

Alerta

Monitoramento do **HORIZONTE TECNOLÓGICO**

#09

Molnupiravir

2021

para o tratamento de COVID-19



Conitec

SUPERVISÃO

Vania Cristina Canuto Santos – Ministério da Saúde
Clementina Corah Lucas Prado – Ministério da Saúde
Luciene Fontes Schluckebier Bonan – Ministério da Saúde

ELABORAÇÃO

Lais Lessa Neiva Pantuzza – Ministério da Saúde

REVISÃO INTERNA

Aline do Nascimento – Ministério da Saúde
Ana Carolina de Freitas Lopes - Ministério da Saúde
Pollyanna Teresa Cirilo Gomes - Ministério da Saúde
Thaís Conceição Borges - Ministério da Saúde

PROJETO GRÁFICO

Leonard Galvão – Ministério da Saúde
Patricia Gandara – Ministério da Saúde

CONTATOS

Tel.: (61) 3315-3502

E-mail: mht.conitec@saude.gov.br

Site: conitec.gov.br/index.php/monitoramento-de-tecnologias

Brasília, Outubro de 2021

APRESENTAÇÃO

Este documento foi elaborado com base nas evidências disponíveis, com a finalidade de informar a sociedade quanto aos potenciais impactos de tecnologias emergentes (em estágio de desenvolvimento) para o tratamento da COVID-19. O material não é um guia de prática clínica e não representa posicionamento do Ministério da Saúde quanto à utilização das tecnologias em saúde abordadas.

CONFLITOS DE INTERESSES

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse com o tema.

SUMÁRIO

1. A TECNOLOGIA.....	5
1.1 Descrição da tecnologia	5
1.2 Condição clínica	6
2. INFORMAÇÕES REGULATÓRIAS	8
2.1 Informações sobre registro	8
2.2 Avaliações por agências de avaliação de tecnologias em saúde e Instituições de Saúde Internacionais	8
3 PANORAMA DE DESENVOLVIMENTO.....	10
3.1 Estratégia de busca	10
3.2. Estudos identificados	11
3.3 Resultados dos ensaios clínicos	14
4 INFORMAÇÕES ADICIONAIS	18
5 PANORAMA DA TECNOLOGIA	19
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS	20
REFERÊNCIAS	22
APÊNDICE 1 – Estratégias de busca nas bases de dados	24

1. A TECNOLOGIA

1.1 Descrição da tecnologia

Molnupiravir (MK-4482 ou EIDD-2801) é um antiviral experimental de amplo espectro, atualmente em avaliação para uso na COVID-19¹. Este medicamento constitui-se de uma pró-droga do análogo de nucleosídeo N4-hidroxicitidina (NHC)^{1,2}. No plasma, o molnupiravir é rapidamente convertido a NHC e, então, para a forma ativa da 5'-trifosfato. Esse último atua como um substrato competitivo para a RNA polimerase codificada pelo vírus, sendo incorporado e introduzindo mutações no RNA viral, as quais se acumulam a cada ciclo de replicação³. Dessa forma, seu mecanismo de ação antiviral se dá pela introdução de erros de cópia durante a replicação do RNA do vírus^{1,2}. O molnupiravir tem alta barreira à resistência viral⁴.

Em estudos pré-clínicos, o medicamento demonstrou ação inibitória sobre diferentes tipos de vírus RNA, como influenza e coronavírus^{1,2}. Estudos *in-vivo* apontaram que o uso de molnupiravir reduziu significativamente a carga viral de SAR-CoV-2 no trato respiratório de furões infectados e suprimiu a transmissão para animais não tratados².

O molnupiravir está sendo desenvolvido pela farmacêutica *Merk*, com administração oral duas vezes ao dia^{1,4}. Está sendo avaliado para o tratamento de pacientes com COVID-19 leve a moderada, não-hospitalizados e com início precoce de sintomas, além de pacientes hospitalizados com COVID-19 leve a moderada e tratamento profilático¹. A partir de outubro de 2021, a Fundação Oswaldo Cruz ([Fiocruz](#)) fará parte de um estudo de fase 3 multicêntrico internacional para avaliar a eficácia do molnupiravir como profilaxia pós-exposição (PEP) ao SARS-CoV-2.

1.2 Condição clínica

A COVID-19 é uma doença infecciosa respiratória aguda, causada pelo SARS-CoV-2 ou novo coronavírus, cujos primeiros relatos ocorreram em 2019 na cidade de Wuhan na China⁵. No Brasil, o Ministério da Saúde (MS) recebeu a primeira notificação de um caso confirmado de COVID-19 em 26 de fevereiro de 2020⁶. Em 11 de março de 2020, a Organização Mundial de Saúde (OMS) declarou pandemia de COVID-19⁷.

A transmissão do vírus acontece de forma horizontal, de pessoa a pessoa, pelo contato direto ou indireto com secreções contaminadas, geradas ao falar, tossir ou espirrar. Essa secreção pode ser inalada por outro indivíduo que esteja em distância suficiente para receber um inóculo e iniciar o processo infeccioso⁸. Assim, a contaminação se dá, principalmente, por meio do contato próximo entre pessoas que estão a menos de dois metros de distância uma da outra. Pessoas assintomáticas também podem transmitir o SARS-CoV-2⁹. O tempo médio de incubação, período entre o contato com o vírus e o início dos sintomas, é de quatro a seis dias, sendo que o intervalo pode variar de zero a 24 dias¹⁰.

A apresentação clínica da infecção por SARS-CoV-2 varia amplamente, desde casos assintomáticos, passando por sintomas semelhantes aos da gripe, até quadros graves com a manifestação da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) e outras complicações potencialmente fatais. Entre os sintomas da doença, podem ser citados: febre, tosse seca, fadiga, perda do olfato ou paladar, congestão nasal, conjuntivite, dor de garganta, cefaleia, mialgia, náusea, vômito, diarreia e calafrios. Além disso, sintomas indicativos de doença grave incluem dificuldade respiratória, perda de apetite, confusão mental, dor persistente no tórax e febre elevada (superior a 38°C)^{5,9}. Complicações que podem levar a morte incluem falência respiratória, SRAG, choque séptico, eventos tromboembólicos e falência múltipla de órgãos^{5,11}.

Entre as pessoas que desenvolvem sintomas, a maioria (cerca de 80%) apresenta doença respiratória leve a moderada, recuperando-se sem a necessidade de tratamento ou de internação hospitalar^{5,11}. Aproximadamente 15% evoluem para doença grave e necessitam de suplementação de oxigênio,

outras 5% se tornam criticamente doentes e requerem tratamento em unidade de terapia intensiva¹¹. Idosos (idade igual ou superior a 60 anos) e pessoas com comorbidades subjacentes, como doenças cardiovasculares, diabetes, doenças respiratórias crônicas, câncer e obesidade têm maior probabilidade de desenvolver a forma grave da COVID-19^{9,11}.

Apesar dos avanços no desenvolvimento de vacinas, a pandemia de COVID-19 continua a ser uma grave crise de saúde global, com alta incidência e mortalidade em diferentes países, incluindo o Brasil¹². Aos 07 de outubro de 2021, foram reportados pela OMS 236.132.082 casos confirmados, incluindo 4.822.472 óbitos globalmente. Até a mesma data, a OMS declarou 21.499.074 casos confirmados de COVID-19, com 598.829 óbitos no Brasil¹³.

Segundo informações do Ministério da Saúde, em 07 de outubro de 2021, o número de casos confirmados e mortes no Brasil era de 21.532.558 e 599.810, respectivamente⁶. Em outubro de 2021, os Estados Unidos era o país com o maior número de casos acumulados (43.673.628), seguido pela Índia (33.894.312) e Brasil (21.499.074)¹³. Entre 07 e 08 de outubro de 2021, já tinham sido aplicadas 6.262.445.422 e 237.079.074 doses de vacinas no mundo e no Brasil, respectivamente^{12,13}.

As diretrizes brasileiras para tratamento hospitalar de pacientes com COVID-19 foram aprovadas após passarem por consulta pública em maio de 2021^{14,15}. Na recomendação final, aprovada pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologia no Sistema Único de Saúde (Conitec), foram contempladas as orientações para o uso de oxigênio, intubação orotraqueal e ventilação mecânica¹⁴. Além disso, foi recomendado o uso de corticosteroide e anticoagulantes, indicados em situações específicas.

Quanto ao corticosteroide, há recomendação forte de evidência moderada para uso preferencial de dexametasona e, como alternativa, hidrocortisona ou metilprednisolona em pacientes hospitalizados e em uso de oxigênio suplementar. Para o anticoagulante, a recomendação é de que ele seja utilizado em dose profilática, preferencialmente com heparina não-fractionada e, como alternativa, enoxaparina ou fondaparinux para tromboembolismo venoso em

pacientes hospitalizados e em uso de oxigênio¹⁵.

Também foram recomendados medicamentos específicos para o controle da dor, sedação e delírio em pacientes sob ventilação mecânica invasiva, além da assistência hemodinâmica e medicamentos vasoativos^{16,17}.

Além disso, diferentes ensaios clínicos estão em andamento para avaliação de antirretrovirais no tratamento da COVID-19, dentre eles, o molnupiravir.

2. INFORMAÇÕES REGULATÓRIAS

2.1 Informações sobre registro

Até a última atualização deste alerta, o molnupiravir ainda não possuía registro definitivo ou autorização de uso emergencial na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), U. S. Food and Drug Administration (FDA) e European Medicine Agency (EMA) para o tratamento na COVID-19¹⁸⁻²⁰.

Em 13 de agosto de 2021, foi submetido ao *Health Canada* um pedido de autorização para uso de molnupiravir em pacientes com COVID-19 não hospitalizados. Até a última atualização deste documento, o pedido ainda continuava em avaliação²¹. Em outubro de 2021, o fabricante submeteu ao FDA um [pedido](#) de autorização para uso emergencial no tratamento de adultos com COVID-19 leve a moderada e risco de progressão para doença grave ou hospitalização.

2.2 Avaliações por agências de avaliação de tecnologias em saúde e Instituições de Saúde Internacionais

Com o objetivo de identificar avaliações sobre o uso do molnupiravir no tratamento de pacientes com COVID-19, foram consultados os sítios eletrônicos

de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS), bem como de órgãos governamentais ou institutos internacionais que realizam ATS. A pesquisa, realizada no dia 08 de outubro de 2021, incluiu as seguintes instituições:

- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE) e National Institute for Health Research Innovation Observatory (NIHRIO)* – Inglaterra;
- *National Institute of Health* - Estados Unidos;
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)* – Canadá;
- *Scottish Medicines Consortium (SMC)* – Escócia;
- *National Health and Medical Research Council (NHMRC) e Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)* – Austrália;
- *Federal Institute for Drugs and Medical Devices (BfArM)* – Alemanha;
- *Austrian Institute for Health Technology Assessment (AIHTA)* – Áustria;
- *European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA)*;
- *Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS)* – Colômbia;
- *Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS)* – Argentina;
- *Agency for Care Effectiveness (ACE)* – Singapura.

Foram encontradas duas avaliações sobre o uso do molnupiravir para o tratamento da COVID-19 nas agências internacionais pesquisadas (Quadro 1).

Quadro 1. Avaliação do molnupiravir por Agências de ATS e Instituições de Saúde Internacionais.

Instituição	Data de publicação / atualização	Tipo de documento	Parecer/Recomendação ^a
EUnetHTA ¹	Maio de 2021	Monitoramento do Horizonte	Com base nas evidências disponíveis, a eficácia e segurança do molnupiravir em pacientes COVID-19 não pode ser avaliada. Os resultados de cinco ECR em andamento e um ECR concluído são esperados nos próximos meses.
AIHTA ²	Agosto/Setembro 2021	Monitoramento do Horizonte	Há um ECR (fase 2a) publicado (<i>pré-print</i>) sobre a eficácia e segurança do molnupiravir para a COVID-19. Os resultados preliminares foram positivos, com redução no tempo de <i>clearance</i> viral em <i>swab</i> nasal de pacientes com infecção

Instituição	Data de publicação / atualização	Tipo de documento	Parecer/Recomendação ^a
			<p>sintomática. No geral, o medicamento foi bem tolerado.</p> <p>Está atualmente sendo investigado em ensaios clínicos fase 1/2 e 2/3 com pacientes hospitalizados e não-hospitalizados.</p>

Legenda: AIHTA: Austrian Institute for Health Technology Assessment; EUnetHTA: European Network for Health Technology Assessment; ECR: Ensaio Clínico Randomizado; EUA: Estados Unidos; NIH: *National Institute of Health*

a: *Status* atualizado até outubro/2021.

A CADTH também incluiu a tecnologia no seu monitoramento do horizonte (*horizon scanning*) de tecnologias para a COVID-19²². Além disso, o molnupiravir está incluído na lista de medicamentos em monitoramento pela iniciativa RAPID C-19, desenvolvida pelo NICE. Tal iniciativa tem o objetivo de acelerar o acesso a tratamentos que demonstram benefício clínico, mediante comprovação de segurança e eficácia²³.

3 PANORAMA DE DESENVOLVIMENTO

3.1 Estratégia de busca

A estratégia de busca foi realizada em duas etapas. A primeira teve como objetivo identificar ensaios clínicos registrados sobre o uso do molnupiravir para tratamento da COVID-19. Para isso, foi consultada a base de dados ClinicalTrials.gov em 13 de outubro de 2021, usando-se o nome do medicamento (molnupiravir) e os seus códigos de pesquisa (EIDD-2801, MK-4482). Foram incluídos ensaios clínicos que avaliavam o uso de molnupiravir em pacientes com COVID-19, com qualquer tipo de desenho.

A segunda etapa da busca objetivou identificar na literatura os resultados referentes aos ensaios clínicos sobre o molnupiravir no tratamento da COVID-19. Para tal, no dia 14 de outubro de 2021, foram realizadas buscas nas bases de dados Medline (via Pubmed), Embase e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS),

utilizando-se termos controlados e seus respectivos sinônimos, conforme as estratégias de busca apresentadas no Apêndice 1. Com o objetivo de ampliar as buscas e incluir literatura cinzenta, foram realizadas buscas no Cortellis™.

Os ensaios clínicos são estudos realizados com humanos para medir os parâmetros de segurança e eficácia de novos medicamentos, sendo etapa essencial para a chegada de novas alternativas terapêuticas no mercado. Esses ensaios são divididos nas fases 1, 2, 3 e 4, de acordo com a quantidade de participantes e os objetivos específicos de cada etapa.

Na fase 1, o objetivo é avaliar a segurança do medicamento, observando-se os eventos adversos mais frequentes e graves. Geralmente, envolvem um número pequeno de voluntários saudáveis. Na fase 2, a potencial eficácia do medicamento é avaliada, estabelecendo-se as relações dose-resposta em um grupo com cerca de 100 a 300 participantes com a condição clínica de interesse.

Em seguida, nos estudos de fase 3, são confirmados os resultados de segurança e eficácia em um número maior de participantes (entre 100 a 3.000, aproximadamente) com a condição clínica. Por fim, os estudos de fase 4, também conhecidos como estudos de farmacovigilância, ocorrem após a aprovação do medicamento no órgão regulador. Nessa etapa final do desenvolvimento do medicamento, os resultados de eficácia e segurança são avaliados na população geral, sem o controle que existe nos ensaios clínicos até a fase 3, a fim de se observar a ocorrência de novos eventos adversos ainda não notificados.

3.2. Estudos identificados

A busca por ensaios com molnupiravir nas bases pesquisadas resultou na identificação de cinco estudos finalizados ou em andamento, sendo um deles de fase 3. As características dos ensaios estão sintetizadas no Quadro 2. Também foi identificado um estudo de fase 1 (NCT04392219) em indivíduos saudáveis, cujo objetivo foi avaliar a segurança, tolerabilidade e farmacocinética do molnupiravir.

Quadro 2. Ensaios clínicos finalizados ou em andamento com molnupiravir para o tratamento de COVID-19.

Código e local de realização	Fase e desenho do estudo	Status ^a e previsão de término	Participantes (n previsto)	Intervenções	Desfechos primários avaliados (seguimento)
PACIENTES NÃO-HOSPITALIZADOS					
NCT04405570 EUA	Fase 2 Ensaio clínico multicêntrico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo	Completo Fevereiro de 2021	Adultos (≥18 anos) com COVID-19 e sintomáticos n=204	<ul style="list-style-type: none"> Experimental: molnupiravir oral 2x/dia por 5 dias^b Controle: placebo oral 2x/dia por 5 dias 	<ul style="list-style-type: none"> Eficácia virológica: número de dias até a primeira não-detecção de SARS-CoV-2 em swab nasofaríngeo (28 dias) Número de participantes com qualquer evento adverso (28 dias)
NCT04575597 (MK-4482-002, MOVE-OUT) EUA, Argentina, Brasil, Canadá, Chile, Colômbia, Egito, França, Alemanha, Guatemala, Israel, Itália, Japão, México, Filipinas, Polônia, Rússia, África do Sul, Espanha, Suécia, Taiwan, Ucrânia, Reino Unido	Fase 2/3 Ensaio clínico multicêntrico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo	Ativo, não recrutando Maio de 2022	Adultos (≥18 anos) com COVID-19 leve a moderada, não-hospitalizados e com início dos sintomas ≤5 dias n=1850	<p><u>Parte 1</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Experimental: molnupiravir 200 mg oral 2x/dia (12/12 h) por 5 dias (10 doses no total) Experimental: molnupiravir 400 mg oral 2x/dia (12/12 h) por 5 dias (10 doses no total) Experimental: molnupiravir 800 mg oral 2x/dia (12/12 h) por 5 dias (10 doses no total) Controle: placebo oral 2x/dia (12/12 h) por 5 dias (10 doses no total) <p><u>Parte 2</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Experimental: molnupiravir (oral 2x/dia (12/12 h) por 5 dias (10 doses no total) Controle: placebo oral 2x/dia (12/12 h) por 5 dias (10 doses no total) 	<ul style="list-style-type: none"> Porcentagem de participantes que estão hospitalizados (≥24 horas) e/ou morreram (29 dias) Porcentagem de participantes com evento adverso (7 meses) Porcentagem de participantes que descontinuaram a intervenção do estudo devido a evento adverso (6 dias)
PACIENTES HOSPITALIZADOS					
NCT04405739 (END-COVID) EUA	Fase 2 Ensaio clínico multicêntrico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo	Recrutando Janeiro de 2022	Adultos (≥18 anos) que testaram positivo para infecção por SARS-CoV-2, hospitalizados com diagnóstico de COVID-19 e início de sintomas ≤7 dias n=96	<ul style="list-style-type: none"> Experimental: molnupiravir oral 2x/dia por 5 dias^c Controle: placebo oral 2x/dia por 5 dias 	<ul style="list-style-type: none"> Clearance viral no dia 5 Incidência de evento adverso grave (28 dias) Incidência de evento adverso (28 dias)

Código e local de realização	Fase e desenho do estudo	Status ^a e previsão de término	Participantes (n previsto)	Intervenções	Desfechos primários avaliados (seguimento)
PREVENÇÃO					
NCT04939428 (MOVE-AHEAD) EUA, Argentina, Brasil, Colômbia, França, Guatemala, Hungria, Japão, México, Romênia, Espanha, Turquia, Ucrânia	Fase 3 Ensaio clínico multicêntrico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo	Recrutando Abril de 2022	Adultos (≥18 anos) que residem com uma pessoa infectada com COVID-19. n=1332	<ul style="list-style-type: none"> Experimental: molnupiravir 800 mg 2x/dia (12/12 h) nos dias 1 a 5. Controle: placebo 2x/dia (12/12 h) nos dias 1 a 5. 	<ul style="list-style-type: none"> Porcentagem de participantes com COVID-19 até o dia 14 (14 dias) Porcentagem de participantes com ≥1 evento adverso (29 dias) Porcentagem de participantes que interromperam a terapia do estudo devido a evento adverso (5 dias)
MISTO					
NCT04746183 (AGILE - Early Phase Platform Trial for COVID-19) África do Sul, Reino Unido	Fase 1/2 Fase 1: ensaio clínico randomizado, aberto e controlado Fase 2: ensaio clínico randomizado, cego e controlado por placebo	Recrutando Abril de 2022	<p><u>Grupo A (doença grave):</u> adultos com idade ≥60 anos, ou ≥50 anos e pelo menos uma comorbidade e infecção confirmada por SARS-CoV-2^d</p> <p><u>Grupo B (doença moderada a grave):</u> adultos ambulatoriais, infecção confirmada por SARS-CoV-2 e sintomas iniciados em ≤5 dias</p>	<p><u>Fase 1</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Experimental: molnupiravir (dose não informada) oral 2x/dia por 10 doses (5 a 6 dias) Controle: Tratamento padrão <p><u>Fase 2</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Experimental: molnupiravir (dose não informada) oral 2x/dia por 10 doses (5 a 6 dias) Controle: placebo 2x/dia por 10 doses (5 a 6 dias) 	<p><u>Fase 1</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Segurança e tolerabilidade de múltiplas doses de molnupiravir (7 dias) Redução de complicações sérias da COVID-19, incluindo hospitalização, SpO₂<92% ou morte (29 dias)

Legenda: EUA: Estados Unidos; UTI: Unidade de Terapia Intensiva; VO: via oral

^a: Status atualizado até outubro/2021.

^b: 9 doses diferentes (doses A até I)

^c: 6 doses diferentes (doses A até F)

^d: doença cardiovascular, doença pulmonar crônica, imunodeficiência, diabetes, índice de massa corporal (IMC) ≥30, hipertensão

3.3 Resultados dos ensaios clínicos

Foram encontradas duas publicações referentes aos resultados de um ensaio clínico fase 1/2 (AGILE/NCT04746183) e outro fase 2 (NCT04405570), essa última ainda em *preprint* e não revisada por pares. Esses resultados estão sintetizados a seguir.

AGILE/NCT04746183²⁴

Os resultados se referem ao estudo AGILE, que é um estudo de plataforma destinado à avaliação rápida de tratamentos para a COVID-19. Na publicação, foram relatados os resultados da fase 1 de um ensaio clínico fase 1/2 adaptativo, bayesiano, de escalonamento de dose, aberto, controlado por tratamento padrão e randomizado. O objetivo era avaliar a segurança e determinar a dose ótima de molnupiravir para o tratamento de participantes com infecção sintomática precoce (menor ou igual a 5 dias).

Foram incluídos adultos com idade ≥ 18 , infecção por SARS-CoV-2 confirmada por PCR, início de sintomas em até cinco dias e doença leve a moderada que não requer hospitalização. Esses participantes foram randomizados (2:1) para receber molnupiravir (300, 400 ou 800 mg por via oral, duas vezes ao dia, durante cinco dias) e tratamento padrão, ou apenas tratamento padrão (controle). O desfecho primário foi a toxicidade limitadora de dose e os secundários foram segurança, progressão clínica, farmacocinética e resposta virológica (*clearance* viral).

Foram triados 103 indivíduos, dos quais, 18 foram incluídos no estudo, sendo quatro em cada grupo de tratamento [molnupiravir 300 mg (n=4), molnupiravir 600 mg (n=4), e molnupiravir 800 mg (n=4)] e seis no grupo controle. A idade mediana dos participantes foi de 56 anos (22 a 80), sendo 72% (13/18) do sexo feminino, 100% (18/18) brancos, mediana do índice de massa corporal (IMC) de 29,5 (20,4 a 51,1) e 33% (6/18) com doença leve ambulatorial (escore 1 da escala ordinal de COVID-19 da Organização Mundial da Saúde); o tempo médio de início dos sintomas foi de quatro (1-5) dias. Completaram o tratamento 75% (3/4), 100% (4/4) e 75% (3/4) dos participantes randomizados para receber

molnupiravir nas doses de 300 mg, 600 mg e 800 mg, respectivamente.

O medicamento foi bem tolerado para as três doses e 800 mg duas vezes ao dia por cinco dias foi a dose recomendada para a fase 2. No geral, a proporção de participantes que tiveram pelo menos um evento adverso foi de 100% (4/4) , 100% (4/4) e 25% (1/4) dos participantes que receberam molnupiravir nas doses de 300 mg, 600 mg e 800 mg, respectivamente, e de 83% (5/6) daqueles que receberam controle; todos os eventos adversos foram leves (grau ≤ 2). Não foram relatados eventos adversos graves. Os eventos adversos mais comuns foram diarreia e náusea, tosse, perda de olfato e paladar e sintomas semelhantes com os da gripe. No dia 15, todos os participantes apresentavam doença leve ambulatorial (escores 1 ou 2 da escala ordinal de COVID-19 da Organização Mundial da Saúde).

NCT04405570³

Os resultados se referem a um ensaio clínico fase 2a, duplo-cego, placebo-controlado, randomizado e multicêntrico, cujo objetivo foi avaliar a segurança, tolerabilidade e eficácia antiviral do molnupiravir no tratamento de pacientes com COVID-19 leve a moderada e não-hospitalizados.

Foram incluídos adultos com idade ≥ 18 anos que testaram positivo para infecção por SARS-CoV-2 em até 96 horas, e com sintomas em até sete dias do início do tratamento. Os participantes foram randomizados 1:1 para receber molnupiravir (200 mg por via oral duas vezes ao dia durante cinco dias) ou placebo, e 3:1 para receber molnupiravir (400 ou 800 mg por via oral duas vezes ao dia durante cinco dias) ou placebo.

Foram considerados os seguintes desfechos:

- *eficácia antiviral*: tempo até o *clearance* viral, avaliado por RT-PCR em amostras de *swab* nasofaríngeo (primário), tempo até a eliminação de vírus infeccioso em *swab* nasofaríngeo (secundário) e mudança média no RNA viral em relação à linha de base nos dias 3, 5 e 7 (secundário);
- *segurança e tolerabilidade*: ocorrência de eventos adversos grau 3 ou

superior (primário) e ocorrência de eventos adversos que levam à descontinuação precoce do tratamento (primário); *clínicos e imunológicos*: severidade e duração de sintomas autorrelatados de COVID-19 (secundário), resposta imune e sorologia (IgA, IgM e IgG) (secundário).

Dentre 204 participantes randomizados, 202 receberam pelo menos uma dose de molnupiravir ou placebo; sete descontinuaram devido à ocorrência de eventos adversos, perda de acompanhamento ou decisão do médico/paciente para retirada. As características da linha de base dos participantes estão apresentadas no Quadro 3.

Quadro 3. Características da linha de base do estudo NCT04405570.

Característica	Molnupiravir			Placebo (n=62)
	200 mg (n=23)	400 mg (n=62)	800 mg (n=55)	
Idade (anos), <i>mediana (intervalo)</i>	32,0 (19 - 65)	42,5 (19 - 82)	42,0 (18 - 68)	39,0 (19 - 71)
Idade ≥65 anos, <i>n(%)</i>	1 (4,3)	3 (4,8)	4 (7,3)	3 (4,8)
Sexo feminino, <i>n (%)</i>	11 (47,8)	32 (51,6)	27 (49,1)	34 (54,8)
Cor branca, <i>n (%)</i>	17 (73,9)	56 (90,3)	49 (89,1)	54 (87,1)
Hispânico/latino, <i>n (%)</i>	7 (30,4)	23 (37,1)	33 (60,0)	23 (37,1)
IMC (kg/m ²), <i>mediana</i>	25,40	26,90	27,10	27,00
IMC≥30 kg/m ² , <i>n (%)</i>	7 (30,4)	19 (30,6)	15 (27,3)	18 (29,0)
Carga viral (log ₁₀ cópias/ml), <i>mediana (intervalo)</i>	7,25 (3,0–9,5)	6,72 (3,0–9,9)	6,12 (3,0–9,4)	6,40 (3,0–9,3)
Início dos sintomas (dias), <i>mediana (intervalo)</i>	4,00 (1,8–7,0)	4,85 (2,5–7,1)	4,60 (1,4–7,1)	4,55 (1,8–7,5)
≥1 fator de risco para doença grave, <i>n(%)</i>	15 (65,2)	37 (59,7)	33 (60,0)	37 (59,7)
Anticorpos SARS-CoV-2 no dia 1, <i>n/N (%)</i>	3/20 (15,0)	15/50 (30,0)	18/51 (35,3)	10/55 (18,2)

IMC: Índice de Massa Corporal

Eficácia

O tempo para o *clearance* de RNA viral foi reduzido em uma média de 14 dias para os participantes que receberam 800 mg de molnupiravir em relação àqueles que receberam placebo (valor $p=0,013$) (Quadro 3). A proporção de participantes que atingiu *clearance* viral ao final do estudo foi maior no grupo de 800 mg (92,5%) em comparação com 200 mg (91,3%), 400 mg (78,7%), e placebo, respectivamente.

No dia 3, o isolamento do vírus infeccioso diminuiu significativamente para

1,9% dos participantes que receberam 800 mg de molnupiravir em comparação com 16,7% daqueles que receberam placebo ($p=0,016$). Já no dia 5, houve diminuição para participantes que receberam 400 mg (0,0%, $p=0,03$) ou 800 mg (0,0%, $p=0,03$) de molnupiravir em comparação com placebo (11,1%).

A diminuição na carga viral de SARS-CoV-2 da linha de base até os dias 3 a 28 foi maior para o grupo que recebeu molnupiravir 800 mg do que para os demais grupos do estudo. Houve mudança estatisticamente significativa em relação ao placebo para as concentrações de 400 mg ($p=0,03$) e 800 mg ($p=0,006$) no dia 5 e 800 mg ($p=0,006$) no dia 7 (Quadro 4).

Não houve diferença na duração e gravidade dos sintomas entre os grupos de tratamento ao longo de 28 dias. No dia 28, 99,2% dos participantes tratados com molnupiravir desenvolveram anticorpos para SARS-CoV-2 em comparação com 96,5% daqueles que receberam placebo.

Quadro 4. Desfechos de eficácia virológica do estudo NCT04405570

Característica	Molnupiravir			Placebo (n=62)
	200 mg (n=23)	400 mg (n=62)	800 mg (n=55)	
Tempo para clearance de RNA viral, dias				
Participantes com resposta, n/N (%)	21/23 (91,3)	48/61 (78,7)	49/53 (92,5)	49/61 (80,3)
Tempo para resposta, média (IC 95%)	22,0 (15,0 a 28,0) $p=0,56$	27,0 (15,0 a 28,0) $p=0,73$	14,0 (13,0 a 14,0) $p=0,013$	15,0 (15,0 a 27,0)
Positivo para vírus infeccioso, n/N (%)				
Dia 1	11/22 (50,0)	18/43 (41,9)	20/52 (38,5)	25/53 (47,2)
Dia 3	4/22 (18,2) $p>0,99$	5/43 (11,6) $p=0,57$	1/53 (1,9) $p=0,016$	9/54 (16,7)
Valor p dose resposta				0,010
Dia 5	1/22 (4,5) 0,67	0/42 (0,0) 0,03	0/53 (0,0) 0,03	6/54 (11,1)
Valor p dose resposta				0,003
Mudança na carga viral, diferença^a (IC95%)				
Dia 1	0,064 (-0,397 a 0,525) $p=0,78$	-0,094 (-0,438 a 0,250) $p=0,59$	-0,203 (-0,543 a 0,137) $p=0,24$	-
Dia 5	-0,150 (-0,674 a 0,374) $p=0,57$	-0,434 (-0,825 a -0,043) $p=0,030$	-0,547 (-0,935 a -0,159) $p=0,006$	-
Dia 7	-0,076 (-0,591 a 0,438) $p=0,77$	-0,311 (-0,702 a 0,079) $p=0,12$	-0,534 (-0,910 a -0,157) $p=0,006$	-
Dia 14	-0,019 (-0,298 a 0,260) $p=0,89$	0,026 (-0,220 a 0,272) $p=0,84$	-0,175 (-0,400 a 0,050) $p=0,13$	-

^a: diferença na média dos mínimos quadrados

Segurança

Os desfechos de segurança estão sintetizados no Quadro 5. Molnupiravir foi associado a poucos eventos adversos, sendo principalmente de baixa gravidade. Os únicos eventos adversos relatados por mais de quatro participantes foram dor de cabeça, insônia e aumento da alanina aminotransferase.

Ocorreram quatro eventos adversos que levaram a hospitalização [hipóxia (n=1, placebo), acidente cerebrovascular e diminuição da saturação de oxigênio (n=2, molnupiravir 400 mg), falência respiratória aguda (n=1, molnupiravir 800 mg)]; o tratamento foi descontinuado nesses participantes. Após 28 dias da janela do estudo, ocorreu uma morte por COVID-19.

Quadro 5. Desfechos de segurança do estudo NCT04405570.

Participantes com EA, n(%)	Molnupiravir			Placebo (n=62)
	200 mg (n=23)	400 mg (n=62)	800 mg (n=55)	
Qualquer EA	11 (47,8)	20 (32,3)	11 (20,0)	18 (29,0)
EA relatado por >5% participantes				
Tontura	2 (8,7)	1 (1,6)	0	0
Insônia	2 (8,7)	1 (1,6)	1 (1,8)	4 (6,5)
Qualquer EA ≥ grau 3	1 (4,3)	2 (3,2)	4 (7,3)	5 (8,1)
Qualquer EA levando a descontinuação	0	1 (1,6)	1 (1,8)	1 (1,6)
Qualquer EA grave	0	2 (3,2)	1 (1,8)	1 (1,6)
Qualquer EA levando a morte	0	0	0	1 (1,6)

EA: Evento adverso

4 INFORMAÇÕES ADICIONAIS

Foi identificado uma nota de imprensa [press release](#) sobre os dados interinos referentes à fase 3 de um ensaio clínico fase 2/3 (NCT04575597/MOVe-OUT) randomizado, placebo-controlado, duplo-cego e multicêntrico, realizado em adultos com COVID-19 leve a moderada e não-hospitalizados.

Para esse estudo, foram utilizados como critérios de inclusão diagnóstico laboratorial confirmado, início dos sintomas em até cinco dias da randomização, ter pelo menos um fator de risco (mais comuns: obesidade, idade superior a 60 anos, diabetes mellitus e doenças cardíacas) para desfechos desfavoráveis da doença.

Os resultados interinos incluíram os dados de 775 participantes e apontaram para uma redução de 50% no risco de hospitalização ou morte com o uso de molnupiravir.

Dentre os participantes que receberam molnupiravir, 7,3% (23/385) foram hospitalizados ou morreram até o dia 29 após a randomização, em comparação com 14,1% (53/377) daqueles que receberam placebo (p=0,0012).

Até o 29º dia, não foram relatadas mortes entre os participantes que receberam molnupiravir enquanto oito mortes foram relatadas no grupo placebo. Baseado nos dados de participantes (aproximadamente 40%) com sequenciamento viral disponível, molnupiravir apontou para eficácia consistente quanto às variantes Gamma, Delta e Mu.

Em relação à segurança, a incidência de qualquer evento adverso foi comparável entre os grupos molnupiravir (35%) e placebo (40%). A incidência de eventos adversos relacionados ao medicamento também foi comparável, sendo 12% para molnupiravir e 11% para placebo. A proporção de participantes que descontinuaram o tratamento devido a evento adverso foi de 1,3% e 3,4% para molnupiravir e placebo, respectivamente.

Entretanto, esses resultados ainda são preliminares, não publicados e há pouca informação quanto aos detalhes metodológicos do estudo, o que impossibilita uma conclusão sobre os achados e devem ser avaliados com cautela.

5 PANORAMA DA TECNOLOGIA

Quadro 6. Forças e fraquezas do medicamento molnupiravir para tratar a COVID-19.

Forças	Fraquezas
Administração por via oral, que pode facilitar o uso pelo próprio paciente.	Os resultados disponíveis são preliminares, referindo-se a ensaios clínicos fase 1/2 e 2, e a uma <i>nota de imprensa</i> da fase 3 de um ensaio clínico fase 2/3.
Alta barreira quanto à resistência viral.	
Potencial eficácia contra as variantes delta, gamma e mu.	
	Incerteza quanto à capacidade do antiviral em causar mutações no DNA do

Capacidade, em estudos pré-clínicos *in-vivo*, de diminuição da carga viral e da transmissão do SARS-CoV-2.

Potencial benefício na redução de vírus infeccioso, RNA viral e hospitalização, com perfil de segurança favorável.

hospedeiro.

Pequeno número de ensaios clínicos fase 3 em andamento para a avaliação da eficácia e segurança no tratamento da COVID-19.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O molnupiravir é um antiviral experimental análogo de ribonucleosídeo, que inibe a replicação a partir da indução de mutação no RNA viral. Está sendo investigado para o tratamento oral da COVID-19, especialmente em pessoas com sintomas precoces.

Foram identificados cinco ensaios clínicos (um completo e quatro em andamento) com a tecnologia. Até a última atualização deste alerta, havia resultados disponíveis para dois desses estudos, sendo um deles sobre a fase 1 (AGILE/NCT04746183) de um ensaio fase 1/2 e o outro sobre um estudo de fase 2 (NCT04405570), esse último ainda em nota de imprensa.

Os resultados da fase 1 apontam para um perfil de segurança favorável do uso de molnupiravir (800 mg por via oral duas vezes ao dia por cinco dias) em adultos com infecção por SARS-CoV-2 confirmada por PCR, início de sintomas em até cinco dias e não hospitalizados.

Os resultados do estudo de fase 2 apontam para a redução da carga de RNA viral e de vírus infeccioso na nasofaringe com o uso de molnupiravir (especialmente na dose de 800 mg por via oral duas vezes ao dia por cinco dias) em adultos com infecção por SARS-CoV-2 confirmada e início de sintomas em até sete dias. Nesse estudo, o perfil de segurança também foi favorável.

Também foi identificado uma nota de imprensa sobre os resultados interinos da fase 3 de um ensaio clínico fase 2/3 (NCT04575597/MOVe-OUT). Segundo informações da nota, o uso de molnupiravir reduziu em 50% o risco de hospitalização ou morte em adultos com COVID-19 leve a moderada, confirmada por teste laboratorial, início de sintomas em até cinco dias, não-hospitalizados e

com pelo menos um fator de risco para desfechos desfavoráveis da doença.

Diante do exposto, os resultados disponíveis apontam para um benefício da tecnologia no tratamento precoce de adultos com COVID-19 não hospitalizados. Entretanto, a evidência ainda é incipiente, referindo-se principalmente a resultados de ensaios clínicos de fase 1 e 2 (um deles ainda não publicado e não avaliado por pares), cujo objetivo principal foi avaliar a segurança e a eficácia virológica do molnupiravir.

Além disso, os estudos apresentam limitações metodológicas importantes, a exemplo do pequeno tamanho amostral, pequena proporção de indivíduos com fatores de risco para desenvolvimento de doença grave e uso de desfechos primários que não são relevantes para demonstração de benefícios clínico do molnupiravir.

Os resultados do ensaio clínico fase 3 que avalia desfechos clínicos relevantes, até a última atualização deste alerta, estava disponível apenas em forma de nota de imprensa, sem a descrição adequada da população incluída bem como dos detalhes metodológicos quanto à condução do estudo.

Portanto, ainda não existem evidências substanciais para concluir sobre a eficácia e segurança do uso de molnupiravir no tratamento ou profilaxia de COVID-19. Além disso, para que ocorra a oferta do medicamento no SUS, é necessária sua análise pela Conitec, conforme disposto na Lei nº 12.401/2011, que alterou a Lei nº 8.080/1990.

Os relatórios de recomendação da Conitec levam em consideração as evidências científicas sobre eficácia, a acurácia, a efetividade e a segurança do medicamento, e, também, a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

REFERÊNCIAS

1. EUnetHTA Rolling Collaborative Review (RCR19) Authoring Team. Molnupiravir for the treatment of COVID-19. Diemen (The Netherlands): EUnetHTA; 2021. 25 pages. Report No.:RCR19, v6.0. Disponível em: <https://www.eunetha.eu>.
2. Wild, C and Wolf, S and Goetz, G and Walter, M and McEntee, J and Stanak, M and Ettinger, S and Strohmaier, C and Erdos, J and Huić, M (2020): Covid-19: HSS/ Horizon Scanning Living Document. AIHTA Policy Brief 002.
3. Fischer W, Eron JJ, Holman W, et al. Molnupiravir, an Oral Antiviral Treatment for COVID-19. Preprint. medRxiv. 2021;2021.06.17.21258639. Published 2021 Jun 17. doi:10.1101/2021.06.17.21258639.
4. Toots M, Plemper RK. Next-generation direct-acting influenza therapeutics. Transl Res. 2020 Jun;220:33-42. doi: 10.1016/j.trsl.2020.01.005. Epub 2020 Feb 4. PMID: 32088166; PMCID: PMC7102518.
5. WHO – World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19). Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/q-a-detail/coronavirus-disease-covid-19>>. Acesso em: outubro de 2021.
6. Brasil. Ministério da Saúde. Painel Coronavírus no Brasil. Disponível em: <<https://covid.saude.gov.br/>>. Acesso em: outubro 2021.
7. WHO – World Health Organization. Coronavírus Pandemic. Disponível em: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200311-sitrep-51-covid-19.pdf?sfvrsn=1ba62e57_10>. Acesso em: outubro de 2021.
8. WHO – World Health Organization. Laboratory testing for coronavirus disease 2019 (COVID-19) in suspected human cases. Interim guidance. Disponível em: <<https://apps.who.int/iris/handle/10665/331501>>. Acesso em: outubro de 2021.
9. CDC – Centers for Disease Control and Prevention [Internet]. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/symptoms-testing/symptoms.html>>. Acesso em: outubro 2021.
10. Backer JA, Klinkenberg D, Wallinga J. Incubation period of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infections among travellers from Wuhan, China, 20-28 January 2020. Euro Surveill. 2020 Feb;25(5):2000062. doi: 10.2807/1560-7917.
11. WHO – World Health Organization. Coronavirus. Disponível em: <<https://www.who.int/health-topics/coronavirus/>>. Acesso em: outubro de 2021.
12. Ministério da Saúde. Covid-19 vacinação doses aplicadas. Disponível em: <https://qsprod.saude.gov.br/extensions/DEMAS_C19Vacina/DEMAS_C19Vacina.html>. Acesso em: outubro de 2021.
13. WHO – World Health Organization. WHO Coronavirus (Covid-19) Dashboard. Disponível em: <<https://covid19.who.int/>>. Acesso em: outubro de 2021
14. CONITEC. Relatório de Recomendação. Diretrizes Brasileiras para Tratamento Hospitalar do Paciente com COVID-19 – Capítulo 1: Uso de oxigênio, intubação orotraqueal e ventilação mecânica. Disponível em: <<http://conitec.gov.br>>. Acesso em: outubro de 2021.
15. CONITEC. Relatório de Recomendação. Diretrizes Brasileiras para Tratamento Hospitalar do Paciente com COVID-19 – Capítulo 2: Tratamento Farmacológico. Disponível em: <<http://conitec.gov.br>>. Acesso em: outubro de 2021.
16. CONITEC. Relatório de Recomendação. Diretrizes Brasileiras para Tratamento Hospitalar do Paciente com COVID-19 – Capítulo 3: Controle da Dor, Sedação e Delirium em Pacientes sob Ventilação Mecânica Invasiva com Covid-19. Disponível em: <<http://conitec.gov.br>>. Acesso em: outubro de 2021.

17. CONITEC. Relatório de Recomendação. Diretrizes Brasileiras para Tratamento Hospitalar do Paciente com COVID-19 – Capítulo 4: Assistência Hemodinâmica e Medicamentos Vasoativos. Disponível em: <<http://conitec.gov.br>>. Acesso em: outubro de 2021.
18. Página inicial da Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Disponível em <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br>>. Acesso em outubro de 2021.
19. Página inicial do FDA – U. S. Food and Drug Administration. Disponível em <<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm> />. Acesso em outubro de 2021.
20. Página inicial da EMA – European Medicine Agency. Disponível em <<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/>>. Acesso em outubro de 2021.
21. Health Canada. Drug and vaccine authorizations for COVID-19: List of applications received. Disponível em: <<https://www.canada.ca/en.html>>. Acesso em: outubro de 2021.
22. CADTH - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. COVID News. Molnupiravir. Disponível em: <<https://covid.cadth.ca/covid-news/>>. Acesso em: outubro de 2021.
23. NICE – National Institute for Health and Care Excellence. Treatments being monitored by RAPID C-19. Disponível em:<<https://www.nice.org.uk/covid-19/rapid-c-19-treatments-currently-monitored>>. Acesso em: outubro de 2021.
24. Khoo SH et al. Optimal dose and safety of molnupiravir in patients with early SARS-CoV-2: a Phase I, open-label, dose-escalating, randomized controlled study. J Antimicrob Chemother. 2021 Aug 27;dkab318. doi: 10.1093/jac/dkab318.

APÊNDICE 1 – Estratégias de busca nas bases de dados

Estratégia de busca na base de dados MEDLINE (via Pubmed)

Data: 14/10/2021

N= 61 artigos

```
((("molnupiravir" [Supplementary Concept]) OR ("molnupiravir"[Title/Abstract])) OR ("MK-4482"[Title/Abstract]) OR ("EIDD-2801"[Title/Abstract])) AND (((("COVID-19"[Mesh]) OR ("COVID-19"[Title/Abstract] OR "COVID 19"[Title/Abstract] OR "COVID-19 Virus Disease"[Title/Abstract] OR "COVID 19 Virus Disease"[Title/Abstract] OR "COVID-19 Virus Diseases"[Title/Abstract] OR "Disease, COVID-19 Virus"[Title/Abstract] OR "Virus Disease, COVID-19"[Title/Abstract] OR "COVID-19 Virus Infection"[Title/Abstract] OR "COVID 19 Virus Infection"[Title/Abstract] OR "COVID-19 Virus Infections"[Title/Abstract] OR "Infection, COVID-19 Virus"[Title/Abstract] OR "Virus Infection, COVID-19"[Title/Abstract] OR "2019-nCoV Infection"[Title/Abstract] OR "2019 nCoV Infection"[Title/Abstract] OR "2019-nCoV Infections"[Title/Abstract] OR "Infection, 2019-nCoV"[Title/Abstract] OR "Coronavirus Disease-19"[Title/Abstract] OR "Coronavirus Disease 19"[Title/Abstract] OR "2019 Novel Coronavirus Disease"[Title/Abstract] OR "2019 Novel Coronavirus Infection"[Title/Abstract] OR "2019-nCoV Disease"[Title/Abstract] OR "2019 nCoV Disease"[Title/Abstract] OR "2019-nCoV Diseases"[Title/Abstract] OR "Disease, 2019-nCoV"[Title/Abstract] OR "COVID19"[Title/Abstract] OR "Coronavirus Disease 2019"[Title/Abstract] OR "Disease 2019, Coronavirus"[Title/Abstract] OR "SARS Coronavirus 2 Infection"[Title/Abstract] OR "SARS-CoV-2 Infection"[Title/Abstract] OR "Infection, SARS-CoV-2"[Title/Abstract] OR "SARS CoV 2 Infection"[Title/Abstract] OR "SARS-CoV-2 Infections"[Title/Abstract] OR "COVID-19 Pandemic"[Title/Abstract] OR "COVID 19 Pandemic"[Title/Abstract] OR "COVID-19 Pandemics"[Title/Abstract] OR "Pandemic, COVID-19"[Title/Abstract])) OR (("SARS-CoV-2"[Mesh]) OR ("SARS-CoV-2"[Title/Abstract] OR "Coronavirus Disease 2019 Virus"[Title/Abstract] OR "2019 Novel Coronavirus"[Title/Abstract] OR "2019 Novel Coronaviruses"[Title/Abstract] OR "Coronavirus, 2019 Novel"[Title/Abstract] OR "Novel Coronavirus, 2019"[Title/Abstract] OR "Wuhan Seafood Market Pneumonia Virus"[Title/Abstract] OR "SARS-CoV-2 Virus"[Title/Abstract] OR "SARS CoV 2 Virus"[Title/Abstract] OR "SARS-CoV-2 Viruses"[Title/Abstract] OR "Virus, SARS-CoV-2"[Title/Abstract] OR "2019-nCoV"[Title/Abstract] OR "COVID-19 Virus"[Title/Abstract] OR "COVID 19 Virus"[Title/Abstract] OR "COVID-19 Viruses"[Title/Abstract] OR "Virus, COVID-19"[Title/Abstract] OR "Wuhan Coronavirus"[Title/Abstract] OR "Coronavirus, Wuhan"[Title/Abstract] OR "SARS Coronavirus 2"[Title/Abstract] OR "Coronavirus 2, SARS"[Title/Abstract] OR "Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2"[Title/Abstract])))
```

Estratégia de busca na base BVS

Data: 14/10/2021

N= 2 artigos

```
("molnupiravir" OR "molnupiravir" OR "MK-4482" OR "EIDD-2801") AND ("COVID-19" OR "COVID 19" OR "COVID-19 Virus Disease" OR "COVID 19 Virus Disease" OR "COVID-19 Virus Diseases" OR "Disease, COVID-19 Virus" OR "Virus Disease, COVID-19" OR "COVID-19 Virus Infection" OR "COVID 19 Virus Infection" OR "COVID-19 Virus Infections" OR "Infection, COVID-19 Virus" OR "Virus Infection, COVID-19" OR "2019-nCoV Infection" OR "2019 nCoV Infection" OR "2019-nCoV Infections" OR "Infection, 2019-nCoV" OR "Coronavirus Disease-19" OR
```


"Coronavirus Disease 19" OR "2019 Novel Coronavirus Disease" OR "2019 Novel Coronavirus Infection" OR "2019-nCoV Disease" OR "2019 nCoV Disease" OR "2019-nCoV Diseases" OR "Disease, 2019-nCoV" OR "COVID19" OR "Coronavirus Disease 2019" OR "Disease 2019, Coronavirus" OR "SARS Coronavirus 2 Infection" OR "SARS-CoV-2 Infection" OR "Infection, SARS-CoV-2" OR "SARS CoV 2 Infection" OR "SARS-CoV-2 Infections" OR "COVID-19 Pandemic" OR "COVID 19 Pandemic" OR "COVID-19 Pandemics" OR "Pandemic, COVID-19" OR "SARS-CoV-2" OR "Coronavirus Disease 2019 Virus" OR "2019 Novel Coronavirus" OR "2019 Novel Coronaviruses" OR "Coronavirus, 2019 Novel" OR "Novel Coronavirus, 2019" OR "Wuhan Seafood Market Pneumonia Virus" OR "SARS-CoV-2 Virus" OR "SARS CoV 2 Virus" OR "SARS-CoV-2 Viruses" OR "Virus, SARS-CoV-2" OR "2019-nCoV" OR "COVID-19 Virus" OR "COVID 19 Virus" OR "COVID-19 Viruses" OR "Virus, COVID-19" OR "Wuhan Coronavirus" OR "Coronavirus, Wuhan" OR "SARS Coronavirus 2" OR "Coronavirus 2, SARS" OR "Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2")

Estratégia de busca na base Embase

Data: 14/10/2021

N= 21 artigos

('molnupiravir'/exp OR 'molnupiravir'/exp/mj OR molnupiravir:ab,ti OR 'mk 4482':ab,ti OR 'eidd 2801':ab,ti) AND ('coronavirus disease 2019'/exp OR 'severe acute respiratory syndrome coronavirus 2'/exp) AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)