patients with COVID-19 under mechanical ventilation in an Italian ICU—authors' response. *J Antimicrob Chemother.* 2021;76(6):1651–1652. DOI: 10.1093/jac/dkab092
 26. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, Hohmann E, Chu HY, Luetkemeyer A, Kline S, Castilla DL, Finberg RW, Dierberg K, Tapson V, Hsieh L, Patterson TF, Paredes R, Sweeney DA, Short WR, Touloumi G, Lye DC, Ohmagari N, Oh MD, Ruiz-Palacios GM, Benfield T, Fätkenheuer G, Kortepeter MG, Atmar RL, Creech CB, Lundgren J, Babiker AG, Pett S, Neaton JD, Burgess TH, Bonnett T, Green M, Makowski M, Osinusi A, Nayak S, Lane HC, ACTT-1 Study Group Members. Remdesivir for the treatment of Covid-19 - final report. *N Engl J Med.* 2020;383(19):1813–1826. DOI: 10.1056/NEJMoa2007764
 27. Lapadula G, Bernasconi DP, Bellani G, Soria A, Rona R, Bombino M, Avalli L, Rondelli E, Cortinovis B, Colombo E, Valsecchi MG, Migliorino GM, Bonfanti P, Foti G; Remdesivir-Ria Study Group. Remdesivir use in patients requiring mechanical ventilation due to COVID-19. *Open Forum Infect Dis.* 2020;7(11):ofaa481. DOI: 10.1093/ofid/ofaa481
 28. Doggrell SA. Remdesivir, a remedy or a ripple in severe COVID-19? *Expert Opin Investig Drugs.* 2020;29(11):1195–1198. DOI: 10.1080/13543784.2020.1821645
 29. Kalligeros M, Tashima KT, Mylona EK, Rybak N, Flanigan TP, Farmakiotis D, Beckwith CG, Sanchez M, Neill M, Johnson JE, Garland JM, Aung S, Byrd KM, O'Brien T, Pandita A, Aridi J, Gil RM, Larkin J, Shehadeh F, Mylonakis E. 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. DOI: 10.1093/ofid/ofaa319
 30. Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, Marks KM, Bruno R, Montejano R, Spinner CD, Galli M, Ahn MY, Nahass RG, Chen YS, SenGupta D, Hyland RH, Osinusi AO, Cao H, Blair C, Wei X, Gaggar A, Brainard DM, Towner WJ, Muñoz J, Mullane KM, Marty FM, Tashima KT, Diaz G, Subramanian A, GS-US-540-5773 Investigators. Remdesivir for 5 or 10 days in patients with severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383(19):1827–1837. DOI: 10.1056/NEJMoa2015301
 31. Shih WJ, Yao C, Xie T. Data monitoring for the Chinese clinical trials of remdesivir in treating patients with COVID-19 during the pandemic crisis. *Ther Innov Regul Sci.* 2020;54(5):1236–1255. DOI: 10.1007/s43441-020-00159-7
 32. Lee TC, McDonald EG, Butler-Laporte G, Harrison LB, Cheng MP, Brophy JM. Remdesivir and systemic corticosteroids for the treatment of COVID-19: A Bayesian re-analysis. *Int J Infect Dis.* 2021;104:671–676. DOI: 10.1016/j.ijid.2021.01.065
 33. Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, Tomashek KM, Wolfe CR, Ghazaryan V, Marconi VC, Ruiz-Palacios

- GM, Hsieh L, Kline S, Tapson V, Iovine NM, Jain MK, Sweeney DA, El Sahly HM, Branche AR, Pineda JR, Lye DC, Sandkovsky U, Luetkemeyer AF, Cohen SH, Finberg RW, Jackson PEH, Taiwo B, Paules CI, Arguinchona H, Erdmann N, Ahuja N, Frank M, Oh MD, Kim ES, Tan SY, Mularski RA, Nielsen H, Ponce PO, Taylor BS, Larson L, Roupahel NG, Saklawi Y, Cantos VD, Ko ER, Engemann JJ, Amin AN, Watanabe M, Billings J, Elie MC, Davey RT, Burgess TH, Ferreira J, Green M, Makowski M, Cardoso A, Bono S, Bonnett T, Proschan M, Deye GA, Dempsey W, Nayak SU, Dodd LE, Beigel JH, ACTT-2 Study Group Members. Baricitinib plus remdesivir for hospitalized adults with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;384(9):795-807. DOI: 10.1056/NEJMoa2031994
34. Ganesh SY, Nachimuthu N. Treatment experience with inhaled corticosteroids in combination with remdesivir and dexamethasone among COVID-19 Patients admitted to a rural community hospital: A case series. *Cureus.* 2020;12(11):e11787. DOI: 10.7759/cureus.11787
35. Franzetti M, Pozzetti U, Carugati M, Pandolfo A, Molteni C, Faccioli P, Castaldo G, Longoni E, Ormas V, Iemoli E, Piconi S. Interleukin-1 receptor antagonist anakinra in association with remdesivir in severe COVID-19: A case report. *Int J Infect Dis.* 2020;97:215-218. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.05.050
36. Grein J, Ohmagari N, Shin D, Diaz G, Asperges E, Castagna A, Feldt T, Green G, Green ML, Lescure FX, Nicastri E, Oda R, Yo K, Quiros-Roldan E, Studemeister A, Redinski J, Ahmed S, Bernett J, Chelliah D, Chen D, Chihara S, Cohen SH, Cunningham J, Monforte AD, Ismail S, Kato H, Lapadula G, L'Her E, Maeno T, Majumder S, Massari M, Mora-Rillo M, Mutoh Y, Nguyen D, Verweij E, Zoufaly A, Osinusi AO, DeZure A, Zhao Y, Zhong L, Chokkalingam A, Elboudwarej E, Telep L, Timbs L, Henne I, Sellers S, Cao H, Tan SK, Winterbourne L, Desai P, Mera R, Gaggar A, Myers RP, Brainard DM, Childs R, Flanigan T. Compassionate use of remdesivir for patients with severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382(24):2327-2336. DOI: 10.1056/NEJMoa2007016
37. Gonzales-Zamora JA, Quiroz T, Vega AD. Successful treatment with Remdesivir and corticosteroids in a patient with COVID-19-associated pneumonia: A case report. *Medwave.* 2020;20(07):e7998. DOI: 10.5867/medwave.2020.07.7998
38. Nasir M, Perveen RA, Murshed M, Nazneen R, Talha KA. Survival and biomarkers of COVID-19 patients treated with remdesivir and favipiravir in ICU during the peak of pandemic: a single center study in Bangladesh. *J Pharm Res Int.* 2020;32(45):14-22. DOI: 10.21203/rs.3.rs-123710/v1
39. Frauenfelder C, Brierley J, Whittaker E, Perucca G, Bamford A. Infant with SARS-CoV-2 infection causing severe lung disease treated with remdesivir. *Pediatrics.* 2020;146(3):e20201701. DOI: 10.1542/peds.2020-1701
40. Gupta AK, Parker BM, Priyadarshi V, Parker J. Cardiac adverse events with remdesivir in COVID-19 infection. *Cureus.* 2020;12(10):e11132. DOI: 10.7759/cureus.11132
41. Dande R, Qureshi A, Persaud K, Puri C, Zulfiqar S, Awasthi S. Remdesivir in a pregnant patient with COVID-19 pneumonia. *J Community Hosp Intern Med Perspect.* 2021;11(1):103-106. DOI: 10.1080/20009666.2020.1857510
42. Méndez-Echevarría A, Pérez-Martínez A, Del Valle LG, Ara MF, Melendo S, De Valbuena MR, Vazquez-Martinez JL, Morales-Martínez A, Remesal A, Sándor-Bajusz KA, Cabañas F, Calvo C. Compassionate use of remdesivir in children with COVID-19. *Eur J Pediatr.* 2021;180(4):1317-1322. DOI: 10.1007/s00431-020-03876-1
43. Aiswarya D, Arumugam V, Dineshkumar T, Gopalakrishnan N, Lamech TM, Nithya G, Sastry BVRH, Vathsalyan P, Dhanapriya J, Sakthirajan R. Use of remdesivir in patients with COVID-19 on hemodialysis: a study of safety and tolerance. *Kidney Int Rep.* 2021;6(3):586-593. DOI: 10.1016/j.ekir.2020.12.003
44. Jacobson J, Antony K, Beninati M, Alward W, Hoppe KK. Use of dexamethasone, remdesivir, convalescent plasma and prone positioning in the treatment of severe COVID-19 infection in pregnancy: A case report. *Case Rep Women Health.* 2021;29:e00273. DOI: 10.1016/j.crwh.2020.e00273
45. Naqvi M, Zakowski P, Glucksman L, Smithson S, Burwick RM. Tocilizumab and remdesivir in a pregnant patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Obstet Gynecol.* 2020;136(5):1025-1029. DOI: 10.1097/AOG.0000000000004050
46. Maldarelli GA, Savage M, Mazur S, Oxford-Horrey C, Salvatore M, Marks KM. Remdesivir treatment for severe COVID-19 in third-trimester pregnancy: case report and management discussion. *Open Forum Infect Dis.* 2020;7(9):ofaa345. DOI: 10.1093/ofid/ofaa345
47. Buckland MS, Galloway JB, Fhogartaigh CN, Meredith L, Provine NM, Bloor S, Ogebe A, Zelek WM, Smielewska A, Yakovleva A, Mann T, Bergamaschi L, Turner L, Mescia F, Toonen EJM, Hackstein CP, Akther HD, Vieira VA, Ceron-Gutierrez L, Periselneris J, Kiani-Alikhan S, Grigoriadou S, Vaghela D, Lear SE, Török ME, Hamilton WL, Stockton J, Quick J, Nelson P, Hunter M, Coulter TI, Devlin L, Bradley JR, Smith KGC, Ouwehand WH, Estcourt L, Harvala H, Roberts DJ, Wilkinson IB, Screaton N, Loman N, Doffinger R, Lyons PA, Morgan BP, Goodfellow IG, Klenerman P, Lehner PJ, Matheson NJ, Thaventhiran JED. Treatment of COVID-19 with remdesivir in the absence of humoral immunity: a case report. *Nat Commun.* 2020;11(6385):1-11. DOI: 10.1038/s41467-020-19761-2
48. Helleberg M, Niemann CU, Moestrup KS, Kirk O, Lebech AM, Lane C, Lundgren J. Persistent COVID-19 in an Immunocompromised Patient Temporarily Responsive to Two Courses of Remdesivir Therapy. *J Infect Dis.* 2020;222(7):1103-1107. DOI: 10.1093/infdis/jiaa446

49. Camprubí D, Gaya A, Marcos MA, Martí-Soler H, Soriano A, Mosquera MDM, Oliver A, Santos M, Muñoz J, García-Vidal C. Persistent replication of SARS-CoV-2 in a severely immunocompromised patient treated with several courses of remdesivir. *Int J Infect Dis.* 2021;104:379-381. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.12.050.
50. Sabers AJ, Williams AL, Farley TM. Use of remdesivir in the presence of elevated LFTs for the treatment of severe COVID-19 infection. *BMJ Case Rep.* 2020;13(10):e239210. DOI: 10.1136/bcr-2020-239210.
51. Hillaker E, Belfer JJ, Bondici A, Murad H, Dumkow LE. Delayed initiation of remdesivir in a COVID-19-positive patient. *Pharmacotherapy.* 2020;40(6):592-598. DOI: 10.1002/phar.2403
52. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, Fu S, Gao L, Cheng Z, Lu Q, Hu Yi, Luo G, Wang Ke, Lu Y, Li H, Wang S, Ruan S, Yang C, Mei C, Wang Yi, Ding D, Wu F, Tang X, Ye X, Ye Y, Liu B, Yang J, Yin W, Wang A, Fan G, Zhou F, Liu Z, Gu X, Xu J, Shang L, Zhang Y, Cao L, Guo T, Wan Y, Qin H, Jiang Y, Jaki T, Hayden FG, Horby PW, Cao B, Wang C. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet.* 2020;395(10236):1569-1578. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31022-9
53. Sodani P, Mucci L, Girolimetti R, Tedesco S, Monaco F, Campanozzi D, Brunori M, Maltoni S, Bedetta S, Di Carlo AM, Candoli P, Mancini M, Rebonato A, D'Adamo F, Capalbo M, Frausini G. Successful recovery from COVID-19 pneumonia after receiving baricitinib, tocilizumab, and remdesivir. A case report: Review of treatments and clinical role of computed tomography analysis. *Respir Med Case Rep.* 2020;31:101115. DOI: 10.1016/j.rmcr.2020.101115.
54. Dubert M, Visseaux B, Isernia V, Bouadma L, Deconinck L, Patrier J, Wicky PH, Le Pluart D, Kramer L, Rioux C, Le Hingrat Q, Houhou-Fidouh N, Yazdanpanah Y, Ghosn J, Lescure FX. Case report study of the first five COVID-19 patients treated with remdesivir in France. *Int J Infect Dis.* 2020;98:290-293. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.06.093.
55. Antinori S, Cossu MV, Ridolfo AL, Rech R, Bonazzetti C, Pagani G, Gubertini G, Coen M, Magni C, Castelli A, Borghi B, Colombo R, Giorgi R, Angeli E, Mileto D, Milazzo L, Vimercati S, Pellicciotta M, Corbellino M, Torre A, Rusconi S, Oreni L, Gismondo MR, Giacomelli A, Meroni L, Rizzardini G, Galli M. Compassionate remdesivir treatment of severe Covid-19 pneumonia in intensive care unit (ICU) and Non-ICU patients: Clinical outcome and differences in post-treatment hospitalisation status. *Pharmacol Res.* 2020;158:104899. DOI: 10.1016/j.phrs.2020.104899.
56. Barkas F, Styła CP, Bechlioulis A, Milionis H, Liberopoulos E. Sinus bradycardia associated with remdesivir treatment in covid-19: A case report and literature review. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2021;8(2):18. DOI: 10.3390/jcdd8020018
57. Gubitosa JC, Kakar P, Gerula C, Nossa H, Finkel D, Wong K, Jhatri M, Ali H. Marked Sinus Bradycardia Associated With Remdesivir in COVID-19: A Case and Literature Review. *JACC Case Rep.* 2020;2(14):2260-2264. DOI: 10.1016/j.jaccas.2020.08.025.
58. Carothers C, Birrer K, Vo M. Acetylcysteine for the Treatment of Suspected Remdesivir-Associated Acute Liver Failure in COVID-19: A Case Series. *Pharmacotherapy.* 2020;40(11):1166-1171. DOI: 10.1002/phar.2464.
59. Falcão F, Viegas E, Carmo I, Soares J, Falcao M, Solano M, Cavaco P, Mendes D, Rijo J, Povia P, Pais Martins A, Carmo E, Mansinho K, Fonseca C, Campos L, Carvalho A, Mirco A, Farinha H, Aldir I, Correia J. A prospective, observational study to evaluate adverse drug reactions in patients with COVID-19 treated with remdesivir or hydroxychloroquine: A preliminary report. *Eur J Hosp Pharm.* 2021;0:1-6. DOI: 10.1136/ejpharm-2020-002613.