

# Protocolo do Estudo Clínico

## COVID19\_AMB\_Brasil

**Um estudo multicêntrico, adaptativo, duplo-cego, randomizado, controlado por placebo, para avaliar o efeito de fluvoxamina, ivermectina e metformina, na redução de hospitalização em pacientes com quadro leve de COVID-19 e alto risco para complicações.**

**Autores:** Gilmar Reis MD, PhD<sup>1,2</sup>; Eduardo Augusto dos Santos Moreira Silva MD, PhD<sup>1,2</sup>; Daniela Carla Medeiros Silva MD, PhD<sup>1,2</sup>; Edward J Mills, PhD<sup>3</sup>; Lehana Thabane, PhD<sup>3</sup>; Gordon H. Guyatt MD<sup>3</sup>.

Tipo de Documento	Protocolo de Estudo Clínico
Código do Estudo	COVID19_AMB_Brasil_2
Número de Registro	Nenhum
Número da Versão	v1.0 (Protocolo Original)
Fase desenvolvimento	III (New indication)
Data de Liberação	17-DEZ-2020

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

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>20</b>
1.1 Histórico.....	20
1.2 Transmissão.....	21
1.3 Manifestações Clínicas e perfil de Risco.....	21
1.4 Mecanismos de infectividade.....	23
1.5 Necessidade de estudos para tratamento do COVID - 19.....	24
<b>2 OBJETIVOS DO ESTUDO</b> .....	<b>26</b>
2.1 Objetivos/ desfecho primário.....	26
2.2 Objetivos/ desfechos secundários.....	26
2.3 Objetivos exploratórios.....	27
<b>3 PLANO INVESTIGACIONAL</b> .....	<b>28</b>
3.1 Desenho do estudo.....	28
3.2 Justificativa do desenho do estudo.....	29
3.3 Racional para o uso de fluvoxamina.....	28
3.3.1 Efeitos antiinflamatórios pela via S1R - IRE.....	28
3.3.2 Ação antiviral por meio de efeitos em lisossomos, autofagia e/ou endocitose.....	29
3.3.3 Efeitos antivirais e prevenção de danos aos órgãos por meio da regulação da resposta ao estresse de ER/ UPR.....	30
3.3.4 Efeitos antiplaquetários (comuns aos SSRs).....	30
3.3.5 Elevação dos níveis de melatonina no organismo.....	30
3.4 Racional para o uso de ivermectina.....	30
3.5 Racional para o uso de metformina.....	31
3.6 Justificativa da dose/ regime, via de administração e duração de tratamento.....	32
3.6.1 Fluvoxamina.....	32
3.6.2 Ivermectina.....	33
3.6.3 Metformina.....	33
3.7 Justificativa para o estudo.....	33
<b>4 PLANO DE PESQUISA</b> .....	<b>38</b>
4.1 Desenho geral do estudo.....	38
4.2 Duração da participação no estudo.....	39
<b>5 SELEÇÃO E RETIRADA DE PARTICIPANTES</b> .....	<b>40</b>
5.1 Número de participantes.....	40
5.2 Critérios de inclusão.....	40
5.3 Critérios de exclusão.....	41
5.4 Critérios de randomização.....	42
5.5 Descontinuação do produto em investigação ou retirada de participantes.....	42
5.5.1 Descontinuação do produto em investigação.....	42
5.5.2 Retirada do estudo.....	43
5.5.2.1 Retirada do consentimento.....	43

5.5.2.2 Participante retirado pelo investigador .....	43
5.5.2.3 Todos os participantes de retirada precoce .....	44
<b>6 TRATAMENTOS DO ESTUDO .....</b>	<b>45</b>
6.1 Ocultação do tratamento .....	45
6.2 Forma de administração de dose/formulação .....	45
6.2.1 Fluvoxamina .....	45
6.2.2 Ivermectina .....	46
6.2.3 Metformina .....	45
6.3 Posologia e administração .....	46
6.3.1 Grupos de tratamento .....	45
6.3.2 Orientações sobre posologia e administração .....	46
6.3.2.1 Fluvoxamina .....	46
6.3.2.2 Ivermectina .....	47
6.3.2.3 Metformina .....	46
6.4 Embalagem e rotulagem .....	47
6.5 Alocação de tratamento do estudo .....	47
6.6 Fornecimento, armazenamento e contabilização pelo centro de estudo .....	48
6.6.1 Fornecimento pelo centro de estudo .....	48
6.6.2 Armazenamento .....	48
6.6.3 Contabilidade .....	49
6.7 Modificação da dose do medicamento .....	49
6.7.1 Reações adversas durante o uso das medicações .....	49
6.7.2 Cuidados habituais .....	49
6.8 Terapia proibida, considerações especiais e tratamento concomitante .....	50
6.8.1 Medicções proibidas .....	50
6.8.2 Medicamentos concomitantes .....	50
<b>7 RISCOS E PRECAUÇÕES .....</b>	<b>51</b>
7.1 Precauções .....	51
7.2 Reações adversas .....	51
7.2.1 Fluvoxamina .....	51
7.2.2 Ivermectina .....	51
7.2.3 Metformina .....	51
<b>8 PROCEDIMENTOS DO ESTUDO .....</b>	<b>53</b>
8.1 Procedimentos de triagem .....	53
8.1.1 Procedimentos de triagem .....	53
8.1.1.1 Retriagem de participantes .....	54
8.1.2 Visita 2: Procedimentos da visita basal/ Randomização .....	54
8.2 Procedimentos da fase de tratamento (caráter duplo-cego) .....	55
8.2.1 Contatos telefônicos diários (D <sub>2</sub> a D <sub>07</sub> ) .....	56
8.2.2 Visita 3 e 4: D <sub>3</sub> e do D <sub>7</sub> (+ 1 dia) .....	56
8.2.3 Visita 5 – D <sub>10</sub> .....	57
8.2.4 Visitas V6 (D <sub>14</sub> ), V7 (D <sub>28</sub> ), V8 (D <sub>60</sub> - EoS) .....	57
8.3 Procedimentos de visitas não programadas .....	57
8.4 Procedimentos da visita D <sub>28</sub> .....	58
8.5 Procedimentos de término precoce (TP) .....	58

<b>9 AVALIAÇÕES DO ESTUDO .....</b>	<b>59</b>
9.1 Exames laboratoriais .....	59
9.2 Sinais vitais .....	59
9.2.1 Frequência cardíaca .....	59
9.3 Exame físico .....	60
9.4 Avaliação de ECG .....	60
9.5 Resultados relatados pelos pacientes.....	60
9.6 Contracepção em mulheres com potencial para engravidar.....	61
<b>10 AVALIAÇÃO, REGISTRO E RELATO DE EVENTOS ADVERSOS .....</b>	<b>63</b>
10.1 Definição de eventos adversos .....	63
10.2 Período de relato de eventos adversos .....	64
10.3 Obtenção de eventos adversos .....	64
10.4 Avaliação de eventos adversos.....	64
10.4.1 Intensidade/severidade .....	64
10.4.2 Causalidade e relato .....	65
10.4.3 Categorização de resultado .....	66
10.5 Registro e relato.....	66
10.5.1 Eventos adversos persistentes ou recorrentes .....	66
10.5.2 Diagnóstico versus sinais e sintomas .....	67
10.5.3 Quadros clínicos preexistentes.....	67
10.5.4 Análises clínicas laboratoriais .....	67
10.5.5 Sinais vitais anormais e outras anormalidades .....	68
10.6 Reação adversa ao medicamento e informações de segurança de referência .	69
10.6.1 Reação adversa ao medicamento .....	69
10.6.2 Informações de segurança de referência .....	69
10.7 Evento adverso grave.....	70
10.7.1 Definição de evento adverso grave.....	70
10.7.1.1 Situações que não são consideradas eventos adversos graves .....	70
10.7.2 Relato de evento adverso grave .....	71
10.7.2.1 Desfechos do estudo compostos.....	73
10.7.3 SUSARs.....	74
10.8 Situações especiais .....	74
10.8.1 Definição de situações especiais .....	74
10.8.2 Registro e relato de situação especial.....	75
10.8.3 Exposição durante gravidez e eventos de nascimento .....	75
10.8.3.1 Definição de exposição durante gravidez e eventos de nascimento .....	75
10.8.3.2 Exposição durante a gravidez e registro e relato de eventos de nascimento .....	76
<b>11 COMITÊS DO ESTUDO .....</b>	<b>77</b>
11.1 Comitê de Monitoramento de Segurança de Dados (CMSD).....	77
11.2 Comitê de Adjudicação de Evento .....	77
<b>12 CONSIDERAÇÕES ESTATÍSTICAS .....</b>	<b>78</b>
12.1 Desenho do Estudo .....	78
12.1.1 Fase piloto interna .....	78

<b>12.1.2 O estudo clínico principal .....</b>	<b>78</b>
<b>12.2 Randomização.....</b>	<b>78</b>
<b>12.3 Cálculo da Amostra .....</b>	<b>79</b>
<b>12.4 Análise Estatística .....</b>	<b>81</b>
<b>12.5 Análise dos resultados de viabilidade.....</b>	<b>81</b>
<b>12.6 Análise de resultados primários e secundários .....</b>	<b>81</b>
<b>12.7 Análises de sensibilidade .....</b>	<b>82</b>
<b>12.8 Análises de subgrupos.....</b>	<b>82</b>
<b>12.9 Dados perdidos .....</b>	<b>83</b>
<b>12.10 Política de Análise de estudos combinados .....</b>	<b>83</b>

<b>12.11 Tabela sumária de eventos .....</b>	<b>84</b>
<b>13 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS DO ESTUDO.....</b>	<b>86</b>
13.1 Condução ética do estudo .....	86
13.2 Consentimento livre e esclarecido.....	86
13.3 CEP .....	87
<b>14 CONTROLE DE QUALIDADE E GARANTIA DE QUALIDADE.....</b>	<b>88</b>
14.1 Gestão de qualidade: processos e dados críticos .....	88
14.1.1 Processos críticos .....	88
<b>15 RELATO E REGISTRO DE DADOS .....</b>	<b>90</b>
15.1 Documentação fonte.....	90
15.2 Fichas clínicas .....	91
15.3 Retenção de registros .....	91
15.4 Documentação do centro .....	92
<b>16 PROCEDIMENTO PARA MODIFICAÇÃO DO PROTOCOLO OU ENCERRAMENTO PREMATURO DO ESTUDO.....</b>	<b>93</b>
16.1 Desvio do protocolo .....	93
16.2 Emendas ao protocolo .....	93
16.3 Encerramento do estudo.....	93
<b>17 POLÍTICA DE PUBLICAÇÃO E APRESENTAÇÃO DE DADOS.....</b>	<b>94</b>
<b>18 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>95</b>

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1 - Regime de tratamento do estudo.....</b>	<b>12</b>
<b>Tabela 2 - Fluxograma de procedimentos .....</b>	<b>18</b>
<b>Tabela 4 – Cálculo amostral utilizando amostras pareadas em relação ao grupo controle.....</b>	<b>80</b>

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1 - Mortalidade ajustada por idade.....</b>	<b>22</b>
<b>Figura 2 - Mortalidade Global por faixa Etária – COVID-1913.....</b>	<b>22</b>
<b>Figura 3 – Fluxograma da pesquisa .....</b>	<b>29</b>
<b>Figura 4 - Mortalidade da influenza e COVID-19 .....</b>	<b>23</b>
<b>Figura 5 e 6 Casos e mortalidade diária em COVID-19 .....</b>	<b>35</b>

### ***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, controlado por placebo, para avaliar o efeito de fluvoxamina, ivermectina e metformina, na redução de hospitalização em pacientes com quadro leve de COVID-19 e alto risco de complicações.
Título Abreviado:	Reposicionamento de medicações disponíveis visando tratamento ambulatorial de pacientes com COVI-19 e sintomas leves.
Produto em Investigação:	Fluvoxamina, Ivermectina, Metformina
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
Investigadores coordenadores:	Gilmar Reis, Eduardo Augusto dos Santos Moreira Silva, Daniela Carla Medeiros Silva, Edward J Mills, Lehana Thabane
Instituições proponentes:	Cardresearch – Cardiologia Assistencial e de Pesquisa LTDA
Pesquisadores/ Instituições Colaboradoras	Ed. J Mills PhD. Lehana Thabane PhD McMaster University, Hamilton, Canadá
Objetivos:	<p><u>Objetivo Primário(s)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Avaliar o efeito da fluvoxamina, ivermectina e metformina na redução da necessidade de atendimento de urgência E observação por período superior a 12h devido a agravamento do COVID-19;</li> <li>• Avaliar o efeito da fluvoxamina, ivermectina e metformina na redução da necessidade de Hospitalização devido a infecção do trato respiratório inferior (ITRI) relacionada ao COVID-19</li> </ul> <p><u>Objetivos secundário (s)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Avaliar, em comparação com placebo, o efeito da fluvoxamina, ivermectina e metformina nos seguintes parâmetros: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Redução da carga viral após randomização (D<sub>3</sub> e D<sub>7</sub>);</li> <li>○ Número de dias com sintomas respiratórios após randomização;</li> <li>○ Eventos adversos sérios após randomização;</li> <li>○ Tempo entre o início tratamento até necessidade de Internação hospitalar/ atendimento de urgência devido a progressão do COVID-19</li> <li>○ Tempo entre o início tratamento até necessidade de Internação hospitalar por quaisquer causas;</li> <li>○ Efeito da Metformina em pacientes diabéticos que utilizavam metformina antes versus os que não utilizavam metformina.</li> <li>○ Segurança e tolerabilidade dos regimes de tratamento propostos;</li> <li>○ Escala de qualidade de vida e sintomas (Eq-5D-5L, Escala gripe OMS).</li> <li>○ Tempo início tratamento até óbito em 14, 28 dias e 60 dias.</li> <li>○ Segurança e tolerabilidade</li> </ul> </li> </ul>
Desenho:	Multicêntrico, duplo-cego, adaptativo, prospectivo e randomizado, de grupos paralelos, controlado por placebo, com seguimento de 8 semanas após a randomização.

Tratamento:	<p style="text-align: center;"><b>Tabela 1 - Regime de tratamento do estudo</b></p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="3">Esquema tratamento</th> </tr> <tr> <th>Visita Clínica</th> <th>Fluvoxamina</th> <th>Ivermectina</th> <th>Metformina XR</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>D<sub>0</sub> - Randomização</b></td> <td style="text-align: center;"><b>100 mg</b></td> <td style="text-align: center;"><b>12 mg se peso entre 40-60 Kg 18 mg se peso entre 60-80 Kg 24 mg se peso ≥ 80 kg</b></td> <td style="text-align: center;"><b>750 mg BID</b></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><b>D<sub>1</sub> a D<sub>5</sub></b></td> <td style="text-align: center;"><b>100 mg BID</b></td> <td style="text-align: center;"><b>Sem medicação</b></td> <td style="text-align: center;"><b>750 mg BID</b></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><b>D<sub>5</sub> a D<sub>9</sub></b></td> <td style="text-align: center;"><b>100 mg BID</b></td> <td style="text-align: center;"><b>Sem medicação</b></td> <td style="text-align: center;"><b>750 mg BID</b></td> </tr> </tbody> </table>		Esquema tratamento			Visita Clínica	Fluvoxamina	Ivermectina	Metformina XR	<b>D<sub>0</sub> - Randomização</b>	<b>100 mg</b>	<b>12 mg se peso entre 40-60 Kg 18 mg se peso entre 60-80 Kg 24 mg se peso ≥ 80 kg</b>	<b>750 mg BID</b>	<b>D<sub>1</sub> a D<sub>5</sub></b>	<b>100 mg BID</b>	<b>Sem medicação</b>	<b>750 mg BID</b>	<b>D<sub>5</sub> a D<sub>9</sub></b>	<b>100 mg BID</b>	<b>Sem medicação</b>	<b>750 mg BID</b>
		Esquema tratamento																			
Visita Clínica	Fluvoxamina	Ivermectina	Metformina XR																		
<b>D<sub>0</sub> - Randomização</b>	<b>100 mg</b>	<b>12 mg se peso entre 40-60 Kg 18 mg se peso entre 60-80 Kg 24 mg se peso ≥ 80 kg</b>	<b>750 mg BID</b>																		
<b>D<sub>1</sub> a D<sub>5</sub></b>	<b>100 mg BID</b>	<b>Sem medicação</b>	<b>750 mg BID</b>																		
<b>D<sub>5</sub> a D<sub>9</sub></b>	<b>100 mg BID</b>	<b>Sem medicação</b>	<b>750 mg BID</b>																		
Tratamento (continuação):	<p>Considerando 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 associado, pandemia persistente e com elevado número de casos no Brasil e o caráter de pandemia mundial, estamos propondo o braço placebo, o qual será reavaliado através de análise interina cega, por um comitê independente da pesquisa, a qual será realizada ao atingirmos 25, 50 e 75% da amostra de participantes inicialmente projetada. Neste momento reavaliaremos o cálculo amostral considerando o número real de desfechos obtidos durante o andamento da pesquisa e será realizada uma avaliação considerando também a possibilidade de futilidade de algum dos braços. Esta análise será realizada de forma cega, 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) encerrar braços do estudo, caso não haja projeções aceitáveis de benefício em detrimento de futilidade ou encerrar o protocolo caso seja atingido critérios de futilidade de todos os braços propostos. 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)Ivermectina; (3)Metformina e (4)Placebo, com doses conforme prevista no protocolo clínico (tabela 1). Este dia será considerado como D<sub>1</sub> (Randomização).</p> <p>A seguir teremos a administração diária dos produtos em investigação conforme proposta de tratamento conforme os braços da pesquisa, até o D<sub>10</sub>. Todos os pacientes serão submetidos a um teste rápido para confirmação do COVID-19 no momento da triagem. A carga viral será avaliada nos 600 pacientes iniciais (150 pacientes por grupo de tratamento), através de amostras nasofaríngeas/ oral, as quais serão coletadas imediatamente antes da randomização, no D<sub>3</sub> e no D<sub>7</sub> para a realização de RT-PCR.</p>																				
Critérios de inclusão	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Pacientes acima de 18 anos com capacidade para prover consentimento livre e esclarecido</li> <li>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 da data da triagem;</li> <li>3. Pacientes acima de 18 anos e com pelo menos UM dos seguintes critérios <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Idade ≥ 50 anos (não precisa de nenhum dos outros critérios)</li> <li>b. <i>Diabetes mellitus</i> requerendo medicação oral ou insulina</li> <li>c. Hipertensão arterial sistêmica necessitando pelo menos 01 medicação oral para tratamento</li> </ol> </li> </ol>																				

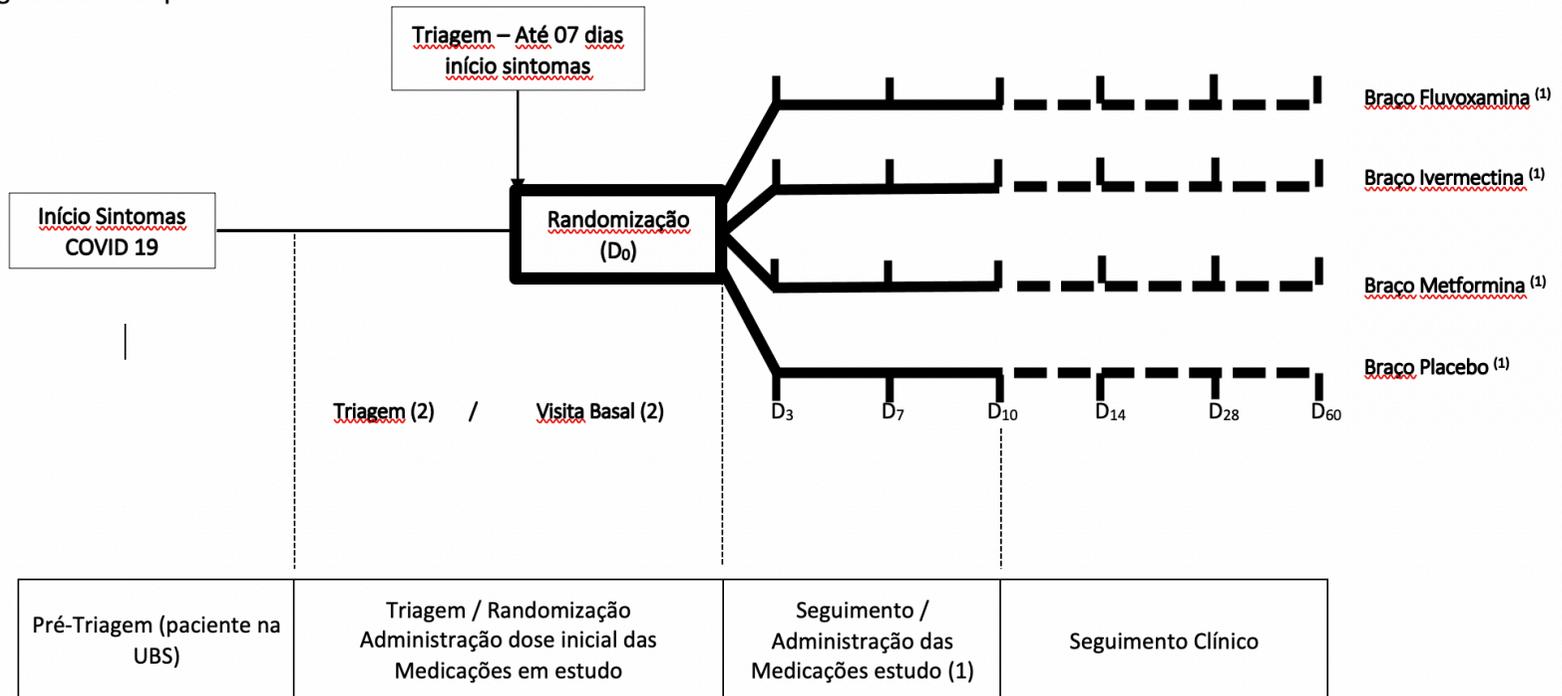
<p>Critérios de inclusão (Continuação)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>d. Doenças cardiovasculares conhecidas (insuficiência cardíaca, doença cardíaca congênita, doença valvar, doença arterial coronariana, miocardiopatias em tratamento, doenças cardíacas clinicamente manifesta e com repercussão clínica)</li> <li>e. Doença pulmonar sintomática e/ou em tratamento (enfisema, doenças fibrosantes)</li> <li>f. Pacientes com asma sintomática necessitando de uso crônico de agentes para o controle dos sintomas.</li> <li>g. Tabagismo</li> <li>h. Obesidade, definida como IMC &gt; 30 kg/m<sup>2</sup> em informações de peso e altura fornecida pelo paciente;</li> <li>i. Pacientes transplantados</li> <li>j. Pacientes vacinados para SARS-CoV2</li> <li>k. Paciente com doença renal crônica estágio IV ou em diálise.</li> <li>l. Pacientes imunossuprimidos/ em uso de corticoterapia (equivalente a pelo menos 10 mg de prednisona por dia) e/ou terapia imunossupressora)</li> <li>m. Pacientes com histórico de Câncer nos últimos 05 anos ou em tratamento oncológico atual</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>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.</li> <li>5. Disposição para utilizar o tratamento investigacional proposto e seguir os procedimentos previstos na pesquisa</li> </ul>
<p>Critérios de Exclusão:</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>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 &lt; 07 dias do início dos sintomas gripais);</li> <li>2. Pacientes com quadro respiratório agudo compatível com COVID-19 atendidos na rede de atenção primária e com decisão de hospitalização;</li> <li>3. Pacientes com quadro respiratório agudo devido a outras causas;</li> <li>4. Dispneia secundária a outras causas respiratórias agudas e crônicas ou infecções (ex.: DPOC descompensado, Bronquite aguda, Pneumonia, Hipertensão arterial pulmonar primária);</li> <li>5. Quadro gripal agudo apresentando pelo menos UM dos critérios abaixo: <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Frequência Respiratória &gt; 28/ min;</li> <li>b. SaO<sub>2</sub> &lt; 90% ou &lt; 93% em oxigenioterapia nasal a 10 l/ min;</li> <li>c. PaO<sub>2</sub>/ FIO<sub>2</sub> &lt; 300 mmHg</li> </ul> </li> <li>6. Pacientes em uso de inibidores de receptação de Serotonina (Donepezila, Sertralina)</li> <li>7. Uso das seguintes medicações nos últimos 14 dias: <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Inibidores da Monoamino-Oxidase (IMAO): Fenelzina, Tranilcipromina, Selegilina, Isocarboxazida, moclobemida;</li> <li>b. Uso de contrastes iodados durante o tratamento até 05 dias após o término;</li> <li>c. Uso de Agentes anti-retrovirais (Tratamento da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida – AIDS)</li> </ul> </li> <li>8. Pacientes com distúrbios psiquiátricos graves ou depressão maior não controlada ou controlada com algum dos medicamentos proibidos (item acima);</li> <li>9. Pacientes grávidas ou em amamentação;</li> <li>10. Histórico de arritmia cardíaca ventricular grave (Taquicardia ventricular, pacientes com fibrilação ventricular recuperados) ou Síndrome do QT longo;</li> </ul>

Critérios de Exclusão (cont...)	<p>11. Histórico de Cetoacidose diabética ou condição clínica que mantenha acidose metabólica persistente;</p> <p>12. Procedimento cirúrgico ou uso de contraste planejado para ocorrer durante o tratamento ou até 05 dias após a última dose da medicação em estudo;</p> <p>13. Etilismo atual diário e/ou não controlado;</p> <p>14. Histórico de convulsões no último mês ou quadro convulsivo não controlado;</p> <p>15. Histórico clínico de Cirrose Hepática ou classificação de Child-Pugh C;</p> <p>16. Pacientes com doenças neurológicas degenerativas graves conhecidas e/ou doenças mentais graves;</p> <p>17. Incapacidade do paciente ou representante dar o consentimento ou aderir aos procedimentos propostos no protocolo;</p> <p>18. Hipersensibilidade e/ou intolerância conhecida a Fluvoxamina, Ivermectina ou Metformina;</p> <p>19. Incapacidade de tomar medicações orais;</p>
Desfechos Primários e Secundários:	<p><u>Desfecho primário:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Avaliar o efeito da fluvoxamina, ivermectina e metformina na redução da necessidade de atendimento de urgência E observação por período superior a 12h devido a agravamento do COVID-19;</li> <li>○ Avaliar o efeito da fluvoxamina, ivermectina e metformina na redução da necessidade de Hospitalização devido a infecção do trato respiratório inferior (ITRI) relacionada ao COVID-19</li> </ul> <p><u>Desfechos secundários:</u></p> <p>Os desfechos secundários irão avaliar, em relação ao grupo placebo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Mudança da carga viral no dia 03 e 07 após randomização (Avaliação a ser realizada nos primeiros 600 pacientes randomizados – 150 pacientes em cada estrato);</li> <li>○ Tempo até melhora clínica (até 28 dias da randomização), definido como melhora superior a 50% em referência aos sintomas no momento da randomização;</li> <li>○ 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; hospitalização devido a progressão da COVID-19) ou complicações diretamente associadas a COVID-19;</li> <li>○ Número de dias com sintomas respiratórios desde a randomização</li> <li>○ Hospitalização por quaisquer causas</li> <li>○ Hospitalização por progressão do COVID-19</li> <li>○ Mortalidade devido a complicações pulmonares</li> <li>○ Mortalidade cardiovascular</li> <li>○ Mortalidade por quaisquer causas</li> <li>○ Eventos adversos (até 28 dias);</li> <li>○ Avaliação de escala de sintomas de COVID-19 (D<sub>1</sub> a D<sub>28</sub>)</li> <li>○ Avaliação da Escala de piora clínica da OMS (D<sub>1</sub> a D<sub>10</sub>)</li> <li>○ Avaliação da Escala Global de saúde PROMIS (“Global-10”) dias 14 e 60 após randomização</li> <li>○ Taxa de mortalidade dos pacientes no dia 14 e 28 dias;</li> <li>○ Proporção de pacientes não aderentes com o produto em investigação;</li> <li>○ Reações adversas específicas às medicações em estudo: fluvoxamina, ivermectina e metformina.</li> </ul>
Procedimentos	Ver programação de procedimentos do estudo para detalhes e visitas aplicáveis.

<p>Procedimentos (continuação)</p>	<p><u>Visita 1 - visita de triagem (D1).</u>  Pacientes atendidos na rede de atenção primária ou nas unidades de pronto-atendimento do SUS ou pacientes atendidos nas unidades de pronto-atendimento da medicina suplementar, 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"> <li>• obtenção do o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) para os sujeitos potencialmente elegíveis antes de quaisquer procedimentos relacionados a este protocolo.</li> <li>• checagem dos critérios de inclusão/ exclusão</li> <li>• 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.</li> <li>• 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 exame na triagem.</li> </ul> <p><u>Visita 2 - visita basal, randomização e administração da primeira dose do medicamento em investigação (D1)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• A visita de randomização deve ser realizada imediatamente após a visita de triagem, na mesma avaliação.</li> <li>• realização dos procedimentos da visita basal, conforme fluxograma da pesquisa: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ amostra de secreções de vias aéreas para realização de RT-PCR para Sars-CoV2 nos primeiros 800 pacientes (avaliação de carga viral – previsto nos primeiros 200 pacientes de cada estrato)</li> </ul> </li> <li>• teste urinário de gravidez para mulheres com pelo menos uma menstruação ocorrida nos últimos 12 meses;</li> <li>• checagem dos critérios de inclusão/ exclusão</li> <li>• randomização em sistema IWRS.</li> <li>• realização do questionário de síndrome gripal aguda da OMS</li> <li>• aferição da oximetria digital</li> <li>• 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. Todos os pacientes receberão também contato telefônico 24 hs, para ser acionado em caso de necessidade e serão orientados sobre o contato telefônico diário o qual será realizado pela equipe da pesquisa até o D10. Os 800 pacientes iniciais farão a auto-coleta de swab nasal e de saliva para a realização de RT-PCR por ocasião da randomização, D3 e D7 de tratamento. Os pacientes serão orientados sobre esta coletas domiciliares e logística para coleta das amostras na residência dos mesmos.</li> </ul> <p><u>Avaliações após randomização</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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, seguindo as orientações das autoridades de saúde no que tange às recomendações de confinamento e distanciamento dos casos.</li> </ul>
--	--

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Avaliações diárias de contato telefônico: entre D<sub>1</sub> e D<sub>10</sub> 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. Nos 600 pacientes iniciais haverá informações adicionais por ocasião dos contatos telefônicos dos dias D<sub>2</sub> e D<sub>6</sub>, quando o paciente será orientado sobre a auto-coleta das amostras para pesquisa de carga viral (Swab nasal + saliva) a ser realizada no dia seguinte;</li> <li>• Avaliação do D<sub>14</sub> – contato telefônico/ vídeo-chamada para avaliação da evolução do quadro clínico e verificação de desfechos.</li> <li>• Avaliação do D<sub>28</sub> – contato telefônico/ vídeo-chamada para avaliação da evolução do quadro clínico e verificação de desfechos presencial. Será avaliado eventual persistência de sintomas surgidos por ocasião do diagnóstico de COVID-19.</li> </ul> <p><u>Comitê de Acompanhamento da Pesquisa</u></p> <p>Será estabelecido um comitê diretivo da pesquisa, um comitê independente de monitoramento de dados e segurança e um comitê de acompanhamento dos desfechos de forma cega até que seja definido pela finalização do estudo.</p> <p>O comitê diretivo da pesquisa assegurará a integridade científica do estudo somado aos cuidados operacionais para a condução da pesquisa de forma adequada. O comitê de monitoramento de segurança será constituído por pesquisadores experientes externos para assegurar a segurança global dos sujeitos da pesquisa participantes e os dados dos grupos, de forma cega. 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>
Tamanho da Amostra	Está planejado randomizar um total de 2.724 pacientes distribuídos nos quatro braços de tratamento
Métodos Estatísticos	<p>Este estudo será realizado em duas fases: (1) Fase piloto interna a qual será considerada para os primeiros 100 pacientes. Esta fase é 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 haverá análises e os dados dos pacientes e estes serão inclusos para análise 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.</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. A amostra foi calculada 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.</p> <p>O desenho do protocolo será adaptativo, com previsão de análise interina cega compreendendo 25, 50 e 75% da amostra de participantes inicialmente projetada. O cálculo amostral será 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. Tratamento: Fluvoxamina, Ivermectina e Metformina em grupos paralelos pelo período planejado. Interromper se sintomas ou reações adversas.
2. Triagem e Randomização devem ser realizadas na mesma visita. Assegurar que o paciente seja randomizado por ocasião do atendimento.
3. As visitas subsequentes: D<sub>3</sub>, D<sub>7</sub>, D<sub>10</sub>, D<sub>14</sub>, D<sub>28</sub>, D<sub>60</sub> serão realizadas através de contato telefônico. Em qualquer momento visitas extras de segurança poderão ser realizadas. As visitas D<sub>14</sub> e D<sub>28</sub> são consideradas visitas de desfecho para a pesquisa. As visitas D<sub>28</sub> e D<sub>90</sub> são consideradas visitas pós estudo de acompanhamento de complicações tardias relacionadas ao COVID-19 e avaliação eventual de reações adversas tardias aos medicamentos da pesquisa e serão realizadas através de contato telefônico. Não há previsão de visitas presenciais 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.
4. Contato diário por telefone (não assinaladas acima) serão realizadas entre os Dias 1 a 9 de tratamento, à exceção dos dias acima descritos, os quais serão presenciais.

**Tabela 1 Fluxograma de procedimentos**

FLUXOGRAMA	CRONOGRAMA DE VISITAS DO ESTUDO							
	V1 Triagem <sup>(1)</sup>	V2 Basal/ Randomiza ção <sup>(2)</sup>	V3 Dia 3	V4 Dia 7	V5 Dia 10	V6 Dia 14	V7 Dia 28	V8 Dia 60 (EoS ou Término Precoce
			V3 <sup>(3)</sup> +1 dia	V4 <sup>(3)</sup> +1 dia	V5 ± 2 dias	V6 <sup>(3)</sup> ± 2 dias	V7 <sup>(3)</sup> ± 3 dias	V8 ± 5 dias
Consentimento Livre e Esclarecido	X							
Revisão dos Critérios de Elegibilidade	X	X						
Demografia	X							
História Médica		X						
Exame Físico		X						
Peso		X			X			
Altura		X						
Sinais Vitais (Freq. Pulso, Temperatura)		X			X			
ECG (aferição do QT)		X	X	X	X			
Oximetria		X	X	X	X			
Teste Gravidez	X <sup>(4)</sup>							
Eventos Adversos		X <sup>(5)</sup>	X	X	X	X	X	X
Medicações concomitantes prévias		X	X	X	X			
Questionário sintomas ripais da OMS	X <sup>(6,7)</sup>	X <sup>(6,7)</sup>	X <sup>(6,7)</sup>	X <sup>(6,7)</sup>	X <sup>(6,7)</sup>	X <sup>(6,7)</sup>		
Escala piora Clínica da OMS	X <sup>(6,7)</sup>	X <sup>(6,7)</sup>	X <sup>(6,7)</sup>	X <sup>(6,7)</sup>	X <sup>(6,7)</sup>	X <sup>(6,7)</sup>		
Escala Global de Saúde PROMIS (Global-10)		X <sup>(6,7)</sup>				X <sup>(6,7)</sup>		X <sup>(6,7)</sup>
Randomização		X <sup>(8)</sup>						
Administração Tratamento investigacional <sup>(9)</sup>		X <sup>(10)</sup>	X <sup>(11)</sup>	X <sup>(11)</sup>	X <sup>(11)</sup>			
Verificação dos desfechos clínicos		X <sup>(12)</sup>	X	X	X	X	X	X <sup>13</sup>
Avaliação de Carga Viral (150 pacientes/ estrato – 600 pacientes total)		X	X	X				

FLUXOGRAMA	CRONOGRAMA DE VISITAS DO ESTUDO							
	V1 Triagem <sup>(1)</sup>	V2 Basal/ Randomização <sup>(2)</sup>	V3 Dia 3	V4 Dia 7	V5 Dia 10	V6 Dia 14	V7 Dia 28	V8 Dia 60 (EoS ou Término Precoce)
			V3 <sup>(3)</sup> +1 dia	V4 <sup>(3)</sup> +1 dia	V5 ± 2 dias	V6 <sup>(3)</sup> ± 2 dias	V7 <sup>(3)</sup> ± 3 dias	V8 ± 5 dias
Teste Rápido para SARS-CoV2	X <sup>(1)</sup>							
Cartão de Identificação do paciente		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)
- 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 China<sup>1</sup>. Esses casos iniciais foram relatados entre pessoas ligadas a um mercado local de frutos do mar, de Huanan, (“mercado úmido”)<sup>2</sup>. 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 selvagens<sup>2</sup>.

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-nCoV<sup>3</sup>. 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 China<sup>3</sup>.

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”<sup>4</sup>. 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)<sup>5</sup>.

Em 11 de Março de 2020 a Organização mundial de saúde declarou a COVID-19 como uma pandemia mundial<sup>6,7</sup>.

## 1.2 Transmissão

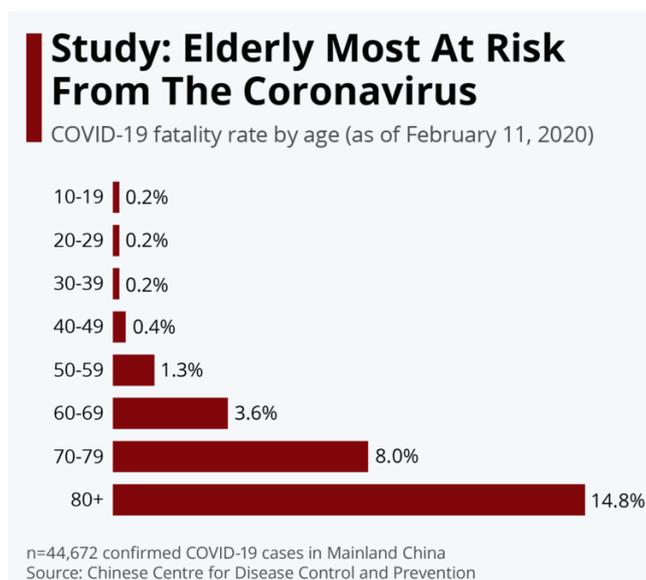
Inicialmente os casos iniciais foram resultantes de contato com o mercado original de frutos do mar<sup>2,8</sup>. Logo foram identificados casos de transmissão entre humanos, através de contato próximo, aparentemente sem epidemiologia relacionada, configurando a transmissão comunitária, sendo vários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

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 ( $R_0 = 1,77$ )<sup>10</sup>. 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 4,71<sup>12</sup>. 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)<sup>9,10</sup>. As diretrizes mais recentes das autoridades de saúde chinesas declararam uma duração média de incubação de 7 dias, variando de 2 a 14 dias<sup>12</sup>.

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 Wuhan. 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 mesmo<sup>9</sup>.

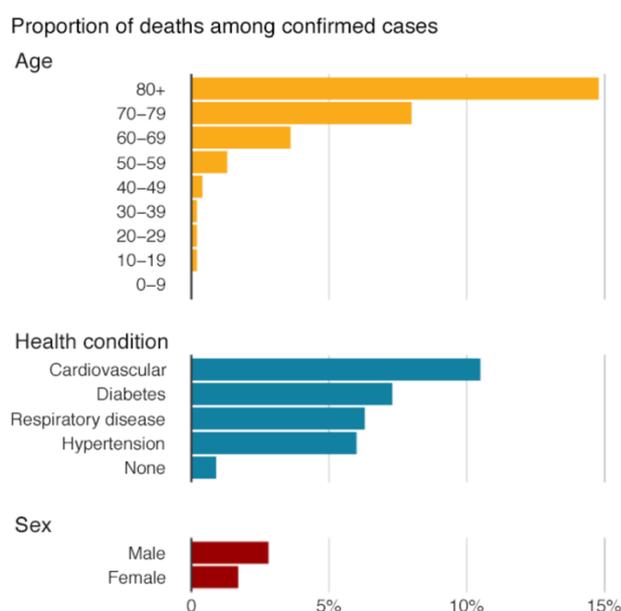
## 1.3 Manifestações Clínicas e perfil de Risco

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%), dispneia (55%), mialgias (44%), expectoração (28%)<sup>11</sup>. 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%), Dispneia (40%)<sup>13</sup>. Estas mesmas séries identificaram subgrupo de pacientes com maior risco de mortalidade, sendo atualmente considerado os seguintes quantitativos:

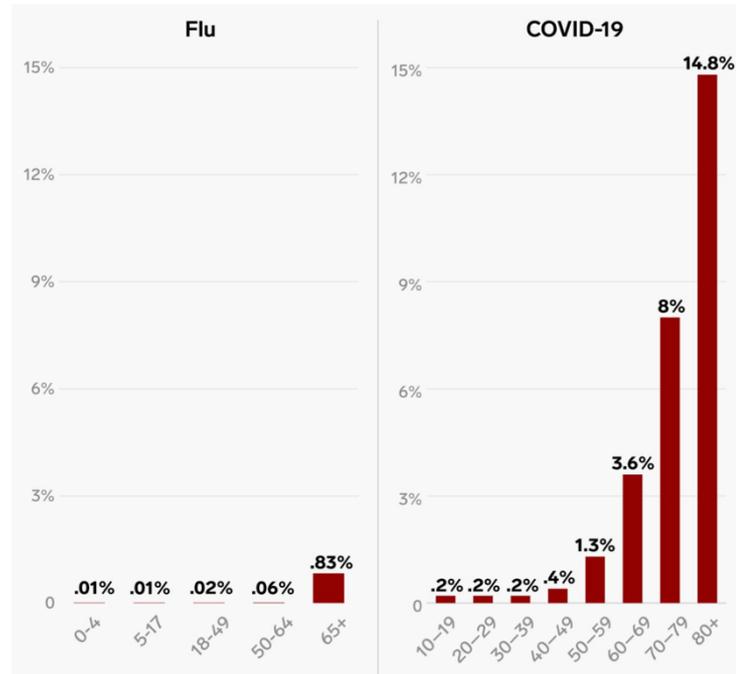


**Figura 1 - Mortalidade ajustada por idade**

A mortalidade também é elevada em alguns estratos de doenças, conforme inicialmente sugerido pelos primeiros estudos epidemiológicos realizados nos casos em Wuham. 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 comorbidades<sup>13</sup>.



**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<sup>14,15</sup>. 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 pacientes<sup>16</sup>. 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 inflamatória<sup>17</sup>. 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-19<sup>5</sup>.

### 1.5 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<sup>18,19</sup>, a Gripe Suína H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>, surgida inicialmente no México em 2009<sup>20</sup> e o Coronavírus causador da Síndrome Respiratória do Meio Oeste (MERS-CoV) a qual surgiu na Arábia Saudita em 2012<sup>21</sup>.

Dentro deste continuum de doenças emergentes surge em dezembro de 2019 um novo subtipo de coronavírus em Wuham inicialmente causando um surto de pneumonia viral e depois transformando em uma epidemia na China e a nível global posteriormente<sup>11,22,23</sup>. 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<sup>24,25</sup>.

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<sup>26,27</sup>. 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 globo<sup>28</sup>.

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 leve<sup>29</sup>. 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 existem tratamentos suportivos.

## 2 OBJETIVOS DO ESTUDO

O objetivo deste estudo avaliar a eficácia, segurança e benefício do uso de Fluvoxamina, Ivermectina e Metformina em pacientes acometidos agudamente com o COVID-19 e apresentem 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: (1) Fluvoxamina; (2) Ivermectina; (3) Metformina e (4) Placebo.

A participação do sujeito de pesquisa no protocolo é de 60 dias, sendo os 10 primeiros dias a fase de tratamento e o período remanescente destinado ao seguimento após finalização do tratamento.

### 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 > 12 horas, em pacientes agudamente acometidos e com evidências de alto risco para complicações;
- Redução da necessidade de hospitalização por progressão da COVID-19 (agravamento da pneumonia viral) em pacientes agudamente acometidos e com evidências de alto risco para complicações;

### 2.2 Objetivos/ desfechos secundários

Os objetivos secundários propostos são:

- Mudança da carga viral no dia 03 e 07 após randomização (Avaliação a ser realizada nos primeiros 600 pacientes randomizados – 150 pacientes em cada estrato);
- Tempo até melhora clínica (até 28 dias da randomização), definido como melhora superior a 50% em referência aos sintomas no momento da randomização;
- 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; hospitalização devido a progressão da COVID-19 ou complicações diretamente associadas a COVID-19);
- Número de dias com sintomas respiratórios desde a randomização

- Hospitalização por quaisquer causas
- Hospitalização por progressão do COVID-19
- Mortalidade devido a complicações pulmonares
- Mortalidade cardiovascular
- Mortalidade por quaisquer causas
- Eventos adversos (até 28 dias);
- Avaliação da escala de sintomas de COVID-19 (D<sub>1</sub> a D<sub>28</sub>)
- Avaliação da escala de piora clínica da OMS (D<sub>1</sub> a D<sub>10</sub>)
- Avaliação da escala global de saúde PROMIS (“Global-10”) dias 14 e 60 após randomização
- Taxa de mortalidade dos pacientes no dia 14 e 28 dias;
- Proporção de pacientes não aderentes com o produto em investigação;
- Reações adversas específicas às medicações em estudo: fluvoxamina, ivermectina e metformina

### **2.3 Objetivos exploratórios**

- Taxa de complicações estratificadas pela idade
- Taxa de uso de corticoterapia
- Taxa de uso de antibioticoterapia
- Taxa de complicações observadas em pacientes utilizando anti-inflamatórios não esteroidais.
- Medicações concomitantes utilizadas pelo paciente desde 30 dias anterior à triagem até o D<sub>14</sub>

### 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 fluvoxamina, ivermectina e metformina, na redução de hospitalização de pacientes com quadro leve de COVID-19 e alto risco para complicações.

Os grupos serão os seguintes:

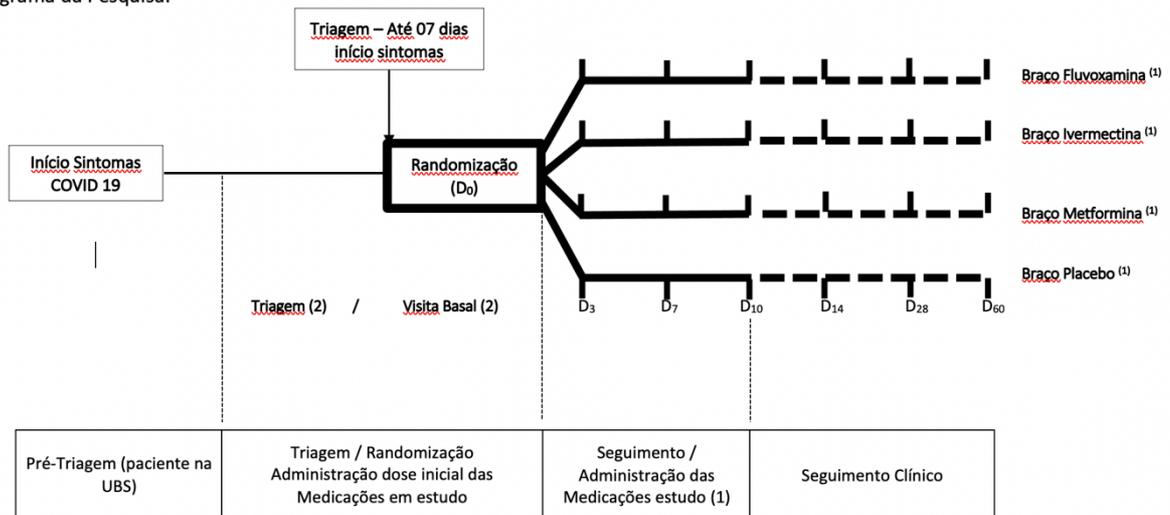
1. Placebo
2. Fluvoxamina
3. Ivermectina
4. Metformina

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

O protocolo é desenhado para atingir 800 pacientes em cada um dos 4 grupos acima, em razão randomização de 1:1:1:1. 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 será objeto de notificação imediata para as autoridades regulatórias e ao ministério da saúde, conforme normas vigentes.

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.

Fluxograma da Pesquisa:



1. Tratamento: Fluvoxamina, Ivermectina e Metformina em grupos paralelos pelo período planejado. Interromper se sintomas ou reações adversas.
2. Triagem e Randomização devem ser realizadas na mesma visita. Assegurar que o paciente seja randomizado por ocasião do atendimento.
3. As visitas subsequentes: D<sub>3</sub>, D<sub>7</sub>, D<sub>10</sub>, D<sub>14</sub>, D<sub>28</sub>, D<sub>60</sub> serão realizadas através de contato telefônico. Em qualquer momento visitas extras de segurança poderão ser realizadas. As visitas D<sub>14</sub> e D<sub>28</sub> são consideradas visitas de desfecho para a pesquisa. As visitas D<sub>28</sub> e D<sub>60</sub> são consideradas visitas pós estudo de acompanhamento de complicações tardias relacionadas ao COVID-19 e avaliação eventual de reações adversas tardias aos medicamentos da pesquisa e serão realizadas através de contato telefônico. Não há previsão de visitas presenciais 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.
4. Contato diário por telefone (não assinaladas acima) serão realizadas entre os Dias 1 a 9 de tratamento, à exceção dos dias acima descritos, os quais serão presenciais.

Figura 3 – Fluxograma da pesquisa

### 3.2 Justificativa do desenho do estudo

O DMC para o COVID19\_MG\_AMB\_2 revisou dados da literatura atual referente a possíveis tratamentos de eficácia dos medicamentos propostos nesta pesquisa

### 3.3 Racional para o uso de fluvoxamina

A fluvoxamina é um inibidor seletivo da recaptção da serotonina (ISRS) e um agonista dos receptores  $S_{1R}^{30}$ . 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 inflamação<sup>31</sup>. A proteína  $S_{1R}$  demonstrou inibir a enzima  $1\alpha$  do sensor de estresse

do ER que requer inositol ( $IRE_1$ ) splicing mediado de  $XBP_1$ , um regulador fundamental na produção de citocinas<sup>32</sup>. 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 sepse<sup>33</sup>. 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 sobrevida quando tratados com fluvoxamina (um agonista  $S_1R$ ). Ao investigar o mecanismo subjacente a esse efeito, os autores demonstraram que os receptores de  $S_1R$  inibem a atividade de  $IRE_1$ , 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  $S_1R$  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”<sup>34,35</sup>. 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<sup>36,37</sup>. Foi demonstrado que Nsp6 adicional se associa fisicamente com  $S_1R$ <sup>38</sup>. De forma crítica,  $S_1R$  não apenas conduz precocemente estágio de autofagia através da via  $IRE_1/UPR$ , mas também é essencial para a fusão lisossomal e para completar a autofagia, provavelmente acompanhando componentes do complexo SNARE<sup>39</sup>. É possível que a ativação de  $S_1R$  com fluvoxamina pode superar a inibição de Nsp6 de  $S_1R$  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<sup>40,41</sup>.

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 cérebro<sup>42</sup>. No caso do COVID-19, isso pode aumentar os efeitos do tratamento no epitélio das vias aéreas<sup>43</sup>. 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<sup>44,45</sup>.

### **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<sup>46,47,48</sup>. Agonistas S<sub>1</sub>R (como fluvoxamina) regulam o estresse associado ao ER. Os efeitos do ligante S<sub>1</sub>R durante o estresse ER mediado e outras funções do ER podem reduzir disfunção / dano de órgão<sup>49,50</sup>.

### **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<sup>51,52</sup>.

### **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<sup>53,54</sup>. A melatonina pode atuar nesta via de NLRP3 para reduzir a inflamação<sup>55,56</sup>. A fluvoxamina inibe o metabolismo da melatonina, portanto pode aumentar o nível de melatonina no organismo, o que pode ser benéfico no COVID-19<sup>57</sup>.

## **3.4 Racional para o uso de Ivermectina**

Estudos *in vitro* tem demonstrado que a ivermectina inibe a replicação de muitos vírus, incluindo influenza, zika, dengue e outros. Foi visto também que ela inibe a replicação do SARS-CoV2 em culturas de células infectadas, levando à ausência de quase todo o material viral em 48h. Além destes, em diversos modelos animais, quando infectados com SARS-CoV2 ou coronavírus

semelhantes, o uso da ivermectina em diversos estudos pré-clínicos e clínicos resultou em uma queda significativa da carga viral e bloqueou diversas vias inflamatórias associadas a proteólise, lise celular e consequente redução de dano em órgãos<sup>58,59,60,61,62,63,64,65,66</sup>.

Da mesma forma, diversos estudos *in vivo* com modelos animais utilizando a ivermectina resultou em ativação de diversas vias anti-inflamatórias, potencializando estes mecanismos através da inibição tanto de diversas citocinas associadas a ativação inflamatória bem como da transcrição do fator nuclear- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B), fator envolvido em resposta inflamatória descontrolada<sup>67,68,69</sup>.

Alguns estudos observacionais e estudos randomizados abertos com pequeno número de pacientes utilizando a ivermectina em pacientes com COVID-19 sugerem que (1) a ivermectina previne a transmissão e o desenvolvimento da doença COVID-19 em pessoas saudáveis expostas a pacientes infectados<sup>70,71,72,73</sup>; (2) acelera a recuperação clínica, minimizando a evolução para complicações em pacientes com quadro clínico leve e moderada se tratados logo após os sintomas<sup>74,75,76</sup>; (3) acelera a recuperação e evita a admissão na UTI e morte de pacientes hospitalizados<sup>77,78,79,80</sup> e, em regiões nas quais seu uso foi generalizado, ela (4) indica possível redução na mortalidade, entretanto tais estudos não ajustaram as co-variáveis e tampouco realizaram um cálculo amostral que demonstre suportar as conclusões obtidas.<sup>81,82</sup>.

Tais evidências mostram a necessidade de estudar este fármaco utilizando modelo de desenho adaptativo e utilizando metodologia robusta para verificação do real papel deste fármaco no contexto do tratamento do COVID-19.

### 3.5 Racional para o uso de Metformina

Desde o surgimento dos primeiros casos de pneumonia viral associada ao SARS-CoV2 até hoje diversas condições clínicas foram definitivamente associadas com as complicações ocorridas, progressão de infecção do trato respiratório inferior, insuficiência respiratória e morte. Acredita-se que tais condições propiciam ao vírus o desenvolvimento de uma resposta inflamatória exacerbada. Estas condições clínicas são hoje consideradas como fatores de risco para agravamento da COVID-19. Dentre essas, a idade avançada é uma das mais importantes e associadas a esta a hipertensão, diabetes, doença arterial coronariana, tabagismo, obesidade. Neste contexto, a obesidade possui destaque, uma vez que após ajustado para os outros fatores de risco a obesidade aparece como um importante fator associado a piora ventilatória e necessidade de assistência ventilatória artificial<sup>83</sup>. Pacientes com índice de massa corpórea  $> 25 \text{ kg/m}^2$  ou homens com excesso de tecido adiposo visceral apresentam risco elevado de necessitar de suporte ventilatório invasivo no curso do COVID-19<sup>84</sup>.

Adipócitos viscerais secretam diversos pro-mediadores inflamatórios e moléculas pró-coagulantes, incluindo interleucina (IL) -6, tumor fator de necrose  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) adipocinas e dímero D,

sendo observado em pacientes com COVID-19 uma elevada produção de quimiocinas inflamatórias e pró-coagulantes, as quais foram identificadas e associadas ao quadro inflamatório pulmonar destes pacientes<sup>85,86</sup>. Nos pacientes com diabetes mellitus do tipo 2 e O TNF- $\alpha$ , e IL-6 estão elevados e os níveis de IL-10 estão reduzidos, havendo uma relação direta destas alterações com a intensidade da resistência à insulina observadas nestes pacientes<sup>87</sup>.

A metformina, um medicamento para diabetes tipo 2, diminui os níveis de TNF $\alpha$ , adipocinas e IL-6, e aumentam os níveis de IL-10, sendo estas modificações observadas tanto em estudos experimentais quanto em estudos realizados em pacientes com diabetes mellitus do tipo 2 e estão mais evidente nas mulheres<sup>88,89,90</sup>. Estes efeitos associado a redução das adipocinas circulantes podem contribuir para minimizar o grau de resposta inflamatória e assim reduzir a gravidade da doença<sup>91</sup>.

Estudos clínicos tem sugerido que as complicações clínicas e mortalidade em pacientes com COVID-19 podem ser menores em pacientes em uso de metformina, entretanto o caráter observacional e retrospectivo (análise de prontuários) bem como outros estudos não confirmarem essa associação dificulta a adoção desta como parte do tratamento de pacientes internados<sup>92,93,94,95</sup>. Recentemente um estudo observacional identificou a metformina como potencial redutor de mortalidade em mulheres<sup>96</sup>.

Considerando estas evidências conflitantes na literatura e a segurança do uso de metformina, adquirida através de décadas de uso na prática clínica, insurge a necessidade de estudos randomizados e prospectivos com essa droga em pacientes com COVID-19.

## **3.6 Justificativa da dose/regime, via de administração e duração do tratamento**

### **3.6.1 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 envolvidos<sup>97</sup>. 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 S<sub>1</sub>R, aparentemente a dose de 200 mg/ dia é suficiente para o efeito agonista esperado a S<sub>1</sub>R.

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.

### **3.6.2 Ivermectina**

Diversos estudos utilizando a ivermectina seja com objetivo de profilaxia, seja com o objetivo de tratamento tem utilizado o fármaco em dose única, a qual oscila entre 150-250µg/kg.

Semelhante aos estudos os quais utilizaram a ivermectina como antiparasitário, optamos por utilizar o esquema de dose fixa por faixa de peso. Assim, pacientes com peso abaixo de 60 kg receberão 12 mg de ivermectina, entre 60 a 80 kg receberão a dose de 18 mg e os pacientes com peso acima de 80 kg receberão a dose de 24 mg de ivermectina. Esta dose tem demonstrado ser segura nestes estudos e em estudos em pacientes com COVID-19.

Os dados de literatura a respeito de uma dose suplementar são conflitantes e portanto neste estudo optaremos por utilizar a dose única.

### **3.6.3 Metformina**

Até o momento do desenho deste protocolo não há estudos clínicos registrados (randomizado e duplo-cego) para tratamento de COVID-19 em fase inicial contendo metformina. Optamos por utilizar a dose de 750 mg em duas tomadas diárias da metformina uma vez que em praticamente todos os estudos clínicos onde os efeitos anti-inflamatórios são clinicamente relevantes utilizaram a dose de 500 mg em duas tomadas ou 750 mg em duas tomadas diárias.

Optamos por utilizar a formulação de liberação prolongada uma vez que a mesma provoca menor efeito adverso gastrointestinal a a biodisponibilidade é mais consistente e estável, o que torna-se uma vantagem, ao ofertar uma dose sérica uniforme.

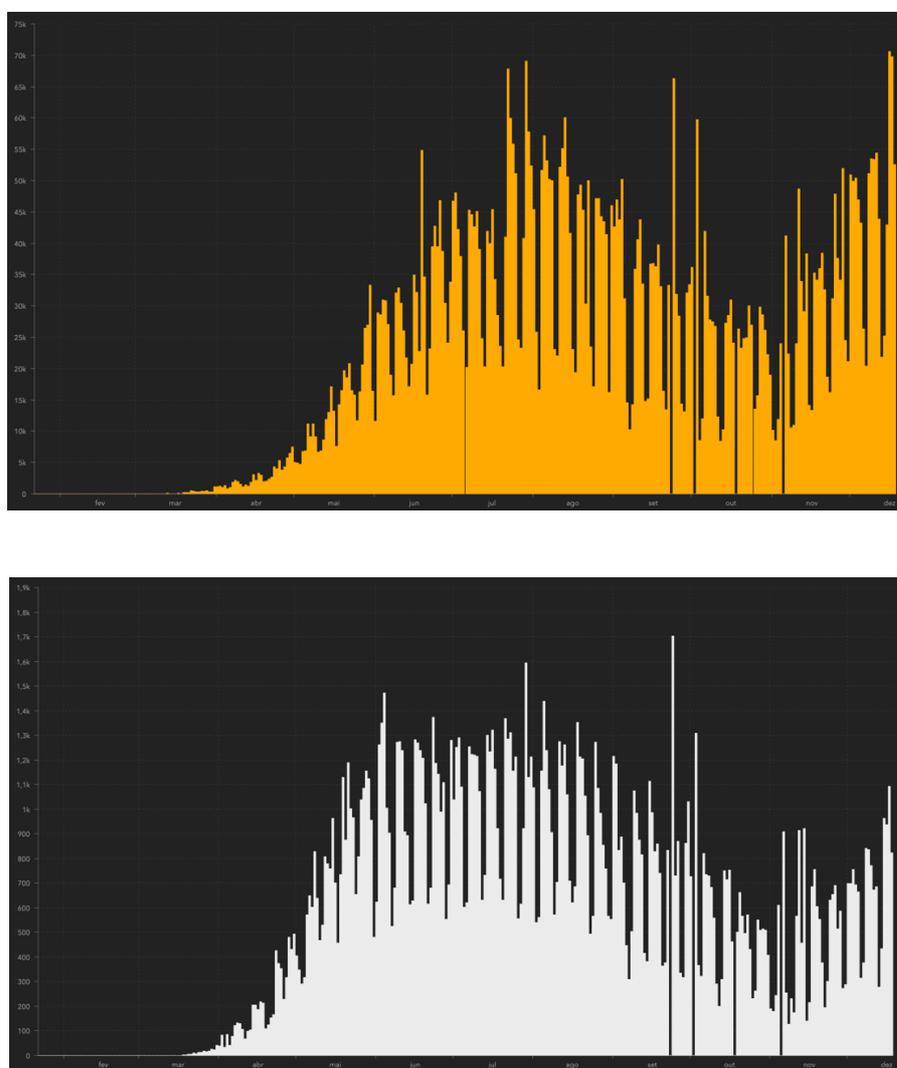
## **3.7 Justificativa para o estudo**

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](http://www.clinicaltrials.gov) há atualmente 4.195 estudos clínicos direcionados a COVID-19, muitos dos quais realizados em condições não ideais ou com desenhos inadequados<sup>98</sup>.

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 Brasil<sup>99</sup>. Muitos destes estudos trouxeram informações importantes as quais impactaram a forma em que a COVID-19 é abordada, provocando mudanças assistenciais em diversos países.

Entretanto tanto a morbidade e mortalidade pouco foi reduzida, sendo imprescindível a continuidade deste esforço acadêmico para fazer frente à pandemia em curso. Hoje, 17 de Dezembro a pandemia ainda mostra sinais de exuberância, com índices crescentes de casos, hospitalizações e mortalidade (Figura 4, 5).



**Figura 5 e 6 - Números de casos (cor amarela) e óbitos (cor branca) diários associados a COVID-19**

**Fonte: Johns Hopkins university data Center (17/12/2020)**

Há portanto a necessidade de ofertarmos uma resposta 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.

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](http://www.clinicaltrials.gov) há atualmente 4.195 estudos clínicos direcionados a COVID-19, muitos dos quais realizados em condições não ideais ou com desenhos inadequados<sup>100</sup>.

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 Brasil<sup>101</sup>. 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 mesmo nexos 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:

- V1 (D<sub>0</sub>) – Visita de triagem
- V2 (D<sub>0</sub>) – Visita Basal + Randomização (Início da fase de tratamento)
- V3 (D<sub>3</sub>) – Contato Telefônico do Dia 3 (+ 1 dia)
- V4 (D<sub>7</sub>) – Contato Telefônico do Dia 7 (+ 1 dia)
- V5 (D<sub>10</sub>) – Contato Telefônico do Dia 10 ( $\pm$  2 dias ; Fim da fase de tratamento)
- V6 (D<sub>14</sub>) – Contato Telefônico do Dia 14 ( $\pm$  2 dias)
- V7 (D<sub>28</sub>) – Contato Telefônico do Dia 28 ( $\pm$  3 dias)
- V8 (D<sub>60</sub>) – 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 quatro braços da pesquisa na razão de 1:1:1:1 para o tratamento com o(s) produto(s) em investigação.

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 (Fluvoxamina; Ivermectina; Metformina ou placebo).

## **4.2 Duração da participação no estudo**

A participação de cada sujeito de pesquisa elegível inclui uma visita de triagem (D<sub>0</sub>), seguida pela fase de tratamento (com duração de 10 dias por participante), a qual encerrará no D<sub>09</sub>. O estudo continuará em uma fase de seguimento após finalização do produto em investigação sendo previsto contato telefônico nos dias 28 e 60 após a data de randomização.

Para efeito de verificação do desfecho primário e co-primário será adotado o acompanhamento até 14 e 28 dias, respectivamente. 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.

## 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

- a) Pacientes acima de 18 anos com capacidade para prover consentimento livre e esclarecido;
- b) 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 da data da triagem;
- c) Pacientes acima de 18 anos e com pelo menos UM dos seguintes critérios
  1. Idade  $\geq$  50 anos (não necessita de nenhum outro critério de risco)
  2. *Diabetes mellitus* requerendo medicação oral ou insulina
  3. Hipertensão arterial sistêmica necessitando pelo menos 01 medicação oral para tratamento
  4. Doenças cardiovasculares conhecidas (insuficiência cardíaca, doença cardíaca congênita, doença valvar, doença arterial coronariana, miocardiopatias em tratamento, doenças cardíacas clinicamente manifesta e com repercussão clínica)
  5. Doença pulmonar sintomática e/ou em tratamento (enfisema, doenças fibrosantes)
  6. Pacientes com asma sintomática necessitando de uso crônico de agentes para o controle dos sintomas
  7. Tabagismo
  8. Obesidade, definida como IMC  $>$  30 kg/m<sup>2</sup> em informações de peso e altura fornecida pelo paciente
  9. Pacientes transplantados
  10. Paciente com doença renal crônica estágio IV ou em diálise.
  11. Pacientes imunossuprimidos/ em uso de corticoterapia (equivalente a pelo menos 10 mg de prednisona por dia) e/ou terapia imunossupressora)
  12. Pacientes com histórico de Câncer nos últimos 05 anos ou em tratamento oncológico atual

13. 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.
- d. Disposição para utilizar o tratamento investigacional proposto e seguir os procedimentos previstos na pesquisa

### 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, Hipertensão arterial pulmonar primária);
5. Quadro gripal agudo apresentando pelo menos UM dos critérios abaixo:
  - i. Frequência Respiratória > 28/ min;
  - ii. SaO<sub>2</sub> < 90% ou < 93% em oxigenioterapia nasal a 10 l/ min;
  - iii. PaO<sub>2</sub>/ FIO<sub>2</sub> < 300 mmHg;
6. Pacientes em uso de inibidores da receptação de serotonina: Donepezila, sertralina;
7. Uso das seguintes medicações nos últimos 14 dias:
  - i. Inibidores da Monoamino-Oxidase (IMAO): Fenelzina, Tranilcipromina, Selegilina, Isocarboxazida, moclobemida;
  - ii. Uso de contrastes iodados durante o tratamento até 05 dias após o término;
  - iii. Uso de Agentes anti-retrovirais (Tratamento da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida – AIDS);
8. Pacientes com distúrbios psiquiátricos graves ou depressão maior não controlada ou controlada com algum dos medicamentos proibidos (item acima);
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. Histórico de Cetoacidose diabética ou condição clínica que mantenha acidose metabólica persistente;
12. Procedimento cirúrgico ou uso de contraste planejado 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;
14. Histórico de convulsões no último mês ou quadro convulsivo não controlado;
15. Histórico clínico de Cirrose Hepática ou classificação de Child-Pugh C;
16. Pacientes com doenças neurológicas degenerativas graves conhecidas e/ou doenças mentais graves;
17. Incapacidade do paciente ou representante dar o consentimento ou aderir aos procedimentos propostos no protocolo;
18. Hipersensibilidade e/ou intolerância conhecida a Fluvoxamina, Ivermectina ou Metformina;
19. Incapacidade de tomar medicações orais;
20. Incapacidade ou não disposição em seguir as orientações e procedimentos da 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 discricção. 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 retirado 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 quanto 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 Ivermectina**

Será fornecida para o participante em forma de comprimidos de 06 mg para uso oral.

### **6.2.3 Metformina**

Será fornecida para o participante em forma de comprimidos de Liberação prolongada (XR) de 750 mg para uso oral.

Todos os produtos em investigação serão fornecidos aos pacientes provenientes de empresas aprovadas pela ANVISA e com certificação para produção dos mesmos.

## **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
  
- ◆ Ivermectina:
  - Dose única de 18 mg se peso < 80 kg OU
  - Dose única de 24 mg se peso > 80 kg
  
- ◆ Metformina:
  - Dose de 750 mg duas vezes ao dia por um período de 10 dias, com tomadas sempre às 07 e 19 hs

### **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, 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 Ivermectina**

A dose no dia da randomização será de 18 mg em tomada única se o peso informado do paciente for < 80 kg. Caso peso seja > 80 kg a dose será de 24 mg em tomada única. No caso eventual de paciente com peso < 60 kg a dose será de 12 mg. A medicação deve ser ingerida ao final da visita de randomização.

### **6.3.2.3 Metformina**

A dose no dia da randomização será de 750 mg a ser tomada ao final da visita de randomização, 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)

## **6.4 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.

## **6.5 Alocação de tratamento do estudo**

Cada participante elegível será alocado em 1 dos 4 grupos de tratamento por meio de um sistema remoto de randomização acessível através da internet (IWRS) a saber:

- Fluvoxamina
- Ivermectina
- Metformina

- Placebo (comprimidos sem medicamento)

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 D<sub>10</sub> 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 D<sub>14</sub>. 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<sup>0</sup> 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;
- Uso de contrastes iodados durante o tratamento até 05 dias após o término;
- Uso de Agentes anti-retrovirais (Tratamento da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida – AIDS);
- Sertralina, Donepezila

### **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 em uso de verapamil devem ser observados cuidadosamente pois pode haver incremento na biodisponibilidade sérica de metformina.
- 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 *Ivermectina*

A maioria das reações adversas relatadas em estudos clínicos conduzidos com ivermectina estão relacionadas ao sistema digestivo, geralmente sintomas gastrointestinais de leve intensidade (náuseas, dispepsia, diarreia leve, dor abdominal). Outras reações adversas: tontura, sonolência, vertigem, reações alérgicas cutâneas, as quais podem ocorrer em menos de 1% dos pacientes.

### **7.2.3 Metformina**

A maioria das reações adversas relatadas em estudos clínicos conduzidos com Metformina são os sintomas gastrointestinais, geralmente de leve intensidade (disgeusia, náuseas, dispepsia, diarreia leve, dor abdominal, inapetência). Outras reações adversas: redução da absorção de vitamina B<sub>12</sub> e acidose láctica, ambas muito raras (incidência menor que 1: 10.000).

## 8 PROCEDIMENTOS DO ESTUDO

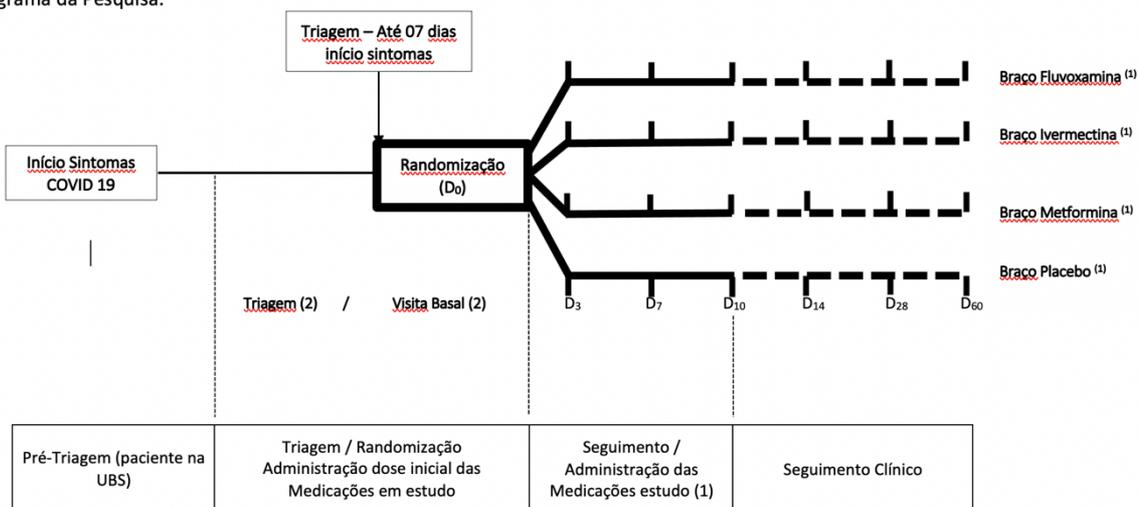
Para um cronograma de avaliações detalhado (com todas as avaliações, visitas e janelas de visita exigidas pelo protocolo) consulte o fluxograma do estudo

### 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 segurança conforme fluxograma abaixo:

Fluxograma da Pesquisa:



1. Tratamento: Fluvoxamina, Ivermectina e Metformina em grupos paralelos pelo período planejado. Interromper se sintomas ou reações adversas.
2. Triagem e Randomização devem ser realizadas na mesma visita. Assegurar que o paciente seja randomizado por ocasião do atendimento.
3. As visitas subsequentes: D<sub>3</sub>, D<sub>7</sub>, D<sub>10</sub>, D<sub>14</sub>, D<sub>28</sub>, D<sub>60</sub> serão realizadas através de contato telefônico. Em qualquer momento visitas extras de segurança poderão ser realizadas. As visitas D<sub>14</sub> e D<sub>28</sub> são consideradas visitas de desfecho para a pesquisa. As visitas D<sub>28</sub> e D<sub>60</sub> são consideradas visitas pós estudo de acompanhamento de complicações tardias relacionadas ao COVID-19 e avaliação eventual de reações adversas tardias aos medicamentos da pesquisa e serão realizadas através de contato telefônico. Não há previsão de visitas presenciais 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.
4. Contato diário por telefone (não assinaladas acima) serão realizadas entre os Dias 1 a 9 de tratamento, à exceção dos dias acima descritos, os quais serão presenciais.

**Tabela 1 – Fluxograma de Procedimentos**

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.

#### **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
- Questionário Eq-5D-5L
- 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 D<sub>3</sub> e V<sub>7</sub> e os procedimentos associados às mesmas (600 pacientes iniciais)
- 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. A medicação alocada através da randomização será entregue ao mesmo, juntamente com os KIT's de SWAB no caso dos 600 primeiros pacientes (SWAB nasofaríngeo associado a coleta de escarro/ saliva para verificação de carga viral) e o mesmo também receberá orientações quanto os contatos telefônicos diários e 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 entre randomização até D<sub>7</sub>.

### **8.2.1 Contatos telefônicos diários (D<sub>2</sub> a D<sub>7</sub>)**

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 Sintomas Gripais da OMS

Para os primeiros 600 pacientes da pesquisa, por ocasião do contato realizado na visita do D<sub>2</sub> e do D<sub>6</sub> o participante será orientado acerca da coleta de SWAB nasofaríngeo ou escarro/ saliva, o qual será realizado pelo próprio participante no dia seguinte (D<sub>3</sub> e D<sub>7</sub>). No Contato telefônico do D<sub>7</sub> 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

### **8.2.2 Visita 3 e 4: D<sub>3</sub> e do D<sub>7</sub> (+ 1 dia)**

Nestas visitas, além dos procedimentos conforme descritos nos contatos telefônicos diários será realizado o SWAB nasofaríngeo ou escarro/ saliva pelo próprio participante. Tal procedimento será realizado para os primeiros 600 pacientes incluídos na pesquisa (aprox. 150 pacientes por braço de tratamento).

Além disto os seguintes procedimentos serão verificados nestas visitas:

- Eventos Adversos
- Medicações Concomitantes
- Questionário de sintomas gripais da OMS
- Sintomas respiratórios
- Desfechos clínicos
- Contabilidade remota do produto em investigação

### **8.2.3 Visita 5 – D<sub>10</sub>**

Um contato telefônico/ mídias sociais é previsto uma avaliação presencial do paciente, a qual é realizada no dia seguinte ao último dia de administração da medicação em investigação. Os seguintes procedimentos estão previstos nesta visita

- Avaliação de EAs/situações especiais
- Registro de medicamentos e procedimentos concomitantes
- Avaliação de desfechos clínicos secundários
- 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

### **8.2.4 Visitas V6(D<sub>14</sub>), V7(D<sub>28</sub>), V8(D<sub>60</sub> – 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 iniciativa do participante). Os seguintes procedimentos serão verificados nestas visitas:

- Registro no IWRS
- Avaliação de eventos adversos
- Avaliação de desfechos clínicos
- Registro de medicamentos e procedimentos concomitantes
- Orientações sobre final dos contatos e término da pesquisa

Na visita D<sub>28</sub> será realizado um questionário EQ-5D-5L através do telefone.

## **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
- Avaliação de EAs/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 D<sub>28</sub>**

A data para avaliação dos desfechos primários e secundários para o estudo é definida como sendo a data da visita D<sub>28</sub>. Faremos acompanhamento telefônico pós visita de desfecho final do estudo (D<sub>28</sub>), 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 D<sub>90</sub> 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 – D<sub>28</sub>), 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 D<sub>28</sub>.

## 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.
- Temperatura.
- Peso e altura (informados pelo paciente)
- 

#### 9.2.1 Frequência cardíaca e pressão arterial

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, durante esta

pesquisa, exceto em situações onde a equipe da pesquisa identifique a necessidade de conhecermos os níveis pressóricos para condutas imediatas

### **9.3 Exame físico**

Não há previsão de realização de exame físico completo por sistemas nesta pesquisa pelos mesmos motivos elencados no item 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 (EQ-5D-5L, 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: ambulatório (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](https://www.who.int/blueprint/priority-diseases/key-action/COVID-19_Treatment_Trial_Design_Master_Protocol_synopsis_Final_18022020.pdf).

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)<sup>102</sup>. 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.

## **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 mesma é excretada no leite materno em pequenas quantidades e portanto não deve ser utilizada por mães que estão amamentando. A ivermectina é considerada medicação de risco “C” em gravidez, não havendo estudos avaliando o seu efeito nesta população. A recomendação de uso é somente sob orientação médica e após a avaliação de riscos/ benefícios. A mesma é excretada em pequena quantidade através do leite materno. A metformina é considerada medicação de risco B em gravidez e é excretada em quantidades mínimas através do leite materno.

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 tratamento<sup>103</sup>. 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.
- Severo: 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 (D<sub>28</sub>).

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 D<sub>28</sub>) ou que for notificada ao investigador até a visita 8 (D<sub>90</sub>), 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);
- Tempo até melhora clínica (até 28 dias), definido como normalização da temperatura, F. respiratória, SaO<sub>2</sub>, 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, ivermectina e metformina permitem concluir que estas medicações não devem ser prescritas 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 relatadas 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. 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 resultado co-primário.

### 12.2 Randomização

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

- a. Fluvoxamina
- b. Ivermectina

- c. Metformina
- d. 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: 1: 1, a qual será bloqueada usando tamanhos de conjuntos variáveis de pacientes.

### 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) Ivermectina; e iii) Metformina, será melhor que o placebo na redução do risco de hospitalização e atendimento em pronto-socorro com permanência de 12 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 alfa = 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. 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 4 abaixo).

**Tabela 4 – 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, Ivermectina, Metformina). 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
<b>0.15</b>	<b>0.075</b>	0.135	0.06	44.4%	409	1636
		<b>0.12</b>	<b>0.045</b>	<b>37.5%</b>	<b>681</b>	<b>2724</b>
		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](http://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) análises de risco concorrentes: essa análise se ajustará à morte como um aumento competitivo para qualquer resultado binário;
- 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:

- a. Idade - hipótese de que pacientes mais jovens beneficiarão mais do que pacientes mais velhos
- b. Sexo - pensamos que as mulheres se beneficiarão mais que os homens.
- c. 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) <b>Primário</b> a) Atendimento em pronto-socorro e permanência em observação > 12 horas b) Hospitalização por complicações do COVID-19	Tratamento com medicações serão melhores do que o placebo	Hospitalização devido ao COVID-19 ou complicações relacionadas  Morte devido ao COVID-19 ou complicações	Regressão de Cox/ Regressão Logística
2) <b>Secundário</b>  Negativação/ redução da carga viral no dia 03e 07 (150 pacientes por estrato)	Tratamento com medicações negativa a carga viral	Negativação 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 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 Metformina 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) <b>Análise de Subgrupos:</b> i) idade (jovens vs idosos)  ii) Sexo (homem vs mulher)  iv) Diabetes	Idosos possuem maior risco complicação  Homens possuem maior risco  Diabetes possui maior risco	Mensuração de risco	Métodos de Regressão com termos de interação apropriados.

v) Hipertensão arterial  vi) Doença renal crônica KDIGO IV ou hemodiálise vii) Doença pulmonar crônica viii) Transplante órgão sólido  ix) Insuficiência cardíaca	Hipertensos possuem maior risco  Doença renal carrega maior risco  Doença pulmonar possui maior risco Transplante possui maior risco  Insuf. Cardíaca carrega maior risco		
4) <b><u>Análises de Sensibilidade</u></b>	Resultados mantêm-se robustos	Desfecho primário e co-primário	
<p>OBSERVAÇÕES IMPORTANTES:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Em todas as análises, os resultados serão expressos como estimativa do efeito (correspondente a 95%) e valores p associados.</li> <li>• A qualidade do ajuste será avaliada examinando os resíduos para as suposições do modelo e teste qui-quadrado de adequação</li> </ul>			

## **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 Mundial<sup>104</sup>, e as orientações do International Council for Harmonization (ICH) para Boas Práticas Clínicas (BCP)<sup>103</sup>, 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 médico 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](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](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](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 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]
- 19 Peiris J., Guan Y., Yuen K. Severe acute respiratory syndrome. *Nat. Med*. 2004;10(12):S88–S97. [PubMed] [Google Scholar]
- 20 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]
- 21 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]
- 22 US CDC Confirmed 2019-nCoV Cases Globally. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/locations-confirmed-cases.html#map> Available at. Acessado em 21 de Março de 2020.
- 23 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.
- 24 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]
- 25 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]
- 26 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]
- 27 Abdirizak F., Lewis R., Chowell G. Evaluating the potential impact of targeted vaccination strategies against severe acute respiratory syndrome coronavirus (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]
- 28 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](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.
- 29 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.
- 30 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.
- 31 Delprat B, Cruzier 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.
- 32 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

- 
- 33 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).
- 34 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
- 35 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.
- 36 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.
- 37 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
- 38 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.
- 39 Yang H, Shen H, Li J, Guo LW. SIGMAR1/Sigma-1 receptor ablation impairs autophagosome clearance. *Autophagy*. 2019;15(9):1539-1557.
- 40 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.
- 41 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.
- 42 Daniel WA, Wojcikowski J. Contribution of lysosomal trapping to the total tissue uptake of psychotropic drugs. *Pharmacol Toxicol*. 1997;80(2):62-68.
- 43 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.
- 44 Kornhuber J, Tripal P, Gulbins E, Muehlbacher M. Functional inhibitors of acid sphingomyelinase (FIASMs). *Handb Exp Pharmacol*. 2013(215):169-186.
- 45 Breiden B, Sandhoff K. Emerging mechanisms of drug-induced phospholipidosis. *Biol Chem*. 2019;401(1):31-46.

- 
- 46 Chan SW. The unfolded protein response in virus infections. *Front Microbiol.* 2014;5:518.
- 47 Jheng JR, Ho JY, Horng JT. ER stress, autophagy, and RNA viruses. *Front Microbiol.* 2014;5:388.
- 48 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.
- 49 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.
- 50 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.
- 51 Manne BK, Denorme F, Middleton EA, et al. Platelet gene expression and function in patients with COVID-19. *Blood.* 2020;136(11):1317-1329.
- 52 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.
- 53 Van den Berg DF, Te Velde AA. Severe COVID-19: NLRP3 Inflammasome Dysregulated. *Front Immunol.* 2020;11:1580.
- 54 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.
- 55 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.
- 56 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.
- 57 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.

- 
- 58 S. C. Atkinson, M. D. Audsley, K. G. Lieu, G. A. Marsh, D. R. Thomas, S. M. Heaton, J. J. Paxman, K. M. Wagstaff, A. M. Buckle, G. W. Moseley, D. A. Jans and N. A. Borg. Recognition by host nuclear transport proteins drives disorder-to-order transition in Hendra virus V. *Scientific Reports*. 8, 358 (2018).
- 59 S. N. Y Yang, S. C. Atkinson, C. Wang, A. Lee, M. A. Bogoyevitch, N. A. Borg and D. A. Jans. The broad spectrum antiviral ivermectin targets the host nuclear transport importin  $\alpha/\beta$  heterodimer. *Antiviral Research*. 177, 104760 (2020).
- 60 V. G.tz, L. Magar, D. Dornfeld, S. Giese, A. Pohlmann, D. H.per, B.-W. Kong, D. A. Jans, M. Beer, O. Haller and M. Schwemmler. Influenza A viruses escape from MxA restriction at the expense of efficient nuclear vRNP import. *Scientific Reports*. 6, 23138 (2016).
- 61 C. Lv, W. Liu, B. Wang, R. Dang, L. Qiu, J. Ren, C. Yan, Z. Yang and X. Wang. Ivermectin inhibits DNA polymerase UL42 of pseudorabies virus entrance into the nucleus and proliferation of the virus in vitro and vivo. *Antiviral Research*. 177, 104760 (2020).
- 62 E. Mastrangelo, M. Pezzullo, T. De Burghgraeve, S. Kaptein, B. Pastorino, K. Dallmeier, X. de Lamballerie, J. Neyts, A. M. Hanson, D. N. Frick, M. Bolognesi and M. Milani. Ivermectin is a potent inhibitor of flavivirus replication specifically targeting NS3 helicase activity: new prospects for an old drug. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 67, 1884-1894 (2012).
- 63 M. Y. F. Tay, J. E. Fraser, W. K. K. Chan, N. J. Moreland, A. P. Rathore, C. Wang, S. G. Vasudevan and D. A. Jans. Nuclear localization of dengue virus (DENV) 1–4 non-structural protein 5; protection against all 4 DENV serotypes by the inhibitor Ivermectin. *Antiviral Research*. 99, 301-306 (2013).
- 64 F. S. Varghese, P. Kaukinen, S. Gl.sker, M. Bespalov, L. Hanski, K. Wennerberg, B. M. Kümmerer and T. Ahola. Discovery of berberine, abamectin and ivermectin as antivirals against chikungunya and other alphaviruses. *Antiviral Research*. 126, 117-124 (2016).
- 65 K. M. Wagstaff, H. Sivakumaran, S. M. Heaton, D. Harrich, D. A. Jans. Ivermectin is a specific inhibitor of importin  $\alpha/\beta$ -mediated nuclear import able to inhibit replication of HIV-1 and dengue virus. *Biochemical Journal*. 443, 851-856 (2012).
- 66 C. R. King, T. M. Tessier, M. J. Dodge, J. B. Weinberg, J. S. Mymryk, Inhibition of Human Adenovirus Replication by the Importin  $\alpha/\beta$  Nuclear Import Inhibitor Ivermectin. *Journal of Virology*. 94, e00710-20 (2020).
- 67 X. Zhang et al., Inhibitory effects of ivermectin on nitric oxide and prostaglandin E2 production in LPS-stimulated RAW 264.7 macrophages. *Int Immunopharmacol*. 9, 354-359 (2009).

- 
- 68 X. Ci et al., Ivermectin exerts anti-inflammatory effect by downregulating the nuclear transcription factor kappa-B and mitogen-activated protein kinase activation pathway. *Fundam Clin Pharmacol.* 23, 449-455 (2009).
- 69 X. Zhang, Y. Song, X. Ci, N. An, Y. Ju, H. Li, X. Wang, C. Han, J. Cui and X. Deng. Ivermectin inhibits LPS-induced production of inflammatory cytokines and improves LPS-induced survival in mice. *Inflamm Res.* 57, 524-529 (2008).
- 70 Carvallo H. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04425850> (2020).
- 71 Shouman W. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04422561> (2020).
- 72 P. Behera et al., <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.10.29.20222661v1.full> (2020).
- 73 A. Elgazzar et al., <https://www.researchsquare.com/article/rs-100956/v2> (2020).
- 74 Robin RC, Alam RF, Saber S, Bhiuyan E, Murshed R, Alam MT. A case series of 100 COVID-19 positive patients treated with combination of ivermectin and doxycycline. *Journal of Bangladesh College of Physicians and Surgeons.* 38, Supp 10-15 (2020).
- 75 Mahmud R. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04523831> (2020).
- 76 M. S. I. Khan, C. R. Debnath, P. N. Nath, M. A. Mahtab, H. Nabeka, S. Matsuda and S. M. F. Akbar. Ivermectin treatment may improve the prognosis of patients with COVID-19. *Archivos de Bronconeumología.* 10.1016/j.arbres.2020.08.007 (2020).
- 77 J. C. Rajter, M. S. Sherman, N. Fatteh, F. Vogel, J. Sacks, J. J. Rajter. Use of ivermectin is associated with lower mortality in hospitalized patients with COVID-19 (ICON study). *Chest.* 10.1016/j.chest.2020.10.009 (2020).
- 78 Hashim HA et al., <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.10.26.20219345v1> (2020).
- 79 M. S. Niaee et al., <https://www.researchsquare.com/article/rs-109670/v1> (2020).
- 80 A. Portmann-Baracco, M. Bryce-Alberti, R. A. Accinelli. Antiviral and anti-inflammatory properties of ivermectin and its potential use in Covid-19. *Arch Broncopneumol.* July 7, doi: 10.1016/j.arbres.2020.06.011 (2020)
- 81 A. Portmann-Baracco, M. Bryce-Alberti, R. A. Accinelli. Antiviral and anti-inflammatory properties of ivermectin and its potential use in Covid-19. *Arch Broncopneumol.* July 7, doi: 10.1016/j.arbres.2020.06.011 (2020)

- 
- 82 J. J. Chamie. <https://www.researchgate.net/publication/344469305> (2020).
- 83 Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, et al. High prevalence of obesity in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) requiring invasive mechanical ventilation. *Obesity* 2020; 28: 1195–99.
- 84 Bosch TA, Steinberger J, Sinaiko AR, et al. Identification of sex-specific thresholds for accumulation of visceral adipose tissue in adults. *Obesity* 2015; 23: 375–82.
- 85 Bray GA. Medical consequences of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2583–89.
- 86 Tufan A, Avanoğlu Güler A, Matucci-Cerinic M. COVID-19, immune system response, hyperinflammation and repurposing antirheumatic drugs. *Turk J Med Sci* 2020; 50: 620–32.
- 87 Blüher M, Fasshauer M, Tschöp A, Kratzsch J, Schön MR, Paschke R. Association of interleukin-6, C-reactive protein, interleukin-10 and adiponectin plasma concentrations with measures of obesity, insulin sensitivity and glucose metabolism. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2005; 113: 534–37.
- 88 Matsiukevich D, Piraino G, Lahni P, et al. Metformin ameliorates gender- and age-dependent hemodynamic instability and myocardial injury in murine hemorrhagic shock. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 2017; 1863: 2680–91.
- 89 Quan H, Zhang H, Wei W, Fang T. Gender-related different effects of a combined therapy of exenatide and metformin on overweight or obesity patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 2016; 30: 686–92.
- 90 Park JW, Lee JH, Park YH, et al. Sex-dependent difference in the effect of metformin on colorectal cancer-specific mortality of diabetic colorectal cancer patients. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 5196–205.
- 91 Chen X, Guo H, Qiu L, Zhang C, Deng Q, Leng Q. Immunomodulatory and Antiviral Activity of Metformin and Its Potential Implications in Treating Coronavirus Disease 2019 and Lung Injury. *Front Immunol.* 2020 Aug 18;11:2056. doi: 10.3389/fimmu.2020.02056.
- 92 Scheen AJ. Metformin and COVID-19: From cellular mechanisms to reduced mortality. *Diabetes Metab.* 2020 Nov;46(6):423-426. doi: 10.1016/j.diabet.2020.07.006.
- 93 Luo P, Qiu L, Liu Y, et al. Metformin treatment was associated with decreased mortality in COVID-19 patients with diabetes in a retrospective analysis. *Am J Trop Med Hyg* 2020; 103: 69–72.

- 
- 94 Cariou B, Hadjadj S, Wargny M, et al. Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes: the CORONADO study. *Diabetologia* 2020; 63: 1500–15.
- 95 Pérez-Belmonte LM, Torres-Peña JD, López-Carmona MD. Mortality and other adverse outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus admitted for COVID-19 in association with glucose-lowering drugs: a nationwide cohort study. *BMC Med.* 2020 Nov 16;18(1):359. doi: 10.1186/s12916-020-01832-2.
- 96 Bramante CT, Ingraham NE, Murray TA. Metformin and risk of mortality in patients hospitalised with COVID-19: a retrospective cohort analysis. *Lancet Health Longevity* 2020 Dec 3, S2666-7568 (20) 30033-7. doi: [https://doi.org/10.1016/S2666-7568\(20\)30033-7](https://doi.org/10.1016/S2666-7568(20)30033-7)
- 97 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.
- 98 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.
- 99 Comissão Nacional de Ética em Pesquisa: Boletim Ética em Pesquisa – Dezembro 2020.  
[http://conselho.saude.gov.br/images/comissoes/conep/img/boletins/BE\\_DEZEMBRO\\_OFICIAL.pdf](http://conselho.saude.gov.br/images/comissoes/conep/img/boletins/BE_DEZEMBRO_OFICIAL.pdf) Acessado em 15 de Dezembro de 2020.
- 100 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.
- 101 Comissão Nacional de Ética em Pesquisa: Boletim Ética em Pesquisa – Dezembro 2020.  
[http://conselho.saude.gov.br/images/comissoes/conep/img/boletins/BE\\_DEZEMBRO\\_OFICIAL.pdf](http://conselho.saude.gov.br/images/comissoes/conep/img/boletins/BE_DEZEMBRO_OFICIAL.pdf) Acessado em 15 de Dezembro de 2020.
- 102 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.
- 103 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.
- 104 World Medical Association Declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects. 2013 Oct