

Protocolo do Estudo Clínico

COVID19_AMB_Brasil_2

Um estudo multicêntrico, adaptativo, duplo-cego, randomizado e controlado por placebo para avaliar o efeito de Interferon Pegilado Lambda, Fluvoxamina e combinação de Fluvoxamina e Budesonida na redução de complicações em pacientes com quadro de COVID-19 e alto risco.

Autores: Gilmar Reis MD, PhD^{1,2}; Eduardo Augusto dos Santos Moreira Silva MD, PhD^{1,2}; Daniela Carla Medeiros Silva MD, PhD^{1,2}; Edward J Mills, PhD³; Lehana Thabane, PhD³, Gordon H. Guyatt MD³.

Tipo de Documento	Protocolo de Estudo Clínico
Código do Estudo	COVID19_AMB_Brasil_2
Número de Registro	Nenhum
Número da Versão	v. 5.0 (Emenda 4)
Fase desenvolvimento	III (Nova Indicação)
Data de Liberação	20-NOV-2021

1. Cardresearch – Cardiologia Assistencial e de Pesquisa, Belo Horizonte, Brazil
2. Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil
3. McMaster University, Hamilton, Canada

Todos os Direitos Reservados
Não pode ser utilizado, divulgado, publicado ou divulgado de outra forma sem o consentimento expresso do Grupo COVID-19

ÍNDICE

1 INTRODUÇÃO	24
1.1 Histórico	24
1.2 Transmissão.....	25
1.3 Manifestações Clínicas e perfil de Risco	25
1.4 Mecanismos de infectividade	28
1.5 Resposta imune em COVID-19	31
1.6 Necessidade de Estudos para tratamento do COVID-19	37
2 OBJETIVOS DO ESTUDO	33
2.1 Objetivos/ desfecho primário	33
2.2 Objetivos/ desfechos secundários.....	34
2.3 Objetivos exploratórios.....	34
3 PLANO INVESTIGACIONAL	35
3.1 Desenho do estudo.....	35
3.2 Justificativa do desenho do estudo	38
3.3 Racional para o uso de fluvoxamina.....	46
3.3.1 Efeitos antiinflamatórios pela via S1R - IRE	46
3.3.2 Ação antiviral por meio de efeitos em lisossomos, autogafia e/ou endocitose	47
3.3.3 Efeitos antivirais e prevenção de danos aos órgãos por meio da regulação da resposta ao estresse de ER/ UPR	48
3.3.4 Efeitos antiplaquetários (comuns a todos os SSRIs)	48
3.3.5 Elevação dos níveis de melatonina no corpo.....	49
3.3.6 Estudos da Fluvoxamina em COVID-19.....	50
3.4 Racional para o uso da Budesonida.....	59
3.4.1 Estudos Clínicos de Budesonida inalada em COVID-19	62
3.5 Justificativa para a utilização da combinação de fluvoxamina e budesonida e fluoxetina e budesonida	63
3.6 Interferon Lambda 1A	65
3.6.1 Farmacocinética e metabolismo.....	66
3.6.2 Dados de ensaios clínicos.....	69
3.6.3 Racional para uso de interferon lambda em pacientes com COVID-19.....	70
3.6.4 Interferon pegilado Lambda.....	73
3.6.5 Utilização	74
3.6.6 Resumo.....	74
3.7 Justificativa da dose/ regime, via de administração e duração de tratamento.....	74
3.7.1 Fluvoxamina	74
3.7.2 Budesonida	76
3.7.3 Interferon Pegilado Lambda	78
3.8 Justificativa para o estudo.....	79
4 PLANO DE PESQUISA.....	68
4.1 Desenho geral do estudo	68
4.2 Duração da participação no estudo	70

5 SELEÇÃO E RETIRADA DE PARTICIPANTES	71
5.1 Número de participantes.....	71
5.2 Critérios de inclusão.....	71
5.3 Critérios de exclusão.....	72
5.4 Critérios de randomização.....	74
5.5 Descontinuação do produto em investigação ou retirada de participantes.....	74
5.5.1 Descontinuação do produto em investigação.....	74
5.5.2 Retirada do estudo.....	75
5.5.2.1 Retirada do consentimento.....	75
5.5.2.2 Participante suspenso pelo investigador.....	76
5.5.2.3 Todos os participantes de retirada precoce.....	76
6 TRATAMENTOS DO ESTUDO	77
6.1 Ocultação do tratamento.....	77
6.2 Forma de administração de dose/formulação.....	77
6.2.1 Fluvoxamina.....	78
6.2.2 Budesonida.....	95
6.2.3 Interferon pegilado Lambda.....	95
6.3 Posologia e administração.....	78
6.3.1 Grupos de tratamento.....	95
6.3.2 Orientações sobre posologia e administração.....	79
6.3.2.1 Fluvoxamina.....	79
6.3.2.2 Budesonida.....	97
6.3.2.3 Interferon Pegilado Lambda.....	97
6.4 Embalagem e rotulagem.....	80
6.5 Alocação de tratamento do estudo.....	80
6.6 Fornecimento, armazenamento e contabilização pelo centro de estudo.....	81
6.6.1 Fornecimento pelo centro de estudo.....	81
6.6.2 Armazenamento.....	81
6.6.3 Contabilidade.....	82
6.7 Modificação da dose do medicamento.....	82
6.7.1 Reações adversas durante o uso das medicações.....	82
6.7.2 Cuidados habituais.....	83
6.8 Terapia proibida, considerações especiais e tratamento concomitante.....	83
6.8.1 Medicamentos proibidos.....	83
6.8.2 Medicamentos concomitantes.....	83
7 RISCOS E PRECAUÇÕES	85
7.1 Precauções.....	85
7.2 Reações adversas.....	85
7.2.1 Fluvoxamina.....	85
7.2.2 Budesonida.....	103
7.2.3 Interferon Pegilado Lambda.....	103
8 PROCEDIMENTOS DO ESTUDO	87
8.1 Procedimentos de triagem.....	87
8.1.1 Procedimentos de triagem.....	87

8.1.1.1 Retriagem de participantes	88
8.1.2 Visita 2: Procedimentos da visita basal/ Randomização.....	89
8.2 Procedimentos da fase de tratamento (caráter duplo-cego)	89
8.2.1 Contatos telefônicos diários	90
8.2.2 Visita 3 a V12: D ₁ a D ₆₀	91
8.2.3 Visitas D ₁₄ , D ₂₈ e D ₆₀ (Término Estudo).....	92
8.3 Procedimentos de visitas não programadas.....	92
8.4 Procedimentos da visita D ₂₈	93
8.5 Procedimentos de término precoce (TP).....	93
9 AVALIAÇÕES DO ESTUDO	94
9.1 Exames laboratoriais.....	94
9.2 Sinais vitais	94
9.2.1 Frequência cardíaca e pressão arterial.....	94
9.3 Exame físico.....	95
9.4 Avaliação de ECG	95
9.5 Resultados relatados pelos pacientes.....	95
9.6 Contracepção em mulheres com potencial para engravidar	97
10 AVALIAÇÃO, REGISTRO E RELATO DE EVENTOS ADVERSOS.....	98
10.1 Definição de eventos adversos	98
10.2 Período de relato de eventos adversos	100
10.3 Obtenção de eventos adversos.....	100
10.4 Avaliação de eventos adversos.....	100
10.4.1 Intensidade/severidade	100
10.4.2 Causalidade e relato	101
10.4.3 Categorização de resultado	102
10.5 Registro e relato.....	103
10.5.1 Eventos adversos persistentes ou recorrentes	103
10.5.2 Diagnóstico versus sinais e sintomas	103
10.5.3 Quadros clínicos preexistentes.....	103
10.5.4 Análises clínicas laboratoriais.....	104
10.5.5 Sinais vitais anormais e outras anormalidades	105
10.6 Reação adversa ao medicamento e informações de segurança de referência	106
10.6.1 Reação adversa ao medicamento	106
10.6.2 Informações de segurança de referência	106
10.7 Evento adverso grave.....	107
10.7.1 Definição de evento adverso grave.....	107
10.7.1.1 Situações que não são consideradas eventos adversos graves	108
10.7.2 Relato de evento adverso grave	108
10.7.2.1 Desfechos do estudo compostos.....	110
10.7.3 SUSARs	112
10.8 Situações especiais.....	112
10.8.1 Definição de situações especiais	112
10.8.2 Registro e relato de situação especial.....	113
10.8.3 Exposição durante gravidez e eventos de nascimento.....	113
10.8.3.1 Definição de exposição durante gravidez e eventos de nascimento	113
10.8.3.2 Exposição durante a gravidez e registro e relato de eventos de nascimento	114

11 COMITÊS DO ESTUDO	116
11.1 Comitê de Monitoramento de Segurança de Dados (CMSD)	116
11.2 Comitê de Adjudicação de Evento	116
12 CONSIDERAÇÕES ESTATÍSTICAS	117
12.1 Desenho do Estudo	117
12.1.1 Fase piloto interna	117
12.1.2 O estudo clínico principal	117
12.2 Randomização.....	118
12.3 Cálculo da Amostra	118
12.4 Análise Estatística	122
12.5 Análise dos resultados de viabilidade	122
12.6 Análise de resultados primários e secundários.....	122
12.7 Análises de sensibilidade	123
12.8 Análises de subgrupos	123
12.9 Dados perdidos.....	124
12.10 Política de Análise de estudos combinados	124
12.11 Tabela sumária de eventos	125
13 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS DO ESTUDO	127
13.1 Condução ética do estudo	127
13.2 Consentimento livre e esclarecido.....	127
13.3 CEP	128
14 CONTROLE DE QUALIDADE E GARANTIA DE QUALIDADE	130
14.1 Gestão de qualidade: processos e dados críticos.....	130
14.1.1 Processos críticos	130
15 RELATO E REGISTRO DE DADOS	132
15.1 Documentação fonte	132
15.2 Fichas clínicas	133
15.3 Retenção de registros	134
15.4 Documentação do centro	134
16 PROCEDIMENTO PARA MODIFICAÇÃO DO PROTOCOLO OU ENCERRAMENTO PREMATURO DO ESTUDO	135
16.1 Desvio do protocolo	135
16.2 Emendas ao protocolo	135
16.3 Encerramento do estudo.....	135
17 POLÍTICA DE PUBLICAÇÃO E APRESENTAÇÃO DE DADOS	137
18 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	138

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Regime de tratamento do estudo: Interferon Pegilado Lambda.....	
Error! Bookmark not defined.	
Tabela 2 - Regime de tratamento do estudo: Fluvoxamina, Combinação de Fluvoxamina + Budesonida.....	
Error! Bookmark not defined.	
Tabela 3 - Fluxograma de procedimentos: Braço Fluvoxamina, Interferon pegilado lambda e combinação de fluvoxamina budesonida	25
Tabela 4 - Parâmetros de PK após dose única de interferon pegilado lambda.....	67
Tabela 5 - Fluxograma dos braços interferon pegilado lambda, fluvoxamina e combinação de fluvoxamina e budesonida	104
Tabela 6 – Cálculo amostral utilizando amostras pareadas em relação ao grupo controle	119

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Mortalidade ajustada por idade	26
Figura 2 - Mortalidade Global por faixa Etária – COVID-19	27
Figura 3 - Mortalidade da influenza e COVID-19	27
Figura 4 – Fluxograma da pesquisa 1: Fluvoxamina, Interferon pegilado Lambda, combinação de fluvoxamina + budesonida	38, 104
Figura 5 – Mecanismos potenciais de benefício do uso de fluvoxamina em pacientes com quadro de COVID-19	50
Figura 6 – Budesonida – Estrutura molecular.....	60
Figura 7 – Mecanismo de ação: Sinalização do INF Lambda e IFN através da via de sinalização de transdução JAK-STAT.....	67
Figura 8 – INF Lambda reduz a carga viral e a inflamação no tecido pulmonar.....	71
Figura 9 e 10 – Números de casos (cor amarela) e óbitos (cor branca) diários associados a COVID-19	88

Lista de abreviações

RAM	Reações adversas ao medicamento
EA	Evento adverso
PA	Pressão arterial
IC	Intervalo de confiança
CKD-EPI	Grupo de Colaboração em Epidemiologia da Doença Renal Crônica (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration)
CMSD	Comitê de Monitoramento da Segurança de Dados
EAC	Comitê de Adjudicação de Evento (Event Adjudication Committee)
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CONEP	Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
ECG	Eletrocardiograma
EOS	Término do estudo (end of study)
EP	Encerramento precoce
BPC	Boas Práticas Clínicas
HR	Proporção de risco (hazard ratio)
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
ICH	Conselho Internacional de Harmonização (International Council for Harmonisation)
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
IWRS	Sistema interativo de resposta pela internet
EAG	Evento adverso grave
PAE	Plano de Análise Estatística
DP	Desvio padrão
EP	Erro padrão
SUS	Sistema Único de Saúde
SUSAR	Suspeita de reação adversa grave inesperada (Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction)
EADT	Evento adverso decorrente do tratamento
AESI	Evento adverso de interesse especial

Glossário dos termos

Avaliação	Um procedimento utilizado para gerar dados necessários para o estudo
Coorte	Um grupo de participantes recém-incluídos tratados em uma dose e regime específicos (ou seja, grupo de tratamento) ao mesmo tempo
Medicamento controle	Qualquer medicamento (um medicamento ativo ou um medicamento inativo, tal como um placebo) que seja utilizado como um comparador para o medicamento testado no estudo
Nível do medicamento	A dose do medicamento administrado ao participante (diária ou semanal total, etc.).
Inclusão	Ponto/momento da entrada do participante no estudo para o qual o consentimento livre e esclarecido precisa ser obtido (ou seja antes de iniciar qualquer procedimento descrito no protocolo)
Período	Uma parte do estudo que serve para um objetivo específico. Período Típicos são: seleção/recrutamento, período temporário sem uso de medicamento (<i>washout</i>), tratamento e acompanhamento
Medicamento em investigação	O medicamento cujas propriedades estão sendo testadas no estudo; esta definição é consistente com o CRF 21 dos EUA, Seção 312.3 e é sinônimo de “novo medicamento em investigação” ou “produto medicinal investigacional.”
Tratamento em investigação	Todos os medicamentos cujas propriedades estão sendo testadas no estudo assim como os seus tratamentos controle associados. Isso <i>inclui</i> qualquer placebo, qualquer controle ativo, e também medicamentos aprovados utilizados fora das suas indicações/doses aprovadas ou testadas em uma combinação fixa. O tratamento em investigação geralmente <i>não inclui</i> terapias concomitantes de fundo especificadas pelo protocolo quando estas forem tratamentos padrão nesta indicação
Número do medicamento	Um identificador único na etiqueta de cada embalagem do medicamento do estudo/investigacional em estudos que dispensam medicamento utilizando um sistema IRT
Protocolo	Um registro por escrito de todos os procedimentos a serem seguidos em um estudo, que descreve todos os processos administrativos, de documentação, analíticos e clínicos a serem utilizados no estudo.
Parte	Um componente único de um estudo que contém diferentes objetivos ou populações dentro de tal estudo único. Partes comuns dentro de um estudo são: uma parte de dose única e uma parte de doses múltiplas, ou uma parte em pacientes com doença estabelecida e naqueles com a doença recém-diagnosticada.
Período	Uma subdivisão de um estudo de cruzamento
Retirada prematura de um participante/paciente	Ponto de tempo quando o participante sai do estudo antes da conclusão planejada da administração de todo o tratamento do estudo e/ou avaliações; neste momento toda a administração do tratamento do estudo é descontinuada e nenhuma avaliação

	adicional é planejada, a menos que o participante seja acompanhado para progressão e/ou sobrevida
Número de randomização	Um identificador único designado para cada participante randomizado, correspondente a uma designação de braço de tratamento específico
Medicamento do estudo/tratamento	Qualquer medicamento único ou combinação de medicamentos administrados para o paciente como parte dos procedimentos do estudo necessários; inclui o medicamento investigacional, períodos de tratamento ativos (<i>run-in</i>) ou terapia de fundo
Descontinuação do tratamento do estudo/investigacional	Ponto/tempo em que o participante para permanentemente de utilizar o tratamento do estudo/investigacional por qualquer motivo; pode ou não pode também ser o ponto/tempo de retirada prematura do paciente
Número do participante	Um número designado para cada paciente que seja incluído no estudo
Variável	Um valor medido ou uma resposta avaliada que seja determinada em uma avaliação específica e utilizado em análises de dados para avaliar o medicamento testado no estudo

SINOPSE DO PROTOCOLO

Protocolo - COVID19_MG_AMB_2

Título:	Um estudo multicêntrico, adaptativo, duplo-cego, randomizado e controlado por placebo para avaliar o efeito de Interferon Pegilado Lambda, Fluvoxamina e combinação de Fluvoxamina e Budesonida na redução de complicações em pacientes com quadro de COVID-19 e alto risco: Estudo TOGETHER
Título Abreviado:	Reposicionamento de medicações aprovadas e em desenvolvimento visando tratamento ambulatorial de pacientes com COVI-19: Estudo TOGETHER
Produto em Investigação:	Interferon pegilado lambda, Fluvoxamina, combinação de Fluvoxamina + Budesonida
Indicação:	Infecção por COVID-19 em pacientes ambulatoriais
Fase:	FASE III – Nova indicação
Patrocinador	CARDRESEARCH – Cardiologia Assistencial e de Pesquisa LTDA
Código do estudo	COVID19_AMB_2 – Estudo TOGETHER
Investigadores coordenadores:	Gilmar Reis, Eduardo Augusto dos Santos Moreira Silva, Daniela Carla Medeiros Silva, Edward J Mills, Lehana Thabane, Gordon H Guyatt
Instituição proponente:	Cardresearch – Cardiologia Assistencial e de Pesquisa LTDA
Pesquisadores/ Instituições Colaboradoras	Ed. J Mills PhD. Lehana Thabane PhD Gordon H Guyatt MD McMaster University, Hamilton, Canadá
Objetivos:	<p><u>Objetivo Primário(s)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Avaliar o efeito do interferon pegilado lambda, fluvoxamina e combinação de fluvoxamina + budesonida na redução da necessidade de atendimento de urgência E observação por período superior a 06h devido a agravamento do COVID-19; • Avaliar o efeito de interferon pergilado lambda, fluvoxamina e combinação de fluvoxamina + budesonida a na redução da necessidade de hospitalização devido a complicações relacionadas ao COVID-19 <p><u>Objetivo Co-primário:</u> Avaliar o efeito de Interferon Pegilado Lambda, fluvoxamina e combinação de fluvoxamina + budesonida na redução da mortalidade associada ao COVID-19 até 28 dias da randomização.</p> <p><u>Objetivos secundário (s)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Avaliar, em comparação com placebo, o efeito de interferon pegilado lambda, , fluvoxamina, e combinação de fluvoxamina + budesonida nos seguintes parâmetros até 28 dias após a randomização: <ul style="list-style-type: none"> ○ Tempo até melhora clínica, definido como melhora superior a 50% em referência aos sintomas no momento da randomização; ○ Tempo até falência clínica, definida como tempo até necessidade internação devido a progressão clínica da COVID-19 (infecção viral do trato respiratório inferior associado a dispnéia necessitando de oxigenioterapia); hospitalização devido a progressão da COVID-19 ou complicações diretamente associadas a COVID-19. ○ Número de dias com sintomas respiratórios após randomização/ Escala WURSS-21; ○ Número de dias em Centro de tratamento intensivo ○ Número de dias em ventilação mecânica invasiva ○ Número de dias de hospitalização ○ Eventos adversos sérios após randomização;

	<ul style="list-style-type: none"> ○ Tempo entre o início tratamento até necessidade de Internação hospitalar/ atendimento de urgência devido a progressão do COVID-19 ○ Tempo entre o início tratamento até necessidade de Internação hospitalar por quaisquer causas; ○ Segurança e tolerabilidade dos regimes de tratamento propostos; ○ Escala de qualidade de vida e sintomas (Escala PROMIS-10 e Escala OMS). ○ Escala TICSM para avaliação de memória após COVID-19 ○ Tempo início tratamento até óbito. ○ Reações adversas associadas aos regimes propostos de tratamento 																		
Desenho:	Multicêntrico, duplo-cego, adaptativo, prospectivo e randomizado, de grupos paralelos, controlado por placebo, com seguimento de 8 semanas após a randomização.																		
Tratamento:	<p>Tabela 1 - Regime de tratamento do estudo – Interferon Pegilado Lambda</p> <table border="1" data-bbox="395 712 1385 981"> <thead> <tr> <th colspan="2">Esquema tratamento</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Visita Clínica</td> <td>Interferon pegilado lambda</td> </tr> <tr> <td>D₀ . Rand.</td> <td>180µg dose SC (dose única)</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: center;">SC – injeção subcutânea</p> <p>Tabela 2 – Regime de tratamento do estudo: Fluvoxamina, Combinação de Fluvoxamina + Budesonida</p> <table border="1" data-bbox="395 1205 1401 1563"> <thead> <tr> <th colspan="3">Esquema tratamento*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Visita Clínica</td> <td>Fluvoxamina</td> <td>Fluvoxamina + Budesonida</td> </tr> <tr> <td>D₀ . Rand.</td> <td>01 comp de 100 mg</td> <td>01 comp (100 mg) + 01 inalação (400 mcg)</td> </tr> <tr> <td>D₁ a D₁₀</td> <td>01 comp (100 mg) de (12/ 12 hs)</td> <td>01 comp (100 mg) de (12/ 12 hs) + 01 inalação (400 mcg) de 12/ 12 hs</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: center;">*Medicações orais e inalatória</p>	Esquema tratamento		Visita Clínica	Interferon pegilado lambda	D ₀ . Rand.	180µg dose SC (dose única)	Esquema tratamento*			Visita Clínica	Fluvoxamina	Fluvoxamina + Budesonida	D ₀ . Rand.	01 comp de 100 mg	01 comp (100 mg) + 01 inalação (400 mcg)	D ₁ a D ₁₀	01 comp (100 mg) de (12/ 12 hs)	01 comp (100 mg) de (12/ 12 hs) + 01 inalação (400 mcg) de 12/ 12 hs
Esquema tratamento																			
Visita Clínica	Interferon pegilado lambda																		
D ₀ . Rand.	180µg dose SC (dose única)																		
Esquema tratamento*																			
Visita Clínica	Fluvoxamina	Fluvoxamina + Budesonida																	
D ₀ . Rand.	01 comp de 100 mg	01 comp (100 mg) + 01 inalação (400 mcg)																	
D ₁ a D ₁₀	01 comp (100 mg) de (12/ 12 hs)	01 comp (100 mg) de (12/ 12 hs) + 01 inalação (400 mcg) de 12/ 12 hs																	

<p>Tratamento (continuação):</p>	<p>Para os braços de medicação oral + inalatória haverá um braço de controle placebo com medicamentos com mesma aparência e forma, inclusive um controle placebo de inalador semelhante ao inalador com medicação ativa. Para os braços de tratamento com medicação injetável haverá um braço controle placebo de injeção subcutânea de solução salina a 0,9% em injeção subcutânea de mesmo volume e aparência. Considerando os resultados de estudos prévios dos efeitos das medicações na redução de carga viral e em estudos atuais em pacientes com COVID-19, onde há indicativos de benefícios (estudos não randomizados, ou randomizados abertos ou randomizados e não controlados por placebo) e a situação atual da virtual ausência de tratamento eficaz aprovados pelas autoridades regulatórias, pandemia persistente e com elevado número de casos no Brasil e o caráter de pandemia mundial, estamos propondo a manutenção do braço placebo, o qual será reavaliado através de análise interina cega, por um comitê independente da pesquisa, ao atingirmos 25, 50 e 75% da amostra de participantes inicialmente projetada incluindo para cada novo braço da pesquisa, conforme recomendação do Comitê de Análise e Segurança de Dados. A análise interina inicial (25% da amostra planejada – princípio ativo e grupo placebo) focará prioritariamente a segurança e eventos adversos potenciais apresentados. Nesta análise também serão avaliados os dados de desfechos clínicos primários e de eventos adversos obtidos para futilidade. As análises interinas posteriores incluirá a análise dos desfechos primários do estudo.</p> <p>As análises interinas ocorrerão de forma cega e independente, avaliando os desfechos com simulações para limitar erros do tipo I abaixo de 5% (97,5% ou maior probabilidade de superioridade sobre o grupo controle). Decisões podem ser tomadas neste momento em relação a (1) recomendar a interrupção de algum braço do estudo, caso não haja projeções aceitáveis de benefício em detrimento de futilidade, (2) recomendar a interrupção do protocolo caso seja atingido critérios de futilidade de todos os braços propostos, (3) recomendar a interrupção de algum braço do estudo devido a eventos adversos, (4) recomendar a interrupção de algum braço do estudo devido a superioridade do tratamento e (5) recomendar a continuidade do ensaio clínico inalterado. As doses dos fármacos utilizados serão como descritas na tabela 1.</p> <p>Após o paciente assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e ter os procedimentos do estudo relacionados às visitas de triagem o sujeito da pesquisa será randomizado para um dos quatro braços do estudo: (1)fluvoxamina; (2)combinação de fluvoxamina + budesonida, (3)interferon pegilado lambda e (4)placebo, com doses conforme a descrita no protocolo clínico e exemplificada na tabela 1 e 2. Este dia será considerado como D₀ (Randomização).</p> <p>A seguir teremos a administração diária dos produtos em investigação conforme proposta de tratamento conforme os braços da pesquisa, sendo dose única na randomização para os braços de medicações injetáveis ou 10 dias de tratamento D₁₀ para os braços fluvoxamina e combinação de fluvoxamina + budesonida (e correspondente placebo). Todos os pacientes serão submetidos a um teste rápido para confirmação do COVID-19 no momento da triagem. A carga viral será avaliada de forma qualitativa e semi-quantitativa em todos os pacientes randomizados no braço de medicações subcutânea (interferon e placebo de interferon). As amostras para teste rápido (diagnóstico de COVID-19) serão coletadas por via nasofaríngea e/ou oral no momento da triagem. As amostras para RT-PCR serão coletadas após a randomização e imediatamente antes da administração da primeira dose da medicação injetável, no D₃ e no D₇ para a realização de RT-PCR. Nos participantes dos braços injetáveis será realizado a pesquisa de variantes do novo coronavírus, utilizando as mesmas amostras coletadas para RT-PCR. Não será realizado testes de RT-PCR para pacientes incluídos no braços de tratamento de 10 dias (incluindo o correspondente placebo).</p>
--------------------------------------	---

<p>Critérios de inclusão</p>	<p>Critérios de inclusão:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pacientes acima de 18 anos com capacidade para prover consentimento livre e esclarecido 2. Pacientes atendidos em Unidade Básica de Saúde do sistema único de saúde (SUS) ou pacientes atendidos em unidades de pronto-atendimento do SUS ou da medicina complementar com quadro clínico agudo compatível com COVID 19 e sintomas iniciados até 07 dias completos da data da randomização; 3. Pacientes acima de 18 anos e com pelo menos UM dos seguintes critérios <ol style="list-style-type: none"> a. Idade \geq 50 anos (não precisa de nenhum dos outros critérios) b. <i>Diabetes mellitus</i> requerendo medicação oral ou insulina c. Hipertensão arterial sistêmica necessitando pelo menos 01 medicação oral para tratamento d. Doenças cardiovasculares conhecidas (insuficiência cardíaca, doença cardíaca congênita, doença valvar, doença arterial coronariana, miocardiopatias em tratamento, doenças cardíacas clinicamente manifesta e com repercussão clínica) e. Doença pulmonar sintomática e/ou em tratamento (enfisema, doenças fibrosantes) f. Pacientes com asma sintomática necessitando de uso crônico de agentes para o controle dos sintomas. g. Obesidade, definida como $IMC > 30 \text{ kg/m}^2$ em informações de peso e altura fornecida pelo paciente; h. Pacientes transplantados i. Paciente com doença renal crônica estágio IV ou em diálise. j. Paciente com febre termometrada na triagem $> 38^\circ \text{C}$. k. Pacientes com pelo menos um dos seguintes sintomas: Tosse, Dispnéia, Dor torácica ventilatório dependente ou mialgias com limitação das atividades diárias (Critério limitado a 25% das randomizações) l. Pacientes imunossuprimidos/ em uso de corticoterapia (equivalente a no máximo 10 mg de prednisona por dia) e/ou terapia imunossupressora) m. Pacientes com histórico de Câncer nos últimos 05 anos ou em tratamento oncológico atual 4. Paciente com teste rápido positivo para antígeno de SARS-CoV2 realizado por ocasião da triagem ou paciente com teste diagnóstico de SARS-CoV2 positivo dentro de 07 dias do início dos sintomas (teste de antígeno ou RT-PCR). 5. Disposição para utilizar o tratamento investigacional proposto e seguir os procedimentos previstos na pesquisa 6. Assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido antes de quaisquer procedimentos da pesquisa; 7. Critério de inclusão específico para o braço fluvoxamina: <p style="margin-left: 40px;">Apresentar dispnéia significativa, hipotensão arterial, desidratação grave ou SpO2 entre 85 a 93% na admissão e ser liberado posteriormente para o domicílio, com período de observação não superior a 12 horas.</p>
<p>Critérios de inclusão (Continuação)</p>	<p>Critérios de Exclusão:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Exame diagnóstico para SARS-CoV2 negativo associado aos sintomas gripais agudos (paciente com teste negativo colhido precocemente e torna-se positivo alguns dias posteriormente é elegível, desde que esteja com < 07 dias do início dos sintomas gripais);
<p>Critérios de Exclusão:</p>	

<p>Critérios de Exclusão (cont...)</p>	<ol style="list-style-type: none"> 2. Pacientes com quadro respiratório agudo compatível com COVID-19 atendidos na rede de atenção primária e com decisão de hospitalização; 3. Pacientes com quadro respiratório agudo devido a outras causas; 5. Dispnéia secundária a outras causas respiratórias agudas e crônicas ou infecções (ex.: DPOC descompensado, Bronquite aguda, Pneumonia outras que não viral, Hipertensão arterial pulmonar primária); 8. Pacientes com necessidade de hospitalização devido ao quadro de COVID-19 ou $SpO_2 \leq 93\%$. OBS.: Pacientes alocados no braço fluvoxamina isoladamente poderão ser incluídos se SpO_2 estiver entre 85-93%, sem evidências de insuficiência respiratórias, desde que o médico assistente decida pela alta da unidade e continuidade do tratamento a nível ambulatorial 9. Critérios de exclusão aplicável aos braços de medicações injetáveis: <ol style="list-style-type: none"> a. Pacientes em uso crônico de prednisona, prednisolona ou outro corticoesteróide com doses > de 10 mg/ dia equivalente a prednisona. 10. Critérios de exclusão aplicável aos braços de tratamento de 10 dias: <ol style="list-style-type: none"> a. Uso crônico de inibidores da recaptção de serotonina à exceção de sertralina b. Uso de corticoterapia cronicamente com doses equivalentes de prednisona de > 40 mg/ dia 11. Uso continuado de inibidores da monoamino-oxidase (IMAO): Fenzelina, Tranilcipromina, Selegilina, Isocarboxazida, moclobemida; 12. Pacientes com distúrbios psiquiátricos graves – esquizofrenia, distúrbios bipolares não controlados, depressão maior com ideação suicida. 13. Pacientes grávidas ou em amamentação; 14. Histórico de arritmia cardíaca ventricular grave (Taquicardia ventricular, pacientes com fibrilação ventricular recuperados) ou Síndrome do QT longo; 15. História <u>conhecida</u> de insuficiência cardíaca descompensada (NYHA III ou IV), infarto do miocárdio recente (evento < 90 dias da triagem), angina instável, cirurgia de bypass coronário recente (procedimento < 90 dias da triagem), acidente vascular cerebral recente (evento < 90 dias da triagem), doença carotídea sintomática, ou estenose mitral ou aórtica de intensidade moderada a grave; 16. Procedimento cirúrgico ou internação planejada (por outras indicações) para ocorrer durante o tratamento ou até 05 dias após a última dose da medicação em estudo; 17. Etilismo atual diário e/ou não controlado, o que na visão do investigador poderia comprometer a participação no estudo; 18. Histórico de convulsões no último mês ou quadro convulsivo não controlado; 19. Histórico clínico de deficiência hepática moderada a grave ou cirrose hepática com classificação de Child-Pugh C; 20. Pacientes com doenças neurológicas degenerativas graves conhecidas e/ou doenças mentais graves conforme avaliação do investigador;
--	--

	<p>21. Incapacidade do paciente ou representante dar o consentimento ou aderir aos procedimentos propostos no protocolo;</p> <p>22. Quaisquer condições clínicas, incluindo psiquiátricas, as quais na visão do investigador poderia ser impeditiva do uso dos medicamentos da pesquisa</p> <p>23. Hipersensibilidade e/ou intolerância conhecida a Fluvoxamina, Budesonida ou ao Interferon pegilado Lambda</p> <p>24. Uso de medicamentos os quais possuem interação conhecida com Fluvoxamina, Budesonida ou ao Interferon Pegilado Lambda</p> <p>25. Incapacidade de utilizar os medicamentos e formulações previstas nesta pesquisa;</p>
<p>Desfechos Primários e Secundários:</p>	<p><u>Desfecho primário:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Avaliar o efeito do interferon pergilado lambda, e combinação de fluvoxamina + budesonida na redução da necessidade de atendimento de urgência associado a observação + medicação por período superior a 06h devido a agravamento do COVID-19; ○ Avaliar o efeito do interferon pergilado lambda, fluvoxamina e combinação de fluvoxamina + budesonida na redução da necessidade de hospitalização devido complicações e/ou agravamento da COVID-19. <p><u>Desfecho Co-primário:</u> Avaliar o efeito do interferon pergilado lambda, fluvoxamina e combinação de fluvoxamina + budesonida na redução da mortalidade associada ao COVID-19 até 28 dias da randomização.</p> <p><u>Desfechos secundários:</u> Os desfechos secundários irão avaliar, em relação ao grupo placebo em um período até 28 dias após randomização:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Mudança da carga viral na randomização, Dia 03 e Dia 07 após randomização nos pacientes que receberão produto médico investigacional por via subcutânea; ○ Tempo até melhora clínica, definido como melhora superior a 50% em referência aos sintomas no momento da randomização (escala OMS); ○ Tempo até melhora clínica, definido como melhora superior a 50% em referência aos sintomas no momento da randomização (escala WURSS); ○ Tempo até falência clínica, definida como tempo até necessidade de internação devido a progressão clínica da COVID-19 (infecção viral do trato respiratório inferior associado a dispneia necessitando de oxigenioterapia OU hospitalização devido a progressão da COVID-19) ou complicações diretamente associadas a COVID-19; ○ Tempo até piora da Saturação arterial periférica de O₂ (obtenção de uma SpO₂ ≤ 93%) até dia 28 pós randomização ○ Número de dias com sintomas respiratórios até dia 28 após randomização. ○ Hospitalização por quaisquer causas até dia 28 após randomização ○ Mortalidade devido a complicações pulmonares até dia 28 após randomização ○ Mortalidade cardiovascular até dia 28 após randomização ○ Mortalidade por quaisquer causas até dia 28 após randomização ○ Eventos adversos até dia 28 após randomização;
<p>Desfechos Primários e Secundários:</p>	

	<ul style="list-style-type: none"> ○ Avaliação de escala de sintomas de COVID-19 (WURSS-21) até dia 28 após randomização ○ Avaliação da Escala de piora clínica da OMS até dia 28 após randomização ○ Avaliação da Escala Global de saúde PROMIS (“Global-10”) dias 14 e 28 após randomização. ○ Avaliação da escala TICSMS no dia 28 após randomização. ○ Proporção de pacientes não aderentes com o produto em investigação; ○ Reações adversas específicas às medicações em estudo: fluvoxamina, budesonida e interferon pegilado lambda.
Procedimentos	<p>Ver programação de procedimentos do estudo para detalhes e visitas aplicáveis.</p> <p><u>Visita 1 - visita de triagem (D₀).</u> Pacientes atendidos na rede de atenção primária ou nas unidades de pronto-atendimento do SUS, pacientes atendidos nas unidades de pronto-atendimento da medicina suplementar, ou pacientes encaminhados para avaliação de participação na pesquisa com critérios clínicos para diagnóstico presuntivo de COVID-19, sem preencher critérios de indicação de hospitalização serão convidados a participar desta pesquisa.</p> <ul style="list-style-type: none"> • obtenção do o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) para os sujeitos potencialmente elegíveis antes de quaisquer procedimentos relacionados a este protocolo. • checagem dos critérios de inclusão/ exclusão • documentação dos procedimentos de triagem (demografia, critérios de alto risco para covid-19 e medicações concomitantes) conforme descritas no protocolo. Os eventos adversos graves observados serão notificados em 24 horas do conhecimento do mesmo. • coleta de amostra para teste rápido de antígeno para SARS-CoV2 nos pacientes sem diagnóstico. Pacientes com diagnóstico confirmado de COVID-19 dentro de 07 dias da triagem não necessitam de realizar o exame. <p><u>Visita 2 - visita basal, randomização e administração da primeira dose do medicamento em investigação (D₀)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • A visita de randomização deve ser realizada imediatamente após a visita de triagem, na mesma avaliação. • realização dos procedimentos da visita basal, conforme fluxograma da pesquisa: <ul style="list-style-type: none"> ○ amostra de secreções de vias aéreas para realização de RT-PCR para Sars-CoV2 nos pacientes alocados para medicação em dose única por via subcutânea; • teste urinário de gravidez para mulheres com pelo menos uma menstruação ocorrida nos últimos 12 meses; • checagem dos critérios de inclusão/ exclusão • randomização em sistema centralizado . • realização do questionário de síndrome gripal aguda da OMS • realização do questionário PROMIS-10 e WURSS-21 • aferição da oximetria digital para obtenção da SpO₂
Procedimentos (continuação)	

- randomização e entrega do medicamento em investigação conforme alocação pelo IWRS. Todos os pacientes receberão o tratamento padrão para COVID-19 conforme adotado pelas unidades de saúde ao qual o mesmo está vinculado, segundo definição da equipe médica assistente e protocolos assistenciais definidos pela instituição e/ ou cidade participante. Todos os pacientes receberão também contato telefônico 24 hs, para ser acionado em caso de necessidade e serão orientados sobre o contato telefônico conforme previsto no protocolo, o qual será realizado pela equipe da pesquisa até o D₆₀. Os pacientes receberão o contato inicial através do telefone fornecido onde será encaminhado vídeo de boas vindas. Pacientes alocados para medicação subcutânea a auto-coleta de swab nasal e/ou saliva para a realização de RT-PCR por ocasião da randomização, D₃, e D₇ tratamento. Os pacientes poderão receber visitas domiciliares para avaliação presencial no D₇, D₁₄, D₂ e D₂₈ caso necessário. Nesta situação as amostras e materiais da pesquisa serão eventualmente recolhidos.

Avaliações após randomização

- todas as avaliações dos pacientes serão realizadas por contato telefônico, aplicativos de mídias sociais, vídeo-chamadas ou telemedicina. Não há previsão de visitas presenciais, especialmente devido ao fato do vírus ser altamente transmissível, do relato crescente de desenvolvimento de COVID-19 em equipe de saúde mesmo vacinadas e seguindo as orientações das autoridades de saúde no que tange às recomendações de confinamento e distanciamento dos casos. Visitas domiciliares após a randomização poderão ser realizadas para avaliar eventualmente pacientes que estejam evoluindo desfavoravelmente, sempre em comum acordo com o participante e/ou familiares.
- Avaliações diárias de contato telefônico: entre D₁ e D₀₅ o paciente será monitorado diariamente através de contato telefônico e/ou vídeo-chamadas e será realizado o questionário de sintomas de síndrome gripal da OMS. Outros contatos telefônicos estão previstos conforme fluxograma do estudo;
- Avaliação do D₇, D₁₀ e D₁₄ – contato telefônico/ vídeo-chamada para avaliação da evolução do quadro clínico e verificação de desfechos.
- Avaliação do D₂₈ – contato telefônico/ vídeo-chamada para avaliação da evolução do quadro clínico e verificação de desfechos. Será avaliado eventual persistência de sintomas surgidos por ocasião do diagnóstico de COVID-19.
- Avaliação do D₆₀ – contato telefônico/ vídeo-chamada para avaliação da evolução do quadro clínico pós estudo e verificação de persistência de sintomas após 28 dias. Será avaliado também eventuais complicações tardias referente a COVID-19 (COVID tardio)

Comitê de Acompanhamento da Pesquisa

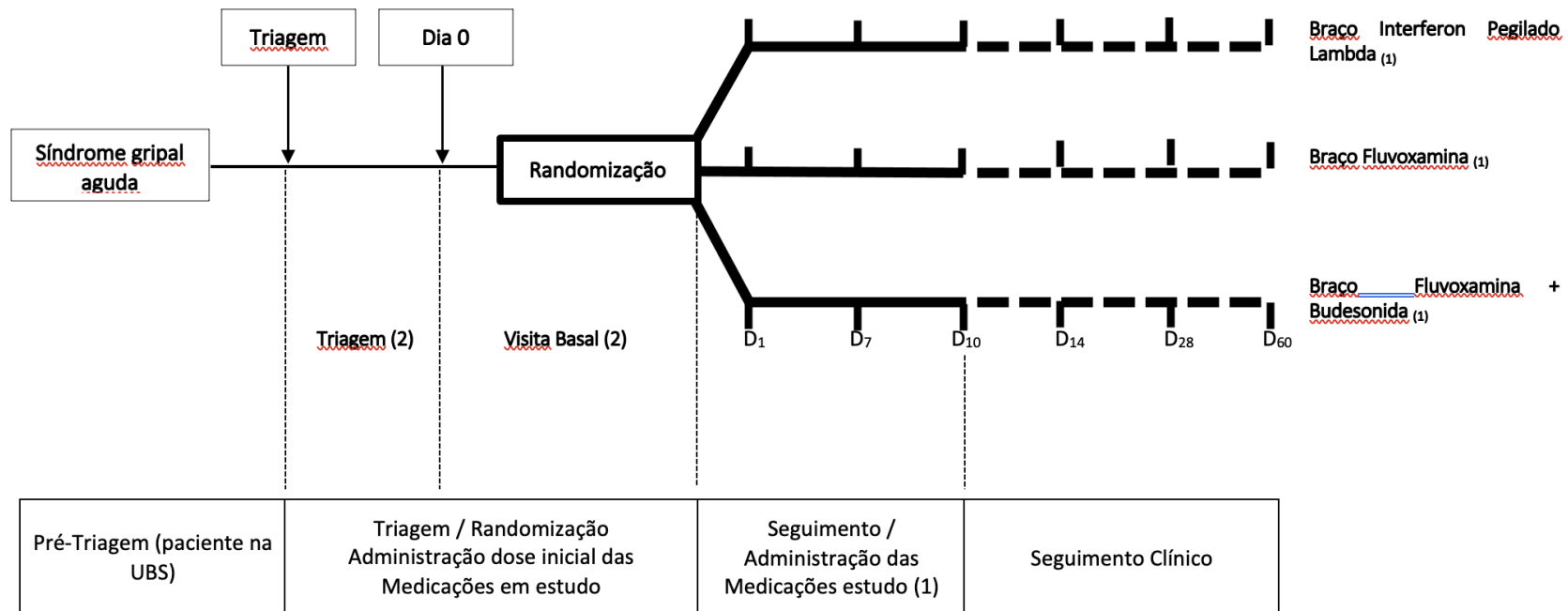
A pesquisa possui um comitê de adjudicação de eventos o qual é responsável por assegurar que os documentos-fonte que suportam o evento/ desfecho do estudo estejam adequados e que o diagnóstico dos eventos adversos estejam corretos e lastreados por documentação comprobatória. Na ausência da mesma os eventos serão analisados conforme as boas práticas em pesquisa e as informações certificadas pelo investigador principal de cada centro e anexadas ao prontuário de pesquisa.

	<p>A pesquisa já possui um comitê independente de análise de segurança e dados, o qual já realizou 04 (quatro) análises interinas. Este comitê possui um plano pré-definido de análise estatística de dados e de segurança da pesquisa aprovado previamente ao início deste ensaio clínico. As análises seguem as boas práticas clínicas, sendo realizadas de forma cega e com possível quebra do cego referente aos braços da pesquisa indicada caso sejam atingidos os critérios pré-especificados para tal (ver composição do comitê em documento anexo ao dossiê regulatório).</p> <p>O comitê diretivo da pesquisa está constituído desde o início do ensaio clínico e o mesmo tem a finalidade de assegurar a integridade científica do estudo somado aos cuidados operacionais para a condução da pesquisa de forma adequada. O comitê de monitoramento de segurança é constituído por pesquisadores experientes externos para assegurar a segurança global dos sujeitos da pesquisa participantes e os dados dos grupos, de forma cega (ver composição do comitê em documento anexo ao dossiê regulatório). O comitê de acompanhamento dos desfechos irá reavaliar os desfechos clínicos identificados e assegurar que estes realmente se enquadram dentro dos desfechos previstos do estudo, utilizando critérios pré-definidos de classificação dos eventos.</p>
<p>Tamanho da Amostra</p>	<p>Conforme a última emenda aprovada, este ensaio clínico possui a previsão de randomização de 4.989 pacientes, distribuídos em 05 braços de tratamento. Em 05 de Agosto de 2021 o Comitê de análise independente de segurança e dados recomendou (1) a interrupção do braço Fluvoxamina por superioridade em relação ao grupo placebo e (2) a interrupção do braço ivermectina por futilidade em relação ao braço placebo. Em início de Setembro o comitê reuniu para análise de segurança e eventos adversos para o braço Doxasozina, conforme pré-especificado na emenda aprovada e recomendou a suspensão deste braço devido a eventos adversos em excesso ocorridos no braço doxasozina. Inicialmente o ensaio clínico foi planejado para incluir 2.724 pacientes em 04 braços iniciais. Com as emendas aprovadas foram randomizados 3.107 pacientes até o momento em todos os braços propostos nas emendas anteriores. Com a emenda atual em proposição uma vez aprovada, embora seja adicionado novos braços, há previsão de randomizarmos 1.562 pacientes adicionais, totalizando 4.669 pacientes, considerando desde o início deste programa de pesquisa.</p>
<p>Métodos Estatísticos</p>	<p>Este estudo está em andamento e considerou duas fases: (1) Fase piloto interna a qual considerou os primeiros 100 pacientes. Esta fase foi necessária devido às informações científicas as quais tem evoluído rapidamente, necessitando de respostas dos sistemas públicos de saúde e considerando a necessidade de eventuais ajustes visando o sucesso do estudo. Neste momento não foi realizado análises dos dados dos pacientes e estes foram inclusos para primeira análise interina, conforme planejado; e (2) Estudo Principal, o qual envolve a implementação plena do protocolo de pesquisa tendo a hospitalização como desfecho primário do estudo. Esta fase é também uma fase adaptativa, onde haverá 03 (três) análises interinas para avaliar os efeitos das intervenções em comparação com o braço placebo, aos 25, 50 e 75% da amostra total prevista para cada braço da pesquisa.</p>

<p>Métodos Estatísticos (cont.)</p>	<p>As adaptações críticas envolvem (a) retirada do braço placebo se houver grande benefício dos demais e (b) retirar eventual braço que não demonstre benefício ou atinja critérios de futilidade e (c) a adição de um novo braço de medicação. No início deste programa de pesquisa a amostra foi calculada inicialmente em 681 participantes por grupo, sendo um total de 2.724, sendo mantido um poder de 80% e um alfa bilateral de 0,05 para demonstrar uma razão de significância estatística de 0,80 (20% de redução de hospitalização entre os grupos e redução de óbitos se comparado com a população acometida simultaneamente pelo COVID-19). Foi Utilizado o software estatístico SAS versão 9.4 para este cálculo amostral. Nas duas análises interinas realizadas os desfechos primários e co-primários do estudo se apresentaram com uma taxa de incidência global acima do projetado nos cálculos iniciais, sendo recomendado pelo comitê independente de análise de dados e segurança não realizar modificações no cálculo amostral neste momento e reavaliar a possibilidade de mudança no cálculo amostral na próxima análise interina.</p> <p>Em 12 de Novembro de 2021 o protocolo de pesquisa tem registrado a randomização de 3.105 pacientes. Por ocasião da 4ª análise interina ocorrida em 05 de Agosto de 2021 e, após análise dos dados de forma cega recomendou:</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) A suspensão do braço Ivermectina por futilidade em relação ao grupo placebo; (2) A suspensão do braço fluvoxamina por superioridade em relação ao grupo placebo; (3) A manutenção do braço interferon pegilado Lambda sem modificações; (4) A suspensão em definitivo do braço Interferon Pegilado Lambda considerando que o patrocinador retirou a proposta de patrocínio do medicamento, tornando-se assim inviável a realização deste braço; (5) A realização de uma análise interina específica para avaliar eventos adversos associados ao braço doxazosina, uma vez que haverá projeção de pelo menos 125 pacientes incluídos no braço doxazosina (considerando a randomização 1:1), a ser programada para até o dia 15 de Setembro. <p>Em 12 de Setembro de 2021 foi realizado a 5ª análise interina especificamente para avaliar eventos adversos referente ao braço doxazosina e o comitê de análise independente de dados e segurança do estudo recomendou a interrupção dos braços de 14 dias de tratamento.</p> <p>Considerando (1) a interrupção dos braços Fluvoxamina, Ivermectina conforme acima descrito, (2) a interrupção do braço Doxazosina devido a reações adversas indesejáveis, (3) a manutenção do braço de Interferon Pegilado Beta 1A e (4) a proposta de início dos seguintes braços: fluvoxamina e combinação de fluvoxamina + budesonida, estimamos que a amostra do estudo necessitará ser reajustada para 4.669 pacientes, necessário para atingirmos o limiar necessário para validação dos dados de desfechos clínicos (a randomização de 1.562 pacientes adicionais).</p> <p>Uma avaliação de eventos no grupo placebo aponta para a manutenção da taxa de eventos conforme previsto no cálculo amostral inicial, não sendo portanto recomendado nenhuma modificação no número de participantes necessários para cada braço do estudo.</p> <p>O desenho do protocolo será adaptativo, com previsão de análise interina cega compreendendo 25% da amostra (análise de eventos adversos e segurança), e análise por ocasião de atingir 50 e 75% da amostra de participantes inicialmente projetada (análise visando eventos adversos, segurança, eficácia e futilidade). O cálculo amostral poderá ser revisto tomando-se como base os desfechos ocorridos no grupo placebo, por ocasião das análises interinas. Será realizado análise cega de desfechos com simulações para limitar erros do tipo I dentro da faixa de 5% de tolerância (97,5% ou maior probabilidade de superioridade sobre o grupo controle). Decisões podem ser tomadas neste momento de encerrar braços do estudo, caso não haja projeções aceitáveis de benefício em detrimento de futilidade.</p>
---	---

Fluxograma da Pesquisa - 1

Braços Interferon pegilado Lambda, Fluvoxamina, combinação de Fluvoxamina + budesonida



1. Tratamento: Interferon Pegilado Lambda, Fluvoxamina e combinação de Fluvoxamina + Budesonida em grupos paralelos pelo período planejado. Posologia das medicações varia conforme a alocação do paciente em um braço do estudo (interferon pegilado lambda: dose única; fluvoxamina: 10 dias; combinado de fluvoxamina + budesonida: 10 dias). Para cada braço há o correspondente placebo, na mesma formulação e posologia. Medicções serão interrompidas a qualquer momento se houver evidência de reação adversa, a critério do sujeito da pesquisa ou por recomendação do DSMB (eficácia, futilidade ou segurança do participante).
2. Triagem e Randomização devem ser realizadas na mesma visita. Assegurar que o paciente seja randomizado por ocasião do atendimento.
3. As visitas subsequentes: D₁ a D₇, D₁₀, D₁₄, D₂₈, D₆₀ serão realizadas através de contato telefônico, entretanto com possibilidade de visitas presenciais, caso necessário. Em qualquer momento visitas extras de segurança poderão ser realizadas, inclusive presenciais. A visita D₂₈ é considerada a visita de desfecho para a pesquisa. A visita D₆₀ é considerada visita pós-estudo, para acompanhamento de eventuais complicações tardias/ persistência de sintomas relacionados ao COVID-19 e também para avaliação eventual de reações adversas tardias aos medicamentos da pesquisa. Esta será realizada através de contato telefônico. Não há previsão de visitas presenciais regulares nesta pesquisa em atenção às recomendações regulatórias emitidas pela autoridade de saúde pública no contexto da pandemia. Em qualquer momento visitas extras de segurança poderão ser realizadas, inclusive presenciais, caso seja identificado alguma complicação e/ou evolução do COVID-19 que possa justificar nossa ida ao domicílio para avaliação do paciente.
4. Contato diário por telefone serão realizados entre os Dias 1 a 10 de tratamento, incluindo para sintomas clínicos de alarme. Outros contatos telefônicos poderão ser realizados, independentemente dos programados acima, tanto a pedido do paciente ou por nossa avaliação, visando a segurança do sujeito da pesquisa.

Tabela 3 - Fluxograma de procedimentos: braço fluvoxamina, interferon pegilado beta 1A, combinação de fluvoxamina + budesonida

FLUXOGRAMA	CRONOGRAMA DE VISITAS DO ESTUDO (Braço Fluvoxamina, Interferon pegilado beta 1A e combinação de fluvoxamina + budesonida)							
	V1 Triagem ⁽¹⁾	V2 Basal/ Randomiza ção ⁽²⁾	V3-V7 Dia 1-5	V8 Dia 7	V9 Dia 10	V10 Dia 14	V11 Dia 28	V12 Dia 60 (EoS ou Término Precoce
			V3-V7 ⁽³⁾ +1 dia	V8 ⁽³⁾ +1 dia	V9 ± 2 dias	V10 ⁽³⁾ ± 2 dias	V11 ⁽³⁾ ± 3 dias	V12 ± 5 dias
Consentimento Livre e Esclarecido	X							
Revisão dos Critérios de Elegibilidade	X	X						
Demografia	X							
História Médica		X						
Exame Físico		X						
Peso/ Altura		X						
Escala de sintomas respiratórios WURSS-21		X	X	X	X	X	X	X
ECG (aferição do QT)		X						
Oximetria		X						
Teste Gravidez	X ⁽⁴⁾							
Eventos Adversos		X ⁽⁵⁾	X	X	X	X	X	X
Medicações concomitantes prévias		X	X	X	X			
Escala piora Clínica da OMS	X ^(6,7)	X ^(6,7)	X ^(6,7)	X ^(6,7)	X ^(6,7)	X ^(6,7)	X ^(6,7)	X ^(6,7)
Escala Global de Saúde PROMIS (Global-10)		X ^(6,7)				X ^(6,7)		X ^(6,7)
Randomização		X ⁽⁸⁾						
Administração Tratamento investigacional ⁽⁹⁾		X ⁽¹⁰⁾	X ⁽¹¹⁾	X ⁽¹¹⁾	X ⁽¹¹⁾			
Verificação dos desfechos clínicos		X ⁽¹²⁾	X	X	X	X	X	X ¹³
Escala TICSM – avaliação memória							X	
Teste Rápido para SARS-CoV2	X ⁽¹⁾							
Cartão de Identificação do paciente/ Contato telefônico		X						

- 1 Triagem e visita basal: devem ser realizadas no mesmo momento, por ocasião do atendimento na UBS. Teste rápido de antígeno para COVID-19 na visita de triagem
- 2 Paciente pode ser incluído na pesquisa SE já apresentar diagnóstico de COVID-19 por ocasião da visita basal e menos de 07 dias de sintomas gripais
- 3 Visitas realizadas através de contato telefônico, vídeo-chamada, telemedicina, calculadas em relação a data de randomização
- 4 Devem ser realizados em mulheres em idade fértil e/ ou potencial de engravidar. Mulheres em idade fértil devem necessariamente realizar método de contracepção durante os primeiros 15 dias da pesquisa.
- 5 Após assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.
- 6 Questionários devem ser completados ANTES de quaisquer procedimentos da visita proposta. Somente pessoa não relacionada à pesquisa pode ajudar ao paciente durante o questionário. Nas visitas por telefone o paciente deve responder diretamente, no momento do contato.
- 7 Lembrar ao paciente que o mesmo responderá ao questionário no contato telefônico da visita anterior ao procedimento.
- 8 Após completar os procedimentos da visita de triagem/ basal e apresentar todos os critérios de inclusão / exclusão os pacientes devem ser imediatamente randomizados.
- 9 A medicação em estudo será administrada conforme prescrição. Os pacientes devem ser observados por 30 minutos após o início da medicação, onde a primeira dose deve ser administrada imediatamente à randomização, para capturar eventos adversos imediatos com a administração da medicação em estudo e a seguir liberados para o domicílio.
- 10 A Primeira dose do tratamento em investigação deve ser administrada no mesmo dia da randomização (imediatamente após randomizar). Dose única para os braços injetáveis
- 11 Manter a administração do produto em investigação conforme programação. Interromper a mesma se eventos adversos os quais impedem a continuidade do medicamento.
- 12 Tão logo inicie o produto em investigação.
- 13 Avaliação de complicações tardias associadas a COVID-19.

1 INTRODUÇÃO

1.1 Histórico

Em dezembro de 2019 uma série de casos, de etiologia desconhecida e com sintomas semelhantes à de uma pneumonia viral, começaram a ser relatados na cidade Wuhan, na província de Hubei, na China¹. Esses casos iniciais foram relatados entre pessoas ligadas a um mercado local de frutos do mar, de Huanan, (“mercado úmido”)². Pacientes foram internados com esta pneumonia viral e coletadas amostras de fluido de lavado broncoalveolar de três pacientes, sendo isolado um novo coronavírus, denominado 2019-nCoV. As evidências para a presença desse vírus incluíram a identificação no líquido de lavagem broncoalveolar em três pacientes por sequenciamento do genoma, PCR direta e cultura. A doença que provavelmente foi causada por este CoV foi denominada “nova pneumonia infectada por coronavírus”. Os genomas completos foram submetidos ao GISAID. A análise filogenética revelou que o 2019-nCoV se enquadrava no gênero betacoronavírus, que inclui os coronavírus (SARS-CoV, CoV semelhante ao SARS do morcego e outros) descobertos em humanos, morcegos e outros animais selvagens².

Desde então, o número de casos aumentou, e, em 30 de janeiro de 2020, o surto foi declarado Emergência de Saúde Pública de Interesse Internacional. Em 31 de janeiro de 2020, havia, em todo o mundo 9826 casos confirmados de 2019-nCoV³. Nesse mesmo dia, os dois primeiros casos de 2019-nCoV foram relatados na Itália e ambos tinham história de viagem para a cidade de Wuhan, na China. Já havia também casos confirmados em outros 18 países, além da Itália, sendo ao todo, 19 países fora da China³.

Em 11 de fevereiro de 2020, 43.103 casos foram confirmados (sendo 42.708 na China) e 1.018 óbitos. Neste mesmo dia a Organização Mundial de Saúde (OMS), em colaboração com seus departamentos (Organização Mundial de Saúde Animal e a Organização de Alimentos e Agricultura das Nações Unidas) nomeou a doença COVID – 19 (abreviação de “doença de coronavírus 2019”⁴. Neste mesmo dia o Grupo de Estudo de Coronavírus (GEC) do Comitê Internacional de Taxonomia viral propôs nomear o novo Coronavírus como SARS-CoV-2 (Coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave)⁵.

Em 11 de Março de 2020 a Organização mundial de saúde declarou a COVID-19 como uma pandemia mundial^{6,7}.

1.2 Transmissão

Inicialmente os casos iniciais foram resultantes de contato com o mercado original de frutos do mar^{2,8}. Logo foram identificados casos de transmissão entre humanos, através de contato próximo, aparentemente sem epidemiologia relacionada, configurando a transmissão comunitária, sendo vários casos ocorridos entre profissionais médicos^{9,10,11}.

Evidências oriundas de estudos epidemiológicos iniciais conformaram que a COVID-19 apresenta níveis mais altos de transmissibilidade e risco de pandemia do que o SARS-CoV, uma vez que o número reprodutivo efetivo (R_0) do COVID-19 foi identificado como próximo a 3,0, superior ao observado na SARS ($R_0 = 1,77$)¹⁰. Considerando os diversos estudos epidemiológicos atualmente disponíveis, considera-se que o R_0 do COVID-19 está situado em algum ponto entre 2,6 a 4,71¹². O Período de incubação médio estimado até que surjam os primeiros sintomas é de $4,8 \pm 2,6$ dias (CI 4,1-7,0; mediana 5,2)^{9,10}. As diretrizes mais recentes das autoridades de saúde chinesas declararam uma duração média de incubação de 7 dias, variando de 2 a 14 dias¹².

Dados atuais reforçam a preocupação acerca da transmissão assintomática. Cerca de 86% de todas as infecções não foram documentadas (IC 95%: [82% – 90%]) antes das restrições de viagem propostas pelo governo Chinês em Wuham. Há evidências que 55% das pessoas adquirem o vírus e o transmitem, de forma assintomática, sem desenvolver posteriormente a COVID-19, o que pode explicar uma rápida transmissão e a dificuldade em conter a disseminação do mesmo⁹.

1.3 Manifestações Clínicas e perfil de Risco

Desde o início dos primeiros casos de COVID-19 até hoje um conjunto de dados epidemiológicos foram compilados à medida em que os casos foram surgindo, entretanto a maioria destes não foram ajustados. Inicialmente foram identificados os seguintes sinais e sintomas como mais prevalentes: Febre (98%), tosse (95%), dispnéia (55%), mialgias (44%), expectoração (28%)¹¹. Atualmente, após o conhecimento epidemiológico de dezenas de milhares de casos de COVID-19, considera-se os seguintes sinais/ sintomas como os mais comuns: Febre (87,9%), tosse seca (67,7%), Dispnéia (40%)¹³. Estas mesmas séries identificaram subgrupo

de pacientes com maior risco de mortalidade, sendo atualmente considerado os seguintes quantitativos:

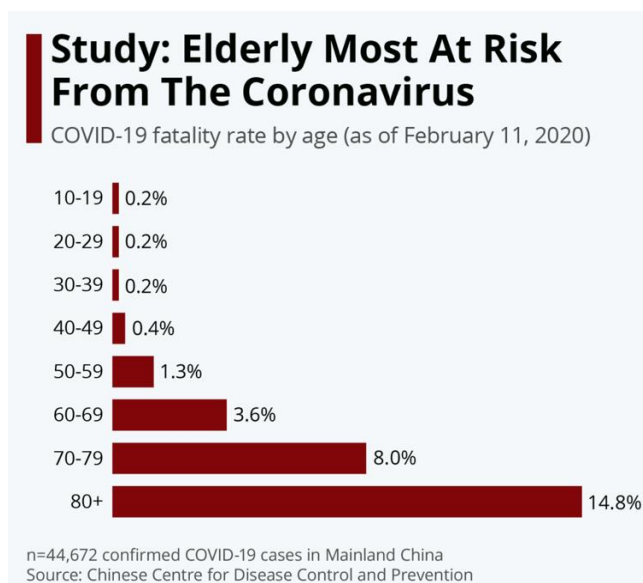


Figura 1 - Mortalidade ajustada por idade

A mortalidade também é elevada em alguns estratos de doenças, conforme inicialmente sugerido pelos primeiros estudos epidemiológicos realizados nos casos em Wuhan. Pacientes que contraíram o COVID-19 e possuíam doenças cardiovasculares crônicas estáveis tais como insuficiência cardíaca clinicamente manifesta, doença arterial coronariana, miocardiopatia dilatada do VE apresentaram uma mortalidade elevada no transcurso da doença. Da mesma forma, pacientes com diabetes, doenças respiratórias crônicas e hipertensão arterial sistêmica apresentaram mortalidade elevada, se comparado com indivíduos com COVID-19 e sem estas co-morbidades¹³.

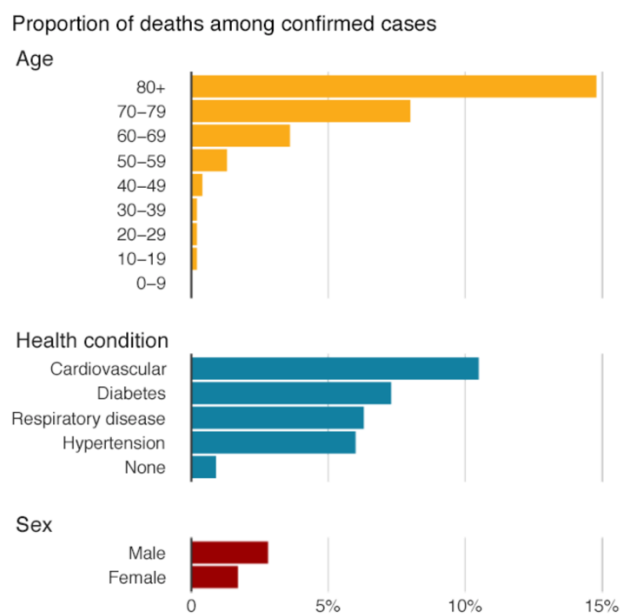


Figura 2 - Mortalidade Global por faixa Etária – COVID-19

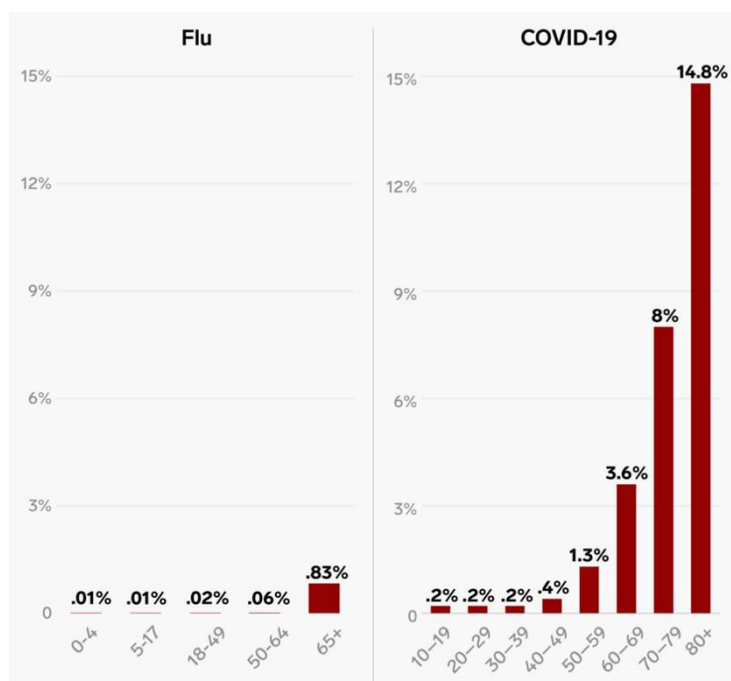


Figura 3 - Mortalidade da influenza e COVID-19

1.4 Mecanismos de infectividade

Este quadro de emergência de saúde global tem intensificado os esforços de pesquisa para melhor entender a patogênese, manifestações clínicas e desfechos das pessoas acometidas com esta nova cepa viral. É conhecido que as “spike proteins” dos coronavírus, incluindo o SARS-CoV2 interage com a Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ECA2) e com serino-proteases transmembrana do tipo II para invadir as células^{14,15}. Desta forma, as células que expressam a ECA2, incluindo pneumócitos e células pulmonares ciliadas da árvore traqueobrônquica, células endoteliais cardíacas, células da mucosa intestinal e células epiteliais renais podem ser afetadas e poderia explicar em parte a disfunção de múltiplos órgãos observada em pacientes¹⁶. Em circunstâncias fisiológicas ACE2 atua como um antagonista natural das vias do sistema renina/ angiotensina/ aldosterona (SRAA) degradando angiotensina II e produzindo então as Angiotensinas 1-7, as quais atuam limitando a capacidade vasoconstritora da angiotensina I. As angiotensinas de 1 a 7 possuem efeitos pulmonares protetivos atenuando a resposta inflamatória¹⁷. De fato, conforme observado nas epidemias recentes de SARS-CoV (epidemia de SARS e MERS) e identificado recentemente em estudos genéticos do SARS-CoV2, a inibição da expressão dos receptores transmembrana da ACE2 resultante da infecção viral ocorre através de um bloqueio destes através das “spike proteins”. Esta redução abrupta da atividade da ECA2 em células pulmonares é um ponto crítico para as complicações pulmonares resultantes, dado o seu importante efeito inibitório relacionado a mediadores inflamatórios pulmonares e assim reduzindo o Edema pulmonar e a amplificação indesejada do drive inflamatório resultante da COVID-19⁵.

1.5 Resposta Imune em COVID-19

Nos estágios iniciais da infecção pelo SARS-CoV-2, uma resposta imune apropriada é iniciada contra o vírus, como ocorre contra infecções coronavírus similares SARS-CoV-1 e MERS- CoV^{18,19}. Em um subconjunto de pacientes, o curso da doença pode progredir para um estado imune desregulado caracterizado por hiperinflamação sistêmica (“síndrome da tempestade de citocinas”)^{20,21,22,23}. Este estado pode se manifestar clinicamente como SDRA, choque e falência de múltiplos órgãos. A mortalidade resultante é igual ou superior a 50% nesta população^{24,25}.

Intervenções que abordam este subconjunto de pacientes são extremamente necessárias. As abordagens atuais estão limitadas a terapias imunossupressoras ainda experimentais em pacientes que já desenvolveram doenças avançadas^{26,27}. Terapias modificadoras da doença que abordem a fisiopatologia subjacente e *previnam* a progressão para o estado hiperinflamatório serão essenciais para mitigar a morbidade e mortalidade devido à COVID-19 em nível populacional²⁰.

Biomarcadores de estágios avançados e maus resultados da COVID-19 apoiam modelos de imunopatologia e sugerem rotas de intervenção. Contagens absolutas e proporções relativas de células imunológicas e subconjuntos linfocitários são aberrantes na COVID-19, especialmente em casos graves^{24,28,29,30,31,32,33,34}. Citocinas inflamatórias, quimiocinas e outros marcadores de inflamação incluindo IL-2, IL-6, IL-7, IL-8, receptor de IL-2 solúvel, proteína 10 induzível por interferon γ , proteína quimiotrativa monócita 1, fator estimulante de granulócitos-colônia, proteína macrofágica inflamatória 1- α , fator de necrose tumoral- α , proteína C reativa, ferritina e D-dímero, entre outros, também são aumentados em casos graves^{11,28,29,30,31,32,33,34,35,36,37,38}. A IL-6 diverge especificamente entre não sobreviventes e sobreviventes e é preditiva da gravidade da COVID-19 e da mortalidade intra-hospitalar^{28,36,37}. Os níveis desses marcadores espelham aqueles observados na tempestade de citocinas induzida pela infecção por SARS-CoV-1 e MERS- CoV^{39,40,41,42}.

A tempestade de citocinas está associada à SDRA, o principal fator de mortalidade na SRA e MERS^{43,44}. Os perfis de citocinas COVID-19 também se assemelham ao estado de hiperinflamação visto na linfocitose hemofagocítica primária (HLH), uma síndrome hiperinflamatória causada por defeitos subjacentes nas vias de sinalização de perforina, e a síndrome de ativação de macrófagos (MAS) observada em um subconjunto de pacientes com doença reumática auto-imune^{38,45,46,47,48}. Além disso, o perfil de desregulamentação imunológica da COVID-19 compartilha semelhanças com a CRS vista como um efeito adverso das imunoterapias celulares, incluindo a terapia celular CAR-T^{49,50,51,52}.

Dados de ensaios controlados aleatórios, séries de casos retrospectivos de pacientes com COVID-19 grave ou crítico tratados com tocilizumab ou siltuximab sugerem que a inibição do eixo de sinalização IL-6 pode ser eficaz^{26,53}. Entretanto,

conclusões preliminares de um ensaio randomizado, cego e controlado por placebo de sarilumabe na COVID-19 sugerem que o direcionamento do eixo de sinalização da IL-6 em pacientes com doença já avançada pode não ser tão eficaz quanto sugerem os dados observacionais⁵⁴. Embora os tratamentos imunossupressores provavelmente tenham um papel importante na COVID-19²⁷, o custo considerável, a disponibilidade limitada, o potencial para eventos adversos graves limitam a aplicação de terapias biológicas visando diferentes eixos de citocinas na COVID-19.

Outra desvantagem das terapias biológicas que visam o eixo IL-6 é sua meia-vida e o risco inato de imunossupressão prolongada. Seu uso muito cedo no curso da doença poderia levar a uma eliminação viral prejudicada, favorecer a infecção bacteriana secundária e aumentar o risco de reativação ou co-infecção viral^{55,56,57,58}. Como as infecções secundárias são um preditor de mortalidade com a COVID-19, terapias amplamente imunossupressoras como glicocorticóides, anticorpos anti-IL-6 (receptores), inibidores de Janus kinase (JAK), ou anticorpos anti-interferão gama monoclonal, não representam um risco insignificante no paciente com COVID-19^{59,60,61}. De fato, o uso de glicocorticóides na SARS e MERS foi associado com o atraso na depuração viral e não reduziu a mortalidade⁵⁷⁻⁵⁹.

As capacidades hospitalares e de cuidados críticos foram excedidas em algumas regiões e continuam em risco de serem excedidas nos próximos meses, uma vez que os bloqueios regionais são levantados e as doenças infecciosas sazonais podem se sobrepor à pandemia atual do SARS-CoV-2^{62,63}. Terapias preventivas que poderiam reduzir o risco de progressão para a COVID-19 moderada ou severa aliviariam agudamente a capacidade hospitalar, a capacidade de cuidados críticos, e a necessidade de medidas avançadas de apoio. Além disso, naqueles pacientes que sobrevivem à SDRA associada à COVID-19 e a outras lesões de órgãos, reduzindo a morbidade a longo prazo da fibrose pulmonar secundária, insuficiência cardíaca e doença renal crônica, e outras seqüelas a serem quantificadas da COVID-19 podem prevenir a incapacidade funcional enquanto aumentam a qualidade de vida^{51,52,53}. Considerando a fisiopatologia da COVID-19 grave e as limitações dos tratamentos atuais, há uma necessidade crítica de terapias preventivas dirigidas pelo hospedeiro⁶⁴. O direcionamento para o eixo da catecolamina é uma via promissora para reduzir a gravidade da doença e ao mesmo tempo mitigar o risco relacionado ao tratamento para o paciente^{20,65}.

1.6 Necessidade de estudos para tratamento do COVID - 19

Nos dias atuais o mundo está cada vez mais diante de diversos problemas complexos, especialmente no que concerne às doenças emergentes. Desta forma há cada vez mais a necessidade de somarmos esforços conjuntos para enfrentar eventuais problemas de saúde agudos os quais um único grupo, sistema de saúde ou país não consegue enfrentar sozinho. Neste contexto o sistema pulmonar é particularmente vulnerável a toda a sorte de inóculos e contaminantes, especialmente transmissão aérea de patógenos os quais frequentemente causam infecções pulmonares, acometendo indivíduos das mais variadas faixas etárias. Os vírus respiratórios representam neste cenário um risco pandêmico contínuo, dentre os quais os *Betacoronavirus*, pertencentes à família *Coronaviridae* é um subgrupo conhecido.

Nas últimas décadas fomos surpreendidos por um número significativo de doenças virais respiratórias emergentes de potencial pandêmico importante, incluindo o coronavírus causador da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV), a qual surgiu na china em 2002^{66,67}, a Gripe Suína H₁N₁, surgida inicialmente no México em 2009⁶⁸ e o Coronavírus causador da Síndrome Respiratória do Meio Oeste (MERS-CoV) a qual surgiu na Arábia Saudita em 2012⁶⁹.

Dentro deste continuum de doenças emergentes surge em dezembro de 2019 um novo subtipo de coronavírus em Wuhan inicialmente causando um surto de pneumonia viral e depois transformando em uma epidemia na China e a nível global posteriormente^{11,70,71}. A mortalidade associada ao COVID – 19 aparentemente está associada a Síndrome da Angústia Respiratória do Adulto, a qual quando associada a co-morbidades eleva significativamente a mortalidade^{72,73}.

Apesar de todos os esforços advindos da pesquisa na área básica e pesquisa translacional associada ao entendimento das infecções por influenza e por coronavírus, até o momento não existem tratamentos eficazes para combater esta importante doença nem tampouco vacinas capazes de evitar a infecção em humanos^{74,75}. Os Dados acerca da COVID – 19 continuam a crescer em proporções alarmantes. Desde 31 de Janeiro e até hoje, 23 de Março de 2020, estão confirmados 332.930 casos e 14.510 óbitos, com presença de transmissão comunitária em praticamente todos os países do globo⁷⁶.

Até o momento não existem tratamentos específicos para o COVID-19. Desde o surgimento desta doença até os dias atuais existem uma miríade de propostas de protocolos de tratamento para esta doença, entretanto sem nenhum evidenciar uma boa resposta clínica. No sítio do Clinicaltrials.gov há no momento 4.125 estudos clínicos registrados para tratamento de COVID – 19, sendo 907 estudos ainda na fase preparatória, 2.120 estudos com a fase de recrutamento iniciada e 546 estudos finalizados. Diversos estudos foram instrumentais em evidenciar a virtual falta de eficácia de diversos tratamentos em pacientes com doença moderada a grave, bem como em doença leve⁷⁷. Dado o elevado nível de mortalidade esperada para esta pandemia e o elevado potencial de transmissão da infecção afetando populações e países inteiros, torna-se imperativo a busca de tratamentos para esta doença, para a qual até o momento só existem tratamentos suportivos.

2 OBJETIVOS DO ESTUDO

O objetivo deste estudo avaliar a eficácia, segurança e benefício do uso de Fluvoxamina, Interferon Pegilado Lambda e combinação de Fluvoxamina + Budesonida em pacientes acometidos agudamente com o COVID-19 e sintomas respiratórios leves, atendidos em unidades de pronto-atendimento e/ou Unidades Básicas de Saúde do Sistema Único de Saúde do Brasil, através de um protocolo de pesquisa desenhado com 04 braços de tratamento (incluindo placebo): (1) Fluvoxamina; (2) Interferon Pegilado Lambda; (3) combinação de Fluvoxamina + Budesonida; (4) Placebo.

A participação do sujeito de pesquisa no protocolo é de 60 dias, sendo uma fase inicial de até 10 dias considerada a fase de tratamento e o período até 28 dias considerado o período de desfechos clínicos do estudo. As visitas após este período são consideradas visitas pós-estudo e visam a (1) identificar sintomas tardios relacionados ao COVID-19 e (2) monitorar possíveis eventos adversos tardios associados aos medicamentos em avaliação.

2.1 Objetivos/ desfecho primário

- Redução da necessidade de atendimentos em serviços de urgência devido a piora clínica da COVID-19 e manutenção do participante em observação por período > 06 horas, em pacientes agudamente acometidos e com evidências de alto risco para complicações associadas a esta doença;
- Redução da necessidade de hospitalização por progressão da COVID-19 (agravamento da pneumonia viral) e/ou complicações decorrentes desta em pacientes agudamente acometidos e com evidências de alto risco para complicações; associadas a esta doença

Objetivo/ desfecho co-primário:

Avaliar o efeito dos tratamentos propostos na redução da mortalidade associada ao COVID-19 até 28 dias da randomização.

2.2 Objetivos/ desfechos secundários

Os objetivos secundários propostos são avaliar, em comparação com o braço placebo, o efeito dos medicamentos propostos nesta emenda (interferon pegilado lambda, fluvoxamina e combinação de fluvoxamina + budesonida nos seguintes parâmetros:

- Redução da carga viral após randomização (D₃ e D₇) (somente braço medicações injetáveis);
- Número de dias com sintomas respiratórios desde a randomização
- Eventos adversos sérios após randomização;
- Tempo entre o início tratamento até necessidade de Internação hospitalar/ atendimento de urgência devido a progressão do COVID-19
- Tempo entre o início tratamento até necessidade de Internação hospitalar por quaisquer causas;
- Segurança e tolerabilidade dos regimes de tratamento propostos;
- Escala de qualidade de vida e sintomas (Escala WURSS-21, PROMIS-10 e Escala OMS).
- Avaliação diária de sintomas considerados de alarme
- Identificação de pacientes com SpO₂ ≤ 93 até 28 dias pós randomização
- Escala de avaliação de memória TICSM no dia 28 pós randomização
- Tempo início tratamento até óbito (randomização até 28 dias).
- Reações adversas associadas aos regimes propostos de tratamento

2.3 Objetivos exploratórios

- Taxa de complicações estratificadas pela idade
- Número de dias de internação em centro de tratamento intensivo
- Número de dias em ventilação mecânica invasiva
- Número de dias de hospitalização
- Número de dias de hospitalização em enfermaria
- Número de dias em uso de oxigenioterapia
- Número de dias de sobrevida sem hospitalização

3 PLANO INVESTIGACIONAL

3.1 Desenho do estudo

Este é um estudo multicêntrico, adaptativo, duplo-cego, randomizado, controlado por placebo, para avaliar o efeito de interferon pegilado lambda, fluvoxamina e combinação de fluvoxamina + budesonida na redução de hospitalização de pacientes com quadro leve de COVID-19 e alto risco para complicações.

Os grupos serão os seguintes:

1. Placebo
2. Interferon Pegilado Lambda
3. Fluvoxamina
4. Combinação de Fluvoxamina + Budesonida

Os pacientes serão randomizados para um dos 4 braços do estudo através de um sistema automático iterativo de randomização centralizado (IVRS ou IWRS). O protocolo prevê uma fase adaptativa para acomodar eventuais necessidades de modificações pré-especificadas.

O protocolo foi reavaliado e mantido o planejamento inicial, o qual estimou o número de participantes necessário demonstrar as hipóteses em 681 pacientes em cada braço da pesquisa conforme acima descrito, em razão de randomização de 1:1:1:1 (total: 2.724 pacientes para os braços acima). Tal reavaliação considerou a atual taxa de eventos na população brasileira, dados das cidades participantes da pesquisa e dados de pacientes vacinados nas cidades participantes. Não se observou variação significativa nas taxas de hospitalizações uma vez desenvolvido o COVID-19, à exceção da mortalidade a qual reduziu-se em taxas de 80-85%. Assim, no que concerne ao desfecho primário foi mantido o cálculo amostral (ver descrição detalhada na seção 12). Para tal, será necessário a randomização adicional de 1.562 pacientes.

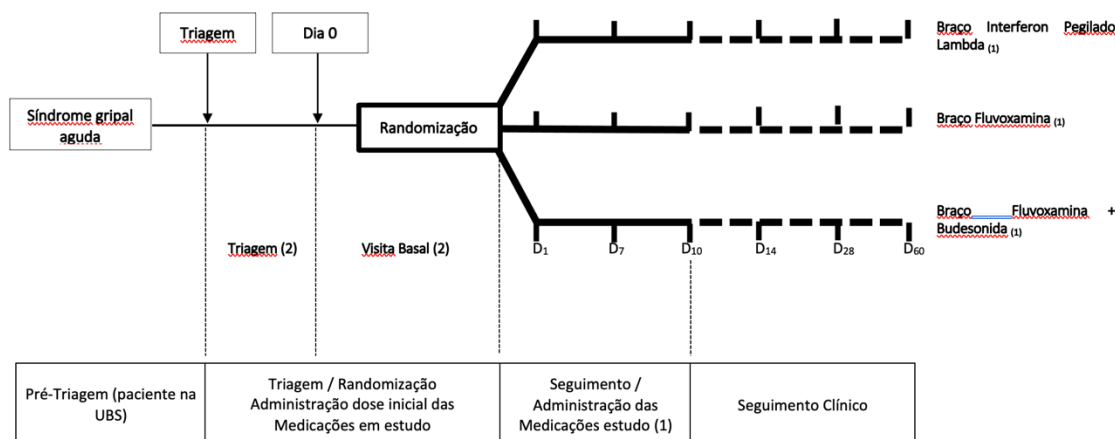
A pandemia do novo coronavírus exigiu de toda a comunidade acadêmica um esforço sem precedentes na história da medicina. Uma pandemia mortal, com elevada taxa de morbi-mortalidade causada por um vírus que possui uma elevada taxa de transmissibilidade e gigantesco potencial mutagênico. Pesquisadores de praticamente todas as áreas do conhecimento se uniram em busca do entendimento e conhecimento da doença, de sua fisiopatologia e mecanismos da doença e de tratamentos (profiláticos ou da doença em sí, incluindo vacinas). Enquanto muito se avançou no desenvolvimento de vacinas e tratamentos para a fase hospitalar da doença pouco ainda foi obtido no que concerne ao tratamento da fase inicial da doença, antes do desenvolvimento da ativação imuno-inflamatória.

Hoje percebe-se que houve um esforço inútil da maioria dos grupos de pesquisa, uma vez que embora milhares de publicações tenham surgido, a sua maioria carece de uma metodologia consistente, apresentam importantes viéses, e falhas significativas na condução e obtenção dos resultados. A pandemia de COVID-19 re-enfatezou não somente a importância dos estudos randomizados seguindo uma metodologia adequada e adotando práticas consistentes no planejamento, condução e análise dos dados obtidos, mas sobretudo demonstrou a necessidade do desenvolvimento e estudos clínicos de larga escala, estruturados de acordo com um protocolo principal de forma coordenada e em colaboração global⁷⁸.

Dentro desta perspectiva propusemos um protocolo de pesquisa clínico adaptativo, com vistas a avaliação mais eficiente dos benefícios clínicos de novas terapêuticas para a fase inicial, ambulatorial do novo coronavírus¹. Os protocolos com design adaptativo, ao estudarem mais de uma intervenção terapêutica, de forma “perpétua” as quais podem ser avaliadas e descartadas (através de um plano robusto de análise estatística) caso não possuam evidências de benefício⁷⁹. Estes estudos permitem criar oportunidades para a geração de conhecimento mais eficiente, onde o mesmo poderá ser incorporado à prática clínica de rotina e impulsionar melhorias contínuas. Com sua plataforma e infraestrutura comuns, seu uso eficiente de braços de controle e sua capacidade de agilizar o lançamento de novas intervenções de estudo, os ensaios clínicos adaptativos podem oferecer inúmeras vantagens na identificação de medicamentos e dispositivos eficientes para o combate ao COVID-19 e configurações de eficácia comparativa com rapidez e agilidade e sem perder a qualidade de um ensaio clínico randomizado^{80,81,82,83}.

O protocolo possui fase adaptativa com análise interina cega para controle de erros do tipo I a nível de tolerância de 5% (97,5% ou mais de probabilidade de superioridade em relação o grupo placebo) a qual ocorrerá quando houver a inclusão de 25, 50 e 75% do número de participantes proposto no protocolo, respectivamente. Nesta etapa será realizado uma análise cega quanto aos desfechos propostos entre os 4 grupos, por um comitê independente da pesquisa. Nestas análises interinas está incluída análise de futilidade de eventual braço da pesquisa. Verificando a futilidade de algum braço da pesquisa este será retirado, a condição cega deste braço será liberada e o estudo continuará com os braços remanescentes. Decisões quanto à necessidade de readequação do número de participantes podem ser tomadas com base em estimativas de projeções de eventos reais ocorridas no protocolo. Eventuais decisões de interrupção de braço de tratamento ou a adição de novo medicamento ao ensaio clínico será objeto de notificação imediata para as autoridades regulatórias e ao ministério da saúde, conforme normas vigentes e aprovação quando aplicável.

Estas avaliações interinas serão conduzidas pelo Comitê de Análise de Segurança dos Dados o qual contará com o apoio de estatísticos, sendo as decisões comunicadas para o Comitê diretivo do estudo para as devidas providências regulatórias quando aplicáveis.

Fluxograma da Pesquisa - 1Braços Interferon pegilado Lambda, Fluvoxamina, combinação de Fluvoxamina + budesonida

1. Tratamento: Interferon Pegilado Lambda, Fluvoxamina e combinação de Fluvoxamina + Budesonida em grupos paralelos pelo período planejado. Posologia das medicações varia conforme a alocação do paciente em um braço do estudo (interferon pegilado lambda: dose única; fluvoxamina: 10 dias; combinado de fluvoxamina + budesonida: 10 dias). Para cada braço há o correspondente placebo, na mesma formulação e posologia. Medicações serão interrompidas a qualquer momento se houver evidência de reação adversa, a critério do sujeito da pesquisa ou por recomendação do DSMB (eficácia, futilidade ou segurança do participante).
2. Triagem e Randomização devem ser realizadas na mesma visita. Assegurar que o paciente seja randomizado por ocasião do atendimento.
3. As visitas subsequentes: D₁ a D₇, D₁₀, D₁₄, D₂₈, D₆₀ serão realizadas através de contato telefônico, entretanto com possibilidade de visitas presenciais, caso necessário. Em qualquer momento visitas extras de segurança poderão ser realizadas, inclusive presenciais. A visita D₂₈ é considerada a visita de desfecho para a pesquisa. A visita D₆₀ é considerada visita pós-estudo, para acompanhamento de eventuais complicações tardias/ persistência de sintomas relacionados ao COVID-19 e também para avaliação eventual de reações adversas tardias aos medicamentos da pesquisa. Esta será realizada através de contato telefônico. Não há previsão de visitas presenciais regulares nesta pesquisa em atenção às recomendações regulatórias emitidas pela autoridade de saúde pública no contexto da pandemia. Em qualquer momento visitas extras de segurança poderão ser realizadas, inclusive presenciais, caso seja identificado alguma complicação e/ou evolução do COVID-19 que possa justificar nossa ida ao domicílio para avaliação do paciente.
4. Contato diário por telefone serão realizados entre os Dias 1 a 10 de tratamento, incluindo para sintomas clínicos de alarme. Outros contatos telefônicos poderão ser realizados, independentemente dos programados acima, tanto a pedido do paciente ou por nossa avaliação, visando a segurança do sujeito da pesquisa.

Figura 4 – Fluxograma da pesquisa: Fluvoxamina, Interferon pegilado Lambda e combinação de Fluvoxamina + budesonida

3.2 Justificativa do desenho do estudo

O Comitê Diretivo do Estudo para o COVID19_MG_AMB_2 revisou dados da literatura atual referente a possíveis tratamentos de eficácia dos medicamentos propostos nesta pesquisa. Os medicamentos em proposição foram elencados baseado na literatura atualizada sobre tratamentos em COVID-19 em fase ambulatorial, sintomática e também em estudos pré-clínicos com dados robustos sobre o potencial das medicações ora em estudo, com justificativas para a adoção das mesmas em um ensaio clínico.

Considerando os resultados recentemente publicados acerca do braço fluvoxamina, o comitê diretivo solicitou opinião ao comitê independente de segurança de dados sobre a inserção de um braço de uma combinação de fluvoxamina + budesonida, uma vez que há agora estudos de FASE III que confirmam a superioridade de ambos medicamentos em pacientes com quadro clínico de COVID-19 ambulatoriais e sintomas com menos de 07 dias.

O DSMB considerou válido as propostas de novos braços e não anteviu óbices ético-regulatórios para a proposta desta emenda.

3.3 Racional para o uso de fluvoxamina

A fluvoxamina é um inibidor seletivo da recaptação da serotonina (ISRS) e um agonista dos receptores S_1R ⁸⁴. O racional para se pensar em utilizar a fluvoxamina em pacientes com COVID-19 é que a os agonistas dos receptores S_1R podem atenuar a inflamação excessiva em pacientes com COVID-19. Este e outros mecanismos potenciais pelos quais a fluvoxamina pode atuar no COVID-19 estão resumidos abaixo.

3.3.1 Efeitos antiinflamatórios pela via S_1R - IRE.

O S_1R é uma proteína chaperona do retículo endoplasmático (ER) envolvida em muitas funções celulares, incluindo a regulação da resposta ao estresse do ER / resposta das “unfolded proteins” (UPR) e inflamação⁸⁵. A proteína S_1R demonstrou inibir a enzima 1α do sensor de estresse do ER que requer inositol (IRE_1) splicing mediado de XBP_1 , um regulador fundamental na produção de citocinas⁸⁶. Esses efeitos antiinflamatórios podem ser a explicação mais provável para os efeitos benéficos da fluvoxamina. Na COVID-19, um processo inflamatório excessivo conhecido como “tempestade de citocinas” pode contribuir para o agravamento dos sintomas e complicações cardiopulmonares, os quais às vezes podem ocorrer por volta da segunda semana da doença. A fluvoxamina pode atenuar essa resposta inflamatória excessiva.

Em um estudo de 2019 realizado por Rosen, a fluvoxamina mostrou benefício em modelos pré-clínicos de inflamação e sepse⁸⁷. Em um modelo, os camundongos foram expostos ao receptor ligante Toll-like 4 (TLR_4), lipopolissacarídeo (LPS), os quais podem desencadear uma resposta inflamatória. Em outro modelo, um concentrado fecal foi injetado, o que desencadeia uma infecção e resposta inflamatória geralmente sub-letal. Os camundongos sem receptores S_1R mostraram aumentos excessivos nos níveis de citocinas e sobrevida

bastante reduzida em qualquer uma dessas condições, sugerindo que estes receptores inibem a resposta inflamatória exacerbada. Os camundongos não manipulados geneticamente e expostos aos mesmos gatilhos inflamatórios apresentaram níveis reduzidos de citocinas e aumento da sobrevivência quando tratados com fluvoxamina (um agonista S₁R). Ao investigar o mecanismo subjacente a esse efeito, os autores demonstraram que os receptores de S₁R inibem a atividade de IRE₁, que por sua vez impede a produção excessiva de citocinas. Em um experimento usando sangue periférico humano, eles também mostraram que a fluvoxamina pode reduzir a produção de citocinas induzida por LPS pelas células humanas. No caso de COVID-19, a ação agonista S₁R da fluvoxamina pode ter uma capacidade semelhante para reduzir a resposta inflamatória excessiva induzida pela infecção viral, reduzindo assim os danos aos órgãos mediados por inflamação.

3.3.2 Ação antiviral por meio de efeitos em lisossomos, autofagia e / ou endocitose.

Os coronavírus utilizam proteases do tipo catepsinas, presentes no endossomo tardio para facilitar a entrada na célula e remodelar fagossomas e membranas do retículo endoplasmático, transformando-os em locais de “replicação viral”^{88,89}. Ambos os processos requerem a estimulação das vias de endocitose e autofagia-fagossomo mediada e, em seguida, encerrar a autofagia antes da fusão lisossomal. Foi demonstrado que as proteínas SARS-CoV-2 Nsp6, Nsp2, Orf7b e Orf9b localizam e modulam componentes da via da autofagia^{90,91}. Foi demonstrado que Nsp6 adicional se associa fisicamente com S₁R⁹². De forma crítica, S₁R não apenas conduz precocemente estágio de autofagia através da via IRE₁/ UPR, mas também é essencial para a fusão lisossomal e para completar a autofagia, provavelmente acompanhando componentes do complexo SNARE⁹³. É possível que a ativação de S₁R com fluvoxamina pode superar a inibição de Nsp6 de S₁R para permitir que a autofagia elimine SARS- CoV2. Outros também reconheceram o direcionamento da via da autofagia como uma estratégia promissora para tratar SARS-CoV2^{94,95}.

Quimicamente, a fluvoxamina é uma droga anfifílica catiônica (DAC) com log P 3.1 e pKa 9.4 e, junto com uma variedade de drogas antipsicóticas e anti-histamínicas, se acumula preferencialmente no lisossomo. Talvez devido a isso, a

fluvoxamina atinge concentrações mais altas nos pulmões (que são ricos em lisossomos) do que no cérebro⁹⁶. No caso do COVID-19, isso pode aumentar os efeitos do tratamento no epitélio das vias aéreas⁹⁷. Em altas doses (10 uM), CADs incluindo fluvoxamina, mostraram inibir a esfingomielinase ácida lisossomal e causar fosfolipidose induzida por drogas. Esta atividade não específica pode desregular globalmente a homeostase lipídica, que por sua vez modula a autofagia através da via de detecção de nutrientes mTOR^{98,99}.

3.3.3 Efeitos antivirais e prevenção de danos aos órgãos por meio da regulação da resposta ao estresse de ER / UPR.

Alguns vírus sequestram a resposta ao estresse ER / UPR para atingir funções virais e uma série de estudos sugeriram que drogas direcionadas à resposta ao estresse ER / UPR podem ser benéficas no tratamento de COVID-19^{100,101,102}. Agonistas S₁R (como fluvoxamina) regulam o estresse associado ao ER. Os efeitos do ligante S₁R durante o estresse ER mediado e outras funções do ER podem reduzir disfunção / dano de órgão^{103,104}.

3.3.4 Efeitos antiplaquetários (comuns a todos os SSRIs).

A hiperatividade das plaquetas pode contribuir para processos fisiopatológicos que levam a complicações trombóticas em COVID-19. Os SSRIs podem inibir a ativação plaquetária, o que pode reduzir o risco de trombose, e esses efeitos antiplaquetários podem ser cardioprotetores^{105,106}.

3.3.5 Elevação dos níveis de melatonina no corpo.

O vírus SARS-CoV2 pode ativar o inflamassoma de NLRP3, que pode contribuir para a tempestade de citocinas^{107,108}. A melatonina pode atuar nesta via de NLRP3 para reduzir a inflamação^{109,110}. A fluvoxamina inibe o metabolismo da melatonina, portanto pode aumentar o nível de melatonina no organismo, o que pode ser benéfico no COVID-19¹¹¹.

Um resumo dos potenciais benefícios do uso de fluvoxamina em COVID foi descrito por um dos pesquisadores associados a este braço e pode ser resumido na figura abaixo¹¹².

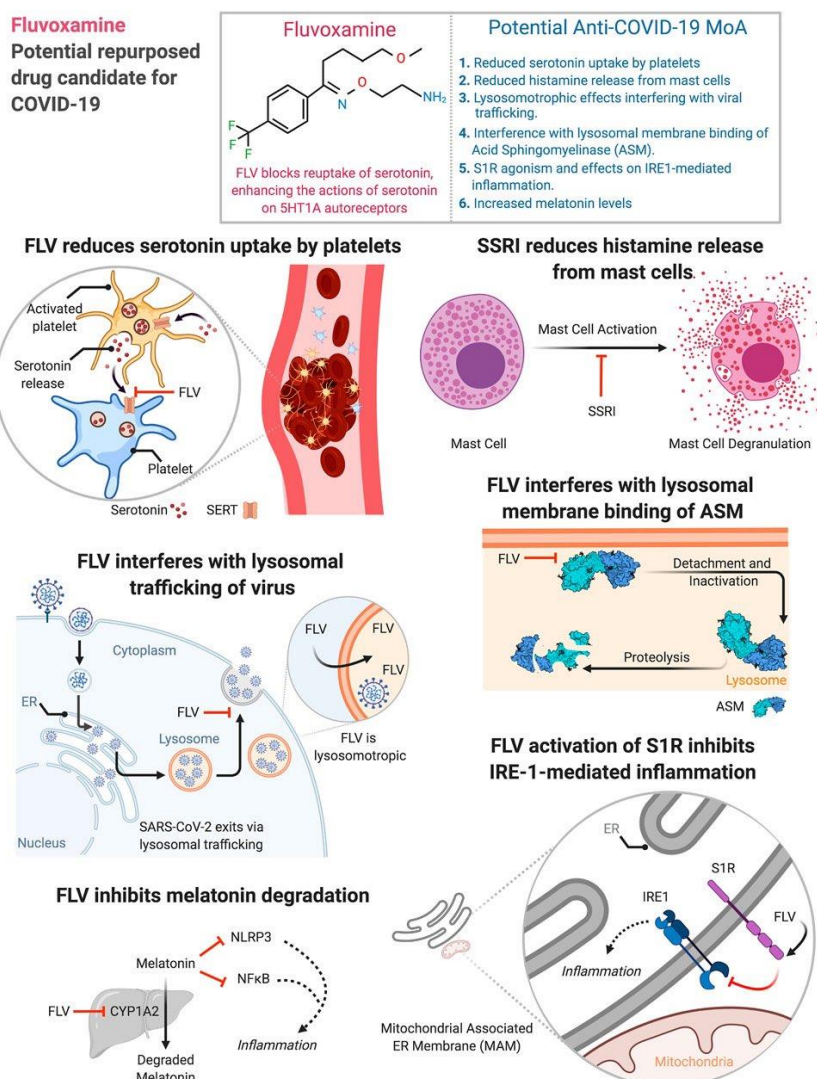


Figura 5 – Mecanismos potenciais de benefício do uso de fluvoxamina em pacientes com quadro de COVID-19¹¹².

3.3.6 – Estudos da Fluvoxamina em COVID-19

Considerando o potencial robusto da fluvoxamina em atuar modulando a resposta inflamatória e imunológica através de vários mecanismos já demonstrados em estudos pré-clínicos realizados antes da pandemia e em estudos pré-clínicos utilizando o novo coronavírus, ensaios clínicos em pacientes portadores de COVID-

19 tem sugerido o potencial da fluvoxamina em reduzir as complicações em pacientes com COVID-19.

Em um estudo duplo-cego, randomizado, preliminar com número reduzido de pacientes ambulatoriais adultos com COVID-19 sintomático e utilizando desfecho clínico indireto, 80 pacientes tratados com FLV, em comparação com 72 tratados com placebo, tiveram uma probabilidade menor de deterioração clínica ao longo de 15 dias¹¹³. Os pacientes foram randomizados dentro de 07 dias de início dos sintomas. Esses dados de fase II são provocativos, uma vez que nenhum dos pacientes tratados com fluvoxamina apresentou deterioração do quadro clínico ao passo que 8,3% dos pacientes no grupo controle apresentaram tais complicações.

Na versão original deste protocolo de pesquisa propusemos a avaliação de ivermectina, metformina e fluvoxamina em um protocolo de pesquisa de fase III com o objetivo de avaliar o efeito da fluvoxamina na redução de desfechos clínicos bem definidos (hospitalização ou atendimento em unidades de emergência com período de observação estendida > 06 horas). Nesta versão inicial a fluvoxamina foi um dos medicamentos estudados, sendo iniciado o recrutamento em 20 de Janeiro de 2.021. Desde o início do recrutamento foram realizadas diversas análises interinas. Por ocasião da 4ª análise interina, o comitê independente de monitoramento de dados e segurança recomendou a interrupção do braço fluvoxamina devido ao mesmo ter atingido a superioridade sobre o tratamento placebo, conforme plano de análise estatística realizado previamente. Recebemos a comunicação formal do DSMB no dia 05 de Agosto, com a recomendação de suspensão este braço da pesquisa em andamento. Na análise final dos dados recrutamos 1.497 pacientes, sendo 741 no braço fluvoxamina e 756 no braço placebo. A mediana de idade foi 50 anos (18-102) e tempo médio de início de sintomas 3,4 dias.

A proporção de pacientes com os desfechos primários do estudo foi menor para o grupo fluvoxamina se comparado com o grupo placebo (79 [11%] de 741 vs 119 [16%] de 756); risco relativo [RR] 0,68; 95% de intervalo de confiança na análise bayesiana [95% BCI]: 0 - 52–0,88), com uma probabilidade de superioridade de 99,8%, ultrapassando o limite de superioridade pré-estabelecido de 97,6 % (diferença de risco: 5,0%). Considerando o desfecho clínico composto, 87% dos eventos foram hospitalizações e 12% foram atendimentos em unidades de pronto-socorro e observação > 06 horas associados a SpO2 < 94%, dispnéia clinicamente

importante ou hipotensão arterial devido a desidratação, critérios estes os quais definem quadro grave de COVID-19 conforme o “Center of Disease and Control”, USA. Os cálculos para desfecho primário do estudo foram semelhantes na intenção modificada de tratamento (RR 0,69, 95% CI: BCI 0,53 – 0,90) e maior na análise por protocolo (RR: 0,34; 95% BCI: 0,21 – 0,54). Houveram 17 óbitos no grupo fluvoxamina e 25 óbitos no grupo placebo na análise de intenção de tratar primária (“odds ratio” [OR] 0,68; 95% BCI: 0,36 – 1,27). Na análise por protocolo, considerando somente os pacientes que foram aderentes a ambos os braços por pelo menos 07 dias, verificamos 01 óbito no grupo da fluvoxamina e 12 óbitos no grupo do placebo (OR 0,09; BCI: 95%; 0,01 – 0,47). Não encontramos diferenças significativas no número de eventos adversos clinicamente significantes nos dois braços avaliados. Desta forma identificamos que a fluvoxamina é útil na redução de hospitalizações ou de atendimentos em unidades de pronto atendimento onde há a decisão clínica de manutenção do paciente em leito de observação prolongada (> 06 horas), sendo os dados finais deste braço da pesquisa publicados recentemente no Lancet Global Health¹¹⁴.

Uma das críticas ao nosso ensaio clínico é a dificuldade dos nossos colegas cientistas do primeiro mundo compreender a dinâmica de uma unidade de pronto-atendimento no Brasil. Caso não tivéssemos chegado à ocupação técnica de todos os leitos disponíveis para COVID 19 por várias semanas durante a fase de recrutamento, todos os pacientes com quadro moderado a grave de COVID-19 e sem evidências de insuficiência respiratória aguda normalmente teriam sido transferidos para um hospital terciário se a superlotação dos leitos não tivesse sido um problema. Por meses a região metropolitana de Belo horizonte se deparou com a virtual ausência de leitos de CTI e leitos de enfermaria para COVID-19. Alas inteiras foram abertas, Bloco cirúrgico de hospitais de referência foram transformados em CTI (Hospital Odilon Behrens, Belo Horizonte). Essa foi a razão pela qual tivemos que implementar um desfecho clínico composto, do contrário teríamos diversos pacientes os quais simplesmente não seriam considerados como desfecho do estudo, uma vez que, embora com quadro considerado moderado/grave (pelos critérios do CDC, adotados em nosso ensaio clínico) estes não seriam considerados. É da mesma forma difícil para os colegas que não conhecem entender a dimensão do nosso “Sistema Único de Saúde” (SUS), o qual é atualmente responsável por 80% de todo o atendimento da população brasileira sem custos para a mesma.

Apesar do planejamento de combate à COVID-19 desenvolvido pelas autoridades de saúde pública, observamos no período entre Final de Março a Meados de Julho o esgotamento técnico dos leitos de observação, enfermarias e centros de tratamento intensivo dedicados ao tratamento de pacientes com quadro de COVID-19 nas cidades participantes. Felizmente este esgotamento não ocasionou situações tristes e cenas lamentáveis conforme ocorrido em outras regiões do nosso país, onde a capacidade do sistema de saúde público e privado não foi suficiente para acolher as milhares de pessoas que demandavam atendimento em regime de hospitalização.

No estado de Minas Gerais, não enfrentamos situações tão dramáticas como essas, mas trabalhamos com mais de 90% dos leitos disponíveis alocados no COVID-19 ocupados durante praticamente todo o período da pesquisa. Os médicos da linha de frente em ambientes de emergência ficavam sobrecarregados com centenas de pacientes com síndrome semelhante à gripe aguda diariamente e os pronto-socorros estavam totalmente ocupados. Esses profissionais de saúde tiveram que escolher quais pacientes eram relativamente estáveis o suficiente para receber terapia com fluidos de estabilização devido à desidratação grave, hipotensão, terapia com esteróides EV e terapia de inalação maciça para estabilização respiratória também. No dia a dia vários pacientes receberam alta para casa com COVID-19 clinicamente moderado a grave. Apenas pacientes com dispnéia significativa, hipotensão associada à síndrome semelhante à gripe e pacientes com SpO₂ entre 85-90% foram admitidos em leitos de observação, intensamente medicados com corticosteroides intravenosos (dexametasona), broncodilatadores e, se precisassem ficar estáveis após 06-12 horas de observação foram liberadas para o domicílio. Esses pacientes certamente seriam admitidos em leitos hospitalares, se estivessem disponíveis. Este era o contexto do “mundo real” durante o segundo pico da pandemia no estado de Minas Gerais e, como antecipamos, optamos por introduzir este critério, uma vez que todos esses pacientes preenchiam o Quadro Clínico do COVID-19 moderado / grave de acordo com aos critérios estabelecidos pelo CDC.

Visando dar uma resposta em definitivo se a fluvoxamina contribui para a redução de eventos neste contingente de pacientes, o qual é significativo nas unidades de pronto-atendimento da rede pública (SUS), optamos por introduzir este

este braço para avaliar especificamente esta população de indivíduos com COVID-19, os quais apresentam evidências clínicas de doença moderada, mas não o suficiente para motivar a admissão dos mesmos em regime de hospitalização por decisão das equipes médicas assistenciais responsáveis pela condução dos casos de COVID-19 nas unidades de pronto-atendimento nos municípios participantes.

3.4 – Racional para o uso de Budesonida

A budesonida é um corticosteróide sintético de segunda geração, não-halogenado, com potente atividade glicocorticóide e atividade mineralocorticóide fraca. Inicialmente patenteada em 1.973 e utilizada em humanos desde 1.981, atualmente compoendo a lista de medicamentos essenciais da Organização Mundial de Saúde¹¹⁵. É **Aprovada pela ANVISA há vários anos para** o tratamento a longo prazo de asma brônquica e doença pulmonar obstrutiva crônica.

A medicação **possui uma excelente atividade antiinflamatória quando administrado por forma inalada e uma baixa atividade sistêmica**, o que proporciona uma maior eficácia e menor risco de reações adversas resultante do uso de glucocorticoides. Sua ação é em diversos pontos da cascata inflamatória, desde a inibição da formação de anticorpos específicos; prevenção da formação, armazenamento e liberação de mediadores químicos pelos mastócitos; interferência na broncoconstrição, no edema inflamatório e também na secreção mucosa resultante do processo inflamatório¹¹⁵.

A budesonida, que é de lipofilicidade intermédia, fica retida mais tempo na nas vias aéreas. Tem sido sugerido que a esterificação de budesonida contribui para a sua ação prolongada anti-inflamatório e pode explicar por que a budesonida é tão eficaz quando em doses semelhantes de outra formação de éster corticosteroides¹¹⁶.

Dados de farmacologia e bula da medicação podem ser encontradas no sítio da ANVISA¹¹⁷ e neste dossiê de pesquisa.

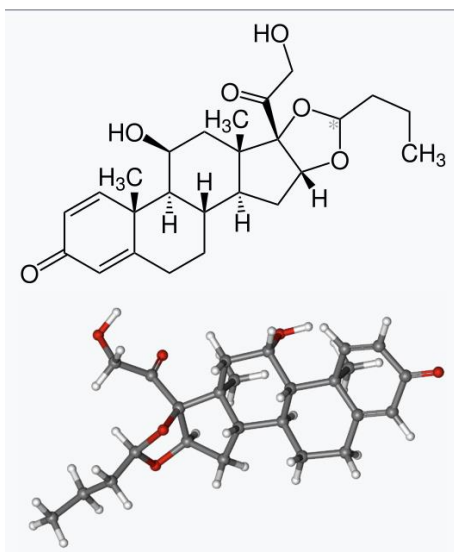


Fig 6 - Budesonida – estrutura molecular

Os glucocorticosteróides inalatórios são considerados terapia padrão para doenças inflamatórias da mucosa das vias aéreas, como rinite alérgica, rinossinusite crônica ou asma brônquica¹¹⁸. Estas condições clínicas estão entre as doenças inflamatórias mais comuns, e a cronicidade está frequentemente associada a danos epiteliais e destruição de tecidos que podem promover infecções virais¹¹⁹.

A asma brônquica é uma importante comorbidade associada a rinite alérgica e a rinossinusite crônica e o controle inadequado destas condições estão claramente associadas a descompensações asmáticas^{120,121,122}.

Aproximadamente 75% dos episódios de descompensação de doença pulmonar obstrutiva crônica são secundários a quadros agudos de infecções virais de vias aéreas. Da mesma forma as infecções virais tem sido consideradas uma importante causa de episódios de descompensação asmática em indivíduos suscetíveis. Não existe evidências de que o uso de corticoterapia inalatória seja fator predisponente de complicações em pacientes com quadro de descompensação asmática estabelecida, sendo considerado uma importante arma terapêutica em casos de sintomas persistentes, considerando o seu papel benéfico em coibir o processo inflamatório desencadeado. A corticoterapia tópica ou inalatória é então considerada o tratamento padrão nestas condições e recomendada em praticamente todos os consensos e posicionamentos das sociedades de alergia e pneumologia conhecidas.

A COVID-19 proporciona um quadro de grave acometimento da mucosa brônquica levando a intensa inflamação, com conseqüente broncoespasmo. Até o momento não existe evidências as quais possam associar o uso de glucocorticóides de uso inalatório ou nasal e risco aumentado de infecção por SARS-CoV-2 ou um curso mais grave de doença COVID-19. É esperado que estas medicações exerçam um controle antiinflamatório eficaz das vias aéreas superiores e inferiores sendo uma boa proteção contra exacerbações desencadeadas por vírus para esses pacientes. Da perspectiva de hoje, há dados suficientes de que os pacientes com doença inflamatória crônica das vias aéreas devem receber tratamento farmacológico baseado em diretrizes no contexto da pandemia de COVID-19, incluindo glucocorticóides^{123,124}.

Os corticosteróides inalados são amplamente disponíveis, baratos e sua segurança amplamente conhecida. Devido aos seus efeitos anti-inflamatórios observados em episódios de descompensação de asma brônquica e doença pulmonar obstrutiva crônica, onde geralmente uma das causas frequentes de descompensação é a infecção viral^{125,126}. Em estudos experimentais e clínicos foi observado a redução da expressão de ACE-2 e TMPRSS^{127,128}, ambos relevantes no processo de internalização do vírus SARS-CoV-2 nas células epiteliais das vias aéreas¹²⁹. Além do mais a corticoterapia inalatória também reduz a expressão destas proteínas em culturas de células¹³⁰. Dados epidemiológicos sugerem que pacientes com quadro de COVID-19 e em uso de corticoterapia apresentam menor taxa de complicações, considerando o número reduzido de pacientes com asma brônquica e doença pulmonar obstrutiva crônica internados com complicações de COVID-19^{125,126}. De fato, enquanto alguns estudos sugerem a redução de eventos e hospitalizações em pacientes com quadro de COVID-19 outros não confirmam esse achado^{131,132,133}

3.4.1 Estudos Clínicos de budesonida inalada em COVID-19.

Ramakrishnan e cols avaliaram o uso de 400 µg de budesonida inalada duas vezes ao dia em pacientes com quadro clínico de COVID 19 e sintomas leves dentro de 07 dias do início dos sintomas em uma comunidade do reino unido¹³⁴. O critério de desfecho primário do estudo foi a visita a pronto atendimento devido a sintomas

de COVID-19 após randomização e hospitalização. Desfechos secundários importantes foram tempo até resolução dos sintomas de síndrome gripal e avaliações através de questionários de desfechos de síndrome gripal (FLUPro, CCQ), avaliação da SpO₂ e carga viral. Foram recrutados 167 participantes no período entre julho e dezembro de 2.020, sendo 73 pacientes randomizados para budesonida e 73 pacientes randomizados para tratamento convencional. Na análise “por protocolo”, foram observados desfecho primário em dez (14%) de 70 participantes no grupo de cuidados habituais e um (1%) de 69 participantes no grupo de budesonida (diferença nas proporções 0,131; IC 95%: 0,043 a 0,218; p = 0,004). Na análise por “intenção de tratamento” o desfecho primário ocorreu em 11 (15%) participantes no grupo de cuidados habituais e dois (3%) participantes no grupo de budesonida (diferença nas proporções 0,123; IC 95%: 0,033 a 0,213 ; p = 0,09). Desta forma o número necessário para tratar com budesonida para obter a redução de um evento primário foi de 8 participantes. Embora não estatisticamente significativa, a recuperação no grupo tratado com budesonida foi mais rápida (01 dia) se comparado com o grupo com tratamento habitual (mediana de 7 dias [IC 95% 6 a 9] no grupo de budesonida vs 8 dias [7 a 11] no grupo de tratamento usual; teste log-rank p = 0,07).

Estes dados deram subsídio para a realização do estudo de fase III utilizando budesonida na dose de 800 µg em duas doses diárias por 14 dias em pacientes com COVID-19 e sintomas leves conduzido por Yu e colaboradores, do grupo do prof. Christopher Butler da universidade de OXFORD e coordenador da plataforma adaptativa de pesquisa em COVID chamada PRINCIPLE. Os participantes elegíveis apresentavam idade superior a 65 anos ou então idade superior a 50 anos associados a alguma co-morbidade e início dos sintomas até 14 dias, mas não admitidos para tratamento hospitalar.¹³⁵ O desfecho primário do estudo foi tempo para recuperação dos sintomas e admissão hospitalar ou morte associada ao COVID-19 dentro de 28 dias da randomização. No período compreendido entre 27 de Novembro de 2.020 a 31 de Março de 2021 4.700 participantes foram randomizados para o grupo budesonida (n=1.073) ou tratamento habitual (1.988) ou outros tratamentos (n=1.639). O modelo primário de análise incluiu 2.530 participantes positivos para SARS-CoV-2, sendo 787 no grupo budesonida, 1.069 no grupo tratamento habitual e 974 recebendo outros tratamentos.

Foi observado uma recuperação maior dos sintomas gripais no grupo tratado com budesonida de 2,44 dias (intervalo de credibilidade bayesiano de 95% [BCI] 1,19 a 5,12) no grupo de budesonida versus o grupo de tratamento usual (11,8 dias [95% BCI 10,0 a 14,1] vs 14,7 dias [12,3 a 18,0]; RR 1.21 [95% BCI 1,08 a 1,36]), com uma probabilidade de superioridade superior a 0,999, atendendo ao limite de superioridade pré-especificado de 0,99. Para a admissão hospitalar ou desfecho de óbito, a taxa estimada foi de 6,8% (95%; BCI 4,1 a 10,2) no grupo da budesonida versus 8,8% (5,5 a 12,7) nos cuidados habituais grupo (diferença absoluta estimada 2,0% [95% BCI -0,2 a 4,5]; “odds ratio” 0,75 [95% BCI 0,55 a 1,03]), com uma probabilidade de superioridade 0,963, abaixo do limite de superioridade pré-especificado de 0,975.

3.5 Justificativa para a utilização de combinação de fluvoxamina + budesonida

Fluvoxamina e Budesonida são medicações aprovadas para uso clínico em situações específicas na medicina há mais de 30 anos. Até a presente data não há relatos de interações farmacológicas entre a associação destes ISRS com budesonida ou outro glucocorticóide inalatório, não havendo tal recomendação em nenhuma bula destes medicamentos disponíveis no Brasil. Da mesma forma no sítio do FDA (www.fda.gov) não há nenhuma restrição ou orientação de segurança quanto à possibilidade de uso associado destas duas classes farmacológicas nem tampouco destes fármacos com a budesonida.

A Fluvoxamina possui uma ação bem definida no que concerne o estresse oxidativo e a modulação na produção de citocinas pró-inflamatórias, reduzindo estas e evitando assim os gatilhos que desencadeiam a produção maciça destas citocinas, conhecido como tempestade citocínica. Os efeitos a nível do sistema ceramida modulando esta produção é importante para a redução da expressão das citocinas pró-inflamatórias. Além disto a fluvoxamina possui uma excelente atividade agonista do receptor Sigma-1, o qual é ponto importante na modulação da resposta inflamatória e produção de citocinas pró-inflamatórias sendo sua ação via ativação da IRE-1.

A Fluvoxamina possui uma extensa avaliação pré-clínica (em animais e culturas de células) demonstrando o seu potencial anti-inflamatório e possivelmente antiviral, incluindo o novo coronavírus. Há uma regulação clinicamente perceptível do estresse intracelular e conseqüentemente do processo inflamatório. A atividade IRE-1 mediada demonstrada em doses aprovadas para uso clínico pode modular a produção de citocinas pró-inflamatórias e tal efeito já foi evidenciado em modelos experimentais de sepsis, incluindo LPS mediada e por sepsis induzida por peritonite fecal. Esta classe possui efeitos demonstrados na indução da autofagia fagossomo-mediada através da via IRE, a qual é estimulada com a ativação dos receptores S1. É possível que através da ativação do Nsp6 via receptores sigma-1 possam permitir a eliminação do novo coronavírus.

A fluvoxamina possui elevada concentração em tecidos pulmonares, algo importante no que concerne a possibilidade de efeitos terapêuticos contra a pneumonia viral decorrente do COVID-19. Estudos experimentais de sepsis tem evidenciado uma maior sobrevivência dos animais pré-tratados com fluvoxamina. Por fim, a fluvoxamina possui uma atividade antiplaquetária conhecida a qual pode contribuir antagonizando em parte o intenso estado pró-trombótico observado em pacientes com infecção pelo novo coronavírus e assim reduzindo as trombozes agudas nesta doença. Ao inibir o metabolismo da melatonina os ISRS podem reduzir a ativação dos inflamassomos via NLRP3/4 e assim reduzir a produção de citocinas e ceramidas.

A fluvoxamina possui uma atividade de inibição funcional da esfingomielinase ácida a qual é relevante (FIASMA) e esta atividade tem sido relevante como potencial de redução da produção de ceramidas e como importante via para a inibição da atividade da TMPRSS2 e da ACE2. Por último ensaios experimentais tem evidenciado a redução de carga viral com a fluvoxamina.

Até o momento não existem estudos publicados sobre a associação entre os ISRS e os glucocorticóides inalados para tratamento de pacientes com quadro de COVID-19 inicial e ambulatorial. Considerando o racional potencialmente aditivo de ambas as classes farmacológicas nós então estamos propondo a avaliação destas duas classes farmacológicas utilizando a fluvoxamina, fármaco estudado por este programa de pesquisa em etapas anteriores, a qual evidenciou ação expressiva na melhoria do quadro clínico dos pacientes, com menor taxa de

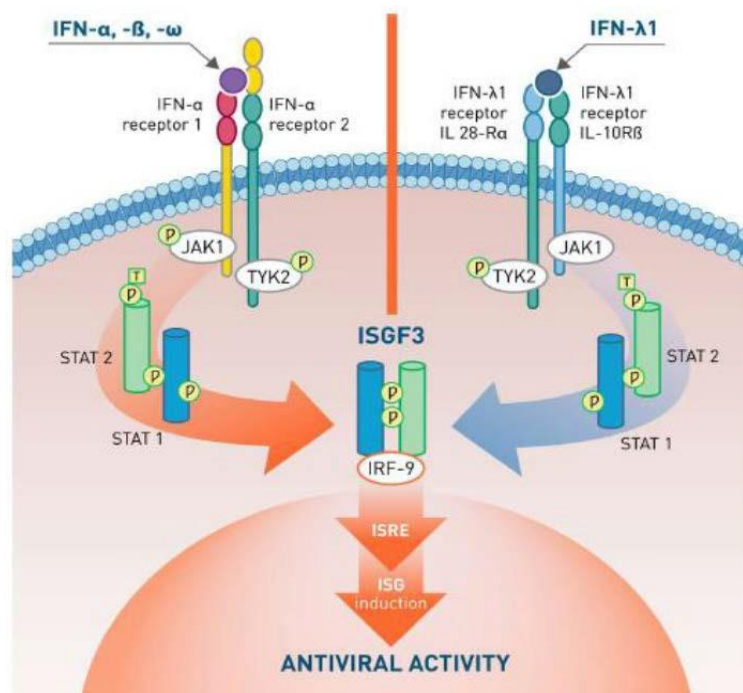
hospitalização, de piora clínica e de mortalidade, e com importante ação FIASMA, a qual pode contribuir também com o seu benefício. Optamos por escolher a budesonida pelo fato de haver dois ensaios clínicos, sendo um de grande porte, o qual demonstrou o benefício do uso deste fármaco nesta fase da doença causada pelo novo coronavírus.

3.6 – Racional para o uso de Interferon pegilado Lambda 1A

A pedra angular da resposta imune antivirais inata é o sistema de interferon (IFN). A detecção de infecção viral leva à produção de IFN tipo I (alfa, beta) e IFN tipo III (lambda), que impulsionam uma potente resposta antiviral através da indução de uma ampla gama de genes, coletivamente conhecidos como genes estimulados por IFN (ISGs)¹³⁶. Ambos os IFNs Tipo I e Tipo III sinalizam através da via JAK-STAT para impulsionar a indução de ISG com atividade antiviral comparável, porém seus efeitos sistêmicos diferem acentuadamente devido ao uso de receptores distintos com diferentes distribuições de tecidos (figura 9)¹³⁶. O receptor IFN Tipo I é altamente expresso em todas as células do corpo, enquanto o receptor IFN- λ (lambda) é expresso principalmente em células epiteliais com alta expressão no pulmão, intestino e fígado e expressão muito limitada em células hematopoiéticas e do sistema nervoso central¹³⁷.

Como resultado, a produção ou tratamento com IFN tipo I pode levar a efeitos significativos fora do alvo pretendido, o que pode limitar a segurança, a tolerabilidade e, em última instância, o uso clínico desta classe de agentes. Interferon-alfa foi usado com alguma evidência de eficácia clínica em um ensaio piloto durante o primeiro surto de de SARS¹³⁸, entretanto, foram levantadas preocupações quanto à toxicidade de um IFN Tipo I para COVID. IFN- λ foi desenvolvido como um agente terapêutico para superar a toxicidade vista com IFN alfa e beta. A conjugação do IFN- λ ao polietilenoglicol aumenta a meia-vida e permite uma vez por semana a dosagem. Peginterferon-lambda foi estudado nas fases 1, 2 e 3 de ensaios clínicos em mais de 3000 pacientes para o tratamento do vírus da hepatite C¹³⁹, vírus da hepatite B¹⁴⁰ e, mais recentemente, infecções pelo

vírus da hepatite delta¹⁴¹, mostrando uma atividade antiviral comparável ao IFN- λ ,



mas com um perfil de segurança e tolerabilidade muito melhor.

Figura 7: Mecanismo de ação: Sinalização do IFN Lambda e IFN através da via de sinalização de transdução JAK-STAT

3.6.1 – Farmacocinética e Metabolismo

A dose única PK de Lambda foi avaliada em 4 estudos Fase 1 em sujeitos saudáveis e em 2 estudos Fase 2 em sujeitos com Hepatite por vírus

Grupo de dosagem	Parâmetros PK			
	Cmax (ng/mL) Média Geométrica [n] (%CV)	AUC(INF) (ng-h/mL) Média Geométrica [n] (%CV)	Tmax (h) Mediana [n] (Min, Max)	T1/2 (h) Média [n] (SD)
526H04/AI452004 [EMERGE Fase 2a, Parte 1] (sujeitos com HCV)				
80 mcg	0.39 [12] (82.4)	84.84 [11] (46.4)	25.1 [11] (12.0, 49.8)	84.84 [11] (46.4)
120 mcg	0.78 [11] (46.8)	70.2 [11] (50.6)	12.0 [11] (8.0, 48.0)	70.2 [11] (50.6)
180 mcg	1.06 [11] (102)	116.9 [11] (73.1)	24.0 [11] (8.1, 73.1)	116.9 [11] (73.1)
240 mcg	1.77 [11] (106.5)	145.4 [7] (59.3)	24.0 [11] (4.0, 72.0)	145.4 [7] (59.3)

Tabela 4 - Parâmetros de PK após dose única de interferon pegilado lambda

Nesses estudos, o interferon lambda exibiu perfil farmacocinético proporcional à dose na faixa de 80 a 240 µg. Tanto C_{max} como AUC aumentaram em proporção aproximada com o aumento da dose de Lambda após a administração tanto de dose única como de doses múltiplas, a uma faixa de dosagem de 80 a 240 µg. Nestes estudos a dose de 180 µg administrada por via SC semanalmente demonstrou apresentar um perfil de efeito farmacológico adequado sem incremento nas reações adversas, sendo a atualmente recomendada para o us.

Biodisponibilidade

Administração do interferon lambda em humanos tem sido feita através da via subcutânea. Após a administração em dose única de Lambda em indivíduos saudáveis e em indivíduos com HCV, a mediana de T_{max} variou de 8,00 a 25,1 horas, com valores individuais de T_{max} variando de 1 a 120 horas. A média geométrica C_{max} (%CV) variou de 1,06 (102%) a 2,41 ng/mL (177%) após a administração em dose única de 180 mcg de formulação de solução para indivíduos saudáveis ou indivíduos com HCV. Da mesma forma, após a administração de doses múltiplas de Lambda a indivíduos com HCV, o T_{max} mediano variou de 12,0 a 25,1 horas, com valores individuais variando de 4 a 95,5 horas. Após a administração de doses múltiplas de 180 µg a indivíduos com HCV, a média geométrica C_{max} (%CV) foi de 1,54 ng/mL (86,0%), demonstrando um modesto acúmulo de Lambda. A AUC_{inf} (%CV) após uma dose única de administração de Lambda 180 mcg para indivíduos saudáveis e indivíduos com HCV variou de 116,9 (73,1%) a 221 ng/mL (59%). Após uma dose única de Lambda 180 mcg para indivíduos com HCV, a média geométrica de Vz/F era de aproximadamente 105 L.

Após a administração de dose única de Lambda a sujeitos saudáveis, a média (SD) $T_{1/2}$ estimativas variaram de 51,10 (13,723) a 81,0 (27,4) horas na faixa de dose de 80-mcg a 240-mcg. As estimativas médias foram semelhantes em indivíduos ocidentais saudáveis, indivíduos chineses saudáveis em Hong Kong e indivíduos japoneses saudáveis. A média (SD) $T_{1/2}$ estima que seguindo doses únicas e múltiplas em indivíduos com HCV variou de 36,30 (16,1) a 52,04 (22,3) horas. Após a administração de dose única e múltipla da dose clínica de 180 mcg a sujeitos saudáveis e sujeitos com HCV, a média (SD) $T_{1/2}$ variou de 50,43 (20,47) a 74,0 (42,7) horas.

Interações Drogas-Drogas

O efeito de uma única dose de peginterferon lambda em um coquetel de substratos de CYP foi avaliado em sujeitos saudáveis. A atividade de enzimas de CYP selecionadas foi avaliada usando os seguintes substratos de sonda: cafeína (CYP1A2), warfarina (CYP2C9), omeprazol (CYP2C19), dextrometorfano (CYP2D6) e midazolam (CYP3A4). Os sujeitos receberam o coquetel no dia 1 seguido da coleta de amostras PK por 5 dias; os sujeitos receberam então uma única dose de peginterferon lambda 180 µg no dia 8, seguido de uma segunda dose do coquetel no dia 15 com subsequente coleta de amostras PK por 5 dias. Peginterferon lambda aumentou a AUC das drogas da sonda da seguinte forma: cafeína ~73%, warfarina ~40%, omeprazol ~2 vezes, dextrometorfano ~2- dobras, e midazolam ~75%. Estes resultados sugerem que seguindo uma única dose 180µg de peginterferon lambda é um inibidor leve de CYP1A2, CYP2C9 e CYP3A4 e um inibidor moderado de CYP2C19 e CYP2D6. Como os efeitos sobre estes substratos sensíveis de CYP são suaves ou moderados, ajustes de dose para outros substratos concomitantes de CYP podem não ser necessários, mas tais agentes devem ser usados com cautela. Considerando que apenas uma dose será usada neste ensaio, a preocupação com as interações medicamentosas é limitada em comparação com outros ambientes nos quais o peginterferon lambda é administrado semanalmente por longos períodos de tempo.

Para maiores detalhes sobre todo o perfil de segurança, farmacocinética, farmacodinâmica, metabolismo, excreção e uso do peginterferon lambda pode ser encontrada na brochura de desenvolvimento clínico da molécula anexa a este dossiê de submissão.

3.6.2 – Dados de Ensaio Clínicos

Atividade clínica no HCV crônico e na infecção pelo HBV

A atividade clínica do peginterferon lambda em combinação com agentes antivirais de ação direta está resumida na seção 5 da brochura do investigador anexa a este protocolo de pesquisa. A atividade antiviral do lambda contra o HCV foi demonstrada em 2 estudos da Fase 2 em tratamento para HCV cronicamente.

Os regimes incluíram peginterferon lambda/ribavirina (RBV) em EMERGE Fase 2a/2b (526H04, N = 624) e peginterferon lambda/RBV/DCV (daclatasvir) e Lambda/RBV/ASV (asunaprevir) em D-LITE (AI452008, N = 140). As doses iniciais testadas na Fase 2a/2b do estudo EMERGE foram 80, 120, 180 ou 240 µg por semana durante 24 semanas (GT 2/4) ou 48 semanas (GT 1/4).

A modelagem farmacodinâmica para derivar a dose ótima e a duração do tratamento com peginterferon lambda para os estudos da Fase 3 foi descrita em 2 publicações (Wang 2014, Hruska 2014). Wang et al (2014) derivaram um modelo populacional de exposição à peginterferon lambda; adaptando um modelo viral dinâmico publicado anteriormente para o tratamento com peginterferon lambda e genótipo hospedeiro e usando-o para simular respostas virológicas sustentadas (SVR). A farmacocinética da população peginterferon lambda foi descrita por um modelo de um compartimento com absorção de primeira ordem, e 33,0 L por dia de liberação com 47% de variabilidade interindividual (36% intra-individual). O peso explicou uma proporção insignificante da variabilidade.

Com base nas previsões de SVR, as durações ideais de tratamento foram 48 semanas para os genótipos HCV 1 ou 4 (estimativas SVR para 120, 180 e 240 µg de peginterferon lambda: 58%, 54%, 47%, respectivamente) e 24 semanas para os genótipos 2 ou 3 (75%, 72%, 67%). As previsões da SVR para 240 mg foram menores devido às previsões de abandono. O modelo SVR estabeleceu a duração ótima do tratamento para estudos da Fase 3, mas não diferenciava entre a dosagem de 120 e 180 mg. Hruska et al (2014) descreveram a derivação dos modelos de regressão para 12 semanas de resposta virológica no tratamento e resultados de segurança em 120, 180 e 240 µg de peginterferon lambda com ribavirina.

Em pacientes com genótipos HCV 1 ou 4, houve uma relação significativa (P=0,024) entre o HCV-RNA indetectável na Semana 4 e a exposição ao peginterferon lambda (AUC ou Cmax), com a maior diferença entre os níveis de dose adjacentes entre as faixas de exposição de 180 e 120 µg. O risco de níveis 3-4 de aminotransferase ou elevações de bilirrubinas relativas a um controle de peginterferon alfa-2a/ribavirina estavam relacionados à exposição a peginterferon lambda para todos os pacientes, e o maior aumento entre os níveis de dose adjacentes foi visto para 240 versus 180 µg. Os eventos de anemia e neutropenia foram inferiores ao controle em todas as doses e exposições.

Desta forma, estudos da Fase 3 para HCV foram projetados para avaliar doses fixas de 180 µg de peginterferon lambda em combinação com ribavirina e um antiviral de ação direta por 24-48 semanas nos genótipos 1 ou 4 ou 12-24 semanas nos genótipos 2 ou 3 do HCV.

3.6.3- Racional para o uso de interferon Lambda em pacientes com COVID-19

O IFN-λ é particularmente atraente para doenças respiratórias agudas devido à alta expressão do receptor IFN-λ em epitélios pulmonares (figura 10). Estudos *in vitro* e com ratos mostraram que o IFN-λ é fortemente induzido em infecções por influenza, SARS-CoV-1 e outros vírus respiratórios, mas a indução é limitada pela infecção pelo SARS-CoV-2¹⁴². O tratamento com IFN-λ demonstrou ser altamente eficaz em um modelo de infecção grave por influenza A em camundongos. Em ratos infectados pelo influenza A, o pré-tratamento com IFN-β ou IFN-λ preveniu a mortalidade¹⁴³. Entretanto, quando os IFNs foram dados após a infecção, o IFN-β piorou o resultado, enquanto que o tratamento com IFN-λ melhorou a sobrevivência¹⁴³. O IFN-λ é particularmente atraente como estratégia de tratamento da infecção pelo SRA-CoV-2 porque, além de seu efeito antecipado no pulmão, o receptor do IFN-λ é altamente expresso no intestino e no fígado¹⁴⁴, o que abordaria o envolvimento intestinal e hepático documentado em pacientes com COVID-19¹⁴⁵. Além disso, a falta do receptor lambda em células hematopoiéticas limita as preocupações sobre o potencial de agravamento da síndrome da tempestade de citocinas¹⁴⁶.

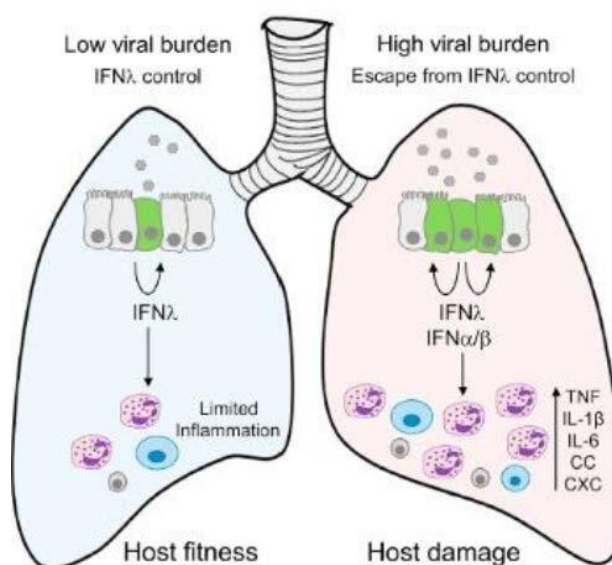


Figura 8: IFN-lambda reduz a carga viral e a inflamação no tecido pulmonar

Para testar esse efeito clinicamente, foram realizados ensaios de peginterferon-lambda para tratar a COVID-19. Recentemente, concluímos um ensaio mostrando que o tratamento com peginterferon-lambda em pacientes ambulatoriais com COVID-19 leve a moderada acelerou o declínio viral e foi muito bem tolerado¹⁴⁷. Neste estudo controlado por placebo, 60 pacientes ambulatoriais com COVID-19 foram randomizados para uma única dose de peginterferon lambda 180 µg SC ou placebo de solução fisiológica a 0,9%. O tratamento com peginterferon-lambda acelerou o declínio viral em comparação ao placebo. Após o controle para carga viral de base, aqueles que receberam peginterferon lambda tiveram uma probabilidade 4,12 (95%CI 1,15-16,7, p=0,029) mais alta de declínio viral até o 7º dia, em comparação com aqueles que receberam placebo. A probabilidade de declínio da carga viral até o 7º dia foi tanto maior quanto maior era o grau de carga viral antes do início do tratamento.

A estratificação da população por aqueles com uma carga viral basal acima ou abaixo de 10^6 cópias/mL mostrou que o benefício do tratamento peginterferon-lambda era mais evidente naqueles com alta carga viral basal. Das pessoas com carga viral basal acima de 10^6 cópias/mL (58% da população estudada), 79% das pessoas tratadas com peginterferon-lambda tiveram o vírus eliminado até o 7º dia, comparado a 38% no braço placebo (p=0,038). O declínio médio de log no RNA SARS-CoV-2 foi maior com peginterferon-lambda do que com placebo a partir do

3º dia, com diferenças mais pronunciadas observadas naqueles com uma alta carga viral de linha de base. O tempo médio para a liberação do RNA SARS-CoV-2 foi de 7 dias no grupo peginterferon-lambda em comparação com 10 dias no grupo placebo, entre aqueles com uma alta carga viral de linha de base¹⁹¹.

Naqueles indivíduos com baixa carga viral (abaixo de $10E^6$ cópias/mL), a liberação foi rápida em todos, sem diferença clara entre aqueles tratados com peginterferon-lambda ou placebo. É notável que 25% dos participantes tinham cargas virais indetectáveis no momento da entrada no estudo, apesar de terem um cotonete nasofaríngeo positivo no momento do teste inicial. Peginterferon-lambda foi bem tolerada com um perfil de efeito colateral semelhante ao placebo. O tratamento levou a uma maior taxa de elevações transitórias de aminotransferase, como já foi relatado anteriormente, mas não foi associado a nenhum outro evento adverso notável no laboratório. Havia uma tendência de melhora clínica com a terapia de peginterferon com menos visitas às salas de emergência (1 vs 4) e melhora mais rápida dos sintomas respiratórios ($p=0,06$) em comparação ao placebo¹¹⁷.

Um estudo clínico semelhante foi conduzido por Jagannathan *et al.* em 120 pacientes ambulatoriais com COVID-19 leve¹⁴⁸ na universidade de Stanford. Neste estudo de fase II-III foi utilizado a dose única de peginterferon lambda de 180 µg em dose única. Embora o estudo não tenha confirmado um efeito antiviral significativo do peginterferon lambda, provavelmente devido ao recrutamento de participantes no final do curso de sua infecção (Ct mediano na linha de base de 30), eles documentaram um perfil de segurança muito semelhante, sem nenhum sinal de segurança. Enriquecer a população para aqueles com altas cargas virais e com maior risco de COVID-19 grave seria útil para direcionar a terapia para aqueles com maior probabilidade de se beneficiarem.

Estudos adicionais com peginterferon lambda estão atualmente em andamento para avaliar seu papel em pacientes hospitalizados com COVID-19 forma moderada a grave e também como profilaxia pós-exposição em contatos domésticos de indivíduos com quadro clínico de COVID-19 leve.

3.6.4 – Interferon pegilado Lambda

O interferon pegilado lambda 1A (peginterferon lambda) é uma solução estéril, não pirogênica, fornecida em seringas de vidro pré-montadas para uso imediato por via intramuscular ou subcutânea (0,4 mg/mL) sendo a solução clara e/ou opalescente, geralmente incolor, mas pode apresentar uma coloração amarelo pálido e essencialmente livre de partículas. O fármaco é fornecido em uma seringa de vidro tipo I de 1 ml de volume máximo (0,18 mg/por seringa) com uma agulha de calibre 29 (gauge), de 1/2 polegada, com parede fina. A seringa tem uma proteção rígida de agulha e é tampada com uma rolha de êmbolo. As seringas são pré-preenchidas com uma solução de peginterferon lambda, manitol, L-histidina, polisorbato 80, ácido clorídrico e água para injeção; são destinadas a um único uso em doses ajustáveis. A seringa é marcada com linhas indicadoras de dose, que são usadas como um ponto de referência para administrar a dose correta. A injeção de Peginterferon lambda deve ser armazenada em um refrigerador a 2°C a 8°C (36°F a 46°F) e protegida da exposição prolongada (> 24 horas) à luz. A injeção de Peginterferon lambda não deve ser congelada.

O peginterferon lambda é uma medicação em desenvolvimento clínico, atualmente aprovada pelo “Food and Drug Administration” para uso em pesquisas clínicas de fase III em esclerose múltipla, hepatites virais e em COVID-19. O fabricante (Eiger BioPharmaceuticals, Inc) fornecerá o medicamento para fins desta pesquisa, sem custos e sem interferências diretas ou indiretas, uma vez que é um estudo clínico acadêmico e sem interesse comercial.

Mecanismo de ação

O Peginterferon lambda é um conjugado covalente de lambda IFN lambda (IFN L) e uma cadeia linear de PEG 20-kDa. O peginterferon lambda se liga ao receptor interferon lambda expresso em células epiteliais no pulmão, intestino, fígado e pele e ativa um caminho de sinalização que leva à produção de uma variedade de genes com efeitos antivirais e anti-proliferativos, coletivamente conhecidos como genes estimulados por interferon (ISGs; ver figura X).

3.6.5 Utilização

Até 26 de janeiro 2021, aproximadamente 3.959 indivíduos (incluindo 248 indivíduos saudáveis; 3.275 indivíduos com HCV; e 197 indivíduos com HBV; e 59 indivíduos com HDV) receberam peginterferon lambda ou comparador em 19 estudos das fases 1, 2, ou 3. Cento e oitenta pacientes com COVID-19 receberam o interferon pegilado lambda em ensaios clínicos de fase II e III.

3.6.6 Resumo

Em geral, a peginterferon lambda foi bem tolerada em doses únicas de até 5 µg/kg e em doses múltiplas de até 180 doses de SC µg administradas semanalmente por 48 semanas. O principal achado de segurança observado foi a elevação dose-dependente e reversível em transaminases séricas, com a maioria dos eventos observados em estudos no grupo de dose mais alta (240 µg), que foram acompanhados, em alguns casos, por aumentos na bilirrubina total e conjugada (direta). A dose de 240 µg foi descontinuada de novos desenvolvimentos. Aumentos na bilirrubina total e direta também foram observados com doses de 180 µg, que podem ser acompanhados por aumentos suaves nas transaminases. Estes aumentos não foram acompanhados por evidências de perda da função hepática e foram prontamente reversíveis com a retenção e/ou redução da dose.

3.7 Justificativa da dose/regime, via de administração e duração do tratamento

3.7.1 Fluvoxamina

O estudo STOP COVID 2 avaliou a fluvoxamina em pacientes com COVID-19 e evidenciou potencial benefício na redução de complicações associadas à doença, sugerindo a necessidade de realização de estudos randomizados e controlados por placebo, uma vez que o objetivo do estudo era explorar essa possibilidade terapêutica e portanto com pequeno número de pacientes envolvidos¹⁴⁹. Considerando contatos realizados com os pesquisadores do estudo STOP COVID, optamos por adotar a dosagem de (100 mg duas vezes ao dia), a qual é diferente do estudo inicial, o qual adotou a dose de 100 mg três vezes ao dia, considerando a dose máxima permitida pela agência reguladora de medicamentos americana (FDA). Segundo os autores, 96% dos participantes que utilizaram a

fluvoxamina atingiram a dose de 200 mg/ dia (86 em 90), mas apenas 50% dos pacientes elevaram a dose para 300 mg/ dia e isto ocorreu somente após 5-6 dias de tratamento, o que já pode estar fora do período de risco para complicações. Em outras palavras, o resultado do estudo sugere que não é necessário atingir 300mg/ dia de fluvoxamina. Revisando a farmacocinética e atividade da fluvoxamina aos receptores S₁R, aparentemente a dose de 200 mg/ dia é suficiente para o efeito agonista esperado a S₁R.

Desta forma optamos por considerar o tratamento com fluvoxamina na dose de 100 mg duas vezes ao dia e por 10 dias, o qual cobrirá o período de maior risco de agravamento do COVID-19.

3.7.2 Budesonida

No dossiê regulatório de aprovação de budesonida há a descrição de dois estudos realizados para a avaliação da absorção sistêmica. No primeiro estudo D5896C00010, um estudo aberto, randomizado, de dose única, realizado em 29 patients adultos com asma brônquica divididos em 4 grupos:

- Budesonida 1920 µg / formoterol 54µg administrado por 12 inalações de Symbicort pMDI (160 / 4,5)
- Budesonida 1920 µg administrado por 12 inalações de budesonida pMDI (160 µg)
- Budesonida 2400 µg fornecida por 12 inalações de Pulmicort Turbuhaler (200 µg)
- Formoterol 54 µg fornecido por 12 inalações de Oxis Turbuhaler (4,5 µg)

A média da budesonida com a dose normalizada AUC_{0-inf} e C_{max} após 12 inalações de Symbicort pMDI (160 / 4,5) em adultos foi de 9,68 pM · h / µg e 2,35 pM / µg, respectivamente.

O segundo estudo D5896C00013 foi um estudo aberto, randomizado, de dose única e cruzado de duas vias em 24 crianças com asma. Os dois tratamentos de dose única foram:

- Budesonida 640µg / formoterol 18µg administrado por 4 inalações de Symbicort pMDI (160 / 4,5)

- o Budesonida 800µg / formoterol 18µg administrado por 4 inalações de Pulmicort Turbuhaler (200 µg).

A média da budesonida com a dose normalizada AUC_{0-inf} e C_{max} após 4 inalações de Symbicort pMDI (160 / 4,5) em crianças foi de 6,59 pM · h / µg e 2,13 pM / µg, respectivamente (Tabela abaixo).

Table 1.1 Comparison of Budesonide AUC_{0-inf} and C_{max} following Single Dose Administration of Symbicort pMDI in Children and Adults

Population	Single Dose of Budesonide	Nominal ¹		Dose Normalized ¹	
		AUC _{0-inf} (pM·h)	C _{max} (pM)	AUC _{0-inf} (pM·h/µg)	C _{max} (pM/µg)
Adults (N=28) ²	1920 µg	18594 (36%)	4512 (51%)	9.68 (36%)	2.35 (51%)
Children (N=24) ³	640 µg	4221 (55%)	1361 (100%)	6.59 (55%)	2.13 (100%)

¹ geometric mean (CV%)

² from CSR d5896c00010, page 92, Table ST2

³ from CSR d5896c00013, page 74, Table ST2

A exposição sistêmica de budesonida com dose normalizada (AUC_{0-inf} e C_{max}) em crianças foi numericamente menor do que a de adultos após inalação de dose única com o dispositivo Symbicort pMDI e consideradas muito baixas¹⁵⁰.

A dose de budesonide aprovada para uso em patients portadores de asma brônquica pela ANVISA é de 1.000 a 2.000µg quando como primeira dose e a seguir a dose de manutenção a qual pode variar de 500µg a 4.000µg diariamente, a depender da resposta terapêutica.

Neste programa de pesquisa utilizaremos a dose de 400 µg em duas doses diárias, sendo a seguinte posologia:

- o Combinação de Fluvoxamina e Budesonida: Budesonida 400µg administrada através de turboinhaler a cada 12 horas por 10 dias

Adotamos 10 dias como parâmetro seguindo o esquema posológico utilizado por este programa de pesquisa para estudarmos a fluvoxamina (propomos então a adição de budesonida mantendo o mesmo período de 10 dias).

3.7.3 – Pefinterferon Lambda

Neste ensaio clínico estamos prevendo a utilização da dose de peginterferon lambda de 180 µg em dose única a ser administrada no dia da randomização. Esta dose foi utilizada em dois estudos clínicos em COVID-19 de fase II e sem evidências de reações adversas significativas. Outros 03 ensaios clínicos estão em planejamento para o uso do interferon lambda na mesma dose proposta neste ensaio clínico.

Para maiores informações acerca do desenvolvimento clínico, farmacocinética, farmacodinâmica, tolerância, segurança e eficácia do peginterferon lambda gentileza consultar a brochura do investigador a qual versa sobre todo o desenvolvimento clínico do fármaco até hoje, anexada a este dossiê regulatório.

Atividade clínica no HCV crônico e na infecção pelo HBV

A atividade antiviral do peginterferon lambda contra o HCV foi demonstrada em 2 estudos da Fase 2 que investigaram os regimes de peginterferon lambda em indivíduos ingênuos em tratamento com HCV crônico. Nestes dois estudos aproximadamente 700 pacientes utilizaram o fármaco por até 12 meses. O modelo SVR estabeleceu a duração ótima do tratamento para estudos da Fase 3, mas não diferenciava entre a dosagem de 120 e 180 mg. Hruska et al (2014) descreveram a derivação dos modelos de regressão para 12 semanas de resposta virológica no tratamento e resultados de segurança em 120, 180 e 240 µg de peginterferon lambda com ribavirina. Em pacientes com genótipos HCV 1 ou 4, houve uma relação significativa ($P=0,024$) entre o HCV-RNA indetectável na Semana 4 e a exposição ao peginterferon lambda (AUC ou Cmax), com a maior diferença entre os níveis de dose adjacentes entre as faixas de exposição de 180 e 120 µg. O risco de níveis 3-4 de aminotransferase ou elevações de bilirrubinas relativas a um controle de peginterferon alfa-2a/ribavirina estavam relacionados à exposição a peginterferon lambda para todos os pacientes, e o maior aumento entre os níveis de dose adjacentes foi visto para 240 versus 180 µg. Os eventos de anemia e neutropenia foram inferiores ao controle em todas as doses e exposições.

Com base nessas descobertas, os estudos da Fase 3 para HCV foram projetados para avaliar doses fixas de 180 µg de peginterferon lambda em combinação com ribavirina e um antiviral de ação direta por 24-48 semanas nos genótipos 1 ou 4 ou 12-24 semanas nos genótipos 2 ou 3 do HCV.

Tomando-se por referência estes ensaios clínicos, bem como os dois ensaios clínicos já realizados e publicados acerca do uso desse fármaco em pacientes com COVID-19, optamos por propor a dose de 180 µg em dose subcutânea única no momento da randomização.

3.8 Justificativa para o estudo

A organização mundial de saúde vem acompanhando esta doença desde o início dos primeiros casos, compilando dados de praticamente todos os países sobre o andamento do COVID-19. Considerando a alta mortalidade desta doença e a ausência de tratamento eficaz, a comunidade acadêmica mundial tem realizado um esforço sem precedentes na história científica recente na tentativa de buscar uma alternativa para minorar esta elevada mortalidade. Somente na plataforma www.clinicaltrials.gov há atualmente 4.195 estudos clínicos direcionados a COVID-19, muitos dos quais realizados em condições não ideais ou com desenhos inadequados¹⁵¹.

Desde o início da pandemia até o momento a comunidade científica brasileira vem realizando um esforço sem precedentes, através de centenas de programas de pesquisa direcionados para o enfrentamento da COVID-19 existindo até o momento existem 777 estudos clínicos aprovados no Brasil¹⁵². Muitos destes estudos trouxeram informações importantes as quais impactaram a forma em que a COVID-19 é abordada, provocando mudanças assistenciais em diversos países.

Embora a queda no Brasil esteja consistente, há evidências epidemiológicas de que uma nova onda poderá chegar ao Brasil nas próximas semanas, se a epidemiologia viral acompanhar o mesmo cenário do final do ano passado, onde os Estados Unidos e Europa foram assolados por uma onda de COVID. Atualmente está ocorrendo a mesma situação, e portanto é possível que tenhamos uma nova onda de infecções pelo novo coronavírus a partir de Dezembro/ 2021.

Hoje, 20 de Novembro a pandemia ainda mostra sinais de persistência, com estagnação dos casos e de óbitos, os quais apresentam progressiva redução, mas em um ritmo muito menor do que se comparado a algumas semanas atrás (Figura 11 e 12).

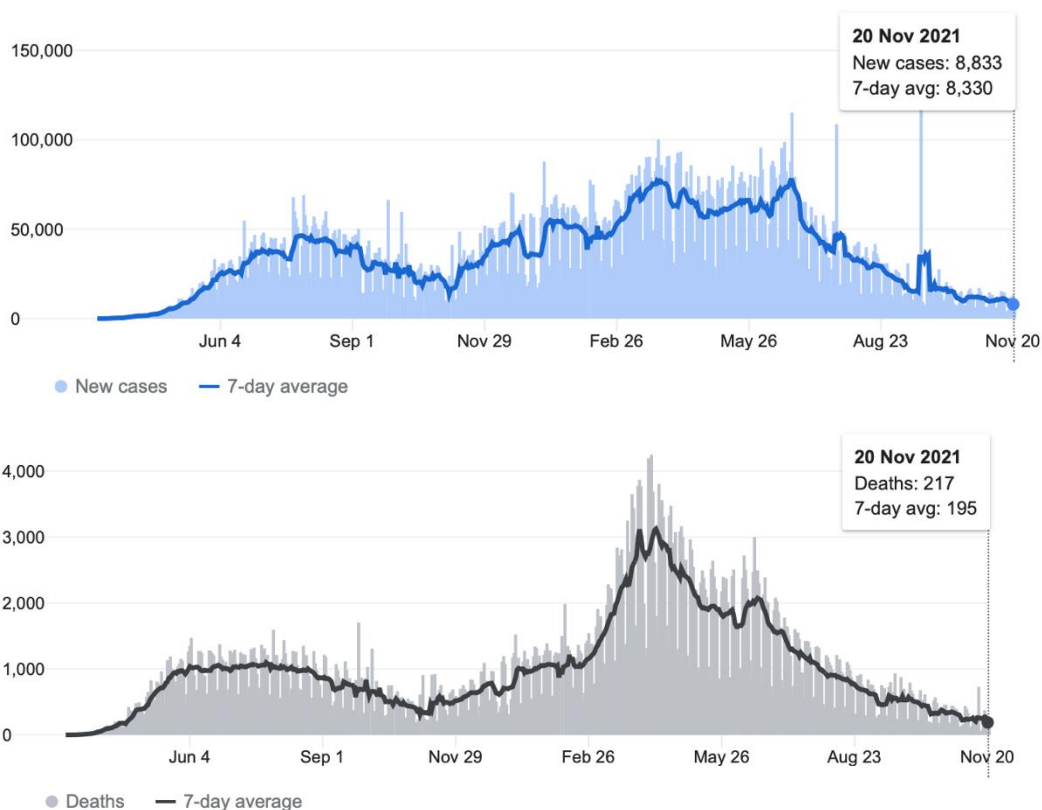


Figura 9 e 10 - Números de casos (Azul) e óbitos (Preto) diários associados a COVID-19
Fonte: Johns Hopkins university data Center (20/11/2021)

Há portanto a necessidade de continuarmos vigilantes em relação a esta pandemia e especialmente mantermos as pesquisas para verificarmos opções terapêuticas reais para pessoas que desenvolvam o COVID-19, mesmo no cenário de vacinação crescente.

Atualmente o número absoluto de óbitos supera as epidemias de EBOLA (1976), SARS (2002) e MERS (2012).

A organização mundial de saúde vem acompanhando esta doença desde o início dos primeiros casos, compilando dados de praticamente todos os países sobre o andamento do COVID-19. A comunidade acadêmica mundial tem realizado um esforço sem precedentes na história científica recente na tentativa de buscar

uma alternativa para minorar esta elevada mortalidade. Somente na plataforma www.clinicaltrials.gov há atualmente 4.195 estudos clínicos direcionados a COVID-19, muitos dos quais realizados em condições não ideais ou com desenhos inadequados¹⁵³.

Desde o início da pandemia até o momento a comunidade científica brasileira realizou um esforço sem precedentes, através de centenas de programas de pesquisa direcionados para o enfrentamento da COVID-19 existindo até o momento existem 777 estudos clínicos aprovados no Brasil¹⁵⁴. A necessidade de ofertarmos uma resposta rápida para uma epidemia que está assolando o nosso país desde março/ 2020, associado ao fato da exuberância de dados contemporâneos de pacientes com o CODIV-19 e da necessidade de encontrarmos tratamento eficaz para esta pandemia por si já justificaria abdicarmos de um estudo contendo um braço placebo.

Não obstante, considerando a ausência de tratamentos eficientes em pacientes com quadro inicial e agudo de COVID-19, a presença do grupo placebo torna-se uma importante ferramenta para assegurar que tenhamos um grupo controle sendo exposto às mesmas condutas, medicações concomitantes, procedimentos e atitudes médicas, algo complexo de se obter em protocolos clínicos, onde não é possível obter dados com o mesmonexo temporal. Tais atributos os quais demandam um grupo controle com tratamento standard é fundamental para verificarmos a real utilidade de tratamentos e intervenções. Entretanto há que se considerar a pandemia envolvendo uma doença mortal para a qual não existem tratamentos. Neste contexto insere-se o desenho adaptativo de pesquisa, para o qual havendo evidências de superioridade de algum braço ou mesmo de futilidade, medidas serão adotadas no curso da pesquisa visando evitar ou a exposição desnecessária a algum tratamento ou a não informar eventual tratamento eficaz nesta doença. Assim, os pressupostos de contemporaneidade de tratamentos e condutas dos profissionais de saúde em relação à doença, exposições a recursos de saúde e acesso a recursos estarão presentes. Os pacientes tratados na rede de saúde que não estará participando desta pesquisa não serão conduzidos com viés de conhecimento do tratamento. O desfecho primário a ser observado é necessidade de hospitalização devido a progressão da doença.

4 PLANO DE PESQUISA

4.1 Desenho geral do estudo

O estudo consiste em uma visita presencial de triagem e randomização a qual ocorrerá simultaneamente e visitas realizadas através de contato telefônico e aplicativos de mídias sociais utilizando recurso de vídeo-teleconferência.

O seguinte desenho de visitas será realizado para o braço de interferon pegilado lambda (tratamento em dose única), fluvoxamina (10 dias de tratamento) e combinação de fluvoxamina + budesonida (10 dias de tratamento) respectivo placebo (dose única administrada por via subcutânea na visita de randomização ou 10 dias de tratamento):

- V1 (D₀) – Visita de triagem
- V2 (D₀) – Visita Basal + Randomização (Início da fase de tratamento; dose única se tratamento por via subcutânea)
- V3 a V7(D₁ a D₅) – Contato Telefônico do Dia 1 a 5 (+ 1 dia)
- V8 (D₇) – Contato Telefônico do Dia 7 (+ 1 dia)
- V9 (D₁₀) – Contato Telefônico do Dia 10 (\pm 2 dias ; Fim da fase de tratamento medicações orais e/ou inalatória)
- V10 (D₁₄) – Contato Telefônico do Dia 14 (\pm 2 dias)
- V11 (D₂₈) – Contato Telefônico do Dia 28 (\pm 3 dias)
- V12 (D₆₀) – Contato Telefônico do Dia 60 (\pm 5 dias)

Observação: os participantes que interromperem prematuramente o produto em investigação tratamento aberto permanecem no estudo.

- Visita não programada (durante o período de tratamento, a qualquer momento em caso de eventos adversos).

Visita V1 e V2 - Visita de Triagem/ Visita Basal/ Randomização

Na visita de triagem será oferecido a pacientes potencialmente elegíveis a possibilidade de participar de um programa de pesquisa para abordagem de tratamentos experimentais para o COVID-19. Será apresentado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e após os mesmos concordarem em participar e firmarem o consentimento por escrito será iniciado os procedimentos de triagem para o estudo. Será verificado os critérios de elegibilidade, demografia, medicações concomitantes e coleta de amostra para exame de teste rápido para COVID-19.

Os pacientes testados negativo para COVID-19 serão considerados falha de triagem e os positivos serão convidados para realizar a visita 2 em sequência, quando serão realizados todos os procedimentos constantes no fluxograma da pesquisa.

Os participantes os quais já possuem exame de RT-PCR positivo para SARS-CoV2 por ocasião da triagem e apresentarem todos os critérios de inclusão na pesquisa não necessitará de novo exame confirmatório para COVID-19 e podem ser considerados elegíveis para a fase de randomização/ tratamento.

Fase de tratamento (Randomização):

Após a realização de todos os procedimentos da visita basal, checado todos os critérios de inclusão e identificado que o paciente não preenche algum critério de exclusão do estudo os participantes serão considerados elegíveis para a fase de tratamento e então serão randomizados para um dos cinco braços da pesquisa utilizando o seguinte sequenciamento:

- 1) **Randomização no braço fluvoxamina:** Pacientes com critérios de quadro moderado/ importante e decisão da equipe assistencial (não envolvida com a pesquisa) em manter o paciente em tratamento ambulatorial domiciliar. Estes serão randomizados em regime 1:1 para fluvoxamina ou correspondente placebo.

- 2) **Randomização nos braços (a)interferon Pegilado Lambda ou (b)Combinação de fluvoxamina + budesonida:** Pacientes com quadro leve de COVID-19 e critérios de co-morbidades conforme protocolo. Estes serão randomizados na razão de 1:1:1, considerando o correspondente placebo.

Este processo de randomização será realizado de forma centralizada através de sistema IWRS sendo alocado KIT's de tratamento identificados através de numeração aleatória. Os KIT's serão disponibilizados de forma a não permitir a identificação da medicação em estudo por nenhum indivíduo.

Os participantes iniciarão os seus tratamentos designados (interferon pegilado lambda, fluvoxamina, combinação de fluvoxamina + budesonida) ou correspondente placebo.

4.2 Duração da participação no estudo

A participação de cada sujeito de pesquisa elegível inclui uma visita de triagem (D₀), seguida pela fase de tratamento a qual pode ser de um dia (no caso das medicações administradas por via subcutânea ou de 10 dias no caso de medicações administradas por 10 dias. Em todos as situações o primeiro dia de administração dos medicamentos é no momento da randomização (D₀). O estudo continuará em uma fase de seguimento após finalização do produto em investigação, com previsão de contatos telefônicos em diversos momentos após a randomização sendo o último 60 dias após a data de randomização.

Para efeito de verificação do desfecho primário será adotado o acompanhamento de até 28 dias. Para avaliação de desfechos de complicações tardias da COVID-19 será utilizado o acompanhamento pós estudo por contato telefônico no dia 60 após randomização.

Os pacientes que interromperem prematuramente o produto em investigação permanecerão no estudo para a coleta de dados sobre os eventos do desfecho composto e receberão os cuidados habituais para tratamento e acompanhamento da COVID-19.

5 SELEÇÃO E RETIRADA DE PARTICIPANTES

5.1 Número de participantes

Para obter informações detalhadas sobre a justificativa do tamanho da amostra, consulte a Seção 12.

5.2 Critérios de inclusão

Critérios de inclusão para os braços de medicações injetáveis (dose única na randomização), fluvoxamina e combinação de Fluvoxamina + Budesonide (10 dias de tratamento):

- 1 Pacientes acima de 18 anos com capacidade para prover consentimento livre e esclarecido;
- 2 Pacientes atendidos em Unidade Básica de Saúde do sistema único de saúde (SUS) ou pacientes atendidos em unidades de pronto-atendimento do SUS ou da medicina suplementar com quadro clínico agudo compatível com COVID 19 e sintomas iniciados até 07 dias completos da data da randomização;
- 3 Pacientes acima de 18 anos e com pelo menos UM dos seguintes critérios:
 - a. Idade \geq 50 anos (não precisa de nenhum dos outros critérios),
 - b. *Diabetes mellitus* requerendo medicação oral ou insulín,
 - c. Hipertensão arterial sistêmica necessitando pelo menos 01 medicação oral para tratamento,
 - d. Doenças cardiovasculares conhecidas (insuficiência cardíaca, doença cardíaca congênita, doença valvar, doença arterial coronariana, miocardiopatias em tratamento, doenças cardíacas clinicamente manifesta e com repercussão clínica),
 - e. Doença pulmonar sintomática e/ou em tratamento (enfisema, doenças fibrosantes),
 - f. Pacientes com asma sintomática necessitando de uso crônico de agentes para o controle dos sintomas,
 - g. Obesidade, definida como IMC $>$ 30 kg/m² em informações de peso e altura fornecida pelo paciente,

- h. Pacientes transplantados,
 - i. Paciente com doença renal crônica estágio IV ou em diálise,
 - j. Paciente com febre termometrada na triagem > 38° C,
 - k. Pacientes com pelo menos um dos seguintes sintomas: Tosse, Dispnéia, Dor torácica ventilatório dependente ou mialgias com limitação das atividades diárias (Critério limitado a 25% das randomizações),
 - l. Pacientes imunossuprimidos/ em uso de corticoterapia (equivalente a no máximo 10 mg de prednisona por dia) e/ou terapia imunossupressora),
 - m. Pacientes com histórico de Câncer nos últimos 05 anos ou em tratamento oncológico atual;
- 4 Paciente com teste rápido positivo para antígeno de SARS-CoV2 realizado por ocasião da triagem ou paciente com teste diagnóstico de SARS-CoV2 positivo dentro de 07 dias do início dos sintomas (teste de antígeno ou RT-PCR);
 - 5 Disposição para utilizar o tratamento investigacional proposto e seguir os procedimentos previstos na pesquisa;
 - 6 Assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido antes de quaisquer procedimentos da pesquisa;
 - 7 Critério de inclusão específico para o braço fluvoxamina:
 - 8 Apresentar dispnéia significativa, hipotensão arterial, desidratação grave ou SpO2 entre 85 a 93% na admissão e ser liberado posteriormente para o domicílio, com período de observação não superior a 12 horas.

5.3 Critérios de exclusão

Os participantes que atenderem a quaisquer dos critérios a seguir durante a triagem serão excluídos:

1. Exame diagnóstico para SARS-CoV2 negativo associado aos sintomas gripais agudos (paciente com teste negativo colhido precocemente e torna-se positivo alguns dias posteriormente é elegível, desde que esteja com < 07 dias do início dos sintomas gripais);

2. Pacientes com quadro respiratório agudo compatível com COVID-19 atendidos na rede de atenção primária e com decisão de hospitalização;
3. Pacientes com quadro respiratório agudo devido a outras causas;
4. Dispnéia secundária a outras causas respiratórias agudas e crônicas ou infecções (ex.: DPOC descompensado, Bronquite aguda, Pneumonia outras que não viral, Hipertensão arterial pulmonar primária);
5. Pacientes com necessidade de hospitalização devido ao quadro de COVID-19 ou $SpO_2 \leq 93\%$.

OBS.: Pacientes alocados no braço fluvoxamina isoladamente poderão ser incluídos se SpO_2 estiver entre 85-93%, sem evidências de insuficiência respiratórias, desde que o médico assistente decida pela alta da unidade e continuidade do tratamento a nível ambulatorial

5. Critérios de exclusão aplicável aos braços de medicações injetáveis:
 - a. Pacientes em uso crônico de prednisona, prednisolona ou outro corticoesteróide, com doses > de 10 mg/ dia equivalente a prednisona,
6. Critérios de exclusão aplicável aos braços de tratamento de 10 dias:
 - a. Uso crônico de inibidores da recaptação de serotonina à exceção de sertralina,
 - b. Uso de corticoterapia cronicamente com doses equivalentes de prednisona de > 40 mg/ dia
7. Uso continuado de inibidores da monoamino-oxidase (IMAO): Fenelzina, Tranilcipromina, Selegilina, Isocarboxazida, moclobemida;
8. Pacientes com distúrbios psiquiátricos graves – esquizofrenia, distúrbios bipolares não controlados, depressão maior com ideação suicida.
9. Pacientes grávidas ou em amamentação;
10. Histórico de arritmia cardíaca ventricular grave (Taquicardia ventricular, pacientes com fibrilação ventricular recuperados) ou Síndrome do QT longo;
11. História conhecida de insuficiência cardíaca descompensada (NYHA III ou IV), infarto do miocárdio recente (evento < 90 dias da triagem), angina instável, cirurgia de bypass coronário recente (procedimento < 90 dias da triagem), acidente vascular cerebral recente (evento < 90 dias da triagem), doença carotídea sintomática, ou estenose mitral ou aórtica de intensidade moderada a grave;

12. Procedimento cirúrgico ou internação planejada (por outras indicações) para ocorrer durante o tratamento ou até 05 dias após a última dose da medicação em estudo;
13. Etilismo atual diário e/ou não controlado, o que na visão do investigador poderia comprometer a participação no estudo;
14. Histórico de convulsões no último mês ou quadro convulsivo não controlado;
15. Histórico clínico de deficiência hepática moderada a grave ou cirrose hepática com classificação de Child-Pugh C;
16. Pacientes com doenças neurológicas degenerativas graves conhecidas e/ou doenças mentais graves conforme avaliação do investigador;
17. Incapacidade do paciente ou representante dar o consentimento ou aderir aos procedimentos propostos no protocolo;
18. Quaisquer condições clínicas, incluindo psiquiátricas, as quais na visão do investigador poderia ser impeditiva do uso dos medicamentos da pesquisa
19. Hipersensibilidade e/ou intolerância conhecida a Fluvoxamina, Budesonida ou ao Interferon pegilado Lambda;
20. Uso de medicamentos os quais possuem interação conhecida com Fluvoxamina, Budesonida ou ao Interferon Pegilado Lambda;
21. Incapacidade de utilizar os medicamentos e formulações previstas nesta pesquisa;

5.4 Critérios de randomização

Os participantes podem ser randomizados quando atenderem aos critérios de inclusão e não apresentarem nenhum critério de exclusão para o estudo.

5.5 Descontinuação do produto em investigação ou retirada de participantes

5.5.1 Descontinuação do produto em investigação

Durante a fase de tratamento na pesquisa o participante poderá suspender o produto em investigação a qualquer momento e sob sua discricão. Da mesma forma o investigador poderá interromper o produto em investigação sempre que julgar necessário, seja por evento adverso, seja para preservar a segurança do paciente.

Os participantes que interromperem tratamento do produto médico em investigação sem uma justificativa aparente após a randomização e antes da conclusão do estudo serão encorajados a retornar com a medicação e continuarão no estudo normalmente. Caso a medicação seja suspensa o paciente continuará na pesquisa para coleta de eventos do desfecho composto. Esses participantes serão tratados de acordo com o padrão de cuidado de acordo com o julgamento do investigador.

5.5.2 Retirada do estudo

5.5.2.1 Retirada do consentimento

Dentro das disposições do consentimento livre e esclarecido e bom julgamento clínico com relação à segurança participante, devem ser feitos todos os esforços para que os participantes concluam a fase de tratamento e as visitas após a fase de tratamento. Os participantes serão informados de que eles estão livres para retirar-se do estudo a qualquer momento. No entanto, caso um participante se retire do estudo, serão feitos todos os esforços para determinar o motivo pelo qual o paciente retirou seu consentimento. Embora os participantes não sejam obrigados a dar um motivo para a retirada do consentimento, o investigador fará o possível para obter o motivo, ao mesmo tempo em que respeita totalmente os direitos do participante. Os motivos para retirada de consentimento, quando fornecidos pelo participante, serão registrados na ficha clínica e o centro deverá fazer o possível para assegurar que o participante conclua os procedimentos de término precoce (EP) descritos. Será feito o possível para entrar em contato com um participante que deixe de comparecer e/ou atender por telefone a uma visita do estudo para garantir que o participante esteja em estado de saúde satisfatória.

Ao participante que desejar retirar o consentimento, será oferecida a oportunidade de consentir com seguinte:

- Fornecer informações sobre seu próprio estado de saúde por telefone ou outros meios até a data de EoS comum

- Permitir que médicos de família ou que a família sejam contatados para fornecer informações sobre o estado de saúde do participante
- Permitir que um contato final no fim do estudo (na ou após o EoS)

5.5.2.2 Participante suspenso pelo investigador

O investigador e o staff designado poderão usar seu discernimento médico para encerrar a participação do participante no estudo se ele determinar que a continuação do participante no estudo é uma potencial preocupação de segurança. O investigador deve informar imediatamente o monitor médico de planos para retirada antecipada de um participante do estudo. Aos participantes retirados pelos investigadores também será oferecida a oportunidade de consentimento para as três opções descritas acima. Todos os participantes retirados precocemente do estudo por qualquer motivo devem concluir os procedimentos de Término precoce do estudo descritos e ser acompanhados quanto à segurança após receberem a última dose das medicações do estudo. Não serão substituídos os participantes randomizados retirados do estudo, independentemente do motivo.

5.5.2.3 Todos os participantes de retirada precoce

Para qualquer participante que deixar o estudo precocemente (inclusive participantes que retirarem seu consentimento), as informações de sobrevida podem ser verificadas por meio de uma busca em bancos de dados públicos no final do estudo.

6 TRATAMENTOS DO ESTUDO

6.1 Ocultação do tratamento

A fase inicial é em caráter cego para o participante e para a equipe da pesquisa.

Para minimizar o potencial de viés durante a fase de tratamento, as informações de randomização do tratamento serão mantidas confidenciais por um bioestatístico não cego e não serão liberadas para terceiros até que o banco de dados do estudo tenha sido bloqueado. O estudo é de caráter cego e tanto o paciente quando o investigador e equipe não terão acesso ao conteúdo dos frascos, os quais estão selados e hermeticamente fechados. Da mesma forma o patrocinador e designados não terão acesso aos dados de randomização. Os frascos de tratamento serão dispensados através de códigos, mantidos com um bioestatístico não cego e não envolvido com a pesquisa. O Comitê de Monitoramento da Segurança de Dados (CMSD) e equipe de segurança medicamentosa, não terão acesso a alocação dos pacientes durante as avaliações interinas para adequada decisão acerca da continuidade do protocolo de pesquisa, a não ser nas situações previstas (decisão de interrupção de algum braço da pesquisa, término da mesma ou por questões de segurança global dos participantes).

A equipe de gestão de abastecimento de pesquisa clínica terá acesso à utilização geral dos produtos em investigação em nível de centro para gestão das atividades de embalagem e distribuição, bem como de supervisão dos níveis de estoque dos produtos investigacionais em depósitos de medicamentos e centros de estudo.

O investigador, equipe do centro de estudo, ou farmacêutico do estudo devem fazer o possível para não divulgar as atribuições de tratamento a outros profissionais de saúde, participantes externos no cuidado do participante ou cuidadores.

6.2 Forma de administração de dose/formulação

6.2.1 Fluvoxamina

Será fornecida para o participante em forma de comprimidos de 100 mg para uso oral.

6.2.2 Budesonida

Será fornecida para o participante em forma de cápsulas para inalação + “turboinhaler”, sendo as cápsulas contendo 400 µg de budesonida.

6.2.3 Interferon Pegilado Lambda

Será fornecido para o participante sob a forma de injeção pré-preenchida, pronta para administração imediata, na dose de 180 µg para administração em dose única no momento da randomização.

Todos os produtos em investigação serão fornecidos aos pacientes provenientes de empresas farmacêuticas aprovadas pela ANVISA e com certificação para produção dos mesmos ou por empresas com certificação GMP e com autorização para uso em pesquisa clínica emitida pelo Food and Drug Administration e importadas através de licença de importação expedida pela ANVISA para uso clínico especificamente nesta pesquisa.

6.3 Posologia e administração

6.3.1 Grupos de tratamento

◆ Fluvoxamina:

- Dose de 100 mg duas vezes ao dia por um período de 10 dias, com tomadas sempre às 07 e 19 hs

◆ Budesonida

- Cápsulas contendo budesonida 400 µg de budesonida em pó para inalação. As doses deverão ser administradas através de “turboinhaler” a cada 12 horas conforme o regime da randomização.

◆ **Interferon Pegilado Lambda**

- Seringa pré-preenchida contendo 180 µg do fármaco para administração em dose única no momento da randomização.

6.3.2 Orientações sobre posologia e administração

6.3.2.1 Fluvoxamina

A dose no dia da randomização será de 100 mg a ser tomada ao final da visita e antes do pacientes sair da unidade onde foi randomizado, seguida de 100 mg a cada 12 horas até completar 10 dias de tratamento (Caso a randomização seja com intervalo inferior a 06 horas da dose subsequente a mesma não será administrada. Exemplo: Paciente randomizado às 14:00hs não tomará a dose das 19:00hs prevista. Caso paciente seja randomizado às 11:00hs o mesmo fará uso da tomada das 19:00hs)

6.3.2.2 Budesonida

A dose no dia da randomização será de 400 µg a ser administrada por turbo-inalador ao final da visita e antes do pacientes sair da unidade onde foi randomizado, seguida de 400 µg (01 inalação) a cada 12 horas até completar 07 ou 10 dias de tratamento (conforme a alocação da randomização). Caso a randomização seja com intervalo inferior a 06 horas da dose subsequente a mesma não será administrada. Exemplo: Paciente randomizado às 14:00hs não tomará a dose das 19:00hs prevista. Caso paciente seja randomizado às 11:00hs o mesmo fará uso da tomada das 19:00hs)

6.3.2.3 - Interferon Pegilado Lambda

No dia da randomização, após o término de todos os procedimentos previstos da visita, caso paciente seja alocado para o recebimento de medicação injetável a enfermeira providenciará o medicamento e fará a administração do mesmo por via subcutânea (180 µg ou correspondente placebo).

O paciente permanecerá por 30 minutos em observação na unidade de saúde para eventuais observações de eventos adversos surgidos após a aplicação imediata do medicamento em pesquisa.

Após este momento o paciente será liberado para o domicílio sem medicamentos para administração adicional (dose única).

6.4 Embalagem e rotulagem

Os produtos em investigação serão fornecidos ao participante sem custos para o mesmo, com a orientação de utilizar somente para a finalidade da pesquisa. Será fornecido os frascos de formato idêntico com a quantidade de medicação suficiente para o uso conforme programado. O paciente deverá retornar com as cartelas/ blisters para a contabilidade dos medicamentos entregues.

A medicação do estudo utilizada será oriunda de fábricas farmacêuticas detentoras de autorização comercial para produção dos mesmos, já aprovados pela ANVISA ou através de importação autorizada pela ANVISA para uso especificamente neste protocolo de pesquisa.

6.5 Alocação de tratamento do estudo

Cada participante elegível será alocado em 1 dos 5 grupos de tratamento por meio de um sistema remoto de randomização acessível através da internet (IWRS) a saber:

- Fluvoxamina
- Combinação de fluvoxamina + budesonida
- Interferon pegilado lambda
- Correspondente placebo

Após inclusão na fase inicial do estudo, cada participante receberá instruções sobre a dosagem adequada dos medicamentos e instruções individualizadas sobre quando tomá-los e outras medicações concomitantes após considerar o regime de medicação atual do participante. O participante será instruído a seguir as instruções de dosagem acordadas durante o restante do estudo para incentivar a aderência. O investigador determinará se as instruções de

administração do medicamento do estudo requerem mudanças em cada visita de contato telefônico planejada e quaisquer alterações serão comunicadas ao participante.

Os participantes que se qualificarem para a fase de tratamento serão randomizados para receber os produtos investigacionais conforme a alocação em um dos braços do estudo.

Os participantes também serão instruídos a guardar os frascos das medicações vazios/não utilizados os quais serão recolhidos pelo staff da pesquisa no D₁₀ para avaliação de conformidade na fase do tratamento. Os participantes serão instruídos a devolver os blisters vazios/não utilizados dos medicamentos nos recipientes em que foram originalmente fornecidos.

A aderência será documentada. A aderência será avaliada com base no número prescrito de medicamentos, na duração do tratamento e na quantidade dos medicamentos dispensados e devolvidos (usados e não usados). Será também considerado a aderência informada pelo sujeito da pesquisa.

6.6 Fornecimento, armazenamento e contabilização pelo centro de estudo

6.6.1 Fornecimento pelo centro de estudo

Uma vez que um centro de estudo tenha sido aprovado para receber o medicamento do estudo, ele receberá uma remessa inicial dos medicamentos suficiente para 20 participantes. A necessidade de reabastecimento de medicamentos será avaliada regularmente, levando-se em conta o número de participantes inscritos, o número de participantes em triagem no centro de estudo e a participação geral no estudo.

6.6.2 Armazenamento

O farmacêutico ou seu representante irá verificar e acusar o recebimento de cada remessa de dos medicamentos. Estes serão enviados e armazenados em temperatura ambiente, não superior a 30 °C e longe da exposição à luz solar direta. Todos os medicamentos do estudo serão armazenados em um local seguro.

Nenhum participante, além daqueles incluídos neste estudo clínico específico, deve tomar os medicamentos fornecidos para este estudo. Os medicamentos fornecidos para este estudo não podem ser utilizados em nenhuma pesquisa em animais ou laboratorial.

6.6.3 Contabilidade

Todos os produtos em investigação dispensados aos participantes deverão ser registrados com precisão no registro de contabilidade do produto em investigação mantido no centro do estudo pelo farmacêutico do estudo ou pelo representante qualificado. Os participantes devem ser instruídos a devolver todo o produto em investigação a eles dispensado (blisters e recipientes, usados ou não), os quais serão recolhidos pelo staff da pesquisa no D₁₀. Todos os blisters e recipientes do produto em investigação usados serão retidos no centro pelo farmacêutico do estudo/representante qualificado para a verificação do monitor do estudo. A contabilidade e a verificação de aderência ao produto em investigação para todos os produtos em investigação serão realizadas pelo farmacêutico do estudo ou o representante qualificado em cada visita do estudo agendada.

6.7 Modificação da dose do medicamento

6.7.1 Reações adversas durante o uso das medicações

O participante da pesquisa deverá entrar em contato quando apresentar quaisquer reações adversas as quais julgar que pode estar associada ao produto em investigação. Da mesma forma o paciente será monitorado diariamente através de contatos telefônicos de segurança para aferir a presença de sintomas indesejáveis, reações adversas e outros sinais/ sintomas eventualmente presentes. O participante poderá ser agendado para consulta extra de segurança sempre que o investigador julgar necessário, com referência às informações obtidas por ocasião do contato telefônico.

A decisão de suspender temporariamente a medicação pode ser tomada a qualquer momento seja pelo participante, seja pelo investigador. Sempre que possível deve ser tentado o retorno aos produtos em investigação.

6.7.2 Cuidados habituais

Durante a fase de tratamento, todos os participantes receberão tratamento habitual de acordo com as recomendações das orientações. Os cuidados habituais incluem recomendações para todos os aspectos de tratamento para pacientes com quadro de infecções agudas de vias aéreas superiores (ou seja, recomendações de antitérmicos se T.Ax > 38,0^o C, hidratação frequente, analgésicos de mialgias intensas e procurar auxílio médico se cansaço). Os cuidados habituais também podem incluir educar o paciente.

6.8 Terapia proibida, considerações especiais e tratamento concomitante

6.8.1 Medicções proibidas

Durante todo o estudo, os seguintes medicamentos serão proibidos enquanto o paciente estiver sendo tratado com as medicações do estudo:

- Inibidores da Monoamino-Oxidase (IMAO): Fenelzina, Tranilcipromina, Selegilina, Isocarboxazida, moclobemida;
- Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (exceto sertralina)

6.8.2 Medicamentos concomitantes

As informações sobre medicamentos concomitantes (medicamentos vendidos com prescrição médica, medicamentos de venda livre, fitoterápicos e naturopáticos, etc.) serão coletadas a partir da triagem e ao longo de todo o estudo (inclusive na visita de Término precoce/ EoS, telefonema de acompanhamento).

Em geral, os participantes devem continuar os mesmos medicamentos e regimes que estavam em andamento no momento da entrada no estudo. As doses desses medicamentos concomitantes devem ser mantidas tão estáveis quanto possível durante o estudo. Os medicamentos que o investigador considerar indicados para o tratamento de qualquer doença intercorrente ou de uma condição preexistente que não estejam na lista de medicamentos proibidos ou não formam

um critério de exclusão para participação neste estudo geralmente serão permitidos.

7 RISCOS E PRECAUÇÕES

7.1 Precauções

O investigador deverá estar atento a administração dos medicamentos investigacionais nas seguintes situações:

- Depressão ou quadros psiquiátricos: Tais pacientes devem ser cuidadosamente avaliados e participação pode ser permitida caso não haja evidências de quadro descontrolado, em agravamento ou considerado depressão maior. Pacientes com quadro psiquiátrico grave não deve participar deste programa de pesquisa.
- Pacientes devem consumir alimentos após o uso das medicações. É desaconselhável a ingestão das mesmas em jejum e manutenção do mesmo logo após as medicações.
- Pacientes com histórico de convulsão podem participar caso as mesmas não tenham manifestação nos últimos 60 dias e quadro estável, sob controle farmacológico.

7.2 Reações adversas

7.2.1 *Fluvoxamina*

A maioria das reações adversas relatadas em estudos clínicos conduzidos com Fluvoxamina são os sintomas gastrointestinais, geralmente de leve intensidade (náuseas, dispepsia, diarreia leve, dor abdominal). Outras reações adversas: agitação, ansiedade, insônia, cefaleia, anorexia, palpitações, hiperidrose, mal estar. Afora os sintomas gastrointestinais, não é comum a manifestação dos demais sintomas em tratamentos por período inferior a 30 dias.

7.2.2 *Budesonida*

A maioria das reações adversas relatadas em estudos clínicos conduzidos com são auto-limitadas e resolvem com a suspensão da medicação ou medidas não farmacológicas.

São reações comuns ao uso de budesonida inalatória: náuseas, dor de cabeça, disfonia, infecção do trato respiratório e sinusite, palpitações, síncope,

taquicardia, ganho de peso, dor abdominal, candidíase oral, dispepsia, vômito, xerostomia, mialgias difusas, astenia, sonolência, insônia, enxaqueca, catarata, glaucoma, tosse, epistaxe, congestão nasal, irritação nasal. São reações raras: dermatites, urticária, síndrome de Cushing, hipoglicemia, dislipidemia, ansiedade, depressão, irritabilidade, problemas de comportamento, psicoses (doença psiquiátrica), broncoespasmo e irritação da garganta.

7.2.3 Interferon Pegilado lambda

A maioria das reações adversas relatadas em estudos clínicos conduzidos com são auto-limitadas e resolvem com medidas não farmacológicas ou anti-inflamatórias. Sintomas leves do tipo gripal (calafrios, mialgias, febre) podem ocorrer em até 20% dos pacientes, sendo a mesma estatística para sintomas gastrointestinais (náuseas, vômitos). Reações no local da injeção (dor, eritema local, edema e prurido) podem ocorrer em até 30% dos pacientes. Outros sintomas comuns são cefaleia e náuseas, geralmente nas 24hs posteriores a administração do medicamento. Elevações das enzimas hepáticas (> 3x valor da normalidade) e hematológicas ocorrem em respectivamente 1% e 4% dos pacientes com uso repetido de peginterferon lambda. Menos de 1% dos pacientes tratados apresentam urticária e angioedema, os quais são revertidos com corticoterapia e anti-histamínicos. Depressão e ideação suicida podem ocorrer em até 2% dos pacientes e surgem após administrações repetidas e prolongadas do fármaco.

8 PROCEDIMENTOS DO ESTUDO

Para um cronograma de avaliações detalhado (com todas as avaliações, visitas e janelas de visita exigidas pelo protocolo) consulte o fluxograma do estudo

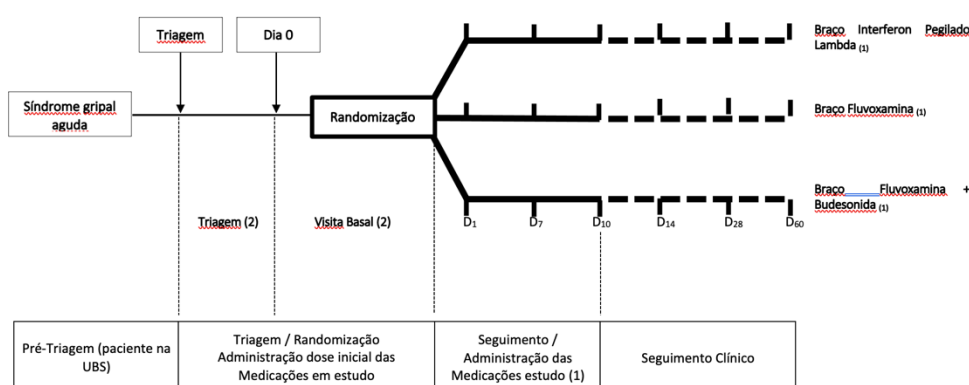
8.1 Procedimentos de triagem

8.1.1 Procedimentos de triagem

Antes da realização de qualquer procedimento específico ao estudo, o participante receberá uma explicação de todos os procedimentos do estudo e deverá datar e assinar um termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) aprovado por um Comitê de Ética em Pesquisa (CEP). A visita de triagem será realizada (1) Nas Unidades Básicas de Saúde/ Ambulatórios ou (2) em Unidades de Pronto-Atendimento ou pronto socorro seja do SUS seja da medicina suplementar e seguirão conforme fluxograma abaixo:

Fluxograma da Pesquisa - 1

Braços Interferon pegilado Lambda, Fluvoxamina, combinação de Fluvoxamina + budesonida



1. Tratamento: Interferon Pegilado Lambda, Fluvoxamina e combinação de Fluvoxamina + Budesonida em grupos paralelos pelo período planejado. Posologia das medicações varia conforme a alocação do paciente em um braço do estudo (Interferon pegilado lambda: dose única; fluvoxamina: 10 dias; combinado de fluvoxamina + budesonida: 10 dias). Para cada braço há o correspondente placebo, na mesma formulação e posologia. Medicamentos serão interrompidos a qualquer momento se houver evidência de reação adversa, a critério do sujeito da pesquisa ou por recomendação do DSMB (eficácia, futilidade ou segurança do participante).
2. Triagem e Randomização devem ser realizadas na mesma visita. Assegurar que o paciente seja randomizado por ocasião do atendimento.
3. As visitas subsequentes: D₁ a D₇, D₁₀, D₁₄, D₂₈, D₄₀ serão realizadas através de contato telefônico, entretanto com possibilidade de visitas presenciais, caso necessário. Em qualquer momento visitas extras de segurança poderão ser realizadas, inclusive presenciais. A visita D₂₈ é considerada a visita de desfecho para a pesquisa. A visita D₄₀ é considerada visita pós-estudo, para acompanhamento de eventuais complicações tardias/ persistência de sintomas relacionados ao COVID-19 e também para avaliação eventual de reações adversas tardias aos medicamentos da pesquisa. Esta será realizada através de contato telefônico. Não há previsão de visitas presenciais regulares nesta pesquisa em atenção às recomendações regulatórias emitidas pela autoridade de saúde pública no contexto da pandemia. Em qualquer momento visitas extras de segurança poderão ser realizadas, inclusive presenciais, caso seja identificado alguma complicação e/ou evolução do COVID-19 que possa justificar nossa ida ao domicílio para avaliação do paciente.
4. Contato diário por telefone serão realizados entre os Dias 1 a 10 de tratamento, incluindo para sintomas clínicos de alarme. Outros contatos telefônicos poderão ser realizados, independentemente dos programados acima, tanto a pedido do paciente ou por nossa avaliação, visando a segurança do sujeito da pesquisa.

Tabela 5 – Fluxograma dos braços interferon Pegilado lambda, Fluvoxamina e Combinação de Fluvoxamina + Budesonida

A identificação de pacientes elegíveis se dará por ocasião da triagem dos atendimentos ou durante a consulta clínica. Pacientes identificados com quadro clínico de síndrome gripal aguda no contexto da pandemia de COVID-19 serão convidados a conhecer o projeto de pesquisa. Caso demonstrem interesse o mesmo será encaminhado para que um membro da pesquisa previamente designado e treinado faça a apresentação do programa de pesquisa proposto e apresentará o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) o qual será apresentado conforme normas regulatórias vigentes para pesquisa clínica. Os procedimentos da pesquisa somente serão iniciados no caso dos participantes que manifestarem interesse em participar do programa de pesquisa assinar o TCLE. Na visita de triagem, os participantes receberão um número de participante exclusivo, que será gerado durante o registro da visita de triagem no IWRS.

Os participantes são triados primeiramente para identificar aqueles que satisfaçam os critérios de elegibilidade. Assim que um participante atender a todos os critérios de elegibilidade, ele iniciará a fase da visita basal.

As atividades descritas a seguir serão realizadas na visita de triagem:

- O participante assinar o TCLE
- Revisão dos critérios de elegibilidade
- Demografia
- Teste de gravidez para mulheres em idade fértil
- Sinais e sintomas respiratórios
- Realização do teste rápido para COVID-19 através da amostra nasofaríngea a ser coletada neste momento (para pacientes com síndrome gripal aguda sem exame positivo para o SRAS-CoV-2 dentro de 07 dias do início dos sintomas).

8.1.1.1 Retriagem de participantes

Neste estudo a retriagem do paciente só é permitida se ocorrer com intervalo > 30 dias da primeira avaliação, no caso de paciente previamente definido como falha de seleção devido ao exame de teste rápido para COVID-19 ter sido negativo.

8.1.2 Visita 2: Procedimentos da visita basal/ Randomização

A visita basal/ randomização deverá ser realizada imediatamente após a confirmação de positividade para COVID-19 através do teste rápido. Caso haja dificuldades do paciente ou o mesmo possua um exame confirmatório para COVID-19 a randomização poderá ser realizada, desde que a mesma ocorra dentro de 07 dias completos do início dos sintomas gripais agudos.

Os seguintes procedimentos serão realizados nesta visita

- Registro no IWRS
- Revisão dos critérios de elegibilidade
- História médica
- Peso (informado pelo paciente)
- Altura (informado pelo paciente)
- ECG (Kardiamobile, 01 ou 06 derivações) para aferição da Frequência cardíaca e intervalo QT.
- Eventos Adversos se aplicável
- Medicações concomitantes
- Questionário de síndrome gripal da OMS e WURSS-21
- Aferição da pressão arterial e entrega de aparelho de aferição automático de pressão arterial (para pacientes alocados para 14 dias de tratamento)
- Aferição da oximetria de pulso Basal
- Randomização
- Entrega das medicações e orientações referente a mesma
- Orientações quanto aos contatos telefônicos diários e visitas subsequentes
- Orientações quando às visitas posteriores à randomização.
- Orientações quanto ao COVID-19 e recomendações de quarentena

8.2 Procedimentos da fase de tratamento (caráter duplo-cego)

Os participantes que atenderem a todos os critérios de inclusão e não apresentarem critérios de exclusão serão randomizados até 07 dias completos da

data de início dos sintomas, preferencialmente em sequência à visita de triagem (ambas realizadas no mesmo momento). Os procedimentos a serem realizados da visita de randomização serão considerados como procedimentos da visita V2. Nos pacientes alocados para tratamento com medicações orais ou combinação de medicações a(s) mesma(s) será(ão) entregue(s) conforme randomização e oferecido as orientações globais referente ao grupo de tratamento. Caso paciente seja alocado para o tratamento com medicações injetáveis a mesma será administrada em dose única, ao final dos procedimentos da randomização e antes da saída do paciente para o domicílio. Os pacientes alocados para dose única receberão os KIT's de SWAB nasofaríngeo para a coleta de escarro/ saliva para verificação de carga viral, no dia 03 e dia 07 após randomização. Todos os pacientes receberão orientações quanto os contatos telefônicos diários e os procedimentos associados às próximas visitas do estudo.

Considerando o alto grau de transmissibilidade do COVID-19 e a necessidade de quarentena de casos identificados como única alternativa existente, contatos telefônicos diários serão realizados de forma prioritária após a randomização. Caso necessário atendimento presencial a equipe da pesquisa providenciará uma visita domiciliar, preferencialmente

8.2.1 Contatos telefônicos diários

O paciente será contactado diariamente seja através de telefone ou através de mídias sociais. Os seguintes dados serão avaliados:

- Tolerância em relação ao produto em investigação
- Efeitos adversos/ reações adversas as quais possam surgir
- Evolução clínica quanto ao COVID-19 e atendimentos eventuais em pronto-socorro ou hospitalizações
- Questionário de Escala Ordinal de melhora clínica da OMS, WURSS-21
- Sempre que possível e disponível paciente deverá informar a SpO₂

Pacientes alocados para tomada de medicação em investigação por 07 ou 10 dias serão contactados por telefone e/ou aplicativo de mídias sociais conforme descrito na seção 4.1 deste protocolo.

Todos os pacientes alocados para dose única de medicação subcutânea será realizado a pesquisa de carga viral. O paciente será orientado acerca da coleta de SWAB nasofaríngeo ou escarro/ saliva, o qual será realizado pelo próprio participante no dia seguinte (D₃ e D₇). No Contato telefônico do D₇ o participante será orientado sobre a coleta das amostras de SWAB (será coletado no domicílio do paciente) ou em local a ser combinado, no caso de impossibilidade de acesso do serviço de entregas (local de difícil acesso, área de alta vulnerabilidade social). Nestes casos uma pessoa designada irá até um ponto conhecido em horário combinado para que seja coletado a amostra colhida

No grupo alocado para uso de produto médico investigacional por 07 e 10 dias não será realizado coleta de RT-PCR, uma vez que em etapas anteriores desta pesquisa já for avaliado a carga viral em um subgrupo de pacientes.

8.2.2 Visita 3 a V25: D₁ a D₆₀

O fluxograma destas visitas é variável, a depender da alocação do paciente (braço de 01 ou 10 dias de tratamento). Se para dose única ou 10 dias de tratamento o paciente fará contatos telefônicos diários até o D₅ e a seguir D₇, D₁₀, D₁₄, D₂₈ e D₆₀. Todos os pacientes alocados para dose única subcutânea farão a auto-coleta de SWAB nasofaríngeo e/ou escarro.

Além disto os seguintes procedimentos poderão ser verificados nestas visitas:

- Eventos Adversos
- Medicções Concomitantes
- Questionário de sintomas clínicos de alarme
- Questionário WURSS-21
- Sintomas respiratórios
- Desfechos clínicos
- SpO₂ (se paciente possuir oxímetro ou se for aferido em algum atendimento médico)
- Contabilidade remota do produto em investigação
- Escala ordinal de melhora clínica da OMS

8.2.3 Visitas D₁₄, D₂₈, e D₆₀ (Término Estudo)

Estas visitas serão realizadas através de contato telefônico, sendo facultado à última visita a possibilidade de realizá-la presencialmente, a critério do investigador (Caso seja necessário verificar algum evento adverso ou por iniciativa do participante). Os seguintes procedimentos serão verificados nestas visitas:

- Registro no IWRS
- Avaliação de eventos adversos
- Avaliação de desfechos clínicos
- Recolhimento dos KIT's de medicações da pesquisa para contabilidade.
- Orientações sobre o Término do período de tratamento
- Orientações sobre os contatos telefônicos de seguimento
- Registro de medicamentos e procedimentos concomitantes
- Orientações sobre final dos contatos e término da pesquisa (D₆₀)
- Questionário PROMIS V10 (D₂₈)
- Questionário WURSS-21
- Escala ordinal de melhora Clínica da OMS

Na visita D₂₈ o paciente também responderá ao questionário TICS-M para avaliação de eventuais alterações de memória.

8.3 Procedimentos de visitas não programadas

Uma visita não programada pode ocorrer a critério do investigador ou por necessidade do paciente e podem ocorrer durante o período de tratamento até a visita final do estudo (Visita 8).

Em uma visita não programada durante qualquer fase do estudo, as seguintes atividades serão realizadas:

- Registro no IWRS
- Aferição da pressão arterial quando aplicável.
- Avaliação de EA's/situações especiais
- Registro de medicamentos e procedimentos concomitantes

- Avaliação do motivo da visita não programada e definição de conduta.

Quaisquer outras avaliações do estudo podem ser realizadas a critério do investigador durante uma visita não programada. No caso de evolução clínica de complicações esperadas para o COVID-19 os eventos adversos relacionados serão considerados como esperados para o problema clínico apresentado.

As seguintes atividades são opcionais durante uma visita não programada:

- Realização de exame físico
- Coleta de amostra de sangue para a avaliação hematológica (laboratório central)
- Encaminhamento para serviços de atenção terciária para continuidade de tratamento em nível hospitalar.

8.4 Procedimentos da visita D₂₈

A data para avaliação dos desfechos primários e secundários para o estudo é definida como sendo a data da visita D₂₈. Faremos acompanhamento telefônico pós visita de desfecho final do estudo (D₂₈), pois consideramos importante verificarmos eventuais complicações tardias tanto decorrentes da participação no estudo quanto decorrentes da doença COVID-19. Esta visita pós estudo está programada para ocorrer no D₆₀ pós randomização.

8.5 Procedimentos de término precoce (TP)

Para participantes que se retirarem prematuramente do estudo (antes da data prevista de avaliação de desfecho final do estudo – D₂₈), o centro deve fazer o possível para assegurar que o participante conclua a visita de TP, que deve ser realizada no dia da retirada ou o mais cedo possível após a retirada. As avaliações realizadas na visita de TP devem ser as mesmas da visita do D₂₈.

9 AVALIAÇÕES DO ESTUDO

9.1 Exames laboratoriais

Neste protocolo de pesquisa clínica não há previsão de realização de exames laboratoriais, à exceção do exame de teste rápido para COVID-19 e os exames de RT-PCR, ambos utilizando a secreção nasofaríngea/ saliva como material biológico para realização dos testes.

Em mulheres em idade fértil está previsto a realização de exame de gravidez, sendo o material biológico a ser utilizado a urina.

Eventuais exames laboratoriais poderão ser realizados para elucidação de eventos adversos ou alterações para as quais o investigador julgue necessárias avaliações laboratoriais.

9.2 Sinais vitais

Considerando o caráter de extrema transmissibilidade do SARS-CoV2 e as recomendações de isolamento dos indivíduos positivos, os únicos dados vitais a serem observados são:

- Frequência respiratória
- Saturação arterial de oxigênio utilizando oxímetro digital.
- Peso e altura (informados pelo paciente)

9.2.1 Frequência cardíaca e respiratória

Para os pacientes alocados em braço de tratamento de 03 e 10 dias, considerando o caráter altamente transmissível do COVID-19 e riscos de contaminação da equipe de pesquisa e, considerando o perfil de pacientes a participar da pesquisa (pacientes com sintomas leves, sem nenhuma complicação de sistema fisiológico principal no momento da participação), entendemos que os dados de pressão arterial e frequência cardíaca não irão contribuir para nenhuma avaliação de risco relacionado ao COVID-19. Além do mais, a frequência cardíaca

poderá ser obtida por ocasião da realização do ECG através do Kardiamobile®. Portanto é um procedimento que acrescenta riscos de transmissão para a equipe da pesquisa sem um benefício direto do dado para a orientação do paciente em face ao COVID-19. Desta forma não iremos aferir a pressão arterial e nem a frequência cardíaca da forma clássica, para estes grupos de pacientes, exceto em situações onde a equipe da pesquisa identifique a necessidade de conhecermos os níveis pressóricos para condutas imediatas.

A frequência respiratória será aferida através da oximetria digital.

9.3 Exame físico

Não há previsão de realização de exame físico completo por sistemas nesta pesquisa pelos mesmos motivos elencados no ítem 9.2

9.4 Avaliação de ECG

A avaliação de um traçado de ECG deve ser realizada para verificar eventuais alterações decorrentes do COVID-19 e será realizado na visita de Screening. Não iremos monitorar o intervalo QT nesta pesquisa uma vez que as medicações em uso não alteram o intervalo QT.

O participante deve descansar em repouso por um mínimo de 5 minutos antes da realização do exame e o procedimento a ser executado conforme orientações do fabricante do Kardiamobile®.

9.5 Resultados relatados pelos pacientes

Os questionários de resultados relatados pelos pacientes (PROMIS-10, WURSS-21, Questionário de sintomas de alarme e questionário de síndrome gripal da OMS) serão respondidos pelos participantes antes que a equipe do estudo realize quaisquer outras avaliações durante o contato telefônico ou visita presencial, com vistas a evitar influenciar as respostas dos participantes. Os coordenadores do estudo irão analisar as respostas do participante imediatamente após a conclusão dos questionários pelo participante para garantir que todas as perguntas sejam respondidas.

Questionário de piora clínica - OMS

Avaliaremos a condição clínica dos participantes através da escala da OMS: 0-1: ambulatorio (sem deterioração clínica durante a fase de RCT), 2: limitação de atividades, mas sem hospitalização; 3: hospitalização, mas sem necessidade de O2; 4: hospitalização, O2 necessário; 5: ventilação não invasiva ou oxigênio de alto fluxo; 6: ventilador necessário; 7: ventilação mais suporte de órgão necessário; 8: morte. A escala pode ser encontrada na página 6 no seguinte link: https://www.who.int/blueprint/priority-diseases/key-action/COVID-19_Treatment_Trial_Design_Master_Protocol_synopsis_Final_18022020.pdf.

Valores progressivos da escala indicam maior gravidade do quadro de COVID-19.

Uma vez que as escalas ordinais provaram ser úteis em estudos de pacientes hospitalizados com doenças respiratórias, esta medida será particularmente útil como uma medida de resultado para o subconjunto de participantes do estudo que requerem hospitalização.

Questionário Global de saúde PROMIS (Global-10)

Avaliaremos o estado global de saúde dos pacientes no dia 0, 14 e dia 60 através da escala de saúde global PROMIS de 10 itens (Patient-Reported Outcomes Measurement information System 10)¹⁵⁵. Os itens desta escala avaliam os domínios gerais de saúde e funcionamento, incluindo saúde física geral, saúde mental, saúde social, dor, fadiga e qualidade de vida geral percebida. As 10 questões do Global-10 foram amplamente adaptadas de medidas mais antigas, como o SF-36 e o EQ-5D, com modificações que resultaram em maior sensibilidade e precisão do que as questões originalmente formuladas. Valores progressivos indicam melhor bem estar dos pacientes.

Questionário TICS-M

Avaliaremos o eventuais deficits de memória através de um questionário padronizado conhecido o qual pode ser aplicado através de contato telefônico (TICSM). Os itens desta escala avaliam os domínios gerais da. Valores progressivos indicam maior comprometimento de memória.

Questionário WURSS-21

O Wisconsin Upper Respiratory Symptom Survey (WURSS) é uma ferramenta de avaliação de sintomas gripais desenvolvido por Barrett et al^{156, 157} é um instrumento de questionário específico para doenças que avalia URTIs enfatizando os resultados orientados para o paciente. O WURSS possui versões em diferentes idiomas, incluindo inglês, espanhol, francês, alemão, coreano, etc., cuja confiabilidade e validade foram testadas em estudos anteriores. WURSS-24 é uma versão com o objetivo de avaliar em doenças semelhantes à influenza e tem sido usado para avaliação extensiva de pacientes com IVAS na prática clínica, incluindo COVID-19, pois permite estimar a myalgia e cefaléia associada.

9.6 Contracepção em mulheres com potencial para engravidar

Para mulheres com potencial para engravidar, um teste de gravidez urinário ou sérico será realizado na visita de randomização.

A Fluvoxamina é considerada medicação de risco “C” e há relatos de hipertensão pulmonar primária, especialmente quando utilizada no 3º trimestre de gravidez. Estes medicamentos podem causar sintomas neurológicos de retirada em recém-nascidos de mães em uso da fluvoxamina. A Budesonida não possui ações específicas de preocupação na gravidez e é considerada uma medicação de risco “B”.

Considerando os dados acima mulheres grávidas e em amamentação não podem participar desta pesquisa.

Teste de gravidez será realizado em todas as mulheres em idade fértil (sendo a idade fértil definida neste protocolo como pelo menos um episódio de menstruação ocorrido nos últimos 12 meses em mulheres entre 18 e 55 anos de idade).

Eventual gravidez ocorrida durante a fase de tratamento do estudo será monitorada até o nascimento para avaliação de eventuais complicações e eventos adversos.

10 AVALIAÇÃO, REGISTRO E RELATO DE EVENTOS ADVERSOS

10.1 Definição de eventos adversos

Um evento adverso é qualquer ocorrência médica desfavorável sofrida por um paciente ou um participante de um estudo clínico que tenha recebido um medicamento que não tenha necessariamente uma relação causal com esse tratamento¹⁵⁸. Um EA pode, portanto, ser qualquer sinal (inclusive um achado laboratorial anormal) ou sintoma desfavorável e não pretendidos ou doença temporalmente relacionados ao uso de um produto medicamentoso (em investigação), seja relacionado ao produto medicamentoso (em investigação) ou não. Isso inclui:

- (1) qualquer novo quadro clínico, sinal ou sintoma, anormalidade de exame físico clinicamente significativa ou evento recém-diagnosticado que ocorra durante o período de relato de EAs, inclusive sinais ou sintomas associados a uma condição subjacente que não estavam presentes antes do período de relato de EAs;
- (2) uma condição preexistente que piorou em severidade ou frequência ou mudou de caráter após o participante assinar o TCLE durante o período de relato de EAs; e
- (3) complicações que ocorrem como resultado de intervenções exigidas pelo protocolo. Um EA pode surgir a partir de qualquer uso do medicamento em investigação (por ex., uso fora da indicação, uso em combinação com outro medicamento) e com uso de qualquer via de administração, formulação ou dose, inclusive uma superdosagem. Também podem ser EAs quaisquer efeitos colaterais, danos, toxicidade ou reações de sensibilidade que possam ser apresentadas por um participante neste estudo clínico.

Para os fins deste protocolo, os eventos que não serão considerados EAs incluem:

- Sinais ou sintomas esperados de flutuação de uma condição médica preexistente (por ex., tremor em um participante com doença de Parkinson; episódios de enxaqueca) que não pioraram em severidade ou frequência nem mudaram de caráter durante o período de relato de EAs;

- Cirurgias ou procedimentos médicos não são EAs; no entanto, o quadro clínico (novo ou pior) que levou à cirurgia ou procedimento médico é o EA relatado (por ex., para apendicite resultando em apendicectomia, a apendicite deve ser relatada como o EA);
- Superdosagem sem sinais ou sintomas clínicos;

10.2 Período de relato de eventos adversos

EAs, inclusive eventos adversos graves (EAGs), serão coletados durante todo o período do estudo, a partir do momento em que o participante assinar o TCLE e até a visita de EoS. Todos os EAs ainda presentes no momento da conclusão do estudo serão acompanhados pelo investigador através de contato com o participante até sua resolução ou estabilização, ou até que ocorra perda de acompanhamento do participante e ele não possa mais ser contatado. O resultado deve ser documentado nos documentos fonte do participante. O investigador deve relatar todos os EAGs que ocorrerem após o período de relato especificado no protocolo se, de acordo com a avaliação do investigador, houver uma possibilidade razoável de que o EAG esteja relacionado ao produto em investigação ou a qualquer procedimento do estudo.

10.3 Obtenção de eventos adversos

Se o participante relatar um EA, é responsabilidade do investigador obter informações suficientes para avaliar a causalidade. Isso pode exigir testes laboratoriais adicionais, exames físicos, contatos telefônicos, etc.

Para evitar viés na coleta de EAs, deve ser solicitado aos participantes que respondam a uma pergunta neutra, como “Como você está se sentindo?”. Também é importante questionar o participante de uma maneira não tendenciosa sobre alterações em sua saúde ou uso de medicação concomitante desde sua última visita. Essas informações devem ser coletadas antes da realização das avaliações em todas as visitas do estudo. Além disso, quaisquer sintomas/condições relatados durante as avaliações e considerados clinicamente significativos pelo investigador serão avaliados como EAs.

10.4 Avaliação de eventos adversos

10.4.1 Intensidade/severidade

A avaliação médica da intensidade será determinada usando as seguintes definições:

- Leve: O EA é facilmente tolerado e não afeta as atividades habituais.

- Moderado: O EA afeta as atividades diárias, mas o participante ainda é capaz de realizá-las.
- Grave: O EA é incapacitante e o participante é incapaz de trabalhar ou realizar suas atividades habituais.

Um novo evento será documentado sempre que a intensidade de um evento mudar.

É importante observar as distinções entre EAs severos e EAs graves (EAGs). A severidade é uma classificação de intensidade de um evento específico (como leve, moderada, severa); no entanto, o evento em si pode ser de significância clínica relativamente secundária (como dor de cabeça severa). Um EAG, no entanto, é um EA que atende a quaisquer dos critérios regulatórios especificados exigidos para designação de severidade (por ex., uma cefaléia pode ser severa [afeta significativamente as funções habituais do participante], mas não seria classificada como grave, a menos que atendesse a algum dos critérios para EAGs).

10.4.2 Causalidade e relato

O investigador fornecerá uma avaliação de causalidade para todos os EAs usando seu melhor julgamento clínico com base nas informações médicas disponíveis sobre o evento que está sendo relatado. A avaliação da causalidade será reavaliada conforme novas informações se tornem disponíveis. Se a avaliação da causalidade pelo investigador não for relatada, o evento será considerado “relacionado” até essa informação ser recebida. Cada investigador avaliará o grau de relação do EA com os medicamentos em investigação usando as seguintes definições:

Não relacionado: Não há possibilidade razoável de que o produto em investigação tenha causado ou contribuído para o EA.

- O evento é relacionado a uma etiologia diferente do medicamento em investigação, como doença subjacente, estudo ou procedimentos não incluídos no estudo, medicamentos concomitantes ou estado clínico do participante
- O momento da ocorrência do EA não está razoavelmente relacionado à administração do medicamento do estudo

Relacionado: Existe uma possibilidade razoável de que o produto em investigação tenha causado ou contribuído com o EA.

- Não há uma associação temporal compatível entre o evento e a administração do medicamento em investigação
- Existe um mecanismo biologicamente plausível através do qual o tratamento do estudo possa ter causado ou contribuído com o EA
- O evento melhora ou diminui após a descontinuação do medicamento em estudo sem o início de quaisquer tratamentos específicos para o evento (retirada de exposição) e/ou o evento recorre ou piora com a reintrodução da terapia do estudo
- O evento não pode ser razoavelmente atribuído à doença concomitante ou subjacente nem outros medicamentos ou procedimentos

Para fins de avaliação de causalidade, “possibilidade razoável” significa que, com base no julgamento médico do investigador sobre as informações disponíveis, existem fatos ou argumentos que sugerem uma relação causal positiva.

10.4.3 Categorização de resultado

O resultado pode ser classificado como: recuperado/resolvido (por ex., sem sequelas); recuperado/resolvido com sequelas; não recuperado/não resolvido; fatal; ou desconhecido (se o acompanhamento não é possível).

Se o resultado de um EAG for relatado como recuperado/resolvido com sequelas, o investigador deve especificar o tipo de sequelas no formulário de EAG. Se o resultado de um EAG for relatado como desconhecido, o investigador deve especificar (no formulário de EAG) a justificativa de por que desconhecido foi selecionado.

“Fatal” deve ser registrado como um resultado quando o EA resultar em morte. A causa da morte é necessária quando conhecida. Se foi realizada necropsia, será fornecido um laudo de necropsia. Se não foi realizada necropsia, será fornecido atestado de óbito, se for possível obtê-lo. Morte será relatada como um resultado e não como um evento. Se mais do que um EA estiver possivelmente relacionado com a morte do participante, o resultado da morte deve ser indicado para o EA que, no parecer do investigador, é a causa mais plausível da morte. Todos os outros EAs/EAGs em andamento devem ser registrados como não recuperados/não resolvidos no momento da morte.

10.5 Registro e relato

10.5.1 Eventos adversos persistentes ou recorrentes

EAs que se estendem continuamente, sem resolução, entre avaliações do estudo clínico devem ser registrados. Um novo evento será documentado sempre que a intensidade de um evento mudar.

EAs que se resolverem e depois ocorrerem novamente devem ter cada recorrência registrada separadamente na ficha clínica.

10.5.2 Diagnóstico versus sinais e sintomas

Sempre que possível, o investigador deve relatar um diagnóstico em vez de sinais e sintomas individuais ou valores laboratoriais anormais. No entanto, se um conjunto de sinais e/ou sintomas não puder ser caracterizado clinicamente na forma de um único diagnóstico ou síndrome no momento do relato, cada evento individual deverá ser registrado na ficha clínica. Se um diagnóstico for subsequentemente estabelecido, todos os EAs relatados anteriormente com base nos sinais e sintomas deverão ser anulados e substituídos por 1 relato de EA com base nesse diagnóstico único, com data de início que corresponda à data do surgimento do primeiro sintoma do eventual diagnóstico.

O investigador deve utilizar terminologia/conceitos médicos padrão e evitar termos coloquiais e abreviações. Apenas um termo de EA deve ser registrado em cada campo de eventos na ficha clínica.

10.5.3 Quadros clínicos preexistentes

Um quadro clínico preexistente é aquele presente na visita de triagem para este estudo. Tal quadro deve ser registrado na ficha clínica de histórico médico. Um quadro clínico preexistente deverá ser registrado como um EA somente se a frequência, severidade ou caráter piorar durante o estudo. Ao registrar esses eventos na ficha clínica de EA, é importante indicar o conceito de alteração da condição pré-existente, incluindo os descritores aplicáveis (por ex., “cefaléias mais frequentes”).

10.5.4 Análises clínicas laboratoriais

Nem todos os exames laboratoriais com resultados fora da faixa de referência se qualificam como um EA. Um resultado de investigação laboratorial deve ser relatado como um EA se satisfizer qualquer um dos seguintes critérios:

- Ser acompanhado de sintomas clínicos
- Resultar em alteração do tratamento do estudo (por ex., modificação de administração da dose, interrupção do tratamento ou descontinuação do tratamento)
- Resultar em intervenção médica não esperada.
- Apresentar a mudança um parâmetro de um valor normal a um valor patológico ou um novo agravamento de um valor já patológico
- For considerado clinicamente significativo na opinião do investigador

É responsabilidade do investigador analisar todos os achados laboratoriais. Julgamento médico e científico deve ser exercido para decidir se uma anormalidade laboratorial isolada deve ser classificada como um EA. Ao avaliar essas alterações, a extensão do desvio do intervalo de referência, a duração até o retorno ao intervalo de referência, seja durante o tratamento contínuo ou após o término do tratamento com o produto experimental, e o intervalo de variação do respectivo parâmetro dentro de seu intervalo devem ser levados em consideração.

O investigador tem a responsabilidade de determinar a significância clínica de cada anormalidade.

Se, no final da fase de tratamento, existirem valores laboratoriais patológicos que não estavam presentes no período basal, devem ser feitas investigações clínicas ou laboratoriais adicionais, até que os valores voltem ao intervalo de referência ou até que uma explicação plausível (por ex., doença concomitante) seja encontrada para os valores laboratoriais patológicos. O investigador deve decidir, com base nos critérios acima e no quadro clínico de um participante, se uma alteração em um parâmetro laboratorial é clinicamente significativa e, portanto, representa um EA. Se o investigador considerar tal EA grave, ele deve ser relatado como um EAG.

Se uma anormalidade laboratorial que atenda aos critérios acima for um sinal de uma doença ou síndrome, apenas o diagnóstico deve ser registrado na ficha clínica. Se uma anormalidade laboratorial que atenda aos critérios acima não for um sinal de uma doença ou síndrome, a própria anormalidade deve ser registrada na ficha clínica, juntamente de um descritor indicando se o resultado do teste está acima ou abaixo da faixa normal (por ex., “potássio elevado” em vez de “potássio anormal”). Se a anormalidade laboratorial puder ser caracterizada por um termo clínico preciso de acordo com as definições padrão, o termo clínico deverá ser registrado como o EA, por exemplo, hipercalcemia ou hipoglicemia. A severidade inicial do evento deverá ser registrada e a severidade ou gravidade devem ser atualizadas a qualquer momento, caso o evento piore.

Todos os valores/achados laboratoriais patológicos diagnosticados durante todo o período de tratamento devem ser analisados pelo investigador para fornecer uma avaliação clínica final em vista da dinâmica das alterações laboratoriais/anormalidades.

10.5.5 Sinais vitais anormais e outras anormalidades

Resultados laboratoriais, ECGs, sinais vitais e outras avaliações de segurança fora do padrão serão considerados EAs se atenderem a pelo menos um dos seguintes critérios:

- Forem associados a sintomas ou que resultem em um diagnóstico (nesse caso, o sintoma ou diagnóstico será registrado como um EA)
- Levarem à descontinuação do produto em investigação
- Necessitarem tratamento ou encaminhamento do participante para realização de testes adicionais fora do protocolo (repetição de testes ou titulação estão dentro dos procedimentos de protocolo)

É responsabilidade do investigador analisar todos os sinais vitais, ECG e outros achados de segurança. Julgamento médico e científico deve ser exercido para decidir se uma anormalidade laboratorial isolada deve ser classificada como um EA. Se uma anormalidade clinicamente significativa for um sinal de doença ou síndrome (por ex., pressão arterial elevada), somente o diagnóstico (por ex., hipertensão) deverá ser registrado em prontuário.

Observações sobre a mesma anormalidade laboratorial clinicamente significativa entre visitas não devem ser registradas repetidamente, a menos que haja alterações na etiologia. A severidade inicial do evento deverá ser registrada e a severidade ou gravidade devem ser atualizadas a qualquer momento, caso o evento piore.

10.6 Reação adversa ao medicamento e informações de segurança de referência

10.6.1 Reação adversa ao medicamento

Uma reação adversa ao medicamento (RAM) é uma resposta indesejável e não intencional a um produto farmacológico relacionada a qualquer dose administrada. Essa definição implica uma possibilidade razoável de uma relação causal entre o evento e o medicamento em investigação. Isso significa que há fatos (evidências) ou argumentos para sugerir uma relação causal.

Considerando que as medicações em investigação estão aprovadas comercialmente pela ANVISA há décadas, neste estudo somente será considerado RAM a reação adversa ainda não descrita no dossiê do medicamento da ANVISA e avaliada pelo investigador como uma relação causal razoável com um produto medicinal (em investigação).

Desta forma não é esperado um relato de RAM em relacionado aos medicamentos utilizados nesta pesquisa.

10.6.2 Informações de segurança de referência

As informações de segurança de referência (RSI) apresentam a base para a avaliação da previsibilidade de uma RAM para relato acelerado e relatórios anuais de segurança, bem como para a vigilância da segurança do participante em um estudo clínico por agências reguladoras (ou comitês de ética).

No contexto deste estudo, não é esperado o relato de RAM, pois espera-se que as reações adversas em potencial já estejam descritas na RSI das medicações em investigação (Dossiê ANVISA do Medicamento, Bula do medicamento

registrada na ANVISA), a não ser em casos excepcionais, para os produtos médicos em investigação nesta pesquisa.

10.7 Evento adverso grave

10.7.1 Definição de evento adverso grave

Um EAG é definido como qualquer ocorrência médica desfavorável que, em qualquer dose:

- Resulte em morte
- Seja de risco à vida (o termo de risco à vida na definição de seriedade se refere a um evento durante o qual o participante esteve em risco de morte; ele não diz respeito a um evento que hipoteticamente poderia ter causado a morte se ele fosse mais severo)
- Exija internação hospitalar ou prolongamento da hospitalização existente. Hospitalizações para cirurgia eletiva (ou seja, um procedimento médico planejado e não emergencial), hospitalizações sociais e hospitalizações com duração inferior a 24 horas não são consideradas EAGs
- Resulte em deficiência/incapacidade persistente ou significativa
- Seja uma anomalia congênita/defeito de nascença
- Seja um evento médico importante (isto é, clinicamente significativo)

Deve ser exercido julgamento médico e científico para decidir se um relato acelerado é apropriado em outras situações, como em caso de eventos médicos importantes que podem não ser um risco à vida imediato nem resultar em morte ou hospitalização, mas podem colocar o participante em risco ou podem exigir intervenção para prevenir um dos outros resultados listados na definição acima. Esses eventos também devem ser considerados graves.

Qualquer piora de um quadro clínico pré-existente ou qualquer novo quadro clínico que atenda aos critérios de EAG acima devem ser considerados um EAG e o investigador é incentivado a discutir com a coordenação da pesquisa qualquer EA para o qual a avaliação da gravidade é incerta ou questionável.

10.7.1.1 Situações que não são consideradas eventos adversos graves

As seguintes situações não são consideradas EAGs:

- Cirurgia eletiva ou pré-planejada para uma condição pré-existente que não se agravou
- Avaliações de saúde de rotina que necessitem hospitalização não associadas a uma deterioração de quadro clínico
- Hospitalização social (falta de moradia, circunstâncias familiares, etc.)
- Reações adversas associadas aos fármacos em investigação, as quais podem ser esperadas para o mesmo, conforme dossiê dos medicamentos registrado na ANVISA
- Desfechos em investigação (Hospitalização, agravamento do COVID-19)

10.7.2 Relato de evento adverso grave

O período de relato de EAGs começa no momento em que o TCLE for assinado pelo participante. O período de relato de EAG termina na visita 7 (D₂₈).

A ocorrência de um EAG deve ser relatada imediatamente ao comitê coordenador da pesquisa em até 24 horas após sua notificação por fax, e-mail ou telefone. Isso inclui todos os EAGs (independentemente da relação com o tratamento do estudo).

Uma morte que ocorrer durante o estudo (até a visita D₂₈) ou que for notificada ao investigador até a visita 8 (D₉₀), seja considerada relacionada ao tratamento ou não, deve ser relatada para o comitê de acompanhamento do estudo.

Qualquer EAG considerado detentor de uma relação causal (por ex., relacionado) ao produto em investigação e descoberto pelo investigador a qualquer momento após o estudo deve ser relatado. Uma justificativa para a avaliação de uma relação causal deve ser fornecida pelo investigador. Todas as informações de segurança que forem obtidas após o fechamento do banco de dados clínicos serão documentadas no banco de dados de segurança e as implicações para lidar com os dados no banco de dados clínicos avaliadas caso a caso.

A data de início do EAG é definida como a data em que os sinais e sintomas/diagnóstico se tornaram graves (ou seja, atenderem a pelo menos um dos

critérios de gravidade). Se o participante apresentar um EA e ele progredir para um EAG, um novo EAG deve ser registrado. A data de resolução do EA original deve ser a mesma data de início do EAG. No entanto, quando o EAG se resolver e o EA pré-existente ainda estiver em andamento, isso deve ser registrado como um novo EA. A data de resolução de um EAG é definida como o momento em que os sintomas se resolverem ou quando o evento for considerado crônico (por ex., sequelas) ou estável e/ou se os critérios de gravidade não forem mais aplicáveis.

O investigador deverá preencher o formulário de relato de EAG e verificar a precisão das informações registradas nas páginas de EAG com os documentos fonte. O formulário de relatório de EAG do patrocinador será preenchido em letras maiúsculas, em termos médicos, em inglês e da melhor forma possível, dadas as restrições de tempo. Qualquer documentação de apoio (por ex., resumo de alta hospitalar, laudo da necropsia/atestado de óbito, etc.) deve ser enviada/transmitida juntamente do formulário de relato de EAG (de acompanhamento). As informações de apoio fornecidas não devem revelar a identidade do participante além do identificador de estudo acordado. O investigador deve garantir que as informações relatadas sejam precisas e consistentes.

Devem ser fornecidas no mínimo as seguintes informações no momento de elaboração do relatório de EAG inicial:

- Nome e/ou número do estudo
- O número, a idade e o gênero/sexo do participante
- A descrição/termo literal do evento (inclusive data de início do EAG, seu resultado e o motivo para ele ter sido considerado grave)
- Relação com o produto médico em investigação (por ex., causalidade)
- Dose do produto médico em investigação (número de pacotes) e datas de administração
- Medida tomada com respeito ao produto médico em investigação
- Severidade do evento
- Nome e endereço do investigador
- Nome do relator (inclusive nome ou número e país do centro) e,
- Assinatura datada do investigador ou sub/co-investigador

Ao usar métodos eletrônicos de relatar EAGs, algumas das informações na lista acima podem ser geradas pelo sistema eletrônico. Uma vez que os EAGs

também são EAs, as informações para a ficha clínica de EA e para o formulário de EAG devem ser consistentes.

As informações de acompanhamento devem ser tratadas da mesma maneira e relatadas no mesmo intervalo de tempo que o relatório de EAG inicial. Uma folha de contato de segurança será fornecido ao Investigador (antes do primeiro participante que forneceu o consentimento livre e esclarecido) detalhando todas as informações de contato aplicáveis para relatórios de segurança. Esta folha de contato será mantida atualizada com qualquer alteração sendo fornecida ao investigador imediatamente.

Sempre que possível, o investigador deve relatar um diagnóstico em vez de sinais e sintomas individuais ou valores laboratoriais anormais.

A morte deve ser considerada um resultado e não um evento distinto. No caso de um resultado fatal, o investigador deve fornecer um diagnóstico de trabalho (evento que provocou resultado, por ex., morte devido a infarto do miocárdio fatal) em vez de relatar somente morte; e um laudo da necropsia deve ser fornecido, quando possível. Se a causa da morte vier a ser conhecida posteriormente (por ex., após a necropsia), esse diagnóstico de trabalho deverá ser substituído pela causa da morte estabelecida.

Todos os EAGs registrados, independentemente da relação com o produto experimental, serão acompanhados até sua resolução ou estabilização, ou até que o participante seja uma perda de acompanhamento e não possa mais ser contatado. Na visita 8 EoS, as atualizações devem ser registradas e enviadas. Em circunstâncias onde o investigador não conseguir entrar em contato com o participante (ou seus parentes), o investigador deve fornecer uma declaração por escrito (registrada nos documentos fonte do participante) ao comitê diretivo do estudo, confirmando que o participante não está sendo acompanhado.

10.7.2.1 Desfechos do estudo compostos

Todos os eventos potencialmente relacionados ao desfecho primário (ou seja, atendimento em unidades de pronto atendimento e permanência em observação por um período > 12 horas associado a hospitalização por

agravamento de uma infecção respiratória do trato respiratório inferior [LTRI]) serão coletados a partir da data em que o consentimento livre e esclarecido foi assinado. Para os fins deste protocolo, os seguintes eventos são considerados Desfechos do estudo e deverão ser relatados conforme descrito previamente.

- Mudança da carga viral no dia 03 e 07 após randomização (primeiros 600 pacientes, conforme versão 2.0 do protocolo aprovada);
- Tempo até melhora clínica (até 28 dias), definido como normalização da temperatura, F. respiratória, SaO₂, e alívio dos sintomas de síndrome gripal (definidos como melhora > 50% em relação ao basal aferido através do questionário de síndrome gripal da OMS) nas últimas 72 horas;
- Tempo até falência clínica, definida como tempo até necessidade de internação devido a progressão do COVID-19 ou atendimento em pronto-socorro com permanência para tratamento da progressão do COVID-19 por período > 12 horas;
- Hospitalização por quaisquer causas
- Hospitalização por progressão do COVID-19
- Mortalidade devido a complicações pulmonares
- Mortalidade cardiovascular
- Eventos adversos (até 28 dias);
- Taxa de mortalidade dos pacientes no dia 14, 28 e 90 dias;
- Proporção de pacientes não aderentes com o produto em investigação;
- Reações adversas específicas à fluvoxamina;
- Reações adversas específicas à ivermectina;
- Reações adversas específicas à metformina;

Com base no desenho do estudo específico e no estado avançado da doença subjacente na população de participantes recrutados, os eventos sugestivos dos resultados do estudo automaticamente se qualificariam para atender aos critérios de gravidade neste estudo. Esses eventos incluem consequências conhecidas da doença subjacente e espera-se que eles ocorram na população do estudo, independentemente da exposição ao medicamento (veja itens acima). Esses eventos devem ser relatados, coletados e monitorados durante a evolução do estudo, assim como todos os outros EAG, mas não serão relatados individualmente de forma imediata. Embora esses EAGs devam atender à definição de inesperado, esses eventos não requerem um relatório de segurança, acelerado como nos casos individuais, pois não é possível, com base em um único caso, determinar que há uma possibilidade razoável de que o medicamento do estudo tenha causado o evento. Como resultado, eles não atenderiam à definição de suspeita de reação adversa.

O CMSD irá monitorar os eventos identificados durante a condução do estudo e alertar se houver evidência de relação causal entre o produto em investigação e o evento após sua análise.

10.7.3 SUSARs

A definição de uma suspeita de reação adversa grave inesperada (SUSAR) é qualquer RAM (Reação Adversa ao Medicamento) que seja grave, e inesperada.

Para efeitos deste protocolo não é esperado a ocorrência de SUSAR's, uma vez que as medicações são aprovadas há vários anos pela ANVISA e utilizadas em centenas de milhares de pacientes, onde eventuais reações adversas de/ou idiossincrásicas já são de amplo conhecimento das autoridades regulatórias.

10.8 Situações especiais

10.8.1 Definição de situações especiais

As seguintes situações são definidas como especiais:

- Abuso de medicamentos: uso intencional e excessivo, persistente ou esporádico, da medicação do estudo pelo participante (não para fins terapêuticos)

- Erro de medicação: um erro não intencional na prescrição, fornecimento ou administração de um PFE durante o estudo. (Erro de medicação é qualquer evento evitável que pode causar ou levar ao uso inadequado de medicamentos ou danos ao paciente enquanto a medicação está sob controle do profissional de saúde ou do paciente).
- Uso indevido de medicação: uso intencional e inadequado de um PFE pelo participante para fins terapêuticos que não esteja de acordo com a dose, via de administração e/ou indicação(ões) do protocolo (por ex.: participante deliberadamente tomou a medicação duas vezes ao dia em vez de uma vez por dia)
- Superdosagem da medicação: a administração de uma quantidade do medicamento do estudo equivalente a três vezes a dose máxima permitida pelo protocolo por administração ou por dia.
- Interação medicamentosa envolvendo a medicação do estudo
- Benefício terapêutico ou clínico inesperado pelo uso da medicação do estudo

A Suspeita de EAs associados com erros de medicação ou uso fora do que previsto no protocolo (por ex., superdosagem) devem ser relatadas e documentadas em prontuário.

10.8.2 Registro e relato de situação especial

Todas as situações especiais devem ser documentadas nos documentos fonte do participante.

Se qualquer situação especial levar a um EAG, o evento deverá ser relatado imediatamente em até 24 horas após sua notificação, por fax, e-mail ou telefone.

10.8.3 Exposição durante gravidez e eventos de nascimento

10.8.3.1 Definição de exposição durante gravidez e eventos de nascimento

A experiência acumulada ao longo de décadas com o uso de Fluvoxamina, permitem concluir que esta medicação não deve ser prescrita em pacientes grávidas sem que haja uma cuidadosa avaliação de riscos e benefícios do uso da mesma durante essa fase. Desta forma não é previsto a ocorrência de gravidez por ocasião da fase de tratamento (10 dias) devendo as mulheres utilizarem de métodos

contraceptivos para evitar eventual gravidez (se necessário forneceremos um método eficaz de contracepção para uso durante o período da medicação).

Quando uma participante do sexo feminino engravidar durante o estudo e tiver sido administrado o tratamento do estudo para a participante, o resultado da gestação precisa ser monitorado e a segurança da mãe e da criança que ainda não nasceu ser monitorada. Portanto, o resultado de todas essas gestações (inclusive nascimentos normais) deve ser acompanhado e documentado, mesmo se a participante tiver sido retirada do estudo ou se o estudo tiver sido concluído.

Uma participante do sexo feminino deverá informar imediatamente ao investigador se engravidar durante o estudo. O investigador deve aconselhar a participante e discutir os riscos e benefícios de continuar a medicação da pesquisa e orientar a paciente sobre o acompanhamento até o nascimento da criança.

O investigador é responsável por monitorar a participante e o resultado da gravidez e por relatar essas informações ao patrocinador. Todos os esforços devem ser feitos para coletar informações sobre o resultado da gestação até 90 dias após o parto (ou, caso contrário, conforme adequado).

10.8.3.2 Exposição durante a gravidez e registro e relato de eventos de nascimento

Gestações devem ser relatadas ao longo da condução do estudo, inclusive até 4 semanas após a última dose do medicamento do estudo recebida. A notificação da gravidez inclui a exposição da parceira do sexo feminino de um participante do sexo masculino. Embora a gravidez não seja considerada um EAG, ela deve ser relatada dentro de 24 horas após sua notificação pelo participante. Complicações da gravidez são relatados como EAs ou EAGs (se aplicável). Qualquer gravidez será acompanhada até o parto para a observação de quaisquer EAGs. Mortes, aborto espontâneo ou eletivo, anormalidades congênitas/defeitos congênitos e EAs/EAGs que ocorrerem nos recém-nascidos devem ser relatados como EAGs. Os recém-nascidos potencialmente expostos ao medicamento do estudo através de fontes maternas ou paternas que apresentarem um EAG antes, durante ou após o

parto (inclusive os que receberam aleitamento materno da mãe participante) serão acompanhados até a resolução do evento (ou por um período de 1 ano).

11 COMITÊS DO ESTUDO

11.1 Comitê de Monitoramento de Segurança de Dados (CMSD)

Um CMSD independente será estabelecido, sendo composto por cientistas de ilibada reputação e expertise, sem envolvimento com este protocolo de pesquisa. O CMSD irá atuar como consultor da pesquisa para monitorar a segurança dos participantes que participarem deste estudo.

O CMSD é regido por um estatuto que explica os procedimentos de trabalho e responsabilidades do CMSD.

O comitê diretivo da pesquisa irá definir os procedimentos de trabalho e responsabilidades do CMSD. O estatuto será previamente acordado pelo CMSD e seguirá as boas práticas em pesquisa.

11.2 Comitê de Adjudicação de Evento

O Comitê de Adjudicação de Evento (EAC) independente avaliará todos os eventos relacionados aos desfechos do estudo com base em critérios pré-estabelecidos e de forma prospectiva e cega.

Os membros do EAC não devem ser membros diretos da pesquisa e entre eles deve haver no mínimo, dois membros qualificados. O EAC funcionará em caráter cego quanto às alocações de tratamento do estudo para avaliar os eventos. Adjudicação de desfecho ocorrerá continuamente durante toda a fase de tratamento em caráter cego do estudo.

12 CONSIDERAÇÕES ESTATÍSTICAS

12.1 Desenho do Estudo

O estudo será realizado em duas fases:

12.1.1 Fase piloto interna

Devido a rápida evolução da pandemia de COVID-19 e ao desafio que os sistemas públicos de saúde enfrentarão para responder a esta devastadora infecção, há vários aspectos relacionados à viabilidade do estudo que precisam ser avaliados assim que iniciarmos a implementação do mesmo.

O objetivo da fase piloto interna é avaliar quaisquer problemas imprevisíveis de viabilidade e resolvê-los para melhorar o sucesso geral da pesquisa. Em particular, avaliaremos questões relacionadas ao recrutamento, consentimento, disponibilidade e administração de medicamentos, coleta e registro de dados. Não haverá análise dos resultados clínicos no final desta fase - uma vez que esses pacientes serão transferidos para o estudo principal. Isso envolverá cerca de 10% do tamanho da amostra-alvo.

12.1.2 O estudo clínico principal

Este envolve a implementação tendo como desfecho clínico primário a hospitalização e atendimentos em pronto-socorro com observação por tempo superior a 06 horas. Essa fase também é uma fase adaptativa, com duas análises intermediárias para avaliar os efeitos contra o braço do placebo. As principais adaptações incluem:

- i) descartar o braço do placebo se houver uma forte evidência de benefício;
- ii) descartar eventualmente braços ativos do estudo os quais possam evidenciar desfechos desfavoráveis estatisticamente significativos
- iii) introdução da mortalidade como desfecho co-primário.

- iv) Associar com outras plataformas de estudo visando estudar braços de interesse comum, com o objetivo de obtermos respostas em menor tempo se comparado com a condução isolada.

12.2 Randomização

Os pacientes serão alocados aleatoriamente em um dos quatro braços de tratamento:

1. Fluvoxamina
2. Combinação de Fluvoxamina + Budesonida
3. Interferon pegilado Lambda
4. Placebo

Usaremos um cronograma de alocação randômica centralizada, gerada por computador e implementada usando um sistema on-line de acesso remoto. A randomização será estratificada por unidade básica de saúde participante. O sistema de randomização usará uma taxa de alocação na razão de 1: 1 no caso de fluvoxamina isoladamente versus placebo (pacientes com doença moderada); 1:1:1 no caso de Interferon pegilado lambda, combinação de fluvoxamina + budesonida e placebo, a qual será bloqueada usando tamanhos de conjuntos variáveis de pacientes.

Para cada braço de medicamento ativo haverá o braço de placebo, inclusive para as diferentes formulações e posologias da pesquisa. Ex.: SE paciente é alocado para tratamento subcutâneo de dose única, poderá receber ou medicação ativa ou injeção subcutânea de correspondente placebo. O mesmo vale para os tratamentos de 10 dias.

Para cada braço da pesquisa haverá a contra-parte equivalente em placebo.

12.3 Cálculo da Amostra

O cálculo do tamanho da amostra é baseado no teste para a hipótese de que cada um dos tratamentos: i) Fluvoxamina; ii) combinado de fluvoxamina + budesonida e iii) Interferon Pegilado Lambda será melhor que o placebo na redução

do risco de hospitalização e/ou atendimento em pronto-socorro com permanência superior a 06 horas, por complicações diretamente relacionadas ao COVID-19.

A principal medida de efeito é a hospitalização por complicações relacionadas ao COVID-19. O critério de significância (alfa) foi estabelecido em 0,05. O teste é bi-caudal, o que significa que um efeito em qualquer direção será interpretado. A amostra foi calculada usando o software estatístico SAS (Versão 9.4). Com o tamanho da amostra proposto de 681 participantes em cada grupo (assumindo uma proporção de alocação de 1:1:1:1), o estudo terá um poder de 80% para produzir um resultado estatisticamente significativo usando uma regressão logística (assumindo uma intenção de tratar princípio da análise) da redução das chances de hospitalização em $\alpha = 0,05$.

Essas estimativas usadas no projeto deste estudo baseiam-se em dados globais e do Brasil, de pacientes infectados com COVID em 10 de Dezembro de 2020 e confirmadas prospectivamente por ocasião da análise do braço placebo correspondente aos braços de fluvoxamina e ivermectina, bem como análise em tempo real dos dados epidemiológicos de pacientes com quadro de COVID-19 e co-morbidades semelhantes disponíveis no banco de dados sobre coronavírus das secretarias municipais de saúde das cidades participantes, dados da Secretaria Estadual de Saúde de Minas Gerais e dados do ministério da saúde para o Brasil e para o estado de Minas Gerais. É importante observar que esta é uma situação em evolução. Portanto, calculamos a tabela de tamanho de amostra mostrando a sensibilidade das estimativas de tamanho de amostra com base em diferentes riscos de linha de base para hospitalização e efeitos esperados dos tratamentos (consulte a Tabela 15 abaixo).

À medida em que há análises interinas o estatístico não cego que assessora o DSMB fará uma análise dos dados globais de eventos e comparação destes com os dados epidemiológicos do Brasil e do Estado de Minas Gerais. Estes dados são checados em face dos números globais reais de eventos ocorridos e também considerando a epidemiologia de momento nas regiões onde o estudo está ocorrendo. Tal medida é necessária uma vez que dependendo da variante predominante em uma região a taxa de complicações esperada poderá oscilar.

Por ocasião da 4ª análise interina ocorrida em 05 de Agosto de 2021 e, após análise dos dados de forma cega recomendou:

- (1) A suspensão do braço Ivermectina por futilidade em relação ao grupo placebo;
- (2) A suspensão do braço fluvoxamina por superioridade em relação ao grupo placebo;
- (3) A manutenção do braço interferon pegilado Lambda sem modificações;
- (4) A suspensão em definitivo do braço Interferon Pegilado Lambda considerando que o patrocinador retirou a proposta de patrocínio do medicamento, tornando-se assim inviável a realização deste braço;
- (5) A realização de uma análise interina específica para avaliar eventos adversos associados ao braço doxasozina, uma vez que haverá projeção de pelo menos 125 pacientes incluídos no braço doxasozina (considerando a randomização 1:1), a ser programada para até o dia 15 de Setembro.

Em 12 de Setembro de 2021 foi realizado a 5ª análise interina especificamente para avaliar eventos adversos referente ao braço doxasozina e o comitê de análise independente de dados e segurança do estudo recomendou a interrupção dos braços de 14 dias de tratamento.

Em 12 de Novembro de 2021 o protocolo de pesquisa tem registrado a randomização de 3.105 pacientes

Considerando (1) a interrupção dos braços Fluvoxamina, Ivermectina conforme acima descrito, (2) a interrupção do braço Doxasozina devido a reações adversas indesejáveis, (3) a manutenção do braço de Interferon Pegilado Beta 1A e (4) a proposta de início dos seguintes braços: Fluvoxamina, e combinação de fluvoxamina + budesonida, estimamos que a amostra do estudo necessitará ser reajustada para 4.669 pacientes, necessário para atingirmos o limiar necessário para validação dos dados de desfechos clínicos (a randomização de 1562 pacientes adicionais).

Tabela 6 – Cálculo amostral utilizando amostras pareadas em relação ao grupo controle. Para esses cálculos, nos concentramos em uma comparação pareada entre o Tratamento 1 e o Tratamento 2 (Fluvoxamina, Combinação de Fluvoxamina + budesonida e interferon Pegilado Lambda). As proporções do grupo de tratamento foram estimadas pela variação do risco basal e assumiram a redução do risco relativo. Utilizamos estas simulações considerando a seguinte discriminação:

Risco Basal	Tratamento 1* (mínimo de hospitalização)	Tratamento 1 Hospitalização	Diferença risco (T2-T1)	RRR (T2-T1)/T2	Amostra (grupo)	Total amostra
0.10	0.05	0.09	0.04	44.4%	638	2552
		0.08	0.03	37.5%	1059	4236
		0.07	0.02	28.6%	2213	8852
		0.06	0.01	16.7%	8158	32632
0.15	0.075	0.135	0.06	44.4%	409	1636
		0.12	0.045	37.5%	681	2724
		0.105	0.03	28.6%	1428	5712
		0.09	0.015	16.7%	5280	21120
0.20	0.1	0.18	0.08	44.4%	295	1180
		0.16	0.06	37.5%	492	1968
		0.14	0.04	28.6%	1035	4140
		0.12	0.02	16.7%	3841	15364
0.25	0.125	0.225	0.1	44.4%	226	904
		0.2	0.075	37.5%	379	1516
		0.175	0.05	28.6%	800	3200
		0.15	0.025	16.7%	2978	11912
0.30	0.15	0.27	0.12	44.4%	180	720
		0.24	0.09	37.5%	304	1216
		0.21	0.06	28.6%	643	2572
		0.18	0.03	16.7%	2402	9608

- Risco Basal (10%, 15%, 20%, 25% e 30%)
- Redução de risco (10%, 20%, 30%, 40% e 50%).

Considerando redução de 50% no risco relativo (basal = grupo controle) avaliamos os riscos calculados do grupo de tratamento visando identificar risco mínimo de hospitalização. Essas comparações de tratamento foram usadas para derivar os cálculos do tamanho da amostra, mantendo o poder (80%) e o nível de significância (0,05) constantes. O software estatístico SAS (Versão 9.4) foi utilizado para realizar os cálculos.

12.4 Análise Estatística

A análise e o relatório dos resultados seguem as diretrizes do CONSORT (www.consort-statement.org). O estatístico / analista de dados ficará cego para o grupo de estudo. O processo de seleção e fluxo de pacientes ao longo do estudo será resumido usando um diagrama de fluxo. Os resultados da análise da demografia do paciente e das variáveis de resultado da linha de base (primária e secundária) serão resumidos usando medidas resumidas descritivas: expressas como média (desvio padrão) ou mediana (mínimo-máximo) para variáveis contínuas, conforme apropriado, e número (percentagem) para variáveis categóricas. Adotaremos um princípio de intenção de tratar para analisar todos os resultados.

Também usaremos imputação múltipla para lidar com dados ausentes. Todos os testes estatísticos serão realizados usando testes bi-caudais no nível de significância 0,05. Para todos os modelos, os resultados serão expressos como efeito relatado como taxa de risco [HR] ou “*odds ratio*” [OR] para resultados binários e diferença média para resultados contínuos, correspondentes intervalos de confiança de 95% nos dois lados e valores de p associados.

Os valores P serão relatados com três casas decimais com valores menores que 0,001 relatados como <0,001. Todas as análises serão realizadas usando o SAS 9.4 (Cary, NC). Um plano de análise detalhado será desenvolvido antes do bloqueio do banco de dados.

12.5 Análise dos resultados de viabilidade

A análise dos resultados de viabilidade no final da fase piloto interna será baseada em estatísticas descritivas relatadas como percentagens (intervalos de confiança de 95%).

12.6 Análise de resultados primários e secundários

Usaremos a regressão de Cox para analisar o desfecho primário como tempo de internação para o COVID-19 ou Hospitalizações devido a complicações relacionadas ao COVID-19. Esta análise ajustará o óbito antes da hospitalização

como um risco competitivo. Também usaremos regressão logística se a suposição de risco proporcional não for atendida. Para todos os resultados binários, usaremos regressão logística para análise. Também usaremos regressão linear para todos os desfechos contínuos. Todas as análises de resultados secundários serão de natureza exploratória, sem ajuste de alfa para várias análises secundárias.

12.7 Análises de sensibilidade

Realizaremos várias análises de sensibilidade para avaliar a robustez dos resultados principalmente sobre o resultado primário. Isso inclui:

- i) análise por protocolo baseada apenas em pacientes que aderiram ao protocolo como descrito;
- ii) ii) análises de risco concorrentes: essa análise se ajustará à morte como um aumento competitivo para qualquer resultado binário;
- iii) iii) análise de dados ausentes: Esta análise avaliará o impacto dos dados ausentes nas principais conclusões.
- iv) vi) Análise bayesiana: Também realizaremos análises de sensibilidade usando métodos bayesianos para avaliar o impacto da inclusão de dados em outros estudos como anteriores.
- v) v) Também realizaremos análises de sensibilidade para contabilizar quaisquer problemas imprevistos que surgirão durante o processo do estudo que possam afetar as principais conclusões.

12.8 Análises de subgrupos

Realizaremos algumas análises de subgrupos para avaliar a consistência dos efeitos nos subgrupos de pacientes por:

- ii. Idade - hipótese de que pacientes mais jovens beneficiarão mais do que pacientes mais velhos
- iii. Sexo - pensamos que as mulheres se beneficiarão mais que os homens.
- iv. Comorbidade na triagem:
 - Diabetes mellitus (sim ou não);

- Doença cardiovascular (sim ou não);
- Doença pulmonar (sim ou não);
- Pacientes imunossuprimidos / uso de corticoterapia (Sim ou Não)
- Outras categorias especiais (transplante de órgão sólido, doença renal terminal)

Nossa hipótese é de que pacientes sem as co-morbidades clínicas acima descritas se beneficiarão mais do que aqueles sem estes dados clínicos. Todas as hipóteses do subgrupo são baseadas em dados emergentes de outros países, indicando o impacto diferencial do COVID-19 por idade, sexo e existência de co-morbidade clínicas em condições basais. Os efeitos do subgrupo serão avaliados incluindo um termo de interação entre o grupo de tratamento e as variáveis do subgrupo. Esses efeitos de interação serão de natureza exploratória e serão avaliados usando $\alpha = 0,05$.

12.9 Dados perdidos

Devido ao desenho estudo e curta duração, esperamos obter dados todos os participantes. No entanto, no caso improvável de dado ausente, os mesmos serão considerados.

12.10 Política de Análise de estudos combinados

Espera-se que dados individuais de pacientes de estudos semelhantes possam ser agrupados em uma análise de estudo combinada. Os dados não identificados do presente estudo poderão disponibilizados para esses fins, após discussão do Comitê diretivo do estudo e em consonância com uma política de cooperação acadêmico-científica para encontrarmos soluções para o tratamento desta pandemia.

12.11 - Tabela sumária de eventos

Desfecho	Hipótese	Medida do Desfecho	Método de análise estatística
1) Primário a) Atendimento em pronto-socorro e permanência em observação > 06 horas b) Hospitalização por complicações do COVID-19 2) Co-Primário	Tratamento com medicações serão melhores do que o placebo	Hospitalização devido ao COVID-19 ou complicações relacionadas Mortalidade devido a complicações de COVID-19	Regressão de Cox/ Regressão Logística
2) Secundário Negativação/ redução da carga viral no dia 03e 07 (150 pacientes por estrato)	Tratamento com medicações negativa a carga viral	Negativação/ redução da carga viral	Análise descritiva
Tempo até melhora clínica (28 dias)	Tratamento encurtará o tempo até melhora clínica	Intervalo de dias entre randomização e melhora clínica	Regressão de Cox/ Regressão Logística
Tempo até obtenção de SpO2 < 94% melhora clínica (até 28 dias)	Tratamento reduzirá o número de pacs com esta alteração	Intervalo de dias entre randomização e obtenção de SpO2 < 94%	Regressão de Cox/ Regressão Logística
Tempo até falência clínica (28 dias)	Tratamento evitará falência clínica	Intervalo de dias entre randomização e hospitalização	Regressão de Cox/ Regressão Logística
Número de dias com sintomas respiratórios desde a randomização	Tratamento encurtará o número de dias com sintomas respiratórios	Intervalo de dias entre randomização e escala WURSS normalizada	Regressão de Cox/ Regressão Logística
Mudança na escala de qualidade de Vida EQ-5D-5L	Tratamento melhorará a qualidade de vida	Melhora da escala EQ-5D-5L em 28 dias	Regressão de Cox/ Regressão Logística
Hospitalização por quaisquer causas	Tratamento evitará hospitalizações por qualquer causa	Mensuração de hospitalização nos grupos	Regressão de Cox/ Regressão Logística
Segurança de Fluvoxamina, Ivermectina e Doxazosina em pacientes com COVID-19	Drogas são seguras em pacientes com COVID-19	Mensuração de eventos adversos nos grupos de tratamento	Análise descritiva
Mortalidade cardiovascular	Tratamento evitará mortalidade cardiovascular	Mensuração de óbitos cardiovasculares nos grupos	Regressão de Cox/ Regressão Logística
Mortalidade por quaisquer causas	Tratamento evitará mortalidade global	Mensuração de óbitos nos grupos	Regressão de Cox/ Regressão Logística
3) Análise de Subgrupos: i) idade (jovens vs idosos) ii) Sexo (homem vs	Idosos possuem maior risco complicação	Mensuração de risco	Métodos de Regressão com termos de interação apropriados.

mulher)	Homens possuem maior risco		
v) Diabetes	Diabetes possui maior risco		
vi) Hipertensão arterial	Hipertensos possuem maior risco		
vii) Doença renal crônica KDIGO IV ou hemodiálise	Doença renal carrega maior risco		
viii) Doença pulmonar crônica	Doença pulmonar possui maior risco		
ix) Transplante órgão sólido	Transplante possui maior risco		
x) Insuficiência cardíaca	Insuf. Cardíaca carrega maior risco		
4) <u>Análises de Sensibilidade</u>	Resultados mantêm-se robustos	Desfecho primário e co-primário	

OBSERVAÇÕES IMPORTANTES:

- Em todas as análises, os resultados serão expressos como estimativa do efeito (correspondente a 95%) e valores p associados.
- A qualidade do ajuste será avaliada examinando os resíduos para as suposições do modelo e teste qui-quadrado de adequação

13 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS DO ESTUDO

13.1 Condução ética do estudo

O estudo será conduzido de acordo com os princípios da Declaração de Helsinque da Associação Médica Mundial¹⁵⁹, e as orientações do International Council for Harmonization (ICH) para Boas Práticas Clínicas (BCP)¹⁵⁸, conforme emendas.

O investigador deve garantir o anonimato de todos os participantes que estiverem participando do estudo. Cada participante receberá um número de participante exclusivo, que deverá ser usado em todos os formulários associados aos documentos ou amostras do participante que serão fornecidos ao patrocinador ou a qualquer parte que realizar testes em nome do patrocinador (por ex., sangue para avaliações no laboratório central).

Todos os dados anônimos permanecem sendo de propriedade do Comitê Diretivo da pesquisa

13.2 Consentimento livre e esclarecido

As informações médicas individuais do participante obtidas como resultado deste estudo são consideradas confidenciais e a divulgação a pessoas não autorizadas é proibida. A confidencialidade do participante será garantida pela utilização de números de participante exclusivos em vez de nomes. Se os resultados deste estudo forem relatados em periódicos médicos ou em reuniões ou forem enviados para as autoridades regulatórias competentes em conexão com os procedimentos regulatórios, como pedidos para autorizar a comercialização de produtos farmacêuticos, a identidade do participante não será revelada.

Com a autorização do participante, as informações médicas poderão ser fornecidas ao médico pessoal do participante ou a outra equipe médica adequada, responsável pelo bem-estar do participante.

Em conformidade com as orientações de BPC, todos os participantes serão informados sobre a finalidade da pesquisa, os possíveis riscos, e seu direito de se retirar a qualquer momento do estudo, sem nenhum prejuízo e sem risco para seus cuidados médicos futuros no centro. Cada participante deve concordar em cooperar em todos os aspectos do estudo e deve fornecer uma confirmação por escrito (TCLE assinado) ao investigador antes da participação no estudo. Se o TCLE for modificado durante o estudo, participantes ativos deverão assinar a versão nova para continuar participando do estudo. Para qualquer TCLE atualizado ou revisado, se aplicável, o registro do participante deve declarar que o consentimento livre e esclarecido por escrito foi obtido para o uso do formulário de consentimento atualizado/revisado para a participação continuada no estudo clínico. O TCLE deve ser revisado sempre que houver alterações dos procedimentos constantes na emenda ao protocolo associado com os procedimentos no TCLE ou quando houver novas informações disponíveis que possam afetar a disposição do participante em participar. Cada participante receberá uma cópia de cada versão do formulário que ele assinar antes e durante o estudo.

Nenhum participante deve participar de atividades do estudo até que o termo de consentimento livre e esclarecido tenha sido obtido. A documentação do processo de obtenção do consentimento livre e esclarecido e a discussão das informações fornecidas ao participante devem aparecer no prontuário médio do participante e incluir uma declaração de que o termo de consentimento livre e esclarecido foi obtido antes da participação no estudo. Os formulários (TCLEs) assinados devem permanecer nos arquivos dos participantes e devem estar disponíveis para verificação por monitores, auditores e/ou inspetores da agência reguladora a qualquer momento.

13.3 CEP

Todos os investigadores participantes deste estudo devem ser governados por um CEP apropriado. O sistema CEP/ CONEP deve revisar e aprovar este protocolo, o TCLE, documentos do estudo e qualquer informação a ser dada ao participante antes que um centro possa começar a conduzir quaisquer atividades relacionadas ao estudo.

Subsequentemente, o investigador é responsável por obter uma nova aprovação pelo CEP anualmente, ou com maior frequência, de acordo com as exigências regulatórias e políticas e procedimentos estabelecidos pelo CEP. Cópias do relatório anual do investigador e de outros relatórios cujo envio para o CEP é obrigatório e cópias da continuidade da aprovação pelo CEP precisam ser fornecidas ao Comitê Diretivo. O investigador também deve informar o CEP sobre quaisquer alterações ou emendas ao protocolo, relatórios acelerados de EAGs submetidos às autoridades regulatórias, e outras preocupações de segurança significativas de acordo com a política do CEP. A documentação por escrito da aprovação de emendas ao protocolo pelo CEP deve ser recebida antes de sua implementação. Após a conclusão ou encerramento do estudo, os investigadores devem notificar seus CEPs. O investigador estará em conformidade com as políticas do CEP por toda a duração do estudo.

14 CONTROLE DE QUALIDADE E GARANTIA DE QUALIDADE

A integridade e a qualidade de dados do participante serão asseguradas através do processo de treinamento e instruções para o preenchimento das fichas clínicas, verificações de controle de qualidade, realização de análise de dados clínicos em andamento (inclusive histórico médico e análises de segurança) e realização da verificação dos dados fonte e reconciliação de dados.

O investigador também permitirá que o comitê diretivo da pesquisa ou seu auditor representante, o CEP, a ANVISA ou outros inspetores da autoridade regulatória examinem e inspecionem as instalações, procedimentos e todos os registros relevantes para este estudo. Esses registros incluem, entre outros documentos: o TCLE assinado pelo participante, a documentação fonte, documentos regulatórios e essenciais, ficha clínica e registros de contabilização do medicamento.

As seguintes medidas serão tomadas para garantir que o estudo seja conduzido pelo centro de investigação em conformidade com o protocolo do estudo, BPC e outras exigências regulatórias aplicáveis:

- Reunião com o investigador e/ou
- Iniciação do centro do Investigador
- Monitoramento de rotina do centro, se aplicável
- Treinamento sobre o protocolo e BPC documentado
- Revisão da ficha clínica e questionários comparativamente aos documentos fonte
- Coleta de intervalos normais do laboratório local

14.1 Gestão de qualidade: processos e dados críticos

Os processos e dados a seguir foram identificados durante as atividades de gerenciamento de risco para este estudo como fundamentais para garantir a proteção do paciente humano e a confiabilidade dos resultados do estudo.

14.1.1 Processos críticos

Durante todo o estudo, a equipe do estudo clínico irá trabalhar para garantir que o estudo clínico seja operacionalmente possível, com foco no estudo e nas

atividades essenciais para a proteção dos participantes humanos e a confiabilidade dos resultados do estudo, incluindo, mas não se limitando ao seguinte:

- Desenho do protocolo do estudo e implementação
- Ferramentas e procedimentos de coleta e processamento de dados de apoio
- Ferramentas e procedimentos para garantir os direitos e a proteção de participantes humanos
- Atividades essenciais para a tomada de decisão do estudo e aderência

15 RELATO E REGISTRO DE DADOS

Documentos fonte são documentos originais, dados e registros (por ex., históricos de casos, anotações de progresso do médico, anotações de enfermeiros, registros médicos, registros hospitalares, gráficos clínicos e de consultórios, notas de laboratório, memorandos ou listas de verificação de avaliação, registros de dispensação de farmácias, registros de dados de instrumentos automatizados, cópias ou transcrições certificadas após a verificação como precisas e completas, registros mantidos na farmácia ou nos laboratórios e registros de participantes). Os dados fonte estão contidos em documentos fonte e devem ser adequados para reconstruir todos os dados transcritos para as fichas clínicas e para avaliar o estudo. Exemplos dos dados fonte incluem achados clínicos, observações, resumo de informações sobre inclusão e procedimentos do TCLE, avaliação da significância clínica para os resultados laboratoriais, severidade e gravidade de EA e parecer do investigador sobre relação do EA com os medicamentos em estudo.

O investigador deve preparar e manter históricos de casos adequados e precisos que registrem todas as observações e outros dados pertinentes à investigação para todos os participantes.

A documentação fonte deve estar disponível na visita de monitoramento para verificar dados inseridos em eCRFs, conforme necessário. A documentação fonte também deve estar disponível para verificação pelos auditores e/ou inspetores, conforme necessário.

15.1 Documentação fonte

O investigador deve manter documentos fonte adequados e precisos nos quais os relatórios de caso para cada participante são baseados. Eles devem ser separados e diferenciados. Esses registros devem incluir anotações detalhadas sobre:

- O histórico médico, antes da participação no estudo;
- As informações de identificação básicas, como dados demográficos, que ligam os documentos fonte do participante;

- Os resultados de todos os exames diagnósticos realizados, diagnósticos feitos, a terapia fornecida, e quaisquer outros dados sobre o quadro clínico do participante;
- A exposição do participante ao tratamento do estudo;
- Todos os EAs e as gestações;
- Todas as situações especiais;
- A exposição do participante a qualquer terapia concomitante;
- Todas as observações e dados relevantes sobre o quadro clínico do participante durante todo o estudo;
- A comunicação verbal e escrita com o participante sobre o tratamento do estudo (inclusive os riscos e benefícios do estudo); a data do consentimento livre e esclarecido devem ser registradas na documentação fonte;

Todos os dados para o estudo, devem estar disponíveis na documentação fonte.

15.2 Fichas clínicas

Uma ficha clínica é projetada para registrar todas as informações requeridas pelo protocolo a serem relatadas sobre cada participante do estudo clínico. O investigador é responsável por garantir a exatidão, integridade, legibilidade, clareza e pontualidade dos dados relatados nas fichas clínicas dos participantes. Os dados relatados que são transcritos a partir dos documentos fonte devem ser consistentes com os documentos fonte ou as discrepâncias devem ser explicadas. Uma explicação deve ser fornecida para todos os dados faltantes.

Todos os dados da ficha clínica e resoluções da visita devem ser registrados apenas pela equipe do estudo clínico designado pelo investigador. A equipe do centro terá o treinamento adequado antes de acessar o sistema de EDC.

Qualquer alteração ou correção de uma ficha clínica serão rastreadas por uma trilha de auditoria dentro do sistema de EDC. A trilha de auditoria irá conter o valor de dados original, novo valor de dados, a data em que foi alterado, o usuário que fez a alteração, e o motivo(s) para a alteração.

As fichas clínicas devem ser preenchidas em tempo hábil para a visita respectiva (por ex., o centro não deve aguardar para uma visita de monitoramento antes de inserir os dados). Os dados das ficha clínica e consultas serão rastreados e

inseridos em um banco de dados clínico. O sistema de banco de dados será um sistema seguro protegido por senha com o utilitário de trilha de auditoria completa.

Os dados do participante serão revisados por meio de verificações de qualidade programadas, e manualmente por meio da revisão de listagens de dados. Os dados que aparecem inconsistentes, incompletos, ou imprecisos serão questionados para esclarecimento do centro. As correções dos dados serão atualizadas no banco de dados e rastreadas na trilha de auditoria. EAs e medicações concomitantes serão codificados usando dicionários padronizados do setor da saúde (por ex., MedDRA e Dicionário de Medicamentos da Organização Mundial de Saúde).

O investigador é responsável por analisar, verificar e aprovar todos os dados do participante (por ex., ficha clínica e perguntas respondidas).

15.3 Retenção de registros

O investigador deve manter registros adequados para o estudo, incluindo ficha clínica preenchidas, prontuários médicos, laudos laboratoriais, TCLEs assinados, registros de distribuição do medicamento, relatos de experiências adversas, informações sobre participantes que descontinuaram o estudo, todas as correspondências com o CEP e comitê diretivo da pesquisa e outros dados pertinentes.

O investigador deve reter todos os registros nas unidades de saúde. O investigador notificará a por escrito da transferência de quaisquer registros do estudo para fora da instituição de pesquisa após o encerramento do estudo.

15.4 Documentação do centro

O investigador deve manter registros adequados e precisos para permitir que a condução do estudo seja plenamente documentada e os dados do estudo sejam subsequentemente averiguados.

16 PROCEDIMENTO PARA MODIFICAÇÃO DO PROTOCOLO OU ENCERRAMENTO PREMATURO DO ESTUDO

16.1 Desvio do protocolo

O investigador não deve desviar do protocolo sem a aprovação prévia por escrito, exceto em emergências médicas. No caso de uma emergência médica, o investigador deve notificar o monitor médico assim que possível. Qualquer outra alteração ao protocolo deve ser implementada como uma emenda ao protocolo. Os critérios para descrever desvio(s) de protocolo e como eles serão tratados serão documentados no Manual do estudo.

16.2 Emendas ao protocolo

Emendas ao protocolo, exceto quando necessário para eliminar um perigo imediato para os participantes, devem ser feitas apenas com a aprovação prévia do comitê diretivo. Cada autoridade regulatória/CEP aplicável deve analisar e aprovar as emendas, antes de sua implementação. A aprovação da autoridade regulatória/CEP não precisa ser obtida antes da remoção de um risco imediato aos participantes.

16.3 Encerramento do estudo

O Comitê diretivo se reserva o direito de encerrar o estudo em sua totalidade ou em um centro a qualquer momento. As razões para a rescisão podem incluir (entre outras), inscrição insatisfatória de participantes com relação à qualidade e/ou quantidade, o centro não pode cumprir os requisitos do protocolo ou as BPC ou a gravação de dados é imprecisa e/ou incompleta.

No caso de encerramento do estudo, o comitê diretivo e o investigador devem assegurar que se dê a devida consideração à proteção dos interesses do participante. Ambas as partes organizarão os procedimentos individualmente após a análise e a visita, e de acordo com o contrato do estudo.

Com base em sua análise dos dados, o CMSD poderá fornecer recomendações para suspender o estudo conforme orientação no estatuto do CMSD. O comitê diretivo determinará se o estudo deve ser interrompido precocemente.

O estudo pode ser encerrado ou suspenso mediante solicitação de autoridades regulatórias.

17 POLÍTICA DE PUBLICAÇÃO E APRESENTAÇÃO DE DADOS

Os dados gerados através deste protocolo de pesquisa pertencem ao comitê diretivo. Nenhum dado poderá ser divulgado, publicado, sem anuência prévia do comitê diretivo. O acordo de confidencialidade a ser estabelecido com os centros de pesquisa participantes estabelecerá a política de publicação.

Em conformidade com as leis e regulamentações aplicáveis, o patrocinador irá registrar publicamente e fornecer todas as informações obrigatórias relativas a esse estudo, inclusive, até onde e dentro dos prazos exigidos, um resumo dos dados do estudo clínico e dos resultados.

18 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 WHO. Novel Coronavirus–China. 2020a. Disponível em: <https://www.who.int/csr/don/12-january-2020-novel-coronavirus-china/en/>. Acessado em: 21 de março de 2020.
- 2 ZHOU P, YANG XL, WANG, XG, HU B, ZHANG L, ZHANG W, et al. Discovery of a novel coronavirus associated with the recent pneumonia outbreak in humans and its potential bat origin. bioRxiv. 2020; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.01.22.914952>
- 3 WHO. Novel Coronavirus (2019-nCoV) Situation Report – 11. 2020b. Disponível em: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200131-sitrep-11-ncov.pdf?sfvrsn=de7c0f7_4 . Acessado em: 21 de março de 2020.
- 4 WHO. Novel Coronavirus(2019-nCoV) Situation Report – 22. 2020. Disponível em: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200211-sitrep-22-ncov.pdf?sfvrsn=fb6d49b1_2 . Acessado em: 21 de março de 2020.
- 5 GORBALENYA, Alexander E.; BAKER, Susan C.; BARIC, Ralph S.; GROOT, Raoul J. de; DROSTEN, Christian; GULYAEVA, Anastasia A.; HAAGMANS, Bart L.; LAUBER, Chris; LEONTOVICH, Andrey M; NEUMAN, Benjamin W.; PENZAR, Dmitry; PERLMAN, Stanley; POON, Leo L.M.; SAMBORSKIY, Dmitry; SIDOROV, Igor A.; SOLA, Isabel; ZIEBUHR, John. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: The species and its viruses – a statement of the Coronavirus Study Group. Disponível em: bioRxiv 2020.02.07.937862; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.07.937862> .
- 6 WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020 [Internet]. World Health Organization. World Health Organization; 2020 [cited 2020Mar19]. Disponível em: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020> Acessado em 21 de Março de 2020.
- 7 WHO Coronavirus disease 2019 (COVID- 19) Situation report – 62. Pesquisado em 23 de Março de 2020 e disponível em https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200322-sitrep-62-covid-19.pdf?sfvrsn=f7764c46_2
- 8 LI Q, GUAN X, WU P, WANG X, ZHOU L, TONG Y, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. N Engl J Med. 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001316>

-
- 9 LI R, PEI S, CHEN B, et al. Substantial undocumented infection facilitates the rapid dissemination of novel coronavirus (SARS-CoV2) [published online ahead of print, 2020 Mar 16]. *Science*. 2020;eabb3221. doi:10.1126/science.abb3221
 - 10 LIU T, HU J, KANG M, LIN L, ZHONG H, XIAO J, et al. Transmission dynamics of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). 2020; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.01.25.919787>.
 - 11 HUANG C, WANG Y, LI X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [published correction appears in *Lancet*. 2020 Jan 30;:]. *Lancet*. 2020;395(10223):497–506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5
 - 12 ADHIKARI SP, MENG S, WU YJ, et al. Epidemiology, causes, clinical manifestation and diagnosis, prevention and control of coronavirus disease (COVID-19) during the early outbreak period: a scoping review. *Infect Dis Poverty*. 2020;9(1):29. Published 2020 Mar 17. doi:10.1186/s40249-020-00646-x.
 - 13 Wu, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>
 - 14 Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, Si HR, Zhu Y, Li B, Huang CL, Chen HD, Chen J, Luo Y, Guo H, Jiang RD, Liu MQ, Chen Y, Shen XR, Wang X, Zheng XS, Zhao K, Chen QJ, Deng F, Liu LL, Yan B, Zhan FX, Wang YY, Xiao GF, Shi ZL (2020) A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>
 - 15 Xu X, Chen P, Wang J, Feng J, Zhou H, Li X, Zhong W, Hao P (2020) Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its Spike protein for risk of human transmission. *Sci China Life Sci*. <https://doi.org/10.1007/s11427-020-1637-5>
 - 16 Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky AS. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Medicine*. 2020 Mar 3:1-5. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05985-9> .
 - 17 Kuba K, Imai Y, Rao S, Gao H, Guo F, Guan B, Huan Y, Yang P, Zhang Y, Deng W, Bao L. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus–induced lung injury. *Nature medicine*. 2005 Aug;11(8):875-9.

-
- 18 Siddiqi, H. K. & Mehra, M. R. COVID-19 Illness in Native and Immunosuppressed States: A Clinical-Therapeutic Staging Proposal. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* S105324982031473X (2020) doi:10.1016/j.healun.2020.03.012.
- 19 Li, G. *et al.* Coronavirus infections and immune responses. *J Med Virol* **92**, 424–432 (2020).
- 20 Konig, M. F. *et al.* Preventing cytokine storm syndrome in COVID-19 using α -1 adrenergic receptor antagonists. *J. Clin. Invest.* (2020) doi:10.1172/JCI139642.
- 21 Siddiqi, H. K. & Mehra, M. R. COVID-19 Illness in Native and Immunosuppressed States: A Clinical-Therapeutic Staging Proposal. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* S105324982031473X (2020) doi:10.1016/j.healun.2020.03.012.
- 22 Mehta, P. *et al.* COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The Lancet* S0140673620306280 (2020) doi:10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
- 23 McGonagle, D., Sharif, K., O'Regan, A. & Bridgewood, C. The Role of Cytokines including Interleukin-6 in COVID-19 induced Pneumonia and Macrophage Activation Syndrome-Like Disease. *Autoimmunity Reviews* 102537 (2020) doi:10.1016/j.autrev.2020.102537.
- 24 Arentz, M. *et al.* Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID-19 in Washington State. *JAMA* (2020) doi:10.1001/jama.2020.4326.
- 25 Vital Surveillances: The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) — China, 2020. <http://weekly.chinacdc.cn/en/article/id/e53946e2-c6c4-41e9-9a9b-fea8db1a8f51> (2020).
- 26 Xu, X. *et al.* Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *PNAS* (2020) doi:10.1073/pnas.2005615117.
- 27 Cavalli, G. *et al.* Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: a retrospective cohort study. *The Lancet Rheumatology* S2665991320301272 (2020) doi:10.1016/S2665-9913(20)30127-2.
- 28 Zhou, F. *et al.* Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*

-
- 29 Guan, W.-J. *et al.* Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.* (2020) doi:10.1056/NEJMoa2002032.
- 30 Chen, T. *et al.* Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ* **368**, m1091 (2020).
- 31 Qin, C. *et al.* Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clinical Infectious Diseases* ciaa248 (2020) doi:10.1093/cid/ciaa248.
- 32 Wan, S. *et al.* Characteristics of lymphocyte subsets and cytokines in peripheral blood of 123 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus pneumonia (NCP). *medRxiv* 2020.02.10.20021832 (2020) doi:10.1101/2020.02.10.20021832.
- 33 Wu, C. *et al.* Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* (2020) doi:10.1001/jamainternmed.2020.0994
- 34 Liu, J. *et al.* Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.02.16.20023671> (2020) doi:10.1101/2020.02.16.20023671.
- 35 Chen, G. *et al.* Clinical and immunologic features in severe and moderate Coronavirus Disease 2019. *J. Clin. Invest.* (2020) doi:10.1172/JCI137244.
- 36 Chen, X. *et al.* Detectable serum SARS-CoV-2 viral load (RNAemia) is closely associated with drastically elevated interleukin 6 (IL-6) level in critically ill COVID-19 patients. *medRxiv* 2020.02.29.20029520 (2020) doi:10.1101/2020.02.29.20029520.
- 37 Liu, T. *et al.* The potential role of IL-6 in monitoring severe case of coronavirus disease 2019. <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.03.01.20029769> (2020) doi:10.1101/2020.03.01.20029769.
- 38 Mehta, P. *et al.* COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The Lancet* S0140673620306280 (2020) doi:10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
- 39 Channappanavar, R. & Perlman, S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol* **39**, 529–539 (2017).

-
- 40 Wong, C. K. *et al.* Plasma inflammatory cytokines and chemokines in severe acute respiratory syndrome. *Clin. Exp. Immunol.* **136**, 95–103 (2004).
- 41 Mahallawi, W. H., Khabour, O. F., Zhang, Q., Makhdoum, H. M. & Suliman, B. A. MERS- CoV infection in humans is associated with a pro-inflammatory Th1 and Th17 cytokine profile. *Cytokine* **104**, 8–13 (2018).
- 42 Cai, X. *An Insight of comparison between COVID-19 (2019-nCoV disease) and SARS in pathology and pathogenesis.* <https://osf.io/hw34x> (2020) doi:10.31219/osf.io/hw34x.
- 43 Kim, E. S. *et al.* Clinical Progression and Cytokine Profiles of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Infection. *J Korean Med Sci* **31**, 1717 (2016).
- 44 Lew, T. W. K. Acute Respiratory Distress Syndrome in Critically Ill Patients With Severe Acute Respiratory Syndrome. *JAMA* **290**, 374 (2003).
- 45 McGonagle, D., Sharif, K., O'Regan, A. & Bridgewood, C. The Role of Cytokines including Interleukin-6 in COVID-19 induced Pneumonia and Macrophage Activation Syndrome-Like Disease. *Autoimmunity Reviews* 102537 (2020)
- 46 Ramos-Casals, M., Brito-Zerón, P., López-Guillermo, A., Khamashta, M. A. & Bosch, X. Adult haemophagocytic syndrome. *Lancet* **383**, 1503–1516 (2014).
- 47 Karakike, E. & Giamarellos-Bourboulis, E. J. Macrophage Activation-Like Syndrome: A Distinct Entity Leading to Early Death in Sepsis. *Front Immunol* **10**, 55 (2019).
- 48 Crayne, C. B., Albeituni, S., Nichols, K. E. & Cron, R. Q. The Immunology of Macrophage Activation Syndrome. *Front. Immunol.* **10**, 119 (2019).
- 49 Brudno, J. N. & Kochenderfer, J. N. Toxicities of chimeric antigen receptor T cells: recognition and management. *Blood* **127**, 3321–3330 (2016).
- 50 Hay, K. A. *et al.* Kinetics and biomarkers of severe cytokine release syndrome after CD19 chimeric antigen receptor–modified T-cell therapy. *Blood* **130**, 2295–2306 (2017).
- 51 Neelapu, S. S. *et al.* Chimeric antigen receptor T-cell therapy — assessment and management of toxicities. *Nat Rev Clin Oncol* **15**, 47–62 (2018).
- 52 Moore, J. B. & June, C. H. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science* **368**, 473–474 (2020).

-
- 53 Gritti, G. *et al.* Use of siltuximab in patients with COVID-19 pneumonia requiring ventilatory support. <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.04.01.20048561> (2020) doi:10.1101/2020.04.01.20048561.
- 54 Sanofi: Press Releases, Monday, April 27, 2020. <https://www.sanofi.com/en/media-room/press-releases/2020/2020-04-27-12-58-00> <https://www.sanofi.com/media-room/press-releases/2020/2020-04-27-12-58-00> 2022288.
- 55 Perricone, C. *et al.* The anti-viral facet of anti-rheumatic drugs: Lessons from COVID-19. *J Autoimmun* (2020) doi:10.1016/j.jaut.2020.102468.
- 56 Dienz, O. *et al.* Essential role of IL-6 in protection against H1N1 influenza virus by promoting neutrophil survival in the lung. *Mucosal Immunol* **5**, 258–266 (2012).
- 57 Karnowski, A. *et al.* B and T cells collaborate in antiviral responses via IL-6, IL-21, and transcriptional activator and coactivator, Oct2 and OBF-1. *J Exp Med* **209**, 2049–2064 (2012).
- 58 Rose-John, S., Winthrop, K. & Calabrese, L. The role of IL-6 in host defence against infections: immunobiology and clinical implications. *Nat Rev Rheumatol* **13**, 399–409 (2017).
- 59 Ruan, Q., Yang, K., Wang, W., Jiang, L. & Song, J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med* (2020) doi:10.1007/s00134-020-05991-x.
- 60 Ritchie, A. I. & Singanayagam, A. Immunosuppression for hyperinflammation in COVID-19: a double-edged sword? *The Lancet* S0140673620306917 (2020) doi:10.1016/S0140-6736(20)30691-7.
- 61 Schett, G., Sticherling, M. & Neurath, M. F. COVID-19: risk for cytokine targeting in chronic inflammatory diseases? *Nat Rev Immunol* **20**, 271–272 (2020).
- 62 Emanuel, E. J. *et al.* Fair Allocation of Scarce Medical Resources in the Time of Covid-19. *N Engl J Med* NEJMs2005114 (2020) doi:10.1056/NEJMs2005114.
- 63 Truog, R. D., Mitchell, C. & Daley, G. Q. The Toughest Triage — Allocating Ventilators in a Pandemic. *N Engl J Med* NEJMp2005689 (2020) doi:10.1056/NEJMp2005689.

-
- 64 Zumla, A., Hui, D. S., Azhar, E. I., Memish, Z. A. & Maeurer, M. Reducing mortality from 2019-nCoV: host-directed therapies should be an option. *The Lancet* **395**, e35–e36 (2020).
- 65 Konig, M. F. *et al.* Preventing cytokine storm syndrome in COVID-19 using α -1 adrenergic receptor antagonists. *J. Clin. Invest.* (2020) doi:10.1172/JCI139642.
- 66 Drosten C. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2003;348(20):1967–1976. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 67 Peiris J., Guan Y., Yuen K. Severe acute respiratory syndrome. *Nat. Med.* 2004;10(12):S88–S97. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 68 Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus Investigation Team, Dawood F.S., Jain S., Finelli L., Shaw M.W., Lindstrom S., Garten R.J., Gubareva L.V., Xu X., Bridges C.B., Uyeki T.M. Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N. Engl. J. Med.* 2009;360(25):2605–2615. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 69 Zaki A.M. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N. Engl. J. Med.* 2012;367(19):1814–1820. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 70 US CDC Confirmed 2019-nCoV Cases Globally. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/locations-confirmed-cases.html#map> Availabe at. Acessado em 21 de Março de 2020.
- 71 Geographical Distribution of 2019-nCov Cases Globally. European Centre for Disease Prevention and Control; 2020. <https://www.ecdc.europa.eu/en/geographical-distribution-2019-ncov-cases> Acessado em 23 de Março de 2020.
- 72 Zhu N., Zhang D., Wang W. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N. Engl. J. Med.* 2020;382(8):727–733. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 73 Zhu N., Zhang D., Wang W. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N. Engl. J. Med.* 2020;382(8):727–733. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 74 Hui D.S., Zumla A. Severe acute respiratory syndrome: historical, epidemiologic, and clinical features. *Infect. Dis. Clin.* 2019;33(4):869–889. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 75 [Abdirizak F., Lewis R., Chowell G. Evaluating the potential impact of targeted COV vaccination strategies against severe acute respiratory syndrome coronavirus V5.0 - 20-NOV-2021](#)

(SARS-CoV) and Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) outbreaks in the healthcare setting. *Theor. Biol. Med. Model.* 2019;16(1):16.[[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

- 76 WHO. Novel Coronavirus (2019-nCoV) Situation Report – 63. Disponível em https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200323-sitrep-63-covid-19.pdf?sfvrsn=d97cb6dd_2 Acessado em 23 de Março de 2020.
- 77 National Institutes of Health, US National Library of Medicine. ClinicalTRials.gov. Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=Covid+19> Acessado em 23 de Março de 2.020.
- 78 Park JJH, Mogg R, Smith GE, Nakimuli-Mpungu E, Jehan F, Rayner CR, Condo J, Declodet EH, Nachege JB, Reis G, Mills EJ. How COVID-19 has fundamentally changed clinical research in global health. *Lancet Glob Health.* 2021 May;9(5):e711-e720. doi: 10.1016/S2214-109X(20)30542-8.
- 79 Woodcock, J. & LaVange, L. M. Master protocols to study multiple therapies, multiple diseases, or both. *N. Engl. J. Med.* **377**, 62–70 (2017).
- 80 Morris, Z. S., Wooding, S. & Grant, J. The answer is 17 years, what is the question: understanding time lags in translational research. *J. R. Soc. Med.* **104**, 510–520 (2011).
- 81 Institute of Medicine (US) Committee on Quality of Health Care in America. *Crossing the Quality Chasm: A New Health System for the 21st Century.* (National Academies Press, 2001).
- 82 Adaptive Platform Trials Coalition. Adaptive platform trials: definition, design, conduct and reporting considerations. *Nat Rev Drug Discov.* 2019 Oct;18(10):797-807. doi: 10.1038/s41573-019-0034-3.
- 83 Rayner CR, Dron L, Park JJH, Declodet EH, Cotton MF, Niranjana V, Smith PF, Dodds MG, Brown F, Reis G, Wesche D, Mills EJ. Accelerating Clinical Evaluation of Repurposed Combination Therapies for COVID-19. *Am J Trop Med Hyg.* 2020 Oct;103(4):1364-1366. doi: 10.4269/ajtmh.20-0995
- 84 Narita N, Hashimoto K, Tomitaka S, Minabe Y. Interactions of selective serotonin reuptake inhibitors with subtypes of sigma receptors in rat brain. *Eur J Pharmacol.* 1996;307(1):117-119.
- 85 Delprat B, Crouzier L, Su TP, Maurice T. At the Crossing of ER Stress and MAMs: A Key Role of Sigma-1 Receptor? *Adv Exp Med Biol.* 2020;1131:699-718.

-
- 86 Mori T, Hayashi T, Hayashi E, Su TP. Sigma-1 receptor chaperone at the ER-mitochondrion interface mediates the mitochondrion-ER-nucleus signaling for cellular survival. *PLoS One*. 2013;8(10):e76941
- 87 Rosen DA, Seki SM, Fernandez-Castaneda A, et al. Modulation of the sigma-1 receptor-IRE1 pathway is beneficial in preclinical models of inflammation and sepsis. *Sci Transl Med*. 2019;11(478).
- 88 Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271-280 e278
- 89 Knoops K, Kikkert M, Worm SH, et al. SARS-coronavirus replication is supported by a reticulovesicular network of modified endoplasmic reticulum. *PLoS Biol*. 2008;6(9):e226.
- 90 Gassen NC, Papies J, Bajaj T, et al. Analysis of SARS-CoV-2-controlled autophagy reveals spermidine, MK-2206, and niclosamide as putative antiviral therapeutics. *bioRxiv*. 2020:2020.2004.2015.997254.
- 91 Laurent EMN, Sofianatos Y, Komarova A, et al. Global BioID-based SARS-CoV-2 proteins proximal interactome unveils novel ties between viral polypeptides and host factors involved in multiple COVID19-associated mechanisms. *bioRxiv*. 2020:2020.2008.2028.272955
- 92 Gordon DE, Jang GM, Bouhaddou M, et al. A SARS-CoV-2 protein interaction map reveals targets for drug repurposing. *Nature*. 2020;583(7816):459-468.
- 93 Yang H, Shen H, Li J, Guo LW. SIGMAR1/Sigma-1 receptor ablation impairs autophagosome clearance. *Autophagy*. 2019;15(9):1539-1557.
- 94 Gorshkov K, Chen CZ, Bostwick R, et al. The SARS-CoV-2 cytopathic effect is blocked with autophagy modulators. *bioRxiv : the preprint server for biology*. 2020:2020.2005.2016.091520.
- 95 Homolak J, Kodvanj I. Widely available lysosome targeting agents should be considered as potential therapy for COVID-19. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;56(2):106044.
- 96 Daniel WA, Wojcikowski J. Contribution of lysosomal trapping to the total tissue uptake of psychotropic drugs. *Pharmacol Toxicol*. 1997;80(2):62-68.
- 97 Fung TS, Liu DX. The ER stress sensor IRE1 and MAP kinase ERK modulate autophagy induction in cells infected with coronavirus infectious bronchitis virus. *Virology*. 2019;533:34-44.

-
- 98 Kornhuber J, Tripal P, Gulbins E, Muehlbacher M. Functional inhibitors of acid sphingomyelinase (FIASMs). *Handb Exp Pharmacol*. 2013(215):169-186.
- 99 Breiden B, Sandhoff K. Emerging mechanisms of drug-induced phospholipidosis. *Biol Chem*. 2019;401(1):31-46.
- 100 Chan SW. The unfolded protein response in virus infections. *Front Microbiol*. 2014;5:518.
- 101 Jheng JR, Ho JY, Horng JT. ER stress, autophagy, and RNA viruses. *Front Microbiol*. 2014;5:388.
- 102 Nabirotkin S, Peluffo AE, Bouaziz J, Cohen D. Focusing on the Unfolded Protein Response and Autophagy Related Pathways to Reposition Common Approved Drugs against COVID-19. *Preprints*. 2020.
- 103 Hosszu A, Antal Z, Lenart L, et al. sigma1-Receptor Agonism Protects against Renal Ischemia-Reperfusion Injury. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(1):152-165.
- 104 Tagashira H, Bhuiyan MS, Fukunaga K. Diverse regulation of IP3 and ryanodine receptors by pentazocine through sigma1-receptor in cardiomyocytes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2013;305(8):H1201-1212.
- 105 Manne BK, Denorme F, Middleton EA, et al. Platelet gene expression and function in patients with COVID-19. *Blood*. 2020;136(11):1317-1329.
- 106 Schlienger RG, Meier CR. Effect of selective serotonin reuptake inhibitors on platelet activation: can they prevent acute myocardial infarction? *Am J Cardiovasc Drugs*. 2003;3(3):149-162.
- 107 Van den Berg DF, Te Velde AA. Severe COVID-19: NLRP3 Inflammasome Dysregulated. *Front Immunol*. 2020;11:1580.
- 108 Ratajczak MZ, Kucia M. SARS-CoV-2 infection and overactivation of Nlrp3 inflammasome as a trigger of cytokine "storm" and risk factor for damage of hematopoietic stem cells. *Leukemia*. 2020;34(7):1726-1729.
- 109 Garcia JA, Volt H, Venegas C, et al. Disruption of the NF-kappaB/NLRP3 connection by melatonin requires retinoid-related orphan receptor-alpha and blocks the septic response in mice. *FASEB J*. 2015;29(9):3863-3875.
- 110 Volt H, Garcia JA, Doerrier C, et al. Same molecule but different expression: aging and sepsis trigger NLRP3 inflammasome activation, a target of melatonin. *J Pineal Res*. 2016;60(2):193-205.

-
- 111 Hartter S, Wang X, Weigmann H, et al. Differential effects of fluvoxamine and other antidepressants on the biotransformation of melatonin. *J Clin Psychopharmacol*. 2001;21(2):167-174.
- 112 Sukhatme VP, Reiersen AM, Vayttaden SJ, Sukhatme VV. Fluvoxamine: A Review of Its Mechanism of Action and Its Role in COVID-19. *Front Pharmacol*. 2021 Apr 20;12:652688. doi: 10.3389/fphar.2021.652688.
- 113 Lenze EJ, Mattar C, Zorumski CF, Stevens A, Schweiger J, Nicol GE, Miller JP, Yang L, Yingling M, Avidan MS, Reiersen AM. Fluvoxamine vs Placebo and Clinical Deterioration in Outpatients With Symptomatic COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020 Dec 8;324(22):2292-2300. doi: 10.1001/jama.2020.22760.
- 114 Reis G, Dos Santos Moreira-Silva EA, Silva DCM, Thabane L, Milagres AC, Ferreira TS, Dos Santos CVQ, de Souza Campos VH, Nogueira AMR, de Almeida APFG, Callegari ED, de Figueiredo Neto AD, Savassi LCM, Simplicio MIC, Ribeiro LB, Oliveira R, Harari O, Forrest JI, Ruton H, Sprague S, McKay P, Glushchenko AV, Rayner CR, Lenze EJ, Reiersen AM, Guyatt GH, Mills EJ; TOGETHER investigators. Effect of early treatment with fluvoxamine on risk of emergency care and hospitalisation among patients with COVID-19: the TOGETHER randomised, platform clinical trial. *Lancet Glob Health*. 2021 Oct 27:S2214-109X(21)00448-4. doi: 10.1016/S2214-109X(21)00448-4.
- 115 Silva P, *Farmacologia*. 8. ed. Brasil: Guanabara Koogan; 2010.
- 116 Brett E, Stanaland MD. Once-Daily Budesonide Aqueous Nasal Spray for Allergic Rhinitis: A Review. *Florida Clin Ther*. 2004; 26(4):473-92.
- 117 Formulações aprovadas de Budesonida no Brasil - ANVISA. Acessado em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/q/?substancia=1491&monodroga=S&situacaoRegistro=V> data do acesso: 16/ 11/ 2021.
- 118 Klimek L, Becker S, Buhl R, Chaker AM, Huppertz T, Hoffmann TK, Dazert S, Deitmer T, Förster-Ruhrmann U, Olze H, Hagemann J, Plontke SK, Wrede H, Schlenter W, Welkoborsky HJ, Wollenberg B, Beule AG, Rudack C, Strieth S, Mösges R, Bachert C, Stöver T, Matthias C, Dietz A. Positionspapier: Empfehlungen zur Behandlung der chronischen Rhinosinusitis während der COVID-19-Pandemie im deutschen Gesundheitssystem – Empfehlungen des Ärzteverbandes Deutscher Allergologen (AeDA) und der Deutschen Gesellschaft für HNO-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie (DGHNO-KHC) – Diese Empfehlungen basieren auf dem EAACI Positionspapier „Treatment of chronic RhinoSinusitis with nasal polyps (CRSwNP) in the COVID-19 pandemics – An EAACI Position Paper“, *Allergy*, 2020 und wurden auf die Situation im deutschen Gesundheitswesen angepasst. *Laryngorhinootologie*. 2020 Jun;99(6):356-364. German. doi: 10.1055/a-1164-9696.

-
- 119 Klimek L, Förster-Ruhrmann U, Becker S, et al. Stellungnahme zur Anwendung von Glukokortikosteroiden bei entzündlichen Erkrankungen der oberen Atemwege (u. a. allergische Rhinitis/chronische Rhinosinusitis) während der aktuellen COVID-19-Pandemie – Empfehlungen des Ärzteverbandes Deutscher Allergologen (AeDA), des Deutschen Berufsverbandes der HNO-Ärzte (BVHNO) und der AGs Klinische Immunologie, Allergologie und Umweltmedizin und Rhinologie und Rhinochirurgie der Deutschen Gesellschaft für HNO-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie (DGHNO-KHC) *Laryngorhinootologie*. 2020;99:280–281. doi: 10.1055/a-1148-3553
- 120 Bölke G, Church MK, Bergmann K-C. Comparison of extended intervals and dose reduction of omalizumab for asthma control. *Allergo J Int*. 2019;28:1–4. doi: 10.1007/s40629-018-0087-6.
- 121 Hamelmann E. Long-acting muscarinic antagonists for the treatment of asthma in children—a new kid in town. *Allergo J Int*. 2018;27:220–227. doi: 10.1007/s40629-018-0066-y.
- 122 Rothe T. A Century of “intrinsic asthma”—a view on the development of phenotyping in asthma in the last 100 years. *Allergo J Int*. 2018;27:215–219. doi: 10.1007/s40629-018-0051-5.
- 123 Bousquet J, Akdis C, Jutel M, et al. Intranasal corticosteroids in allergic rhinitis in COVID-19 infected patients: an ARIA-EAACI statement. *Allergy*. 2020 doi: 10.1111/all.14302.
- 124 Bousquet J, Jutel M, Akdis CA, et al. ARIA-EAACI statement on asthma and COVID-19. *Allergy*. 2020;76:689–697. doi: 10.1111/all.14471.
- 125 Nicolau DV, Bafadhel M. Inhaled corticosteroids in virus pandemics: a treatment for COVID-19? *Lancet Respir Med*. 2020;8:846–847.
- 126 Halpin DMG, Phan R, Sibila O, Badia JR, Agusti A. Do chronic respiratory diseases or their treatment affect the risk of SARS-CoV-2 infection? *Lancet Respir Med*. 2020;8:436–438.
- 127 Finney LJ, Glanville N, Farne H. Inhaled corticosteroids downregulate the SARS-CoV-2 receptor ACE2 in COPD through suppression of type I interferon. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;147:510–519.e5.
- 128 Peters MC, Sajuthi S, Deford P. COVID-19-related genes in sputum cells in asthma. Relationship to demographic features and corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202:83–90.

-
- 129 Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020;**181**:271–280.e8.
- 130 Matsuyama S, Kawase M, Nao N. The inhaled steroid ciclesonide blocks SARS-CoV-2 RNA replication by targeting the viral replication-transcription complex in cultured cells. *J Virol*. 2020;**95**:e01620–e01648.
- 131 Horby P, Lim WS, Emberson JR. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;**384**:693–704.
- 132 WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies Working Group. Sterne JAC, Murthy S. Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: a meta-analysis. *JAMA*. 2020;**324**:1330–1341
- 133 Welte T. SARS-CoV-2-triggered immune reaction: for COVID-19, nothing is as old as yesterday's knowledge. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;**203**:156.
- 134 Ramakrishnan S, Nicolau DV Jr, Langford B, Mahdi M, Jeffers H, Mwasuku C, Krassowska K, Fox R, Binnian I, Glover V, Bright S, Butler C, Cane JL, Halner A, Matthews PC, Donnelly LE, Simpson JL, Baker JR, Fadai NT, Peterson S, Bengtsson T, Barnes PJ, Russell REK, Bafadhel M. Inhaled budesonide in the treatment of early COVID-19 (STOIC): a phase 2, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2021 Jul;9(7):763-772. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00160-0. Epub 2021 Apr 9. Erratum in: *Lancet Respir Med*. 2021 Jun;9(6):e55.
- 135 Yu LM, Bafadhel M, Dorward J, Hayward G, Saville BR, Gbinigie O, Van Hecke O, Ogburn E, Evans PH, Thomas NPB, Patel MG, Richards D, Berry N, Detry MA, Saunders C, Fitzgerald M, Harris V, Shanyinde M, de Lusignan S, Andersson MI, Barnes PJ, Russell REK, Nicolau DV Jr, Ramakrishnan S, Hobbs FDR, Butler CC; PRINCIPLE Trial Collaborative Group. Inhaled budesonide for COVID-19 in people at high risk of complications in the community in the UK (PRINCIPLE): a randomised, controlled, open-label, adaptive platform trial. *Lancet*. 2021 Sep 4;398(10303):843-855. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01744-X.
- 136 Hermant P, Michiels T. Interferon- λ in the context of viral infections: production, response and therapeutic implications. *J Innate Immun*. 2014;6(5):563-74. doi:10.1159/000360084
- 137 Syedbasha M, Egli A. Interferon Lambda: Modulating Immunity in Infectious Diseases. *Front Immunol*. 2017;8:119. doi:10.3389/fimmu.2017.00119

-
- 138 Loutfy MR, Blatt LM, Siminovitch KA, et al. Interferon alfacon-1 plus corticosteroids in severe acute respiratory syndrome: a preliminary study. *JAMA*. Dec 2003;290(24):3222-8. doi:10.1001/jama.290.24.3222
- 139 Muir AJ, Arora S, Everson G, et al. A randomized phase 2b study of peginterferon lambda-1a for the treatment of chronic HCV infection. *J Hepatol*. Dec 2014;61(6):1238-46. doi:10.1016/j.jhep.2014.07.022
- 140 Chan HLY, Ahn SH, Chang TT, et al. Peginterferon lambda for the treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B: A randomized phase 2b study (LIRA-B). *J Hepatol*. May 2016;64(5):1011-1019. doi:10.1016/j.jhep.2015.12.018
- 141 Etzion O, Hamid S, Lurie Y, et al. End of study results from LIMT HDV study: 36% durable virologic response at 24 weeks post-treatment with pegylated interferon lambda monotherapy in patients with chronic hepatitis delta virus infection. presented at: International Liver Congress 2019; 2019; Vienna, Austria.
- 142 Crotta S, Davidson S, Mahlakoiv T, et al. Type I and type III interferons drive redundant amplification loops to induce a transcriptional signature in influenza-infected airway epithelia. *PLoS Pathog*. 2013;9(11):e1003773. doi:10.1371/journal.ppat.1003773
- 143 Davidson S, McCabe TM, Crotta S, et al. IFN λ is a potent anti-influenza therapeutic without the inflammatory side effects of IFN α treatment. *EMBO Mol Med*. 09 2016;8(9):1099-112. doi:10.15252/emmm.201606413
- 144 Mordstein M, Neugebauer E, Ditt V, et al. Lambda interferon renders epithelial cells of the respiratory and gastrointestinal tracts resistant to viral infections. *J Virol*. Jun 2010;84(11):5670-7. doi:10.1128/JVI.00272-10
- 145 Jin X, Lian JS, Hu JH, et al. Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms. *Gut*. Mar 2020;doi:10.1136/gutjnl-2020-320926
- 146 Zhang W, Du RH, Li B, et al. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9(1):386-389. doi:10.1080/22221751.2020.1729071
- 147 Feld JJ, Kandel C, Biondi MJ, et al. Peginterferon lambda for the treatment of outpatients with COVID-19: a phase 2, placebo-controlled randomised trial. *Lancet Respir Med*. 2021, May;9(5): 498-510. doi: 10.1016/S2213-

-
- 148 P J, Andrews J, Bonilla H, et al. Peginterferon Lambda-1a for treatment of outpatients with uncomplicated COVID-19: a randomized placebo-controlled trial. *MedRxiv*. 2020;
- 149 Lenze EJ, Mattar C, Zorumski CF. Fluvoxamine vs Placebo and Clinical Deterioration in Outpatients With Symptomatic COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020 Dec 8;324(22):2292-2300. Doi: 10.1001/jama.2020.22760.
- 150 Brochura do investigador – Budesonida (Symbicort). Disponível em: <https://www.fda.gov/media/103870/download> e acessado em 17 de Novembro de 2021
- 151 COVID-19 clinical trials listed as of Dec 15, 2020. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=COVID-19>. Acessado em 15 de Dezembro de 2020.
- 152 Comissão Nacional de Ética em Pesquisa: Boletim Ética em Pesquisa – Dezembro 2020. http://conselho.saude.gov.br/images/comissoes/conep/img/boletins/BE_DEZE_MBRO_OFICIAL.pdf Acessado em 15 de Dezembro de 2020.
- 153 COVID-19 clinical trials listed as of Dec 15, 2020. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=COVID-19>. Acessado em 15 de Dezembro de 2020.
- 154 Comissão Nacional de Ética em Pesquisa: Boletim Ética em Pesquisa – Dezembro 2020. http://conselho.saude.gov.br/images/comissoes/conep/img/boletins/BE_DEZE_MBRO_OFICIAL.pdf Acessado em 15 de Dezembro de 2020.
- 155 Hays RD, Bjorner JB, Revicki DA. Development of physical and mental health summary scores from the patient-reported outcomes measurement information system (PROMIS) global items. *Qual Life Res*. 2009 Sep; 18(7):873-80.
- 156 Barrett B, Brown R, Mundt M, et al. The Wisconsin Upper Respiratory Symptom Survey is responsive, reliable, and valid. *J Clin Epidemiol* 2005;58:609–17. doi:10.1016/j.jclinepi.2004.11.019

-
- 157 Barrett B, Brown R, Mundt M, et al. Validation of a short form Wisconsin upper respiratory symptom survey (WURSS-21). *Health Qual Life Outcomes* 2009;7:76. doi:10.1186/1477-7525-7-76
- 158 International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). ICH Harmonised Guideline. E6(R2): Integrated addendum to ICH E6(R1): guideline for good clinical practice. 2016 Nov 9.
- 159 World Medical Association Declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects. 2013 Oct